FERNANDA MARIA SILVEIRA SOUTO

Impacto da função visual, da inflamação e do tratamento na qualidade de vida de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa: Oftalmologia

Orientadora: Dra. Joyce Hisae Yamamoto

São Paulo

2022

FERNANDA MARIA SILVEIRA SOUTO

Impacto da função visual, da inflamação e do tratamento na qualidade de vida de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa: Oftalmologia

Orientadora: Dra. Joyce Hisae Yamamoto

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Souto, Fernanda Maria Silveira
Impacto da função visual, da inflamação e do tratamento na qualidade de vida de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda / Fernanda Maria Silveira Souto. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientadora: Joyce Hisae Yamamoto.

Descritores: 1.Síndrome uveomeningoencefálica 2.Pan-uveíte 3.Inflamação 4.Terapêutica 5.Inquéritos e questionários 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-409/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A **Deus** e à **Santa Luzia**, por serem a luz que orienta meu caminho no exercício da minha profissão. Nenhuma conquista seria possível sem fé.

A meus amados pais, **Juliano** e **Riane**, por serem minha inspiração e ensinarem-me que esforço e luta são necessários para chegar onde desejamos e que o sucesso conquista-se com muito trabalho. A meu pai, obrigada por não poupar esforços para me proporcionar a melhor formação e, mais ainda, por ser meu grande exemplo e espelho, com sábios e certeiros conselhos. A minha mãe, agradeço pelo amor, desvelo e dedicação sem medidas, sempre disposta a celebrar as minhas conquistas e impedir que fraquejasse nos momentos mais tortuosos.

A minhas queridas irmãs, **Maria Luisa** e **Maria Júlia**, por serem meu equilíbrio, meu tripé. Minhas melhores amigas e companheiras, obrigada pela paciência nas horas difíceis e por dividirem comigo momentos de ansiedade, incertezas e também de alegrias.

A meu amado esposo, **Ávio**, grande companheiro de vida e incentivador de todos os meus sonhos e projetos. Obrigada pelo amor, carinho, compreensão, paciência, palavras de encorajamento e apoio incondicional nos momentos difíceis. Nas horas mais incertas, suas preciosas palavras de força, otimismo e confiança foram essenciais.

A minha avó **Gilza**, a meus sogros, **Maisa** e **Ávio**, meus cunhados **Priscilla**, **Claudio Jr**, **Leonardo** e **Vitor**, obrigada pela torcida, incentivo e pelas palavras de apoio. A meu lindo afilhado, **Cláudio Neto**, obrigada por trazer a pureza, a alegria e a simplicidade para os meus dias.

AGRADECIMENTOS

À **Dra. Joyce Hisae Yamamoto Takiuti**, exemplo de orientadora para a vida e de médica humana, que durante os anos de especialização e pós-graduação, me ensinou diariamente a buscar o melhor conhecimento com disciplina, rigor científico, método, organização, dedicação, modéstia, respeito e competência. Serei eternamente grata pela sua presença constante em busca da perfeição em todas as atividades, com a humildade, o cuidado e o senso de liderança que lhe são únicos, e lembrarei com carinho dos inestimáveis ensinamentos e da amizade que desenvolvemos nestes anos.

Ao **Dr. Carlos Eduardo Hirata**, pelas inúmeras contribuições e sugestões pertinentes e construtivas durante o desenvolvimento desta tese, e também pelas conversas sempre corteses e ensinamentos de vida que levarei ao longo da minha jornada com muito carinho.

À **Dra. Maria Kiyoko Oyamada**, que, com sua agradável companhia, acompanhou-me pacientemente durante o aprendizado para realização e interpretação dos exames de eletrorretinograma, e pelo constante auxílio e pelo apoio fundamental para desenvolvimento de trabalhos científicos durante esta tese.

Ao **Prof. Dr. Remo Susanna Junior**, Professor Titular da Clínica Oftalmológica do HCFMUSP, por permitir o meu ingresso no serviço de Oftalmologia do HCFMUSP.

Ao **Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, por propiciar meu ingresso no programa de Pós-graduação em Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao **Dr. Sérgio Luis Gianotti Pimentel**, chefe do setor de Retina do HCFMUSP, por todos os aprendizados durante os anos de especialização em Retina e por estimular o meu desenvolvimento acadêmico.

À **Dra. Rosane Silvestre Castro**, à **Dra. Nilza Miguini**, ao **Dr. Mathias Violante Mélega** e ao **Dr. Maurício Nascimento Abjurama**, professores da Universidade

Estadual de Campinas, que, após os anos de residência em Oftalmologia, estimularam-me a alçar novos vôos em busca de uma formação mais completa.

À **Dra. Joselina Luzia Menezes Oliveira**, ao **Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa**, ao **Dr. Roque Pacheco de Almeida** e ao **Dr Luiz Flávio Galvão Gonçalves**, professores da Universidade Federal de Sergipe, que me introduziram na vida acadêmica durante a graduação em Medicina.

Ao **Dr. Mário Ursulino Reis Carvalho (i.m)**, minha referência na oftalmologia em Sergipe, pelas orientações e amizade durante a minha formação e por ser exemplo de conhecimento, competência, dinamismo, produtividade e eficiência.

A **Dra. Viviane Mayumi Sakata** e ao **Dr. Marcelo Mendes Lavezzo**, por terem iniciado os primeiros trabalhos prospectivos sobre a doença de Vogt-Koyanagi-Harada no HCFMUSP, que abriram portas para o estudo de qualidade de vida.

Ao estimado colega **Dr. Ruy Felippe Brito Gonçalves Missaka,** que me acompanha desde a residência na UNICAMP e que, desde o início do seguimento dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada até o desenvolvimento final desta tese, partilhou inúmeras conquistas e amenizou as dificuldades.

À colega **Dra. Priscilla Figueiredo Campos da Nóbrega**, cujo acompanhamento dos pacientes foi fundamental durante o período da pandemia de COVID-19 e tornou-se essencial para a continuidade dos projetos.

Às tecnológas em Oftalmologia, **Smairah Frutuoso Abdallah** e **Cíntia Kanenobu (i.m)**, pelo auxílio na realização dos exames de imagem dos pacientes, com esmero e qualidade impecáveis, e pela companhia agradável nas segundas-feiras.

À **Sra. Regina Ferreira de Almeida**, exemplo de responsabilidade e dedicação à Pós-Graduação, pelas orientações fundamentais durante o processo de obtenção do título de Doutora em Ciências, acompanhadas da sua amizade, carinho, torcida e companhia

Ao estatístico, **Rogério Ruscitto do Prado**, pela disponibilidade e competência, na execução da análise estatística dos dados desta tese de doutorado.

A toda **equipe do Serviço de Oftalmologia** do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, sem a qual este trabalho não seria possível. Em especial, aos meus estimados colegas do ambulatório de Uveítes, que me acompanharam durante os anos de especialização e torceram para o sucesso desta tese.

A todos meus **familiares** e **amigos** que, direta ou indiretamente, contribuíram e torceram para meu crescimento pessoal e profissional.

E, por fim, aos **pacientes**, foco do estudo e objetivo principal desta tese. Espero que o material aqui compilado propicie melhor compreensão da doença e manejo mais eficaz pela comunidade científica, culminando em melhor qualidade de vida a todos os pacientes acometidos.

EPÍGRAFE

"Para tudo há uma ocasião certa;

há um tempo certo para cada propósito debaixo do céu:

tempo de plantar e tempo de arrancar o que se plantou"

Eclesiastes 3

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas xi
Lista de Figuras xiii
Lista de Tabelas xiv
Resumo xvi
Abstract xviii
1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO 1
2 OBJETIVOS 4
2.1 Objetivo geral 5
2.2 Objetivos específicos 5
3 REVISÃO DE LITERATURA 6
3.1 Qualidade de vida 7
3.1.1 Conceitos de saúde, de qualidade vida e de qualidade de vida relacionada à saúde 7
3.1.2 Importância do estudo de qualidade de vida 10
3.1.3 Medidas de estado de saúde 12
3.1.3.1 Instrumentos genéricos 15
3.1.3.1.1 SF-36 16
3.1.3.2 Instrumentos específicos 17
3.1.3.2.1 NEI VFQ-25 18
3.1.4 Estudos de qualidade de vida em uveítes 19
3.2 Medidas da função visual 21
3.2.1 Acuidade visual 22
3.2.2 Sensibilidade ao contraste 23
3.2.3 Campo visual 24
3.2.4 Eletrorretinogramas campo total e multifocal 26
3.2.5 Estudos de função visual em uveítes 27
3.3 A doença de Vogt- Koyanagi- Harada 29
3.3.1 Epidemiologia 29
3.3.2 Etiopatogênese 29

3.3.3 Curso clínico e aspectos histopatológicos 30
3.3.4 Critérios diagnósticos 33
3.3.5 Avaliação multimodal 35
3.3.6 Tratamento 37
3.3.7 Prognóstico visual 39
3.3.8 Inflamação subclínica e progressão da doença 39
4 PACIENTES E MÉTODOS 42
4.1 Pacientes 43
4.2 Avaliações clínica e multimodal 44
4.3 Avaliações da qualidade de vida e da função visual 47
4.4 Definição de sinais de atividade inflamatória clínica e subclínica .. 50
4.5 Períodos de avaliação considerados para estudo 50
4.6 Indivíduos controle 52
4.7 Análise estatística 52
4.8 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa 53
5 RESULTADOS 54
6 DISCUSSÃO 86
7 CONCLUSÕES 102
8 REFERÊNCIAS 105
9 APÊNDICES 132
9.1 Aprovação pelo Comitê de Ética Institucional 133
9.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 138
9.3 Questionário SF-36 142
9.4 Questionário NEI VFQ-25 144
9.5 Publicação: Ocular Immunology and Inflammation em 2019 149
9.6 Publicação: Acta Ophthalmologica 2020 162
9.7 Aceitação para publicação Ocular Immunology and Inflammation em 2022 170

LISTAS

ABREVIATURAS

AFG	Angiografia com fluoresceína
AF	Autofluorescência
AV	Acuidade visual
CCA	Células da câmara anterior
CV	Campo visual
DD	*Dark dots*
DMCI	Diferença mínima clinicamente importante
DMRI	Degeneração macular relacionada à idade
DP	Desvio-padrão
DR	Descolamento de retina
DVKH	Doença de Vogt-Koyanagi-Harada
EC	Espessura da coroide
EPR	Epitélio pigmentado da retina
EQ-5D	*Euro Quality of Life Instrument-5D*
ERG	Eletrorretinograma
ERGct	Eletrorretinograma de campo total
ERGmf	Eletrorretinograma multifocal
ETDRS	*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
FDA	*The Food and Drug Administration*
ICGA	*Indocyanine green angiography* (angiografia com indocianina verde)
IS	Imunossupressão sistêmica não hormonal
ISCEV	*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MAR	*Minimum angle of resolution*
MD	*Mean deviation*

M1	Momento 1
M2	Momento 2
NEI VFQ-25	*National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item*
NVC	Neovascularização de coroide
OCT	*Optical coherence tomography* (tomografia de coerência óptica)
OCT EDI	*Enhanced depth imaging optical coherence tomography* (tomografia de coerência óptica com profundidade de imagem aprimorada)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIO	Pressão intraocular
PRO	*Patient-reported outcome*
PSD	*Pattern standard deviation*
QALY	*Quality-adjusted life-years*
QdV	Qualidade de vida
QRVS	Qualidade de vida relacionada à saúde
SC	Sensibilidade ao contraste
SF- 36	*36-Item Short Form Survey*
SGF	*Sunset glow fundus* (fundo em pôr do sol)
SITA	*Swedish Interactive Threshold Algorithm*
VCM1	*Vision Core Module 1*
WHOQOL	*World Health Organization Quality of Life Assessment*

FIGURAS

Figura 1 - Um modelo de resultados baseado na qualidade de vida relacionada à saúde 11

Figura 2 - Representação gráfica dos escores que apresentaram melhora estatisticamente significante entre os M1 e M2 nos questionários SF-36 (estado geral de saúde) e NEI VFQ-25 (dor ocular, dependência e saúde mental) e os dados que se associaram de maneira significativa com a alteração nesses escores dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP 85

TABELAS

Tabela 1 - Critérios Diagnósticos Revisados da doença de Vogt-Koyanagi-Harada propostos pelo Comitê de Nomenclatura Internacional 34

Tabela 2 - Períodos de avaliação considerados para estudo dos dados obtidos de 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP..... 51

Tabela 3 - Dados sociodemográficos, características clínicas e parâmetros de atividade da doença dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação e durante o período de seguimento, Serviço de Uveítes, HCFMUSP 56

Tabela 4 - Episódios de piora da acuidade visual e dos parâmetros de atividade clínica e subclínica dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP 57

Tabela 5 - Dados relacionados ao tratamento e suas complicações dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação e durante o período de seguimento, Serviço de Uveítes, HCFMUSP 59

Tabela 6 - Resultados dos exames de função visual (acuidade visual, sensibilidade ao contraste, campo visual e eletrorretinogramas campo total e multifocal) dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos 2 momentos de avaliação e dos indivíduos controle, Serviço de Uveítes, HCFMUSP..... 61

Tabela 7 - Resultados dos questionários de qualidade de vida dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação e dos indivíduos controle, Serviço de Uveítes, HCFMUSP 63

Tabela 8 - Resultados (média e desvio padrão) dos escores do questionário SF-36 e associações significantes com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP 66

Tabela 9 - Resultados significantes após análise multivariada (modelo de regressão linear múltipla- teste de *Wald*) dos escores do questionário SF-36 com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP 72

Tabela 10 - Resultados (média e desvio padrão) dos escores do questionário NEI VFQ-25 e associações significantes com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP 76

Tabela 11 - Resultados significantes após análise multivariada (modelo de regressão linear múltipla- teste de *Wald*) dos escores do questionário NEI VFQ-25 com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação. Serviço de Uveítes, HCFMUSP. 82

Tabela 12 - Síntese dos escores que apresentaram melhora estatisticamente significante entre os M1 e M2 nos questionários SF-36 (estado geral de saúde) e NEI VFQ-25 (dor ocular, dependência e saúde mental) e os dados que se associaram de modo significativo com a alteração nos escores dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP 84

RESUMO

Souto FMS. *Impacto da função visual, da inflamação e do tratamento na qualidade de vida de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

OBJETIVO: Avaliar a qualidade de vida (QdV) e seus determinantes relacionados à função visual, inflamação e tratamento em pacientes com DVKH na fase não aguda. **MÉTODOS:** Estudo de coorte prospectivo, no qual foram incluídos 22 pacientes com diagnóstico da DVKH na fase não aguda atendidos na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Todos os pacientes foram acompanhados sistematicamente desde a fase aguda, com avaliações clínicas, de imagem e funcional, em intervalos e tratamento padronizados. Como critério de inclusão, todos os pacientes tinham um seguimento >12 meses desde a fase aguda (DVKH na fase não aguda). Para avaliação da QdV relacionada à saúde geral e visual foram utilizados os questionários de QdV validados em português *36-Item Short Form Survey* (SF-36) e *National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item* (NEI VFQ-25), respectivamente. Os questionários de QdV, a sensibilidade ao contraste (SC), o campo visual (CV) e os eletrorretinogramas campo total (ERGct) e multifocal (ERGmf) foram avaliados em dois momentos com intervalo de 24 meses: entre junho e dezembro de 2017 (M1) e entre junho e dezembro de 2019 (M2). Como grupo controle, foram recrutados 22 indivíduos saudáveis pareados por sexo e idade ao grupo de estudo. **RESULTADOS:** Os 22 pacientes (20 mulheres; 90,9%) apresentaram idade média 35,8 ± 12,4 anos e duração média da doença 42,5± 22,2 meses no M1. Mais pacientes apresentaram fundoscopia moderada/grave no M2 *vs* M1 (p=0,046). Não houve diferença estatística entre os sinais de inflamação clínica e subclínica entre os dois momentos. Seis pacientes (27,3%) utilizaram monoterapia com corticoide sistêmico; em 16 pacientes (72,7%) foi associada imunossupressão sistêmica (IS). O imunossupressor mais utilizado foi a azatioprina (15 pacientes; 68,2%), seguida de micofenolato (oito pacientes; 22,7%). O número de IS foi maior no M2 (p=0,046) e houve mais infecção, como complicação no M2 (p=0,016). A acuidade visual (AV) era 20/20 no pior olho em 14 (63,6%) e 16 (72,7%) pacientes nos M1 e M2, respectivamente. Em relação aos indivíduos controles, os resultados em pacientes foram piores em três domínios (aspecto físico, estado geral da saúde e componente físico) do questionário SF-36 e em seis domínios (saúde geral, dor ocular, limitações nas funções, dependência, saúde mental e escore total) do questionário NEI VFQ-25; destes domínios, quatro permaneceram com resultados piores que os controles no M2. A SC monocular, os parâmetros do CV, do ERGmf e a fase fotópica do ERGct foram piores nos pacientes em ambos os momentos. Observou-se que, no questionário SF-36, todos os domínios, exceto saúde geral, foram impactados negativamente por fatores relacionados ao tratamento com corticoide e/ou IS tanto no M1 como no M2; fatores relacionados à presença de inflamação (células na câmara anterior) impactaram negativamente na capacidade funcional e nos aspectos sociais no M2; fatores relacionados à pior função visual (episódios de piora da AV, *mean deviation* no CV, gravidade do fundo de olho) impactaram negativamente na

capacidade funcional, saúde geral e dor. Em relação ao questionário NEI VFQ-25, todos os domínios, exceto dirigir e saúde mental, foram impactados negativamente pelo tratamento e suas complicações no M1 e/ou no M2; inflamação (reativação da uveíte anterior no 1º ano de doença ou entre M1 e M2) impactou negativamente nos escores saúde geral, visão de perto, dirigir, dor ocular e no escore total, especialmente, no M2; pior função visual (episódios de piora da AV no 1º ano de doença, *mean deviation* e sensibilidade foveal no CV, fundoscopia e despigmentação difusa) impactou negativamente na maioria dos domínios deste questionário. Melhor SC monocular apresentou impacto positivo nos escores visão periférica no M1 e visão de perto no M2 e melhor SC binocular impactou positivamente no escore funcionamento social no M2. Ao se avaliar os resultados dos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 no M2 *vs* M1, houve tendência à estabilidade/melhora dos resultados. Nos escores que apresentaram melhora entre os dois momentos, observou-se que esta se relacionou à ausência de tratamento sistêmico imunossupressor (estado geral da saúde, SF-36) e a sinais de melhor controle inflamatório, melhor função visual e menor necessidade de tratamento local e/ou sistêmico (dor ocular, dependência e saúde mental, NEI VFQ-25). **CONCLUSÕES:** Demonstrou-se que fatores relacionados à inflamação clínica e ao tratamento impactaram negativamente na QdV de pacientes com DVKH na fase não aguda. Dessa forma, este estudo ressalta a importância de se atingir um ponto de equilíbrio entre o benefício do controle inflamatório a longo prazo e o impacto negativo do tratamento sistêmico.

Descritores: Síndrome uveomeningoencefálica; Pan-uveíte; Inflamação; Terapêutica; Inquéritos e questionários; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Souto FMS. *Impact of visual function, inflammation and treatment in the quality of life of patients with non-acute Vogt-Koyanagi-Harada disease* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

OBJECTIVE: To evaluate the quality of life (QoL) and its determinants in relation to visual function, inflammation and treatment of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD) in the non-acute phase. **METHODS:** This was a prospective cohort study that included 22 patients diagnosed with VKHD in the non-acute phase attended at the Ophthalmology Clinic of Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. All patients were systematically followed up from the acute phase, with clinical, imaging and functional assessments at standardized intervals and treatment. As an inclusion criterion, all patients were required to have had > 12 months of follow-up since the acute phase (non-acute VKHD). Questionnaires validated in Portuguese, including the 36-Item Short Form Survey (SF-36) and the National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item (NEI VFQ-25), were respectively used to assess general and visual health QoL. The QoL questionnaires, contrast sensitivity (CS), visual field (VF) and full-field (ffERG) and multifocal (mfERG) electroretinograms were evaluated twice with an interval of 24 months: between June and December 2017 (M1) and between June and December 2019 (M2). As a control group, 22 healthy individuals matched by sex and age to the study group were recruited. **RESULTS:** The 22 patients (20 women; 90.9%) had a mean age of 35.8 ± 12.4 years and mean disease duration of 42.5 ± 22.2 months at M1. More patients had fundoscopy moderate/severe in M2 vs M1 (p=0.046). There were no statistical differences between clinical and subclinical inflammation between the two moments. Six patients (27.3%) used systemic corticosteroid monotherapy; in 16 patients (72.7%) it was associated with systemic immunosuppression (IS). The most widely used immunosuppressant was azathioprine (15 patients; 68.2%), followed by mycophenolate (8 patients; 22.7%). The number of IS was higher in M2 (p=0.046) and there was more infection as a complication in M2 (p=0.016). Visual acuity (VA) was 20/20 in the worst eye in 14 (63.6%) and 16 (72.7%) patients at M1 and M2, respectively. Relative to the control subjects, patient outcomes were worse in three domains (physical aspects, general health status, and the physical component) of the SF-36 questionnaire and in six domains (general health, eye pain, functional limitations, dependence, mental health and total score) of the NEI VFQ-25 questionnaire. Of these domains, four remained with worse results than the controls in M2. Monocular CS, VF, mfERG parameters, and the ffERG photopic phase were worse in patients at both time points than the controls. It was observed that, in the SF-36 questionnaire, all domains except general health were negatively impacted by factors related to treatment with corticosteroids and/or IS in both in M1 and M2. Factors related to the presence of inflammation (cells in the anterior chamber) had a negative impact on functional capacity and social aspects in M2; factors related to impaired visual function (episodes of worsening VA, mean deviation in VF, eye fundus severity) had a negative impact on functional capacity, general health and pain. Regarding the NEI VFQ-25 questionnaire, all domains except driving and mental

health were negatively impacted by the treatment and its complications in M1 and/or M2; inflammation (reactivation of anterior uveitis in the 1st year of disease or between M1 and M2) had a negative impact on general health scores, near vision, driving, eye pain and on the total score, especially in M2; worse visual function (episodes of worsening VA in the 1st year of the disease, mean deviation and foveal sensitivity in the VF, fundoscopy and diffuse depigmentation) had a negative impact on most domains of this questionnaire. Better monocular CS had a positive impact on peripheral vision scores at M1 and on near vision scores at M2, while better binocular CS had a positive impact on social functioning score at M2. When evaluating the results of the SF-36 and NEI VFQ-25 questionnaires at M2 vs. M1, there was a trend towards stability/improvement in the results. In the scores that showed improvement between the two moments, it was observed that this was related to the absence of immunosuppressive systemic treatment (general health status, SF-36) and to signs of better inflammatory control, better visual function, less need for local and/or systemic treatment (eye pain, dependency and mental health, NEI VFQ-25). **CONCLUSIONS:** Factors related to clinical inflammation and treatment were shown to have a negative impact on the QoL of patients with VKHD in the non-acute phase. Thus, this study emphasizes the importance of striking a balance between the benefits of long-term inflammatory control and the negative impact of systemic treatment.

Descriptors: Uveomeningoencephalic syndrome; Panuveits; Inflammation; Therapeutic; Surveys and questionnaires; Quality of life.

1 Introdução e Justificativa do Estudo

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) é uma desordem sistêmica autoimune que afeta tecidos ricos em melanócitos, como os olhos, ouvido interno, meninges e pele em adultos jovens geneticamente susceptíveis [1, 2]. O envolvimento ocular da DVKH apresenta-se, classicamente, em quatro fases, i.e., prodrômica, uveítica aguda, convalescente e crônica recorrente. Recentemente, a doença é agrupada em duas fases, i.e., fase precoce, que inclui as fases prodrômica e uveítica aguda, e a fase tardia, que engloba as fases convalescente e crônica-recorrente [1–5].

O tratamento padrão da DVKH é o uso de corticoterapia oral ou endovenosa em altas doses, com redução lenta por um período mínimo de seis meses [1, 6, 7]. Avanços na avaliação da coroide com a utilização da angiografia com indocianina verde (ICGA) e tomografia de coerência óptica com profundidade de imagem aprimorada (OCT EDI) demonstraram que a inflamação subclínica da coroide persiste por longo período, mesmo após a melhora dos sinais clínicos da doença [8, 9].

Desta forma, apesar do prognóstico visual ser favorável, com mais de 90% dos pacientes evoluindo com acuidade visual (AV) ≥20/25 após um ano da apresentação aguda, alguns autores advogam o uso da terapia imunossupressora não esteroidal precoce aliada à corticoterapia sistêmica em altas doses para não somente minimizar os efeitos adversos da corticoterapia prolongada, mas, sobretudo para reduzir complicações e recorrências associadas à inflamação subclínica persistente [4, 10–14].

A despeito da boa AV na fase não aguda da doença, muitos pacientes queixam-se de distúrbios visuais [15]. Nesse sentido, tornam-se importantes outras avaliações funcionais, como sensibilidade ao contraste (SC), campo visual (CV) e eletrorretinograma (ERG). Em estudo com eletrorretinograma multifocal (ERGmf) demonstrou-se que, após a instituição do tratamento imunossupressor na fase aguda da doença, os pacientes apresentaram rápida recuperação da AV, porém com recuperação da função macular mais lenta e limitada [16].

Também já se evidenciou disfunção retiniana no ERGmf em pacientes com DVKH sem alterações retinianas atróficas e AV normal [15]. Da mesma forma, estudo do CV em pacientes com DVKH demonstrou que parâmetros do CV são comprometidos na doença e que também apresentam recuperação mais lenta do que a AV após a instituição do tratamento [17].

Questionários validados para avaliar a saúde geral, como o *36-Item Short Form Survey* (SF-36), e a saúde visual, como o *National Eye Institute Vision Function Questionnaire* (NEI VFQ-25), ajudam a entender o efeito da doença na qualidade de vida (QdV) dos pacientes e a avaliar a doença sob a perspectiva do paciente. Estes instrumentos permitem avaliar de forma mais abrangente o impacto da doença sobre o cotidiano do paciente, sendo utilizados em diversas doenças oculares, incluindo uveítes e a DVKH [18–22]. Na DVKH, tem-se um único estudo, este do nosso serviço em um grupo distinto de pacientes.

Em nosso grupo de estudo, a fase não aguda da DVKH foi caracterizada pelo tempo mínimo de seguimento de 12 meses desde o início da doença, sem referência à fase da doença. Especula-se que a inflamação subclínica, o tratamento sistêmico intensivo, o longo período de seguimento e as disfunções visuais podem impactar significantemente a QdV dos pacientes com DVKH na fase não aguda, especialmente, se considerarmos que a doença comumente inicia-se em pacientes jovens e em idade economicamente ativa.

Desta forma, o presente estudo foi desenhado para abordar a hipótese de que a inflamação, o tratamento e as alterações na função visual (AV, SC, CV e ERG) podem impactar a QdV de pacientes com DVKH na fase não aguda seguidos prospectivamente desde a fase aguda com avaliações clínica, multimodal e eletrorretinográfica sistemáticas e tratamento protocolado.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a QdV e seus determinantes em pacientes com DVKH na fase não aguda em dois momentos: a primeira avaliação após seguimento mínimo de 12 meses do início da doença e a segunda avaliação com intervalo de 24 meses.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Comparar as respostas aos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 dos pacientes com DVKH na fase não aguda com as respostas de indivíduos controle;

2.2.2 Determinar o impacto da função visual, inflamações clínica e subclínica e tratamento nas respostas aos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 dos pacientes com DVKH na fase não aguda em cada momento, de forma independente;

2.2.3 Comparar as respostas aos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 dos pacientes com DVKH na fase não aguda em dois momentos, com intervalo de 24 meses entre si e relacionar as possíveis mudanças com alterações na função visual, inflamação e tratamento.

3 Revisão da Literatura

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 QUALIDADE DE VIDA

3.1.1 Conceitos de saúde, de qualidade de vida e de qualidade de vida relacionada à saúde

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu saúde, como um completo estado de bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença [23]. Assim, o conceito de saúde remete à completude e a funções apropriadas, com todos os aspectos da vida em funcionamento harmônico e eficiente e não apenas à inexistência de doença [24].

Esta definição de saúde destaca ainda a multidimensionalidade do seu conceito, distingue as saúdes física e mental e enfatiza o *continuum*, que deve ser medido para interpretar o conceito de saúde [25, 26]. No entanto, é digno de nota que esse conceito não é um consenso e há referências que não concordam com a inclusão do bem-estar social na definição de saúde [27, 28]. Patrick e colaboradores, por exemplo, definiram a saúde, como um nível de função individual, no qual a função ótima é julgada em comparação aos parâmetros da sociedade apenas para o bem-estar físico e mental [28].

Já o termo QdV foi usado pela primeira vez nos Estados Unidos da América, após a segunda Guerra Mundial, para retratar que ter uma boa vida significava mais do que segurança financeira. Lyndon B. Johnson declarou, em 1964, que: "Os objetivos não podem ser medidos por meio do balanço dos bancos. Eles só podem ser medidos pela QdV que proporcionam às pessoas".

Desde então, esse termo foi usado em uma ampla gama de contextos, desde ambientais até específicos do sistema de saúde [29]. O conceito de QdV é mais abrangente do que a ideia de saúde e sua definição sempre foi desafiadora [26, 30]. Definições da QdV são diversas, com variabilidade alimentada não somente por perspectivas sociais e individuais, mas também pela ampla quantidade de modelos teóricos e orientações acadêmicas. Em 1982, Baker e Intagliata, ao citarem que havia

tantas definições de QdV quanto o número de pessoas que estudava o assunto, destacaram a falta de concordância entre os estudiosos que almejavam operacionalizar o conceito [31].

Historicamente, há muitas abordagens para alcançar esse objetivo (27,30). Uma dessas abordagens, por exemplo, agrupa a QdV em cinco categorias: vida normal, felicidade/satisfação, realização de objetivos pessoais, utilidade social e capacidade natural [32]. Para cada uma destas categorias, há uma série de definições de QdV possíveis e diversos meios de tentar avaliá-las, o que reforça a falta de consenso [32]. Hornquist e colaboradores definiram a QdV, especialmente, em termos de satisfação das necessidades nos domínios físicos, psicológicos, sociais, materiais e estruturais [33].

Nesse mesmo sentido, Campbell definiu 12 domínios de vida que compõem a QdV: comunidade, educação, vida familiar, amizades, saúde, habitação, casamento, nação, vizinhança, personalidade, padrão de vida e trabalho. Assim, em adição à saúde, há diversos domínios da vida que podem afetar a doença e o tratamento e, por fim, a QdV [25]. Em uma ideia abrangente de QdV, Tartar e colaboradores a conceituaram como um construto multifacetado que engloba as capacidades comportamentais e cognitivas individuais, bem-estar emocional e habilidades na realização de atividades domésticas, vocacionais e sociais. Para muitos autores, o conceito de QdV é, portanto, subjetivo e individual [29, 34, 35].

Embora muitas definições de QdV concentrem-se em julgamentos subjetivos, outros autores argumentam que fatores objetivos devem ser incluídos no conceito de QdV. Os indicadores subjetivos abordariam as experiências de vida, enquanto os objetivos focalizariam nos aspectos que influenciam essas experiências [29, 36, 37]. Landesman, por exemplo, definiu QdV, como a soma de uma série de condições de vida objetivamente mensuráveis, tais como: saúde física, circunstâncias pessoais (riqueza, condições de moradia), relações sociais, atividades funcionais e desejos, além de influências econômicas e sociais.

Para esse autor, o componente subjetivo dessas condições seria o domínio de satisfação pessoal com a vida [38]. De uma maneira muito objetiva e quantitativa, Shaw determinou a seguinte equação para determinar a QdV de um indivíduo: QdV= dons

naturais do paciente X (contribuições do indivíduo feitas à sua casa e família + contribuições da sociedade ao indivíduo) [39]. Ainda que os elementos da equação façam sentido para definir a QdV, é muito questionável se um indivíduo pode ser reduzido a uma simples equação matemática. Ademais, a equação proposta não leva em consideração a avaliação pessoal do paciente em sua QdV e permite que a QdV seja teoricamente zero, fato que é questionável [29]. Por definição da OMS, a QdV refere-se à percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações [40]. Esse conceito de QdV é amplo e abrange a complexidade do construto e inter-relaciona o meio ambiente com aspectos físicos, psicológicos, nível de independência, relações sociais e crenças pessoais [40, 41].

Em relação à qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), também não há consenso quanto a sua definição. Inicialmente, o termo foi usado na literatura para abordar a ideia de medida do *status* de saúde [27]. Hays e Reeve definiram a QVRS como o quão bem uma pessoa está na sua vida e como ela percebe seu bem-estar nos domínios físico, mental e social da saúde [42]. Torrance propôs que o conceito de QVRS estaria diretamente ligado ao de QdV ao sugerir que a QdV é um conceito inclusivo que incorpora todos os fatores que impactam na vida do indivíduo, e a QVRS inclui apenas os fatores que fazem parte da condição de saúde e intervenções médicas desse indivíduo [43].

De forma semelhante, Ebrahim considerou que a QVRS seria composta pelos aspectos relacionados ao bem-estar individual que são influenciados por uma doença ou seu tratamento [44]. Ware e colaboradores delinearam a QVRS como um conceito que abrange as funções física, social e psicológica, o funcionamento no trabalho e a vitalidade [24, 25]. Ambas as definições diferem do conceito de QdV descrito pela OMS ao não incluírem valores pessoais, *status* socioeconômico, ambiente, relações e oportunidades sociais [24, 25, 45]. A definição de QVRS, de certo modo, foca em aspectos da QdV que são diretamente afetados por uma condição de saúde [27, 45]. Já em uma perspectiva econômica, utilizada para calcular os anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-years*- QALY), a QVRS faz referência aos valores atribuídos a diferentes estados de saúde [27].

Muitas vezes a literatura médica usa os termos saúde, QdV e QVRS de modo indiscriminado e sem atentar para a diferença de significado entre eles. A distinção entre saúde e QdV parece evidente, ao se considerar a primeira como parte integrante do conceito da última [27, 32]. A distinção entre a QVRS e os termos saúde e QdV é mais problemática, os conceitos podem se sobrepor e muitas medidas de QVRS, na verdade, estudam a percepção individual do *status* de saúde [27].

Ademais, muitos termos, como bem-estar, felicidade, condições de vida e, sobretudo, satisfação de vida são, equivocadamente, considerados como sinônimos de QdV [29]. A QdV engloba aspectos objetivos e subjetivos, enquanto a satisfação de vida é puramente subjetiva e refere-se ao sentimento individual de felicidade e contentamento em relação à sua vida. Campbell e colaboradores definiram a satisfação de vida como a avaliação das condições gerais da existência de um indivíduo, a partir da comparação entre os objetivos almejados e os que de fato foram alcançados [37]. Dessa forma, a QdV é um termo mais amplo e abrangente, sendo a satisfação de vida um de seus indicadores [29]. A satisfação também pode ser considerada uma consequência/resultado da QdV, no sentido de que o sentimento de satisfação com a vida representa que a pessoa considera que possui QdV [33].

Nesse sentido, também a felicidade e o sentimento de bem-estar resultam da QdV, pois, quando o indivíduo classifica sua vida como possuidora de qualidade, gera-se autoestima e orgulho em relação a sua vida. É preciso atentar, no entanto, que um cenário de confusão pode se estabelecer ao categorizar a satisfação com a vida e a felicidade, como consequências da QdV, tendo em vista que, para alguns autores, estas características podem na prática contribuir para a QdV [29].

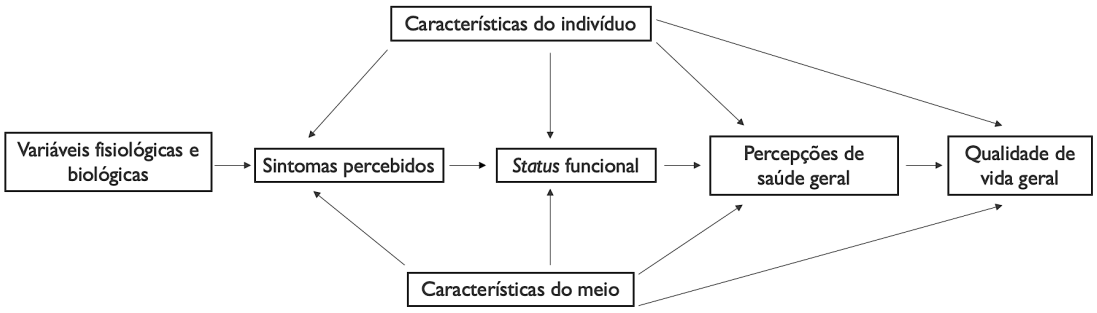
3.1.2 Importância do estudo de qualidade de vida

A definição de QdV ganhou destaque nos cuidados de saúde com a crescente percepção de que o bem-estar dos pacientes é tão importante quanto a cura ou prolongamento da vida. Um dos objetivos dos cuidados da saúde ao instituir um tratamento é melhorar a QdV [29]. Nos últimos anos, houve também um interesse exponencial na avaliação da QdV, como um *outcome* na pesquisa clínica. Em 1973, apenas cinco artigos citavam “qualidade de vida”, como uma palavra-chave no banco

de dados do *Medline*. Após cinco anos, o número de artigos que fazia essa referência era 195 [46].

Além do foco na definição dos termos relacionados à saúde, QdV e QVRS, algumas considerações são importantes para aplicar esses conceitos na prática e na pesquisa clínicas. Seja no dia a dia clínico ou durante a realização de ensaios clínicos, há uma discrepância entre medidas clínicas objetivas e as experiências subjetivas vividas pelos pacientes e um resultado, que é considerado satisfatório pelo médico, pode não ser percebido, como uma evolução significativa pelo paciente. Isso se deve ao fato de que o grau de impacto captado pelo paciente não é determinado apenas pela gravidade de sinais e sintomas, mas também pelas características individuais e pelo ambiente onde vive, como as experiências prévias, expectativas, motivações, suporte social e relacionamento médico-paciente. Todas estas relações são ilustradas no modelo de QVRS proposto por Wilson e col. (**Figura 1**) [47] . Este modelo explica como dois pacientes com o mesmo *status* clínico, baseado em variáveis biológicas, podem apresentar diferentes percepções de saúde geral e QdV.

A medida da QdV pode, portanto, ter importante valor na descrição da gravidade da doença ao destacar uma avaliação de resultado diferente da considerada em medidas clínicas do estado da doença. Não é mais suficiente estabelecer os efeitos biológicos e fisiológicos do tratamento, sem considerar os efeitos na percepção de saúde do paciente. Em outras palavras, o tratamento deve funcionar para ótica do médico e também do paciente [47].



FONTE: Adaptado de Wilson e col. [47]

Figura 1 - Um modelo de resultados baseado na qualidade de vida relacionada à saúde

Os serviços de saúde podem coletar dados sobre o funcionamento de praticamente todos os órgãos do corpo humano. No entanto, nenhum desses dados é capaz de informar a respeito do funcionamento do indivíduo, como um todo. Os indicadores biológicos devem ser complementados com medidas do *status* funcional e considerar como os pacientes encaram a experiência da doença e do tratamento [24].

Nesse contexto, as medidas de desfecho relatadas pelo paciente (*patient-reported outcome-PRO measures*) tornam-se importantes por fornecer, pela perspectiva do paciente, qual a carga imposta pela doença e quais os resultados do tratamento. Dessa forma, o estudo da QdV, ao mensurar as mudanças nas saúdes física, funcional, mental e social, despertou o interesse da comunidade científica, por ser um instrumento com diversas aplicações, tais como: avaliação da percepção individual ou populacional do estado de saúde, avaliação de resultados, efetividade e benefícios de novos programas, intervenções e tratamentos, possibilidade de uso em pesquisas clínicas e análises econômicas que enfocam os custos de tratamento [46, 48, 49].

A QdV possibilita a análise da situação de saúde e as manifestações da doença na vida do indivíduo em sua própria perspectiva (subjetividade), complementando os dados clínicos e objetivos obtidos por meio dos exames clínicos [48]. Em pacientes com doenças crônicas, por exemplo, o estudo da QdV auxilia no entendimento de como dois pacientes com critérios clínicos semelhantes apresentam respostas diferentes a um mesmo tratamento [26].

3.1.3 Medidas de estado de saúde

O desenvolvimento de instrumentos de avaliação da QdV e bem-estar é tarefa mais complexa do que a elaboração de formas de avaliação da mortalidade e morbidade. A criação de métricas para avaliar a QdV sempre foi vista como um desafio por tentar definir critérios psicometricamente válidos a partir de informações subjetivas influenciadas por características temporais, culturais e regionais [41]. Primeiramente, os instrumentos selecionados para avaliação devem refletir o conceito da QdV escolhido. É essencial também incluir a percepção do indivíduo e considerar as diferenças de valores individuais na avaliação da QdV. O terceiro ponto a ser considerado é que, como a QdV é um conceito multidimensional, deve-se ter cuidado

para tentar capturar sua natureza ampla [27, 32]. Assim, tendo em vista esta complexidade, historicamente, observou-se que as políticas em saúde e a própria formação dos profissionais priorizaram o controle da morbimortalidade [41].

Nos últimos anos, no entanto, houve ênfase crescente na busca de ferramentas práticas e padronizadas para avaliar resultados que são importantes do ponto de vista dos pacientes e, assim, considerar o que pode ser feito para melhorar sua QdV [24]. Como consequência, foram desenvolvidas e publicadas uma variedade de instrumentos, questionários e escalas, que almejavam avaliar as manifestações da doença na vida do indivíduo sob sua própria perspectiva (subjetividade) a fim de complementar os dados clínicos que, por serem objetivos, são indicadores escassos para o entendimento dos aspectos funcionais, sociais e emocionais dos indivíduos [45].

Um dos objetivos dos questionários da QdV é medir diferenças na QdV entre os pacientes, ou seja, diferenciar os pacientes com melhor QdV dos que apresentam pior QdV, sendo assim um instrumento discriminativo. Ademais, eles objetivam detectar mudanças na QdV dos pacientes durante o seguimento, sendo, portanto, um instrumento avaliativo [26, 50]. Alguns questionários podem também ter propriedades preditivas, sendo capazes de predizer resultados futuros a partir da análise de determinados perfis de comprometimento de QdV [49]. Os instrumentos para avaliação da QdV variam de acordo com a abordagem e objetivos do estudo. Instrumentos como o *Short-Form Health Survey* (SF-36) para avaliação da QVRS e do *World Health Organization Quality of Life Assessment* (WHOQOL) para avaliação da QdV geral são tentativas de padronização das medidas, permitindo comparação entre estudos e culturas [41, 51].

Os questionários da QdV podem ser aplicados pelo próprio paciente ou por um entrevistador [26]. Sua criação envolve uma série de passos, como a identificação dos conceitos e o desenvolvimento de um quadro conceitual, seguidos da avaliação das propriedades do instrumento criado. A maioria dos questionários é composta por um número de itens ou questões que são agrupados em alguns domínios ou dimensões. Em termos práticos, os domínios são conjuntos de questões agrupadas nos instrumentos de avaliação e que se referem a uma determinada área do comportamento

ou da condição humana, que são o objetivo a ser medido, como os domínios psicológico, econômico, espiritual, social e físico [49].

Duas características fundamentais de um questionário como um instrumento PRO são a unidimensionalidade e a medida dos resultados por meio de um nível de intervalo predefinido. Com a primeira característica, cada item mede apenas um aspecto e, assim, evita que informações significativas percam-se ao misturar dois aspectos em uma única questão. Já com o nível de intervalo predefinido obtido pelos métodos de análise psicométrica, os resultados da soma dos itens não representam uma simples soma algébrica dos escores. A conversão de dados brutos em uma escala com esse tipo de intervalo aumenta a sensibilidade do instrumento ao permitir comparações [50, 52, 53].

Após seu desenvolvimento e para garantir a qualidade, o questionário é testado para garantir a validade, a confiabilidade e a capacidade de detectar mudanças. A validade refere-se à capacidade do instrumento medir adequadamente o conceito que se propôs a estudar. Por sua vez, a confiabilidade mostra que os resultados obtidos com o questionário não são frutos do acaso, podem ser repetidos e testados. Já responsividade refere-se à capacidade do instrumento detectar mudanças nos resultados ao longo do tempo [50, 52, 53].

De acordo com o FDA, *the Food and Drug Administration* americano, os questionários, como uma medida de avaliação dos PRO, precisam documentar seu processo de desenvolvimento realizado com rigor metodológico e suas características psicométricas para garantir sua relevância, confiabilidade de estudar características subjetivas na prática, adequação para a população alvo e objetivos pretendidos [54]. É necessária uma metodologia confiável e estandardizada para criar um instrumento de avaliação de QdV confiável e que permita captar o impacto gerado na QdV dos pacientes de diversas políticas públicas e medidas clínicas adotadas.

O uso de questionários de QdV como PRO, seja na prática diária ou em pesquisas clínicas, suscita também a discussão sobre a interpretação dos escores obtidos. Ainda que a responsividade seja uma das propriedades psicométricas essenciais aos questionários, uma mudança estatisticamente significante em um escore de QdV pode não necessariamente refletir uma alteração clinicamente relevante.

Nesse sentido, o conceito de diferença mínima clinicamente importante (DMCI), definido como a menor diferença na pontuação do domínio de interesse que é percebida como benéfica pelo paciente, é importante para a distinção entre as significâncias estatística e clínica. Ainda que não haja consenso na literatura em relação à metodologia mais adequada para o cálculo da DMCI, os métodos utilizados para esse cálculo podem ser divididos baseados na distribuição e nas âncoras. Os valores da DMCI diferem a depender do questionário utilizado, da população estudada e também da metodologia usada para sua determinação, sendo crescente o interesse em determiná-lo para diversos instrumentos de avaliação da QdV em variadas doenças [55].

3.1.3.1 Instrumentos genéricos

Os instrumentos classificados como genéricos são aplicáveis em uma ampla variedade de populações porque eles medem um vasto espectro de funções relacionadas com a QdV [53]. As medidas genéricas avaliam aspectos que são relevantes a todas as pessoas, não sendo, portanto, específicos de um grupo etário, doença ou tratamento. Eles permitem comparações de um grupo com um modelo populacional ou entre diferentes enfermidades. Assim, é possível, por exemplo, determinar e comparar o efeito de uma intervenção nos diversos aspectos da QdV, ainda que entre diferentes doenças [53].

Ademais, quando os instrumentos genéricos são aplicados a populações saudáveis, um banco de dados normativo é criado e permite a comparação do impacto de uma doença, seja ela crônica ou não, com indivíduos controle saudáveis [50, 53]. A desvantagem de instrumentos genéricos é o fato de que podem não detectar mudanças em aspectos específicos de saúde [45]. Uma das classes dos instrumentos genéricos são os questionários relacionados à saúde, que quantificam a percepção do paciente sobre seu estado de saúde geral. Exemplos de instrumentos genéricos são os questionários SF-36, o *Nottingham Health Survey* (NHP), o *Sickness Impact Profile* (SIP) e o *McMaster Health Index Questionnaire* (MHQ).

As medidas de utilidade são outra classe dos instrumentos genéricos. Elas capturam valores gerais do estado de saúde pela avaliação da preferência individual

para um estado sobre o outro. Na prática clínica, facilitam tomadas de decisão, determinando preferências em um cenário clínico com diversas possibilidades de resultados de tratamento [49]. A grande vantagem de se trabalhar com avaliações de qualidade que se baseiam em medidas de utilidade é que elas permitem a estruturação de árvores de decisão, um elemento fundamental das análises de decisão. Esse tipo de medida também permite o cálculo de QALY, um elemento fundamental das análises econômicas do tipo custo-utilidade [45, 49]. As medidas de utilidade mais comumente utilizadas na literatura são *Euro Quality of Life Instrument-5D* (EQ-5D) e o *Health Utility Index*.

3.1.3.1.1 SF-36

Uma das ferramentas de avaliação de QVRS mais utilizadas em todo o mundo é o instrumento genérico SF-36, publicado, inicialmente em 1993. O questionário está disposto em duas apresentações: uma apresentação padrão para avaliações com período de resposta de quatro semanas e uma apresentação para eventos agudos de saúde e avaliações com período de resposta de uma semana [49, 56].

A estrutura definitiva do SF-36 é dividida em três componentes: 36 itens ou perguntas, divididos em oito escalas correspondentes a cada um dos domínios de QdV e medidas sumárias na forma dos componentes físico e mental. Na versão traduzida e adaptada culturalmente para o Brasil, estes domínios são: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental [57].

Os itens do questionário representam múltiplos indicadores operacionais de saúde, incluindo funções comportamentais, estresse e bem estar, avaliações subjetivas e dados objetivos em uma classificação realizada pelo próprio paciente de seu estado geral de saúde [58]. Os oito domínios foram escolhidos dentre os 40 conceitos presentes no estudo *Medical Outcomes Study* por representarem os conceitos mais frequentemente medidos em pesquisas de saúde e por serem os mais afetados por doenças e tratamentos [58]. Dessa forma, o questionário SF- 36 avalia os comportamentos funcionais e também estados subjetivos do bem estar e a percepção do indivíduo sobre sua saúde.

Uma segunda versão do questionário SF-36 foi desenvolvida para aprimorar alguns aspectos do questionário, como a simplificação das instruções e de itens, melhora do *layout* das questões, inclusão de cinco níveis de resposta (em lugar de dois para as escalas de aspectos físicos e aspectos emocionais e ao invés de seis para as escalas de saúde mental e vitalidade) a fim de simplificar os itens e aprimorar a amplitude e precisão. Estas mudanças melhoraram a comparabilidade com versões traduzidas de outros países [58]. O questionário já foi traduzido e adaptado para o Brasil, tendo suas propriedades psicométricas testadas [57].

O conteúdo do questionário SF-36 é padronizado e há algoritmos para pontuação de seus itens. Estas características garantem a confiabilidade e a validade dos dados do questionário e a comparação dos resultados entre diversos estudos. Após a pontuação de cada item, seguindo uma pontuação predeterminada, uma escala bruta é obtida para cada domínio e depois convertida em uma escala de 0 a 100, na qual um escore mais alto indica melhor estado de saúde para cada domínio avaliado.

O uso do SF-36, como questionário genérico de avaliação da QVRS, possui diversas vantagens. O questionário é versátil e pode ser aplicado como índices discriminativo, avaliativo e preditivo. Além disso, é um questionário curto, com tempo de aplicação que varia entre cinco a dez minutos e pode ser administrado por entrevista ou autoadministrado pelo paciente [56]. A utilidade do questionário SF-36 em avaliar o impacto da doença na QdV está demonstrada em diversos estudos que aplicaram esse questionário em mais de 130 doenças, incluindo diversas doenças oftalmológicas [58].

3.1.3.2 Instrumentos específicos

Os instrumentos específicos de avaliação da QdV são destinados a determinadas doenças, e.g. diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite, a determinadas populações, e.g. crianças, adultos, idosos, ou a determinadas funções, e.g. capacidade funcional ou função sexual [26, 53]. Os instrumentos específicos concentram-se em um ponto relevante de uma doença, população ou função, em particular, e permitem mensurar as mudanças ao longo do tempo e com a modificação de um tratamento, por exemplo.

Por salientar um aspecto específico, estes instrumentos tendem a explorar com mais detalhes uma área de interesse, sendo, portanto, mais responsivos. São instrumentos clinicamente mais sensíveis, porém não permitem comparações entre doenças, populações ou funções distintas e são restritos aos domínios de relevância do aspecto a ser avaliado [53].

A visão é um fenômeno complexo que permite a percepção sensorial do mundo onde se vive e também influencia no bem estar emocional ao permitir a realização de atividades que são essenciais aos funcionamentos físico e social. Nesse sentindo, o uso de instrumentos específicos em casos de doenças oculares é, particularmente, importante para capturar aspectos da QdV que são relevantes do ponto de vista dos pacientes com distúrbios oftalmológicos [59]. Existem diversos questionários desenvolvidos para avaliar a QdV associada à saúde ocular e abordar aspectos direcionados para uma doença ocular específica, como a retinopatia diabética, o melanoma ocular e a catarata [52, 59].

3.2.3.2.1 NEI VFQ-25

O NEI VFQ-25 foi desenvolvido em 2001 para avaliar o impacto da baixa visão ou de doenças oculares crônicas [60]. Ele é um dos PRO mais amplamente utilizados para avaliar o impacto de doenças oculares e seus tratamentos na função relacionada à visão [61]. Esse questionário, desenvolvido em 2001, contém 25 itens agrupados em 12 domínios que avaliam a QdV relacionada à visão no momento da resposta ao questionário, em uma versão reduzida do questionário de 51 questões, o *National Eye Institute Visual Function* [60, 62]. Cada uma das questões é convertida em valores entre zero a cem, com valores maiores indicando melhor resultado. O questionário já foi traduzido e adaptado para o Brasil, tendo suas propriedades psicométricas testadas [63].

O NEI VFQ-25 foi validado em pacientes com degeneração macular relacionada à idade, catarata, retinopatia diabética, glaucoma primário de ângulo aberto, retinite por citomegalovírus, baixa visão e uveítes intermediária e posterior não infecciosas [64]. Em razão da incorporação sistemática das questões relacionadas a múltiplas doenças oculares, o NEI VFQ-25 teoricamente amplia sua adequação de uso para uma ampla série de condições oftalmológicas. Também ao incorporar

intencionalmente *status* subjetivos, assim como o faz o instrumento genérico SF-36, o questionário torna-se mais adequado para avaliar o impacto da visão em um contexto mais amplo [59, 60, 62].

3.1.4 Estudos de qualidade de vida em uveítes

As uveítes podem acometer pessoas de qualquer idade, com maior prevalência em adultos com idade economicamente ativa, sendo responsáveis por cerca de 10 a 15% dos casos de cegueira registrados no Ocidente, o que resulta em importante sobrecarga econômica, social e pessoal [65, 66]. Nesse sentido, a aplicação de questionários validados em pacientes com uveítes de diversas etiologias ajuda a entender o efeito da doença na QdV e a avaliar o impacto da doença sob a perspectiva do paciente. Em 2001, Schiffman e colaboradores publicaram o primeiro estudo que avaliou a função visual e a QdV de pacientes com uveíte, utilizando os questionários SF-36 e NEI VFQ-25 [20].

Desde então, é crescente o interesse sobre o tema e mais de 50 artigos foram publicados sobre a avaliação de QdV nas uveítes. Os questionários mais utilizados para esse fim são o SF-36 para avaliação de QVRS e o NEI VFQ-25 para estudo da QdV relacionada à visão. Alguns estudos também empregam o questionário EQ-5D para análise de custo-utilidade e o *Vision Core Module* 1 (VCM1) para avaliação da QdV relacionada à visão [19, 67–73].

Diversos estudos demonstraram pior QVRS e relacionada à visão em pacientes com uveítes em relação a indivíduos saudáveis ou com outras doenças oculares, como a retinopatia diabética [20, 68, 74–78]. A maioria dos estudos de QdV em uveítes avaliou pacientes com uveítes não infecciosas e demonstrou que o curso crônico da doença possui impacto negativo na QdV [69, 79–81]. Não obstante, há trabalhos realizados com amostras de pacientes com uveítes infecciosas que também apontam o comprometimento da QdV nesse subgrupo [74, 82–87].

Estudos que investigaram pacientes com doenças oculares, dentre elas, as uveítes incluindo a DVKH, já demonstraram que AV <20/40 tem impacto negativo em diversos escores físicos, mentais e visuais nos questionários de QdV [19, 22, 76, 78, 88–90].

Dessa forma, o comprometimento da função visual medido pela AV é um dos principais determinantes da QdV percebida pelos pacientes com uveíte. Também a presença de complicações oculares durante o curso de uveíte associam-se com piores escores no questionário NEI VFQ-25 [84, 90]. Quadros mais leves de uveítes e o controle adequado do processo inflamatório, por sua vez, estão associados a melhores resultados nos questionários de QdV [67, 70, 85]. Nesse sentido, alguns estudos apontam que, tanto o tratamento local como o sistêmico, resultam em melhores escores de QdV [91–95]. Por outro lado, é importante destacar que a literatura enfatiza que o tratamento sistêmico com corticoide e com IS não esteroidal associado a seus efeitos colaterais apresentam impacto negativo nos questionários de QVRS e relacionada à visão, a despeito da melhora dos resultados visuais [20, 69, 76, 96–98].

Em 2019, nosso grupo publicou o primeiro estudo sobre QdV na DVKH, no qual foram avaliados transversalmente 49 pacientes com DVKH na fase não aguda [22]. Nesse estudo, no momento da avaliação, uveíte anterior ativa estava presente em 26 pacientes (53%) e 35 pacientes (71,5%) apresentavam AV ≥ 20/40. Nessa amostra, 33 pacientes (67,4%) apresentaram alguma complicação ocular, e.g., catarata, glaucoma, neovascularização de coroide (NVC), e 14 pacientes (28,5%) já haviam realizado algum procedimento cirúrgico oftalmológico.

Demonstrou-se que piores escores de QdV nos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 estavam associados a aspectos sociodemográficos, e.g., baixa renda mensal e desemprego, pior AV e presença de complicações oculares, e a realização de procedimentos oftalmológicos e tratamento local, e.g., peri ou intraocular, associaram-se a melhores escores no questionário SF-36 [22].

3.2 MEDIDAS DE FUNÇÃO VISUAL

A função visual descreve o quão bem o sistema visual detecta um estímulo alvo. Um teste de função visual é, normalmente, realizado sob condições controladas para detectar um limite de desempenho que represente o funcionamento das vias visuais. Já o funcionamento visual é uma medida ampla, que avalia a capacidade do indivíduo de interagir com o ambiente. Isso representa como a visão é utilizada na realização de atividades de vida diária, como ler, dirigir e reconhecer faces. Caracterizar o funcionamento visual envolve a avaliação de múltiplos e complexos parâmetros das condições de vida real [(99)].

Os conceitos de função e funcionamento visuais estão fortemente interligados e a avaliação de um deles pode fornecer informações úteis sobre o outro. Por exemplo, se um indivíduo apresenta comprometimento da função visual evidenciada pela redução na AV, pode-se inferir que algumas tarefas do funcionamento visual, como a leitura, apresentem deficiências.

Por outro lado, a presença de um funcionamento visual insatisfatório, como dificuldade em descer um lance de escadas, sinaliza que um teste de função visual, como o CV, pode apresentar alterações. No entanto, é importante destacar que, mesmo com a função visual considerada normal, o paciente ainda assim pode apresentar sinais e queixas de comprometimento do funcionamento visual. Avanços na compreensão da anatomia funcional das vias visuais deixam claro que a visão é um sentido multidimensional e que a avaliação isolada de um parâmetro isolado da função visual, como a AV, é inadequada para estabelecer a integridade do sistema visual como um todo [(100)]. Isso ressalta a importância de, sempre que possível, realizar uma avaliação visual abrangente para possibilitar uma melhor compreensão da função e do funcionamento visuais, a fim de aprimorar e individualizar os cuidados destinados a cada paciente [(99)].

3.2.1 Acuidade visual

A avaliação da AV com a tabela de optotipos é a maneira mais comumente utilizada para avaliação da função visual, seja na prática clínica ou em pesquisas científicas. A medida da AV é útil ao rastreamento oftalmológico, realização da refração, decisão de tratamentos, acompanhamento de progressão da doença e como desfecho em estudos [101].

Define-se a AV como a capacidade de resolução espacial do olho ou o menor tamanho de um objeto que o olho determina a certa distância. A AV representa o estado de funcionamento de todo o sistema visual, incluindo as vias ópticas e a função macular, sua mensuração é realizada utilizando tabelas especializadas [102]. Nestas tabelas, optotipos são organizados em linhas em uma sequência decrescente, com os maiores optotipos na porção superior.

Na tabela de *Snellen*, os optotipos são letras maiúsculas lidas a uma distância de seis metros (20 pés) e a AV pode ser medida identificando o ângulo subtendido no olho pelo menor optotipo reconhecido. Nessa tabela, os optotipos formam um ângulo visual de cinco minutos de arco, enquanto cada uma das partes que os constituem subtendem um ângulo de um minuto de arco. Ainda que designada para cálculo da AV em termos angulares, na tabela de Snellen, a mensuração da AV, em geral, baseia-se em uma fração na qual o numerador representa a distância em que se encontra a tabela e o denominador o tamanho da menor linha lida. O recíproco dessa fração equivale ao ângulo em minutos de arco que o traço da letra subtende no olho do paciente e é conhecido, como ângulo mínimo de resolução (*minimum angle of resolution*- MAR) [102].

Ainda que a maioria das tabelas de AV baseiem-se na tabela de *Snellen* e seja um método aceitável para avaliar a AV na clínica, há falhas no *design* da tabela de *Snellen* que precisam ser destacadas. Por exemplo, há uma distribuição não uniforme das letras, com as linhas superiores, que representam as piores AV, contendo uma ou duas letras, e as linhas inferiores de melhor AV podem conter até oito letras. A aferição da AV por linhas não leva em consideração essa diferença. Ademais, falta uma progressão padronizada entre as linhas, no tamanho, na distância e na legibilidade das

letras na mesma linha, o que dificulta a comparação estatística da AV medida pela tabela de *Snellen* em dados científicos [102].

Para superar as deficiências da tabela de *Snellen* e aumentar a reprodutibilidade e o uso em pesquisas científicas, outras tabelas foram desenvolvidas. Exemplos são as tabelas *Bailey-Lovie* e a do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). As AV medidas nessas tabelas podem ser facilmente convertidas em uma notação logarítmica do MAR (logMAR) e são úteis para comparações estatísticas [101, 102].

Idealmente o teste da AV deve fornecer um resultado preciso e reprodutível, sem influência de fatores externos para identificar apenas alterações relacionadas à doença e ao tratamento. No entanto, condições como a iluminação do ambiente onde se realiza o teste e o *design* da tabela podem interferir no resultado final [101].

3.2.2 Sensibilidade ao contraste

O contraste de um alvo quantifica a diferença relativa de luminância entre o alvo e seu plano de fundo. O limite do contraste é o mínimo contraste necessário, para que o alvo seja visto de modo confiável e o inverso desse limite é chamado de sensibilidade. Assim, a SC descreve a habilidade de detectar a menor diferença na luminância entre um objeto e seu plano de fundo [103, 104].

Sabe-se que o tamanho de um objeto influencia o quanto de contraste é necessário para diferenciar esse objeto de seu plano de fundo. Qualquer tamanho de objeto pode ser representado por linhas de espaçamento que ocupam um ângulo visual específico. O número de linhas escuras e claras (ciclos) adjacentes dentro de um ângulo visual é chamado de frequência espacial. Uma alta frequência espacial (maior número de ciclos por grau [*cycles per degree*- cpd]) é exibida, como linhas densamente compactadas e uma baixa frequência espacial é exibida, como linhas esparsamente compactadas. A função da sensibilidade ao contraste representa a relação entre a SC e a frequência espacial [104].

A SC pode ser medida por tabelas compostas de letras de mesmo tamanho com contraste decrescente, como a tabela de *Pelli-Robson*, e esquema de pontuação semelhante ao realizado com a AV [99]. Alternativamente, ela pode ser medida com

tabelas que demonstrem grades apresentadas em diferentes frequências espaciais, como as tabelas de *Vistech* e *Vectorvision*. A aferição da SC deve ser realizada em condições padronizadas de luz. O valor da SC é usualmente expresso em unidades *log* para tornar os valores lineares e permitir a comparação entre eles [99, 103, 104]. A tabela de *Pelli-Robson* é fácil de ser utilizada, mas seus resultados podem ser influenciados pela iluminação da sala, reflexos projetados na tabela, desbotamento de sua imagem e pela capacidade de reconhecimento das letras. As tabelas de grade eliminam o fator da linguagem, mas possuem menor confiabilidade [104].

A medida da SC já se mostrou melhor que a da AV para predizer o desempenho nas atividades de vida diária, pois a SC pode estar alterada nos casos com AV considerada normal [99]. A perda da SC não determina um diagnóstico específico, mas auxilia na identificação da presença de doença ocular e serve, como um guia para o tratamento, tendo em vista que pode detectar pequenas mudanças em um curto período de tempo. O FDA lista a SC, como um *endpoint* de avaliação da função visual, muitos estudos prospectivos usam a SC para complementar informações da função visual fornecidas por outros testes, como AV e CV [99, 104].

3.2.3 Campo visual

Uma função visual eficaz depende também do funcionamento adequado das vias periféricas da visão. Os testes de CV, ou perimetria, permitem a avaliação da função da retina, do nervo óptico e das vias ópticas e fornecem informações adicionais e quantitativas que complementam o estudo da função visual. O estudo do CV é útil em avaliações do impacto de doenças que não afetam só ou diretamente a visão central (região foveal), mas também a visão periférica [101, 105].

As técnicas de perimetria convencional baseiam-se no conceito de medir a diferença de sensibilidade da luminância para um estímulo acromático, utilizando a técnica de incremento progressivo no limiar testado. Assim, elas medem a capacidade do olho detectar, em um certo ponto do teste, um incremento no brilho do estímulo utilizado e determinam o mínimo de luz acrescido, para que esse incremento torne-se perceptível ao olho humano. Em indivíduos saudáveis, a magnitude do limiar de acréscimo varia em função da localização no campo visual de uma maneira previsível

e os principais determinantes da resposta são a iluminação de fundo, a magnitude da mudança na iluminação e o tamanho do estímulo. Na perimetria convencional, tanto a iluminação de fundo como o estímulo são acromáticos, isto é, brancos. Por conta de sua forma característica, a representação da sensibilidade do CV é conhecida como "ilha de visão" [100, 106].

Nos últimos anos, a perimetria automatizada acromática convencional tornou-se o padrão-ouro para a avaliação do CV, em detrimento da perimetria manual de Goldmann. A perimetria convencional, ao utilizar um estímulo acromático, detecta uma resposta não seletiva de células ganglionares da retina (100). Os dois perímetros ou campímetros mais utilizados na literatura e comercialmente disponíveis são o *Humphrey Field Analyzer* (Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemanha) e o *Octopus Perimetry* (Haag-Streit, Köniz, Suíça).

No perímetro *Humphrey,* são várias as estratégias disponíveis para determinar os limiares de sensibilidade: *Full-Threshold* ou limiar total, *FastPac* e *Swedish Interactive Threshold Algorithm* (SITA). A estratégia SITA utiliza mecanismos de inteligência artificial para dinamizar a estimativa dos limiares de sensibilidade, proporcionando testes mais rápidos, sem prejuízo da reprodutibilidade ou da acurácia [107].

Em relação aos programas disponíveis no *Humphrey*, o programa central 30-2 testa 76 pontos nos 30 graus centrais enquanto o programa central 24-2 testa 54 pontos com distância de seis graus entre si nos 24 graus centrais, eliminando pontos periféricos a fim de reduzir o tempo do exame e artefatos. O perímetro *Humphrey* possui um banco de dados de indivíduos normais e os valores limiares normais são dependentes da localização no CV e da idade do paciente. O índice global de desvio-médio (*mean deviation*- MD) é a média ponderada do desvio da sensibilidade média de todos os pontos testados e reflete a sensibilidade global da retina.

Por sua vez, o índice *pattern standard deviation* (PSD) é o desvio-padrão da média dos valores do gráfico numérico do desvio-total e é um indicador de defeitos localizados no campo visual testado. O *visual field index* é um índice que expressa a função visual como uma porcentagem da sensibilidade normal corrigida pela idade, em cujo cálculo os pontos centrais possuem um peso maior [107].

3.2.4 Eletrorretinogramas campo total e multifocal

A eletrofisiologia é uma ferramenta adequada para avaliação objetiva da função retiniana, particularmente, em pacientes que não cooperam com a realização dos exames oftalmológicos e naqueles com uma função visual bastante reduzida. O eletrorretinograma (ERG) é o exame que representa a resposta elétrica da retina em resposta a um curto estímulo luminoso. Diferentemente dos outros exames de avaliação da função visual, que são subjetivos, o ERG permite uma avaliação objetiva da integridade funcional da retina [100, 101]. Em distrofias retinianas e algumas doenças inflamatórias, como a coriorretinopatia *birdshot,* o uso da eletrofisiologia retiniana é de grande auxílio no diagnóstico, decisões terapêuticas e seguimento dos pacientes [101].

O eletrorretinograma de campo total (ERGct) é uma resposta difusa e complexa que resulta do somatório da atividade de vários tipos de células retinianas, neuronais e não neuronais, ao estímulo luminoso. Diferentes estímulos, flashes e padrões permitem uma resposta mais intensa e específica de um determinado tipo de célula. A cúpula de Ganzfeld é usada para iluminar toda a retina de modo uniforme e a resposta de cada olho é registrada individualmente.

Conforme o protocolo da Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*- ISCEV), são realizadas duas fases baseadas no estado adaptativo do olho, a escotópica e fotópica e são registradas cinco respostas: a resposta pura de bastonetes, a resposta combinada de cones e bastonetes, os potenciais oscilatórios, a resposta de cones e o *flicker*. Os dois componentes mais comumente analisados são as ondas *a* e *b*, negativa e positiva, respectivamente. A onda *a* reflete o funcionamento geral dos fotorreceptores na retina externa, enquanto a onda *b* traduz a função das camadas mais internas da retina, incluindo as células bipolares e células de *Muller*, com contribuições das células horizontais e amácrinas.

Os potenciais oscilatórios são pequenas ondas superpostas à fase ascendente da onda *b,* que refletem a atividade decorrente da interação entre células bipolares, amácrinas e ganglionares. Para as ondas obtidas, são calculados a amplitude, a latência

ou o tempo implícito. Os valores obtidos são influenciados por fatores, como dilatação pupilar, opacidade de meios, tipo de eletrodo e uso de medicações sistêmicas, entre outros [108–110]. O ERGct permite também estimar a função da retina periférica, em casos de função foveal central preservada ou ausência de alterações fundoscópicas [109, 110].

O eletrorretinograma multifocal (ERGmf) testa uma área de 25-30º de cada lado da fóvea, sendo útil na avaliação da função macular (sistema de cones). O estímulo utilizado envolve 61 ou 103 hexágonos, que são escalonados, sendo menores no centro do que na periferia. Exibidos em um monitor de vídeo ou tela de *liquid crystal display*- LCD, os flashes dos hexágonos estimulam áreas retinianas em um padrão de reversão de contraste predeterminado (sequência *m* binária). A resposta obtida pela reversão de cada hexágono resulta em uma onda com componente negativo inicial (N1) seguido de um positivo (P1) e formam um mapa topográfico da região macular disposto em anéis concêntricos. Durante a realização do exame, é importante atentar para a posição do olhar do paciente, uma vez que a fixação excêntrica pode falsamente reduzir a resposta nos anéis centrais. O ERGmf permite a avaliação funcional em casos de desordens maculares, em pacientes com queixas visuais e com poucas ou na ausência de anormalidades detectáveis à oftalmoscopia, tais como na retinopatia aguda zonal oculta externa, e em usuários de medicamentos sujeitos à toxicidade, como pelo uso de hidroxicloroquina. Em doenças da retina externa não suficientemente extensas para alterar o resultado do ERGct, o ERGmf é de grande valia para diagnóstico e acompanhamento [16, 109, 111–113].

3.2.5 Estudos de função visual em uveítes

Embora na literatura sejam encontrados estudos sobre a importância da avaliação da função visual no diagnóstico e seguimento de pacientes com uveítes [79, 101, 113–115], poucos estudos correlacionam esses achados com a QdV. De fato, o comprometimento da função visual em pacientes com uveíte, avaliados pela AV, já mostrou um determinante primário da QdV geral e relacionada à visão [19, 76, 78, 89]. Estudos que investigaram pacientes com doenças oftalmológicas, incluindo uveítes,

demonstraram que a AV <20/40 apresenta impacto negativo em escores físicos, mentais e visuais de questionários de QdV [19, 76, 78, 89].

Já em relação à associação de resultados da SC com escores de QdV, Gardiner e colaboradores ao estudarem 132 pacientes com uveítes de diversas etiologias e Murphy e colaboradores ao avaliarem 42 pacientes com uveíte intermediária demonstraram a associação de pior SC e piores respostas no questionário de QdV relacionado à visão, o VCM1 [19, 86]. Estes últimos autores também demonstraram que o pior resultado no CV relacionou-se com o pior resultado no questionário VCM1 [19]. Lee e colaboradores, por sua vez, demonstraram que, em pacientes com glaucoma secundário à uveíte, pior resultado calculado para o desvio total do hemicampo inferior associou-se a pior escore total no questionário NEI VFQ-25 [116]. Já em pacientes com uveítes intermediárias, posteriores e panuveítes não infecciosas, pior valor do MD no CV relacionou-se a pior resultado no questionário NEI VFQ-25 [89].

Mailhac e colaboradores evidenciaram que, em pacientes com coriorretinopatia *birdshot* seguidos prospectivamente ao longo de cinco anos, o aumento dos tempos implícitos no ERGmf associou-se a pior escore total no questionário NEI VFQ-25. Estes autores também demonstraram que exames de função visual, i.e., CV e ERGmf, relacionavam-se entre si, com aumento dos tempos implícitos e redução das amplitudes no ERGmf implicando pior valor da fóvea e do MD no CV, respectivamente [117]. Também Murphy e colaboradores no estudo com 42 pacientes com uveíte intermediária encontraram associações significativas dos resultados dos testes de função visual entre si (e.g., AV, SC, CV e visão de cores), sendo a associação entre AV e SC a de maior proximidade [19].

3.3 DOENÇA DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

A DVKH, inicialmente descrita como síndrome uveomeningoencefálica, é doença sistêmica granulomatosa autoimune, cujo alvo são os tecidos ricos em melanócitos em um indivíduo geneticamente susceptível. Isto explica as principais manifestações da doença: uveíte difusa e bilateral, manifestações neurológicas, auditivas e da pele e anexos [1, 2].

3.3.1 Epidemiologia

Indivíduos adultos jovens, entre 20 e 50 anos, do sexo feminino, melanodérmicos são mais frequentemente afetados. Sua prevalência varia nos países do mundo, sendo mais frequente em países asiáticos e no Oriente Médio [2, 118]. No Japão, ela corresponde entre 7 e 10,1% do total de uveítes [119, 120], na China, 16% [121], na Tailândia, 16 a 22,4% [122, 123], na Arábia Saudita, 19% [124] e no Iraque, 12% [125].

Na Europa, a DVKH é incomum, com a DVKH correspondendo a 0,4% de todas as uveítes na Holanda [126], e 0,8% no Reino Unido [127] e não sendo descrita em países escandinavos, como a Finlândia [128]. No Estados Unidos da América, a DVKH, por sua vez, corresponde entre 1 e 4% de todas as uveítes [129, 130]. No Brasil, a prevalência da DVKH em serviços terciários varia entre 2,5% e 13% [131–133]. No Serviço de Uveítes do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil, a prevalência da DVKH foi 13% em levantamento realizado entre fevereiro e agosto de 2002, e a primeira causa de uveíte não infecciosa [133].

3.3.2 Etiopatogênese

O mecanismo mais conhecido para o desenvolvimento da DVKH é uma agressão autoimune contra antígenos associados aos melanócitos em pacientes geneticamente predispostos, após uma possível infecção viral como gatilho [2, 134]. Achados histopatológicos e de experimentos *in vitro* demonstraram a ação citotóxica

dos linfócitos T CD4+ e T CD8+ contra proteínas associadas aos melanócitos no contexto da molécula de histocompatibilidade classe II [135, 136].

Diversos estudos mostraram que o HLA-DR4 está associado à susceptibilidade para o desenvolvimento da DVKH em diferentes grupos étnicos. Na miscigenada população brasileira, o alelo HLA-DRB1*0405 foi o principal alelo envolvido [137]. Ademais, mecanismos genéticos não relacionados ao HLA, como genes produtores de interleucinas, têm demonstrado associação com o desenvolvimento da DVKH [138]. Células T *helper* secretam citocinas como interferon gama e interleucina 2 que contribuem com alterações patológicas presentes na DVKH, como a presença de inflamação granulomatosa da coroide durante a fase aguda da doença [139].

Na fase aguda da DVKH, há aumento de linfócitos Th1 e Th17 e redução significativa das células T reguladoras [140]. Em estudos recentes, Abu El-Asrar detectou no humor aquoso, com maior frequência, o ligante 13 de quimiocina (CXCL13), um quimioatraente de linfócito B, e propõe que os linfócitos B também são importantes na patogênese da uveíte granulomatosa da DVKH [141].

3.3.3 Curso clínico e aspectos histopatológicos

A DVKH apresenta-se, classicamente, em quatro diferentes fases, i.e., prodrômica, uveítica aguda, convalescente e crônica recorrente [1, 2, 142, 143].

A fase prodrômica tem duração de alguns dias a poucas semanas, e lembra uma infecção viral, com sintomas extraoculares, como cefaleia, meningismo, febre, náuseas, vertigem e distúrbios auditivos [1, 2, 118, 144]. Pode ocorrer pleocitose no líquido cefalorraquidiano (LCR) em mais de 80% dos pacientes [145].

Em seguida, entre três e cinco dias, sobrevém a fase uveítica aguda, que pode durar várias semanas, e na qual os pacientes apresentam redução aguda e bilateral da AV (em até 30% dos pacientes, o envolvimento do olho contralateral pode ocorrer após alguns dias) [1, 2, 118].

A fase uveítica aguda caracteriza-se pelo aparecimento de lesões branco-amareladas na retina profunda e coroide, hiperemia e edema de disco óptico, além de descolamento de retina (DR) exsudativo [1, 2]. A inflamação pode se estender em graus

variados para o segmento anterior, como uma reação granulomatosa com a presença de precipitados ceráticos do tipo *mutton fat* e nódulos de íris. Histopatologicamente, a coroide é difusamente infiltrada por agregados de linfócitos, macrófagos contendo pigmento, células epitelioides e células do epitélio pigmentado da retina (EPR) formando os nódulos de Dalen-Fuchs [146]. Apesar do extenso infiltrado inflamatório celular na coroide na fase aguda da doença, a coriocapilar é poupada. As células inflamatórias também se estendem para à região da *pars* plana, vítreo, corpo ciliar e íris [118, 146].

Após alguns meses da fase uveítica aguda, ocorre a fase convalescente, podendo continuar por meses ou mesmo anos, e que se caracteriza pela despigmentação da pele e anexos, bem como da coroide. Os achados podem incluir vitiligo, alopecia e poliose [1, 2]. No fundo de olho, observa-se o grau variável de despigmentação difusa ou localizada, com áreas de acúmulo de pigmentos focais, em bandas ou nódulos, intercalados com áreas de rarefação do pigmento caracterizando o fundo em pôr do sol ou *sunset glow fundus* (SGF) [147].

Na média periferia, podem estar presentes múltiplas lesões hipopigmentadas, numulares e atróficas. O sinal de Sugiura representa uma despigmentação perilimbar, que ocorre no primeiro mês após o início da uveíte e é observada, sobretudo, em indivíduos japoneses [2]. Histopatologicamente, observamos nessa fase, a presença de infiltrado celular inflamatório não granulomatoso leve a moderado com agregados focais de linfócitos e macrófagos ocasionais. O aspecto pálido e despigmentado da coroide deve-se à perda de grânulos de melanina dos melanócitos coroideanos. O EPR pode assumir uma aparência relativamente normal ou ser focalmente destruído, com as subsequentes adesões coriorretinianas, que correspondem às lesões numulares encontradas na média periferia [146].

Entre 17% e 79% dos pacientes podem progredir para a recorrência ou à cronicidade, havendo a interrupção da fase de convalescença [1, 148, 149]. A fase crônica recorrente desenvolve-se entre 6 e 9 meses após o início da doença e, clinicamente, ocorre recorrência da uveíte anterior, sendo menos comum a ocorrência de alterações inflamatórias no segmento posterior, como DR exsudativo e edema do disco óptico [1, 118, 150].

Embora a recorrência ocorra, sobretudo, no segmento anterior, estudos recentes mostram que existe inflamação subclínica da coroide, com agressão persistente aos melanócitos coroidais, observada na ICGA e na tomografia de coerência óptica (OCT) [8, 151, 152]. Esta fase também se caracteriza pelas complicações da DVKH, a saber: proliferação do EPR, fibrose sub-retiniana (8%), membrana neovascular sub-retiniana (11%), catarata (42%), glaucoma (27%), sinéquias posteriores (31,8%), assim como ceratopatia em faixa (3,6%) [1, 145, 153]. O número de recorrências da inflamação e a duração da DVKH relacionam-se com a frequência das complicações [145]. A redução rápida do corticoide pode ser um dos fatores relacionados à maior taxa de recorrência [7].

Em estudo retrospectivo realizado no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, no período entre 1997 e 2013, incluindo 29 pacientes com DVKH, observou-se que 79% dos casos apresentavam curso crônico recorrente, apesar do tratamento precoce com corticoterapia em altas doses [148]. Histopatologicamente, a fase crônica recorrente é caracterizada, por um infiltrado difuso granulomatoso da úvea semelhante ao da fase aguda, porém, menos proeminente. Diferentemente do observado nas outras fases, ocorre o envolvimento da coriocapilar. Adesões coriorretinianas, com atrofia e/ou proliferação do EPR, são comuns nessa fase e o EPR hiperplásico pode se organizar e formar áreas de fibrose sub-retiniana. Também podem ser observadas a degeneração de fotorreceptores e a gliose [146].

Embora a DVKH seja classicamente descrita como uma doença quadrifásica (fases prodrômica, uveítica aguda, convalescente e crônica-recorrente), alguns estudos introduziram o conceito de que, na verdade, haveria a fase precoce, que inclui as fases prodrômica e uveítica aguda, e a fase tardia, que englobaria as fases convalescente e crônica-recorrente [3–5, 154, 155].

Esta definição baseia-se na aparência clínica da DVKH e não em uma classificação temporal. Na fase precoce, também chamada de aguda ou *initial-onset acute*, a doença é caracterizada pela presença de DR seroso, associado ou não à inflamação da câmara anterior e do vítreo, combinados com sintomas e sinais neurológicos (i.e., zumbido, disacusia, vertigem, meningismo e pleocitose no LCR). Já a fase tardia, também chamada de subaguda, crônica ou crônico-recorrente, seria

caracterizada por uveíte anterior crônica ou panuveíte com nódulos coroideanos de Dalen-Fuchs, despigmentação retiniana (SGF) e alterações cutâneas (i.e., alopecia, poliose e vitiligo) [3–5].

Sakata e colaboradores demonstraram inflamação subclínica da coroide em 100% dos olhos mesmo após os 6 meses iniciais da doença sugerindo que muitos olhos classificados em uma fase convalescente da doença apresentam inflamação crônica e, portanto, deveriam ser reclassificados, como na fase crônica recorrente [156].

3.3.4 Critérios diagnósticos

O diagnóstico da DVKH é essencialmente clínico. Não há exame laboratorial ou complementar que seja específico para seu diagnóstico [2].

Em 2001, o Comitê Internacional de Nomenclatura propôs os Critérios Diagnósticos Revisados (*Revised Diagnostic Criteria for VKH disease*, RDC), com o intuito de aprimorar o diagnóstico da DVKH [143]. A DVKH foi categorizada em completa, incompleta ou provável, com base na presença ou não de manifestações extraoculares (**Tabela 1**). Dois estudos nacionais demonstraram a aplicabilidade desses critérios na população brasileira [157, 158]. Mais recentemente, em 2021, o grupo de padronização de nomenclatura em uveíte estabeleceu os critérios de classificação da DVKH, permitindo uma maior especificidade, porém com menor sensibilidade [155].

Tabela 1 - Critérios Diagnósticos Revisados da doença de Vogt-Koyanagi-Harada propostos pelo Comitê de Nomenclatura Internacional [143]

1. Ausência de história de trauma penetrante ocular ou cirurgia intraocular prévios ao início da uveíte.
2. Ausência de evidências clínicas ou laboratoriais sugestivas de outras doenças oculares.
3. Envolvimento ocular bilateral (a ou b devem estar presentes, dependendo do estágio da doença, quando o paciente for examinado):
   a. Manifestações precoces da doença:
      I. Evidência de coroidite difusa (com ou sem uveíte anterior, reação inflamatória vítrea ou hiperemia do disco óptico), que pode se manifestar como (A) áreas focais de líquido sub-retiniano, ou (B) descolamentos de retina exsudativos extensos.
      II. Se achados fundoscópicos insuficientes, ambos devem estar presentes:
         A. Angiografia com fluoresceína, mostrando atraso focal na perfusão da coroide, múltiplas áreas de extravasamento (*pinpoints*), áreas placoides grandes de hiperfluorescência/acúmulo de fluido sub-retiniano e impregnação do nervo óptico;
         B. Ultrassonografia revelando espessamento difuso da coroide sem evidência de esclerite posterior.
   b. Manifestações tardias da doença:
      I. História sugestiva da presença prévia dos achados precoces descritos no item 3a e tanto II quanto III ou múltiplos sinais de III descritos abaixo:
      II. Despigmentação ocular: tanto (A) *sunset glow fundus* ou (B) sinal de Sugiura.
      III. Outros sinais oculares incluindo: (A) cicatrizes coriorretinianas despigmentadas numulares, ou (B) grumos e/ou migração do epitélio pigmentado da retina, ou (C) uveíte anterior crônica ou recorrente.
4. Achados neurológicos/auditivos (que podem resolver com a evolução da doença):
   a. Meningismo (mal-estar, febre, cefaleia, náusea, dor abdominal, rigidez de nuca ou lombalgia, ou uma combinação destes fatores). Notar que a cefaleia, isoladamente, não é suficiente para preencher a definição de meningismo.
   b. Zumbido
   c. Pleocitose no liquido cefalorraquidiano
5. Manifestações cutâneas (não precedendo o início da doença ocular ou as manifestações do sistema nervoso central):
   a. Alopecia, ou
   b. Poliose, ou
   c. Vitiligo.

DVKH completa: os critérios de 1 e 5 devem estar presentes

DVKH incompleta: os critérios de 1 e 3 e tanto 4 ou 5 devem estar presentes

DVKH provável (doença ocular isolada): os critérios de 1 a 3 devem estar presentes

3.3.5 Avaliação multimodal

Na DVKH, a análise multimodal, que inclui exames, como a autofluorescência (AF), AFG, ICGA e OCT de domínio espectral, mostrou-se útil para o diagnóstico da doença em casos iniciais, em apresentações atípicas e no diagnóstico diferencial com outras coroidopatias serosas [8, 159–161]. A análise integrada desses exames de imagem do segmento posterior adicionou novos parâmetros para detecção e quantificação da inflamação, permitindo melhor monitoramento da atividade da doença e avaliação da eficácia do tratamento na DVKH [4, 8, 156, 162].

A AFG é um exame bastante útil na caracterização da fase aguda da DVKH e auxilia no diagnóstico diferencial com outras condições [2, 142, 151]. Com a inflamação ativa na fase aguda da doença, aparecem os clássicos pontos hiperfluorescentes que podem corresponder a alterações focais do EPR (*pinpoints*). Estes pontos de hiperfluorescência coincidem com áreas de coroidite e, ao longo do exame, gradualmente aumentam de tamanho e impregnam o espaço sub-retiniano subjacente com acúmulo de contraste. A presença e a extensão dos *pinpoints* pode ser usada como parâmetro para avaliar a eficácia do tratamento inicial instituído com corticosteroides [151, 163]. Extravasamento de contraste pelo disco óptico pode estar presente em quase 70% dos pacientes na fase aguda da doença. A AGF também revela um atraso na perfusão coroideana, causando hipofluorescência de algumas áreas circunscritas mal perfundidas [142, 151]. Em alguns casos, é possível observar áreas de hipofluorescência linear, sobretudo, em razão da presença de dobras de coroide. Já nas fases de convalescença e crônico-recorrente da DVKH, a AFG demonstra múltiplos pontos hiperfluorescentes por defeito em janela entremeados com áreas de hipofluorescência por bloqueio secundários a lesões do EPR, com aspecto do fundo em “sal e pimenta” [151, 163]. NVC, fibrose sub-retiniana, anastomoses retinocoroidais e a neovascularização do disco óptico também podem estar presentes na fase crônica [2, 163]. Áreas de extravasamento perivascular não fazem parte dos critérios diagnósticos da DVKH e são descritas em porcentagens variadas na literatura, tanto nas fases aguda e crônica da doença [142, 163].

A ICGA permite a avaliação da vasculatura e do estroma da coroide. Como o evento inflamatório inicial começa no estroma da coroide, a ICGA é um método

importante para detectar a inflamação coroideana [4, 8, 162, 164]. Na fase aguda da doença, os sinais mais característicos à ICGA são o atraso na perfusão da coroide nos primeiros 2 a 3 minutos após a injeção do contraste e hiperfluorescência difusa na fase intermediária com esvaecimento dos grandes vasos da coroide (*fuzzy vessels*), em razão do extravasamento por meio do estroma da coroide.

O sinal mais facilmente detectável na fase intermediária do exame são os numerosos *dark dots* (DD), pontos hipofluorescentes uniformemente distribuídos que, gradualmente, se tornam isofluorescentes na fase tardia e que podem representar granulomas da coroide. Na ICGA, pode haver hiperfluorescência do disco óptico que, quando presente, parece indicar maior gravidade da doença [8, 165, 166]. Pontos hiperfluorescentes espalhados (*starry sky)*, podem ser observados na fase tardia do exame em 51% dos olhos e parecem estar relacionados à doença de longa duração e à ligação extensa das moléculas de indocianina verde em áreas onde as lesões focais granulomatosas desenvolvem-se [166]. Em resposta ao tratamento inicial com corticosteroides, as mudanças na permeabilidade vascular da coroide (*fuzzy vessels* e hiperfluorescência) tendem a desaparecer em oito semanas, refletindo rapidamente uma resposta ao tratamento inicial com corticosteroide em altas doses. Já os DD, sinal mais facilmente detectado na ICGA, tendem a desaparecer em quatro meses [8, 151, 165].

Na fase aguda da DVKH, o OCT evidencia DR seroso multifocal com espaços císticos e estruturas membranáceas contínuas à zona elipsoide. Ishihara e colaboradores descreveram que, em 45% dos olhos examinados, a separação das camadas da retina era visível, acima da linha dos segmentos interno e externo dos fotorreceptores, próximos aos espaços cistóides que envolviam a fóvea. Todos os achados anormais foram observados abaixo da linha que representa a membrana limitante externa, isto é, na camada externa dos fotorreceptores [167].

Os septos presentes parecem ser constituídos por material inflamatório como fibrina, que adquire um aspecto granular até seu desaparecimento em resposta ao tratamento com corticosteroide. Estes septos podem ser responsáveis pelo acúmulo multilobular de contraste observado na AFG [168]. Recentemente, essas alterações tomográficas foram melhor interpretadas e revisadas como descolamento bacilar de retina [169]. Outros achados tomográficos descritos na fase aguda são edema

intrarretiniano, dobras ou estriações da coroide (ondulações do EPR) e pontos hiperrefletivos da coroide, entre outros [168].

Recentemente, nosso grupo demonstrou, em pacientes com DVKH, a presença do padrão de *fingerprint* já descrita em outras doenças inflamatórias [170]. Já na fase não aguda da DVKH, são observadas alterações da retina externa e do EPR que coincidem com as alterações histopatológicas, tais como acúmulos das células do EPR e dano às junções do segmento interno/externo dos fotorreceptores. Nas regiões de SGF, a arquitetura retiniana é normal, mas há afilamento do complexo membrana de Bruch/EPR nas regiões de atrofia e espessamento, nas regiões de cicatrizes pigmentadas [159].

Na OCT EDI, vários estudos demonstraram o espessamento difuso da coroide na fase uveítica aguda com progressivo retorno à normalidade, como resposta ao tratamento sistêmico com corticosteroide [171]. A coroide é mais fina nos pacientes que se encontram na fase convalescente, com doença de longa duração e também naqueles com sinais clínicos do SGF [162].

Durante o desenvolvimento desta tese, realizou-se estudo para avaliar as possíveis associações de medidas funcionais (CV e ERGmf) e estruturais (OCT) em amostra de pacientes incluídos neste projeto. Observou-se que, na fase não aguda da DVKH, zona elipsoide fragmentada e menor espessura da retina central no OCT têm relação com parâmetros alterados do ERGmf e do CV, mesmo em pacientes com boa AV. (**Apêndice**)

3.3.6 Tratamento

O tratamento da DVKH na fase uveítica aguda consiste em corticoterapia sistêmica em altas doses de início precoce com o objetivo principal de controlar a inflamação presente no estroma da coroide. O tratamento com corticoide pode ser realizado por via oral (1 a 1,5 mg/kg/dia) ou por via endovenosa (pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por 3 dias), seguido de corticoide via oral com redução lenta e gradual da dose por um período mínimo de seis meses. Corticosteroides tópicos em combinação com midriáticos/ ciclopégicos são utilizados para o tratamento da inflamação do segmento anterior, quando presente [1, 4, 7].

Vários estudos demonstraram a importância do tratamento precoce com corticosteroide na dose adequada, encurtando o tempo da doença, diminuindo a evolução para cronicidade e a frequência de complicações oculares, incluindo atrofia peridiscal e SGF [172–175]. A presença de complicações como a atrofia peripapilar mostrou ser um marcador de disfunção retiniana mais grave em avaliação realizada com ERGmf [15, 176].

O uso de imunossupressão sistêmica não esteroidal (IS) era classicamente indicado em casos refratários/ intolerantes ao uso dos corticosteroides [1, 177]. No entanto, com o melhor entendimento de que a coroidite subclínica permanece ativa em olhos aparentemente quiescentes, alguns autores defendem que essa abordagem clássica da DVKH na fase aguda é inadequada para controle da inflamação da coroide. Conforme esses autores, sinais de doença crônica, como SGF, são considerados uma consequência do tratamento inadequado e vistos como um desfecho evitável em pacientes com DVKH, caso haja a instituição de um tratamento mais agressivo na fase aguda [4, 10, 12, 14].

Ademais, Sakata e colaboradores, em estudo retrospectivo, reportaram uma alta taxa de recorrência clínica nos pacientes com DVKH tratados com altas doses de corticóide administrados em até 30 dias do aparecimento dos sintomas e com redução lenta da dose. Em sua amostra, 79% dos pacientes progrediram para doença crônico-recorrente e 38% desenvolveram fibrose sub-retiniana [148]. Além disso, sabe-se que a IS possui importante efeito poupador de corticoide, reduzindo diversos efeitos colaterais associados à corticoterapia prolongada e em altas doses [177].

Assim, literatura recente preconiza o uso precoce de IS aliada a corticoterapia sistêmica em altas doses, como tratamento a ser instituído em pacientes com DVKH, a fim de alcançar melhor controle da inflamação subclínica e persistente da coroide, de reduzir complicações e recorrências, de melhorar os resultados visuais e de minimizar os efeitos adversos da corticoterapia [4, 10–14].

3.3.7 Prognóstico visual

O prognóstico visual da DVKH é considerado favorável com o tratamento precoce, adequado e prolongado, em mais de 90% dos pacientes evoluem com AV ≥ 20/25, após um ano do início da doença [156, 178].

Inúmeros fatores vêm sendo descritos como indicativos de pior prognóstico: *a)* Fatores relacionados ao tratamento: maior intervalo entre o início da doença e início do tratamento [179]; duração do tratamento menor que 6 meses e/ou rápida redução da dose [7, 179]; dose inadequada (doses baixas de corticoide) [172, 173]; *b)* Fatores relacionados ao paciente: a idade na apresentação da doença é um fator prognóstico controverso, uma vez que alguns autores apontam a maior idade como condição associada a pior prognóstico [145, 172] e outros consideram a menor idade [180, 181]; presença de HLA- DRB1*0405/0410 [182]; *c)* Fatores relacionados à doença: pior AV inicial e/ou no 1º mês [145, 172]; presença de complicações na apresentação, como extensa alteração pigmentar secundárias à inflamação e descolamento seroso prévios [145, 181]; maior número de recorrências, com efeitos deletérios da inflamação e do tratamento intensivo [145].

No entanto, apesar do bom prognóstico visual descrito, mais de 50% dos pacientes evoluem para a fase crônica da doença e mais de 50% dos olhos com DVKH desenvolvem alguma complicação [145, 148]. Ademais, apesar da boa AV, alguns pacientes ainda apresentam queixas visuais e evidências de disfunção retiniana [139, 183–186]. É importante, portanto, o estudo de outras medidas funcionais, como ERG e CV, para entender o impacto da DVKH na função visual [15].

3.3.8 Inflamação subclínica e progressão da doença

A abordagem da inflamação somente com aspectos clínicos, como presença de células na câmara anterior (CCA) e desfecho funcional baseado somente na AV parecem não ser suficientes em pacientes com DVKH [15, 145, 187].

A DVKH era considerada “curada” para aqueles pacientes que se encontravam no estágio convalescente da doença. No entanto, estudos demonstram progressão da doença mesmo em casos sem doença clínica detectável, ou seja, aparentemente

quiescentes. As principais evidências dessa progressão são a despigmentação progressiva do *fundus* mesmo em pacientes sem atividade clínica persistente óbvia [147], piora da AV em pacientes aparentemente "curados" e clinicamente sem atividade de doença [179] e presença de células inflamatórias na coroide de pacientes (*post mortem)* nas fases crônica e convalescente da DVKH [146].

Ademais, mesmo quando há resolução da inflamação aguda e boa recuperação da AV, alguns pacientes ainda apresentam disfunção retiniana subclínica, conforme medido pelo ERGmf e ERGct [15, 16, 156].

Na ausência de achados clínicos de inflamação (e.g. CCA), denomina-se inflamação subclínica a inflamação detectada por meio da propedêutica armada, usualmente, ICGA e OCT EDI, especialmente, na fase não aguda da DVKH, quando os sinais clínicos são discretos ou ausentes. Os avanços nos exames de imagem da coroide possibilitaram uma melhor identificação de sinais subclínicos sugestivos da vasculopatia da coroide, quantificação da atividade inflamatória e sua monitorização com a instituição e eventuais modificações do tratamento [4, 8, 162, 167, 171, 188]. Herbort e colaboradores destacam que a ICGA é método de escolha para melhor avaliar e monitorizar a inflamação, mesmo que subclínica, do estroma da coroide, que é o sítio primário do processo inflamatório na DVKH [4].

A ICGA é capaz de detectar as recorrências subclínicas que ocorrem durante a redução da terapia sistêmica e a inflamação coroideana oculta que ocorre concomitantemente à reativação do segmento anterior sem aparente reativação posterior [164, 187]. Dentre os sinais observados na ICGA, os DD são os sinais angiográficos mais constantes e facilmente evidenciáveis, permitindo uma avaliação semiquantitativa da atividade inflamatória e possibilitando a monitorização da atividade subclínica da coroide durante o curso da doença [8, 151, 152, 164, 187, 189].

A variação da espessura da coroide (EC) na fase não aguda da DVKH pode preceder ou ser concomitante a uma reativação da doença, sendo uma avaliação não invasiva e quantitativa para acessar a inflamação da coroide durante o seguimento [9, 162]. Sakata e colaboradores demonstram que, em pacientes seguidos desde a fase aguda da doença com um protocolo de tratamento predefinido, 29% dos olhos apresentaram piora nos parâmetros do ERGct entre os 12º e 24º meses de seguimento.

Nesses olhos a EC subfoveal no 1º mês era maior e houve mais flutuações na EC em relação ao grupo com ERG estável.

Assim, a despeito da expressiva melhora da AV, a inflamação subclínica detectada, como um aumento na EC, pode se relacionar com a piora da função visual [156]. É importante destacar que a EC é proporcional ao curso do tratamento e ao tempo de doença, mas as mudanças nos valores ocorrem em geral de modo mais lento ao longo do tempo, sendo um parâmetro mais confiável para acompanhamento da DVKH a longo prazo. Em curto prazo, a ICGA parece mais apropriada para seguimento e melhor detecção dos sinais de recorrência subclínica de inflamação da coroide [4].

4 Pacientes e Métodos

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

Trata-se de estudo de coorte prospectivo no qual foram incluídos 22 pacientes (amostragem por conveniência) com diagnóstico da DVKH na fase não aguda, atendidos na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Os pacientes incluídos fazem parte de estudo prospectivo (CapPesq 0496-11), no qual o seguimento é realizado desde a fase aguda da doença, de modo integrado, com avaliações clínica, de imagem e funcional sistemáticas, em intervalos padronizados e o tratamento segue protocolo predefinido.

Os pacientes incluídos foram seguidos desde a fase aguda da doença por um período mínimo de 12 meses e o termo DVKH na fase não aguda foi utilizado para expressar esse período mínimo de seguimento. Nesse estudo, os questionários de QdV, SC, CV foram avaliados em dois momentos: entre junho e dezembro de 2017 e entre junho e dezembro de 2019, definidos como momento 1 (M1) e momento 2 (M2), respectivamente. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi apresentado e obtido de todos os pacientes, antes da inclusão (**Apêndices**).

Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de DVKH, conforme os Critérios Diagnósticos Revisados, propostos pelo Comitê de Nomenclatura Internacional, já expostos anteriormente [143]; participantes do estudo prospectivo (CapPesq 0496-11), desde a fase aguda da doença, com seguimento mínimo de 12 meses; disponibilidade de colaboração para realização de exames e para visitas programadas.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com outras causas de uveítes infecciosas ou não infecciosas diferentes da DVKH que possam ser compatíveis com o quadro clínico apresentado; condições que prejudiquem a realização do eletrorretinograma, i.e., opacidades de meios que impeçam a avaliação do segmento

posterior, midríase inadequada (<7 mm, de acordo com os critérios estabelecidos pela ISCEV) e erros de refração superiores a cinco dioptrias.

Na fase aguda da doença, seguindo o protocolo de tratamento predefinido, todos os pacientes foram submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona, na dose de 1 g/dia, por via endovenosa, durante três dias, seguida de prednisona oral 1 mg/kg/dia. A fase inicial do tratamento foi realizada sob regime de internação hospitalar na Enfermaria da Clínica Oftalmológica do HCFMUSP. Procedeu-se com redução lenta da prednisona oral, no tempo mínimo de seis meses. Após a pulsoterapia, seis pacientes fizeram uso apenas de prednisona oral (grupo 1), enquanto 16 pacientes fizeram uso de IS e seis deles iniciaram uso após os primeiros quatro meses de doença (grupo 2) e dez pacientes iniciaram o uso dentro dos primeiros quatro meses de doença (grupo 3).

4.2 AVALIAÇÕES CLÍNICA E MULTIMODAL

Como parte da avaliação integrada no estudo prospectivo no qual se incluíam, avaliações periódicas e sistemáticas eram realizadas em todos os pacientes e consistiam de exame clínico e exames de imagens do segmento posterior (retinografia de fundo colorida, ICGA, AFG e EDI-OCT) realizados no momento do diagnóstico, nos meses um, três e seis e com intervalos trimestrais até o 2º ano e, em seguida, semestralmente. Pacientes também realizavam ERGct e ERGmf no momento do diagnóstico, nos meses um e seis e, em seguida, semestralmente.

Cada exame ocular incluía a melhor AV corrigida com refração com a tabela de *Snellen*, biomicroscopia de segmento anterior e de segmento posterior, tonometria de aplanação e oftalmoscopia binocular indireta. Durante o seguimento, a atividade clínica do segmento anterior foi realizada sempre na mesma lâmpada de fenda. Feixe luminoso na intensidade máxima, medindo 1x1 mm, obliquamente posicionado (entre 45º e 60º), na magnificação de 16X foi utilizado. A quantificação da celularidade foi baseada nas Normas do Grupo de Trabalho para Padronização da Nomenclatura em Uveítes (*SUN Working Group*) [(190)].

Todos os exames da avaliação multimodal foram realizados por um mesmo tecnólogo, seguindo protocolo predeterminado. Alterações do segmento posterior foram anotadas e documentadas com retinografias padronizadas, incluindo fotografias digitalizadas do polo posterior, centralizadas na mácula, e no disco óptico e abrangendo a média periferia ao fotografar o fundo nas quatro posições cardinais do olhar e nas quatro posições intermediárias.

As retinografias foram realizadas com retinógrafo acoplado ao sistema de digitalização de fotografias com iluminação, intensidade de *flash* e luminosidade de fundo padronizadas (Retinógrafo, TRC 50-X, TOPCON Inc, Tóquio, Japão; sistema de digitalização Imagenet, 50X, Imagenet *Systems*, TOPCON Inc, Tóquio, Japão). Foram observadas as alterações do EPR, como a presença de acúmulo de pigmento e lesões numulares e também áreas de atrofia coriorretiniana (presentes em, ao menos, três quadrantes), atrofia peripapilar (razão em relação ao disco óptico ≥ 1) [15], presença de fibrose sub-retiniana (peripapilar ou em outros locais) e despigmentação difusa do fundo de olho (SGF). As alterações do fundo de olho foram classificadas, conforme proposta de Da Silva e colaboradores em leve, moderada e grave [176].

Os exames de AGF e ICGA foram realizados no oftalmoscópio confocal de varredura a *laser* Spectralis HRA+OCT *system*® (Heidelberg *Engineering*, Heidelberg, Alemanha). As ICGAs foram feitas, após a injeção endovenosa de 12,5 mg de indocianina verde diluída em 1 ml de água destilada (Ophthalmos, São Paulo, SP, Brasil), seguida de *flush* de 7,5 ml de soro fisiológico 0,9%. Procedeu-se à filmagem dos 20 segundos iniciais, após a observação da chegada do contraste aos vasos da coroide, iniciando-se o exame, preferencialmente, pelo pior olho. Em seguida, retinografias centradas no polo posterior foram realizadas em ambos os olhos até 2 minutos. Após este período, iniciou-se a avaliação da periferia, sendo a primeira imagem centrada no nervo óptico, seguida pelas quatro posições cardinais do olhar e quatro posições intermediárias. Esta sequência (polo posterior e periferias) foram repetidas mais duas vezes, entre 5 e 10 minutos, e entre 10 e 15 minutos. A quantificação dos DD foi baseada na graduação inflamatória para uveítes (do inglês, ASUWOG ou *Angiography Scoring for Uveitis Working Group*) proposta por Tugal-Tutkun e colaboradores com algumas modificações [191]. Por meio deste escore, os DD foram quantificados em numerosos e esparsos. Assim, se esparsos no polo posterior,

atribuiu-se a pontuação 1 e, se numerosos, a pontuação 2. Já para os quatro quadrantes periféricos, atribuiu-se a pontuação 1 para cada quadrante, se os DD fossem esparsos; e pontuação 1,5 para cada quadrante, se os DD fossem numerosos.

Desse modo, a pontuação máxima seria 8, considerando numerosos DD no polo posterior (pontuação 2), em cada um dos quatro quadrantes (pontuação 1,5 + 1,5 + 1,5 + 1,5 = 6). Além disso, caso houvesse discreta piora do número dos DD, sem configurar mudança de pontuação, atribuía-se uma pontuação 0,25 a mais ou a menos, dependendo da alteração para menos ou para mais. Assim, a pontuação máxima seria 8,25.

Após o término do exame de ICGA, foi realizada AGF por meio da infusão de 2,5 ml de fluoresceína sódica a 20% (Ophthalmos, São Paulo, Brasil). Após a chegada do contraste aos vasos da retina, procedeu-se à filmagem dos 20 segundos iniciais, iniciando-se, preferencialmente, pelo pior olho. Em seguida, imagens centradas na mácula foram realizadas até 2 minutos. A documentação da periferia seguiu a mesma sequência utilizada na ICGA, sendo realizadas, porém, somente duas séries da periferia. Imagens centradas na mácula de ambos os olhos foram realizadas aos 5, 10 e 15 minutos. Na fase não aguda, foram avaliados os seguintes aspectos da AGF: a presença de hiperfluorescência por defeito em janela, por impregnação e por extravasamento, assim como hipofluorescência por bloqueio e não perfusão.

As tomografias de coerência óptica de domínio espectral (OCT *spectral domain*) foram feitas com o Spectralis HRA+OCT *system*® (Heidelberg *Engineering*, Heidelberg, Alemanha). As imagens foram adquiridas utilizando o *software eye-tracking* para alinhamento automático dos olhos (TruTrack; Heidelberg *Engineering*). O software pontua a qualidade do sinal da imagem em uma escala de pobre (0 dB) até excelente (40 dB).

Um índice de qualidade de, ao menos, 20 dB foi requerido para avaliação das imagens. As varreduras (*scans*) maculares de 20ºx20º consistiram em 25 B-*scans* ao longo dos planos horizontal e vertical centrados na fóvea, com uma distância de, aproximadamente, 245 µm entre as linhas dos *scans* com o sistema automatizado de filtragem ajustado em 25 (*automated averaging system*, ART 25), de modo a amplificar o sinal e reduzir os ruídos dentro do sistema. Também um *scan* de alta

resolução cobrindo uma área de 30º (6mm) na orientação horizontal e centrado na fóvea foi adquirido e denominado de seção. As imagens foram avaliadas no modo branco em preto (*white-on-black*). Além disso, foi realizada também a OCT EDI, para se avaliar a estrutura e a EC subfoveal com a varredura (*scan*) de seção horizontal. Para a medida da EC subfoveal, os limites considerados foram a linha do EPR na região subfoveal e a interface coroide-esclera no *scan* horizontal de seção da OCT EDI [192].

4.3 AVALIAÇÕES DA QUALIDADE DE VIDA E DA FUNÇÃO VISUAL

Os instrumentos para avaliação da QdV relacionada à saúde geral e visual foram administrados pelo pesquisador responsável, Dra Fernanda Maria Silveira Souto, em entrevista presencial. Os questionários foram aplicados antes do exame ocular para reduzir a influência de achados clínicos nas respostas dos pacientes. Para avaliação da QdV relacionada à saúde geral e visual, foram utilizados os questionários validados em português SF-36 e NEI VFQ-25, respectivamente [57, 63] (**Apêndices**).

O questionário **SF-36** afere a qualidade de vida em relação à saúde geral, a partir da análise de oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Cada domínio varia de 0 a 100 pontos e quanto mais alto o resultado melhor a condição de saúde. Os componentes do questionário foram também agrupados no *Mental Component Score* e no *Physical Component Score* [51, 56, 57].

O questionário **NEI VFQ-25** é composto por 25 perguntas objetivas que avaliam 12 dimensões específicas da QdV relacionada à função visual: saúde geral, visão geral, dor ocular, atividades de perto, atividades de longe, funcionamento social relacionado à visão, saúde mental, dificuldade cotidiana, dependência dos outros, dirigir, visão de cores e visão periférica. Inicialmente, é calculado um escore de modo global, com pontuação única. Pontuação mais alta é dada a pacientes com melhor funcionalidade visual e representa o percentual da normalidade que o paciente em questão tem. Em seguida, itens dentro de cada subescala são analisados conjuntamente para gerar escores, que se referem aos 12 domínios específicos. Os escores em ambas

as situações variam entre 0 e 100, e escores mais altos representam melhor função [60, 63].

A AV foi avaliada sempre com a mesma tabela de *Snellen*, na mesma sala, com a mesma iluminação e a uma distância de 6 metros (20 pés). O teste foi realizado monocularmente. Episódio de piora da AV foi considerado como redução maior que uma linha na tabela de *Snellen* após, pelo menos, seis meses do início do quadro. A AV medida foi convertida em notação logarítmica do MAR (logMAR).

A SC foi avaliada com a tabela de *Pelli-Robson* que consiste em 16 trios de letras com contraste decrescente. Cada um destes trios é equivalente a uma unidade logMAR. A SC do paciente é indicada pelo último trio de letras do qual tenham sido acertadas, pelo menos, duas das três letras apresentadas. A análise do resultado é realizada em escala logarítmica, de acordo com as especificações do fabricante. A tabela é exposta ao paciente com um metro de distância, sob iluminação controlada com adição de +0,75 dioptria esférica à sua melhor correção refracional para longe. O teste foi realizado primeiro monocularmente, com o olho contralateral ocluído e, em seguida, com ambos os olhos abertos para avaliação binocular.

O ERGct foi realizado no sistema RETIport e cúpula de estimulação de Ganzfeld (RETIportsystem- Roland *Consult, Eletrophysiological Diagnostic Systems*, Brandenburgo, Alemanha). Estes exames foram realizados binocularmente, com dilatação pupilar máxima (≥ 7 mm). A captação da resposta foi realizada com eletrodos corneanos do tipo ERG-jet (*Universe* SA, La Chaux-de-Fons, Suíça) e com eletrodos de cúpula, posicionados de acordo com as diretrizes da ISCEV e impedância < 5 kOms [108].

Os pacientes foram adaptados ao escuro por 30 minutos, para a fase escotópica (resposta escotópica, escotópica máxima e potencial oscilatório) e, ao claro, por 10 minutos para a fase fotópica (resposta fotópica e *flicker* de 30 hertz (Hz)). Para cada fase, foi registrada a onda promediada de oito estímulos sequenciais. Como alguns parâmetros do ERGct não são normalmente distribuídos, o valor mediano foi utilizado para definir os valores de referência, dentro do intervalo de confiança de 95% [108].

O ERGmf foi realizado após o ERGct no sistema RETIscan (Roland *Consult, Eletrophysiological Diagnostic Systems*, Brandenburgo, Alemanha), seguindo

diretrizes da ISCEV [111]. Os testes foram realizados monocularmente, com os mesmos eletrodos utilizados para o ERGct. O alvo de fixação precisava estar bem visível com a melhor correção refracional para cada olho e os pacientes eram orientados a fixar o olhar na cruz vermelha localizada, no centro da tela.

O conjunto de estímulos consistia em 61 hexágonos escalonados com um fator de distorção e excentricidade de 4.0 exibidos aleatoriamente em um monitor de tubo de raios catódicos a uma distância de 26cm e ângulo visual de 30º. A luminância do estímulo foi modulada entre preto (0 cd/m^2) e branca (200 cd/m^2), de acordo com a sequência *m* binária. As gravações foram amplificadas e filtradas automaticamente. Quando havia artefatos decorrentes da movimentação da cabeça, do piscar e do desacoplamento das lentes de contato o exame era repetido.

As respostas mensuradas foram ajustadas para a média da densidade regional por área em nV/deg^2 para refletir corretamente o tamanho angular de cada hexágono da tela de estímulo na retina. A amplitude das ondas P1 e N1 e os tempos implícitos de P1 e N1 foram medidos, conforme recomendações da ISCEV [111].

O CV foi realizado com estratégia 24-2 SITA Standard no perímetro Humphrey® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, EUA; modelo HFA II 750) com estímulo de tamanho III Goldman apresentados em um plano de fundo com luminância de 100 cd/m^2 (31,5 apostilb). A estratégia 24-2 foi a escolhida por avaliar a área bastante semelhante à área avaliada no ERGmf. O exame era realizado sem a dilatação pupilar, monocularmente, e com a melhor correção refracional. Para a inclusão no estudo, os pacientes deviam apresentar CV confiáveis definidos como índices de perda de fixação, falsos positivos e falsos negativos menores que 20%. Os valores do MD e da fóvea foram analisados em decibéis (dB).

4.4 DEFINIÇÃO DE SINAIS DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA CLÍNICA E SUBCLÍNICA

O curso da DVKH foi caracterizado pela presença de sinais clínicos e subclínicos da inflamação desde o início do seguimento, na fase aguda da doença. Os sinais clínicos de inflamação considerados foram: a presença de CCA ≥ 1+ de acordo com as Normas do Grupo de Trabalho para Padronização da Nomenclatura em Uveítes (*SUN Working* Group) [190] após, pelo menos, três meses do início do quadro; a presença de edema macular pela OCT ou AFG após, pelo menos, seis meses do início do quadro e a presença de NVC em atividade, cujo diagnóstico baseou-se no conjunto de achados de biomicroscopia de fundo (DR seroso com ou sem hemorragia), angiográficos (hiperfluorescência precoce com extravasamento tardio) e/ou tomográficos (área hiperrefletiva acima do EPR associada a fluido intrarretiniano, aumento da espessura da retina e/ou descolamento seroso da retina).

Os sinais subclínicos de inflamação foram definidos, como aqueles observados em exames de imagem de segmento posterior, com análise comparativa entre exames subsequentes do mesmo paciente. Os sinais subclínicos de inflamação considerados foram: a presença de hiperfluorescência do disco óptico e extravasamento perivascular na AFG após, pelo menos, seis meses do início do quadro; a presença de DD, o valor do escore de DD, conforme já descrito anteriormente e seus episódios de piora após, pelo menos, seis meses do início do quadro; o valor da EC subfoveal e seus episódios de piora (aumento ≥30% em exames consecutivos após, pelo menos, seis meses do início do quadro).

4.5 PERÍODOS DE AVALIAÇÃO CONSIDERADOS PARA ESTUDO

A **Tabela 2** apresenta os dados e parâmetros analisados e os períodos considerados para nosso estudo. Todos os dados e parâmetros foram avaliados nos dois momentos definidos no estudo, com intervalo de 24 meses (M1 e M2). Durante o seguimento, desde a fase aguda até a avaliação no M2 do presente estudo, foram

analisados dados clínicos, parâmetros relacionados à atividade da doença, AV e dados do tratamento. Durante o seguimento, os episódios de piora da AV e dos sinais clínicos (CCA, edema macular e atividade de NVC) e subclínicos de inflamação (DD e EC) foram considerados em número de eventos/ano para períodos de avaliação predefinidos. Os seguintes períodos foram considerados: até o primeiro ano de doença (excluindo os três primeiros meses para CCA e os seis primeiros meses para AV, DD e EC) e entre os M1 e M2 de avaliação.

Tabela 2 - Períodos de avaliação considerados para estudo dos dados obtidos de 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

	M1	**M2**	**Durante o seguimento**	**Episódios de piora**	
				Até 1º ano	**Entre M1- M2**
Dados sociodemográficos	X	X			
Dados clínicos	X	X	X		
Parâmetros de atividade da doença					
Clínicos					
Células na câmara anterior	X	X	X	X	X
Edema macular	X	X	X	X	X
Membrana neovascular	X	X	X	X	X
Subclínicos					
Dark dots	X	X	X	X	X
Espessura da coroide	X	X	X	X	X
Hiperfluorescência de disco óptico	X	X	X		
Extravasamento perivascular	X	X	X		
Tratamento	X	X	X		
Exames de função visual					
AV	X	X	X	X	X
Sensibilidade ao contraste	X	X			
Campo visual	X	X			
Eletrorretinogramas campo total e multifocal	X	X			
Questionários de qualidade de vida	X	X			

4.6 INDIVÍDUOS CONTROLE

Para a formação do grupo controle, 22 indivíduos saudáveis, pareados por sexo e idade ao grupo do estudo, foram recrutados entre acompanhantes de pacientes e funcionários voluntários do HCFMUSP. Todos os indivíduos do grupo-controle foram submetidos à avaliação oftalmológica completa, aos questionários de QdV e aos exames de ERGct, ERGmf, CV e SC, seguindo os mesmos padrões dos pacientes incluídos no estudo. Os critérios de inclusão foram indivíduos apresentando idade pareada com o respectivo paciente do grupo em estudo com desvio de ± 5 anos, AV corrigida de 20/20 e refração dentro de três dioptrias esféricas e duas dioptrias cilíndricas, pressão intraocular menor que 21 mmHg, aspecto fundoscópico sem alterações anatômicas, ausência de doença ocular prévia e/ou doenças sistêmicas que comprometam a saúde ocular, boa colaboração para a realização dos exames. Um CV normal foi definido como valores de PSD dentro do limite de 95% da normalidade, ausência de *clusters* de, pelo menos, três pontos com p<5% no gráfico do *Pattern Deviation* e *Glaucoma Hemifield Test* (GHT), dentro dos limites da normalidade. O TCLE foi apresentado e obtido de todos os indivíduos controle, antes da inclusão (**Apêndices**).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística descritiva foi utilizada para descrever as características sociodemográficas e dados clínicos, com os dados apresentados em médias e desvio-padrão (DP). As características sociodemográficas e clínicas, escores dos questionários de QdV SF-36 e NEI VFQ-25 e dados de função visual (SC, CV, ERGct e ERGmf) dos pacientes obtidos nos M1 e M2 foram comparados entre si utilizando os testes de McNemar e Wilcoxon pareado. As associações entre os escores dos domínios dos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 com dados sociodemográficos, dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual foram estudadas. Para itens analisados por olhos, o pior olho foi escolhido para análise.

O teste *Mann-Whitney* foi usado para variáveis contínuas e a correlação de Spearman foi usada para correlações. O Teste de *Kruskal-Wallis* foi usado para comparar os escores dos questionários com itens que possuíam três ou mais grupos. O Teste de *Dunn* foi utilizado como teste de comparação múltipla *post hoc*. Modelos de regressão linear múltipla com distribuição normal e função de ligação logarítmica foram ajustados para explicar a relação entre o domínio do questionário de QdV e os fatores identificados, como significativos na análise univariada (teste de *Wald*). Nesse modelo logarítmico, os coeficientes, de acordo com seu sinal, representam um aumento ou uma diminuição no valor do escore do questionário. Para estudo das modificações sofridas entre os dois momentos de avaliação, os escores dos questionários foram classificados, como melhora, inalterado ou piora, considerando uma diferença mínima de 5 pontos entre os resultados do M2 em relação ao M1.(50,64) Comparação dos dados que se modificaram entre os M1 e M2 com os escores que apresentaram alterações significativas entre os dois momentos dos questionários foi realizada com o teste de razão de verossimilhança. Um valor de $p<0,05$ foi considerado como estatisticamente significante. A análise estatística foi realizada com *software* comercial (SPPS, ver 12.0; SPSS, Chicago, IL).

4.8 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição (CapPesq 2.289.034 e adendo CapPesq 3.620.295), em consoante à Declaração de Helsinki (**Apêndices**).

5 Resultados

5 RESULTADOS

Os 22 pacientes (20 mulheres; 90,9%) com DVKH na fase não aguda incluídos no estudo apresentaram idade média 35,8± 12,4 e 37,9± 12,3 anos no M1 e no M2, respectivamente. A duração média da doença foi 42,5± 22,2 meses no M1 (variando entre 12 e 79 meses). A **Tabela 3** apresenta os dados sociodemográficos, as características clínicas e os parâmetros de atividade clínica e subclínica dos pacientes nos dois momentos de avaliação. Observa-se que os pacientes apresentaram maior peso no M2 em relação ao M1 (p=0,042), com porcentagens semelhantes de comorbidades sistêmicas nos dois momentos (p>0,99). Não houve diferença entre a presença de complicações oculares nos dois momentos (p=0,250), mas uma frequência maior de olhos apresentou fundoscopia classificada grave no M2 (p=0,046). Em relação à celularidade na câmara anterior, não houve diferença entre os dois momentos (p>0,999), observando-se que, no M2, nenhum paciente apresentava CCA. Em relação aos sinais subclínicos de atividade inflamatória, não houve diferença no escore de DD, presença de hiperfluorescência de disco óptico ou extravasamento perivascular nos dois momentos (p=0,059, p=0,063, e p>0,999, respectivamente).

Tabela 3 - Dados sociodemográficos, características clínicas e parâmetros de atividade da doença dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação e durante o período de seguimento, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

	Momento 1	**Momento 2**	***p***
DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
Idade, anos, média ± DP	35,8±12,4	37,9±12,3	NA
Sexo, n (%)			NA
Homem	2 (9,1)		
Mulher	20 (90,9)		
Raça, n (%)			
Branca	10 (45,5)		NA
Preta	1 (4,5)		
Parda	10 (45,5)		
Amarela	1 (4,5)		
Peso, kg, média ± DP	73,1±20,0	76,5±18,0	**0,042¶**
Renda mensal per capita, R$, média ± DP	1.500,3±1877,7	1.388,8±1814,5	0,865
Nível educacional, n (%)			
Ensino fundamental	4 (18,2)	4 (18,2)	0,317
Ensino médio	13 (59,1)	12 (54,5)	
Ensino superior	5 (22,7)	6 (27,3)	
Situação empregatícia, n (%)			
Empregado	16 (72,7)	16 (72,7)	NA
Desempregado/ aposentado	6 (27,3)	6 (27,3)	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
Duração da doença, meses, média ± DP	42,5 ± 22,2	60,4± 22,0	NA
Comorbidades sistêmicas, n (%)	9 (40,9)	10 (45,5)	>0,999
Complicações oculares, n (%) †	13 (59,1)	16 (72,7)	0,250
Catarata	11 (50,0)	13 (59,1)	>0,999
Hipertensão ocular	10 (45,5)	10 (45,5)	NA
Membrana neovascular	3 (13,6)	5 (22,7)	>0,999
Fundoscopia, n (%) †			
Leve	11 (50,0)	9 (40,9)	**0,046***
Moderada	9 (40,9)	9 (40,9)	
Grave	2 (9,1)	4 (18,2)	
***Sunset glow fundus*,** n (%) †	16 (72,7)	16 (72,7)	NA
Atrofia coriorretiniana, n (%) †	6 (27,3)	9 (40,9)	0,250
Atrofia peripapilar, n (%) †	5 (22,7)	6 (27,3)	>0,999
Fibrose, n (%) †	7 (31,8)	8 (36,4)	>0,999
PARÂMETROS DE ATIVIDADE DA DOENÇA †			
Clínicos			
Células na câmara anterior, n (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	>0,999
Subclínicos			
Espessura de coroide subfoveal, média ± DP	393,4 ± 100,6	370,1 ± 83,0	0,432
Escore de *dark dots*	5,1 ± 0,8	4,8 ± 0,8	0,059
Hiperfluorescência de disco óptico, n (%)	10 (45,5)	5 (22,7)	0,063
Extravasamento perivascular, n (%)	3 (13,6)	4 (18,2)	>0,999

DP: desvio padrão; n= número de pacientes; NA: não analisado ¶ Teste de Wilcoxon p<0,05 *Teste de McNemar p<0,05 † Pior olho escolhido para análise

Dados da **Tabela 4** representam os episódios de piora da AV e os parâmetros de atividade clínica e subclínica. Durante o seguimento, 11 pacientes (50%) apresentaram episódios de piora da AV e em sete pacientes (31,8%) ocorreram flutuações na CCA. Em relação aos sinais subclínicos, todos os pacientes apresentaram flutuação no escore de DD, enquanto oito pacientes (36,4%) apresentaram flutuações na EC >30%, durante o seguimento. Em geral, maior número de episódios de piora calculados em eventos/ano ocorreram no 1º ano de doença.

Tabela 4 - Episódios de piora da acuidade visual e de parâmetros de atividade clínica e subclínica dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

Parâmetros	**Episódios de piora**			
	Durante seguimento, n (%)	Eventos/ano, média ± DP		
		1º ano	M1- M2	Durante seguimento
Acuidade visual	11 (50)	1,4 ±1,8	1,0 ± 1,3	1,5 ± 1,6
Células na câmara anterior	7 (31,8)	0,5 ± 0,8	0,3 ± 0,6	0,3 ± 0,4
Escore de *dark dots*	22 (100)	1,3 ± 0,9	0,8 ± 0,7	1,1 ± 0,5
Espessura da coroide	8 (36,4)	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,3	1,0 ± 0,6
Hiperfluorescência de disco óptico	17 (77,3)	NA	NA	NA
Extravasamento perivascular	12 (54,5)	NA	NA	NA

M1: momento 1; M2: momento 2; N: número de pacientes; NA: não analisado

Dados da **Tabela 5** apresentam os itens relacionados ao tratamento e suas complicações. Não houve diferença estatisticamente significante em relação ao tempo de uso e a dose total da corticoterapia nos dois momentos (p=0,068), mas o número de imunossupressores utilizados no M2 foi maior (p=0,046). No M2, nove pacientes (40,9%) apresentaram infecção, como complicação decorrente do tratamento, em comparação com dois pacientes (9,1%) que apresentaram essa desordem no M1 (p=0,016). Não houve diferenças em relação ao tratamento local, com colírios e injeções intravítreas de antiangiogênico nos dois momentos de avaliação (p>0,999, p=0,500, respectivamente).

Tabela 5 - Dados relacionados ao tratamento e suas complicações dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação e durante o período de seguimento, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

	Momento 1	**Momento 2**	***p***
Grupo de tratamento, n (%)			
Apenas corticoide sistêmico (grupo 1)	6 (27,3)		
Corticoterapia + IS após 4 meses (grupo 2)	6 (27,3)		NA
Corticoterapia + IS em até 4 meses (grupo 3)	10 (45,4)		
No momento da avaliação			
Uso de colírios, n (%) †	3 (13,6)	2 (9,1)	>0,999
Uso de corticoide oral, n (%)	5 (22,7)	1 (4,5)	0,250
Duração uso corticoide oral, meses, média ± DP	23,6± 13,2	25,4± 14,6	0,068
Dose total de corticoide oral, mg, média ± DP	17.516,8± 10365,2	18.059,3± 11015,3	0,068
Uso de IS não esteroidais, n (%)			
Azatioprina	8 (36,3)	5 (22,7)	
Micofenolato	4 (18,2)	5 (22,7)	>0,999
Ciclosporina	0 (0)	1 (4,5)	
Não	10 (45,5)	11 (50)	
Durante o período de seguimento§			
Uso de IS não esteroidais, n (%)			
Azatioprina	15 (68,2)	15 (68,2)	NA
Micofenolato	5 (22,7)	8 (36,4)	0,250
Ciclosporina	2 (9,1)	3 (13,6)	>0,999
Não	6 (27,3)	6 (27,3)	NA
Número de IS, média ± DP	1,1 ± 0,7	1,3 ± 0,9	**0,046¶**
Injeções intravítreas, n (%) †	3 (13,6)	5 (22,7)	0,500
Número de injeções intravítreas, média ± DP†	0,8 ± 2,4	1,2 ± 3,5	0,102
Cirurgia oftalmológica (facoemulsificação), n (%)	2 (9,1)	2 (9,1)	NA
Complicações sistêmicas, n (%)	18 (81,8)	18 (81,8)	NA
Infecção	2 (9,1)	9 (40,9)	**0,016***
Hiperglicemia	3 (13,6)	3 (13,6)	NA
Osteoporose	1 (4,5)	2 (9,1)	>0,999
Alterações gastrointestinais	7 (31,8)	8 (36,4)	>0,999
Alterações hepáticas	10 (45,5)	13 (59,1)	0,250
Alterações do perfil lipídico	9 (40,9)	9 (40,9)	NA
Alterações hematológicas	3 (13,6)	5 (22,7)	0,500
Alterações neuropsiquiátricas	5 (22,7)	5 (22,7)	NA
Alterações de pele e anexos	7 (31,8)	9 (40,9)	0,500

IS: imunossupressores; N: número de pacientes; NA: não analisado §Período de seguimento: desde a fase aguda até o momento da avaliação ¶ Teste de Wilcoxon p<0,05 *Teste de McNemar p<0,05 † Pior olho escolhido para análise

Os dados dos exames de função visual (AV, SC, CV, ERGct e ERGmf) nos dois momentos de avaliação e dos indivíduos controle estão representados na **Tabela 6**. Os resultados dos exames de função visual em ambos os momentos de avaliação foram significantemente piores do que os valores dos controles normais ($p<0,05$), com exceção da AV, da SC binocular e de alguns parâmetros do ERGct (amplitude de onda *b* escotópica, amplitude de onda *b* escotópica máxima e potencial oscilatório). A AV era igualmente boa nos dois momentos ($p=0,131$) com AV= 0,0 logMAR (equivalente de *Snellen*= 20/20) no pior olho em 14 (63,6%) e 16 (72,7%) pacientes nos M1 e M2, respectivamente. Apenas em dois parâmetros do ERGct houve diferença significante entre os valores do M1 e do M2: potencial oscilatório foi pior no M2 ($p=0,002$) e *flicker* foi melhor em M2 ($p=0,023$). Não houve diferenças significativas na proporção de exames normais e subnormais no exame de ERGct entre os dois momentos, com 18 pacientes (81,8%), apresentando exame subnormal nos dois momentos de avaliação.

Tabela 6 - Resultados dos exames de função visual (acuidade visual, sensibilidade ao contraste, campo visual e eletrorretinogramas campo total e multifocal) dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação e dos indivíduos controle, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

	Momento 1	**Momento 2**	**p¶**	**Controles**	**p†**	**p‡**
AV, logMAR, média ± DP	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,131	0,0 ± 0,0	0,999	0,999
AV, Snellen, n (%)						
20/20	14 (63,6)	16 (72,7)	0,131	22 (100)	>0,999	>0,999
< 20/20 - 20/40	6 (27,3)	5 (22,7)		-		
< 20/40- 20/100	2 (9,1)	1 (4,5)				
Sensibilidade ao contraste, média ± DP						
Monocular	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,2	0,437	1,6 ± 0,1	**0,018**	**0,026**
Binocular	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,1	0,193	1,8 ± 0,1	0,088	0,160
Campo visual, dB, média ± DP						
Fóvea	33,0 ± 5,1	34,1 ± 3,5	0,183	35,6 ± 2,2	**0,004**	**0,037**
Mean deviation	-5,1 ± 4,6	-4,6 ± 4,4	0,708	-1,6 ± 1,3	**<0,001**	**<0,001**
Eletrorretinograma campo total, mediana (mínimo- máximo) *						
Fase escotópica, amplitude, µV						
Onda *b*	190 (89- 374)	173 (83- 389)	0,758	210 (114- 366)	0,882	0,553
Onda *a* escotópica máxima	194 (74- 412)	198 (77- 419)	0,079	300 (211- 440)	**<0,001**	**0,001**
Onda *b* escotópica máxima	484 (276- 804)	458 (293- 832)	0,475	510 (348- 789)	0,912	0,517
Potencial oscilatório	127 (65- 304)	105,6 (41- 321)	**0,002**	122 (92- 228)	0,517	0,111
Fase fotópica						
Amplitude onda *a*, µV	36 (13- 66)	35 (24- 71)	0,581	49 (34- 90)	**0,004**	**0,004**
Amplitude onda *b*, µV	155 (24- 353)	166 (97- 360)	0,088	225 (106- 367)	**0,002**	**0,011**
Flicker 30Hz	41 (12- 84)	49 (26- 82)	**0,023**	67 (42- 122)	**<0,001**	**0,002**
Eletrorretinograma multifocal, média ± DP						
Amplitude P1	36,0 ± 9,0	35,5 ± 8,3	0,943	47,0 ± 7,9	**<0,001**	**<0,001**
Amplitude N1	9,8 ± 2,6	9,4 ± 3,1	0,650	12,5 ± 2,8	**<0,001**	**<0,001**
Tempo implícito P1	32,4 ± 2,0	32,6 ± 2,1	0,557	31,0 ± 1,3	**0,009**	**0,005**
Tempo implícito N1	17,6 ± 1,2	17,5 ± 1,5	0,304	16,6 ± 0,9	**0,004**	**0,027**

O pior olho foi escolhido para análise; AV: acuidade visual; ¶Comparação entre os Momentos 1 e 2 †Comparação entre Momento 1 e indivíduos controle ‡Comparação entre Momento 2 e indivíduos controle *Como alguns parâmetros do ERGct não são normalmente distribuídos, o valor mediano foi utilizado para definir os valores de referência, dentro do intervalo de confiança de 95%. dB: decibel; DP: desvio padrão. Para a comparação dos valores, foi utilizado o teste de *Wilcoxon*, com significância estatística para p<0,05.

Os escores dos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 nos dois momentos de avaliação e dos indivíduos controle estão representados na **Tabela 7**. Os escores dos pacientes no M2 dos diferentes domínios do questionário SF-36 e do questionário NEI VFQ-25 foram, em geral, melhores ou iguais aos do M1, sendo significativamente melhores nos domínios estado geral da saúde do SF-36 (p=0,05) e nos domínios dor ocular, dependência e saúde mental do NEI-VFQ-25 (p=0,019, p=0,038, p=0,02, respectivamente).

Em relação aos controles normais, os escores de pacientes no M1 foram significativamente piores nos domínios aspectos físicos, estado geral de saúde, componente físico do questionário SF-36 e nos domínios saúde geral, dor ocular, limitações nas funções, dependência e saúde mental no questionário NEI VFQ-25. Já no M2, os escores de pacientes permaneceram piores que os controles normais nos domínios aspectos físicos do questionário SF-36 e nos domínios dependência e saúde mental do questionário NEI VFQ-25.

Tabela 7 - Resultados dos questionários de qualidade de vida dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação e dos indivíduos controle, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

	Momento 1	Momento 2	p¶	Controles	p†	p‡
Questionário SF-36						
Capacidade funcional	77,3 ± 28,1	77,3 ± 25,1	0,834	89,1 ± 13,1	0.223	0,099
Aspectos físicos	68,2 ± 42,4	69,7 ± 42,5	0,858	94,2 ± 18,8	**0,007**	**0,024**
Dor	65,1 ± 29,8	70,4 ± 28,7	0,332	77,3 ± 18,8	0,127	0,556
Estado geral de saúde	55,4 ± 15,6	71,3 ± 20,7	**0,005**	79,8 ± 14,9	**<0,001**	0,198
Componente físico	66,5 ± 24,0	72,2 ± 25,3	0,108	85,1 ± 10,9	**0,008**	0,222
Vitalidade	59,6 ± 22,1	63,4 ± 18,0	0,369	68,6 ± 16,9	0,163	0,315
Aspectos sociais	73,3 ± 30,0	77,3 ± 29,5	0,311	86,4 ± 18,5	0,195	0,399
Aspectos emocionais	66,7 ± 44,8	62,1 ± 48,6	0,638	86,4 ± 26,6	0,135	0,079
Saúde mental	62,4 ± 22,8	63,3 ± 21,6	0,903	69,9 ± 17,7	0,352	0,300
Componente mental	65,5 ± 26,6	66,5 ± 25,0	0,945	77,8 ± 11,6	0,285	0,302
Escore total	66,0 ± 24,5	69,4 ± 22,5	0,661	81,9 ± 8,6	0,067	0,181
Questionário NEI VFQ-25						
Saúde geral	48,9 ± 27,3	56,8 ± 25,8	0,221	68,2 ± 20,7	**0,014**	0,118
Visão geral	80,9 ± 13,1	82,7 ± 12,8	0,564	86,4 ± 9,5	0,151	0,353
Visão de perto	90,5 ± 14,8	90,0 ± 13,5	0,656	95,5 ± 9,8	0,177	0,107
Visão a distância	90,1 ± 13,5	90,9 ± 13,1	0,806	96,2 ± 8,4	0,095	0,123
Dirigir	88,0 ± 15,3	77,4 ± 19,7	0,080	93,6 ± 7,7	0,457	0,072
Visão periférica	94,3 ± 15,3	100,0 ± 0,0	0,102	98,9 ± 5,3	0,279	0,317
Visão de cores	98,9 ± 5,3	97,7 ± 10,7	0,655	100,0 ± 0,0	0,317	0,317
Dor ocular	80,5 ± 16,0	90,9 ± 15,5	**0,019**	93,8 ± 14,3	**0,001**	0,600
Limitações nas funções	88,1 ± 19,5	90,3 ± 17,2	0,314	98,3 ± 5,8	**0,008**	0,055
Dependência	86,0 ± 23,5	90,2 ± 20,0	**0,038**	100,0 ± 0,0	**<0,001**	**0,009**
Funcionamento social	94,3 ± 13,8	95,5 ± 13,1	0,480	99,4 ± 2,7	0,142	0,279
Saúde mental	63,3 ± 22,2	74,9 ± 17,1	**0,020**	89,5 ± 10,6	**<0,001**	**0,001**
Escore total	85,9 ± 12,5	86,1 ± 11,8	0,168	93,3 ± 3,3	**0,037**	**0,039**

¶Comparação entre os Momentos 1 e 2 †Comparação entre Momento 1 e indivíduos controle ‡Comparação entre Momento 2 e indivíduos controle. Para a comparação dos valores foi utilizado o teste de *Wilcoxon*, com significância estatística para p<0,05.

Os dados da **Tabela 8** apresentam os escores do questionário SF-36 e associações significativas com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com DVKH nos dois momentos de avaliação nas análises univariada e multivariada. Na análise univariada, obtivemos os seguintes resultados:

- *Dados clínicos:* maior duração da doença impactou positivamente na saúde mental (M1); fundoscopia mais grave estava associada a piores escores de capacidade funcional, dor e componente físico (teste de Dunn não fez diferenciação entre os subgrupos) (M1); a presença de complicações oculares resultou em melhor escore saúde mental (M1).
- *Parâmetros de atividade da doença:* os episódios de piora de CCA impactaram negativamente no escore capacidade funcional (M2); mais episódios de piora de CCA entre os M1 e M2 de avaliação resultaram em piores resultados nos domínios capacidade funcional, vitalidade, aspectos sociais, componente mental e escore total (M2); mais episódios de piora escore de DD até o 1º ano de doença resultaram em melhores escores capacidade funcional e aspectos físicos (M2) e pacientes com extravasamento perivascular apresentaram pior escore aspectos emocionais (M1 e M2) e dor (M2).
- *Tratamento*: pacientes que utilizavam colírios no momento da avaliação, i.e., corticosteroides, apresentaram piores escores vitalidade e componente mental (M2); o uso de prednisona via oral no momento da avaliação impactou negativamente no escore aspectos emocionais (M1); uma maior dose total de corticoterapia resultou em piores escores de aspectos físicos e aspectos emocionais (M1); o uso de imunossupressor não esteroidal durante o seguimento impactou negativamente nos escores de dor, aspectos sociais e escore total (M1) e capacidade funcional (M2); pacientes que utilizaram azatioprina durante o seguimento apresentaram pior escore de vitalidade (M1) e capacidade funcional, componente físico e escore total (M2); o uso de micofenolato durante o seguimento influenciou negativamente os escores capacidade funcional, dor, estado geral de saúde, componente físico e escore total (M2); o uso de imunossupressor não esteroidal no momento da avaliação resultou em piores

escores dor e componente físico (M1) e capacidade funcional, aspectos físicos, componente físico e aspectos sociais (M2); maior número de medicações imunossupressoras utilizadas durante o seguimento impactou negativamente os escores capacidade funcional, dor, estado geral de saúde, componente físico, aspectos sociais e escore total (M2); a realização de cirurgias oftalmológicas, i.e., facoemulsificação, resultou em piores escores capacidade funcional, componente físico, saúde mental e escore total (M2); a presença de complicações sistêmicas resultou em pior escore capacidade funcional (M2); pacientes com infecções apresentam piores escores saúde mental e componente mental (M1) e aspectos físicos, aspectos sociais e escore total (M2); a presença de hiperglicemia impactou negativamente nos escores capacidade funcional, aspectos sociais, aspectos emocionais e componente mental (M1 e M2) e dor, componente físico, vitalidade, saúde mental e escore total (M2); alterações de pele e anexos resultaram em pior escore vitalidade (M1); alterações gastrointestinais resultaram em piores escores dor e componente físico (M2); complicações neuropsiquiátricas implicaram piores escores nos domínios vitalidade e saúde mental (M2) e alterações no perfil lipídico impactaram negativamente no domínio aspectos sociais (M1).

- *Exames de função visual*: mais episódios de piora da AV no 1º ano de doença impactaram negativamente no escore dor (M2); no CV, melhor valor de MD resultou em melhor escore estado geral de saúde (M1); no ERGmf maior amplitude da onda N1 resultou em pior escore vitalidade (M1) e o aumento do tempo implícito N1 impactou negativamente o escore vitalidade (M2).

Tabela 8 - Resultados (média e desvio padrão) dos escores do questionário SF-36 e associações significantes com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

VARIÁVEIS	Capacidade funcional		Aspectos físicos		Dor		Estado geral de saúde		Componente físico	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
DADOS CLÍNICOS										
Duração da doença (meses)	0,166	0,283	0,233	0,062	0,251	-0,003	-0,087	0,201	0,18	0,186
Complicações oculares										
Sim	75,0±31,9	75,4±26,7	76,9±37,4	64,6±43,3	67,2±30,7	67,3±30,0	59,4±13,4	72,6±22,6	69,6±23,0	70,0±26,4
Não	80,6±23,0	82,5±21,4	55,6±48,1	83,3±40,8	62,0±29,9	78,7±25,3	49,6±17,5	67,8±15,9	61,9±26,0	78,1±23,5
Fundoscopia										
Leve	**70,5±28,1**	73,9±26,3	61,4±45,2	63,9±45,3	**51,9±29,3**	71,6±26,2	57,9±12,9	66,6±26,2	**60,4±24,4**	69,0±27,9
Moderada	**93,3±13,0**	82,4±22,5	86,1±33,3	70,4±45,5	**85,3±21,5**	65,0±28,2	56,8±16,2	74,5±19,2	**80,4±16,9**	73,1±24,1
Grave	**42,5±46,0‡¶**	73,8±32,8	25,0±35,4	81,3±37,5	**46,5±7,8‡**	80,0±40,0	35,0±21,2	74,8±8,6	**37,3±4,6‡**	77,4±28,4
PARÂMETROS DE ATIVIDADE DA DOENÇA										
CLÍNICOS										
Células na câmara anterior										
Episódios de piora durante o seguimento										
Sim	**60,7±33,6**		60,7±49,7		59,7±33,5		65,0±25,7		61,5±30,2	
Não	**85,1±16,0†**		73,9±39,9		75,4±25,9		74,2±18,2		77,2±22,1	
Episódios de piora, eventos/ano										
Entre os momentos 1 e 2	**-0,507§**		-0,31		-0,325		-0,086		-0,411	
SUBCLÍNICOS										
Dark dots										
Episódios de piora, eventos/ano										
No primeiro ano de doença	0,272	**0,434§**	0,253	**0,443§**	-0,016	0,317	-0,187	-0,019	0,106	0,276
Extravasamento perivascular										
Sim	56,7±45,1	52,5±30,7	41,7±38,2	39,6±42,7	51,3±0,6	**41,8±29,7**	46,5±15,5	73,8±17,6	49,1±12,9	51,9±25,4
Não	80,5±24,8	82,9±20,8	72,4±42,4	76,4±40,6	67,3±31,6	**76,8±25,0†¶**	56,8±15,6	70,8±21,8	69,2±24,4	76,7±23,7
TRATAMENTO										
Uso de colírios no momento										
Sim	40,0±52,0	55,0±42,4	50,0±50,0	62,5±53,0	50,7±50,0	60,0±56,6	61,7±10,4	67,5±3,5	50,6±37,9	61,3±37,1
Não	83,2±18,8	79,6±23,3	71,1±41,9	70,4±43,0	67,4±26,7	71,5±27,0	54,4±16,3	71,7±21,7	69,0±21,5	73,3±25,0
Uso de corticoide oral no momento										
Sim	62,0±32,9	25,0	45,0±44,7	25,0	59,0±23,4	20,0	55,0±10,0	70,0	55,3±22,4	35,0
Não	81,8±25,9	79,8±22,7	75,0±40,5	71,8±42,4	66,9±31,8	72,8±27,0	55,5±17,2	71,4±21,2	69,2±24,1	74,0±24,5
Dose total de corticoide oral	-0,213	-0,366	**-0,511§**	-0,341	-0,225	-0,337	-0,218	-0,049	-0,33	-0,285
Uso de terapia imunossupressora não esteroidal no momento										
Sim	69,2±33,8	**67,3±28,7**	54,2±46,3	**48,5±43,6**	**52,3±27,5**	59,5±31,0	52,6±17,6	63,9±21,2	**57,1±25,0**	**59,8±25,7**
Não	87,0±16,0	**87,4±16,6†**	85,0±31,6	**90,9±30,2†**	**80,5±25,7†¶**	81,4±22,5	58,7±13,0	78,7±18,3	**77,8±17,9†**	**84,6±18,7†**
Azatioprina										
Sim	72,1±30,0	**73,1±25,9**	60,3±45,1	63,0±44,4	60,5±29,6	64,7±28,6	54,0±16,7	67,9±20,9	61,7±24,8	**67,2±25,4**
Não	95,0±7,1	**96,3±4,8†**	95,0±11,2	100,0±0,0	80,6±27,6	96,0±8,0	60,0±11,7	86,5±12,2	82,7±11,6	**94,7±4,1†**
Micofenolato										
Sim	66,0±34,5	**67,5±28,9**	50,0±50,0	57,3±47,0	57,0±24,6	**53,8±24,3**	55,0±10,0	**54,3±19,4**	57,0±23,2	**58,2±24,9**
Não	80,6±26,2	**83,0±21,7†**	73,5±40,0	76,8±39,8	67,5±31,4	**79,9±27,3†**	55,5±17,2	**81,0±14,5†**	69,3±24,2	**80,2±22,7†**
Uso de terapia imunossupressora não esteroidal durante o seguimento										
Sim	72,2±29,9	**73,8±25,5**	64,1±43,8	64,6±43,3	**57,4±29,0**	67,0±29,1	52,6±16,1	66,8±20,7	61,6±23,6	68,0±24,8
Não	90,8±18,0	**86,9±23,3†**	79,2±40,1	83,3±40,8	**85,5±22,7†**	79,5±27,9	62,8±12,6	83,4±16,6	79,6±21,6	83,3±25,3

continua

Tabela 8 - Resultados (média e desvio padrão) dos escores do questionário SF-36 e associações significantes com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP (continuação)

VARIÁVEIS	Capacidade funcional		Aspectos físicos		Dor		Estado geral de saúde		Componente físico	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
Número de imunossupressores	-0,355	**-0,591§**	-0,219	-0,325	-0,287	**-0,481§**	-0,251	**-0,634§**	-0,299	**-0,627§**
Cirurgia oftalmológica (facoemulsificação)										
Sim	10	**22,5±3,5**	50	12,5±17,7	52	31,0±15,6	50	43,5±37,5	40,5	**27,4±10,8**
Não	80,5±24,3	**82,8±18,6†¶**	69,1±43,2	75,4±40,1	65,7±30,3	74,4±26,8	55,6±16,0	74,1±17,6	67,7±23,9	**76,7±21,7†**
Complicações sistêmicas										
Sim	74,4±30,1	**73,4±26,1**	68,1±42,7	63,0±44,4	64,3±31,4	67,4±29,6	57,4±14,9	70,9±21,5	66,1±24,7	68,7±26,4
Não	90,0±10,8	**95,0±5,8†**	68,8±47,3	100,0±0,0	68,8±24,5	84,0±22,6	46,3±18,0	73,3±19,3	68,4±23,7	88,1±11,0
Infecção										
Sim	97,5±3,5	66,7±22,8	100,0±0,0	**41,7±46,8**	97,0±4,2	63,7±32,1	42,5±3,5	65,8±22,4	84,3±0,7	59,4±28,4
Não	75,3±28,7	84,7±20,0	65,0±43,2	**89,1±26,7†**	61,9±29,3	75,1±26,4	56,7±15,8	75,1±19,5	64,7±24,5	81,0±19,5
Hiperglicemia										
Sim	**45,0±30,4**	**36,7±24,7**	41,7±38,2	19,4±17,3	51,3±0,6	**34,3±12,4**	53,3±5,8	46,0±26,9	47,8±10,8	**34,1±13,9**
Não	**82,4±24,9†¶**	**83,8±18,6†¶**	72,4±42,4	77,6±39,9	67,3±31,6	**76,1±26,3†**	55,7±16,7	75,3±17,2	69,4±24,3	**78,2±21,2†**
Alterações gastrointestinais										
Sim	60,0±37,6	60,2±34,2	60,7±45,3	53,1±50,8	49,6±29,1	**46,9±22,1**	57,0±10,5	64,9±26,3	56,8±25,7	**56,3±28,1**
Não	85,3±18,9	87,1±10,1	71,7±42,1	79,2±35,6	72,3±28,1	**83,9±23,1†¶**	54,6±17,8	74,9±16,8	71,0±22,6	**81,3±19,2†¶**
Alterações do perfil lipídico										
Sim	70,6±36,5	68,9±33,1	66,7±41,5	69,4±46,4	60,1±32,8	72,4±34,5	50,7±17,4	75,4±25,6	62,0±26,0	71,6±31,6
Não	81,9±20,9	83,2±16,6	69,2±44,7	69,9±41,6	68,5±28,3	69,0±25,3	58,6±14,1	68,4±17,1	69,6±23,0	72,6±21,4
Alterações neuropsiquiátricas										
Sim	70,0±36,2	63,3±37,5	85,0±22,4	65,0±58,7	71,0±26,5	61,4±32,0	60,8±12,2	67,7±33,3	71,7±21,7	64,4±34,5
Não	79,4±26,2	81,5±19,8	63,2±46,0	71,1±42,1	63,4±31,2	73,1±28,2	53,8±16,5	72,4±16,8	65,0±25,0	74,5±22,8
Alterações de pele e anexos										
Sim	71,4±20,8	76,1±23,3	67,9±40,1	56,5±44,1	52,4±23,6	69,1±26,8	55,7±18,0	67,6±24,2	61,8±19,3	67,3±27,0
Não	80,0±31,2	78,2±27,1	68,3±44,8	78,8±40,6	71,0±31,2	71,3±31,0	55,3±15,1	73,9±18,6	68,7±26,2	75,6±24,6
FUNÇÃO VISUAL										
Acuidade visual (logMAR)										
Episódios de piora/ano										
No primeiro ano de doença	-0,198	-0,292	-0,077	-0,234	-0,146	**-0,425§**	-0,249	-0,252	-0,196	-0,374
Campo visual										
Mean deviation	0,177	0,243	0,243	0,06	0,374	0,142	**0,499§**	0,26	0,354	0,2
Eletrorretinograma multifocal										
Amplitude de N1	-0,159	0,125	-0,16	0,063	-0,406	0,045	-0,05	0,035	-0,313	0,062

Em relação à fundoscopia, não foram encontradas diferenças significativas entre os subgrupos após o teste de Dunn como teste de comparação múltipla *post hoc* para os escores de capacidade funcional, dor e componente físico no momento 1.

Tabela 8 - Resultados (média e desvio padrão) dos escores do questionário SF-36 e associações significantes com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP (continuação)

VARIÁVEIS	Vitalidade		Aspectos sociais		Aspectos emocionais		Saúde mental		Componente mental		Total SF36	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
DADOS CLÍNICOS												
Duração da doença (meses)	0,398	0,186	0,204	0,205	0,247	0,01	**0,496§**	0,042	0,319	0,197	0,275	0,22
Complicações oculares												
Sim	65,4±19,6	64,1±20,7	74,0±32,9	73,4±32,9	66,7±47,1	60,4±49,0	**71,4±22,0**	64,5±23,3	69,4±28,4	65,6±27,2	69,5±25,0	67,8±24,1
Não	51,1±23,8	61,7±8,8	72,2±27,1	87,5±15,8	66,7±44,1	66,7±51,6	**49,3±17,7†**	60,0±17,9	59,8±24,2	69,0±19,8	60,9±24,3	73,5±18,9
Fundoscopia												
Leve	53,2±24,1	67,8±15,8	65,9±30,2	81,9±28,0	54,5±47,8	66,7±50,0	61,5±27,0	64,4±21,3	58,8±29,6	70,2±23,8	59,6±26,2	69,6±24,6
Moderada	66,7±20,6	65,0±14,8	87,5±25,0	77,8±27,1	88,9±33,3	63,0±48,4	66,2±19,6	65,8±22,3	77,3±20,9	67,9±22,6	78,9±18,5	70,5±20,1
Grave	62,5±10,6	50,0±26,8	50,0±35,4	65,6±42,5	33,3±47,1	50,0±57,7	50,0±8,5	55,0±24,7	49,0±15,9	55,2±35,8	43,1±5,6	66,3±29,0
PARÂMETROS DE ATIVIDADE DA DOENÇA												
CLÍNICOS												
Células da câmara anterior												
Episódios de piora durante o seguimento												
Sim	54,3±20,3		58,9±38,0		52,4±50,4		57,1±22,9		55,7±30,6		58,6±26,9	
Não	67,7±48,8		66,1±21,1		66,7±48,8		66,1±21,1		71,6±21,2		74,4±19,1	
Episódios de piora, eventos/ano												
Entre os momentos 1 e 2	**-0,423§**		**-0,643§¶**		-0,417		-0,344		**-0,452§**		**-0,478§**	
SUBCLÍNICOS												
Dark dots												
Episódios de piora, eventos/ano												
No primeiro ano de doença	-0,015	0,153	0,25	0,186	**0,471§**	0,153	0,136	0,362	0,191	0,138	0,157	0,239
Extravasamento perivascular												
Sim	45,0±22,9	51,3±13,8	**37,5±12,5**	**46,9±15,7**	33,3±57,7	41,7±50,0	46,7±8,3	47,0±29,6	40,6±9,9	46,7±26,1	44,8±11,2	49,3±23,6
Não	61,8±21,7	66,1±18,0	**78,9±28,0†**	**84,0±27,7†¶**	71,9±42,0	66,7±48,5	64,8±23,5	66,9±18,6	69,4±26,4	70,9±23,2	69,3±24,5	73,8±20,3
TRATAMENTO												
Uso de colírios												
Sim	60,0±31,2	**27,5±10,6**	45,8±47,3	31,3±26,5	33,3±57,7	0,0±0,0	45,3±18,5	38,0±25,5	46,1±35,7	**24,2±2,9**	48,4±36,8	42,7±17,1
Não	59,5±21,5	**67,0±14,3†¶**	77,6±25,5	81,9±26,1	71,9±42,0	68,3±46,5	65,1±22,6	65,8±20,2	68,5±24,7	**70,8±22,0†**	68,8±22,1	72,0±21,5
Uso de corticoide oral no momento												
Sim	58,0±19,6	35,0	57,5±30,1	50,0	**20,0±44,7**	0,0	52,8±13,4	20,0	47,1±21,6	26,3	51,2±21,7	30,6
Não	60,0±23,3	64,8±17,3	77,9±29,2	78,6±29,6	**80,4±35,5†**	65,1±47,7	65,2±24,5	65,3±19,8	70,9±26,0	68,4±23,9	70,3±24,1	71,2±21,3
Dose total de corticoide oral	-0,014	-0,07	-0,239	-0,219	**-0,455§**	-0,144	-0,196	-0,082	-0,222	-0,049	-0,233	-0,195
Uso de terapia imunossupressora não esteroidal no momento												
Sim	52,1±22,9	60,5±20,2	63,5±33,1	**59,1±32,2**	55,6±49,9	42,4±49,6	55,0±24,2	60,7±25,0	56,5±28,7	55,7±27,2	56,8±26,3	**57,7±22,5**
Não	68,5±18,3	66,4±16,0	85,0±21,9	**95,5±8,4†**	80,0±35,8	81,8±40,5	71,2±18,3	65,8±18,4	76,2±20,3	77,4±17,7	77,0±17,6	**81,0±16,2†**
Azatioprina												
Sim	**54,4±21,5**	60,3±17,1	66,9±30,9	72,9±31,0	56,9±46,8	59,3±49,2	58,4±23,1	62,0±21,0	59,1±26,9	63,6±25,0	60,4±25,1	**65,4±22,6**
Não	**77,0±14,8†¶**	77,5±17,1	95,0±11,2	96,9±6,3	100,0±0,0	75,0±50,0	76,0±17,2	69,0±26,4	87,0±7,9	79,6±23,6	84,8±7,9	**87,2±11,9†**
Micofenolato												
Sim	59,0±19,5	55,6±21,3	65,0±28,5	57,8±37,8	40,0±54,8	37,5±51,8	55,2±18,0	57,5±28,8	54,8±25,4	52,1±31,1	55,9±24,0	**55,2±24,6**
Não	59,7±23,4	67,9±14,9	75,7±30,8	88,4±16,6	74,5±40,0	76,2±42,2	64,5±24,1	66,6±16,6	68,2±26,8	74,8±17,0	68,9±24,5	**77,5±17,3†**
Uso de terapia imunossupressora não esteroidal durante o seguimento												
Sim	55,0±21,3	61,9±17,5	**64,8±30,7**	71,1±32,2	58,3±47,9	60,4±49,0	59,8±23,6	62,5±21,8	59,5±27,1	64,0±25,7	**60,5±24,5**	66,0±22,4
Não	71,7±21,1	67,5±20,4	**95,8±10,2†¶**	93,8±10,5	88,9±27,2	66,7±51,6	69,3±20,8	63,3±23,0	81,4±18,5	73,3±23,8	**80,5±19,3†**	78,3±22,1

continua

Tabela 8 - Resultados (média e desvio padrão) dos escores do questionário SF-36 e associações significantes com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP (conclusão)

VARIÁVEIS	Vitalidade		Aspectos sociais		Aspectos emocionais		Saúde mental		Componente mental		Total SF-36	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
Número de imunossupressores	-0,166	-0,369	-0,307	**-0,503§**	-0,339	-0,381	-0,19	-0,076	-0,322	-0,398	-0,327	**-0,5568§¶**
Cirurgia oftalmológica (facoemulsificação)												
Sim	70	45,0±14,1	25	31,3±26,5	0	0,0±0,0	56	**26,0±8,5**	37,8	25,6±1,0	39,1	**26,5±5,9**
Não	59,1±22,5	65,3±17,6	75,6±28,6	81,9±26,1	69,8±43,3	68,3±46,5	62,7±23,3	**67,0±18,7†**	66,8±26,5	70,6±22,3	67,3±24,3	**73,7±18,6†¶**
Complicações sistêmicas												
Sim	57,5±23,7	61,1±18,4	68,8±31,0	72,9±31,0	61,1±47,5	59,3±49,2	61,6±24,1	62,9±22,3	62,2±27,9	64,0±25,6	64,1±25,8	66,4±23,7
Não	68,8±10,3	73,8±13,2	93,8±12,5	96,9±6,3	91,7±16,7	75,0±50,0	66,0±17,7	65,0±20,8	80,0±13,7	77,7±21,7	74,2±18,2	82,9±9,0
Infecção												
Sim	82,5±3,5	61,7±19,0	100,0±0,0	**61,1±30,9**	100,0±0,0	40,7±49,4	**92,0±5,7**	64,9±18,7	**93,6±0,5**	57,1±23,5	88,9±0,6	**58,3±21,4**
Não	57,3±21,9	64,6±18,0	70,6±30,2	**88,5±23,6†¶**	63,3±45,8	76,9±43,9	**59,4±21,7†**	62,2±24,0	**62,7±26,3†**	73,0±24,8	63,7±24,5	**77,0±20,6†¶**
Hiperglicemia												
Sim	55,0±15,0	**45,0±10,0**	**37,5±12,5**	**29,2±19,1**	**0,0±0,0**	**0,0±0±0**	56,0±16,0	**25,3±6,1**	**37,1±4,3**	**24,9±1,4**	42,5±7,1	**29,5±6,7**
Não	60,3±23,2	**66,3±17,4†**	**78,9±28,0†**	**84,9±23,0†¶**	**77,2±38,6†**	**71,9±44,8†¶**	63,4±23,9	**69,3±16,2†¶**	**69,9±25,8†**	**73,1±19,9†¶**	69,7±24,2	**75,7±16,7†¶**
Alterações gastrointestinais												
Sim	53,6±17,3	58,1±15,1	55,4±31,3	71,9±31,9	47,6±50,4	58,3±49,6	62,9±23,6	55,5±23,2	54,9±26,7	61,0±26,7	55,8±25,8	58,6±26,7
Não	62,3±24,0	66,4±19,4	81,7±26,2	80,4±28,9	75,6±40,8	64,3±49,7	62,1±23,2	67,7±20,1	70,4±25,9	69,7±24,4	70,7±23,2	75,5±18,0
Alterações do perfil lipídico												
Sim	58,3±24,0	63,3±16,8	**56,9±31,3**	75,0±32,5	59,3±46,5	74,1±43,4	63,1±25,3	60,4±24,7	59,4±27,1	68,2±26,3	60,7±25,3	69,9±28,4
Não	60,4±21,6	63,5±19,5	**84,6±24,0†**	78,8±28,6	71,8±44,8	53,8±51,9	61,9±21,9	65,2±20,0	69,7±26,5	65,3±25,1	69,6±24,3	69,0±18,7
Alterações neuropsiquiátricas												
Sim	62,0±7,6	**50,0±11,2**	57,5±28,8	72,5±39,9	53,3±50,6	60,0±54,8	68,8±14,3	**45,6±20,3**	60,4±21,7	57,0±28,7	66,1±20,8	60,7±31,4
Não	58,8±25,0	**67,4±18,0†**	77,9±29,5	78,7±27,2	70,6±43,9	62,7±48,4	60,5±24,8	**68,5±19,5†**	67,0±28,3	69,3±24,0	66,0±26,1	71,9±19,7
Alterações de pele e anexos												
Sim	**44,3±18,1**	66,1±13,4	55,4±15,9	69,4±31,3	52,4±50,4	55,6±52,7	56,0±23,6	64,4±23,1	52,0±25,1	63,9±24,7	56,9±21,2	65,6±24,0
Não	**66,7±20,5†¶**	61,5±21,0	81,7±28,7	82,7±28,2	73,3±42,2	66,7±47,1	65,3±22,6	62,5±21,4	71,8±25,6	68,3±26,1	70,2±25,4	72,0±22,0
FUNÇÃO VISUAL												
Acuidade visual (logMAR)												
Episódios de piora, eventos/ano												
No primeiro ano de doença	0,137	0,102	-0,087	-0,04	-0,224	-0,032	0,168	0,216	0,005	0,131	-0,077	-0,187
Campo visual												
Mean deviation	0,033	0,04	0,253	0,24	0,21	0,121	0,158	0,032	0,219	0,071	0,198	0,145
Eletrorretinograma multifocal												
Amplitude de N1	**-0,461§**	-0,035	-0,13	0,052	0,064	0,076	-0,193	-0,064	-0,212	-0,005	-0,293	0,04

M1: momento 1; M2: momento2; †p < 0,05, teste Mann–Whitney Test; §p < 0,05, correlação de Spearman; ‡p < 0,05, teste Kruskal–Wallis test; ¶ teste de Wald (modelo de regressão linear múltipla)

Em relação à fundoscopia, não foram encontradas diferenças significativas entre os subgrupos após o teste de Dunn como teste de comparação múltipla *post hoc* para os escores de capacidade funcional, dor e componente físico no momento 1.

A **Tabela 9** representa os dados que mantiveram associação significante no questionário SF-36, após análise multivariada nos dois momentos de avaliação, acrescidos do valor do coeficiente que quantifica o aumento ou diminuição no valor do escore do questionário para cada associação encontrada. Evidenciaram-se, como associações significativas:

- *Dados clínicos:* fundoscopia mais grave estava associada à escore capacidade funcional 38,8 pontos pior no M1;
- *Parâmetros de atividade da doença:* no M2, mais episódios de piora de CCA durante o seguimento resultaram em escore capacidade funcional 29,4 pontos pior e cada novo episódio de piora de CCA entre os M1 e M2 de avaliação resultou em escores aspectos sociais 25,1 pontos pior; a presença de extravasamento perivascular implicou escore dor 29,2 pontos pior no M2.
- *Tratamento*: cada miligrama de aumento na dose total de corticoide resultou em escore aspectos físicos 0,1 pontos pior no M1; o uso de IS no momento da avaliação resultou em escore dor 30,5 pontos no M1 e escore capacidade funcional 28 pontos pior no M2, e o de IS durante o seguimento resultou em escore total 20 pontos pior no M1; uso de azatioprina resultou em escore vitalidade 19,5 pontos pior no M1; a realização de cirurgia de catarata resultou em escores capacidade funcional, componente físico e total 53,5, 38,8 e 32,7 pontos pior no M2, respectivamente. No M1, a presença de hiperglicemia resultou em redução de 31,0, 55,0 e 32,8 pontos nos escores capacidade funcional, aspectos emocionais e componente mental, respectivamente, e as alterações de pele e anexos resultaram em escore vitalidade 20 pontos pior. Já no M2, a presença de hiperglicemia reduziu em 41,6, 27,5, 26,2, 53,2, 72,0, 47,3, 36,2 e 50,9 pontos os escores capacidade funcional, dor, componente físico, aspectos sociais, aspectos emocionais, saúde mental, componente mental e escore total, respectivamente. A presença de alterações gastrointestinais resultou em escore dor e componente físico 29,7 e 19,3 pontos pior no M2, respectivamente. Infecção reduziu em 27,9 e 26,7 pontos os escores aspectos sociais e o escore total no M2, respectivamente.

- *Exames de função visual:* cada episódio de piora da AV no 1º ano de doença resultou em escore dor 4,1 pontos pior no M2 e cada aumento de 1dB no MD resultou em escore saúde geral 0,81 ponto melhor no M1.

Tabela 9 - Resultados significantes após análise multivariada (modelo de regressão linear múltipla- teste de *Wald*) dos escores do questionário SF-36 com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

	Dados clínicos	Parâmetros de atividade da doença	Tratamento		Função visual
	M1	M2	M1	M2	M1
Aspectos físicos			Dose total de corticoide (-0,1; 0,001; 0,015)		
Capacidade funcional	Fundoscopia (-38,8; 16,8; 0,021)	Episódios de piora células da câmara anterior (-29,4; 10,3; 0,004)	Hiperglicemia (-31,0; 13,4; p=0,021)	Imunossupressão no momento (-28,0; 10,9; 0,01) Cirurgia de catarata (-53,5; 13.5; <0,001) Hiperglicemia (-41,6; 12,4; 0,001)	
Saúde geral					*Mean deviation* (-0,81; 0,6; 0,035)
Dor		Extravasamento perivascular (-29,2; 11,8; 0,013)	Imunossupressão no momento (-30,5; 11,0; p=0,005)	Alterações gastrointestinais (-29,7; 8,3; <0,001) Hiperglicemia (-27,5; 13,8; 0,047)	Episódios de piora da AV no 1º ano (-4,1; 2,1; 0,049)
Componente físico				Cirurgia de catarata (-38,8; 14,0; 0,005) Hiperglicemia (-26,2; 11,1; 0,018) Alterações gastrointestinais (-19,3; 7,4; 0,009)	
Vitalidade			Azatioprina (-19,5; 8,8; 0,026) Alterações de pele e anexos (-20,0; 7,9; 0,011)		
Aspectos sociais		Episódios de piora células da câmara anterior entre M1-M2 (-25,1; 7,3; 0,001)		Infecção (-27,9; 9,5; 0,003) Hiperglicemia (-53,2; 11,3; <0,001)	
Aspectos emocionais			Hiperglicemia (-55,0; 24,4; 0,024)	Hiperglicemia (-72,0; 25,2; 0,004)	
Saúde mental				Hiperglicemia (-47,3; 14,5; 0,001)	
Componente mental			Hiperglicemia (-32,8; 14,5; 0,024)	Hiperglicemia (-36,2; 10,3; <0,001)	
Total SF36			Uso de droga imunossupressora (-20,0; 10,6; 0,005)	Número de imunossupressores (-6,4; 3,0; 0,032) Infecção (-26,7; 6,5; <0,001) Hiperglicemia (-50,9; 7,7; <0,001) Cirurgia de catarata (-32,7; 13,1; 0,013)	

M1: momento 1; M2: momento 2. Os valores apresentados entre parênteses correspondem ao valor do coeficiente de alteração do escore (valores positivos indicam melhora no escore de qualidade de vida e os valores negativos significam uma redução no escore) e ao erro-padrão, respectivamente, seguidos do valor de *p*.

Os dados da **Tabela 10** apresentam os escores do questionário NEI VFQ-25 e associações significativas com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com DVKH nos dois momentos de avaliação nas análises univariada e multivariada. Na análise univariada, obtivemos os seguintes resultados:

- *Dados clínicos:* maior duração da doença influenciou negativamente no escore funcionamento social (M1); pacientes com comorbidades sistêmicas possuíam pior escore saúde geral (M1); fundoscopia mais grave resultou em pior escore dor ocular (M1) (teste de *Dunn* evidenciou diferença significativa entre os subgrupos fundoscopia moderada *vs* grave); a presença de SGF resultou em pior escore de dependência (M1) e visão geral e escore total (M2).
- *Parâmetros de atividade da doença:* maior número de episódios de piora da CCA até o 1º ano de doença impactou negativamente os escores de dor ocular (M1), visão geral (M2) e visão de perto (M1 e M2); maior número de episódios de piora da CCA entre os M1 e M2 de avaliação resultou em piores escores saúde geral, visão geral, visão de perto, dirigir, limitações nas funções, dependência e escore total (M2); maior número de episódios de piora do escore de DD até o 1º ano impactou positivamente o escore limitações nas funções (M2); maior número de episódios de piora da EC até o 1º ano da doença impactou positivamente o escore total (M1).
- *Tratamento*: pacientes que utilizavam colírios, i.e., corticosteroides tópicos, no momento da avaliação apresentaram piores escores visão de perto, limitações nas funções e dependência (M2); uso de corticoide oral no momento da avaliação impactou negativamente os escores saúde geral e dependência (M1) e limitações nas funções (M2); maior duração do uso de corticoide oral impactou negativamente no escore dor ocular (M1) e funcionamento social e saúde mental (M2); maior dose total de corticoide resultou em piores escores visão a distância, dor ocular (M1), funcionamento social (M2), limitações nas funções, saúde mental e escore total (M1 e M2); o grupo de tratamento impactou no escore funcionamento social (M1) e visão de perto (M2) (teste de *Dunn* não fez diferenciação entre os subgrupos); o uso de imunossupressor durante o

seguimento impactou negativamente os escores saúde geral (M1), visão geral (M2) e visão de perto (M1 e M2); o uso de azatioprina durante o seguimento resultou em piores escores saúde geral, visão a distância, dependência e saúde mental (M1); o uso de micofenolato durante o seguimento resultou em piores escores saúde geral, visão de perto e escore total (M2); o uso de ciclosporina durante o seguimento resultou em pior escore visão periférica (M1); o uso de imunossupressor no momento da avaliação resultou em pior escore saúde geral (M1); maior número de medicações imunossupressoras influenciou negativamente os escores visão periférica (M1), visão geral, visão a distância, funcionamento social, escore total (M2) e saúde geral, visão de perto, e dependência (M1 e M2); a realização de injeções intravítreas de antiangiogênico resultou em pior escore saúde mental (M2); maior número de injeções intravítreas de antiangiogênico impactou negativamente os escores visão de cores e funcionamento social (M1) e saúde mental (M2); a realização de facoemulsificação resultou em piores escores visão geral, visão de perto, dependência, funcionamento social (M2) e limitações nas funções e escore total (M1 e M2); a presença de alterações gastrointestinais resultou em piores escores saúde geral e visão geral (M2) e escore total (M1 e M2).

- *Exames de função visual*: melhor AV impactou positivamente nos escores visão geral, visão de perto e visão periférica (M1); pacientes que apresentaram episódios de piora da AV durante o seguimento apresentaram piores escores visão de perto e escore total (M2); maior número de episódios de piora da AV até o 1º ano de doença impactou negativamente nos escores visão geral, visão a distância, visão periférica (M1), funcionamento social (M2) e visão de perto e escore total (M1 e M2); maior número de episódios de piora da AV entre os M1 e M2 de avaliação influenciou negativamente os escores visão de perto e limitações nas funções (M2); melhor SC monocular impactou positivamente os escores visão periférica e dor ocular (M1) e visão de perto e funcionamento social (M2); melhor SC binocular impactou positivamente os escores visão de perto e funcionamento social (M2); no CV maior valor da fóvea impactou positivamente nos escores saúde geral, visão periférica, saúde mental e escore total (M1) e visão de perto, dependência e funcionamento social (M2), e melhor MD impactou positivamente

os escores visão geral e visão periférica (M1), dependência e funcionamento social (M2) e visão de perto (M1 e M2); maior amplitude de N1 no ERGmf resultou em pior escore dirigir (M2).

Tabela 10 - Resultados (média e desvio padrão) dos escores do questionário NEI VFQ-25 e associações significantes com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

VARIÁVEIS	Saúde geral		Visão geral		Visão de perto		Visão a distância		Dirigir		Visão periférica		Visão de cores	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
DADOS CLÍNICOS														
Duração da doença	0,172	-0,036	-0,045	-0,084	-0,069	0,062	-0,083	-0,161	0,038	-0,182	-0,375	.	-0,344	0,017
Comorbidades sistêmicas														
Sim	**33,3±17,7**	52,5±32,2	75,6±13,3	80,0±13,3	84,3±20,2	84,6±16,0	87,5±14,7	90,8±13,3	81,9±21,4	77,1±26,7	91,7±17,7	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
Não	**59,6±28,0†**	60,4±19,8	84,6±12,0	85,0±12,4	94,9±8,0	94,4±9,6	92,0±12,8	91,0±13,5	91,7±11,8	77,8±9,6	96,2±13,9	100,0±0,0	98,1±6,9	95,8±14,4
Fundoscopia														
Leve	43,2±25,2	55,6±30,0	80,0±12,6	82,2±15,6	89,4±16,3	89,4±13,7	93,2±11,1	90,7±14,1	84,0±15,9	81,2±17,2	97,7±7,5	100,0±0,0	100,0±0,0	94,4±16,7
Moderada	58,3±30,6	61,1±18,2	84,4±13,3	86,7±10,0	95,4±9,4	93,5±10,8	89,4±14,6	89,8±14,9	100,0±0,0	72,2±25,5	94,4±16,7	100,0±	97,2±8,3	100,0±
Grave	37,5±17,7	50,0±35,4	70,0±14,1	75,0±10,0	75,0±23,5	83,3±19,2	77,1±20,6	93,7±8,0	-	-	75,0±35,4	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
Sunset glow fundus														
Sim	50,0±27,4	53,1±27,2	78,8±13,6	**78,8±11,5**	88,0±16,7	86,7±14,5	87,5±14,5	88,5±14,2	95,8±7,2	69,4±26,8	92,2±17,6	100,0±0,0	98,4±6,3	96,9±12,5
Não	45,8±29,2	66,7±20,4	86,7±10,3	**93,3±10,3†¶**	97,2±4,3	98,6±3,4	97,2±6,8	97,2±6,8	83,3±17,7	83,3±13,6	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
PARÂMETROS DE ATIVIDADE DA DOENÇA														
PARÂMETROS CLÍNICOS														
Células na câmara anterior														
Episódios de piora, eventos/ano														
1º ano de doença	-0,276	-0,262	-0,212	**-0,439§**	**-0,434§¶**	**-0,610§¶**	-0,289	-0,252	-0,088	-0,416	-0,386	-	0,132	0,132
Entre os M1-M2	**-0,590§¶**		**-0,460§**		**-0,551§¶**		-0,195		**-0,816§¶**		-		0,117	
PARÂMETROS SUBCLÍNICOS														
Dark dots														
Episódios de piora/ano														
1º ano de doença	0,248	0,202	0,024	0,288	-0,235	-0,027	-0,153	0,184	-0,17	-0,568	-0,041	-	-0,198	0,307
Entre os M1-M2	-0,045		0,029		-0,041		0,045		-0,511		-		0,235	
Espessura da coróide														
Episódios de piora/ano														
1º ano de doença	-0,087	-0,059	0,337	0,074	0,376	0,122	0,406	0,184	0,537	0,52	0,187	-	0,103	0,103
Entre os M1-M2	-0,133		0,064		0,08		0,279		-		-		0,117	
TRATAMENTO														
Grupo de tratamento*														
Grupo 1	70,8±24,6	66,7±30,3	86,7±10,3	86,7±16,3	100,0±0,0	**100,0±0,0**	95,8±10,2	87,5±16,5	93,8±12,5	88,9±19,2	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	91,7±20,4
Grupo 2	37,5±20,9	50,0±31,6	76,7±8,2	76,7±8,2	86,1±12,5	**84,0±15,9**	85,4±12,8	87,5±17,3	72,9±20,6	54,2±5,9	87,5±20,9	100,0±0,0	95,8±10,2	100,0±0,0
Grupo 3	42,5±26,5	55,0±19,7	80,0±16,3	84,0±12,6	87,5±18,5	**87,5±13,8‡**	89,6±15,4	95,0±7,0	91,7±11,8	83,3±0,0	95,0±15,8	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
Uso de colírios														
Sim	25,0±0,0	25,0±0,0	80,0±20,0	70,0±14,1	86,1±24,1	**66,7±0,0**	81,9±18,8	87,5±5,9	58,3	-	83,3±28,9	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
Não	52,6±27,5	60,0±24,9	81,1±12,4	84,0±12,3	91,2±13,7	**92,3±11,8†**	91,4±12,6	91,2±13,6	92,3±10,3	77,4±19,7	96,1±12,5	100,0±0,0	98,7±5,7	97,5±11,2
Uso de corticoide oral no momento														
Sim	**25,0±0,0**	25,0	76,0±16,7	60,0	81,7±25,3	66,7	82,5±17,8	91,7	-	-	90,0±22,4	100,0	100,0±0,0	100,0
Não	**55,9±27,3†**	58,3±25,4	82,4±12,0	83,8±12,0	93,1±9,9	91,1±12,8	92,4±11,6	90,9±13,4	88,0±15,3	77,4±19,7	95,76±13,2	100,0±0,0	98,5±6,1	97,6±10,9
Duração de uso corticoide	0,098	-0,032	-0,139	-0,265	0,101	-0,06	-0,254	-0,317	-0,102	0,327	-0,162	-	-0,052	-0,155
Dose total corticoide	-0,377	0,006	-0,272	-0,298	0,021	-0,221	**-0,446§**	-0,362	-0,14	0,018	-0,154	-	-0,12	0,017
Uso de terapia imunossupressora não esteroidal no momento														
Sim	**37,5±22,6**	45,0±21,8	76,7±14,4	80,0±12,6	87,5±17,6	84,1±16,0	88,5±13,7	90,9±13,7	79,2±29,5	66,7±23,6	95,8±14,4	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
Não	**62,5±27,0**	68,2±25,2	86,0±9,7	85,5±12,9	94,2±10,4	95,8±7,2	92,1±13,7	90,9±13,2	91,0±10,7	81,7±19,0	92,5±16,9	100,0±0,0	97,5±7,9	95,5±15,1

continua

Tabela 10 - Resultados (média e desvio padrão) dos escores do questionário NEI VFQ-25 e associações significantes com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP (continuação)

VARIÁVEIS	Saúde geral		Visão geral		Visão de perto		Visão a distância		Dirigir		Visão periférica		Visão de cores	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
Azatioprina														
Sim	**42,7±26,2**	52,8±24,1	80,0±14,1	80,0±11,9	89,2±15,8	87,7±14,0	**87,2±14,1**	89,8±13,9	80,5±21,0	68,7±17,2	94,1±16,6	100,0±0,0	98,5±6,1	97,2±11,8
Não	**70,0±20,9†¶**	75,0±28,9	84,0±8,9	95,0±10,0	95,0±11,2	100,0±0,0	**100,0±0,0†¶**	95,8±8,3	92,5±11,2	88,9±19,2	95,0±11,2	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
Micofenolato														
Sim	35,0±22,4	**40,6±22,9**	76,0±16,7	75,0±9,3	76,7±23,1	**76,0±12,9**	85,8±19,5	85,4±13,9	87,5	58,3	85,0±22,4	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±
Não	52,9±27,8	**66,1±23,2†**	82,4±12,0	87,1±12,7	94,6±8,8	**97,9±4,2†¶**	91,4±11,6	94,0±12,0	88,1±16,6	80,6±19,5	97,1±12,1	100,0±0,0	98,5±6,1	96,4±13,4
Ciclosporina														
Sim	50,0±35,4	41,7±14,4	80,0±0,0	80,0±0,0	75,0±0,0	75,0±8,3	81,3±26,5	86,1±12,7	87,5	58,3	**62,5±17,7**	100,0±0,0	87,5±17,7	100,0±0,0
Não	48,8±27,5	59,2±26,6	81,0±13,7	83,2±13,8	92,1±14,7	92,3±12,8	91,0±12,4	91,7±13,3	88,1±16,6	80,6±19,5	**97,5±11,2†**	100,0±0,0	100,0±0,0	97,4±11,5
Uso de terapia imunossupressora não esteroidal durante o seguimento														
Sim	**40,6±23,9**	53,1±23,9	78,8±13,6	**81,3±11,5**	**87,0±16,1**	**86,2±14,2**	88,0±14,2	92,2±12,0	82,3±17,5	68,7±17,2	92,2±17,6	100,0±0,0	98,4±6,3	100,0±
Não	**70,8±24,6†**	66,7±30,3	86,7±10,3	**86,7±16,3†**	**100,0±0,0†**	**100,0±0,0†**	95,8±10,2	87,5±16,5	93,8±12,5	88,9±19,2	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	91,7±20,4
N imunossupressores	**-0,469§**	**-0,493§**	-0,22	**-0,539§**	**-0,533§**	**-0,768§**	-0,385	**-0,429§**	-0,368	-0,629	**-0,554§**	-	-0,305	0,073
Injeções intravítreas														
Sim	58,3±38,2	60,0±37,9	80,0±0,0	80,0±14,1	88,9±12,7	81,7±17,1	84,7±19,7	90,0±10,9	100,0	100,0	83,3±28,9	100,0±0,0	91,7±14,4	100,0±0,0
Não	47,4±26,2	55,9±22,6	81,1±14,1	83,5±12,7	90,8±15,4	92,4±11,8	91,0±12,8	91,2±14,0	86,3±15,7	73,6±18,6	96,1±12,5	100,0±0,0	100,0±0,0	97,1±12,1
N injeções intravítreas	0,095	0,051	-0,035	-0,078	-0,161	-0,247	-0,207	-0,129	0,351	0,52	-0,281	-	**-0,605§¶**	0,117
Cirurgia oftalmológica (facoemulsificação)														
Sim	25,0	**12,5±17,7**	60,0	**60,0±0,0**	58,3	**62,5±5,9**	62,5	75,0±23,6	-	-	50,0	100,0±0,0	100,0	100,0±0,0
Não	50,0±27,4	**61,3±22,2†**	81,9±12,5	**85,0±11,0†¶**	92,1±13,3	**92,7±10,6†¶**	91,5±12,3	92,5±11,4	88,0±15,3	77,4±19,7	96,4±12,0	100,0±0,0	98,8±5,5	97,5±11,2
Alterações gastrointestinais														
Sim	46,4±30,4	**40,6±22,9**	77,1±13,8	**72,5±10,4**	86,9±17,3	83,9±16,1	85,1±13,6	84,4±16,9	72,9±20,6	54,2±5,9	89,3±19,7	100,0±0,0	100,0±0,0	93,8±17,7
Não	50,0±26,7	**66,1±23,2†¶**	82,7±12,8	**88,6±10,3†¶**	92,2±13,9	93,5±10,9	92,5±13,2	94,6±9,0	93,1±11,1	86,7±13,9	96,7±12,9	100,0±0,0	98,3±6,5	100,0±0,0
FUNÇÃO VISUAL														
Acuidade visual (logMAR)														
No momento da avaliação	-0,104	-0,066	**-0,489§**	-0,199	**-0,491**	-0,287	-0,389	-0,017	-0,145	-0,311	**-0,644§¶**	-	-0,320	0,146
Episódios de piora durante o seguimento														
Sim	50,0±27,4		78,2±10,8		**81,8±14,8**		89,4±13,5		72,9±22,9		100,0±0,0		100,0±0,0	
Não	63,6±23,4		87,3±13,5		**98,1±4,3†**		92,4±13,2		83,3±16,7		100,0±0,0		95,5±15,1	
Episódios de piora, eventos/ano														
1º ano de doença	-0,299	-0,193	**-0,562§¶**	-0,343	**-0,466§**	**-0,465§**	**-0,606§**	-0,204	-0,359	-0,487	**-0,468§**	-	-0,31	0,175
Entre os M1-M2	-0,251		-0,302		**-0,533§**		-0,065		-0,524		-		0,188	
Sensibilidade ao contraste														
Monocular	0,24	0,155	0,421	0,374	0,295	**0,773§**	0,354	0,351	-0,355	-0,255	**0,595§**	-	0,337	-0,251
Binocular	-0,06	0,118	0,358	0,212	0,166	**0,483§**	0,322	0,262	0,033	-0,609	0,368	-	-0,09	-0,09
Campo visual														
Fovea	**0,494§**	0,165	0,353	0,292	0,292	**0,510§**	0,332	0,19	-0,527	-0,509	**0,567§¶**	-	0,402	-0,052
Mean deviation	0,371	0,319	**0,533§**	0,421	**0,607§**	**0,643§**	0,43	0,149	-0,473	-0,236	**0,493§**	-	0,07	-0,12
Eletrorretinograma multifocal														
Amplitude de N1	0,161	0,154	0,038	0,096	0,004	0,332	0,312	0,088	-0,444	**-0,912§**	0,171	-	0,224	-0,332

M1: momento 1; M2: momento 2; N= número; * Grupo de tratamento: Grupo 1: apenas corticoterapia oral; grupo 2: corticoterapia associada à imunossupressão sistêmica após 4 meses de doença; grupo 3: corticoterapia associada à imunossupressão sistêmica dentro dos primeiros 4 meses de doença; †p < 0,05, teste Mann–Whitney; §p < 0,05, correlação de Spearman; ‡p < 0,05, teste Kruskal–Wallis; ¶ teste de Wald (modelo de regressão linear múltipla)
Em relação à fundoscopia, após o teste de Dunn como teste de comparação múltipla *post hoc*, significância foi observada para o seguinte subgrupo: dor ocular no momento 1, fundoscopia moderada *vs* grave (p=0,035).
Em relação ao grupo de tratamento, não foram encontradas diferenças significativas entre os subgrupos, após o teste de Dunn como teste de comparação múltipla *post hoc*, para os escores de funcionamento social no momento 1 e visão de perto no momento 2.

Tabela 10 - Resultados (média e desvio padrão) dos escores do questionário NEI VFQ-25 e associações significantes com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP (continuação)

VARIÁVEIS	Dor ocular		Limitação nas funções		Dependência		Funcionamento social		Saúde mental		Total NEI VFQ-25	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
DADOS CLÍNICOS												
Duração da doença	-0,159	-0,214	-0,261	-0,073	-0,023	-0,123	**-0,454§**	-0,285	0,028	-0,215	-0,179	-0,167
Comorbidades sistêmicas												
Sim	73,1±16,3	91,3±13,2	81,9±26,6	85,0±21,9	80,5±29,5	86,7±24,0	93,1±14,1	93,8±15,9	61,0±22,5	73,1±15,9	81,0±15,2	83,9±13,6
Não	85,6±14,3	90,6±17,8	92,3±12,0	94,8±11,3	89,7±18,7	93,1±16,6	95,2±14,0	96,9±10,8	64,9±22,8	76,4±18,6	89,2±9,3	87,9±10,3
Fundoscopia												
Leve	**76,9±11,5**	87,5±16,5	88,6±15,3	93,1±16,7	87,9±19,2	90,7±17,4	94,3±12,9	94,4±16,7	61,8±23,6	77,8±15,7	85,5±9,5	85,8±13,5
Moderada	**91,7±10,8**	91,7±17,7	94,4±12,7	93,1±12,7	91,7±13,8	96,3±11,1	94,4±16,7	95,8±12,5	69,4±14,5	76,1±17,0	90,3±10,7	87,9±9,9
Grave	**50,0±0,0‡¶**	96,9±6,3	56,3±44,2	78,1±25,8	50,0±58,9	75,0±35,4	93,8±8,8	96,9±6,3	43,8±44,2	65,6±21,9	67,8±25,0	82,6±14,2
Sunset glow fundus												
Sim	80,5±17,7	87,5±17,1	85,2±22,0	88,3±19,6	**80,7±25,8**	86,5±22,5	92,2±15,7	93,8±15,1	62,8±21,1	71,3±18,0	83,7±13,9	**83,3±12,7**
Não	80,6±12,0	100,0±0,0	95,8±6,5	95,8±6,5	**100,0±0,0†**	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	64,6±26,7	84,4±10,3	91,6±4,5	**93,5±3,2†**
PARÂMETROS DE ATIVIDADE DA DOENÇA												
PARÂMETROS CLÍNICOS												
Células na câmara anterior												
Episódios de piora, eventos/ano												
1º ano de doença	**-0,549§**	-0,192	-0,28	-0,334	-0,42	-0,321	-0,122	-0,313	-0,024	-0,279	-0,33	-0,369
Entre os M1-M2	**-0,446§**	-0,076	-0,268	**-0,663§**	-0,228	**-0,455§**	-0,025	-0,421	-0,004	-0,388	-0,247	**-0,564§¶**
PARÂMETROS SUBCLÍNICOS												
Dark dots												
Episódios de piora/ano												
1º ano de doença	0,147	0,178	0,111	**0,433§**	0,009	0,326	-0,143	0,251	0,307	0,317	0,129	0,193
Entre os M1-M2	0,189		0,111		0,316		0,224		0,14		-0,028	
Espessura da coroide												
Episódios de piora/ano												
1º ano de doença	0,306	0,315	0,411	0,056	0,244	0,047	0,221	0,187	0,301	0,038	**0,483§**	0,177
Entre os M1-M2	0,359		0,145		0,128		0,213		0,392		0,212	
TRATAMENTO												
Grupo de tratamento*												
Grupo 1	87,5±11,2	89,6±16,6	93,8±10,5	97,9±5,1	90,3±23,8	91,7±20,4	**100,0±0,0**	100,0±0,0	68,8±20,9	70,8±13,5	92,2±6,5	89,0±10,1
Grupo 2	68,1±13,6	83,3±21,9	79,2±18.8	83,3±21,9	83,3±16,7	88,9±14,6	**79,2±20,4**	85,4±22,9	68,2±11,3	72,9±18,8	78,4±10,8	80,3±15,8
Grupo 3	83,8±16,7	96,3±8,4	90,0±23,4	90,0±18,4	85,0±28,3	90,0±24,2	**100,0±0,0‡**	98,8±4,0	57,1±27,5	78,5±18,9	86,5±14,5	87,8±9,9
Uso de colírios												
Sim	65,3±19,7	93,8±8,8	70,8±40,2	**56,3±8,8**	66,6±50,7	**50,0±35,4**	100,0±0,0	93,8±8,8	52,1±35,5	46,9±4,4	76,9±23,9	70,7±5,2
Não	82,9±14,6	90,6±16,2	90,8±14,3	**93,8±13,8†**	89,0±16,9	**94,2±13,8‡¶**	93,4±14,7	95,6±13,6	65,1±20,2	77,7±15,2	87,3±10,1	87,6±11,2
Uso de corticoide oral no momento												
Sim	72,5±20,5	87,5	72,5±33,5	**50,0**	**70,0±36,1**	25,0	92,5±16,8	87,5	51,1±26,2	43,8	75,9±19,3	67,0
Não	82,8±14,3	91,1±15,9	92,6±10,9	**92,3±15,0†**	**90,7±17,2†¶**	93,3±14,1	94,9±13,3	95,8±13,3	66,9±20,3	76,4±16,0	88,8±8,4	87,0±11,3
Duração uso corticoide	**-0,490§**	-0,317	-0,371	-0,392	-0,105	-0,307	-0,169	**-0,450§**	-0,159	**-0,611§**	-0,344	-0,28
Dose total de corticoide	**-0,687§**	-0,405	**-0,582§**	**-0,537§**	-0,292	-0,3	-0,232	**-0,491§**	**-0,460§**	**-0,549§**	**-0,527§**	-0,278
Uso de terapia imunossupressora não esteroidal no momento												
Sim	78,8±19,1	90,9±17,8	88,5±21,0	81,8±21,2	84,7±25,8	85,6±23,9	96,9±7,8	90,9±17,8	58,0±24,4	72,5±20,9	85,2±12,8	81,9±13,9
Não	82,5±12,1	90,9±13,8	87,5±18,6	98,9±3,8	87,5±21,6	94,7±15,0	91,3±18,7	100,0±0,0	69,7±18,4	77,3±12,9	86,6±12,6	90,2±7,8

continua

Tabela 10 - Resultados (média e desvio padrão) dos escores do questionário NEI VFQ-25 e associações significantes com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP (conclusão)

VARIÁVEIS	Dor ocular		Limitação nas funções		Dependência		Funcionamento social		Saúde mental		Total NEI VFQ-25	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
Azatioprina												
Sim	78,4±16,7	88,9±16,5	85,3±21,3	88,9±18,6	**81,8±25,4**	88,0±21,6	92,6±15,3	94,4±14,4	**58,4±22,7**	74,5±18,9	83,5±13,2	84,3±12,2
Não	87,5±12,5	100,0±0,0	97,5±5,6	96,9±6,3	**100,0±0,0**†	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	**80,0±8,1**†	76,6±3,1	93,8±4,2	94,1±4,7
Micofenolato												
Sim	75,0±19,8	84,4±19,8	82,5±32,6	78,1±23,9	75,0±38,6	80,2±26,3	100,0±0,0	87,5±20,0	54,3±29,2	66,4±20,6	80,5±19,0	**77,0±13,3**
Não	82,1±15,1	94,6±11,7	89,7±14,8	97,3±5,3	89,2±17,4	95,8±13,4	92,6±15,3	100,0±0,0	66,0±20,0	79,8±13,2	87,4±10,1	**91,2±7,1**†
Ciclosporina												
Sim	75,0±0,0	83,3±28,9	81,3±26,5	75,0±21,7	79,2±29,5	80,6±17,3	75,0±35,4	87,5±21,7	65,6±22,1	58,3±26,0	76,2±17,4	75,7±12,0
Não	81,0±16,7	92,1±13,3	88,8±19,4	92,8±15,8	86,7±23,6	91,7±20,4	96,3±10,0	96,7±11,7	63,1±22,8	77,5±14,6	86,8±12,0	87,7±11,2
Uso de terapia imunossupressora não esteroidal durante o seguimento												
Sim	77,9±17,1	91,4±15,6	85,9±21,8	87,5±19,4	84,4±23,9	89,6±20,5	92,2±15,7	93,8±15,1	61,3±23,0	76,4±18,4	83,5±13,5	84,9±12,5
Não	87,5±11,2	89,6±16,6	93,8±10,5	97,9±5,1	90,3±23,8	91,7±20,4	100,0±0,0	100,0±0,0	68,8±20,9	70,8±13,5	92,2±6,5	89,0±10,1
N imunossupressores	-0,316	-0,388	-0,221	-0,401	**-0,447§**	**-0,482§**	-0,127	**-0,488§¶**	-0,357	-0,296	-0,411	**-0,639**
Injeções intravítreas												
Sim	75,0±25,0	87,5±21,7	83,3±19,1	75,0±23,4	83,3±22,2	73,3±30,8	79,2±26,0	90,0±16,3	66,7±14,4	**57,5±19,5**	81,8±16,3	80,0±16,1
Não	81,4±15,0	91,9±13,9	88,8±19,9	94,9±12,5	86,4±24,3	95,1±13,2	96,7±10,1	97,1±12,1	62,8±23,4	**80,0±12,9**†	86,5±12,2	87,8±10,2
N injeções intravítreas	-0,094	-0,131	-0,182	-0,363	-0,159	-0,407	**-0,503§¶**	-0,401	-0,029	**-0,449§**	-0,147	-0,098
Cirurgia oftalmológica (facoemulsificação)												
Sim	50,0	75,0±17,7	**25,0**	**50,0±0,0**	8,3	**50,0±35,4**	100,0	**68,8±26,5**	12,5	56,3±17,7	50,2	**61,9±7,2**
Não	81,9±14,9	92,5±14,8	**91,1±13,8**†¶	**94,4±11,8**†¶	89,7±16,2	**94,2±13,8**†¶	94,0±14,0	**98,1±8,4**†¶	65,7±19,5	76,8±16,3	87,6±9,8	**88,5±9,1**†¶
Alterações gastrointestinais												
Sim	70,8±14,4	84,4±16,0	75,0±28,0	85,9±22,6	71,4±35,0	80,2±28,5	91,1±15,7	92,2±17,6	55,8±24,7	69,5±17,2	**77,7±14,8**	**78,7±12,2**
Não	85,0±15,1	94,6±14,5	94,2±10,4	92,9±13,6	92,8±12,2	95,8±10,7	95,8±13,1	97,3±10,0	66,8±20,8	78,0±16,9	**89,7±9,5**†	**90,3±9,6**†¶
FUNÇÃO VISUAL												
Acuidade visual (logMAR)												
No momento da avaliação	-0,266	-0,235	-0,145	-0,241	-0,210	-0,187	-0,051	-0,384	-0,135	-0,293	-0,304	-0,274
Episódios de piora durante o seguimento												
Sim	88,6±18,1		81,8±21,2		85,6±23,9		90,9±17,8		69,9±18,5		**81,2±13,4**	
Não	93,2±12,9		98,9±3,8		94,7±15,0		100,0±0,0		79,9±14,7		**91,0±7,7**†	
Episódios de piora, eventos/ano												
1º ano de doença	-0,394	-0,296	-0,325	-0,288	-0,349	-0,155	-0,095	**-0,448§**	-0,278	-0,383	**-0,500§**	**-0,473§**
Entre os M1-M2	-0,009		**-0,446§¶**		-0,25		-0,232		-0,277		-0,413	
Sensibilidade ao contraste												
Monocular	**0,427§**	0,26	0,297	0,361	0,384	0,299	0,151	**0,502§**	0,344	0,332	0,394	0,418
Binocular	0,158	0,23	-0,066	0,255	0,014	0,146	-0,257	**0,446§**	0,125	0,33	0,162	0,297
Campo visual												
Fovea	0,455	0,355	0,417	0,378	0,449	**0,446§**	0,13	**0,504§**	**0,583§¶**	0,399	**0,474§¶**	0,342
Mean deviation	0,37	0,166	0,172	0,307	0,397	**0,495§**	0,046	**0,459§**	0,304	0,27	0,413	0,328
Eletrorretinograma multifocal												
Amplitude de N1	0,065	0,008	0,071	0,292	0,267	0,228	0,259	0,411	0,054	0,313	0,045	0,167

M1: momento 1; M2: momento 2; N= número; * Grupo de tratamento: Grupo 1: apenas corticoterapia oral; grupo 2: corticoterapia associada à imunossupressão sistêmica após 4 meses de doença; grupo 3: corticoterapia associada à imunossupressão sistêmica dentro dos primeiros 4 meses de doença; †p < 0,05, teste Mann–Whitney; §p < 0,05, correlação de Spearman; ‡p < 0,05, teste Kruskal–Wallis; ¶ teste de Wald (modelo de regressão linear múltipla)
Em relação à fundoscopia, após o teste de Dunn como teste de comparação múltipla *post hoc*, significância foi observada para o seguinte subgrupo: dor ocular no momento 1, fundoscopia moderada *vs* grave (p=0,035).
Em relação ao grupo de tratamento, não foram encontradas diferenças significativas entre os subgrupos, após o teste de Dunn como teste de comparação múltipla *post hoc*, para os escores de funcionamento social no momento 1 e visão de perto no momento 2.

A **Tabela 11** apresenta os dados que mantiveram associação significante no questionário NEI VFQ-25 após análise multivariada nos dois momentos de avaliação, acrescidos do valor do coeficiente que quantifica o aumento ou diminuição no valor do escore do questionário para cada associação encontrada. Evidenciaram-se, como associações significativas:

- *Dados clínicos:* fundoscopia mais grave resultou em escore dor ocular 25,5 pontos pior no M1, enquanto a presença de SGF resultou em escore visão geral 11,4 pontos pior no M2.
- *Parâmetros de atividade da doença:* episódios de piora de CCA durante o seguimento resultaram em escore dor ocular 8,8 pontos no M1; cada novo episódio de piora de CCA no 1º ano de doença resultou em escore visão de perto 8,2 pontos pior no M2; cada novo episódio de piora de CCA entre os M1-M2 resultou em escores saúde geral, visão de perto, dirigir e escore total 16,7, 9,8, 39,7 e 9,4 pontos pior no M2.
- *Tratamento*: pacientes que utilizavam colírios apresentavam escores visão de perto e dependência 16,4 e 46,2 pontos pior no M2, respectivamente; no M1, cada aumento de 1 miligrama na dose total do corticoide resultou em escores dor ocular e escore total 0,1 pontos pior e, no M2, impacto semelhante ocorreu nos escores limitações nas funções e funcionamento social; o uso de prednisona no momento resultou em escore dependência 20,4 pontos pior no M1; pacientes que utilizaram azatioprina apresentaram escore visão a distância 9,4 pontos pior no M1; pacientes que utilizaram ciclosporina apresentaram escore visão periférica 25,7 pontos pior no M1; pacientes que utilizaram micofenolato apresentaram escore visão de perto 16,1 pontos pior no M2; maior número de imunossupressores utilizados correlacionou-se com piores escores visão de perto, visão à distância e funcionamento social no M2, com um novo imunossupressor reduzindo em 14,2, 4,5 e 8,0 pontos os escores, respectivamente; maior número de injeções intravítreas correlacionou-se com pior escore visão de cores e funcionamento social no M1, com uma nova injeção reduzindo em 1,9 e 5,0 pontos os escores, respectivamente; a realização de facoemulsificação resultou em escore de limitações nas funções 53,0 e 28,1 pontos pior no M1 e no M2 e escore total 22,3

e 18,8 pontos pior no M1 e no M2, respectivamente, e escores visão geral, visão de perto e dependência 20,1, 19,5 e 35,8 pontos pior no M2, respectivamente; alterações gastrointestinais como complicação do tratamento resultaram escore total 10,5 pontos pior no M1 e em escores saúde geral, visão geral e escore total 17,9, 12,0 e 8,0 pontos pior no M2, respectivamente.

- *Exames de função visual:* melhor AV resultou em melhor escore visão periférica no M1, com uma redução de logMAR na AV refletindo escore 64,6 pontos melhor; mais episódios de piora da AV no 1º ano de doença impactaram negativamente nos escores visão geral, visão de perto, visão a distância, dor ocular e escore total no M1, com cada novo evento resultando em escores 6,0, 5,7, 4,5, 11,2 e 2,8 pontos pior, respectivamente; os episódios de piora AV durante o seguimento resultaram em escore visão de perto 11,5 pontos pior no M2; no CV melhor valor da fóvea resultou em melhores escores saúde mental e escore total no M1, com cada aumento de dB representando aumento de 1,8 e 1,0 pontos nos escores, respectivamente, e que a melhora de 1dB no MD resultou em escore visão geral 1,4 pontos melhor no M1 e escore dependência 1,8 pontos melhor no M2; melhor SC resultou em escore visão periférica 30,1 pontos no M1 e escores visão de perto e funcionamento social 39,5 e 31,1 pontos melhor M2, respectivamente; melhor SC binocular resultou em escore funcionamento social 36,4 pontos melhor no M2.

Tabela 11 - Resultados significantes após análise multivariada (modelo de regressão linear múltipla- teste de *Wald*) dos escores do questionário NEI VFQ-25 com dados clínicos, parâmetros de atividade da doença, tratamento e função visual dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda nos dois momentos de avaliação, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

	Dados clínicos		Parâmetros de atividade da doença		Tratamento		Função visual	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
Saúde geral				Episódios de piora CCA M1-M2 (-16,7; 8,2; 0,042)		Alterações gastrointestinais (-17,9; 8,3; 0,031)		
Visão geral		SGF (-11,4; 4,5; 0,012)				Cirurgia de catarata (-20,1; 7,9; 0,01) Alterações gastrointestinais (-12,0; 4,2; 0,004)	*Mean deviation* (-1,4; 0,5; 0,011) Episódios de piora AV 1º ano (-6,0; 1,6; <0,001)	
Visão de perto				Episódios de piora CCA 1º ano (-8,2; 3,2; 0,01) Episódios de piora CCA M1-M2 (-9,8; 3,7; 0,007)		Micofenolato (-16,1; 6,9; 0,019) N imunossupressores (-14,2; 3,8; <0,001) Cirurgia de catarata (-19,5; 6,6; 0,003) Uso de colírios (-16,4; 7,2; 0,02)	Episódios de piora AV 1º ano (-5,7; 1,8; 0,001)	SC (39,5; 12,2; 0,001) Episódios de piora da AV (-11,5; 5,5; 0,037)
Visão a distância					Azatioprina (-9,4; 4,1; 0,023)	N imunossupressores (-4,5; 3,5; 0,019)	Episódios de piora AV 1º ano (-4,5; 1,1; <0,001)	
Dirigir				Episódios de piora CCA M1-M2 (-39,7; 11,5; 0,001)				
Visão periférica					Ciclosporina (-25,7; 5,8; <0,001)		AV (logMAR) (-64,6; 14,8; <0,001) SC (30,1; 12,6; 0,017)	
Visão de cores					N injeções intravítreas (-1,9; 0,2; p<0,001)			
Dor ocular	Fundoscopia (-25,5; 6,4; <0,001)		Episódios de piora CCA 1º ano (-11,2; 5,0; 0,024)		Dose total corticoide (-0,1; 0,0002; 0,026)			
Limitações nas funções					Cirurgia de catarata (-53,0; 10,3; <0,001)	Dose total do corticoide (-0,001; 0,0002; 0,004) Cirurgia de catarata (-28,1; 9,7; 0,004)		
Dependência					Uso prednisona no momento (-20,4; 11,8; 0,084)	Uso de colírios (-46,2; 16,0; 0,004) Cirurgia de catarata (-35,8; 10,5; 0,001)		*Mean deviation* (-1,8; 0,9; 0,042)
Funcionamento social					N injeções intravítreas (-5,0; 1,9; 0,009)	Dose total corticoide (-0,001; 0,0002; <0,001) N imunossupressores (-8,0; 2,6; 0,002)		SC (31,1; 13,9; 0,026) SC binocular (36,4; 16,4; 0,027)
Saúde mental							Fóvea (1,8; 0,8; 0,021)	
Total NEI VFQ-25				Episódios de piora CCA M1-M2 (-9,4; 4,3; 0,03)	Cirurgia de catarata (-22,3; 7,0; 0,002) Dose total corticoide (-0,1; 0,0001; 0,006) Alterações gastrointestinais (-10,5; 3,4; 0,002)	Cirurgia de catarata (-18,8; 7,3; 0,01) Alterações gastrointestinais (-8,0; 3,9; 0,042)	Episódios de piora da AV 1º ano (-2,8; 0,9; 0,001) Fóvea (1,0; 0,3; <0,001)	

Os valores apresentados entre parênteses correspondem ao valor do coeficiente de alteração do escore (valores positivos indicam melhora no escore de qualidade de vida e os valores negativos significam uma redução no escore) e ao erro-padrão, respectivamente, seguidos do valor de *p*; AV: acuidade visual; CCA: células na câmera anterior; M1: momento 1; M2: momento 2; N= número; SC: sensibilidade ao contraste; SGF: *sunset glow fundus*

Como já demonstrado nos dados da **Tabela 7**, o domínio estado geral de saúde do questionário SF-36 melhorou significantemente (55,4 ± 15,6 no M1 *vs* 71,3 ± 20,7 no M2; p=0,005) e, no questionário NEI VFQ-25, melhora significativa ocorreu nos domínios dor ocular (80,5 ± 16,0 no M1 *vs* 90,9 ± 15,5 no M2; p=0,019), dependência (86,0 ± 23,5 no M1 *vs* 90,2 ± 20,0 no M2; p=0,038) e saúde mental (63,3 ± 22,2 no M1 *vs* 74,9 ± 17,1 no M2; p=0,020).

Os dados da **Tabela 12** apresentam a síntese desses quatro escores e as associações significativas com parâmetros dos pacientes que sofreram alterações entre os dois momentos de avaliação. No questionário SF-36, em relação ao escore estado geral de saúde, destaca-se que os pacientes que se mantiveram sem uso da prednisona e sem uso do micofenolato possuíam melhor escore e que pacientes que não mais apresentavam hiperfluorescência de disco óptico na AFG apresentaram escore inalterado ou melhor. No questionário NEI VFQ-25, a melhora da SC binocular favoreceu a presença de um melhor resultado para o escore dor ocular. Para o escore dependência, a manutenção da ausência de sinais inflamatórios (i.e., CCA), a ausência de piora da classificação fundoscópica e a não realização de injeções intravítreas resultaram em escore melhor ou inalterado. Pacientes que se mantiveram sem o uso da ciclosporina apresentaram escore dependência melhor ou inalterado, e que a paciente que iniciou esta medicação apresentou um escore pior. Para o escore saúde mental, a não realização de injeções intravítreas resultou em escore inalterado ou melhor.

Os dados e a análise do M1 foram parcialmente publicados "*Impact of Impact of Inflammation and Treatment on Self- reported Quality of Life in Patients with Non-acute Vogt–Koyanagi–Harada Disease (VKHD)*". A comparação das respostas aos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 dos pacientes com DVKH na fase não aguda em dois momentos com intervalo de 24 meses entre si foi aceita para publicação no dia 1 de setembro de 2022 na revista *Ocular Immunology and Inflammation*. Além disso, a associação de medidas estruturais (OCT) e de função visual (ERGmf e CV) na fase não aguda da DVKH foram avaliados com dados parciais da amostra do estudo atual pela pesquisadora principal (**Apêndice**).

Tabela 12 - Síntese dos escores que apresentaram melhora estatisticamente significante entre os M1 e M2 nos questionários SF-36 (estado geral de saúde) e NEI VFQ-25 (dor ocular, dependência e saúde mental) e os dados que se associaram de modo significativo com a alteração nos escores dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

	Mudança entre M1 e M2	Situação dos pacientes no M2	Escore			Total	*p**
			Pior	Inalterado	Melhor		
QUESTIONÁRIO SF-36							
Estado geral de saúde							
Uso de corticoide	Não	17 sem uso da medicação	1	2	14	18	**0,012**
		1 em uso da medicação	0	0	1		
	Sim	4 com interrupção da medicação	2	2	0	4	
Uso do micofenolato	Não	14 sem uso da medicação	1	1	12	19	**0,042**
		5 em uso da medicação	1	2	2		
	Sim	3 iniciaram a medicação	2	0	1	3	
Hiperfluorescência de disco óptico	Não	5 com a presença de hiperfluorescência	2	0	3	17	**0,026**
		12 sem a presença de hiperfluorescência	1	1	10		
	Sim	5 com desaparecimento da hiperfluorescência	0	3	2	5	
QUESTIONÁRIO NEI VFQ-25							
Dor ocular							
Sensibilidade ao contraste binocular	Não	9 com manutenção	0	5	4	9	**0,047**
	Sim	7 com melhora	1	1	5	13	
		6 com piora	2	1	3		
Dependência							
Células na câmara anterior	Não	21 sem células na câmara anterior	0	13	8	21	**0,017**
	Sim	1 com desaparecimento das células	1	0	0	1	
Fundoscopia	Não	9 com quadro leve	0	6	3	18	**0,033**
		7 com quadro moderado	0	4	3		
		2 com quadro grave	0	0	2		
	Sim	2 eram leves e se tornaram moderados	0	2	0	4	
		2 eram moderados se tornaram graves	1	1	0		
Novas injeções intravítreas	Não	2 sem novas injeções	0	1	1	19	**0,014**
		17 sem realização de injeções	0	12	5		
	Sim	3 com novas injeções	1	0	2	3	
Uso de ciclosporina	Não	19 sem uso da medicação	0	12	7	21	**0,017**
		2 com uso da medicação	0	1	1		
	Sim	1 iniciou a medicação	1	0	0	1	
Saúde mental							
Novas injeções intravítreas	Não	2 sem novas injeções	0	1	1	19	**0,039**
		17 sem realização de injeções	1	4	12		
	Sim	3 com novas injeções	2	0	1	3	

M1: momento 1; M2: momento 2; *Teste da razão de verossimilhanças

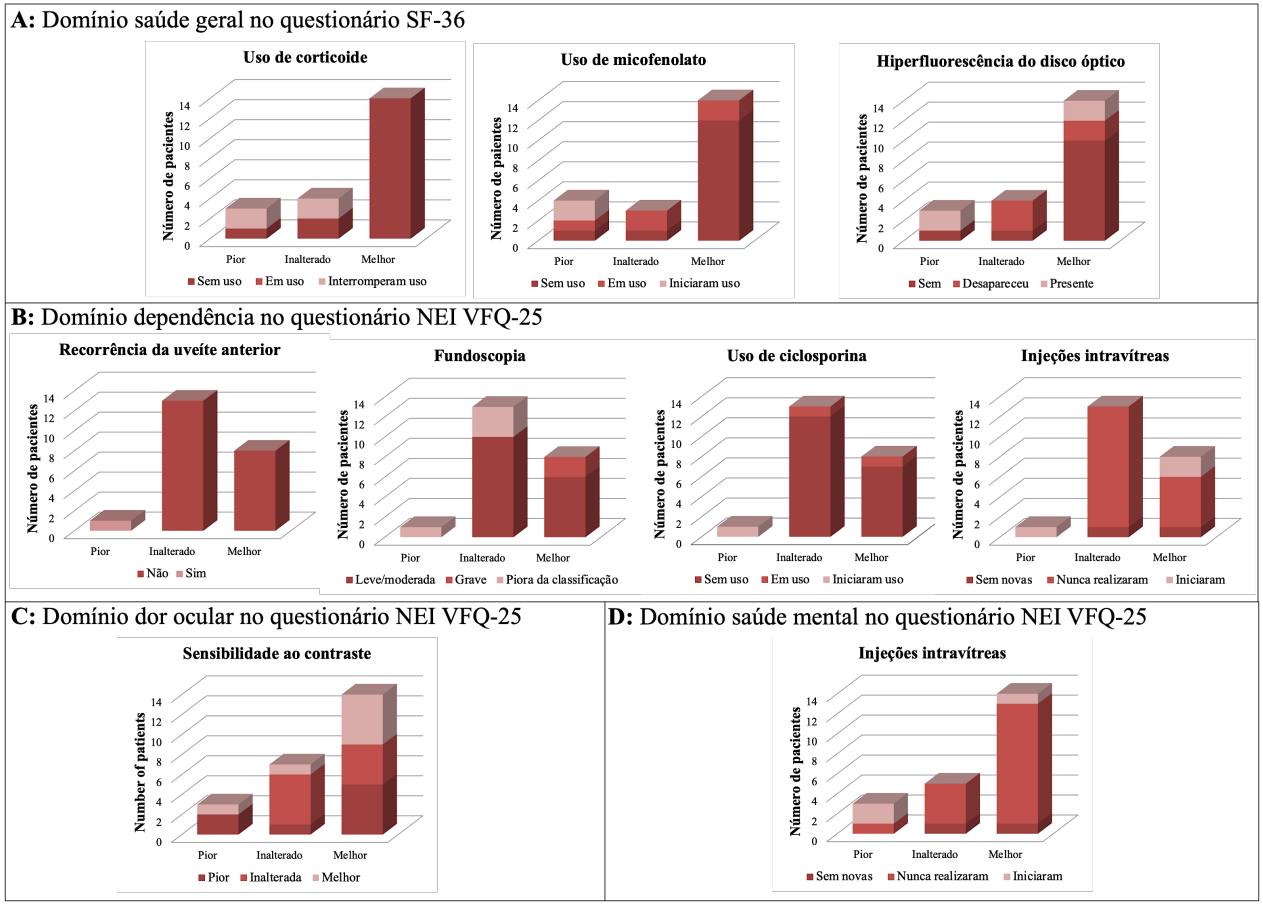


Figura 2 - Representação gráfica dos escores que apresentaram melhora estatisticamente significante entre os M1 e M2 nos questionários SF-36 (estado geral de saúde) e NEI VFQ-25 (dor ocular, dependência e saúde mental) e os dados que se associaram de maneira significativa com a alteração nos escores dos 22 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, todos os pacientes incluídos com diagnóstico de DVKH estão sendo acompanhados desde a fase aguda da doença são participantes do estudo prospectivo em andamento no Serviço de Uveítes do HCFMUSP com avaliações clínica, multimodal e eletrorretinográfica sistemáticas em períodos predefinidos e tratamento protocolado. Para inclusão no presente estudo de QdV, os pacientes tinham um seguimento mínimo de 12 meses, estando todos na fase não aguda da DVKH. Revendo o perfil do paciente estudado, no M1 do estudo, dos 22 pacientes com DVKH, sua maioria (>90%) tinha AV melhor que 20/40 (logMAR =0,3), sendo esta igual a 20/20 (logMAR= 0,0) em mais da metade dos pacientes (64%) no pior olho.

No M1, todos os pacientes, exceto um, tinham a doença controlada, sem inflamação clínica (CCA ou uveíte anterior); 40% dos pacientes estavam sem nenhuma medicação sistêmica ou tópica e 60% faziam uso de medicação sistêmica, i.e. imunossupressor oral (55%) e/ou prednisona oral (23%, dose variando entre 5 mg e 25 mg); três pacientes faziam uso também de colírios. No M1, todos os pacientes apresentavam DD, com escore variando de dois a sete (máximo de oito) e metade dos pacientes apresentava também algum sinal de inflamação subclínica observado nos exames de imagem (AFG, variação na espessura da coroide subfoveal no EDI-OCT).

No período de 24 meses decorridos entre os M1 e M2, os pacientes mantiveram a boa AV e somente cinco pacientes (23%) apresentaram reativação anterior; no entanto, a maioria (91%) apresentou episódios de piora da inflamação subclínica detectados nos exames de imagem. No M2, três pacientes suspenderam toda medicação sistêmica e duas pacientes tiveram a imunossupressão reintroduzida pela frequência e intensidade da inflamação.

Assim, o presente estudo avaliou não somente o impacto da inflamação, do tratamento e de alterações na função visual na QdV dos pacientes com DVKH na fase não aguda, mas procurou esclarecer se a presença contínua dos sinais subclínicos

poderia impactar na QdV fundamentando um tratamento continuado e agressivo mesmo na fase não aguda da doença.

Desde 1993, o questionário SF-36 é um dos instrumentos de avaliação da QVRS mais utilizados em várias doenças, incluindo as uveítes [49, 56]. Ele foi utilizado pela primeira vez em DVKH por nosso grupo em outra população de pacientes em seguimento no Serviço de Uveítes do HCFMUSP [22]. Nesse questionário, os escores médios em pacientes com DVKH foram relativamente semelhantes aos de pacientes com outras uveítes não infecciosas. As características em comum das doenças crônicas não infecciosas, tanto pelo seu curso como a necessidade de tratamento sistêmico prolongado, contribuem para esta semelhança [193]. Já em relação ao questionário NEI VFQ-25, os pacientes com DVKH na fase não aguda apresentaram escores melhores que os relatados na literatura em pacientes com coriorretinopatia *birdshot* e em pacientes com outras uveítes não infecciosas [77, 96]. As características dos pacientes em nosso estudo, com acompanhamento sistemático e tratamento protocolado podem ter contribuído para melhores escores do que em estudos prévios de QdV, incluindo nosso estudo inicial em pacientes com DVKH de nosso serviço [22].

Em nosso estudo, foi incluído um grupo controle de indivíduos saudáveis, permitindo observar que todos os escores dos pacientes com DVKH eram piores do que os escores dos controles, sendo significante para o escore aspecto físico no questionário SF-36 e para os escores dependência, saúde mental e escore total no questionário NEI VFQ-25, em ambos os momentos de avaliação. Quian e colaboradores ao avaliar 104 pacientes com inflamação ocular demonstraram que um menor escore total no questionário NEI VFQ-25 foi um preditor de depressão, que, por sua vez, se associava ao uso de corticosteroides e anti-metabólitos [77]. Em nosso estudo, apesar de não haver avaliação direta da depressão, a presença de escores piores que os de indivíduos saudáveis do grupo controle sugerem o impacto mais amplo da DVKH na QdV dos pacientes, avaliada pelos questionários SF-36 e NEI VFQ-25.

A seguir, discutiremos nossos resultados dos questionários de QdV relativos ao impacto da inflamação, do tratamento e das alterações na função visual de forma conjunta, incluindo os dados do M1 da avaliação que foram substanciados com os

dados obtidos no M2 e, por fim, daremos ênfase às mudanças observadas nos dois momentos de avaliação e suas implicações.

Impacto das características clínicas

Os pacientes incluídos tinham um tempo mediano de doença de 38 meses, variando entre 12 e 79 meses. Quarenta por cento dos pacientes apresentavam alguma comorbidade sistêmica no M1 do estudo. Sessenta por cento apresentavam complicações oculares como catarata, hipertensão ocular e/ou membrana neovascular, com um aumento não significativo destas complicações no M2. Estes parâmetros não impactaram em nenhum dos questionários de QdV. Em estudo de Miserocchi e colaboradores com pacientes com uveíte não infecciosa crônica e que faziam uso de IS, maior duração da doença (> 6 anos) impactou negativamente nos componentes físico e mental do questionário SF-36 [(76)].

Real e colaboradores já sugeriram a ausência ou um efeito negligenciável das comorbidades na QdV de pacientes com doenças vitreoretinianas. Conforme estes autores, a QdV costuma ser mais afetada por uma única doença, a que mais impacta o indivíduo do que o agrupamento de doenças (a doença primária associada às comorbidades) [(194)].

No entanto, ao avaliarmos as características fundoscópicas, observamos que, no M1, pacientes com fundo de olho classificado como grave tinham pior escore na capacidade funcional (SF-36) e, também, no escore de dor ocular (NEI VFQ-25). No M2, observamos que a presença do SGF impactou negativamente na visão geral (NEI VFQ-25). Na comparação entre os dois momentos de avaliação, a piora na classificação do fundo mostrou associação com a piora no escore de dependência (NEI VFQ-25). Keino e colaboradores descreveram piora progressiva da despigmentação em olhos com inflamação crônica persistente em relação a olhos sem inflamação [(147)].

Em artigo recente, sugere-se que o SGF seria uma complicação que reflete um controle inadequado da inflamação coroideana e que poderia ser evitada [(4)]. Ademais, da Silva e colaboradores demonstraram que pacientes com DVKH na fase não aguda e classificação fundoscópica mais grave apresentaram maior disfunção no ERGct [(176)]. Desta forma, o impacto negativo das alterações fundoscópicas nos escores pode ser

um sinal indireto da influência, tanto da inflamação persistente como de uma pior função na QdV relacionada à visão nos pacientes com DVKH na fase não aguda.

Impacto das inflamações clínica e subclínica

Em nosso estudo, nos dois momentos da avaliação da QdV, raríssimos pacientes apresentavam sinais de inflamação clínica, que se resumiu a presença de CCA, uma vez que nenhum paciente apresentava inflamação clínica de segmento posterior (descolamento de retina neurossensorial, hiperemia e edema de disco óptico, turvação vítrea). Para uma avaliação mais abrangente da inflamação, incluímos dados referentes à presença de reativação da uveíte anterior durante o 1º ano de doença, durante o seguimento até a 1ª avaliação e no intervalo entre a 1ª e 2ª avaliações.

Desta forma, foi observado que episódios de uveíte anterior no 1º ano de seguimento, assim como no intervalo entre M1 e M2 impactaram negativamente em dois escores do questionário SF-36 (capacidade funcional e aspectos sociais) e em vários escores do questionário NEI VFQ-25 (saúde geral, visão de perto, dirigir, dor ocular e total escore). Foi observado também que a ausência de CCA contribuiu para melhora no escore de dependência no questionário NEI VFQ-25. Estes achados sugerem que surtos de inflamação ocorrendo, tanto no início da doença ou por um curto período de tempo (como o período de dois anos entre os dois momentos de avaliação), podem ser prejudiciais e reforçam que o controle inflamatório a longo prazo é importante.

A respeito disso, Lescrauwaet e colaboradores demonstraram que o controle da inflamação associou-se a melhorias clinicamente significantes no questionário NEI VFQ-25 [(195)]. Em doenças relacionadas ao HLA-B27, múltiplos episódios de uveíte anterior associaram-se a piores escores no questionário NEI VFQ-25 e remissão mais longa da doença correlacionou-se com melhores escores [(196)]. Em pacientes adultos com artrite idiopática juvenil, a presença de uveíte ativa e/ou histórico de uveíte resultou em piores escores no questionário NEI VFQ-25 [(69)]. De modo semelhante, em pacientes com uveítes não infecciosas, a presença de doença ativa associou-se com a redução de diversos escores de QdV relacionados à visão, indicando o significante impacto da atividade de doença na QdV dos pacientes [(20)]. Em pacientes com uveíte

relacionada à síndrome de Behçet, a melhora e redução da frequência das crises de uveíte alcançadas com o tratamento realizado com infliximabe resultou em melhores escores da QdV geral e relacionados à visão [70].

Sugar e colaboradores avaliaram a responsividade dos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 para eventos oculares e sistêmicos e confirmaram que o NEI VFQ-25 é mais sensível aos eventos oculares, tais como mudanças na AV e no controle inflamatório [73]. De fato, nossos resultados corroboram esses achados, uma vez que mais episódios de piora da AV, mesmo ocorridos durante o primeiro de ano de doença, e episódios de CCA impactaram negativamente em escores de ambos os questionários, mas, de maneira mais importante e significativa no questionário NEI VFQ-25.

A avaliação da QdV permite a compreensão mais ampla dos benefícios do controle inflamatório, além da consequente melhora da AV alcançada com esse controle [92, 195].

Ao analisar o impacto dos sinais inflamatórios subclínicos na QdV dos pacientes com DVKH na fase não aguda, apenas a presença de extravasamento perivascular se correlacionou com pior escore dor no questionário SF-36. O escore de DD na ICGA não impactou nos resultados dos questionários de QdV. Herbort e colaboradores defendem a tolerância zero à presença de sinais inflamatórios subclínicos detectados na ICGA e a necessidade de incremento do tratamento para alcançar esse objetivo [4, 164]. No entanto, os estudos do Serviço de Uveítes HCFMUSP têm indicado que a presença isolada destes sinais subclínicos de inflamação não são suficientes para definir mudança de tratamento [152, 156]. O estudo de Sakata e colaboradores observou-se todos os pacientes permaneciam com inflamação subclínica, mesmo após 24 meses de seguimento desde a fase aguda e, a despeito desta inflamação subclínica, mais de 90% dos pacientes permaneciam com AV >20/25 e com estabilidade e/ou melhora nos parâmetros eletrorretinográficos escotópicos em 71% dos pacientes [156].

Recentemente, nosso grupo de estudo propôs critérios para interrupção do tratamento sistêmico em pacientes com DVKH, i.e., ausência de inflamação clínica, estabilidade da função visual e da inflamação subclínica pelo período mínimo de 12 meses. Estes pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 12 meses,

após a interrupção do tratamento sistêmico, e foi observado que a inflamação subclínica presente no momento da interrupção tendeu à redução no período pós-interrupção do tratamento [197].

Ademais, na nossa casuística, observaram-se associações inversas com muitos dos sinais subclínicos (e.g., DD e EC) e os escores de QdV na análise univariada. Desta forma, consideramos que esses sinais subclínicos observados no OCT-EDI e na ICGA não impactaram os escores de QdV nos dois momentos de estudo. Assim, tendo em vista que os sinais subclínicos, i.e., DD na ICGA e EC no OCT-EDI, não impactaram na AV e no ERGct, no seguimento de 24 meses, e não influenciaram nos escores de QdV, a presença isolada destes sinais não parece ser suficiente para definir a mudança de tratamento na fase não aguda da DVKH [152, 156, 197].

Um achado interessante foi o impacto negativo da presença de extravasamento perivascular no escore dor do questionário SF-36 no M2. Esta observação poderia indicar que a AGF, exame mais acessível que a ICGA na prática clínica, seria útil no seguimento de pacientes com DVKH na fase não aguda.

Impacto do tratamento

Na amostra de pacientes com DVKH na fase não aguda, o impacto negativo do uso de altas doses de corticoide e de medicações imunossupressoras nos escores de QdV foi claramente evidenciado nos dois momentos de avaliação em ambos os questionários aplicados, de saúde geral e o relacionado à visão. A avaliação prospectiva e sistemática com protocolo de tratamento bem definido tornaram esses achados robustos e confiáveis. Maior dose total de corticoide utilizada resultou em pior escore aspectos físicos no questionário SF-36 do M1 e impactou negativamente nos diversos escores no questionário NEI VFQ-25 em ambos os momentos de avaliação. Também é válido destacar que o uso de prednisona oral no momento da avaliação resultou em pior escore de dependência no M1 do questionário NEI VFQ-25.

O número de imunossupressores, estatisticamente maior no M2 em relação ao M1 correlacionou-se com pior escore total do questionário SF-36 e piores escores visão de perto, visão a distância e funcionamento social no questionário NEI VFQ-25,

ambos no M2. Ademais, em diversos escores dos dois questionários nos M1 e M2, observamos o impacto da imunossupressão, seja no momento da avaliação ou durante o seguimento, e das medicações imunossupressoras utilizadas (azatioprina e ciclosporina). Achados semelhantes do impacto negativo do tratamento sistêmico com corticoide e com IS não esteroidal nos questionários de QVRS e QdV relacionada à visão são encontrados na literatura [20, 69, 76, 96, 97].

Em estudo italiano publicado por Miserocchi e colaboradores, pacientes com uveíte crônica em tratamento com imunossupressão sistêmica apresentaram comprometimento significante da QdV avaliada pelo questionário SF-36, em relação à população saudável de referência [76]. Em pacientes adultos com artrite idiopática juvenil, o uso de IS influenciou negativamente diversos escores no questionário SF-36 e o escore saúde geral no questionário NEI VFQ-25 e, em pacientes com coriorretinopatia *birdshot*, o uso de corticoterapia sistêmica associou-se a piores escores de QdV relacionada à visão, assim como evidenciado em nossos pacientes [69, 96].

Apesar da melhora dos resultados visuais, pacientes com uveítes não infecciosas tratados com antimetabólitos apresentaram uma deterioração do escore saúde mental no questionário SF-36 [97]. Em amostra de 188 pacientes com retinocoroidite por toxoplasmose, Arruda e colaboradores evidenciaram que o tratamento concomitante com corticoterapia sistêmica impactou negativamente no questionário NEI VFQ-25 [198]. Assim, mesmo em casos de uveítes infecciosas, onde o tempo de terapia sistêmica com corticoide tende a ser menor, o impacto negativo do uso dessa medicação na QdV é corroborado.

Além do impacto negativo direto do uso de corticoterapia nos escores de QdV, a hiperglicemia, o maior número de infecções e as alterações gastrointestinais, que são efeitos adversos desse tratamento sistêmico, também impactaram significantemente em diversos escores do questionário SF-36, como já demonstrado em outros trabalhos [97, 98]. No questionário NEI VFQ-25, também observamos o impacto negativo das alterações gastrointestinais nos escores saúde geral e escore total. Atualmente, na DVKH, a indicação mais precoce da IS não esteroidal tem como objetivos o

estabelecido efeito poupador de corticoide e o controle mais adequado da doença [4, 12, 14, 177].

No entanto, os IS não esteroidais também não estão isentos de efeitos colaterais, como aumento do risco de infecções e alterações gastrointestinais [177]. Foi digno de nota o aumento do número de pacientes que apresentaram infecção no M2 *vs* M1 (nove pacientes *vs* dois pacientes, p=0,016). Schiffman e colaboradores estudaram a QdV em 76 pacientes com uveítes não infecciosas e ressaltaram a associação negativa do tratamento imunossupressor mais agressivo e das complicações sistêmicas advindas desse tratamento com diversos escores dos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 [20].

Niemeyer e colaboradores também demonstraram que, nas uveítes em tratamento com IS, a ampla série de efeitos colaterais advindos do tratamento pode resultar em piora na QVRS, apesar de melhor controle da inflamação ocular [97]. Estes autores destacaram a importância do acompanhamento periódico dos efeitos adversos advindos do tratamento, em conjunto com a avaliação dos resultados visuais esperados com a terapêutica [97].

Neste momento, é válido ressaltar que, na fase aguda da DVKH, o tratamento precoce e agressivo é imprescindível [2, 4]. Mesmo com boa AV após esse tratamento, os pacientes com DVKH apresentam pior escore de QdV que indivíduos controle evidenciando a potencial morbidade dessa doença. Já na fase não aguda, como mencionado anteriormente, a presença da inflamação clínica, mesmo pouco frequente, impactou negativamente nos escores de QdV, destacando a importância do controle adequado dessas recidivas clínicas. No entanto, como já exposto, em nossos pacientes a presença de sinais subclínicos, i.e., DD e EC, não acarretaram em pior resultado funcional (AV e parâmetros eletrorretinográficos) nem pior QdV [156].

Por outro lado, nosso estudo demonstrou claramente o impacto negativo do tratamento sistêmico nos escores da QdV. Assim, considerar apenas sinais subclínicos como parâmetro para incremento do tratamento pode, além de não resultar em benefício funcional, piorar a QdV dos pacientes com DVKH na fase não aguda. Este ponto de vista difere do proposto por alguns autores que sempre indicam tratamento

agressivo e contínuo até o desaparecimento por completo dos sinais subclínicos de inflamação observados pela ICGA [199].

Em relação aos tratamentos locais (uso de colírios, injeções intravítreas e cirurgias oftalmológicas), nos pacientes com DVKH na fase não aguda, impacto negativo foi evidenciado em ambos os questionários, especialmente, no questionário NEI VFQ-25, e em ambos os momentos de avaliação. Sabe-se que a presença de complicações oculares relaciona-se com piores escores de QdV relacionada à visão, tal como demonstrado por Arriola-Villalobos e colaboradores em uma amostra espanhola de pacientes com uveítes não infecciosas e em estudo prévio de pacientes com DVKH na fase não aguda [22, 90].

Em nossa amostra, a realização de procedimentos oftalmológicos e tratamentos locais estavam associados com piores resultados de QdV. Dentre os poucos pacientes que realizaram esses tratamentos, a maioria deles possuía um curso de doença mais grave e também maior comprometimento sistêmico. A despeito da análise multivariada realizada, pode ter ocorrido interferência de um quadro global nesses resultados.

Impacto da função visual

Apesar da baixa frequência de pacientes com AV <20/25 no pior olho nos M1 e M2 (36,4% e 27,3%, respectivamente, p=0,131) houve associações significativas da AV e sua flutuação com diversos escores do questionário NEI VFQ-25. Em pacientes com uveíte, o comprometimento da função visual medido pela AV é um dos principais determinantes da QdV percebida pelos pacientes. Estudos que investigaram pacientes com doenças oculares, dentre elas as uveítes incluindo a DVKH, já demonstraram que AV <20/40 tem impacto negativo em diversos escores físicos, mentais e visuais nos questionários de QdV [19, 22, 76, 78, 88–90].

No estudo de doenças retinianas, a presença de SC anormal, a despeito de uma boa AV, sugere que a SC é uma medida mais sensível da função visual. As mudanças na AV ocorreriam, portanto, em fases mais avançadas e na presença de alterações retinianas mais graves [200–202]. Ao estudar pacientes com catarata, Elliot e colaboradores já demonstraram que a SC binocular foi a função visual que mais se

correlacionou com as dificuldades visuais, especialmente, na avaliação subjetiva do impacto da visão na orientação de mobilidade [203]. Já em pacientes com uveíte intermediária, a SC monocular do pior olho resultou em pior escore de QdV geral [19].

Nos pacientes com DVKH na fase não aguda estudados, a SC média foi 1,50, um valor considerado normal e, ainda assim associou-se a piores escores de QdV no questionário NEI VFQ-25. Estes achados corroboram o fato de que a SC, estimada como medida funcional mais sensível, é capaz de captar o impacto na QdV [200–202].

No que se refere à avaliação da função visual com o ERG, em estudo com seguimento de cinco anos de pacientes com coriorretinopatia *birdshot*, Mailhac e colaboradores demonstraram haver piora dos parâmetros do ERGmf, ainda que outros parâmetros de função visual (i.e. AV, valor de MD no CV e visão de cores) tenham se mantido estáveis. Os autores destacaram que, ao longo dos cinco anos de seguimento, o escore geral do questionário NEI VFQ-25 correlacionou-se com alterações do tempo implícito no ERGmf [117].

Em relação ao ERGct, em uma coorte de pacientes com DMRI submetidos à cirurgia de catarata, o grupo de pacientes que apresentou melhor escore na QdV relacionada à visão após a cirurgia possuía ERGct pré-operatório com melhores respostas escotópicas. Estes resultados sugerem que o ERGct pode ser preditivo de uma resposta subjetiva satisfatória do paciente frente ao procedimento realizado [204]. Em nossos pacientes com DVKH na fase não aguda, apesar de todos os parâmetros do ERGmf e algumas ondas do ERGct serem significantemente piores que os de indivíduos controle, não foram encontradas associações significativas entre as alterações eletrorretinográficas e os escores dos questionários de QdV.

Consideramos que a disfunção visual ainda seja leve, tal como ocorreu com a SC, ou o tempo de seguimento seja curto para captar o impacto nos escores de QdV. É interessante observar que, como citado anteriormente, da Silva e colaboradores demonstraram importante correlação entre a gravidade da classificação do *fundus* e piora nos parâmetros no ERGct [176].

Conforme mencionado anteriormente, uma fundoscopia classificada como moderada e/ou grave e a presença de SGF impactaram negativamente no questionário NEI VFQ-25. Talvez com maior tempo de seguimento desses pacientes seja possível

observar que a disfunção visual no ERGct possivelmente associada a estas alterações fundoscópicas torne-se mais pronunciada e capaz de impactar a QdV dos pacientes com DVKH na fase não aguda.

No glaucoma, doença na qual o CV é o exame padrão ouro para avaliação da função visual, a associação exata entre alterações desse exame e o impacto na QdV ainda não é clara. Nessa doença, a maioria dos estudos encontrou uma correlação modesta entre parâmetros de CV e os escores dos questionários de QdV. Estudo recente, em 26 pacientes com glaucoma em fase inicial e seis pacientes com glaucoma avançado, evidenciou associação entre o valor de MD no pior olho e os escores do questionário NEI VFQ-25 e aventou a hipótese de que possa haver um valor mínimo de comprometimento no CV que resulte em impacto na QdV [205].

Sugar e colaboradores avaliaram prospectivamente durante 3 anos a QdV relacionada à visão com o questionário NEI VFQ-25 em 255 pacientes com uveítes não infecciosas randomizados para o tratamento com corticoterapia sistêmica ou implante intravítreo de fluocinolona. O CV desses pacientes foi categorizado em leve, moderado ou grave a depender do valor do MD (> -3dB, entre -3 e -6dB e < -6dB, respectivamente). Os autores evidenciaram que maior comprometimento do CV no *baseline* associou-se a pior escore total do questionário no início do seguimento e que, independentemente do tipo de tratamento realizado, os pacientes que possuíam pior CV permaneceram com pior escore ao final do seguimento [89]. Na casuística atual em pacientes com DVKH na fase não aguda, um pior valor de MD resultou em piores escores dos questionários SF-36 e NEI VFQ-25. Também foi encontrada associação positiva entre o valor da fóvea e os escores saúde mental e escore total do questionário NEI VFQ-25. Maior tempo de seguimento será importante para entender melhor o impacto a longo prazo dessa associação descrita. Considerando que na prática clínica há facilidade na realização do CV, este exame poderá ser útil, como avaliação adicional da função visual de pacientes com DVKH na fase não aguda.

Comparação dos resultados dos questionários nos dois momentos de avaliação

Observou-se que, entre os dois momentos de avaliação, houve tendência à estabilidade ou melhora dos resultados dos questionários SF-36 no M2 *vs* M1. No

questionário SF-36, considera-se que uma mudança de três a cinco pontos nos domínios seja considerada uma DMCI [50].

Os escores dor, estado geral de saúde, componente físico, vitalidade, aspectos sociais e escore total apresentaram uma melhora dentro desse limite, com a melhora do domínio estado geral de saúde, apresentando diferença estatística na comparação entre os dois momentos de avaliação. O domínio estado geral de saúde no questionário SF-36 avalia a percepção do paciente sobre seu estado de saúde, como seu estado de saúde se compara ao de outras pessoas e a sua perspectiva de piora de seu estado de saúde. É importante destacar que nos pacientes que se mantiveram sem uso de medicações sistêmicas (i.e., prednisona e micofenolato) o escore estado geral de saúde ficou inalterado e/ou melhor no M2 em comparação com o M1. Isso corrobora as associações negativas entre diversos escores dos questionários SF-36 com o tratamento sistêmico imunossupressor e seus efeitos colaterais que foram encontrados nas análises individuais de impacto do tratamento nos M1 e M2.

Niemeyer e colaboradores em estudo prospectivo e randomizado compararam o tratamento com metotrexato e micofenolato mofetila em 80 pacientes com uveítes não infecciosas e evidenciaram que aqueles que atingiram o sucesso do tratamento, definido como melhora dos sinais inflamatórios, apresentaram melhor escore estado geral de saúde em comparação aos pacientes que foram considerados como falha da terapêutica [97].

No presente estudo não estudamos diretamente a questão do sucesso do tratamento, mas a permanência do não uso de medicação sistêmica está atrelada a um bom controle da inflamação, explicando a melhora significante do domínio estado geral na DVKH na fase não aguda.

Sabe-se que os valores da DMCI variam a depender da população estudada e também da metodologia utilizada para sua determinação, sendo crescente o interesse em determiná-los para diversos instrumentos de avaliação da QdV em variadas doenças [55]. Em estudo com 224 pacientes com uveítes intermediárias e posteriores não infecciosas, Naik e colaboradores concluem que no questionário NEI VFQ-25, para o escore total, uma mudança de dez pontos seria considerada uma DMCI e, aos escores dos demais domínios, a mudança estaria entre cinco a dez pontos [64]. Em nossa

amostra, observou-se que, assim como no questionário SF-36, houve tendência à estabilidade ou melhora discreta dos resultados do questionário NEI VFQ-25 no M2 *vs* M1, com significância estatística para os domínios dor ocular, dependência e saúde mental. Nestes mesmos domínios e nos escores saúde geral e visão periférica, observamos que houve melhora próxima dos cinco pontos estimados, como limite inferior para uma DMCI.

Nossa pesquisa não objetivou testar o desempenho psicométrico do questionário NEI VFQ-25 na população com DVKH na fase não aguda, sendo necessária cautela na extrapolação desses valores estabelecidos em estudo com outras uveítes não infecciosas. No entanto, é digno de nota que encontremos associações consistentes entre sinais de melhor controle inflamatório (i.e., ausência de CCA, estabilidade de classificação fundoscópica), melhor função visual (i.e., SC binocular) e menor necessidade de tratamento (i.e., menos injeções intravítreas e menos medicações sistêmicas imunossupressoras), com melhora significativa dos escores entre os dois momentos de avaliação. Estes achados vão ao encontro do impacto negativo evidenciado da flutuação de CCA e dos tratamentos local e sistêmico em diversos domínios do questionário NEI VFQ-25 nos dois momentos do questionário e que foi previamente discutido.

Assim, o questionário NEI VFQ-25 parece ser responsivo a mudanças intraindividuais ao longo do tempo no grupo com DVKH na fase não aguda estudada e capaz de detectar fatores relacionados a um melhor resultado de QdV relacionado à visão.

Limitações

O pequeno número de pacientes pode influenciar nos resultados ao limitar o poder de detecção de diferenças significativas quando é realizada a análise de subgrupos. O intervalo de dois anos entre os dois momentos de avaliação pode ter sido curto para detectar alterações significativas. Um tempo de seguimento mais longo pode acrescentar mais robustez aos dados obtidos no presente estudo. Ademais, a diferença de tempo de seguimento entre os pacientes na inclusão do estudo pode ter influenciado nas análises obtidas. No entanto, o impacto da duração da doença nos

escores dos questionários de QdV foi analisado e não demonstrou associações significantes.

Considerações finais sobre os resultados do presente estudo

Nosso estudo evidenciou que a inflamação clínica representada pela uveíte anterior recorrente influenciou negativamente ambos os questionários de QdV. A presença destas recidivas no 1º ano de doença impactou negativamente nos escores do questionário NEI VFQ-25. Esta associação nos permite questionar se a DVKH mais grave, desde seu início, ou o tratamento instituído no diagnóstico e durante o 1º ano de doença poderiam também estar associados a este impacto negativo.

No entanto, as diferenças entre os grupos de tratamento (monoterapia com corticoide, imunossupressão precoce, imunossupressão tardia) foram analisadas e não se mostraram significantes, após a análise multivariada. Já os marcadores de doença mais grave em sua fase inicial podem ser objetos de futuros estudos.

Nossos dados também apontaram para o impacto negativo da ocorrência de episódios de inflamação clínica no intervalo preestabelecido de dois anos entre os M1 e M2 nos escores de QdV. Embora outros fatores relacionados à reativação da uveíte anterior, i.e., um maior número de visitas ao hospital, uso de colírios, incremento ou manutenção de medicação sistêmica pudessem contribuir para este impacto negativo, a análise multivariada incluindo estes fatores correlatos nos permitiu identificar a inflamação como fator independente.

Por outro lado, nosso estudo também evidenciou o impacto negativo do tratamento imunossupressor esteroidal e não esteroidal em diversos domínios dos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 de pacientes com DVKH na fase não aguda.

Devemos ressaltar que nosso estudo incluiu somente pacientes na fase não aguda da doença e que, certamente, se o estudo fosse feito na fase aguda o tratamento precoce e agressivo teria um impacto positivo, como já demonstrado em outras uveítes não infecciosas [92].

Na comparação entre as mudanças ocorridas entre os M1 e M2 de avaliação, ficou claro que os pacientes que se mantiveram sem inflamação clínica e sem uso de

medicações sistêmicas imunossupressoras esteroidais e não esteroidais apresentaram melhora nos escores de QdV. Dessa forma, os resultados apresentados demonstram a importância de atingir um ponto de equilíbrio entre o benefício do controle inflamatório a longo prazo de um lado e o impacto negativo do tratamento sistêmico de outro lado.

Sabe-se que o tratamento imunossupressor agressivo, precoce e prolongado é necessário para o controle da DVKH, mas é importante que ele seja individualizado e ponderado para garantir o melhor controle inflamatório ao paciente com menos efeitos colaterais. Nesse sentido, é que a avaliação dos resultados centrados no paciente, como a QdV que apoia uma abordagem holística para cuidar dos pacientes, ganha destaque e auxilia no entendimento dos efeitos da atividade inflamatória da doença, da função visual e do tratamento na QdV dos pacientes.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

Nas condições de realização deste estudo, conclui-se que:

- A QdV, avaliada com os questionários de saúde geral, SF-36, e relacionada à visão, NEI VFQ-25, de pacientes com DVKH na fase não aguda, em dois momentos com intervalo de 24 meses, foi pior do que dos indivíduos controles saudáveis pareados por sexo e idade;
- No questionário de saúde geral, o SF-36, todos os domínios, exceto saúde geral, foram impactados negativamente por fatores relacionados ao tratamento com corticoide e/ou com imunossupressor no M1 e/ou no M2. Maior gravidade do fundo de olho impactou negativamente no escore capacidade funcional. Fatores relacionados à presença de inflamação, evidenciada por reativação da uveíte anterior, impactou negativamente nos escores capacidade funcional e aspectos sociais no M2. Fatores relacionados à pior função visual medida pelos episódios de piora da AV, pelo valor do MD no CV impactaram negativamente nos escores saúde geral e dor;
- No questionário relacionado à visão, NEI VFQ-25, todos os domínios, exceto dirigir e saúde mental, foram impactados negativamente pelo tratamento e suas complicações no M1 e/ou no M2. Fundoscopia mais grave e presença de despigmentação difusa impactaram negativamente nos domínios dor ocular e visão geral deste questionário, respectivamente. Inflamação, evidenciada por reativação da uveíte anterior no 1º ano de doença, assim como no período entre M1 e M2, impactaram negativamente nos escores saúde geral, visão de perto, dirigir, dor ocular e no escore total, especialmente, no M2. Fatores relacionados à pior função visual medida pelos episódios de piora da AV no 1º ano de doença, pelo valor do MD e da sensibilidade foveal no CV. Melhor SC monocular apresentou impacto positivo nos escores visão periférica no M1 e visão de perto no M2, e

melhor SC binocular impactou positivamente no escore funcionamento social no M2 no questionário NEI VFQ-25;

- Entre os dois momentos de avaliação, houve tendência à estabilidade ou melhora dos resultados dos questionários SF-36 e NEI VFQ-25 no M2 *vs* M1. Nos escores que apresentaram melhora entre os dois momentos de avaliação, observou-se estar relacionada, no questionário SF-36, à ausência de tratamento sistêmico imunossupressor e, no questionário NEI VFQ-25, a sinais de melhor controle inflamatório, melhor função visual e menor necessidade de tratamento local e/ou sistêmico.

Em conclusão, o presente estudo demonstra que fatores relacionados à inflamação clínica e ao tratamento imunossupressor impactaram negativamente na QdV de pacientes com DVKH na fase não aguda. Os sinais subclínicos observados no EDI-OCT e na ICGA não influenciaram nos escores de QdV. Desta forma, toda proposta de tratamento destes pacientes deve ser ponderada e individualizada, analisando em conjunto os riscos inerentes à gravidade da doença e os riscos associados ao tratamento sistêmico.

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Surv Ophthalmol. 1995;39(4):265–92.

2. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Rodriguez EEC, Abdallah SF, da Silva FT, Hirata CE, Yamamoto JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):29.

3. Yang P, Zhong Y, Du L, Chi W, Chen L, Zhang R, Zhang M, Wang H, Lu H, Yang L, Zhuang W, Yang Y, Xing L, Feng L, Jiang Z, Zhang X, Wang Y, Zhong H, Jiang L, Zhao C, Li F, Cao S, Liu X, Chen X, Shi Y, Zhao W, Kijlstra A. Development and evaluation of diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease. JAMA Ophthalmol. 2018;136(9):1025-31.

4. Herbort Jr CP, Abu El Asrar AM, Yamamoto JH, Pavésio CE, Gupta V, Khairallah M, Tugal-Tutkun I, Soheilian M, Takeuchi M, Papadia M. Reappraisal of the management of Vogt–Koyanagi–Harada disease: sunset glow fundus is no more a fatality. Int Ophthalmol. 2017;37(6):1383-95.

5. Jabs DA. Improving the diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease. JAMA Ophthalmol. 2018;136(9):1032-3.

6. Lai TYY, Chan RPS, Chan CKM, Lam DSC. Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Eye. 2009;23(3):543-8.

7. Rubsamen PE. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. Arch Ophthalmol. 1991;109(5):682-7.

8. Herbort CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt–Koyanagi–Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. Int Ophthalmol. 2007;27(2–3):173-82.

9. Tagawa Y, Namba K, Mizuuchi K, Takemoto Y, Iwata D, Uno T, Fukuhara T, Hirooka K, Kitaichi N, Ohno S, Ishida S. Choroidal thickening prior to anterior recurrence in patients with Vogt–Koyanagi–Harada disease. Br J Ophthalmol. 2016;100(4):473-7.

10. Abu El-Asrar AM, Dosari M, Hemachandran S, Gikandi PW, Al-Muammar A. Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflammation and development of 'sunset glow fundus' in initial-onset acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Acta Ophthalmol. 2017;95(1):85-90.

11. Ei Ei Lin Oo, Chee S-P, Wong KKY, Hla Myint Htoon. Vogt-Koyanagi-Harada disease managed with immunomodulatory therapy within 3 months of disease onset. Am J Ophthalmol. 2020;220:37-44.

12. Papasavvas I, Tugal-Tutkun I, Herbort C. Vogt–Koyanagi–Harada is a curable autoimmune disease: Early diagnosis and immediate dual steroidal and non-steroidal immunosuppression are crucial prerequisites. J Curr Ophthalmol. 2020;32(4):310.

13. Paredes I, Ahmed M, Foster CS. Immunomodulatory therapy for Vogt-Koyanagi-Harada patients as first-line therapy. Ocul Immunol Inflamm. 2006;14(2):87-90.

14. Herbort CP, Abu El Asrar AM, Takeuchi M, Pavésio CE, Couto C, Hedayatfar A, Maruyama K, Rao X, Silpa-Archa S, Somkijrungroj T. Catching the therapeutic window of opportunity in early initial-onset Vogt–Koyanagi–Harada uveitis can cure the disease. Int Ophthalmol. 2019;39(6):1419-25.

15. Chee S-P, Luu CD, Cheng C-L, Lim W-K, Jap A. Visual function in Vogt-Koyanagi-Harada patients. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243(8):785-90.

16. Yang P, Fang W, Wang L, Wen F, Wu W, Kijlstra A. Study of macular function by multifocal electroretinography in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol. 2008;146(5):767-71.

17. Yang P, Sun M, Liu X, Zhou H, Fang W, Wang L, Kijlstra A. Alterations of color vision and central visual field in patients with Vogt−Koyanagi−Harada syndrome. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2012;2(2):75–9.

18. Khanna CL, Leske DA, Holmes JM. Factors associated with health-related quality of life in medically and surgically treated patients with glaucoma. JAMA Ophthalmol. 2018;136(4):348-55.

19. Murphy CC, Hughes EH, Frost NA, Dick AD. Quality of life and visual function in patients with intermediate uveitis. Br J Ophthalmol. 2005;89(9):1161-5.

20. Schiffman RM, Jacobsen G, Whitcup SM. Visual functioning and general health status in patients with uveitis. Arch Ophthalmol. 2001;119(6):841-9.

21. Quaranta L, Riva I, Gerardi C, Oddone F, Floriano I, Konstas AGP. Quality of life in glaucoma: a review of the literature. Adv Ther. 2016;33(6):959-81.

22. Missaka RFBG, Souto FMS, Albornoz NCA, Gaspar Carvalho da Silva FTB, Lavezzo MM, Oyamada MK, Hirata CE, Yamamoto JH. Self-reported quality of life in patients with long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(3):409-20.

23. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization: Principles. Geneva: World Health Orgnization; 1948.

24. Ware Jr JE. Standards for validating health measures: definition and content. J Chronic Dis. 1987;40(6):473-80.

25. Ware Jr JE. Conceptualizing and measuring generic health outcomes. Cancer. 1991;67(3 Suppl):774-9.

26. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. Ann Intern Med. 1993;118(8):622-9.

27. Karimi M, Brazier J. Health, health-related quality of life, and quality of life: what is the difference? Pharmacoeconomics. 2016;34(7):645-9.

28. Patrick DL, Bush JW, Chen MM. Toward an operational definition of health. J Health Soc Behav. 1973;14(1):6-23.

29. Meeberg GA. Quality of life: a concept analysis. J Adv Nurs. 1993;18(1):32-8.

30. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. Res Dev Disabil. 1995;16(1):51-74.

31. Baker F, Intagliata J. Quality of life in the evaluation of community support systems. Eval Program Plann. 1982;5(1):69-79.

32. Ferrans CE. Quality of life: conceptual issues. Semin Oncol Nurs. 1990;6(4):248-54.

33. Hörnquist JO. The concept of quality of life. Scand J Soc Med. 1982;10(2):57-61.

34. Young KJ; Logman AJ. Quality of life and persons with melanoma: a pilot study. Cancer Nurs. 1983;6(3):219-25.

35. Tartar RE, Erb S, Biller PA, Switala J, Van Thiel DH. The quality of life following liver transplantation: A preliminary report. Gastroenterol Clin North Am. 1988;17(1):207-17.

36. McCall S. Quality of life. Soc Indic Res. 1975;2(2):229-48.

37. Campbell A, Converse PE, Rodgers WL. The Quality of American Life: perceptions, evaluations, and satisfactions. New York: Russell Stage Foundation. 1976. 600 p.

38. Landesman S. Quality of life and personal life satisfaction: definition and measurement issues. Ment Retard. 1986;24(3):141-3.

39. Shaw A. Defining the quality of life. Hastings Cent Rep. 1977;7(5):11.

40. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995;41(10):1403-

41. Fleck MPA. O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100): características e perspectivas. Cien Saude Colet. 2000;5(1):33–8.

42. Hays RD, Reeve BB. Measurement and modeling of health-related quality of life. In: Quah SR (editor). International Encyclopedia of Public Health. 2nd edition, Elsevier; Academic Press; 2017. p. 570-8. Available at: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012803678500271X

43. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. J Chronic Dis. 1987;40(6):593-600.

44. Ebrahim S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. Soc Sci Med. 1995;41(10):1383-94.

45. Beaton DE, Schemitsch E. Measures of health-related quality of life and physical function. Clin Orthop Relat Res. 2003;413:90–105.

46. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med. 1996;334(13):835-40.

47. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. JAMA. 1995;273(1):59-65.

48. Lopes AD, Ciconelli RM, Reis FB. Medidas de avaliação de qualidade de vida e estados de saúde em ortopedia. Rev Bras Ortop. 2007;42(11-12):355-9.

49. Campolina AG, Ciconelli RM. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. Rev Panam Salud Pública. 2006;19(2):128-36.

50. Wells GA, Russell AS, Haraoui B, Bissonnette R, Ware CF. Validity of quality of life measurement tools--from generic to disease-specific. J Rheumatol Suppl. 2011;88:2-6.

51. Ware Jr JE, Kosinski M, Keller S. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a user's manual. Boston, MA: Health Assessment Lab; 1994.

52. Khadka J, McAlinden C, Pesudovs K. Quality assessment of ophthalmic questionnaires. Optom Vis Sci. 2013;90(8):720-44.

53. Guyatt GH, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Feeny DH, Patrick DL. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. CMAJ. 1989;140(12):1441-8.

54. Bottomley A, Jones D, Claassens L. Patient-reported outcomes: Assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. Eur J Cancer. 2009;45(3):347-53.

55. Mouelhi Y, Jouve E, Castelli C, Gentile S. How is the minimal clinically important difference established in health-related quality of life instruments? Review of anchors and methods. Health Qual Life Outcomes. 2020;18(1):136.

56. Ware Jr JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey manual and interpretation guide. Boston: New England Medical Center. 1993.

57. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev Bras Reumatol. 1999, 39(3):143-50.

58. Ware Jr JE. SF-36 health survey update. Spine (Phila Pa 1976). 2000;25(24):3130-9.

59. Lee BL, Wilson MR. Health-related quality of life in patients with cataract and glaucoma. J Glaucoma. 2000;9(1):87-94.

60. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD; National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 2001;119(7):1050-8.

61. Khadka J, McAlinden C, Pesudovs K. Quality assessment of ophthalmic questionnaires: review and recommendations. Optom Vis Sci. 2013;90(8):720–44.

62. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. Arch Ophthalmol. 1998;116(11):1496-504.

63. Simão LM, Lana-Peixoto MA, Araújo CR, Moreira MA, Teixeira AL. The Brazilian version of the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: translation, reliability and validity. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(4):540-6.

64. Naik RK, Gries KS, Rentz AM, Kowalski JW, Revicki DA. Psychometric evaluation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire and Visual Function Questionnaire Utility Index in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis. Qual Life Res. 2013;22(10):2801-8.

65. de Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B, Miserocchi E, Murray PI, Pleyer U, Zierhut M, Barisani-Asenbauer T, LeHoang P, Lightman S. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. Prog Retin Eye Res. 2011;30(6):452-70.

66. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. Int Ophthalmol Clin. 2005;45(2):1-13.

67. O'Rourke M, Haroon M, Alfarasy S, Ramasamy P, FitzGerald O, Murphy CC. The effect of anterior uveitis and previously undiagnosed spondyloarthritis : results from the DUET Cohort. J Rheumatol. 2017;44(9):1347-54.

68. Naik RK, Rentz AM, Foster CS, Lightman S, Belfort Jr R, Lowder C, Whitcup SM, Kowalski JW, Revicki DA. Normative comparison of patient-reported outcomes in patients with noninfectious uveitis. JAMA Ophthalmol. 2013;131(2):219-25.

69. Haasnoot A-MJW, Sint Jago NFM, Tekstra J, de Boer JH. Impact of uveitis on quality of life in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(12):1895-902.

70. Sakai T, Watanabe H, Kuroyanagi K, Akiyama G, Okano K, Kohno H, Tsuneoka H. Health- and vision-related quality of life in patients receiving infliximab therapy for Behcet uveitis. Br J Ophthalmol. 2013;97(3):338-42.

71. Frick KD, Drye LT, Kempen JH, Dunn JP, Holland GN, Latkany P, Rao NA, Sen HN, Sugar EA, Thorne JE, Wang RC, Holbrook JT; Multicenter Uveitis Steroid Treatment-MUST Trial Research Group. Associations among visual acuity and vision-

and health-related quality of life among patients in the multicenter uveitis steroid treatment trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(3):1169-76.

72. Goodchild C, O'Rourke M, Haroon M, Fitzgerald O, Murphy CC. 5-year longitudinal study of clinical and patient-reported outcomes in acute anterior uveitis. Eye (Lond). 2021;35(2):651-8.

73. Sugar EA, Burke AE, Venugopal V, Thorne JE, Holbrook JT; Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial and Follow-up Study Research Group. Responsiveness of vision-specific and general quality of life metrics to ocular and systemic events in patients with uveitis. Ophthalmology. 2020;127(12):1710-8.

74. Mueller CM, Ward L, O'Keefe GAD. Health literacy, medication adherence, and quality of life in patients with uveitis health literacy , medication adherence , and quality of life in patients with uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2022 ;30(5):1060-1067.

75. Pohlmann D, Barth A, Macedo S, Pleyer U, Winterhalter S, Albayrak O. The impact of impending / onset of vision loss on depression , anxiety , and vision-related quality of life in Birdshot-Retinochoroiditis and Serpiginous Choroiditis. PLoS One. 2020;15(10):e0239210.

76. Miserocchi E, Modorati G, Mosconi P, Colucci A, Bandello F. Quality of life in patients with uveitis on chronic systemic immunosuppressive treatment. Ocul Immunol Inflamm. 2010;18(4):297-304.

77. Qian Y, Glaser T, Esterberg E, Acharya NR. Depression and visual functioning in patients with ocular inflammatory disease. Am J Ophthalmol. 2012;153(2):370-378.e2.

78. Hui MM, Wakefield D, Patel I, Cvejic E, McCluskey PJ, Chang JH. Visual functioning and health-related quality-of-life are compromised in patients with uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2017;25(4):486-91.

79. Comander J, Loewenstein J, Sobrin L. Diagnostic testing and disease monitoring in Birdshot chorioretinopathy. Semin Ophthalmol. 2011;26(4-5):329-36.

80. Jalil A, Yin K, Coyle L, Harper R, Jones NP. Vision-related quality of life and employment status in patients with uveitis of working age: A prospective study. Ocul Immunol Inflamm. 2012;20(4):262-5.

81. Tan P, Koh YT, Wong PY, Teoh SC. Evaluation of the impact of uveitis on visual-related quality of life. Ocul Immunol Inflamm. 2012;20(6):453-9.

82. Hoeksema L, Los LI. Vision-related quality of life in herpetic anterior uveitis patients. PLoS One. 2014;9(1):e85224.

83. Shamdas M, Bassilious K, Murray PI. Health-related quality of life in patients with uveitis. Br J Ophthalmol. 2019;103(9):1284-8.

84. Jin Y, Lin D, Dai M, Liu R, Jiang M, Zheng J, Yang YM, Zhu XF, Wang YL, Huang XF, Wang Y. Economic hardship , ocular complications , and poor self-reported visual function are predictors of mental problems in patients with uveitis economic hardship , ocular complications , and poor self-reported visual function. Ocul Immunol Inflamm. 2021;29(6):1045-55.

85. Bertrand P, Jamilloux Y, Kodjikian L, Errera H, Perard L, Pugnet G, Tieulie N, Andre M, Bielefeld P, Bron AM, Decullier E, Bin S, Seve P. Quality of life in patients with uveitis : data from the ULISSE study (Uveitis : cLInical and medico-economic evaluation of a Standardised Strategy for the Etiological diagnosis). Br J Ophthalmol. 2021 Jul;105(7):935-940.

86. Gardiner AM, Armstrong RA, Dunne MCM, Murray PI. Correlation between visual function and visual ability in patients with uveitis. Br J Ophthalmol. 2002;86(9):993-6.

87. Canamary AM, Monteiro IR, Machado Silva MKM, Regatieri CVS, Silva LMP, Casaroli-Marano RP, Muccioli C. Quality-of-life and psychosocial aspects in patients with ocular toxoplasmosis: a clinical study in a tertiary care hospital in Brazil. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(4):679-87.

88. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Frost NA, Forrester J V., Dick AD. Validity of using vision-related quality of life as a treatment end point in intermediate and posterior uveitis. Br J Ophthalmol. 2007;91(2):154-6.

89. Sugar EA, Venugopal V, Thorne JE, Frick KD, Holland GN, Wang RC, Almanzor R, Jabs DA, Holbrook JT; Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group. Longitudinal vision-related quality of life for patients with noninfectious uveitis treated with fluocinolone acetonide implant or systemic corticosteroid therapy. Ophthalmology. 2017;124(11):1662-9.

90. Arriola-Villalobos P, Abásolo L, García-Feijoo J, Fernández-Gutiérrez B, Méndez-Fernández R, Pato E, Díaz-Valle D, Rodriguez-Rodriguez L. Vision-related quality of life in patients with non-infectious uveitis: a cross-sectional study. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(5):717-25.

91. Lightman S, Jr RB, Naik RK, Lowder C, Foster CS, Rentz AM, Cui H, Whitcup SM, Kowalski JW, Revicki DA. Vision-related functioning outcomes of dexamethasone intravitreal implant in noninfectious intermediate or posterior uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(7):4864-70.

92. Kaleemunnisha S, Sudharshan S, Biswas J. Quality of life in non-infectious uveitis patients on immunosuppressive therapy. Middle East Afr J Ophthalmol. 2014;21(3):225-31.

93. Kelly NK, Chattopadhyay A, Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, Kanakath A, Murugan SB, Vedhanayaki R, Cugley D, Lim LL, Suhler EB, Al-Dhibi HA, Ebert CD, Berlinberg EJ, Porco TC, Acharya NR; FAST Research Group. Health- and vision-related quality of life in a randomized controlled trial comparing

methotrexate and mycophenolate mofetil for uveitis. Ophthalmology. 2021;128(9):1337-45.

94. Vigil EM, Sepah YJ, Watters AL, Sadiq MA, Ansari M, Bittencourt MG, Ibrahim MA, Do DV, Nguyen QD. Assessment of changes in quality of life among patients in the SAVE Study - Sirolimus as therapeutic Approach to uVEitis: a randomized study to assess the safety and bioactivity of intravitreal and subconjunctival injections of sirolimus in patients with non-infectious uveitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2015;5:13.

95. Kempen JH, Altaweel MM, Drye LT, Holbrook JT, Jabs DA, Sugar EA, et al. Quality of life and risks associated with systemic anti- inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide intraocular implant for intermediate, posterior or panuveitis: 54 month results of The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study. Ophthalmology. 2016;122(10):1976-86.

96. Kuiper JJ, Missotten T, Baarsma SG, Rothova A. Vision-related quality of life in patients with birdshot chorioretinopathy. Acta Ophthalmol. 2013;91(4):e329-31.

97. Niemeyer KM, Gonzales JA, Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, Kanakath A, Porco TC, Browne EN, Rao MM, Acharya NR. Quality-of-life outcomes from a randomized clinical trial comparing antimetabolites for intermediate, posterior, and panuveitis. Am J Ophthalmol. 2017;179:10-7.

98. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, Kovac SH, Spettell CM, Saag KG. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. Arthritis Rheum. 2006;55(3):420-6.

99. Bennett CR, Bex PJ, Bauer CM, Merabet LB. The assessment of visual function and functional vision. Semin Pediatr Neurol. 2019;31:30-40.

100. Trick GL. Beyond visual acuity: new and complementary tests of visual function. Neurol Clin. 2003;21(2):363-86.

101. Tomkins-Netzer O, Ismetova F, Bar A, Seguin-Greenstein S, Kramer M, Lightman S. Functional outcome of macular edema in different retinal disorders. Prog Retin Eye Res. 2015;48:119-36.

102. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2009;107:311-24.

103. Pelli DG, Bex P. Measuring contrast sensitivity. Vision Res. 2013;90:10-4.

104. Richman J, Spaeth GL, Wirostko B. Contrast sensitivity basics and a critique of currently available tests. J Cataract Refract Surg. 2013;39(7):1100-6.

105. Gordon LK, Monnet D, Holland GN, Brézin AP, Yu F, Levinson RD. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. IV. Visual field results at baseline. Am J Ophthalmol. 2007;144(6):829-37.

106. Nouri-Mahdavi K. Selecting visual field tests and assessing visual field deterioration in glaucoma. Can J Ophthalmol. 2014;49(6):497-505.

107. Wild JM, Pacey IE, Hancock SA, Cunliffe IA. Between-algorithm, between-individual differences in normal perimetric sensitivity: full threshold, FASTPAC, and SITA. Swedish Interactive Threshold algorithm. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40(6):1152-61.

108. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). Doc Ophthalmol. 2015;130(1):1-12.

109. Creel DJ. Electroretinograms. Handb Clin Neurol. 2019;160:481-493.

110. Tsang SH, Sharma T. Electroretinography. Adv Exp Med Biol. 2018;1085:17-20.

111. Hoffmann MB, Bach M, Kondo M, Li S, Walker S, Holopigian K, Viswanathan S, Robson AG. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). Doc Ophthalmol. 2021;142(1):5-16.

112. Hood DC, Odel JG, Chen CS, Winn BJ. The multifocal electroretinogram. J Neuroophthalmol. 2003 Sep;23(3):225-35.

113. Moschos MM, Gouliopoulos NS, Kalogeropoulos C. Electrophysiological examination in uveitis: a review of the literature. Clin Ophthalmol. 2014;8:199-214.

114. Canamary AM Jr, Takahashi WY, Sallum JMF. Autoimmune retinopathy: A Review. Int J Retina Vitreous. 2018;4:1.

115. Takeda A, Hasegawa E, Notomi S, Ishikawa K, Arima M, Murakami Y, Nakao S, Hisatomi T, Sonoda KH. Surgical outcomes of contrast sensitivity and visual acuity in uveitis-associated cataract. Clin Ophthalmol. 2021;15:2665-2673.

116. Lee JY, Kim JH, La TY, Choi JA. Structure-function relationship and vision-related quality of life in glaucoma secondary to anterior uveitis: comparison with open angle glaucoma. J Clin Med. 2021;10(18):4231.

117. Mailhac A, Labarere J, Aptel F, Berthemy S, Bouillet L, Chiquet C. Five-year trends in multifocal electroretinogram for patients with birdshot chorioretinopathy. Am J Ophthalmol. 2019;200:138-49.

118. Rao NA, Gupta A, Dustin L, Chee SP, Okada AA, Khairallah M, Bodaghi B, Lehoang P, Accorinti M, Mochizuki M, Prabriputaloong T, Read RW. Frequency of distinguishing clinical features in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Ophthalmology. 2010;117(3):591-9, 599.e1.

119. Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada AA. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. Ocul Immunol Inflamm. 2003;11(4):277-86.

120. Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. Jpn J Ophthalmol. 2012;56(5):432-5.

121. Yang P, Zhang Z, Zhou H, Li B, Huang X, Gao Y, Zhu L, Ren Y, Klooster J, Kijlstra A. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. Curr Eye Res. 2005;30(11):943-8.

122. Pathanapitoon K, Kunavisarut P, Ausayakhun S, Sirirungsi W, Rothova A. Uveitis in a tertiary ophthalmology centre in Thailand. Br J Ophthalmol. 2008;92(4):474-8.

123. Silpa-Archa S, Noonpradej S, Amphornphruet A. Pattern of uveitis in a referral ophthalmology center in the Central District of Thailand. Ocul Immunol Inflamm. 2015;23(4):320-8.

124. Al-Mezaine HS, Kangave D, Abu El-Asrar AM. Patterns of uveitis in patients admitted to a University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. Ocul Immunol Inflamm. 2010;18(6):424-31.

125. Al-Shakarchi FI. Pattern of uveitis at a referral center in Iraq. Middle East Afr J Ophthalmol. 2014;21(4):291-5.

126. Baarsma GS. The epidemiology and genetics of endogenous uveitis: a review. Curr Eye Res. 1992;11 Suppl:1-9.

127. Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: the first 3000 patients--epidemiology and casemix. Ocul Immunol Inflamm. 2015;23(2):118-26.

128. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H, Saari KM. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. Acta Ophthalmol Scand. 1997;75(1):76-81.

129. Snyder DA, Tessler HH. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol. 1980;90(1):69-75.

130. Ohno S, Char DH, Kimura SJ, O'Connor GR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol. 1977;83(5):735-40.

131. Belfort Junior R, Nishi M, Hayashi S, Abreu MT, Petrilli AM, Plut RC. Vogt-Koyanagi-Harada's disease in Brazil. Jpn J Ophthalmol. 1988;32(3):344-7.

132. Gonzalez Fernandez D, Nascimento H, Nascimento C, Muccioli C, Belfort R Jr. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 new patients in 15 months. Ocul Immunol Inflamm. 2017;25(3):382-7.

133. Gouveia EB, Yamamoto JH, Abdalla M, Hirata CE, Kubo P, Olivalves E. Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. Arq Bras Oftalmol. 2004;67(1):139-45.

134. Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. Prog Retin Eye Res. 2016;52:84-111.

135. Hammer H. Cellular hypersensitivity to uveal pigment confirmed by leucocyte migration tests in sympathetic ophthalmitis and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Br J Ophthalmol. 1974;58(9):773-6.

136. Maezawa N, Yano A. Two distinct cytotoxic T lymphocyte subpopulations in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease that recognize human melanoma cells. Microbiol Immunol. 1984;28(2):219-31.

137. Goldberg AC, Yamamoto JH, Chiarella JM, Marin ML, Sibinelli M, Neufeld R, Hirata CE, Olivalves E, Kalil J. HLA-DRB1*0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Hum Immunol. 1998;59(3):183-8.

138. Ng JY, Luk FO, Lai TY, Pang CP. Influence of molecular genetics in Vogt-Koyanagi-Harada disease. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2014;4:20.

139. Damico FM, Bezerra FT, Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. Arq Bras Oftalmol. 2009;72(3):413-20.

140. Liang L, Peng XY, Wang H. Th lymphocyte subsets in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int J Ophthalmol. 2019;12(2):207-11.

141. Abu El-Asrar AM, Van Damme J, Struyf S, Opdenakker G. New perspectives on the immunopathogenesis and treatment of uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Front Med (Lausanne). 2021;8:705796.

142. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, de Carvalho JF, Yamamoto JH. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):550-5.

143. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, Pivetti-Pezzi P, Tessler HH, Usui M. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. Am J Ophthalmol. 2001;131(5):647-52.

144. Damico FM, Kiss S, Young LH. Vogt-Koyanagi-Harada disease. Semin Ophthalmol. 2005;20(3):183-90.

145. Read RW, Rechodouni A, Butani N, Johnston R, LaBree LD, Smith RE, Rao NA. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Am J Ophthalmol. 2001;131(5):599-606.

146. Rao NA. Pathology of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int Ophthalmol. 2007;27(2-3):81-5.

147. Keino H, Goto H, Usui M. Sunset glow fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease with or without chronic ocular inflammation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002;240(10):878-82.

148. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Marin ML, Rodrigues H, Kalil J, Costa RA, Yamamoto JH. High rate of clinical recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253(5):785-90.

149. Herbort CP Jr, Tugal-Tutkun I, Khairallah M, Abu El Asrar AM, Pavésio CE, Soheilian M. Vogt-Koyanagi-Harada disease: recurrence rates after initial-onset disease differ according to treatment modality and geographic area. Int Ophthalmol. 2020;40(9):2423-2433.

150. Andreoli CM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int Ophthalmol Clin. 2006;46(2):111-22.

151. Fardeau C, Tran TH, Gharbi B, Cassoux N, Bodaghi B, LeHoang P. Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int Ophthalmol. 2007;27(2-3):163-72.

152. da Silva FT, Hirata CE, Sakata VM, Olivalves E, Preti R, Pimentel SL, Gomes A, Takahashi WY, Costa RA, Yamamoto JH. Indocyanine green angiography findings in patients with long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease: a cross-sectional study. BMC Ophthalmol. 2012;12:40.

153. Forster DJ, Rao NA, Hill RA, Nguyen QH, Baerveldt G. Incidence and management of glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Ophthalmology. 1993;100(5):613-8.

154. Urzua CA, Herbort C Jr, Valenzuela RA, Abu El-Asrar AM, Arellanes-Garcia L, Schlaen A, Yamamoto J, Pavesio C. Initial-onset acute and chronic recurrent stages are two distinctive courses of Vogt-Koyanagi-Harada disease. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2020;10(1):23.

155. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Am J Ophthalmol. 2021;228:205-11.

156. Sakata VM, Lavezzo MM, da Silva FT, Rodriguez EEC, Morita C, Abdallah SF, Oyamada MK, Hirata CE, Yamamoto JH. Full-field electroretinogram behavior in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a 24-month longitudinal study in patients from acute onset evaluated with multimodal analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019;257(10):2285-95.

157. da Silva FT, Damico FM, Marin ML, Goldberg AC, Hirata CE, Takiuti PH, Olivalves E, Yamamoto JH. Revised diagnostic criteria for vogt-koyanagi-harada disease: considerations on the different disease categories. Am J Ophthalmol. 2009;147(2):339-45.e5.

158. Cardoso IH, Zajdenweber ME, Muccioli C, Fimamor LP, Belfort R Jr. Applicability of the 2001 revised diagnostic criteria in Brazilian Vogt-Koyanagi-Harada disease patients. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(1):67-70.

159. Vasconcelos-Santos DV, Sohn EH, Sadda S, Rao NA. Retinal pigment epithelial changes in chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease: fundus autofluorescence and spectral domain-optical coherence tomography findings. Retina. 2010;30(1):33-41.

160. Attia S, Khochtali S, Kahloun R, Ammous D, Jelliti B, Ben Yahia S, Zaouali S, Khairallah M. Clinical and multimodal imaging characteristics of acute Vogt-Koyanagi-Harada disease unassociated with clinically evident exudative retinal detachment. Int Ophthalmol. 2016;36(1):37-44.

161. Lee H, Bae K, Kang SW, Woo SJ, Ryoo NK, Kim SJ, Han G. Morphologic Characteristics of choroid in the major choroidal thickening diseases, studied by optical coherence tomography. PLoS One. 2016;11(1):e0147139.

162. da Silva FT, Sakata VM, Nakashima A, Hirata CE, Olivalves E, Takahashi WY, Costa RA, Yamamoto JH. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2013;97(1):70-4.

163. Arellanes-García L, Hernández-Barrios M, Fromow-Guerra J, Cervantes-Fanning P. Fluorescein fundus angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Int Ophthalmol. 2007;27(2-3):155-61.

164. Bouchenaki N, Herbort CP. Indocyanine green angiography guided management of vogt-koyanagi-harada disease. J Ophthalmic Vis Res. 2011;6(4):241-8.

165. Herbort CP, LeHoang P, Guex-Crosier Y. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol. Ophthalmology. 1998;105(3):432-40.

166. Abouammoh MA, Gupta V, Hemachandran S, Herbort CP, Abu El-Asrar AM. Indocyanine green angiographic findings in initial-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. Acta Ophthalmol. 2016;94(6):573-8.

167. Ishihara K, Hangai M, Kita M, Yoshimura N. Acute Vogt-Koyanagi-Harada disease in enhanced spectral-domain optical coherence tomography. Ophthalmology. 2009;116(9):1799-807.

168. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Tomographic features of serous retinal detachment with multilobular dye pooling in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. Am J Ophthalmol. 2007;144(2):260-5.

169. Agarwal A, Freund KB, Kumar A, Aggarwal K, Sharma D, Katoch D, Bansal R, Gupta V; OCTA Study Group. Bacillary layer detachment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease: A Novel Swept-Source Optical Coherence Tomography Analysis. Retina. 2021;41(4):774-83.

170. Missaka RFBG, Goldbaum M, Machado CG, Cunningham ET Jr, Souto FMS, Lavezzo MM, da Nóbrega PFC, Sakata VM, Oyamada MK, Hirata CE, Yamamoto JH. Fingerprint sign in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a case series. Int J Retina Vitreous. 2022;8(1):7.

171. Nakayama M, Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W, Inoue M, Hirakata A. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Retina. 2012;32(10):2061-9.

172. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Prognostic factors of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. Am J Ophthalmol. 2009;147(1):154-61.e1.

173. Kawaguchi T, Horie S, Bouchenaki N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Herbort CP. Suboptimal therapy controls clinically apparent disease but not subclinical progression of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int Ophthalmol. 2010;30(1):41-50.

174. Jap A, Luu CD, Yeo I, Chee SP. Correlation between peripapillary atrophy and corticosteroid therapy in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Eye (Lond). 2008;22(2):240-5.

175. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. Int Ophthalmol. 2007;27(2-3):137-42.

176. da Silva FT, Hirata CE, Olivalves E, Oyamada MK, Yamamoto JH. Fundus-based and electroretinographic strategies for stratification of late-stage Vogt-Koyanagi-Harada disease patients. Am J Ophthalmol. 2009;148(6):939-45.e3.

177. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, Nussenblatt RB, Stiehm ER, Tessler H, Van Gelder RN, Whitcup SM, Yocum D. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol. 2000;130(4):492-513.

178. Nakayama M, Keino H, Watanabe T, Okada AA. Clinical features and visual outcomes of 111 patients with new-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with pulse intravenous corticosteroids. Br J Ophthalmol. 2019;103(2):274-8.

179. Ohno S, Minakawa R, Matsuda H. Clinical studies of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. Jpn J Ophthalmol. 1988;32(3):334-43.

180. Tabbara KF, Chavis PS, Freeman WR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. Acta Ophthalmol Scand. 1998;76(6):723-6.

181. Al-Kharashi AS, Aldibhi H, Al-Fraykh H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int Ophthalmol. 2007;27(2-3):201-10.

182. Islam SM, Numaga J, Matsuki K, Fujino Y, Maeda H, Masuda K. Influence of HLA-DRB1 gene variation on the clinical course of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35(2):752-6.

183. Smretschnig E, Falkner-Radler CI, Binder S, Spörl J, Ristl R, Glittenberg C, Krepler K. Vision-related quality of life and visual function after retinal detachment surgery. Retina. 2016;36(5):967-73.

184. Patel PJ, Ziemssen F, Ng E, Muthutantri A, Silverman D, Tschosik EA, Cantrell RA. Burden of illness in geographic atrophy: a study of vision-related quality of life and health care resource use. Clin Ophthalmol. 2020;14:15-28.

185. Prem Senthil M, Khadka J, Pesudovs K. Assessment of patient-reported outcomes in retinal diseases: a systematic review. Surv Ophthalmol. 2017;62(4):546-82.

186. Abu El-Asrar AM, Al Mudhaiyan T, Al Najashi AA, Hemachandran S, Hariz R, Mousa A, Al-Muammar A. Chronic recurrent Vogt-Koyanagi-Harada disease and development of 'sunset glow fundus' predict worse retinal sensitivity. Ocul Immunol Inflamm. 2017;25(4):475-85.

187. Bacsal K, Wen DS, Chee SP. Concomitant choroidal inflammation during anterior segment recurrence in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Am J Ophthalmol. 2008;145(3):480-6.

188. Fong AH, Li KK, Wong D. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Retina. 2011;31(3):502-9.

189. Knecht PB, Mantovani A, Herbort CP. Indocyanine green angiography-guided management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: differentiation between choroidal scars and active lesions. Int Ophthalmol. 2013;33(5):571-7.

190. Trusko B, Thorne J, Jabs D, Belfort R, Dick A, Gangaputra S, Nussenblatt R, Okada A, Rosenbaum J; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. Methods Inf Med. 2013;52(3):259-65, S1-6.

191. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M; Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). Int Ophthalmol. 2010;30(5):539-52.

192. Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, Yasuno Y, Nouchi T, Ohguro N, Nishida K. Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250(7):1089-95.

193. Verhagen FH, Wijnhoven R, Ossewaarde-van Norel J, Ten Dam-van Loon NH, Kuiper JJW, Imhof SM, de Boer JH. Prevalence and characteristics of ocular pain in non-infectious uveitis: a quality of life study. Br J Ophthalmol. 2018;102(8):1160-1166.

194. Real FJ, Brown GC, Brown HC, Brown MM. The effect of comorbidities upon ocular and systemic health-related quality of life. Br J Ophthalmol. 2008;92(6):770-4.

195. Lescrauwaet B, Miserocchi E, Thurau S, Bodaghi B, Duchateau L, Verstraeten T, Srivastava S. Association between visual function response and reduction of inflammation in noninfectious uveitis of the posterior segment. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(9):3555-62.

196. Hoeksema L, Los LI. Vision-Related Quality of Life in Patients with inactive HLA-B27-associated-spectrum anterior uveitis. PLoS One. 2016;11(1):e0146956.

197. Souto FMS, Lavezzo MM, Oyamada MK, Yamamoto JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease after discontinuation of systemic treatment. Clin Exp Ophthalmol. 2022;50(5):569-72.

198. Arruda JSD, Tibúrcio JD, de Campos-Carli SM, Teixeira AL, Vasconcelos-Santos DV. Vision-related quality of life and depression in Brazilian patients with toxoplasmic retinochoroiditis. Int J Infect Dis. 2021;112:66-72.

199. Herbort CP Jr, Tugal-Tutkun I, Abu-El-Asrar A, Gupta A, Takeuchi M, Fardeau C, Hedayatfar A, Urzua C, Papasavvas I. Precise, simplified diagnostic

criteria and optimised management of initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada disease: an updated review. Eye (Lond). 2022;36(1):29-43.

200. Shah KH, Holland GN, Yu F, Van Natta M, Nusinowitz S; Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group. Contrast sensitivity and color vision in HIV-infected individuals without infectious retinopathy. Am J Ophthalmol. 2006;142(2):284-92.

201. Kappel PJ, Monnet D, Yu F, Brezin AP, Levinson RD, Holland GN. Contrast sensitivity among patients with birdshot chorioretinopathy. Am J Ophthalmol. 2009;147(2):351-356.e2.

202. Marmor MF. Contrast sensitivity versus visual acuity in retinal disease. Br J Ophthalmol. 1986;70(7):553-9.

203. Elliott DB, Hurst MA, Weatherill J. Comparing clinical tests of visual function in cataract with the patient's perceived visual disability. Eye (Lond). 1990;4 (Pt 5):712-7.

204. Forshaw TRJ, Ahmed HJ, Kjaer TW, Andréasson S, Sørensen TL. Full-field electroretinography in age-related macular degeneration: can retinal electrophysiology predict the subjective visual outcome of cataract surgery? Acta Ophthalmol. 2020;98(7):693-700.

205. Azoulay-Sebban L, Zhao Z, Zenouda A, Lombardi M, Gutman E, Brasnu E, Hamard P, Sahel JA, Baudouin C, Labbé A. Correlations between subjective evaluation of quality of life, visual field loss, and performance in simulated activities of daily living in glaucoma patients. J Glaucoma. 2020;29(10):970-4.

9 Apêndices

9 APÊNDICES

9.1 Aprovação pelo Comitê de Ética Institucional

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: QUALIDADE DE VIDA, SENSIBILIDADE AO CONTRASTE E CAMPO VISUAL NOS PACIENTES COM DOENÇA DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Pesquisador: JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74935717.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.289.034

Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo, com um ano de duração, em que sujeitos portadores da doença de VOGT-KOYANAGI-HARADA serão submetidos a exames adicionais não invasivos e questionários.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a qualidade de vida, campo visual e sensibilidade ao contraste em pacientes com doença de VOGT-KOYANAGI-HARADA na fase não aguda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo associado à doença de base

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é pertinente e o estudo está bem desenhado. O TCLE está claro

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem considerações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5° andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Municipio:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.289.034

conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_976674.pdf	31/08/2017 15:23:21		Aceito
Folha de Rosto	FR_Protocolo_Qualidade_Vida_VKH_assinada.pdf	31/08/2017 15:23:01	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
Outros	CADASTRO_CAPPESQ_16878.pdf	29/08/2017 16:02:07	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
Outros	Oficio_273_Aprovacao_Depto_Oftalmologia.pdf	29/08/2017 16:01:45	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Protocolo_DVKH_versao_23_06_2017.doc	10/08/2017 10:28:50	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Qualidade_de_vida_em_DVKH_27_07_17.doc	10/08/2017 10:28:43	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 21 de Setembro de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5° andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: QUALIDADE DE VIDA, SENSIBILIDADE AO CONTRASTE E CAMPO VISUAL NOS PACIENTES COM DOENÇA DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Pesquisador: JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74935717.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.620.295

Apresentação do Projeto:

Apresentada emenda com alterações no TCLE e inclusão de novo pesquisador, DRA. FERNANDA MARIA SILVEIRA SOUTO.

Objetivo da Pesquisa:

Informar alterações no projeto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem considerações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5° andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 3.620.295

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1327858_E1.pdf	23/07/2019 08:13:57		Aceito
Outros	FORM_EMENDA_Proejto_QL_DVKH_01_04_2019.doc	23/07/2019 08:13:40	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Grupo_Controle_v_01_04_2019.docx	03/04/2019 08:27:10	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Grupo_Estudo_v_01_04_2019.docx	03/04/2019 08:27:03	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Adendo_Projeto_v_01_04_2019.docx	03/04/2019 08:26:56	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
Outros	Carta_CAPPESQ_Envio_Emenda_e_Inclusao_Fernanda.doc	03/04/2019 08:26:30	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
Folha de Rosto	FR_Protocolo_Qualidade_Vida_VKH_assinada.pdf	31/08/2017 15:23:01	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
Outros	CADASTRO_CAPPESQ_16878.pdf	29/08/2017 16:02:07	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
Outros	Oficio_273_Aprovacao_Depto_Oftalmologia.pdf	29/08/2017 16:01:45	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Protocolo_DVKH_versao_23_06_2017.doc	10/08/2017 10:28:50	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Qualidade_de_vida_em_DVKH_27_07_17.doc	10/08/2017 10:28:43	JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5° andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 3.620.295

SAO PAULO, 04 de Outubro de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

9.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **Impacto da função visual, inflamação e tratamento na qualidade de vida de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda**
2. PESQUISADOR: **Dra. JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI**
3. CARGO/FUNÇÃO: **Corresponsável Serviço de Uveítes e Professora colaboradora da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **51804**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Departamento de Oftalmologia – Serviço de Uveítes**

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da Pesquisa "**Impacto da função visual, inflamação e tratamento na qualidade de vida de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda".**

O objetivo deste estudo é avaliar a qualidade de vida, a sensibilidade ao contraste e o campo visual dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada com mais de um ano de história, como você.

A doença de Vogt-Koyanagi-Harada é uma inflamação que afeta várias partes do corpo, inclusive o olho. Num primeiro momento, a doença faz com que a pessoa enxergue menos, mas com o tratamento logo no início, a grande maioria dos pacientes apresenta melhora da visão. Para que tudo se mantenha sob controle, uma boa parte dos pacientes necessita dar continuidade ao tratamento por um longo período, tomando comprimidos todos os dias. Manter um acompanhamento oftalmológico regular é muito importante, pois existem casos em que, mesmo o paciente achando que a doença esteja controlada, uma pequena inflamação ainda pode estar acontecendo silenciosamente.

Sabemos que alguns exames podem alterar sem você apresentar sintomas. Por isso, queremos entender melhor como a doença se comporta no olho utilizando simples exames do nosso dia-a-dia na oftalmologia, e observar se a inflamação está causando algum problema maior que precise mudar o seu tratamento. Nesse sentido planejamos continuar o estudo de 2017 "*Qualidade de vida, sensibilidade ao contraste e campo visual nos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada*" que você participou.

Neste trabalho, gostaríamos da sua colaboração para continuar o estudo de 2017 e repetir os seguintes exames, previamente realizados no ano de 2017

1. Campo visual: através de um aparelho digital, você terá que olhar em um ponto fixo no centro da máquina e, apertando um botão, nos responderá se enxerga ou não os pontos luminosos que piscarão para você.
2. Teste de sensibilidade ao contraste: neste exame você nos dirá até quando enxergará as imagens que lhe mostraremos em uma tabela, já que elas vão ficando cada vez mais fracas e difíceis de ver.
3. Questionários de qualidade de vida: serão feitas algumas perguntas sobre o seu dia-a-dia e a sua doença, para que entendamos melhor como a sua vida pode estar sendo afetada por ela.

O tempo de exame pode variar para cada paciente. É importante que fique tranquilo durante a realização deles e acreditamos que tudo levará em torno de 1 hora. Todos serão feitos no ambulatório de Oftalmologia e não se espera nenhum desconforto, assim como estes exames não trarão risco para sua saúde e bem-estar.

O benefício de fazer estes exames será a oportunidade de complementar a sua avaliação, já que eles não são realizados de rotina para todos os pacientes. E caso percebamos alguma alteração, poderemos ajudá-lo melhor no seu tratamento futuro.

Após a sua participação neste estudo, o seu acompanhamento continuará da mesma forma, sendo realizado pelos médicos da equipe de Uveítes do nosso ambulatório de Oftalmologia.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os investigadores são a **Dra. JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI, Dra FERNANDA MARIA SILVEIRA SOUTO e Dr RUY FELIPPE BRITO GONÇALVES MISSAKA** que podem ser encontrados no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas na Av Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155. 6º andar – Ambulatório de Oftalmologia Serviço de Uveítes, CEP 05403-000. São Paulo- SP Telefone: 2661.6213. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 2661-7585 – E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a mim e o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de participante;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo: "**Impacto da função visual, inflamação e tratamento na qualidade de vida de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda".** Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável **Profa. Dra. JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI** ou a pessoa por ela delegada: **Dra FERNANDA MARIA SILVEIRA SOUTO** e **Dr. RUY FELIPPE BRITO GONÇALVES MISSAKA,** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal	Data ___/___/___

Assinatura do responsável pelo estudo	Data ___/___/___

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....

BAIRRO:.....CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE:DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº .....APTO:.....

BAIRRO: ..... CIDADE:.....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
INDIVÍDUOS CONTROLES

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **Impacto da função visual, inflamação e tratamento na qualidade de vida de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda**
2. PESQUISADOR: **Dra. JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI**
3. CARGO/FUNÇÃO: **Corresponsável Serviço de Uveítes e Professora colaboradora da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **51804**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Departamento de Oftalmologia – Serviço de Uveítes**

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da Pesquisa "**Impacto da função visual, inflamação e tratamento na qualidade de vida de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda"** como indivíduo-controle, isto é, saudável e sem quaisquer doenças oculares e/ou sistêmicas.

O objetivo deste estudo é avaliar a qualidade de vida, a sensibilidade ao contraste e o campo visual dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada com mais de um ano de história e comparar os resultados desses exames com os de pacientes saudáveis, como você.

A doença de Vogt-Koyanagi-Harada é uma inflamação que afeta várias partes do corpo, inclusive o olho. Num primeiro momento, a doença faz com que a pessoa enxergue menos, mas com o tratamento logo no início, a grande maioria dos pacientes apresenta melhora da visão. Para que tudo se mantenha sob controle, uma boa parte dos pacientes necessita dar continuidade ao tratamento por um longo período, tomando comprimidos todos os dias. Manter um acompanhamento oftalmológico regular é muito importante, pois existem casos em que, mesmo o paciente achando que a doença esteja controlada, uma pequena inflamação ainda pode estar acontecendo silenciosamente.

Queremos entender melhor como a doença se comporta no olho utilizando simples exames do nosso dia-a-dia na oftalmologia, e observar se a inflamação está causando algum problema maior que precise mudar o seu tratamento. Para isso é importante comparar como pacientes com a doença se comportam em relação a indivíduos saudáveis e, por isso, precisamos incluir você na pesquisa.

Neste trabalho, gostaríamos da sua colaboração para a realização dos seguintes exames:

1. Campo visual: através de um aparelho digital, você terá que olhar em um ponto fixo no centro da máquina e, apertando um botão, nos responderá se enxerga ou não os pontos luminosos que piscarão para você.
2. Teste de sensibilidade ao contraste: neste exame você nos dirá até quando enxergará as imagens que lhe mostraremos em uma tabela, já que elas vão ficando cada vez mais fracas e difíceis de ver.
3. Questionários de qualidade de vida: serão feitas algumas perguntas sobre o seu dia-a-dia e a sua doença, para que entendamos melhor como a sua vida pode estar sendo afetada por ela.

O tempo de exame pode variar para cada pessoa. É importante que fique tranquilo durante a realização deles e acreditamos que tudo levará em torno de 1 hora. Todos serão feitos no ambulatório de Oftalmologia e não se espera nenhum desconforto, assim como estes exames não trarão risco para sua saúde e bem-estar.

O benefício de fazer estes exames será a oportunidade de uma avaliação oftalmológica complementar e sem riscos à sua saúde. E caso percebamos alguma alteração, poderemos ajudá-lo melhor no seu tratamento futuro.

Após a sua participação neste estudo, caso seja necessário acompanhamento oftalmológico futuro ele será realizado pelos médicos da equipe de Uveítes do nosso ambulatório de Oftalmologia.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os investigadores são a **Dra. JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI, Dra FERNANDA MARIA SILVEIRA SOUTO e Dr RUY FELIPPE BRITO GONÇALVES MISSAKA** que podem ser encontrados no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas na Av Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155. 6º andar – Ambulatório de Oftalmologia Serviço de Uveítes, CEP 05403-000. São Paulo -SP Telefone: 2661.6213. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 2661-7585 – E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a mim e o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de participante;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo: **"Impacto da função visual, inflamação e tratamento na qualidade de vida de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda".** Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável **Profa. Dra. JOYCE HISAE YAMAMOTO TAKIUTI** ou a pessoa por ela delegada: **Dra FERNANDA MARIA SILVEIRA SOUTO** e **Dr. RUY FELIPPE BRITO GONÇALVES MISSAKA,** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal	Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo	Data / /

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M □ F □

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....

BAIRRO:.....CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

2.RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA(grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M □ F □

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº .....APTO:.....

BAIRRO: ..... CIDADE:.....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

_____

9.3 Questionário SF-36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitiva-mente falso
a) Eu costumo adoecer pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

9.4 Questionário NEI VFQ-25

National Eye Institute Questionário da Função Visual – 25

Versão 2002 (Formato de entrevista aplicada)

INSTRUÇÕES: Eu vou ler para você algumas questões sobre problemas que envolvem sua visão ou sentimentos que você tem sobre sua condição visual. Após cada pergunta, eu apresentarei uma lista de possíveis respostas. Você deverá escolher a que melhor descreve a sua situação. Responda a todas as perguntas como se você estivesse usando seus óculos ou lentes de contato (se usar). Por favor, use o tempo que for necessário para responder a cada pergunta. Todas as suas respostas são confidenciais. Para que este estudo aprimore nosso conhecimento sobre problemas visuais e como eles afetam sua qualidade de vida, suas respostas precisam ser as mais exatas possíveis. Lembre-se, se você usar óculos ou lentes de contato para uma atividade específica, por favor, responda às questões que se seguem, como se você os estivesse usando.

PARTE 1 – SAÚDE GERAL E VISÃO

1- Em geral, como você diria que está sua saúde?
Excelente..... 1
Muito boa..... 2
Boa..... 3
Regular..... 4
Ruim..... 5

2- No momento, como você diria que está sua visão (com óculos ou lentes de contato se você os usa)?
Excelente..... 1
Boa..... 2
Regular..... 3
Ruim..... 4
Muito ruim.....5
Completamente cego.....6

3- Com que freqüência você se preocupa com sua visão?
Nunca..... 1
Poucas vezes.....2
Algumas vezes..... 3
A maior parte do tempo.....4
O tempo todo 5

4- Você tem sentido dor ou desconforto (por exemplo, ardência, coceira), dentro ou ao redor dos seus olhos?
Nenhuma 1
Leve.....2
Moderada..... 3
Severa..... 4
Muito severa.....5

PARTE 2 – DIFICULDADES COM ATIVIDADES As próximas questões referem-se a quanta dificuldade você tem, se tiver, fazendo certas atividades usando seus óculos ou lentes de contato - se você os usar para essas atividades.
5- Você tem dificuldade para ler jornal, livros ou revistas?
Nenhuma dificuldade.....1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada..... 3
Muita dificuldade..... 4
Parou de fazer isso por causa da visão..... 5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse..... 6

6- Você tem dificuldade em atividades que requeiram que você veja de perto, como, usar ferramentas, costurar, ou realizar outros trabalhos manuais?
Nenhuma dificuldade..... 1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada..... 3
Muita dificuldade.....4
Parou de fazer isso por causa da visão..... 5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse..... 6

7- Por causa de sua visão, você tem dificuldade para achar coisas dentro de um armário cheio?
Nenhuma dificuldade.....1
Pouca dificuldade.....2
Dificuldade moderada.....3
Muita dificuldade..... 4
Parou de fazer isso por causa da visão.....5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse..... 6

8- Você tem dificuldade para ler placas de ruas, nomes de lojas, letreiros de ônibus?
Nenhuma dificuldade..... 1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada..... 3
Muita dificuldade..... 4
Parou de fazer isso por causa da visão..... 5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse..... 6

9- Por causa da sua visão, você tem dificuldade para descer degraus, escadas, ou sarjetas em locais mal iluminados ou à noite?
Nenhuma dificuldade..... 1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada..... 3
Muita dificuldade..... 4
Parou de fazer isso por causa da visão..... 5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse..... 6

10- Você tem dificuldade, por causa da sua visão, para perceber coisas ou pessoas ao seu redor enquanto você está andando?
Nenhuma dificuldade..... 1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada..... 3
Muita dificuldade..... 4
Parou de fazer isso por causa da visão..... 5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse..... 6

11- Você tem dificuldade, por causa da sua visão, para perceber a reação das pessoas ao que você diz, durante uma conversa?
Nenhuma dificuldade..... 1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada..... 3
Muita dificuldade..... 4
Parou de fazer isso por causa da visão..... 5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse..... 6

12- Por causa da sua visão, você tem dificuldade para escolher e combinar suas próprias roupas?
Nenhuma dificuldade..... 1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada.....3
Muita dificuldade..... 4
Parou de fazer isso por causa da visão..... 5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse.....6

13- Você tem dificuldade, por causa da sua visão para reunir-se com as pessoas em suas casas, nas festas, restaurantes ou outros locais?
Nenhuma dificuldade..... 1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada..... 3
Muita dificuldade..... 4
Parou de fazer isso por causa da visão..... 5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse..... 6

14- Você tem dificuldade, por causa da sua visão, para ir ao cinema, teatro ou eventos esportivos?
Nenhuma dificuldade.....1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada..... 3
Muita dificuldade.....4
Parou de fazer isso por causa da visão.....5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse.....6

15- Agora, gostaria de perguntar sobre dirigir automóvel. Atualmente, você tem dirigido pelo menos de vez em quando?
Sim..... 1 Passe para a questão 15c
Não..... 2

15 a. Você nunca dirigiu um carro ou desistiu de dirigir?
Nunca dirigiu..... 1 Passe para a parte 3, questão 17
Desistiu..... 2
15 b. Você desistiu de dirigir principalmente por causa da sua visão, principalmente por alguma outra razão, ou pelos dois motivos juntos?
Principalmente por causa da visão..... 1 Passe para a parte 3, Questão 17
Principalmente por outra razão..... 2 Passe para a parte 3, Questão 17
Os dois motivos juntos ..... 3 Passe para a parte 3, Questão 17

15c. Você tem dificuldade para dirigir em locais conhecidos durante o dia?
Nenhuma dificuldade..... 1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada.....3
Muita dificuldade..... 4

16- Você tem dificuldade para dirigir à noite?
Nenhuma dificuldade..... 1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada..... 3
Muita dificuldade..... 4
Parou de fazer isso por causa da visão..... 5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse..... 6

16a. Você tem dificuldade para dirigir em situações difíceis, como mau tempo, horário de muito movimento, ou na estrada?
Nenhuma dificuldade..... .1
Pouca dificuldade..... 2
Dificuldade moderada..... 3
Muita dificuldade..... 4
Parou de fazer isso por causa da visão..... 5
Não faz isso por outras razões ou por desinteresse..... 6

PARTE 3: RESPOSTAS A PROBLEMAS VISUAIS As próximas questões referem-se a como as coisas que você faz podem ser afetadas pela sua visão.

17 - Você deixa de fazer coisas que gostaria de fazer, por causa da sua visão?
O tempo todo 1
A maior parte do tempo..... 2
Algumas vezes 3
Poucas vezes 4
Nunca 5

18- Por causa da sua visão, você se sente limitado quanto ao tempo que consegue trabalhar ou realizar outras atividades?
O tempo todo..... 1
A maior parte do tempo..... 2
Algumas vezes 3
Poucas vezes 4
Nunca 5

19- A dor ou desconforto (por exemplo, ardência, coceira) dentro ou ao redor dos seus olhos, o impede de fazer as coisas que você gostaria de fazer?
O tempo todo..... 1
A maior parte do tempo..... 2
Algumas vezes 3
Poucas vezes 4
Nunca 5

20- Você fica muito tempo em casa por causa da sua visão?
O tempo todo..... 1
A maior parte do tempo..... 2
Algumas vezes 3
Poucas vezes 4
Nunca 5

21- Você se sente frustrado por causa da sua visão?
O tempo todo..... 1
A maior parte do tempo..... 2
Algumas vezes 3
Poucas vezes 4
Nunca 5

22- Por causa da sua visão, você se sente inseguro nas coisas que faz?
O tempo todo..... 1
A maior parte do tempo..... 2
Algumas vezes 3
Poucas vezes 4
Nunca 5

23- Por causa da sua visão, você depende muito de informações das outras pessoas?
O tempo todo..... 1
A maior parte do tempo..... 2
Algumas vezes 3
Poucas vezes 4
Nunca 5

24- Você precisa da ajuda dos outros por causa da sua visão?
O tempo todo..... 1
A maior parte do tempo..... 2
Algumas vezes 3
Poucas vezes 4
Nunca 5

25- Por causa da sua visão, você se preocupa em fazer coisas que possam lhe envergonhar ou aos outros? (por exemplo, não responder a um cumprimento, não reconhecer um amigo)
O tempo todo..... 1
A maior parte do tempo..... 2
Algumas vezes 3
Poucas vezes 4
Nunca 5

Chegamos ao final da entrevista. Muito obrigado por seu tempo e sua colaboração.
Versão adaptada da Escala de Adesão de Morisky para a Língua Portuguesa do Brasil

9.5 Publicação: Ocular Immunology and Inflammation em 2019

Ocular Immunology and Inflammation

ISSN: 0927-3948 (Print) 1744-5078 (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/ioii20

Impact of Inflammation and Treatment on Self-reported Quality of Life in Patients with Non-acute Vogt–Koyanagi–Harada Disease (VKHD)

Fernanda Maria Silveira Souto, Ruy Felippe Brito Gonçalves Missaka, Breno Marchiori Magalhães, Victor Marcos Couto Caetano, Julia Thiemi Takiuti, Marcelo Mendes Lavezzo, Viviane Mayumi Sakata, Maria Kiyoko Oyamada, Carlos Eduardo Hirata & Joyce Hisae Yamamoto

To cite this article: Fernanda Maria Silveira Souto, Ruy Felippe Brito Gonçalves Missaka, Breno Marchiori Magalhães, Victor Marcos Couto Caetano, Julia Thiemi Takiuti, Marcelo Mendes Lavezzo, Viviane Mayumi Sakata, Maria Kiyoko Oyamada, Carlos Eduardo Hirata & Joyce Hisae Yamamoto (2019): Impact of Inflammation and Treatment on Self-reported Quality of Life in Patients with Non-acute Vogt–Koyanagi–Harada Disease (VKHD), Ocular Immunology and Inflammation, DOI: 10.1080/09273948.2019.1668431

To link to this article: https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1668431

Published online: 31 Oct 2019.

Submit your article to this journal

View related articles

View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ioii20

Ocular Immunology & Inflammation, 2019; 00(00): 1–12
© 2019 Taylor & Francis Group, LLC
ISSN: 0927-3948 print / 1744-5078 online
DOI: 10.1080/09273948.2019.1668431

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Check for updates

ORIGINAL ARTICLE

Impact of Inflammation and Treatment on Self-reported Quality of Life in Patients with Non-acute Vogt–Koyanagi–Harada Disease (VKHD)

Fernanda Maria Silveira Souto, MD[1], Ruy Felippe Brito Gonçalves Missaka, MD[1], Breno Marchiori Magalhães, MD[1], Victor Marcos Couto Caetano, MD[1], Julia Thiemi Takiuti, MD[1], Marcelo Mendes Lavezzo, MD[1], Viviane Mayumi Sakata, MD, PhD[1,2], Maria Kiyoko Oyamada, MD, PhD[1], Carlos Eduardo Hirata, MD, PhD[1], and Joyce Hisae Yamamoto, MD, PhD[1]

[1]*Department of Ophthalmology, LIM-33, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil and* [2]*Department of Ophthalmology, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil*

ABSTRACT

Aims: To evaluate associations between vision-related (VR-) and health-related (HR-) QoL metrics and inflammation and treatment in non-acute VKHD patients.

Methods: Cross-sectional study in a tertiary center in Sao Paulo, Brazil with 22 patients with non-acute VKHD followed prospectively for ≥12 months since acute disease onset, with systematic evaluation and predefined treatment protocols. VR- and HR-QoL aspects were assessed by VFQ-25 and SF-36 questionnaires, respectively. Associations between the questionnaire's subscale item scores with inflammation and systemic medical therapies were assessed.

Results: After generalized linear model analysis, worse VA, severe fundus changes, fluctuation of VA and fluctuation of anterior chamber cells impacted negatively on VR-QoL items. Higher cumulative total dose of corticosteroids and use of immunosuppressive therapy impacted negatively on both questionnaires.

Conclusion: Worse VA, clinical inflammation and systemic treatment have a significant impact on VR- and HR-QoL questionnaires. Subclinical choroidal inflammation did not seem to impact QoL.

Keywords: Inflammation, quality of life, treatment medical, uveitis, uveomeningoencephalitic syndrome

Vogt–Koyanagi–Harada disease (VKHD) is a systemic autoimmune disease that targets melanocyte-rich tissues such as the choroid.[1–4] The mainstay treatment is prompt, high-dose systemic corticosteroids with slow taper.[2,5] Advances in choroid evaluation tools with indocyanine green angiography (ICGA) and enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) have shown that subclinical choroidal inflammation persists long after acute inflammatory signs subsided in VKHD.[5,6] Although the prognosis is considered good with 66% of patients having final visual acuity (VA) better than 20/40, some authors suggest early immunosuppressive therapy (IMT) to reduce complications and recurrences primarily associated with chronic subclinical inflammation.[1,2,7,8]

Given the importance of subclinical choroidal inflammation and the tendency to switch to early and intensive IMT, a QoL approach may promote a broader understanding of the impact of subclinical inflammation on visual function under long-term systemic treatment. Questionnaires that assess vision-related (VR-) quality of life (QoL), as the 25-item National Eye Institute Vision Function Questionnaire (VFQ-25), and assess health-related (HR-) QoL, as the 36-item Short Form Health Survey (SF-36), are effective means of measuring visual functioning in patients with uveitis.[9–11] The first study of QoL in VKHD was recently published by our group demonstrating that VA, ocular complications, and local treatment had an impact on patients' QoL.[12]

Received 20 August 2019; revised 4 September 2019; accepted 12 September 2019
Correspondence: Fernanda Maria Silveira Souto, Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo 01246, Brazil. E-mail: fernanda.souto@yahoo.com.br

Therefore, the present study proposes to clarify the association between self-reported VR- and HR-QoL metrics, inflammation and systemic treatment in non-acute VKHD patients who have been followed prospectively since acute disease onset under predefined treatment protocols.

METHODS

Study Design and Sample

This cross-sectional study was conducted from July 1, 2017, to December 31, 2017, with 22 patients with non-acute VKHD who were followed at the Uveitis Service, Department of Ophthalmology, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brazil. Inclusion criteria were: diagnosis of VKHD[13]; participants of an ongoing prospective study in which all patients had been followed from acute onset and were systematically followed up and treated as described below; a minimum 12-month follow-up from acute onset; and, non-acute disease, defined as disease duration ≥12 months from disease onset. All patients were initially treated with three-day intravenous methylprednisolone (1 g) followed by oral prednisone (1mg/kg/d) with slow tapering. Four patients were maintained with oral prednisone (group I), while 18 patients had associated systemic IMT (eight after the first month [group II] and 10 within the first month [group III]).

This study was approved by the Institutional Ethics Committee (CapPesq 2.289.034/17). Written informed consent was obtained from all participants and all study methods adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. After agreeing to participate, patients underwent a socio-demographic interview, QoL assessment, and ophthalmologic evaluation. Clinical data were obtained from the current ophthalmological evaluation, as well as from medical records. A database was created for clinical record-keeping purposes.

All patients had systematic evaluations with clinical, posterior segment imaging exams (fundus color photography, ICGA, fluorescein angiography (FA) and EDI-OCT) performed at diagnosis at one, three, and 6 months and thereafter every 3 months. Patients also had full-field electroretinogram (ff-ERG) exams at diagnosis, at 30 days and at 6-month intervals thereafter. Disease activity after 6 months from disease onset was characterized by the presence or fluctuation of anterior chamber cells (ACC), and/or macular edema confirmed by FA, and/or OCT. Subclinical signs observed were optic disc and/or perivascular leakage on FA, choroidal thickness increase of 30% on EDI-OCT in two consecutive exams, and presence or fluctuation of dark dots (DD) on ICGA. A fundus color photography was taken using the Topcon® TRC-50DX (Tokyo, Japan) and was graded according to an analytical framework for fundus findings previously described.[14] Development of sunset glow fundus was classified as present or absent. A senior reader (JHY) classified the images. FA, ICGA, and EDI-OCT were performed using Spectralis® HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Germany). FA and ICGA reading charts were adapted from Tugal-Tutkun et al.[15] DD were evaluated with a semi-quantitative score for posterior pole and for each quadrant: sparse and/or faint, and numerous and/or pronounced; total score varied from 0 to 8.[15] Fluctuation was defined as an increase in the number of DD, whether in the posterior pole or in each quadrant, followed by a diminishment.

Ff-ERG was performed using the RETI-port system (Roland Consult, Germany). Exam recordings were done in accordance with the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision guidelines using ERG-jet electrodes (Universe SA, La Chaux-de-Fonds, Switzerland).[16] Amplitude and implicit time of *a* and *b* waves of eight averaged stimulus responses for each phase were analyzed. The limits of normal values for each specific ff-ERG response were established at 95% confidence limits. The exam was considered normal when ff-ERG scotopic parameters in both eyes were within the limit of ±2 standard deviation in comparison with a normative database adjusted for age range.

Contrast sensitivity (CS) was measured using a Pelli–Robson chart that consists of 16 letter triplets. Each of the triplets is equivalent to 1 logMAR unit. The lens power of the eye being tested was increased by 0.75 diopters. The patient viewed the chart at 1-m distance with the fellow eye occluded and then with both eyes opened.

VR-QoL and HR-QoL Assessment

The VR- and HR-QoL metrics instruments were administered by one of the authors during a face-to-face interview. The questionnaires were completed before the ophthalmic examination to reduce the influence of the clinical encounter on patient responses. The VR- and HR-QoL were assessed using VFQ-25 and SF-36 questionnaires, respectively. The VFQ-25 contains 25 items that evaluate 12 dimensions.[17] The SF-36 consists of 36 items that measure health status in eight dimensions.[18] In both questionnaires, scores range from 0 to 100, with higher scores indicating a better QoL.[17,18] The VFQ-25 and SF-36 questionnaires have been translated into Portuguese, and their reliability and validity have been established.[19,20]

Outcomes

Main outcomes were VR- and HR-QoL metrics, presence of inflammatory signs and use of systemic corticosteroid and/or IMT treatment and their associations. Secondary outcomes were visual function measurements (VA, ff-ERG, CS), presence of ocular and systemic complications and their associations with QoL metrics.

Data Analysis

Descriptive statistical analysis was performed to describe socio-demographic and clinical data, and distributions were summarized using proportions, medians, and range. Associations were studied between the VFQ-25 and SF-36 subscale item scores with socio-demographic features, visual functions (VA, ff-ERG, and CS), clinical and subclinical parameters of disease activity and their fluctuation, systemic comorbidities, systemic medical therapies, and ocular and systemic complications. For items analyzed per eye, the better eye was chosen for VA and CS, and the worse eye for fundus graduation. To test for differences in the VFQ-25 and SF-36 subscale item scores between subgroups, the Mann–Whitney U test was used for continuous variables and the Spearman's correlation analysis was used for correlations. The Kruskal–Wallis test was used to compare the questionnaire scores with items with three or more groups. The Dunn test was used as a multiple comparison post hoc test. Generalized linear models with normal distribution and logarithmic link function were adjusted to explain the relation between QoL domain and factors identified to be significant in univariate analysis (Wald test). In this logarithmic model, the coefficients, according to its sign, represent an increase or decrease in the value of the QoL score. A P-value < 0.05 was accepted as indicating statistical significance. The Statistical Package for the Social Sciences version 22.0 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) was used for statistical analysis.

RESULTS

Twenty-two patients (20 female, 90.9%) with non-acute VKHD were evaluated. The median age was 37 years (range 20–72 years) and median disease duration was 38 months (range 15–79 months). Patients' clinical profile (Table 1) demonstrated that 86% had VA of 20/20 in the better eye, 91% had a mild or moderate fundus classification in the worse eye and 41% of patients had abnormal ff-ERG. At inclusion, clinical signs of inflammation were observed in three patients (14%) and subclinical signs (i.e., DD) were observed in all patients. During the follow-up, fluctuation of parameters was observed: VA (45%), ACC (32%), perivascular leakage on FA (59%), DD (86%), optic disc hyperfluorescence on FA (41%) and subfoveal choroidal thickness (50%).

The scores of the VFQ-25 and SF-36 questionnaires are given in Table 2. On the VFQ-25 questionnaire, the median final score was 88.4 (range 50.2–99.4), with the lowest scores on general health (median = 50, range 0–100) and vision-specific mental health (median = 71.9, range 12.5–93.7) subscale items. On the SF-36 questionnaire, the median final score was 75.4 (range 17–95.7), with the lowest scores on bodily pain (median = 52, range 0–100) and general perception of health (median = 52.5, range 20–85) subscale items. Statistically significant differences in the scores between the three different treatment groups were related to vision-specific social functioning and final score on the VFQ-25 questionnaire.

In univariate analysis, the VFQ-25 subscale item scores showed statistically significant differences based on social demographic data, clinical data, disease activity parameters (clinical and subclinical), treatment aspects, and systemic complications (Table 3). Worse VA in the better eye was related to a lower peripheral vision score, while VA fluctuation was associated with a lower general vision score. Patients with ACC during follow-up had lower near activities, ocular pain, and dependency scores. Patients with cataracts had lower driving scores. Higher corticosteroids total dose was associated with lower distance activities, ocular pain, vision-specific role difficulties, vision-specific mental health, and overall composite scores. Use of a higher number of immunosuppressive drugs was related to lower general health, near activities, peripheral vision, and dependency scores.

In univariate analysis, the SF-36 subscale item scores showed significant differences according to social demographic data, clinical data, clinical and subclinical disease activity parameters, ocular complications, treatment aspects, and systemic complications (Table 4). Longer disease duration was associated with higher mental health scores that differed from VFQ-25 findings, in which disease duration was associated with a lower vision-specific social functioning score. Vascular leakage on FA impacted negatively on the social functioning score. Higher cumulative corticosteroids total dose was related to lower role limitations due to emotional and physical problems, social functioning, and mental health scores, while the use of IMT was associated with lower bodily pain, vitality, and social functioning scores. Hyperglycemia impacted negatively on social and physical functioning and role limitations due to emotional problems scores. Choroidal thickness fluctuation and infection impacted positively on several SF-36 subscale scores.

© 2019 Taylor & Francis Group, LLC

TABLE 1. Socio-demographic and clinical features of 22 patients with non-acute Vogt-Koyanagi-Harada disease included in the study.

Feature		
Age, median (range)	37	(20-72)
Sex, n (%)		
Male	2	(9)
Female	20	(91)
Race§, n (%)		
White	10	(45)
Black	10	(45)
Pardo	1	(5)
Yellow	1	(5)
Education, n (%)		
Middle school	4	(18)
High school	13	(59)
Graduated	5	(23)
Employment Status, n (%)		
Employed (part-time/full-time)	16	(73)
Unemployed/retired	6	(27)
Mensal household income R$, n (%)		
< R$ 1,002.00*	10	(45)
≥ R$ 1,002.00 < 2,004.00	7	(32)
≥ R$ 2,004.00	3	(14)
Prefer not to answer/do not know	2	(9)
Disease duration in months, median (range)	38	(15-79)
Oral corticosteroids, n (%)		
Yes	22	(100)
Duration of the use of oral corticosteroids (months), median (range)	18	(9-60)
Cumulative oral corticosteroids dose†, (mg), median (range)	16,567.5	(7,970.0- 54,660.0)
Group I (n=4)	13,855.0	(8,700.0-22,885.0)
Group II (n=8)	13,855.0	(7,970.0-54,660.0)
Group III (n=10)	14,170.0	(8,847.0-32,032.0)
Non-steroidal immunosuppressive therapy‡, n (%)		
Yes	18	(82)
No	4	(18)
Disease activity status at inclusion | during follow-up, n (%)		
Clinical signs		
Anterior chamber cells	1 | 7	(5 | 32)
Macular edema	3	(14)
Subclinical signs		
Optic disc hyperfluorescence (FA)	10 | 9	(45 | 41)
Perivascular leakage (FA)	3 | 13	(14 | 59)
Dark dots (ICGA)	22 | 19	(100 | 86)
Choroidal thickness fluctuation (OCT-EDI)	11	(50)
Visual acuity, n (%) (better eye)		
20/20	19	(86)
<20/20 ≤ 20/60	3	(14)
Ocular complications¶, n (%) (any eye)		
Cataract	10	(45)
Ocular hypertension	10	(45)
Glaucoma	1	(5)
Choroidal neovascular membrane	5	(23)
Sunset glow fundus	9	(41)
Ocular surgery¶, n (%) (any eye)		
Yes	1	(5)
Systemic comorbidities¶, n (%)		
Yes	9	(41)
Systemic complications, n (%)		
Hyperglycemia	3	(14)
Gastrointestinal disturbances	7	(32)
Infection	2	(9)
Skin alterations	7	(32)
Neuropsychiatric disturbances	5	(23)
Hematologic disturbances	3	(14)

(*Continued*)

TABLE 1. (Continued)

Feature		
Severity according to analytic classification of eye fundus, n (%) (worse eye)		
Mild	12	(55)
Moderate	8	(36)
Severe	2	(9)
Ff-ERG, n (%)		
Normal	13	(59)
Abnormal	9	(41)
Contrast sensitivity (log), median (range)		
Right eye	1.50	(0.90-1.80)
Left eye	1.65	(0.60-1.95)
Binocular	1.65	(1.35-1.95)

Abbreviations: ff-ERG: full-field electroretinogram; FA: fluorescent angiography; Group I: only corticosteroid; Group II: late immunosuppressive therapy; Group III: early immunosuppressive therapy; ICGA: indocyanine green angiography; OCT-EDI: enhanced-depth imaging optical coherence tomography; §self-classification based on categories used in the official Brazilian census; *corresponding to one Brazil national monthly minimal wage; ¶at inclusion or during follow-up; †No statistically significant difference between the groups; ‡Azathioprine was used by 17 patients (7 from group II and 10 from group III), mycophenolate mofetil was used by 5 patients (1 from group II and 4 from group III) and cyclosporine was used by 2 patients (both from group II)

After generalized linear model analysis, significant associations of VFQ-25 and SF-36 subscale items emerged (Table 5). Concerning the VFQ-25 questionnaire, high school educational level was independently associated with a 37% worse general health score and a 30% worse vision-specific mental health score. Each month of longer disease duration was independently associated with a 1% worse vision-specific social functioning score. Worse VA was independently associated with a 64% worse peripheral vision score, while VA fluctuation was independently associated with a 12% lower general vision score. Severe fundus graduation was independently associated with a 37% worse peripheral vision score. Each milligram of higher total dose of corticosteroids was independently associated with a 1% worse distance activities, ocular pain, and role difficulties scores. Higher number of IMT was independently associated with 41% worse general health and 2% worse peripheral vision scores. Each milligram of higher total dose of corticosteroids was independently associated with 1% worse role limitations owing to physical and emotional problems scores.

DISCUSSION

VKHD in the non-acute phase may present with relentless, subclinical choroidal inflammation pushing toward long-term systemic treatment. This study assessed the impact of inflammation (clinical or subclinical) and treatment on VR- and HR-QoL in these patients as primary outcomes; as secondary outcomes, visual function impact on QoL was also evaluated. We demonstrated that, despite the good visual prognosis associated with VKHD and infrequent clinical inflammation, the disease and its treatment have a significant impact on both visual functioning and general health status of patients in the non-acute phase of the disease.

The median of total scores of VFQ-25 was 88.4 and SF-36 was 75.4. In our recently published study evaluating QoL in patients with long-standing VKHD, these median scores were 56 and 60.3, respectively.[12] The non-acute VKHD and long-standing VKHD population had different socio-demographic and clinical profiles, being better in the actual (non-acute) population: employed (70% versus 34.7%), high school degree (81.8% versus 32.7% illiterate), VA equal to 20/20 (86.4% versus 71.5% with VA ≥ 20/40), active disease (13.6% versus 53%), and median disease duration (38 months versus 73 months). The previous study revealed that difficulties reported on VFQ-25 and SF-36 questionnaires were primarily related to socio-economic aspects (unemployment status and lower monthly household income), worse VA, ocular complications, and local treatment.[12] It is of note that, in the actual study, all included patients had a systematic follow-up from acute onset under a predefined treatment protocol. These differences between the two populations may lead to the finding that, in the present study with shorter disease duration and better VA, strict follow-up, and rigorous treatment, the median scores for both questionnaires were better; in addition, association with treatment became evident.

Regarding ocular inflammation, in noninfectious posterior uveitis, Lescrauwaet et al. demonstrated clinically meaningful improvements in patients' visual functioning assessed by the VFQ-25 questionnaire associated with inflammation control.[21] Evaluation of QoL issues captured a broader benefit of inflammation control, in addition to improvement achieved on VA.[21,22] Although in our sample only 13% of patients had active disease (ACC and/or macular edema), fluctuations in

© 2019 Taylor & Francis Group, LLC

TABLE 2. Scores of SF-36 and VFQ-25 questionnaires of 22 patients with non-acute Vogt-Koyanagi-Harada disease included in the study.

Item	Median [range]	Group I Median [range]	Group II Median [range]	Group III Median [range]
VFQ-25 questionnaire				
General health	50 [0-100]	62.5 [50-100]	37.5 [25-100]	37.5 [0-75]
General vision	80 [60-100]	80 [80-100]	80 [60-100]	80 [60-100]
Near activities	100 [50-100]	100 [100]	95.8 [75- 100]	95.8 [50- 100]
Distance activities	100 [62.5-100]	100 [100]	87.5 [63- 100]	100 [63- 100]
Driving*	93.4 [58.3-100]	100 [75-100]	72.9 [58-88]	91.7 [83-100]
Peripheral vision	100 [50-100]	100 [100]	100 [50- 100]	100 [50- 100]
Color vision	100 [75-100]	100 [100]	100 [75- 100]	100 [100]
Ocular pain	87.5 [50- 100]	93.7 [75-100]	75 [50-88]	87.5 [50-100]
Vision-specific role difficulties	100 [25-100]	100 [88-100]	87.5 [50-100]	100 [25-100]
Vision-specific dependency	100 [8.3-100]	100 [100]	83.3 [42- 100]	95.8 [8- 100]
Vision-specific social functioning	100 [50-100]	100 [100]	93.8 [50- 100]	**100‡ [100]**
Vision-specific mental health	71.9 [12.5-93.7]	75 [75-94]	63.9 [31-81]	62.5 [13- 88]
Final score	88.4 [50.2- 99.4]	94.8 [91.4-99.4]	83.6 [63.9-92.5]	**91‡ [50.2- 96.3]**
SF-36 questionnaire				
Physical functioning	87.5 [0-100]	100 [90-100]	80 [10-100]	72.5 [10-100]
Role limitations due to physical health	100 [0-100]	100 [75- 100]	87.5 [0-100]	87.5 [0- 100]
Bodily Pain	52 [0-100]	100 [62- 100]	51 [0- 100]	51.5 [22- 100]
General perception of health	52.5 [20-85]	62.5 [50-75]	50 [20-77]	55 [30-85]
Energy and vitality	60 [15-100]	77.5 [77-100]	57.5 [25-85]	57.5 [15-85]
Role limitations due to emotional problems	100 [0-100]	100 [100]	83.3 [0- 100]	83.3 [0- 100]
Social functioning	75 [12.5-100]	100 [100]	75 [13- 100]	68.8 [25- 100]
Mental health	58 [20-96]	72 [56-96]	76 [24-88]	54 [20-96]
Total score	75.4 [17-95.7]	86.3 [81.4-95.8]	62.5 [17.1-90.9]	65.5 [23.4-89.8]

Abbreviations: VFQ-25, National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; *n = 8 patients; Group I used only corticosteroid; Group II used corticosteroid followed by late immunosuppressive therapy (IMT); Group III used corticosteroid followed by early IMT; ‡$p < 0.05$, Kruskal–Wallis test;

Concerning the treatment groups, multiple comparison post hoc (Dunn test) did not identify which subgroups differed from each other on vision-specific social functioning and final score.

ACC impacted negatively on VR-QoL scores, suggesting that flare-ups of inflammation can be harmful and that long-term control, is important. In this regard, multiple episodes of anterior uveitis in HLA-B27 associated diseases were associated with lower VFQ-25 scores, while longer disease remission was positively correlated with better scores.[23] In adult patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA), active uveitis and/or having a history of uveitis was statistically significantly associated with lower VFQ-25 scores.[24] Similarly, in patients with noninfectious uveitis, the active disease was associated with decrease in several VR-QoL scores,

TABLE 3. Median VFQ-25 questionnaire scores and significant associations with socio-demographic data, clinical data and treatment in 22 patients with non-acute Vogt-Koyanagi-Harada disease included in the study.

Features	General health	General vision	Near activities	Distance activities	Driving	Peripheral vision	Color vision	Ocular pain	Role difficulties	Dependency	Social functioning	Mental health	Final score
Social demographic data													
Educational level													
Middle school	**50**	80	100	100	100	100	100	81.3	93.8	87.5	100	**75**	88.1
High school	**25**	80	100	83.3	75	100	100	87.5	87.5	91.7	100	**62.5**	88.2
Graduated	**75‡¶**	80	91.6	100	93.8	100	100	87.5	100	100	100	**81.3‡¶**	95.4
Employment status													
Employed	50	80	100	100	87.5	100	100	87.5	100	**100**	100	75	90
Unemployed or retired	25	80	100	91.7	100	100	100	68.8	81.3	**75†¶**	100	52.7	72.2
Mensal household income (R$)													
<1002.00	**25**	80	100	91.6	66.7	100	100	**75**	**87.5**	**83.3**	100	63.9	**83.6**
1002.00–2004.00	**50**	80	100	100	93.8	100	100	**87.5**	**100**	**100**	100	75	**93.6**
>2004.00	**75‡**	100	100	100	100	100	100	**100‡**	**100‡**	**100‡**	100	87.5	**95.9‡**
Clinical data													
Duration of disease (months)	0.172	−0.045	−0.069	−0.083	0.038	−0.375	−0.344	−0.159	−0.261	−0.023	**−0.454§¶**	0.288	−0.179
Systemic comorbidities													
Yes	**25**	80	100	91.7	87.5	100		75	87.5	91.6	100	65.3	84.5
No	**50†**	80	100	100	100	100	100	87.5	100	100	100	75	81.4
Cataract							100						
Yes	50	80	100	91.7	**75**	100		87.5	100	100	100	67	91.9
No	50	80	95.8	100	**100†**	100	100	75	93.8	91.6	100	75	88.3
Visual acuity (logMar)	0.031	−0.245	−0.321	−0.016	0.158	**−0.628§¶**	100	−0.371	−0.028	−0.027	0.186	0.002	−0.133
Visual acuity fluctuation							0.087						
Yes	25	**80**	91.7	83.3	93.8	100		75	93.8	91.7	100	67	85.8
No	50	**80†¶**	100	100	91.7	100	100	87.5	100	100	100	75	91.9
Fundus graduation							100						
Mild	50	80	100	**100**	87.5	**100**		81.3	100	100	100	71.9	88.4
Moderate	50	80	100	**95.8**	100	**100**	**100**	87.5	100	95.8	100	75	93.1
Severe	25	70	66.7	**62.5‡**	-	**50‡¶**	**87.5‡**	62.5	43.8	33.3	75	31.3	57.0
Disease activity parameters during follow-up													
Anterior chamber cells													
Yes	50	80	**75**	91.6	87.5	100	100	**62.5**	87.5	**75**	100	75	82.7
No	50	80	**100†¶**	100	100	100	100	**87.5†¶**	100	**100†**	100	68.8	92.5
Optic disk hyperfluorescence													
Yes	25	80	**100**	100	79.2	100	100	87.5	100	100	100	75	93.6
No	50	80	**91.6†¶**	100	93.8	100	100	87.5	100	100	100	68.8	88.3
Choroidal thickness													
Yes	50	**80**	100	100	83.3	100	100	87.5	100	100	100	75	93.6
No	50	**80†**	91.6	91.7	100	100	100	75	87.5	91.6	100	56.3	87.0

(*Continued*)

© 2019 Taylor & Francis Group, LLC

TABLE 3. (Continued)

Features	General health	General vision	Near activities	Distance activities	Driving	Peripheral vision	Color vision	Ocular pain	Role difficulties	Dependency	Social functioning	Mental health	Final score
Treatment													
Duration of use of oral corticosteroids (months)	−0.104	−0.061	0.124	−0.401	−0.115	−0.38	−0.121	**−0.468§**	**−0.456§**	−0.307	−0.227	−0.31	−0.390
Higher total dose of corticosteroids	−0.371	−0.178	−0.013	**−0.522§¶**	−0.203	−0.076	−0.086	**−0.616§¶**	**−0.489§¶**	− 0.344	−0.174	**−0.522§**	**−0.487§**
Number of immunosuppressive drugs	**−0.469§¶**	−0.22	**−0.533§**	−0.385	−0.368	**−0.554§¶**	−0.305	−0.316	−0.221	**−0.447§**	−0.127	−0.357	−0.411
Treatment group													
I	62.5	80	100	100	100	100	100	93.8	100	100	**100**	75	**94.8**
II	37.5	80	95.8	87.5	72.9	100	72.9	75	87.5	83.3	**93.8**	63.9	**83.6**
III	37.5	80	95.8	89.6	91.7	100	91.7	87.5	100	95.8	**100‡**	62.5	**91‡**
Systemic complications													
Gastrointestinal disturbances													
Yes	25	80	100	83.3	72.9	100	100	75	87.5	75	100	62.5	**82.7**
No	50	80	100	100	100	100	100	87.5	100	100	50	12.5	**93.6†**

Abbreviations: VFQ-25, National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire; GH: general health; Group I used only corticosteroid; Group II used corticosteroid followed by late immunosuppressive therapy (IMT); Group III used corticosteroid followed by early IMT; FA, fluorescein angiography; †$p < 0.05$, Mann–Whitney Test; §$p < 0.05$, Spearman´s rho Test; ‡$p < 0.05$, Kruskal–Wallis test; ¶generalized linear model analysis (Wald´s test)

Concerning educational level, after multiple comparison post hoc test (Dunn test), significance was observed between the following subgroup: for vision-specific mental health, high school *versus* graduated ($p = 0.044$);

Concerning mensal household income, after multiple comparison post hoc (Dunn test), significance was observed between the following subgroups: for general health, <1002.00 *versus* >2004.00 ($p = 0.041$); vision-specific role difficulties, <1002.00 *versus* 1002.00–2004.00 ($p = 0.004$)

Concerning fundus graduation, multiple comparison post hoc (Dunn test) did not identify which subgroups differed from each other on distance activities, peripheral vision and color vision subscales;

Concerning treatment groups, multiple comparison post hoc (Dunn test) did not identify which subgroups differed from each other on social functioning and final score subscales.

TABLE 4. Median SF-36 questionnaire scores and significant associations with socio-demographic data, clinical data and treatment in 22 patients with non-acute Vogt-Koyanagi-Harada disease included in the study.

Features	Physical Functioning	Role physical	Bodily Pain	General Health	Vitality	Social Functioning	Mental Health	Role Emotional	Total Score
Social demographic data									
Sex									
Female	100	100	51.5	52.5	**60**	75	56	100	73.8
Male	87.5	100	81	60	**90†**	100	90	100	88.6
Age	**-0.488§**	-0.261	-0.183	0.153	-0.158	-0.328	-0.069	**-0.475§**	-0.336
Clinical data									
Duration of disease (months)	0.166	0.233	0.251	-0.087	0.398	0.204	**0.496§¶**	0.247	0.275
Disease activity parameters at inclusion or during follow-up									
Vascular leakage (FA)									
Yes	60	50	51	50	40	**37.5**	44	0	39.1
No	90	100	62	55	60	**100†**	72	100	81.4
Choroidal thickness fluctuation (EDI-OCT)									
Yes	90	100	62	**65**	60	100	72	100	81.4
No	85	75	51	**45†**	60	75	56	100	57.8
Treatment									
Duration of use of oral corticosteroids (months)	-0.206	-0.38	0.049	0.009	0.032	-0.109	-0.264	**-0.438§**	-0.13
Higher total dose of corticosteroids	-0.342	**-0.567§**	-0.272	-0.132	-0.286	**-0.422§**	**-0.505§**	**-0.599§¶**	-0.417
Non-steroidal immunosuppressive therapy									
Yes	77.5	87.5	**51**	50	**57.5**	**75**	56	83.3	65.5
No	100	100	**100†**	62.5	**77.5†**	**100†**	72	100	86.3
Systemic complications									
Infection									
Yes	97.5	100	97	42.5	82.5	100	**92**	100	88.9
No	82.5	87.5	51.5	56	60	75	**56†**	100	73.8
Hyperglycemia									
Yes	**60**	50	51	50	55	**37.5**	56	**0**	39.1
No	**95†**	100	62	55	50	**100†**	60	**100†**	81.4
Skin disturbances									
Yes	75	75	51	50	55	50	52	66.7	57.8
No	95	100	72	70†	50	100	60	100	84.1

Abbreviations: SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; FA: fluorescein angiography; EDI-OCT: enhanced depth optical coherence tomography; †$p < 0.05$, Mann–Whitney Test; §$p < 0.05$, Spearman´s rho Test; ¶generalized linear model analysis (Wald´s test)

© 2019 Taylor & Francis Group, LLC

TABLE 5. Significant associations of VFQ-25 and SF-36 questionnaire scores (univariate analysis and generalized linear model analysis) with socio-demographic data, clinical data, disease activity parameters and treatment in 22 patients with non-acute Vogt-Koyanagi-Harada disease.

	Features				
	Social demographic data	Clinical data and disease activity parameters	Treatment	β	P
VFQ-25 questionnaire					
General health	High school			−.46	.012
			Number of IMT drugs	−.52	.025
General vision	VA fluctuation			−.13	.039
Near activities		ACC during follow-up		−.19	.001
		ODH (FA) during follow-up		.15	.001
Distance activities			Higher total dose of corticosteroids	$-5.64x10^{-6}$	.024
Peripheral vision		Worse VA (logMar)		−1.02	<.001
		Severe fundus graduation		−.46	<.001
			Number of IMT drugs	−.02	0.048
Driving		Cataract			.036†
Color vision		Severe fundus graduation			.007†
Ocular pain			Higher total dose of corticosteroids	$-1.05x10^{-5}$	.003
Role difficulties			Higher total dose of corticosteroids	$-1.1x10^{-5}$	.02
Dependency	Unemployed/retired				.021†
Social Functioning		Longer disease duration		−.004	.007
Mental health	High school			−.35	.011
SF-36 questionnaire					
Role physical			Higher total dose of corticosteroids	−.567§	.006
Bodily pain			IMT use		.042†
General health		Choroidal thickness fluctuation			.004†
Mental health		Longer disease duration		.006	.045
Role emotional			Higher total dose of corticosteroids	$-4.5x10^{-5}$	.005

Abbreviations: VFQ-25, National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; FA: fluorescein angiography, VA: visual acuity; ACC: anterior chamber cells; ODH: optic disk hyperfluorescence; IMT: immunosuppressive therapy; ff-ERG: full field electroretinogram; †Mann–Whitney Test (*p*-value); §: Spearman´s rho Test coefficient; β: generalized linear model analysis coefficient; P: *p*-value <0.05

The factors that did not have statistical significance in the univariate analysis were not analyzed in the generalized linear model. Only statistically significant results ($p < 0.05$) are shown.

indicating the impact that active disease has on patients' well-being.[10] In patients with Behçet's uveitis, the relief and decreased frequency of uveitis attacks achieved by infliximab therapy improved VR- and HR-QoL scores.[25]

When going through subclinical posterior segment inflammation, no negative impact on QoL scores was observed in the present study. On the contrary, patients with subclinical signs, such as optic disc hyperfluorescence or choroidal thickness fluctuation, had a positive impact on HR-QoL scores. We hypothesize that these inflammatory signs may be too subtle to impact QoL scores or may not ideally represent choroidal inflammation. The small sample size may also have limited the detection of the accurate impact of subclinical inflammation on QoL scores.

The association of visual function (VA, CS, and ff-ERG) and QoL questionnaires was analyzed. In spite of the low frequency of eyes with VA worse than 20/20 (14%), the association between poor VA with lower perceived peripheral vision on the VR-QoL questionnaire could still be observed, as seen in our first study on VKHD patients.[12] Indeed, visual function compromise in patients with uveitis, measured by VA, is a primary determinant of patient's perceived VR- and HR-QoL.[26–29] Studies investigating patients with ocular disease, including uveitis, have found that VA < 20/40 had a negative impact on physical, mental, and visual scores.[26–29] Concerning CS, in the setting of several retinal disorders, the presence of abnormal CS despite normal VA suggests that CS might be a more sensitive measure, with changes in VA occurring only with more advanced alterations.[30–32] Nevertheless, in our sample, the median binocular logCS was 1.50 (considered to be normal)[31] and not associated with lower QoL scores. Our findings may be due to most of the patients

having very mild visual dysfunction that even CS could not capture.[30–32] In our data, severe fundus graduation negatively impacted color and peripheral vision. In regards to ff-ERG results and QoL items, no associations were found, which may be due to mild visual dysfunction in our present population. Nevertheless, da Silva et al. had demonstrated a high correlation between fundus severity and worse ff-ERG parameters.[14]

Related to systemic treatment, a negative impact of higher total dose of corticosteroids and use/number of non-steroidal IMT on VR- and HR-QoL scores was clearly demonstrated in our patients with non-acute VKHD. We believe that the systematic prospective evaluation and predefined treatment protocols in this actual study make these observations robust and reliable. Similar findings of a negative impact of systemic therapy (corticosteroids and/or IMT) on VR- and HR-QoL can be found in the literature.[24,33] In adult patients with JIA, the use of IMT negatively influenced the outcomes of the general health scores in VFQ-25[24] and, in patients with birdshot chorioretinopathy, the use of systemic corticosteroids was associated with lower scores on VR-QoL,[33] as shown in our population. Despite the improved visual outcomes, patients with uveitis receiving antimetabolites may experience a deterioration of mental health scores on SF-36.[34] In our patients who used IMT, mostly azathioprine, there was an association with the lower bodily pain score on SF-36.

The main shortcoming of our study is its modest sample size, which may limit the power to detect significant differences when subgroup analyses are performed. Even so, statistically significant differences were found. Also, a healthy control group would have been beneficial in comparing HR-QoL and VR-QoL results. Nevertheless, reliable, valid, and accepted HR- and VR-QoL measures were used,[17,18] and systematic data collection provided a comprehensive analysis of socio-demographic, clinical, and treatment-related variables in patients with non-acute VKHD.

In conclusion, worse VA, clinical inflammation and systemic treatment (corticosteroids and IMT) had a significant impact on HR- and VR-QoL questionnaires. In our sample, subclinical choroidal inflammation did not seem to impact QoL. Hence, the present data add to the importance of reaching the break-even -point between the benefit of long-term treatment of non-acute VKHD on one side and the negative impact on VR- and HR-QoL scores on the other side. The measure of patient-centered outcomes such as VR- and HR-QoL supports the holistic approach to caring for patients with non-acute VKHD and helps us to understand more about the effects of disease activity (especially choroidal inflammation), visual function, and burden of treatment on patients' QoL.

DECLARATION OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

FUNDING

São Paulo Research Foundation (FAPESP) Grant #2011/50936-7.

ROLE OF THE FUNDER/SPONSOR

The funding source had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Definition of study design: Yamamoto JH; data collection: Souto FMS, Missaka RFBG, Magalhães BM, Caetano VMC, Takiuti JT; analysis and interpretation of data: all authors; manuscript writing: Souto FMS, Yamamoto JH; critical review and approval of the manuscript: all authors.

REFERENCES

1. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Surv Ophthalmol*. 1995;39:265–292. doi:10.1016/S0039-6257(05)80105-5.
2. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, et al. Vogt–Koyanagi–Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:29. doi:10.1186/s13023-016-0412-4.
3. Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt–Koyanagi–Harada disease: novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res*. May 2016;52:84–111. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.02.002.
4. Sakata VM, Da Silva FT, Hirata CE, et al. Autoimmunity reviews diagnosis and classification of Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:505. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.023.
5. Tagawa Y, Namba K, Mizuuchi K, et al. Choroidal thickening prior to anterior recurrence in patients with Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2015;1(1):1–5.
6. Herbort CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt–koyanagi–harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up.

© 2019 Taylor & Francis Group, LLC

Int Ophthalmol. 2007 Apr–Jun;27(2–3):173–182. doi:10.1007/s10792-007-9060-y.
7. Herbort CP Jr., Abu El Asrar AM, Yamamoto JH et al. Reappraisal of the management of Vogt–Koyanagi–Harada disease: sunset glow fundus is no more a fatality. *Int Ophthalmol*. 2016;37(6):1383–1395. doi:10.1007/s10792-016-0395-0.
8. Herbort CP Jr., Abu El Asrar AM, Takeuchi M et al. Catching the therapeutic window of opportunity in early initial-onset Vogt–Koyanagi–Harada uveitis can cure the disease. *Int Ophthalmol*. 2019;39(6):1419–1425. doi:10.1007/s10792-018-0949-4.
9. Murphy CC, Hughes EH, Frost NA, et al. Quality of life and visual function in patients with intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1161–1165. doi:10.1136/bjo.2004.059121.
10. Schiffman RM, Jacobson G, Whitcup SM. Visual functioning and general health status in patients with uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:841–849. doi:10.1001/archopht.119.6.841.
11. Gardiner AM, Armstrong RA, Dunne MC, et al. Correlation between visual function and visual ability in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:993–996. doi:10.1136/bjo.86.9.993.
12. Missaka RFBG, Souto FMS, Albornoz NC, et al. Self-reported quality of life in patients with long-standing Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Oc Immunol Inflamm*. 2019;28:1–12.
13. Read RW, Holland GN, Rao NA et al. Revised diagnostic criteria for Vogt–Koyanagi–Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:647–652.
14. Da Silva FT, Hirata CE, Olivalves E, Oyamada MK, Yamamoto JH. Fundus-based and electroretinographic strategies for stratification of late-stage Vogt–Koyanagi–Harada disease patients. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(6):939–945. doi:10.1016/j.ajo.2009.06.029.
15. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M. Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol*. 2010;30(5):539–552. doi:10.1007/s10792-008-9263-x.
16. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2015;130:1–12. doi:10.1007/s10633-014-9473-7.
17. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. National Eye Institute Visual Function Questionnaire field test investigators: development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1050–1058. doi:10.1001/archopht.119.7.1050.
18. Ware JE, Kosinski M, Keller S. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual*. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
19. Ciconelli RM Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida, "Medical Outcomes Study 36 item short-form health survey (SF-36)." São Paulo; 1997. [Tese de doutorado- Escola Paulista de Medicina de São Paulo da Universidade Federal de São Paulo.]
20. Simão LM, Peixoto MAL, Araujo CR, et al. The Brazilian version of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: translation, reliability and validity. *Arq Br Oftalmol*. 2008;71:540–546. doi:10.1590/S0004-27492008000400014.
21. Lescrauwaet B, Miserocchi E, Thurau S, et al. Association between visual function response and reduction of inflammation in noninfectious uveitis of the posterior segment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3555–3562. doi:10.1167/iovs.16-20610.
22. Kaleemunnisha S, Sudharshan S, Biswas J. Quality of life in non-infectious uveitis patients on immunosuppressive therapy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014;21(3):225–231. doi:10.4103/0974-9233.134675.
23. Hoeksema L, Los LI. Vision-related quality of life in patients with inactive HLA-B27- spectrum anterior uveitis. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1):e0146956. doi:10.1371/journal.pone.0146956.
24. Haasnoot AJ, Jago NFMS, Tekstra J, et al. Impact of uveitis on quality of life in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(12):1895–1902. doi:10.1002/acr.23224.
25. Sakai T, Watanabe H, Kuroyanagi K, et al. Health- and vision-related quality of life in patients receiving infliximab therapy for Behçet uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):338–342. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302515.
26. Hui MM, Wakefield D, Patel I, et al. Visual functioning and health-related quality-of-life are compromised in patients with uveitis. *Oc Immunol Inflamm*. 2017;25:486–491. doi:10.3109/09273948.2016.1139734.
27. Sugar EA, Venugopal VThorne JE et al,. Longitudinal vision-related quality of life for patients with noninfectious uveitis treated with fluocinolone acetonide implant or systemic corticosteroid therapy. *Ophthalmol*. 2017;124(11): 1–8.
28. Miserocchi E, Modorati G, Mosconi P, Colucci A, Bandello F. Quality of life in patients with uveitis on chronic systemic immunosuppressive treatment. *Oc Immunol Inflamm*. 2010;18(4):297–304. doi:10.3109/09273941003637510.
29. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al. Validity of using vision-related quality of life as a treatment end point in intermediate and posterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. Feb 2007;91(2):154–156. doi:10.1136/bjo.2006.105528.
30. Kappel PJ, Monnet D, Yu F, et al. Contrast sensitivity among patients with birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. Feb 2009;147(2):351–356. doi:10.1016/j.ajo.2008.08.021.
31. Shah KH, Holland GN, Yu F et al. Contrast sensitivity and color vision in HIV-infected individuals without infectious retinopathy. *Am J Ophthal*. 2006;142:284–292. doi:10.1016/j.ajo.2006.03.046.
32. Marmor MF. Contrast sensitivity versus visual acuity in retinal disease. *Br J Ophthalmol*. 1986;70:553–559. doi:10.1136/bjo.70.7.553.
33. Kuipper JJ, Missotten T, Baarsm SG, et al. Vision-related quality of life in patients with birdshot chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. Jun 2013;91(4):e329–331. doi:10.1111/aos.12054.
34. Niemeyer KM, Gonzales JA, Rathinam SR, et al. Quality of life from a randomized clinical trial comparing antimetabolites for intermediate, posterior, and panuveitis. *Am J Ophthalmol*. 2017;179:10–17. doi:10.1016/j.ajo.2017.04.003.

9.6 Publicação: Acta Ophthalmologica em 2020

Acta Ophthalmologica

Acta Ophthalmologica 2020

Associations between functional and structural measurements in non-acute Vogt–Koyanagi–Harada disease

Fernanda Maria Silveira Souto,[1] Ruy Felippe Brito Gonçalves Missaka,[1] Marcelo Mendes Lavezzo,[1] Viviane Mayumi Sakata,[1,2] Maria Kiyoko Oyamada,[1] Carlos Eduardo Hirata[1] and Joyce Hisae Yamamoto[1]

[1]Department of Ophthalmology, LIM-33, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
[2]Department of Ophthalmology, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

ABSTRACT.
Purpose: **To evaluate associations between functional and structural measurements in patients with non-acute VKHD.**
Methods: **In this cross-sectional study, 16 non-acute VKHD patients (32 eyes; 14 female) were evaluated with multifocal electroretinogram (mfERG), standardized automated perimetry (SAP) and optical coherence tomography (OCT) examinations. All included patients had a minimum 12 months of follow-up from acute onset and were participants of an ongoing prospective study since acute phase with systematic clinical imaging evaluations and electroretinogram examinations within a predefined treatment. Age- and gender-matched controls were included. Main outcomes were functional and structural abnormalities and their correlation; secondary outcome was correlation of these findings with clinical characteristics, including fundus abnormalities.**
Results: **SAP and mfERG parameters were significantly worse in patients than in controls. Fourteen eyes (43.7%) had disrupted ellipsoid zone (EZ); visual acuity (VA) was similar between eyes with intact or disrupted EZ. Eyes with intact and disrupted EZ differed significantly concerning N1 and P1 amplitudes and N1 peak time values on mfERG and mean sensitivity (MS), central sensitivity (CS), foveal threshold, visual field index, mean deviation (MD) and pattern standard deviation values on SAP. The area under the curve on receiver operating curves for P1 amplitude was 0.81 (cut-off value = 34.7 nV/deg^2) and for MD value was 0.84 (cut-off value = −5.2 dB). Central retinal thickness (CRT) significantly correlated with N1 and P1 amplitudes and P1 peak time values on mfERG (r = 0.354, r = 0.442 and r = −0.405, respectively) and MD, MS, CS and fovea threshold (log values) on SAP (r = 0.372, r = 0.406, r = 0.431 and r = 0.414, respectively). Statistically significant associations were found with the presence of peripapillary atrophy and recurrent anterior uveitis with a worse MD value (p = 0.004 and p < 0.001, respectively).**
Conclusion: **In non-acute VKHD, disrupted EZ and reduced CRT were correlated with impaired mfERG and SAP parameters, even in patients with good VA.**

Key words: electrophysiology – inflammation – optical coherence tomography – uveitis – uveomeningoencephalitic syndrome – visual fields

Acta Ophthalmol.
© 2020 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd
doi: 10.1111/aos.14646

Introduction

Vogt–Koyanagi–Harada disease (VKHD) is a systemic autoimmune disease that targets melanocyte-rich tissues such as the choroid (Moorthy, Inomata & Rao 1995; Lavezzo et al. 2016). When a prompt diagnosis is made and appropriate high-dose systemic corticosteroid therapy is installed, visual prognosis is generally favourable, with more than 90% of patients having visual acuity (VA) ≥ 20/25 at one year after acute presentation (Nakayama et al. 2019; Sakata et al. 2019). Despite the good VA, some patients still complain of visual disturbances (Chee et al. 2005); therefore, other functional measurements, such as multifocal electroretinogram (mfERG) and perimetry, may be relevant to better understanding the impact of the disease in retinal function.

mfERG examination in VKHD was described as a useful and sensitive tool for the detection of early retinal damage, as its responses may be reduced in patients with normal VA and no obvious retinal atrophy (Chee et al. 2005; Moschos et al., 2014). It has also been shown that corticosteroid combined with immunosuppressive therapy (IMT) in VKHD leads to an early, fast and good recovery of VA but the recovery of macular function, measured with mfERG after 12 months of treatment, is delayed and limited (Yang et al. 2008). Standard automated perimetry (SAP) is a well-established tool for quantifying the central visual

field (VF) with global and individual locations indices related to visual sensitivities (Ledolter et al. 2015). Yang et al. (2012) demonstrated that VF is much more severely affected by the disease than VA in a cohort of patients with VKHD and that its improvement lagged behind that of VA and colour vision following the treatment.

On the other hand, structural measurements of all retinal layers are provided by optical coherence tomography (OCT) as a rapid, non-invasive and objective method (Moon, Park & Ohn 2012; Ledolter et al. 2015). In various retinal diseases, a significant association of the integrity of the junction of the inner and outer segments of photoreceptors (ellipsoid zone- EZ) and the cone outer segment tips (COST) line with VA, as a measure of visual function, had been reported (Fujita et al. 2012; Moon, Park & Ohn 2012; Itoh et al. 2013; Chan et al. 2019).

Studies demonstrating the overlapping or not of these functional and structural measurements and demonstrating in which extent they could add to the management of patients with non-acute VKHD are scarce (Zhou et al. 2015). Therefore, the present study aimed to describe retinal function using VA, mfERG and SAP, and retinal structure using OCT and to evaluate associations between functional and structural measurements in patients with non-acute VKHD.

Materials and methods

Study design and sample

This cross-sectional study, conducted from 1 July to 31 December 2017, included 16 patients with non-acute VKHD who were followed at the Uveitis Service, Department of Ophthalmology, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil. All included patients were participants of an ongoing prospective study (clinical trials NCT03811366 and NCT03399175) in which they were diagnosed with acute/early VKHD (Read et al. 2001), and were followed systematically since then with predefined treatment protocol. Inclusion criteria for the study were a minimum 12-month follow-up from acute onset. The term non-acute VKHD was used to refer to this minimum 12-month follow-up from acute phase required to be included in the study. As per the study procedures' protocol of the ongoing longitudinal study in which the patients included take part, systematic evaluations consisted of VA with the logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR), clinical, posterior segment imaging examinations (fundus colour photography, indocyanine green angiography [ICGA], fluorescein angiography [FA] and enhanced depth imaging optical coherence tomography [EDI-OCT]) performed at baseline, 1, 3, 6 months, and thereafter every 3 months. Electroretinogram examinations were performed at baseline, 30 days and 6 months intervals thereafter.

All patients were initially treated with three-day intravenous methylprednisolone (1g) followed by oral prednisone (1mg/kg/d) with slow tapering with a mean duration of 22.9 ± 13.8 months. Four patients were maintained with oral prednisone only, while 12 patients had associated systemic IMT (azathioprine, mycophenolate mofetil and/or cyclosporine) during follow-up; seven out of these twelve patients received early IMT.

The course of disease after the acute onset was characterized by the presence of clinical signs of inflammation, that is presence of anterior chamber cells (ACC), and by the presence of subclinical signs of inflammation, that is optic disc and/or perivascular leakage on FA, fluctuation of subfoveal choroidal thickness on EDI-OCT, and presence/fluctuation of dark dots (DD) on ICGA. Clinical data were obtained from the current ophthalmological evaluation, as well as from medical records. Patients with cataract, ocular hypertension, glaucoma and active choroidal neovascularization were excluded.

At inclusion in the study, fundus findings were graded according to an analytical framework described in a previous study (da Silva et al. 2009). Briefly, presence and intensity of diffuse fundus depigmentation and presence of focal findings (i.e. pigment clumping, nummular lesion, subretinal fibrosis) classified the fundus as *mild* (mild or moderate diffuse fundus depigmentation and no other focal findings), *moderate* (moderate or severe diffuse fundus depigmentation accompanied by one focal finding) and *severe* (moderate or severe diffuse fundus depigmentation with at least two focal findings) (da Silva et al. 2009). Development of sunset glow fundus (SGF) was classified as present or absent.

Sixteen healthy age-matched subjects were enrolled as controls for SAP and mfERG measurements; control individuals were negative for any ocular disorders and systemic illness. This study was approved by the Institutional Ethics Committee (CapPesq 2.289.034/17). Written informed consent was obtained from all participants and healthy controls; all study methods adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

ERG measurements

The mfERG examination was performed at the inclusion in the study. It was recorded using the RETiscan System (Roland Consult®, Germany) following the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) guidelines (Hood et al. 2012). The tests were performed monocularly, with ERG-jet corneal electrodes, a gold-cup ground electrode placed on the subject's forehead, and a reference electrode at respective side temple. Proxymetacaine 0.5% eye drop was applied to reduce the discomfort of lens insertion. The pupils were previously dilated with 1% tropicamide, and the subject was light adapted for 10 minutes before the examination. The fixation target needed to be clearly visible with optimal lens correction for each eye, and the subjects were asked to fix their gaze on the red cross at the centre of the stimulus screen. The stimulus array consisted of 61 hexagons scaled with a 4.0 distortion and eccentricity factor randomly displayed on a cathodic ray tube monitor at a distance of 26 cm and directed at the central 30° of the retina. The luminance of the stimuli was modulated between black (0 cd/m^2) and white (200 cd/m^2), according to a modified pseudorandom m-sequence. The recordings were amplified and automatically filtered (bandpass filter range 10–100 Hz). Recordings with artefacts from head movements, blinking or contact lens uncoupling were discarded and repeated. The responses were measured using scaled density regional area

averages in nV/deg^2 to reflect the correct angular size for each hexagon of the stimulation screen at the retina. The values of the outermost ring (ring 5) were excluded in order to have a more accurate spatial correlation between test points of SAP, mfERG and OCT measurements. The mfERG N1 and P1 waves amplitudes and P1 and N1 peak times were measured according to ISCEV guidelines (Hood et al. 2012).

SAP measurements

The SAP examination was performed at the inclusion in the study. It was conducted using the Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA) Central Standard 24-2 test (Humphrey Field Analyzer®, Carl Zeiss Meditec) with a Goldman III size stimulus on a 100 cd/m^2 (31.5-apostilb) background for inclusion purposes and undilated pupils. The 24-2 pattern was chosen because its testing field closely matches the stimulus area of the mfERG responses. Optimal lens correction was used, and the fellow eye was occluded with an eye patch. Reliability criteria were false positives, false negatives or fixation losses less than 20%. The mean deviation (MD), pattern standard deviation (PSD), foveal threshold and visual field index (VFI) values were analysed. Mean sensitivity (MS) was analysed for 52 test points, after excluding one point immediately above and another below the blind spot. Central sensitivity (CS) was evaluated using the average visual sensitivity value at four central test points. For the purpose of calculation, values in decibel (dB) were converted to linear 1/L units, using the formula: $1/L = 10^{dB/10}$. Normal SAP was defined as a PSD within the 95% confidence limits, absence of any cluster of at least 3 test points with $p < 5\%$ on the pattern deviation plot, and a Glaucoma Hemifield Test result within normal limits.

OCT measurements

OCT and EDI-OCT were performed using SD-OCT scanning (Spectralis® HRA + OCT, Heidelberg Engineering, Germany) of the macular area following pupil dilation with 1% tropicamide. The images were acquired using the automated eye alignment eye-tracking software (TruTrack; Heidelberg Engineering). The software scores the quality of the signal strength of the images on a scale from poor (0 dB) to excellent (40 dB). A quality index of at least 20 was required for all images. Macular scans of 20°×20° consisting of 25 horizontal B-scans encompassing the macula with a distance of approximately 245 µm per line scan with a minimum of 25 averaged Automatic Real-time Tracking (ART) scan protocol were obtained for all the patients. Also, a built-in scan acquisition function termed 'section' was utilized to acquire a high-resolution scan covering a linear 30° fundus area (6mm) in a horizontal orientation and centred on the macular umbo. The horizontal scan was repeated with the enhanced depth image (EDI) mode activated. Two experienced observers (FMSS and JHY), masked to VA, measured several variables. Central retinal thickness (CRT) was defined as the mean retinal thickness measurements of nine subfields of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) corresponding to the central 6.0 mm, and subfoveal choroidal thickness (CT) was defined as the subfoveal choroidal thickness on EDI-OCT horizontal scan. The OCT data were utilized to characterize the outer retinal structure of the macula, herein represented by the overall appearance of the hyperreflective layer corresponding to the junction of the inner and outer segments of the photoreceptors (EZ). The EZ was the third band of high reflectance within the central 6.0 mm on the horizontal scan centred on the fovea and was classified as disrupted EZ when there was a focal disruption greater than 200µm. Retinal pigment epithelium (RPE) atrophy corresponded to an area of thinning of the RPE/Bruch membrane (BM) layer, while RPE hyperplasia/hypertrophy was defined as a thickening of RPE/BM layer on OCT (Vasconcelos-Santos et al. 2010).

Data analysis

Descriptive statistical analysis was performed to describe socio-demographic and clinical data, and distributions were summarized using means and standard deviation (SD). Patients had both eyes included for analysis; therefore, generalized estimation equations (GEE) were used to evaluate the difference between measurements using the appropriate correction for inter-eye dependency. GEE with a binominal distribution and log link function was used for analysing binary ocular data; adjusted models of the characteristics that can influence the parameters of interest were analysed with GEE (only three variables of interest were inserted in each model due to the small number of eyes included in the study). Pearson correlation analysis was performed to determine the degree of associations between SAP, mfERG and OCT findings. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curves for detecting abnormal visual function in cases of disrupted EZ were calculated for mfERG (N1 and P1 amplitudes) and SAP (MS, MD and MS) parameters. The area under the curve (AUC) was used to assess diagnostic accuracy. A p-value < 0.05 indicated a statistical significance. The Statistical Package for the Social Sciences version 22.0 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) was used for statistical analysis.

Results

General characteristics

Sixteen patients (32 eyes, 14 female) with non-acute VKHD were evaluated. The mean age was 36.0 ± 12.5 years, and the mean disease duration was 45.7 ± 22.9 months. All included patients were followed up since acute disease onset and their acute inflammatory signs were described in Table 1. During the follow-up, four patients (seven eyes) had recurrent anterior uveitis (fluctuation of ACC); subclinical inflammation, either detected on FA and/or ICGA and/or EDI-OCT, was present in all eyes.

At inclusion in the study, the mean logMAR VA was 0.1 ± 0.2 (Snellen equivalent, 20/25); 25 eyes (78.1%) had VA 0.0 logMAR (Snellen equivalent, 20/20), and no eyes had VA worse than 0.4 logMAR (Snellen equivalent, 20/50). No eyes had clinical inflammation; on the other hand, all eyes had subclinical signs of inflammation. SGF was present in 16 eyes (50%), and progression to chronic/recurrent stage was seen in seven eyes (21.9%). Fundus appearance was classified as mild or

Table 1. Socio-demographic and clinical features in 16 patients with non-acute Vogt–Koyanagi–Harada disease included in the study

Feature		
Age, mean (± SD)	36.0	(12.5)
Female, n (%)	14	(87.5)
Duration in months, mean (± SD)	45.7	(22.9)
At diagnosis of acute disease, inflammatory signs, n (%) (eyes)		
Anterior chamber cells	28	(87.5)
Anterior vitreous cells	24	(75)
Optic disc hyperemia	27	(84.4)
Serous retinal detachment	31	(96.9)
Pinpoints on fluorescein angiography	24	(75)
During follow-up, inflammation status, n (%) (eyes)		
Clinical signs		
Anterior chamber cells	7	(21.9)
Subclinical signs		
Optic disc hyperfluorescence on fluorescein angiography	21	(65.6)
Perivascular leakage on fluorescein angiography	16	(50)
Subfoveal choroidal thickness (fluctuation) on EDI-OCT	31	(96.9)
Dark dots (presence/ fluctuation) on indocyanine green angiography	32	(100)
At inclusion, visual acuity in logMAR, n (%) (eyes)		
= 0.0 (Snellen equivalent, 20/20)	25	(78.1)
0.1 to 0.4 (Snellen equivalent, 20/25 to 20/50)	7	(21.9)
At inclusion, fundus findings, n (%) eyes		
Sunset glow fundus	16	(50)
Peripapillary atrophy*	7	(21.9)
Chorioretinal atrophy	8	(22.2)
Subretinal fibrous bands	7	(21.9)

EDI-OCT = enhanced depth image optical coherence tomography; SD = standard deviation
* All eyes had peripapillary/disc ratio < 1.

moderate in 29 eyes (90.6%); subretinal fibrous bands were present in 7 eyes (21.9%) and chorioretinal atrophy (CRA) in 8 eyes (22.2%). Peripapillary atrophy (PPA) was present in 7 eyes (21.9%), all of them measuring less than 1 optic disc diameter (Table 1). At inclusion, 2 patients (12.5%) were taking oral prednisone (mean dosage: 0.2 ± 0.1 mg/kg/day), four patients were using azathioprine (mean dosage: 2.7 ± 0.6 mg/kg/day), and three patients were using mycophenolate mofetil (mean dosage: 2.3 ± 0.6 g/day). Oral prednisone and mycophenolate mofetil were used simultaneously by one patient, and 8 patients were not taking any oral medication.

mfERG and SAP measurements

All mfERG parameters were significantly worse in VKHD patients than in normal controls, as described in Table 2. Similarly, all SAP parameters were significantly worse in VKHD patients than in healthy controls (Table 2).

OCT measurements

Fourteen eyes (43.8%) had a disrupted EZ. RPE hyperplasia/ hypertrophy was present in ten eyes (31.3%); among them, two eyes presented associated focal areas of thinning of the RPE/BM layer. Mean CRT was 295.8 ± 18.5 µm and was significantly thinner than in normal controls, while mean subfoveal CT was 368.8 ± 99.6 µm, significantly thicker than in normal controls. There was a significant difference in mean CRT

Table 2. Comparisons of age, logMAR visual acuity, mfERG and SAP results of 16 patients with non-acute Vogt–Koyanagi–Harada disease and 16 normal controls

	Controls (n = 16)	Patients (n = 16)	$P^{\dagger}$	Ellipsoid zone integrity: Intact (n = 18 eyes)	Ellipsoid zone integrity: Disrupted (n = 14 eyes)	$P^{\dagger}$
Sex ratio, eyes (M/F)	4/28	4/28	NA	4/14	0/14	NA
Age, mean ± SD	36.8 ± 11.8	36.0 ± 12.5	0.874	42.2 ± 11.7	28.2 ± 8.1	0.965
Visual acuity logMAR, mean ± SD	0 ± 0.0	0.1 ± 0.2	**0.003**	0.04 ± 0.2	0.06 ± 0.1	0.645
Multifocal electroretinogram, mean ± SD						
N1 amplitude (nV/deg^2)	12.6 ± 2.7	9.9 ± 2.8	**0.001**	11.2 ± 2.8	8.1 ± 1.3	**0.001**
Peak time (ms)	16.7 ± 0.9	17.4 ± 1.1	**0.023**	16.8 ± 0.9	18.1 ± 0.9	**0.015**
P1 amplitude (nV/deg^2)	47.3 ± 7.7	37.4 ± 9.3	**<0.001**	42.9 ± 6.8	30.3 ± 6.9	<0.001
Peak time (ms)	31.0 ± 1.4	32.1 ± 1.3	**0.024**	31.7 ± 1.3	32.7 ± 1.2	0.148
Standard automated perimetry, mean ± SD						
Mean sensitivity (dB)	29.8 ± 1.4	27.2 ± 3.1	**0.001**	28.4 ± 3.0	25.8 ± 2.5	**0.016**
Central sensitivity (dB)	32.3 ± 1.3	30.7 ± 3.0	**0.016**	31.8 ± 2.1	29.3 ± 3.4	**0.014**
Foveal threshold (dB)	35.8 ± 2.2	33.1 ± 4.8	**0.009**	34.6 ± 2.8	31.4 ± 6.2	**0.048**
Visual field index	98.8 ± 1.1	92.9 ± 6.3	**<0.001**	95.5 ± 5.1	89.5 ± 6.2	**0.005**
Mean deviation (dB)	-1.5 ± 1.3	-4.3 ± 2.8	**<0.001**	-2.8 ± 2.7	-6.2 ± 1.6	<0.001
Pattern standard deviation (dB)	1.6 ± 0.3	3.6 ± 2.3	**<0.001**	2.8 ± 1.9	4.7 ± 2.4	**0.020**
Optical coherence tomography, mean ± SD						
Central retinal thickness (µm)*	308.3 ± 11.1	295.8 ± 18.5	**0.011**	302.2 ± 12.8	287.5 ± 21.8	<0.001
Subfoveal choroidal thickness (µm)	276.3 ± 18.9	368.8 ± 99.6	**<0.001**	361.3 ± 91.0	378.6 ± 112.5	0.708

p-value < 0.05 indicated a statistical significance.
M/F = male/female; NA = not analysed.
* Defined as the mean retinal thickness of the central 6.0 mm.
† Generalized estimated equations with normal distribution and logarithmic link function, supposing an interchangeable correlation matrix between the eyes: p-value < 0.05 indicated a statistical significance.

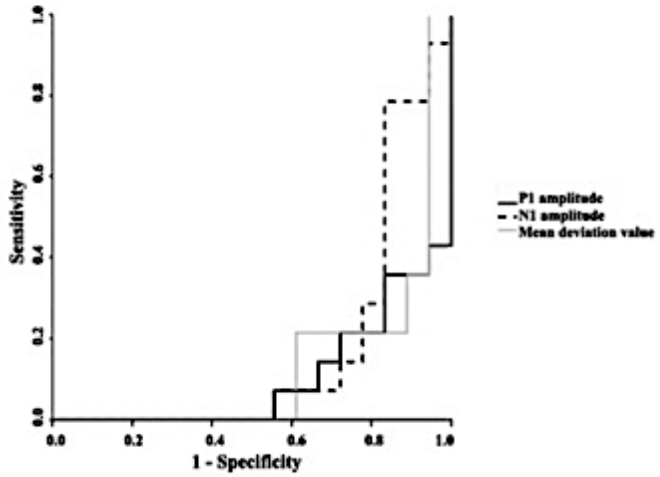


Fig. 1. Receiver operating curves (ROC) for the detection of disruption on ellipsoid zone on optical coherence tomography. The area under the curve (AUC) for N1 and P1 amplitudes of multifocal electroretinogram was 0.75 and 0.81, respectively, and for mean deviation value on standard automated perimetry was 0.84. As change values are less than the cut-off values established by the ROC curve, the AUC was inverted for presentation.

among patients with intact and disrupted EZ ($p < 0.001$). Concerning the mean subfoveal CT, there was no significant difference (Table 2).

Associations between VA, mfERG and SAP measurements and EZ integrity on OCT

There was no statistically significant difference between VA in eyes with an intact and disrupted EZ ($p = 0.645$). Regarding mfERG results, N1 and P1 amplitudes were significantly lower in eyes with disrupted EZ than in eyes with intact EZ ($p = 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). N1 peak time value was also significantly longer in eyes with disrupted EZ ($p = 0.015$). Regarding SAP results, eyes with disrupted EZ differed significantly from eyes with intact EZ in all analysed parameters: MS ($p = 0.016$), CS ($p = 0.014$), foveal threshold ($p = 0.005$), VFI ($p = 0.005$), MD ($p = <0.001$) and PSD ($p = 0.020$) values. These results are summarized in Table 2.

Considering integrity or not of EZ on OCT, mfERG and SAP parameters were analysed for sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and AUC for detecting functional abnormalities (Table 3). On mfERG, P1 amplitude had higher sensitivity and specificity than N1 amplitude; on SAP, MD value was the one with the higher sensitivity and specificity. The AUC obtained for N1 amplitude was 0.75 (cut-off value = 9.1 nV/deg^2; 95% confidence interval [CI] 0.59- 0.90; accuracy: 75%) and for P1 amplitude was 0.81 (cut-off value = 34.7 nV/deg^2; 95% CI 0.67- 0.95; accuracy: 81.3%); for MD value was 0.84 (cut-off value= −5.2 dB, CI 95% 0.70- 0.97; accuracy: 84.4%) (Fig. 1). Representative cases of patients grouped by EZ integrity on OCT and functional examinations (mfERG and SAP) are provided in Fig. 2.

Associations between mfERG, SAP, and CRT

N1 and P1 amplitudes and P1 peak time values on mfERG correlated with CRT measured on OCT ($r = 0.354$, $r = 0.442$ and $r = -0.405$; $p = 0.047$, $p = 0.011$ and $p = 0.021$, respectively) (Fig. 3).

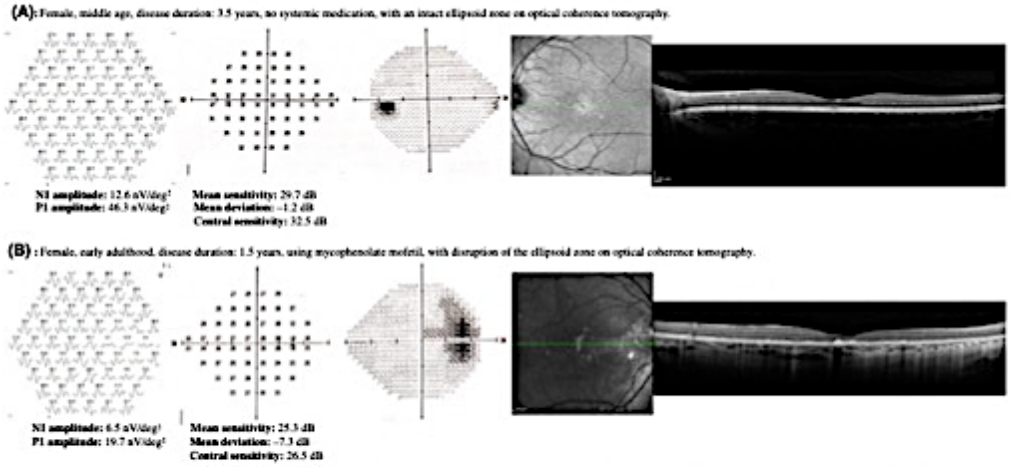


Fig. 2. Representative functional examinations (multifocal electroretinogram – A; standard automated perimetry 24-2 test – B) based on ellipsoid zone integrity on optical coherence tomography (C) of two patients with non-acute Vogt–Koyanagi–Harada disease.

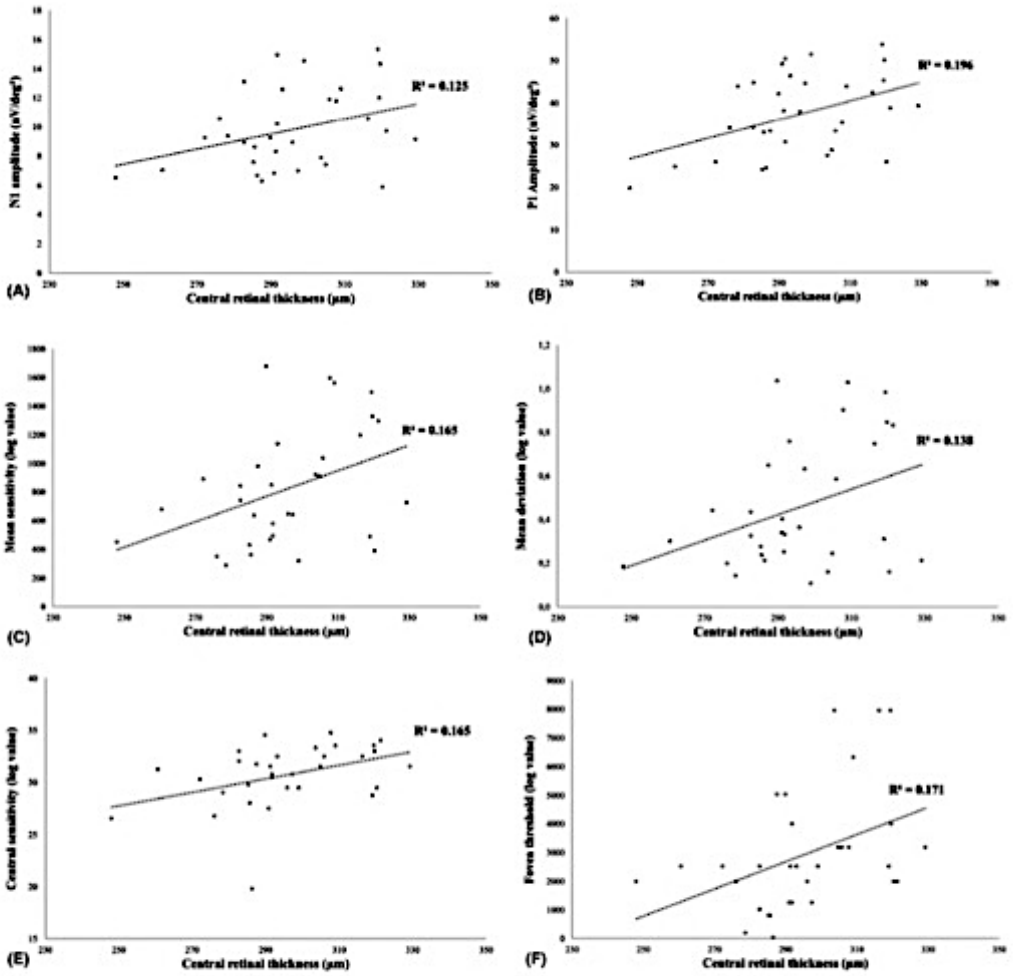


Fig. 3. Correlations between central retinal thickness on optical coherence tomography and N1 (A) and P1 (B) amplitudes on multifocal electroretinogram and mean sensitivity (C), mean deviation (D), central sensitivity (E) and fovea threshold log values (F) on standard automated perimetry in 16 patients with non-acute Vogt–Koyanagi–Harada disease.

MD, MS, CS and fovea threshold log values on SAP correlated significantly with CRT on OCT ($r = 0.372$, $r = 0.406$, $r = 0.431$ and $r = 0.414$; $p = 0.036$, $p = 0.021$, $p = 0.014$ and $p = 0.019$, respectively) (Fig. 3).

Associations between clinical characteristics and mfERG, SAP and OCT measurements

SGF correlated significantly with reduced P1 amplitude on mfERG (32.3 ± 9.1 *versus* 42.5 ± 6.3 nV/deg^2, $p = 0.004$), reduced MD value on SAP (-5.6 *versus* -2.9dB, $p = 0.017$) and disrupted EZ on OCT ($p = 0.008$). Eyes with subretinal fibrous bands had significantly reduced N1 and P1 amplitudes on mfERG (7.7 ± 0.8 and 28.8 ± 5.3 nV/deg^2 *versus* 10.5 ± 2.8 and 39.8 ± 8.8 nV/deg^2, $p = 0.047$ and 0.007, respectively). While PPA was significantly associated with a reduced MD value on SAP (-6.6 ± 1.7 *versus* -3.6 ± 2.7dB, $p = 0.013$), CRA was significantly associated with reduced N1 and P1 amplitudes on mfERG (7.6 ± 1.2 and 28.7 ± 6.7 nV/deg^2 *versus* 10.6 ± 2.7 and 40.3 ± 8.2 nV/deg^2, $p = 0.019$ and 0.005, respectively) and reduced MD value on SAP (-6.3 ± 1.7 *versus* -3.6 ± 2.8 dB, $p = 0.045$). Recurrent anterior uveitis was significantly associated with a worse MD (-7.6 ± 1.3 *versus* -3.3 ± 2.4 dB, $p < 0.001$).

After applying adjusted models, the presence of PPA and recurrent anterior

uveitis (fluctuation of ACC) correlated significantly with a worse MD ($p = 0.004$ and $p < 0.001$, respectively).

Discussion

The majority of patients with non-acute VKHD included in the present study had good VA and mild/moderate fundus changes (da Silva et al. 2009). Nevertheless, the retinal function measured by mfERG and SAP were significantly abnormal in patients in comparison with age- and gender-matched controls, which demonstrates that VA alone does not reflect the functional status of the retina in these VKHD patients. Furthermore, an association between macular structural changes on EZ, observed in 43.8% of the eyes, and reduced functional responses, on mfERG and central/global results on SAP, was demonstrated.

Vogt–Koyanagi–Harada disease, a diffuse choroiditis, is characterized in the acute phase by multifocal serous retinal detachment and varied outer retina compromise (Ishihara et al. 2009). Macular cone photoreceptors recover after the acute inflammatory signs disappeared; however, their density, using adaptive optics fundus camera, is lower than that of healthy control eyes (Nakamura, Hayashi & Oiwake 2018). Accordingly, as mfERG abnormal results represent a dysfunctional macular cone response, in our study, patients with disease duration longer than 12 months, despite having good VA, had abnormal N1 and P1 amplitudes and peak times. Yang et al. already described a delayed and partial recovery of mfERG findings, as compared with VA in patients with acute VKHD, after a 12-month follow-up (Yang et al. 2008). Impaired mfERG may reflect permanent damage or be secondary to a not yet controlled inflammation. Chee et al. also observed reduction in response amplitude on mfERG in eyes with good VA and with no peripapillary atrophy in patients with non-acute VKHD (Chee et al. 2005). Abu El-Asrar's study with microperimetry further corroborated to demonstrate the macular functional damage probably due to a photoreceptor dysfunction. Mean retinal sensitivity measured by MP-1 microperimetry significantly increased after IMT treatment in the acute uveitic phase of VKHD; however, at final 12-month follow-up, retinal sensitivity was significantly reduced even in eyes with full recovery of VA, showing that VA can underestimate functional macular damage in VKHD (Abu El-Asrar et al. 2012). Concerning SAP, Yang et al. demonstrated that VF recovery lagged behind that of VA and colour vision in patients with VKHD followed from the acute onset (Yang et al. 2012). In birdshot chorioretinopathy, Gordon et al. found VF abnormalities associated with subjective patient symptoms such as blurry vision, nyctalopia, even in patients with VA of 20/20; they also pointed out that MD value was the most common parameter related to other disease characteristics (Gordon et al. 2007). In our sample, central and global VF performance on SAP was significantly worse than in age- and gender-matched controls. Further studies could evaluate the relation of these retinal functional abnormalities and subjective symptoms in non-acute VKHD patients.

Several studies demonstrate a good correlation of visual function impairment with structural changes of outer retina observed on OCT, but in uveitis, they are few (Gordon et al. 2007; Zhou et al. 2015; Afridi et al. 2019). In our study, eyes with disrupted EZ showed worse amplitudes of P1 and N1 waves on mfERG and worse central and global visual field parameters than eyes with intact EZ. In addition, our results indicated that either P1 amplitude on mfERG or MD value on SAP has the highest diagnostic accuracy, as revealed by the AUC of the ROC analysis, to distinguish between eyes with intact and disrupted EZ on OCT. Zhou et al. analysed retrospectively OCT findings and microperimetry in 34 non-acute VKHD patients and observed changes of the outer retina and RPE, that is thickening of the RPE layer (48%), disruption or loss of the COST (88%) and inner segment/outer segment junction (IS/OS) (48%) lines and thinning of the outer nuclear layer (29%) (Zhou et al. 2015). These OCT findings correlated with VA, retinal sensitivity on microperimetry and clinical characteristics (Zhou et al. 2015). In birdshot chorioretinopathy, several visual field parameters were also related to the loss of the third high reflectivity band (EZ) on OCT (Gordon et al. 2007).

Interestingly, eyes with disrupted EZ had thinner CRT than eyes with intact EZ and were correlated with visual function derangements as demonstrated on lower N1 and P1 amplitudes on mfERG as well as abnormal SAP parameters. CRT progressive thinning in 14 patients followed up for two years from the acute onset VKHD has been described by (Han et al. 2018). Similarly to our findings, in that study, CRT was significantly lower in VKH patients than in controls at the time points evaluated (Han et al. 2018). Changes in CRT may be caused by inflammation and by loss of choroidal tissue (Han et al. 2018). Similarly, in patients with

Table 3. Sensitivity and specificity of multifocal electroretinogram and standard automated perimetry for detection of disruption of ellipsoid zone on optical coherence tomography in 16 patients with non-acute Vogt–Koyanagi–Harada disease

Investigation	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	AUC (95% CI)
Multifocal electroretinogram (nV/deg^2)					
N1 amplitude	71.4 (41.9; 91.6)	77.8 (52.4; 93.6)	71.4 (41.9; 91.6)	77.8 (52.4; 93.6)	0.75 (0.59; 0.90)
P1 amplitude	78.6 (49.2; 95.3)	83.3 (58.6; 96.4)	78.6 (49.2; 95.3)	83.3 (58.6; 96.4)	0.81 (0.68; 0.95)
Standard automated perimetry (dB)					
Mean sensitivity	64.3 (35.1; 87.2)	66.7 (41.0; 86.7)	66.7 (32.3; 83.7)	85.7 (44.0; 89.7)	0.66 (0.48; 0.83)
Mean deviation	78.6 (49.2; 95.3)	88.9 (65.3; 98.6)	84.6 (54.6; 98.1)	84.2 (60.4; 96.6)	0.84 (0.70; 0.98)
Central sensitivity	57.1 (28.9; 82.3)	61.1 (35.7; 82.7)	53.3 (26.6; 78.7)	64.7 (38.3; 85.8)	0.59 (0.41; 0.77)

AUC = area under the curve; CI = confidence interval; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value.

birdshot chorioretinopathy, a correlation among reduced full retinal thickness on OCT and mfERG and microperimetry findings were found (Afridi et al. 2019). Both retinal thinning (due to cell loss) and retinal thickening (due to presumed oedema) may be associated with lower visual function (Sandberg et al. 2005; Yang et al. 2008; Georgiadou et al. 2012; Han et al. 2018; Afridi et al. 2019). Further investigations are required to confirm these observations in VKH patients.

Association between VA and integrity of EZ in non-acute VKHD was not found in the present study, differently from other studies (Zhou et al. 2015; Afridi et al. 2019). In non-acute VKHD, Zhou et al. (2015) observed relation between intact COST and IS/OS lines and better VA. Studies in patients with non-inflammatory retinal diseases also demonstrated that monitoring the integrity of EZ using OCT can be a valuable indicator to assess a structural change of the outer retina that correlates with functional compromise (Fujita et al. 2012; Moon, Park & Ohn 2012; Itoh et al. 2013; Chan et al. 2019). Preserved VA in the majority of our patients may justify our results and indicate that other functional tests, such as mfERG and SAP, may be more sensitive to detect subtle macular function abnormalities.

Regarding associations between clinical characteristics, including fundus findings, and visual dysfunction, Abu El-Asrar et al. demonstrated that SGF, multiple areas of CRA and PPA were significantly associated with lower mean retinal sensitivity assessed by microperimetry (Abu El-Asrar et al. 2017). The positive correlation between macular dysfunction using mfERG and the extension of PPA in patients with VKHD had been demonstrated previously by Chee and associates (Chee et al. 2005). Interestingly, in our study, the presence of PPA was not associated with impaired mfERG results; instead, it correlated with a worse MD value. Also, our results demonstrated a novel finding related to the association of recurrent anterior uveitis, measured by fluctuation of ACC, with impaired functional results (worse MD value). Prospective studies are needed to confirm these findings.

The main shortcoming of our study is its modest sample size. Even so, statistically significant differences were found and showed that the derangements in visual function, measured by mfERG and by SAP, observed in patients with non-acute VKHD may reflect a disease-related structural compromise, better than VA evaluation. These visual function measurements associated with retinal structural evaluations may be used in longitudinal studies to detect early signs of progression of retinal dysfunction. They may contribute to a more comprehensive understanding of the impact of inflammation and guide a personalized treatment in the non-acute phase of the disease.

In summary, this is a pioneer project in non-acute VKHD patients that investigated the correlations between functional (VA, mfERG and SAP) and structural (OCT) examinations in non-acute VKHD patients. Measurements of mfERG and SAP correlated significantly with disruption of EZ and reduced CRT on OCT and were significantly worse than in controls. There was a lack of correlation between VA and OCT abnormalities. These findings are important to provide an extensive understanding and more refined evaluation of visual function in patients with non-acute VKHD.

Contributorship statement

Yamamoto JH involved in conceptualization and methodology, and supervised the study. Souto FMS, Missaka RFBG and Lavezzo MM collected the data. Souto FMS, Missaka RFBG and Yamamoto JH acquired funding. Souto FMS and Yamamoto JH contributed to writing – original draft. All authors contributed to analysis and interpretation of data, and writing – review and editing.

References

Abu El-Asrar AM, Al Mudhaiyan T, Al Najashi AA, Hemachandran S, Hariz R, Mousa A & Al-Muammar A (2017): Chronic recurrent Vogt–Koyanagi–Harada disease and development of 'Sunset Glow Fundus' predict worse retinal sensitivity. Ocul Immunol Inflamm 25: 475–485.

Abu El-Asrar AM, Al-Mezaine HS, Hemachandran S, Hariz R & Kangave D (2012): Retinal functional changes measured by microperimetry after immunosuppressive therapy in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Eur J Ophthalmol 22: 368–375.

Afridi R, Agarwal A, Nguyen NV, Hassan M, Sadiq MA, Nguyen QD & Sepah YJ (2019): Topographic correlation between multifocal electroretinography, microperimetry, and spectral-domain optical coherence tomography of the macula in patients with birdshot chorioretinopathy. J Ophthalmic Inflamm Infect 9: 24.

Chan EW, Eldeeb M, Sun V, Thomas D, Omar A, Kapusta MA, Galic IJ & Chen JC (2019): Disorganization of retinal inner layers and ellipsoid zone disruption predict visual outcomes in central retinal vein occlusion. Ophthalmol Retin 3: 83–92.

Chee S-P, Luu CD, Cheng C-L, Lim W-K & Jap A (2005): Visual function in Vogt-Koyanagi-Harada patients. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 243: 785–790.

Fujita K, Shinoda K, Imamura Y, Matsumoto CS, Mizutani Y, Mizota A & Yuzawa M (2012): Correlation of integrity of cone outer segment tips line with retinal sensitivity after half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 154: 579–585.

Georgiadou E, Moschos MM, Margetis I, Chalkiadakis J & Markomichelakis NN (2012): Structural and functional outcomes after treatment of uveitic macular oedema: an optical coherence tomography and multifocal electroretinogram study. Clin Exp Optom 95: 89–93.

Gordon LK, Monnet D, Holland GN, Brézin AP, Yu F & Levinson RD (2007): Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. IV. visual field results at baseline. Am J Ophthalmol 144: 829–837.e1.

Han Y-S, Shin K-S, Lee W-H & Kim J-Y (2018): Changes in central macular thickness and retinal nerve fiber layer thickness in eyes with Vogt-Koyanagi-Harada disease: a 2-year follow-up study. Ophthalmologica 239: 143–150.

Hood DC, Bach M, Brigell M et al. (2012): ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG). Doc Ophthalmol 124: 1–13.

Ishihara K, Hangai M, Kita M & Yoshimura N (2009): Acute Vogt–Koyanagi–Harada disease in enhanced spectral-domain optical coherence tomography. Ophthalmology 116: 1799–1807.

Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hirota K & Hirakata A (2013): Correlation between foveal cone outer segment tips line and visual recovery after epiretinal membrane surgery. Investig Opthalmology Vis Sci 54: 7302.

Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Rodriguez EEC, Abdallah SF, da Silva FTG, Hirata CE & Yamamoto JH (2016): Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. Orphanet J Rare Dis 11: 29.

Ledoiter AA, Monhart M, Schoetzau A, Todorova MG & Palmowski-Wolfe AM (2015): Structural and functional changes

in glaucoma: comparing the two-flash multifocal electroretinogram to optical coherence tomography and visual fields. Doc Ophthalmol **130**: 197–209.

Moon CH, Park TK & Ohn Y-H (2012): Association between multifocal electroretinograms, optical coherence tomography and central visual sensitivity in advanced retinitis pigmentosa. Doc Ophthalmol **125**: 113–122.

Moorthy RS, Inomata H & Rao NA (1995): Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Surv Ophthalmol **39**: 265–292.

Moschos MM, Gouliopoulos NS & Kalogeropoulos C (2014): Electrophysiological examination in uveitis: a review of the literature. Clin Ophthalmol **8**: 199–214.

Nakamura T, Hayashi A & Oiwake T (2018): Recovery of macular cone photoreceptors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol **256**: 387–394.

Nakayama M, Keino H, Watanabe T & Okada AA (2019): Clinical features and visual outcomes of 111 patients with new-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with pulse intravenous corticosteroids. Br J Ophthalmol **103**: 274–278.

Read RW, Holland GN, Rao NA et al. (2001): Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature11 The authors constitute the International Committee on Vogt-Koyanagi-Harada Disease Nomenclature, representing the participants of the First. Am J Ophthalmol **131**: 647–652.

Sakata VM, Lavezzo MM, da Silva FT et al. (2019): Full-field electroretinogram behavior in Vogt-Koyanagi-Harada disease: a 24-month longitudinal study in patients from acute onset evaluated with multimodal analysis. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol **257**: 2285–2295.

Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR & Berson EL (2005): The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. Investig Opthalmology Vis Sci **46**: 3349.

da Silva FT, Hirata CE, Olivalves E, Oyamada MK & Yamamoto JH (2009): Fundus-based and electroretinographic strategies for stratification of late-stage Vogt-Koyanagi-Harada disease patients. Am J Ophthalmol **148**: 939–945.e3.

Vasconcelos-Santos DV, Sohn EH, Sadda S & Rao NA (2010): Retinal pigment epithelial changes in chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease: fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography findings. Retina **30**: 33–41.

Yang P, Fang W, Wang L, Wen F, Wu W & Kijlstra A (2008): Study of Macular function by multifocal electroretinography in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol **146**: 767–771.e2.

Yang P, Sun M, Liu X, Zhou H, Fang W, Wang L & Kijlstra A (2012): Alterations of color vision and central visual field in patients with Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. J Ophthalmic Inflamm Infect **2**: 75–79.

Zhou M, Jiang C, Gu R, Sun Z, Huynh N & Chang Q (2015): Correlation between retinal changes and visual function in late-stage Vogt-Koyanagi-Harada disease: an optical coherence tomography study. J Ophthalmol **2015**: 1–7.

Received on June 12th, 2020.
Accepted on September 17th, 2020.

Correspondence:
Fernanda Maria Silveira Souto
Departament of Ophthalmology
Faculdade de Medicina FMUSP
Universidade de São Paulo
São Paulo 01246, SP
Brazil
Tel.: +55 79 999721562
Email: fernanda.souto@yahoo.com.br

São Paulo Research Foundation (FAPESP) Grant #2011/50936-7. CNPq—Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (N 310422/2018-3). CAPES DS Grant.

9.7 Aceitação para publicação Ocular Immunology and Inflammation em 2022

Ocular Immunology and Inflammation - Decision on Manuscript ID NOII-2022-0317

De: Ocular Immunology and Inflammation (onbehalfof@manuscriptcentral.com)

Para: fernanda.souto@yahoo.com.br

Cc: ioii-peerreview@journals.tandf.co.uk

Data: quinta-feira, 1 de setembro de 2022 10:46 BRT

01-Sep-2022

Dear Dr. Souto:

Ref: Quality of life (QoL) in non-acute Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD) at two time points 24 months apart

Our reviewers have now considered your paper and have recommended publication in Ocular Immunology and Inflammation. We are pleased to accept your paper in its current form which will now be forwarded to the publisher for copy editing and typesetting.

You will receive proofs for checking within 8 weeks or sooner of acceptance. The publisher requests that proofs are checked and returned within 48 hours of receipt.

Thank you for your contribution to Ocular Immunology and Inflammation and we look forward to receiving further submissions from you.

Sincerely,
Prof. Derrick Smit
Editor in Chief, Ocular Immunology and Inflammation
dpsmit@sun.ac.za

Have you considered open access?

When you complete your Author Publishing Agreement you will be asked whether you wish to publish your article open access via our Open Select publishing program. Open access offers greater accessibility, visibility and impact for your research. Articles published open access with Taylor & Francis Open Select typically receive 58% more citations* and 6 times as many downloads** compared to those that are not published open access.

If you select the option to make your article open access you will receive an invoice for the article publishing charge (APC). Some funders mandate open access publishing, and your research funder or institution may be able to cover the cost of the APC.

Visit our Author Services website at https://authorservices.taylorandfrancis.com/publishing-open-access/?utm_source=broadcast&utm_medium=email&utm_campaign=JRG29545 to find out more about open access policies and to view the APC for this journal. Please also read our guide to sharing different versions of your article available at https://authorservices.taylorandfrancis.com/research-impact/sharing-versions-of-journal-articles/. Note that an embargo period usually applies if you want to deposit your Accepted Manuscript (the version of your article that's been accepted for publication) in a repository. We recommend that you keep a copy of your Accepted Manuscript for this purpose.

* Citations received up to 10th June 2022 for articles published in 2017-2021. Data obtained from Digital Science's Dimensions platform.

** Usage in 2018-2021 for articles published in 2017-2021