

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS

TRATAMENTO DE OLHO SECO COM ADALIMUMABE SUBCONJUNTIVAL
EM PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME DE SJÖGREN

CURITIBA

2021

JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS

TRATAMENTO DE OLHO SECO COM ADALIMUMABE SUBCONJUNTIVAL
EM PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME DE SJÖGREN

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínica Cirúrgica.

Orientadora: Prof. Dra. Ana Tereza Ramos
Moreira

Co-Orientador: Prof. Dr. Marcelo Luiz
Gehlen

CURITIBA

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

V297 Vargas, Juliana Ferreira da Costa

Tratamento do olho seco com adalimumabe subconjuntival em pacientes portadores de Síndrome de Sjögren [recurso eletrônico] / Juliana Ferreira da Costa Vargas. – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Tereza Ramos Moreira

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Luiz Gehlen

1. Adalimumab. 2. Síndrome de Sjögren. 3. Síndromes do olho seco. 4. Fator de necrose tumoral alfa. I. Moreira, Ana Tereza Ramos. II. Gehlen, Marcelo Luiz. III. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM WW 140



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA
CIRÚRGICA) - 40001016018P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS intitulada: Tratamento de Olho Seco com Adalimumabe Subconjuntival em Pacientes Portadores de Síndrome de Sjögren , sob orientação da Profa. Dra. ANA TEREZA RAMOS MOREIRA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa. A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 15 de Setembro de 2021.

ANA TEREZA RAMOS MOREIRA
Presidente da Banca Examinadora

ARTUR JOSÉ SCHMITT
Avaliador Externo (55001149)

RODRIGO BERALDI KORMANN
Avaliador Externo (40009017)

AGRADECIMENTOS

A Deus, presente em todos momentos da minha vida.

À Dra. Ana Tereza Ramos Moreira, minha orientadora, pela sua colaboração e disponibilidade

Ao meu co-orientador, Dr. Marcelo Luiz Gehlen, por idealizar o presente estudo e me apoiar nas fases iniciais, sempre me estimulando a seguir em frente.

À Dra. Thelma Skare por toda ajuda na pesquisa.

À família, que sempre esteve presente, em especial ao meu noivo Marcelo pela compreensão e toda ajuda nos momentos difíceis.

A todos os pacientes, participantes da pesquisa, pela sua compreensão, paciência e coragem.

Ao Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, sede da pesquisa.

À Universidade Federal do Paraná, pelo apoio.

RESUMO

O objetivo do estudo foi descrever o uso subconjuntival do anti-fator de necrose tumoral- α (anti-TNF α) adalimumabe para o tratamento de olho seco em pacientes com Síndrome de Sjögren, assim como avaliar a cicatrização conjuntival através de uma série de casos intervencionista com desenho prospectivo, não randomizado, não comparativo. O medicamento adalimumabe foi aplicado em região subconjuntival em pacientes com Síndrome de Sjögren e olho seco que eram resistentes a outras terapias convencionais. Pacientes com patologias oculares de origem infecciosa ou com alterações estruturais nas vias lacrimais e pálpebras foram excluídos do estudo. Os dados coletados incluíram idade, sexo, teste de lisamina verde, teste de Schirmer, pressão intraocular, mobilidade conjuntival, teste do break up time e avaliação biomicroscópica com colírio de fluoresceína. Além disso, o questionário *ocular surface disease index* (OSDI) validado para a língua Portuguesa foi aplicado com objetivo de avaliar subjetivamente a resposta dos pacientes ao tratamento. Os resultados apresentados se basearam em onze olhos de 8 pacientes. A idade média dos pacientes foi de 53 ± 13.4 anos. A dose aplicada de adalimumabe subconjuntival foi de 0.03ml e a duração do *follow-up* foi de 90 dias após a injeção. Não houve melhora estatisticamente significativa nos testes objetivos (todos apresentaram $P > 0,05$). A pressão intraocular também não sofreu variações estatisticamente significativas ($P = 0,11$). Entretanto, através do questionário, foi registrada melhora significativa dos sintomas oculares ($P = 0,002$). A conclusão do estudo mostrou que o uso do adalimumabe subconjuntival melhorou os sintomas de olho seco, avaliados através do questionário OSDI, mas não houve melhora estatisticamente significativa na avaliação objetiva.

Palavras-chave: Adalimumabe. Síndrome de Sjögren. Olho seco. TNF- α . Tratamento.

ABSTRACT

The purpose of the study was describe the use of the anti tumor necrosis factor- α (anti-TNF α) agent adalimumab on subconjunctival administration for the treatment of dry eye in patients with Sjögren's Syndrome, as well as to evaluate conjunctival healing through a prospective, nonrandomized, noncomparative interventional case series that included consecutive patients with Sjögren's Syndrome and dry eye disease (DED) treated with subconjunctival adalimumab and were resistant to other conventional treatments. Patients with ocular surface involvement by infectious agents or with structural alterations in the tear pathway and eyelids were excluded from the study. The recorded data included age, sex, lissamine green test, Schirmer test, intraocular pressure, conjunctival mobility, tear break up time and fluorescein biomicroscopic evaluation. In addition, the *ocular surface disease index* (OSDI) questionnaire validated for Portuguese was applied in order to perform the subjective assessment of the patients. The results were based on eleven eyes of 8 patients. The mean age was 53 ± 13.4 years. The subconjunctival dose of 0.03ml adalimumab was applied and the duration of follow-up was 90 days after the application. There was no statistically significant improvement in the objective tests (all with $P > 0.05$). No statistically significant changes in intraocular pressure were observed ($P = 0.11$). The questionnaire showed a significant improvement in the ocular symptoms of the patients ($P = 0.002$). The conclusion of the study was that the use of subconjunctival adalimumab improved symptoms of dry eye in the OSDI questionnaire, with no statistically significant improvement in the objective evaluation.

Key Words: Adalimumab. Sjögren's Syndrome. Dry Eye. TNF-alpha. Therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE - Anti-inflamatório Não Esteroidal

Anti-TNF α - Anti-Fator de Necrose Tumoral-alpha

FDA - *Food and Drug Administration*

G-CSF - Fator estimulador da colônia de granulócitos

IL - Interleucina

mAbs - Anticorpos monoclonais

MAPK - Proteína quinase ativada por mitogênio

MMP-9 - Metaloproteinase Matriz-9

NFKB - Fator Nuclear KB

OSDA - Olho seco por deficiência aquosa

OSDI - *Ocular Surface Disease Index*

OSE - Olho seco evaporativo

PIO - Pressão Intraocular

SS - Síndrome de Sjögren

TBUT - Teste do *break up time*

TNF - Fator de Necrose Tumoral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Processo de quimerização (SHEPARD et al., 2017).	26
Figura 2 - Aplicação de adalimumabe subconjuntival em região temporal....	29
Figura 3 - Versão adaptada para a língua portuguesa do questionário “Ocular surface disease index” (OSDI) (PRIGOL et al., 2012)	30
Figura 4 - Observação biomicroscópica da superfície ocular após instilação do colírio de fluoresceína.....	31
Figura 5 - Teste de Schirmer I.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios para diagnóstico de Síndrome de Sjögren Primária (SHIBOSKI et al., 2016).	23
Tabela 2 - Principais anticorpos monoclonais utilizados em doenças inflamatórias e na oftalmologia (SHEPARD et al., 2017).	25
Tabela 3 - Escala utilizada para avaliação da superfície ocular.	31
Tabela 4. Escala utilizada para avaliação da integridade conjuntival com corante de lisamina verde.	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS	16
1.1.1 Objetivo Geral.....	16
1.1.2 Objetivos Específicos.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Olho seco	18
2.2 Síndrome de Sjögren	22
2.3 Biológicos e anticorpos monoclonais	25
2.3.1 Anticorpos moclonais anti-TNF α	26
3. MATERIAIS E MÉTODOS	28
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1 Artigo Científico	34
5. CONCLUSÃO	54
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E	
ESCLARECIDO	64
ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	67

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença auto-imune que acomete as glândulas exócrinas, mais comumente as glândulas salivares e lacrimais, promovendo diminuição de sua função secretora, pois ocorre substituição do epitélio funcional da glândula por infiltrado de linfócitos. Dessa forma, os paciente portadores de SS apresentam redução salivar e lacrimal, por exemplo, desenvolvendo boca e olho secos (SHIH et al., 2017). A SS primária também pode estar relacionada a alterações cutâneas, musculoesqueléticas, pulmonares, renais, hematológica e neurológicas. (BOTH et al., 2017). De acordo com a *Sjögren's Syndrome Foundation*, pacientes portadores de SS consideram a sensação de olho seco o sintoma mais limitante e prejudicial quando comparado com os outros achados da doença (FOLKS et al., 2015).

A incidência de SS primária é de 7 para cada 100.000 habitantes, podendo chegar a 47 para cada 100.000 habitantes em alguns países europeus e asiáticos, onde a incidência é maior. A prevalência de SS primária foi estimada em 60,82 para cada 100.000 habitantes nos estudos considerados em metanálise (QIN et al., 2015).

O olho seco pode ser entendido como uma doença multifatorial que envolve alterações no sistema lacrimal e na superfície ocular. Anteriormente, o olho seco era uma entidade reconhecida por apresentar baixa produção ou excesso de evaporação da lágrima (CRAIG et al, 2017). Entretanto, hoje em dia sabe-se que a etiologia do olho seco envolve a perda da homeostase do filme lacrimal podendo ocorrer devido a hiperosmolaridade; inflamação na superfície ocular e anormalidades neurossensoriais (CRAIG et al, 2017; TOMLISON et al, 2006;

BRON, 2001). A manutenção da homeostase é essencial para a lubrificação e proteção da superfície ocular, assim como faz parte do sistema refrativo do olho, gerando boa acuidade visual através da regularização da superfície corneana (WILLCOX, et al, 2017). Pacientes portadores desta condição referem sintomas de desconforto e alteração visual, como por exemplo, queimação, sensação de corpo estranho, coceira, dor e embaçamento visual (FOLKS et al., 2015).

O tratamento de olho seco nos pacientes com SS pode ser desafiador, já que muitas vezes necessitamos lançar mão de muitas opções terapêuticas e frequentemente não obtemos a eficácia terapêutica esperada e a melhora dos sinais e sintomas (SHIH et al., 2017). A falta de produção de lágrima e a reação inflamatória presente implicam na falência das terapias básicas. Inicialmente, recomenda-se o uso de colírios, como os lubrificantes, soro autólogo, diquafasol de sódio, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticoides, ciclosporina e tacrolimus (SHIH et al., 2017; JONES et al., 2017). Além do tratamento com colírios, existem outras terapias locais, como por exemplo, a oclusão de ponto lacrimal com *plugs* e outras técnicas; lentes de contato e luz pulsada (SHIH et al., 2017; JONES et al., 2017; ARITA et al., 2019). Os tratamentos sistêmicos que demonstraram melhora estatisticamente significativa em pesquisas randomizadas controladas foram a pilocarpina e a cevimelina, ambos secretagogos. Entretanto, uma porcentagem variável de pacientes que utilizam tais medicações também apresentam efeitos colaterais como sudorese, desconforto gastrointestinal, cefaleia e náusea (TSIFETAKI et al., 2003; PETRONE et al., 2002; ONO et al., 2004). Desta forma, muitos pacientes com olho seco severo não conseguem utilizar os secretagogos, mesmo quando esgotam-se as opções de tratamentos tópicos.

Drogas classificadas como biológicos são largamente usadas de forma sistêmica para controlar a resposta inflamatória na SS e em outras doenças autoimunes. Dentro do espectro dos biológicos, existem agentes com propriedades anti-fator de necrose tumoral- α (anti-TNF- α) que evitam a ligação do fator de necrose tumoral (TNF) aos receptores dos linfócitos, prevenindo alterações na imunidade celular que resultariam no dano celular e apoptose. Exemplos de drogas anti-TNF- α são as seguintes: certolizumabe pegol, etanercept, infliximabe, adalimumabe e golimumabe (LEAL et al., 2018).

Alguns estudos mostraram a importância do fator de necrose tumoral e interleucinas na patogênese da inflamação ocular, já que a inibição destes fatores suprimiu a formação de infiltrado de macrófagos e diminuiu o dano tecidual, reduzindo o processo inflamatório, que, hoje em dia, é reconhecido como um componente do olho seco (MURRAY et al., 2005; ROBERTSON et al., 2003). O infliximabe (endovenoso) e o adalimumabe (subcutâneo) foram testados para o tratamento de doenças oculares como uveíte refratária e edema macular cistóide, apresentando efetividade no tratamento destas patologias (SOBRIN et al., 2007; DOBNER et al., 2013; DIAZ-LLOPIS et al., 2008; DIAZ-LLOPIS et al., 2012). O rituximabe (anti-CD20) endovenoso e o etanercept subcutâneo foram testados especificamente para o tratamento de olho seco em pacientes com SS, mas os estudos não foram capazes de provar melhora objetiva (BROWN et al., 2014; DEVAUCHELLE-PENSEC et al., 2014; DEVAUCHELLE-PENSEC et al., 2014; SANKAR et al., 2004).

Entretanto, o uso tópico de anti-TNFs não foi adequadamente estudado através de estudos randomizados com grupo controle e em alguns estudos de série de casos que utilizaram o adalimumabe e o infliximabe intravítreo foram

obtidos resultados positivos na melhora de uveíte não infecciosa nos pacientes dos estudos (ANDROUDI et al., 2010; FARVARDIN et al., 2010; MARKOMICHELAKIS et al., 2012; HAMZA et al., 2016; HAMAM et al., 2016).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da aplicação subconjuntival de adalimumabe em pacientes com SS portadores de olho seco severo refratários aos tratamentos convencionais.

1.1.2 Objetivos Específicos

Avaliar objetivamente os pacientes antes da aplicação da medicação e após 7, 14, 21, 28, 60 e 90 dias. Os testes utilizados para tal avaliação foram os seguintes:

- Observação biomicroscópica da superfície ocular após instilação de colírio de fluoresceína;
- Teste do break up time (TBUT);
- Avaliação biomicroscópica da superfície ocular após aplicação de lisamina verde;
- Teste de Schirmer I sem utilização de colírio anestésico;
- Verificação da pressão intraocular (PIO) através do tonômetro de Goldman.

Determinar se houve cicatrização no local da aplicação através da avaliação da mobilidade conjuntival antes do uso de adalimumabe subconjuntival e após 90 dias do uso do mesmo.

Avaliar subjetivamente os participantes com o questionário *ocular surface disease index* (OSDI) validado para a língua portuguesa (PRIGOL et al., 2012).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Olho Seco

A definição de olho seco revisada pelo último *Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop* (TFOS DEWS II) considera uma doença multifatorial pela perda da homeostase do filme lacrimal decorrente da hiperosmolaridade, inflamação e dano da superfície ocular, assim como anormalidades neurossensoriais (CRAIG et al., 2017). Dessa forma, a classificação de olho seco também sofreu uma modificação a partir do ano de 2017, considerando como causas principais o excesso de evaporação da lágrima ou sua falta de produção, havendo uma interação e coexistência nestas etiologias (CRAIG et al., 2017).

Tanto a forma de olho seco evaporativo (OSE) como o olho seco por deficiência aquosa (OSDA) promovem a hiperosmolaridade da lágrima que por sua vez foi considerada como ponto inicial de um ciclo vicioso que estimula uma resposta inflamatória e gera danos à superfície ocular. Quando há hiperosmolaridade da lágrima ocorre estimulação de vias de sinalização de proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) e fator nuclear KB (NFKB), assim como geração de citocinas inflamatórias (interleucina 1- α e interleucina 1- β), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteases como a metaloproteinase matriz-9 (MMP-9). Tais mediadores, além de aumentar a hiperosmolaridade, diminuem a produção de mucina, geram apoptose das células epiteliais da superfície ocular e perda de células caliciformes (BRON et al., 2017).

O diagnóstico de olho seco pode ser realizado através de questionários, que auxiliam na padronização da gravidade dos sintomas relatados pelos pacientes, e através de testes diagnósticos objetivos. O questionário mais utilizado é o OSDI, pois afere a frequência dos sintomas, possíveis gatilhos ambientais e o efeito do olho seco na qualidade de vida do paciente. Dentre os testes objetivos, são considerados essenciais para a avaliação do olho seco os seguintes: TBUT, avaliação da osmolaridade lacrimal e análise da superfície ocular com corantes (fluoresceína, lisamina verde e rosa bengala). Além destes, o teste de Schirmer também é considerado importante para aferição da produção lacrimal (BRON et al., 2007; WOLFFSOHN et al., 2017).

Estudos epidemiológicos sobre olho seco enfrentam uma contradição tanto na definição da doença, como na forma de aferição dos sinais e sintomas. Portanto, conclusões precisas sobre a prevalência e incidência de olho seco ficaram prejudicadas, mas notou-se que a prevalência parece ser maior entre os asiáticos e caucasianos; ocorre aumento linear de casos de olho seco em relação ao aumento da faixa etária e as mulheres são mais afetadas que os homens (STAPLETON et al., 2017).

O olho seco é mais prevalente em indivíduos do sexo feminino devido a diversos fatores, como por exemplo, os esteroides sexuais (androgênio e estrogênio), hormônios hipotalâmico-hipofisários, glicocorticoides, insulina, fator de crescimento semelhante à insulina tipo I e características cromossômicas e epigenéticas (SULLIVAN et al., 2017). Além de ser um fator de risco para o desenvolvimento de olho seco, o sexo feminino também está associado a uma maior prevalência em doenças auto-imunes, como por exemplo, a síndrome de Sjögren (BRANDT et al., 2015).

O arsenal terapêutico para o tratamento de olho seco é amplo e inclui desde o tratamento com lubrificantes tópicos até uso de medicamentos sistêmicos. O manejo destes pacientes deve iniciar pelo refinamento no diagnóstico, identificando a causa principal de olho seco, OSE ou OSDA, e a gravidade do quadro, objetivando restaurar a homeostase da superfície ocular (JONES et al., 2017). Os colírios lubrificantes geralmente compõem a prescrição inicial e são compostos de uma base aquosa associada com componentes viscosos em diferentes concentrações, sendo que estes promovem uma maior retenção do colírio na superfície ocular, regularizando-a e gerando sensação de conforto. Os principais componentes viscosos dos colírios lubrificantes são: ácido poliacrílico, carboximetilcelulose, dextrano, ácido hialurônico, HP-guar, hidroxipropilmetilcelulose, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e polietileno glicol. Dentre as demais opções tópicos, o soro autólogo pode ser citado, já que apresentou bons resultados na maioria dos estudos, provavelmente por ter propriedades anti-inflamatórias, neurotróficas e epiteliotróficas (JONES et al., 2017).

Os corticoides e os AINEs tópicos são considerados boas opções para romper o ciclo vicioso da cadeia inflamatória presente na superfície ocular. Contudo, os corticoides apresentam efeitos colaterais conhecidos e demonstrados em estudos como elevação da PIO, desenvolvimento de catarata e acometimento por infecções oportunistas; e os AINEs apresentam relatos de *melting* corneano (MARSH et al., 1999; ISAWI et al., 2007).

Imunomoduladores como a ciclosporina-A e o tacrolimus, ambos tópicos, também ganharam espaço na intervenção do olho seco. Assim como os corticoides, estes fármacos também conseguem minimizar a inflamação ocular

através da inibição da ativação de linfócitos pela interleucina-2. A ciclosporina-A foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2003 para o tratamento de olho seco moderado a grave, pois demonstrou melhora no teste de Schirmer, redução da osmolaridade e aumento na densidade de células calciformes conjuntivais (JONES et al., 2017).

A oclusão do ponto lacrimal caracteriza outra opção tanto para OSE como para OSDA, já que impede o escoamento da lágrima através do canal lacrimal. Tal procedimento pode ser realizado por implante de *plugs* ou através de diversas técnicas cirúrgicas (SHIH et al., 2017; JONES et al., 2017).

Lentes de contato terapêuticas são utilizadas em casos selecionados para promover proteção mecânica e diminuir o ressecamento corneano. Entretanto, sabe-se que o uso prolongado e não monitorado de lentes de contato gelatinosas podem aumentar o risco de ceratite infecciosa e úlcera de córnea (PAPAS et al., 2013).

Existem muitas modalidades de tratamento para pacientes com disfunção das glândulas de meibomius e alterações palpebrais que cursam com olho seco. A abordagem inicial é a higiene das pálpebras com shampoo neutro infantil ou produtos específicos. Além da abordagem inicial, podem ser prescritos antibióticos tópicos ou via oral, assim como, aplicação de calor local e expressão manual das glândulas de meibomius (JONES et al., 2017). A luz pulsada vem ganhando espaço no tratamento da disfunção das glândulas de meibomius, já que estudos demonstraram melhora nos sintomas do olho seco e na qualidade da lágrima após três a quatro sessões. (GUPTA et al., 2016; ARITA et al., 2019).

2.2 Síndrome de Sjögren

A SS é considerada uma doença crônica inflamatória de caráter auto-imune em que os auto-anticorpos afetam as glândulas exócrinas, principalmente a glândula salivar e a lacrimal promovendo um infiltrado de linfócitos, resultando no mau funcionamento e, posteriormente, inviabilização das mesmas (THORNE et al., 2017; STEFANSKI et al., 2017). Os sintomas são, principalmente, relacionados à síndrome *sicca* de boca seca e olho seco, mas outros órgãos podem ser afetados e sintomas não específicos também podem estar presentes, como por exemplo, fadiga e dor difusa (STEFANSKI et al., 2017). Tais manifestações implicam em redução da qualidade de vida e, de acordo com a *Sjögren's Syndrome Foundation*, pacientes portadores de SS consideram a sensação de olho seco o sintoma mais limitante e prejudicial quando comparado com os outros achados da doença (FOLKS et al., 2015).

Os critérios diagnósticos para SS primária sofreram muitas modificações desde sua primeira publicação no ano de 1965, apresentando uma unificação da *American College of Rheumatology* e da *European League Against Rheumatism* no ano de 2016 (Tabela 1). Desta forma, através destes critérios foi possível uniformizar a identificação de pacientes portadores de SS (SHIBOSKI et al., 2016).

Tabela 1. Critérios para diagnóstico de Síndrome de Sjögren Primária

Item	Pontuação
Presença de infiltrado de linfócitos em biópsia de glândula salivar (≥ 1 foco em 4 mm ²)	3
Detecção do auto-anticorpo anti-Ro/SSA	3
Achados anormais no exame da superfície ocular com corantes (lissamina verde e fluoresceína)	1
Teste de Schirmer anormal (< 5 mm em 5 minutos)	1
Taxa de salivação sem estímulo $\leq 0,1$ mL/min	1

O diagnóstico é estabelecido com uma pontuação ≥ 4 , após aplicar os critérios de inclusão e exclusão:

- Critérios de inclusão: Sensação de olho seco ou boca seca por, pelo menos, 3 meses, não sendo explicado por outros fatores (medicação, infecção, etc.).
- Critérios de exclusão: Estado após radioterapia de pescoço e cabeça; HIV/AIDS; sarcoidose; infecção ativa pelo vírus da hepatite C identificado através de PCR; amiloidose; doença do enxerto x hospedeiro; doença relacionada ao IgG4.

Adaptado de: SHIBOSKI et al., 2016.

A SS primária ocorre de forma isolada, enquanto que na SS secundária o paciente é acometido por outra doença auto-imune somada à SS. A SS secundária co-existe, principalmente com lúpus eritematose sistêmico (15-36%), artrite reumatóide (20-32%) e esclerose sistêmica (11-24%) (STEFANSKI et al., 2017).

Existe certa heterogeneidade na prevalência e incidência da SS primária, já que os estudos não seguem um padrão único para coleta de dados. Qin et al., estimaram que a prevalência global de SS primária é de 61 por 100.000 habitantes, sendo mais prevalente nos países europeus (QIN et al., 2015).

O tratamento para a SS primária deve envolver uma equipe multidisciplinar, devendo incluir, ao menos, reumatologista, oftalmologista e

dentista. A abordagem é sistêmica e local, sendo que as terapias instituídas visam reduzir os principais sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os recursos terapêuticos iniciais para olho seco na SS são muito similares aos empregados para a população geral, entretanto também é utilizada a terapia sistêmica quando há falha terapêutica (FOULKES et al., 2015). Os agonistas colinérgicos pilocarpina e cevimeline são secretagogos amplamente utilizados nos pacientes com SS, atuando no aumento da produção de saliva e lágrima (AKPEK et al., 2011). Contudo, há relatos de efeitos colaterais como sudorese, dor abdominal, náusea e cefaleia, chegando a afetar até 82% dos pacientes em uso de cevimeline em estudo de Petrone et al. Os sintomas gerais, como a artralgia, podem ser tratados com anti-inflamatórios não esteroidais. Entretanto, quando não há melhora ou existe um acometimento de órgãos (sistema renal, neurológico, pulmonar e cutâneo) imunomoduladores são necessários como os corticoides sistêmicos, a hidroxicloroquina e o metotrexato (AKPEK et al., 2011). A falha terapêutica pode ocorrer a despeito do uso do arsenal mencionado e, nestes casos, os biológicos têm sido estudados, já que promovem uma resposta celular anti-inflamatória através de diferentes mecanismos. O rituximabe endovenoso é um exemplo de biológico anti-CD20 que é utilizado no tratamento de pacientes com SS, porém os estudos se mostram controversos em relação à sua eficácia para combate do olho seco (BROWN et al., 2014; DEVAUCHELLE-PENSEC et al., 2014; DEVAUCHELLE-PENSEC et al., 2014). O etanercept e o infliximabe, ambos anti-TNF, foram estudados por Sankar et al. e Mariette et al., respectivamente, e não comprovaram melhora significativa do olho seco (SANKAR et al., 2004; MARIETTE et al., 2004).

2.3 Biológicos e anticorpos monoclonais

Os biológicos são considerados um grupo terapêutico que engloba proteínas de diferentes classes, como por exemplo, fatores de crescimento, citocinas (eritropoetina, interferon, enzimas, fator de regulação da coagulação), anticorpos monoclonais (mAbs) e ‘traps’ (SHEPARD et al., 2017). Os mAbs são reconhecidos como parte do arsenal terapêutico de muitas doenças inflamatórias auto imunes, como por exemplo, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, artrite reumatoide, psoríase, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil e lúpus eritemoso sistêmico (Tabela 2). Entretanto, dentre as 37 doenças para quais os mAbs foram aprovados, 27 destas são câncer, já que são terapias menos agressivas do que a quimioterapia convencional devido a sua especificidade na ligação com determinado fator pró-inflamatório.

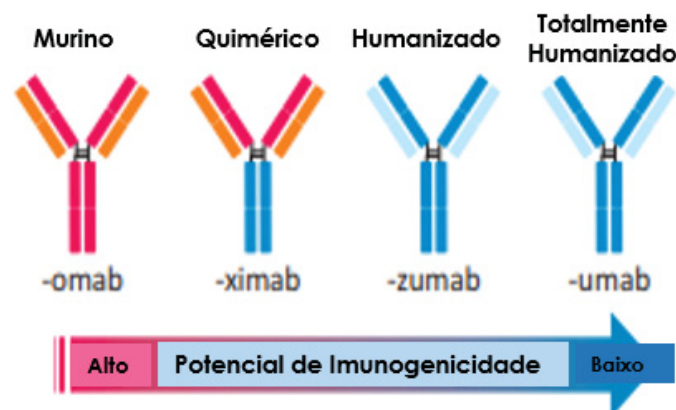
Tabela 2. Principais anticorpos monoclonais utilizados em doenças inflamatórias e na oftalmologia

Alvo	Função	Medicamentos aprovados pelo FDA	Indicações clínicas
TNF- α	Citocina pró-inflamatória	Adalimumabe (Humira [®]) Certolizumabe pegol (Cimzia [®]) Golimumabe (Simponi [®]) Infliximabe (Remicade [®]) Etanercept (Enbrel [®])	Doença de Crohn Retocolite Ulcerativa Artrite Reumatoide Artrite Psoriásica Espondilite Anquilosante Psoríase Hidradenite Supurativa Uveíte
CD20	Participa na diferenciação de células-B	Rituximabe (Rituxan [®]) Ofatumumabe (Arzerra [®]) Tositunumabe (Bexxar [®]) Ibritumomabe tiuxetan (Zevalin [®]) Obinutuzumabe (Gazyva [®])	Artrite Reumatoide Tumores ligados a células-B
Receptor de Interleucina-6 (IL-6r)	A IL-6 colabora com o processo inflamatório	Tocilizumabe (Actemra [®])	Artrite Reumatoide Artrite Idiopática Juvenil Lúpus Eritematoso Sistêmico
VEGF	Citocina que estimula a angiogênese e vasculogênese. Produzida de forma exagerada em algumas condições (diabetes mellitus, câncer colorretal, por exemplo)	Bevacizumabe (Avastin [®]) Ramucirumabe (Cyramza [®]) Aflibercept (Eyelea®/Zaltrap®) Ranibizumabe (Lucentis [®])	Edema macular relacionado à idade Edema macular diabético Retinopatia diabética Câncer colorretal Câncer de mama

Adaptado de: SHEPARD et al., 2017.

O primeiro mAb foi desenvolvido em 1976 por Milstein e Köhler, sendo tal anticorpo desenvolvido com proteínas murinas e, desta forma, não aplicável para tratamentos à longo prazo em humanos (KÖHLER E MILSTEIN, 1976). Esta limitação foi solucionada em pesquisas subsequentes que lançaram mão da biologia celular e engenharia de proteínas para substituição de cadeias murinas por cadeias humanas, processo chamado de quimerização (Figura 1) (MORISSON et al., 1984; SHEPARD et al., 2017). Hoje em dia, há a tecnologia para a produção de anticorpos compostos 100% por cadeias humanas (AN, 2010).

Figura 1. Processo de quimerização.



Adaptado de: SHEPARD et al., 2017

2.3.1 Anticorpos monoclonais anti-TNF α

A melhora clínica de pacientes submetidos ao uso de anti-TNF α e a modificação do curso da doença pode ser explicado pelo fato de que a partir da inibição do TNF uma cascata complexa da inflamação é bloqueada, ou seja,

muitas citocinas param de ser produzidas como a IL-1, IL-6, L-8, fator estimulador da colônia de granulócitos (G-CSF) dentre outras. Embora seja a terapia mais utilizada e explorada, a resposta dos pacientes é muito variável, podendo estes apresentarem melhora dramática da doença ou não esboçarem reação positiva. As razões para esta variação não estão muito claras, mas aventa-se que variações na genética de cada indivíduo estão ligadas a uma resposta positiva ou negativa ao uso de anticorpos monoclonais (SHEPARD et al., 2017). Os anti-TNF foram amplamente estudados para o uso em pacientes com artrite reumatoide e demonstraram ser seguros, a despeito de alguns casos de infecção, especialmente por tuberculose (MURDACA et al., 2013).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo compõe uma série de casos e apresenta desenho prospectivo, intervencionista, não randomizado e não comparativo. Foram incluídos pacientes portadores de SS com olho seco refratário aos tratamentos convencionais provenientes dos ambulatórios de reumatologia e oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. Todos os pacientes apresentavam olho seco desde o momento do diagnóstico de SS e apesar do tratamento com lubrificantes, AINE tópico e corticoide tópico, eles persistiam com sinais e sintomas de olho seco. Além disso, dois pacientes já haviam utilizado pilocarpina via oral e um paciente fizera uso de soro autólogo tópico sem sucesso. Nenhum dos participante havia usado ciclosporina ou tacrolimus ou fizera oclusão de ponto lacrimal. A doença de base dos pacientes incluídos estava controlada com medicação sistêmica. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (Anexo 1) e o consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos participantes (Apêndice 1). Pacientes com envolvimento da superfície ocular por agentes infecciosos, alterações estruturais na via lacrimal ou pálpebras, usuários de lentes de contato ou cirurgia oftalmológica prévia foram excluídos do estudo.

Antes da aplicação do adalimumabe tratamentos com AINE ou corticoide tópicos, pilocarpina e soro autólogo foram suspensos. Apenas o uso de lubrificantes oculares foi mantido conforme necessário.

A aplicação subconjuntival de adalimumabe (Humira[®], Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) foi precedida pela aplicação de uma gota de colírio anestésico de oxibuprocaina a 0.4% (Oximest[®], Cristalia Prod. Quim. Farm., Cotia, SP). A

injeção de 0,03 mL (1,5 mg) de adalimumabe foi aplicada em região subconjuntival temporal superior a 4 mm do limbo com uma agulha de 26 gauge e 13 mm (Figura 2).

Figura 2. Aplicação de adalimumabe subconjuntival em região temporal.



A avaliação subjetiva foi realizada através da aplicação do questionário OSDI validado para língua portuguesa (Figura 3) (PRIGOL et al., 2012). Tal questionário consiste em 12 perguntas cujas respostas são graduadas de 0 (zero) a 4, compondo um escore final de 0 a 100 (quanto maior o valor final, mais grave e sintomático é o quadro de olho seco). O escore final é calculado pela fórmula (soma das respostas) x 25 / número de perguntas respondidas. Escores de 0 a 12 representam normalidade; 13 a 22 indicam olho seco leve; 23 a 32 revelam olho seco moderado e maior ou igual a 33 denotam olho seco severo.

Os participantes responderam ao questionário antes da aplicação da medicação e 28 dias após a injeção de adalimumabe.

Figura 3. Versão adaptada para a língua portuguesa do questionário “Ocular surface disease index” (OSDI).

Anexo 2. Índice de doença da superfície ocular (IDSO)						
Pergunte ao paciente as 12 perguntas seguintes e circule o número na caixa que melhor representa cada resposta. Então preencha as caixas A, B, C, D e E de acordo com cada situação.						
Na semana passada você já sentiu algum desses sintomas?						
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
1. Claridade incomoda os olhos	4	3	2	1	0	
2. Sensação de areia nos olhos	4	3	2	1	0	
3. Ardência nos olhos	4	3	2	1	0	
4. Visão embaçada	4	3	2	1	0	
5. Visão ruim	4	3	2	1	0	
SOMATÓRIA DAS RESPOSTAS 1 A 5					A	
Você deixou de fazer, ou não conseguiu fazer direito alguma das coisas abaixo por causa dos olhos? (Perguntar se a pessoa sabe fazer ou utilizar os itens abaixo, caso a resposta seja negativa marcar Não se aplica)						
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
6. Ler	4	3	2	1	0	Não se aplica
7. Dirigir à noite	4	3	2	1	0	Não se aplica
8. Usar o computador ou caixa eletrônico	4	3	2	1	0	Não se aplica
9. Assistir televisão	4	3	2	1	0	Não se aplica
SOMATÓRIA DAS RESPOSTAS DE 6 A 9					B	
Você já sentiu incomodo ou desconforto em alguma dessas situações na semana passada?						
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
10. O vento incomoda os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
11. Lugares secos incomodam os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
12. Lugares com ar condicionado incomodam os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
SOMATÓRIA DAS RESPOSTAS DE 10 A 12					C	
Adicione o resultado parcial de A, B, C, para obter D (D = a soma do resultado para todas questões respondidas)					D	
Número total de perguntas respondidas (não inclua as respostas Não se aplica)					E	

Fonte: PRIGOL et al., 2012

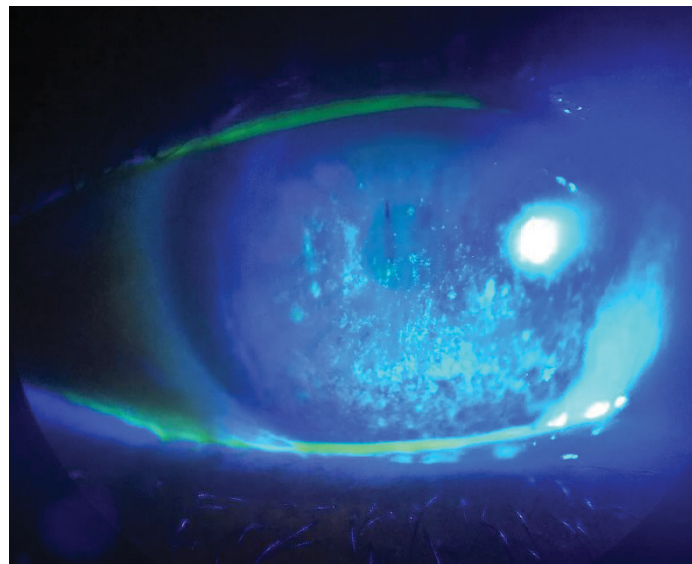
A avaliação objetiva foi realizada através de quatro testes oftalmológicos.

(1) – observação biomicroscópica da superfície ocular após instilação de fluoresceína, utilizando uma escala de 1 a 4, em que 1 indica ausência de ceratite e 4 ceratite difusa (Tabela 3) (Figura 4).

Tabela 3. Escala utilizada para avaliação da superfície ocular.

ESCALA	
1	Ausência de Ceratite
2	1/3 com Ceratite
3	2/3 com Ceratite
4	Ceratite Difusa

Figura 4. Observação biomicroscópica da superfície ocular após instilação do colírio de fluoresceína.



(2) – teste do *break up time* (TBUT), consistindo na observação do filme lacrimal com a luz azul de cobalto após a instilação de uma gota de fluoresceína. O teste é considerado normal quando o filme lacrimal permanece uniforme por, no mínimo, 10 segundos. Se ocorre uma descontinuidade no filme lacrimal antes deste período de tempo, pode significar instabilidade decorrente ao olho seco ou irregularidade de superfície (BRON et al., 2007). (3) – instilação de lisamina verde para avaliação da integridade conjuntival. Este teste permite a valiação da

presença de olho seco e sua severidade através da permanência do corante (BRON et al., 2007). A escala de 1 a 4 foi utilizada neste teste, significando 1 a ausência de corante e 4 a presença de corante em toda superfície conjuntival (Tabela 4).

Tabela 4. Escala utilizada para avaliação da integridade conjuntival com corante de lisamina verde.

ESCALA	
1	Ausência de corante
2	1/3 com corante
3	2/3 com corante
4	Presença de corante em toda superfície conjuntival

(4) – teste de Schirmer I para a quantificação da secreção lacrimal. Este teste consiste na colocação de fita milimetrada na pálpebra inferior durante 5 minutos sem a utilização de colírio anestésico (Figura 5). O teste é positivo para olho seco quando a fita fica úmida em menos de 10 mm (BRON et al., 2007).

Figura 5. Teste de Schirmer I.



Fonte: Thorne et al, 2017.

Além dos testes objetivos, a mobilidade conjuntival foi testada com pinça de conjuntiva no local da aplicação da medicação para avaliação de possível processo cicatricial; a PIO foi aferida com tonômetro de Goldman para avaliar possível modificação após a administração de adalimumabe. Os testes foram feitos de forma sequencial na seguinte ordem: teste de Schirmer, avaliação da superfície ocular, TBUT, lisamina verde e PIO.

Após a injeção subconjuntival de adalimumabe, os pacientes foram avaliados semanalmente até completar 1 mês. Após, o grupo foi reavaliado no segundo e terceiro mês após a aplicação. Os teste objetivos e o questionário foram aplicados pelo mesmo examinador.

Os dados foram coletados em tabelas de frequência. Os valores de D0 (dia 0 – antes da aplicação de adalimumabe) foram comparados com D7 (dia 7 – sete dias após a injeção), D14, D21, D28, D60 e D90 utilizando o teste de Friedman (mais de duas amostras não-Gaussianas). O teste de Wilcoxon foi utilizado para a comparação de duas amostras numéricas (questionário OSDI). Os dados nominais foram comparados pelo teste do Qui-quadrado. As frequências foram expressas em porcentagem e as medidas de tendência central indicadas em média e desvio padrão para amostras Gaussianas; mediana e intervalo interquartis para as não Gaussianas. A distribuição da amostra foi julgada pelo teste de Shapiro Wilks. A significância adotada foi de 5%. Os cálculos foram feitos com o software Graph Pad Prism versão 6.01.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Artigo Científico

A partir dos dados deste estudo foi gerado um artigo científico citado a seguir, aceito na Revista Brasileira de Oftalmologia:

ARTIGO: Subconjunctival Adalimumab for the Treatment of Dry Eye Disease in Sjögren's Syndrome. VARGAS et al. (2021).

Artigo – Manuscrito Original

Subconjunctival Adalimumab for the Treatment of Dry Eye Disease in Sjögren's Syndrome

Tratamento de Olho Seco com Adalimumabe Subconjuntival em Pacientes Portadores de Síndrome de Sjögren

CAAE: 87172118.2.0000.0103

AUTHORS:

Juliana Ferreira da Costa Vargas, MD – Curitiba, Brazil – ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3336-492X>

Thelma Skare, MD, PhD - Rheumatology professor of Mackenzie Evangelical University Hospital – Curitiba, Brazil. – E-mail: tskare@onda.com.br - ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-7699-3542>

Marcelo Luiz Gehlen, MD, PhD – Ophthalmology professor of Mackenzie Evangelical University Hospital – Curitiba, Brazil. – E-mail: mlgehlen@yahoo.com.br - ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-5390-7605>

Ana Tereza Ramos Moreira, MD, PhD – Ophthalmology professor of Paraná Federal University (UFPR) – Curitiba, Brazil. – E-mail: atrm1204@gmail.com – ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-5105-0663>

Corresponding Author: Juliana Ferreira da Costa Vargas, MD – Curitiba, Brazil

Postal Address: Alameda Princesa Izabel, 910, apto. 202, Bigorrião – Curitiba, Brazil – CEP: 80430120

Telephone Number: +55 (41) 991175774

E-mail: julianavargas@hotmail.com

Approval of the Research Ethics Committee: Evangelical Mackenzie University Hospital.

Platform Brazil registration number (CAAE): 87172118.2.0000.0103

Conflict of interest: The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Key Words: Adalimumab, Sjögren's Syndrome, Dry Eye, TNF-alpha, Therapy

ABSTRACT

PURPOSE

To describe the use of the anti-TNF agent adalimumab on subconjunctival administration for the treatment of dry eye in patients with Sjögren's Syndrome, as well as to evaluate conjunctival healing.

METHODS

This was a prospective, nonrandomized, noncomparative interventional case series that included consecutive patients with Sjögren's Syndrome and dry eye disease (DED) treated with subconjunctival adalimumab and were resistant to other conventional treatments. Patients with ocular surface involvement by infectious agents or with structural alterations in the tear pathway and eyelids were excluded from the study. The recorded data included age, sex, lissamine green test, Schirmer test, intraocular pressure, conjunctival mobility, tear break up time and fluorescein biomicroscopic evaluation. In addition, the *ocular surface disease index* (OSDI) questionnaire validated for Portuguese was applied in order to perform the subjective assessment of the patients.

RESULTS

Eleven eyes of 8 patients were studied. The mean age was 53 ± 13.4 years. The subconjunctival dose of 0.03ml adalimumab was applied and the duration of follow-up was 90 days after the application. There was no statistically significant improvement in the objective tests (all with $P > 0.05$). No statistically significant changes in intraocular pressure were observed ($P = 0.11$). The questionnaire showed a significant improvement in the ocular symptoms of the patients ($P = 0.002$).

CONCLUSIONS

The use of subconjunctival adalimumab improved symptoms of dry eye in the OSDI questionnaire, with no statistically significant improvement in the objective evaluation.

Key Words: Adalimumab, Sjögren's Syndrome, Dry Eye, TNF-alpha, Therapy

RESUMO

OBJETIVO

O objetivo do estudo foi descrever o uso subconjuntival do anti-TNF adalimumabe para o tratamento de olho seco em pacientes com Síndrome de Sjögren, assim como avaliar a cicatrização conjuntival.

MÉTODOS

Série de casos intervencionista com desenho prospectivo, não randomizado, não comparativo. O medicamento adalimumabe foi aplicado em região subconjuntival em pacientes com Síndrome de Sjögren e olho seco que eram resistentes a outras terapias convencionais. Pacientes com patologias oculares de origem infecciosa ou com alterações estruturais nas vias lacrimais e pálpebras foram excluídos do estudo. Os dados coletados incluíram idade, sexo, teste de lisamina verde, teste de Schirmer, pressão intraocular, mobilidade conjuntival, teste do break up time e avaliação biomicroscópica com colírio de fluoresceína. Além disso, o questionário *ocular surface disease index* (OSDI) validado para a língua Portuguesa foi aplicado com objetivo de avaliar subjetivamente a resposta dos pacientes ao tratamento.

RESULTADOS

Onze olhos de 8 pacientes foram estudados. A idade média dos pacientes foi de 53 ± 13.4 anos. A dose aplicada de adalimumabe subconjuntival foi de 0.03ml e a duração do *follow-up* foi de 90 dias após a injeção. Não houve melhora estatisticamente significativa nos testes objetivos (todos apresentaram $P > 0,05$). A pressão intraocular também não sofreu variações estatisticamente significativas ($P = 0,11$). Entretanto, através do questionário, foi registrada melhora significativa dos sintomas oculares ($P = 0,002$).

CONCLUSÕES

O uso do adalimumabe subconjuntival melhorou os sintomas de olho seco, avaliados através do questionário OSDI, mas não houve melhora estatisticamente significativa na avaliação objetiva.

Palavras-chave: Adalimumabe, Síndrome de Sjögren, olho seco, TNF-alpha, tratamento

INTRODUCTION

Sjögren's syndrome is an autoimmune disease that affects the exocrine glands, which healthy tissue is replaced by lymphocyte infiltrate.¹ This infiltrate promotes glandular dysfunction and consequent decreased secretion that may lead to symptoms of dry mouth and dry eye.¹ The incidence of Sjögren's syndrome is estimated at 7 per 100,000 people, and may reach 47 per 100,000 in some European and Asian countries, where the incidence is higher.² According to the Sjögren's Syndrome Foundation, patients with Sjögren's syndrome report that dry eye sensation is the most detrimental and limiting symptom when compared to other findings of the disease.³

Dry eye can be defined as a multifactorial disease involving changes in the tear pathway and the ocular surface. Previously, dry eye was recognized only as a tear film disorder caused by low tear production or excess of tear evaporation.⁴ However, it is currently known that the etiology of dry eye involves loss of tear film homeostasis that may be due to hyperosmolarity; eye surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities.⁴⁻⁶ Maintaining homeostasis is critical for lubricating and protecting the eye surface, as well as contributing to good visual acuity due to the refractive power attributed to corneal regularity provided by the tear.⁷ Associated symptoms of this disorder involves discomfort and visual disturbance, described by the patients with DED as burning, foreign body sensation, itching, pain and blurred vision.³

The treatment for dry eye in patients with Sjögren's syndrome many times implies the use of more efficient methods,¹ because the chronic lack of tear production and inflammatory response can lead to basic treatment failure. Initially, it is recommended to use eye drops, such as lubricants, autologous serum, diquafosol sodium, non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, cyclosporine and tacrolimus.^{1,8} In addition, non-drug local therapies such as punctal occlusion with plugs or other techniques, contact lens or pulsed light treatment are alternatives.^{1,8,9} The systemic treatments that demonstrated statistically significant improvement in randomized controlled trials were pilocarpine and cevimeline, both secretagogues. However, a variable percentage of patients using such drugs suffer from side effects such as sweating, gastrointestinal discomfort, headache and nausea.¹⁰⁻¹² Thus, many patients with severe dry eye cannot use such drugs, even when the possibilities of topical therapies were failed.

Several drugs classified as biologics are widely used systemically to control inflammatory reaction in Sjögren's syndrome and other autoimmune diseases. Some biologic agents have anti-TNF- α properties that prevent the binding of tumor necrosis factor (TNF) to lymphocyte receptors and their subsequent changes in cellular immunity, preventing tissue damage and cell apoptosis. Examples of anti-TNF- α are: certolizumab pegol, etanercept, infliximab, adalimumab and golimumab.¹³

Studies have shown the importance of tumor necrosis factor and interleukins in the pathogenesis of ocular inflammation, since inhibition of these factors promotes macrophage infiltrate suppression and decreased tissue damage, reducing the inflammatory process that is now recognized as a component of dry eye.^{14,15} Infliximab (intravenous) and adalimumab (subcutaneous) have been tested for eye diseases such as refractory uveitis and cystoid macular edema and have been shown to be effective.¹⁶⁻¹⁹ The

intravenous rituximab (anti-CD20) and subcutaneous etanercept have already been tested for dry eye specifically in patients with Sjögren's syndrome, but have not been able to prove objective improvement.²⁰⁻²³

However, the use of topical anti TNF- α has not been adequately studied and as some case series have shown, both intravitreal adalimumab and infliximab had a significantly improvement on ocular inflammation in patients with noninfectious uveitis.²⁴⁻²⁸

This study aims to study the efficacy of subconjunctival adalimumab use in patients with severe DED and Sjögren's syndrome refractory to conventional treatments.

METHODS

This prospective, nonrandomized, noncomparative interventional case series included patients with dry eye refractory to conventional treatments, with Sjögren's syndrome and coming from the Rheumatology or Ophthalmology clinic of Evangelical Mackenzie University Hospital. All patients had presented DED since they were diagnosed with Sjögren's syndrome and despite of the treatment with lubricants, anti-inflammatory and corticosteroids eyedrops, they persist with DED signs and symptoms. In addition, two patients had used pilocarpine orally and one patient had used topical autologous serum unsuccessfully. None of them were treated with cyclosporine, tacrolimus or punctal occlusion. The baseline disease was under control in the selected patients and all of them were using systemic therapy. The study was approved by the hospital ethics committee and informed consent was obtained. Patients with ocular surface involvement by infectious agents, structural alterations in the lacrimal pathway and eyelids, contact lens wear or previous ocular surgeries were excluded from the study.

Before the administrations of adalimumab, all the treatment used for the patients was suspended (anti-inflammatory and corticosteroids eyedrops, pilocarpine and autologous serum), except lubricants eyedrops, that were sustained as necessary. One drop of 0.4% oxybuprocaine eye drops was instilled (Oxine[®], Cristalia Prod. Quim. Farm., Cotia, SP) before the 0.03 mL (1.5 mg) dose of fresh adalimumab (Humira[®], Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) that was injected in the temporal subconjunctival space using a 26 gauge and 13 mm needle (Figure 1).

Figure 1. Application of Adalimumabe in the temporal subconjunctival space.



Subjective assessment was performed using the standard ocular surface disease index (OSDI) questionnaire validated for Portuguese (Figure 2).²⁹ This questionnaire consists of 12 questions that are graded from 0 (zero) to 4, the total value ranges from 0 (zero) to 100, with higher values indicating more severe symptoms. Its final value is calculated by (sum of all scores) X 25 / number of questions answered. Scores from 0 to 12 represent normality; 13 to 22 indicate mild dry eye; 23 to 32 represent moderate dry eye and scores greater than or equal to 33 designate severe dry eye. The patients answered the questionnaire before the medication application and twenty eight days after the medication application.

Figure 2. Ocular surface disease index (OSDI).

Ask your patient the following 12 questions and circle in the Box that Best represents each answer. Then fill in the boxes A,B,C, D and E according to the instructions beside each.

Have you experienced any of the following during the last week?

	All the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
1. Eyes that are sensitive to light?	4	3	2	1	0	
2. Eyes that fell gritty?	4	3	2	1	0	
3. Painful or sore eyes?	4	3	2	1	0	
4. Blurred vision?	4	3	2	1	0	
5. Poor vision?	4	3	2	1	0	
SUBTOTAL SCORE FOR ANSWERS 1 TO 5					A	

Have problems with your eye limited you in performing any of the following during the last week?

	All the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
6. Reading?	4	3	2	1	0	N/A
7. Driving at night?	4	3	2	1	0	N/A
8. Working with a computer or bank machine (ATM)?	4	3	2	1	0	N/A
9. Watching TV?	4	3	2	1	0	N/A
SUBTOTAL SCORE FOR ANSWERS 6 TO 9					B	

Have your eyes felt uncomfortable in any of the situations during the last week?

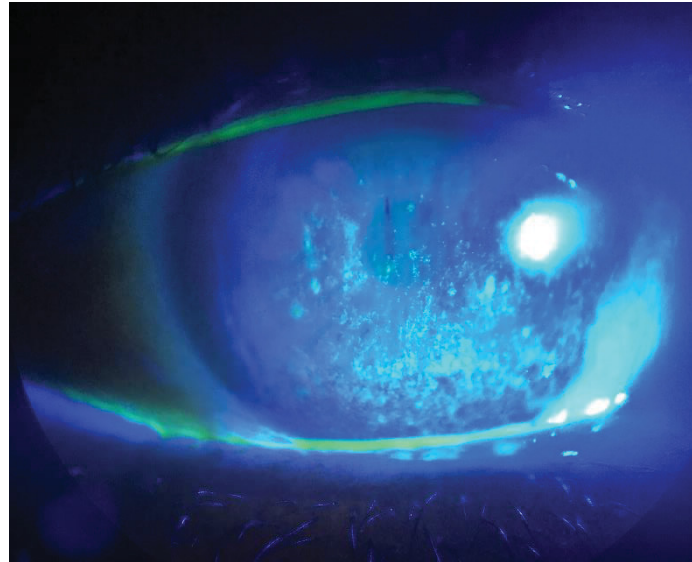
	All the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
10. Windy conditions?	4	3	2	1	0	N/A
11. Places or areas with low humidity (very dry)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Areas that are air conditioned?	4	3	2	1	0	N/A
SUBTOTAL SCORE FOR ANSWERS 10 TO 12					C	

Add subtotals A, B and C to obtain D (D= sum of scores for all questions answered)	D	
Total number of questions answered (do not include question answered N/A)	E	

*Fonte: Ocular Surface Disease Index® (OSDI®). Available from: <http://www.whitewatereyecenters.com/pdf/OSDIscreening.pdf>

Objective evaluation was performed through four ophthalmic tests. (1) - biomicroscopic observation of the ocular surface after fluorescein dye instillation, using a scale from 1 to 4, which 1 meant no keratitis and 4, diffuse keratitis (Figure 3).

Figure 3. Biomicroscopic observation of the ocular surface after fluorescein dye instillation.



(2) – tear break up time (TBUT) consisting of the observation of the tear film with cobalt light after instillation of a drop of fluorescein. The test is considered normal when the tear film is uniform for at least 10 seconds. If tear discontinuity occurs before these period of time, there is a tear instability that may be due to dry eye or ocular surface irregularities.³⁰ (3) - instillation of lissamine green to evaluate conjunctival integrity. This test allows the positive presence of dry eye and its severity to be evaluated by positive staining.³⁰ A scale from 1 to 4 was used in this test, which a score of 1 meant no dye and a score of 4 meant that the dye was present on the entire conjunctival surface. (4) - Schirmer I test for quantification of tear secretion. This test consists of placing a millimeter strip on the lower eyelid for 5 minutes. The test is positive for dry eye if the strip is not wet more than 10mm.³⁰ In addition to the objective tests, conjunctival mobility tested with a conjunctive forceps at the application site was evaluated in order to verify possible healing action of the drug; intraocular pressure was measured by Goldman tonometer measurement to verify its variation after adalimumab application. The tests were performed sequentially (the order was Schirmer test first, then we evaluated the ocular surface, the TBUT, lissamine green and intraocular pressure), in order to not interfere on the results.

After subconjunctival adalimumab injection, patients were evaluated on a weekly basis until the 1 month mark. Then these patients were reassessed again at month 2 and month 3. The objective and subjective tests were always applied by the same examiner.

Data were collected in frequency tables. D0 (day 0 – before adalimumab injection) values were compared with D7 (day 7 – seven days after adalimumab injection), D14, D21, D28, D60 and D90 using Friedman's tests (more than two non-Gaussian samples of repeated results). For the comparison of two repeated

numerical samples (result of the OSDI questionnaire) the Wilcoxon tests were used. Nominal data were compared by chi-square test. The frequencies were expressed as percentages and the measures of central tendency expressed in average and standard deviation (SD) for Gaussian samples; median and interquartile ranges (IQR) for non-Gaussian ones. Sample distribution was judged by the Shapiro Wilks test. The adopted significance was 5%. The calculations were made with Graph Pad Prism software version 6.01.

RESULTS

Eleven eyes of 8 patients with a mean age of 53 ± 13.4 years (range, 26-68) were studied. All patients were women (100%). Four patients (six eyes - 54.5%) had primary Sjögren's syndrome; 3 (four eyes - 36.3%) had secondary Sjögren's syndrome due to arthritis rheumatoid and 1 (one eye - 9%) had Sjögren's Syndrome secondary to juvenile idiopathic arthritis. All patients were receiving systemic treatments for their underlying diseases and the primary condition was under control (Table 1).

Table 1. Systemic Medicine Used by The Patients

Systemic Medicine	Number of patients (%)
Rituximab	3 (37.5)
Antimalarial	3 (37.5)
Anti-TNF alfa	1 (12.5)
Methotrexate	2 (25.0)
Leflunomide	1 (12.5)
Prednisone	3 (37.5)

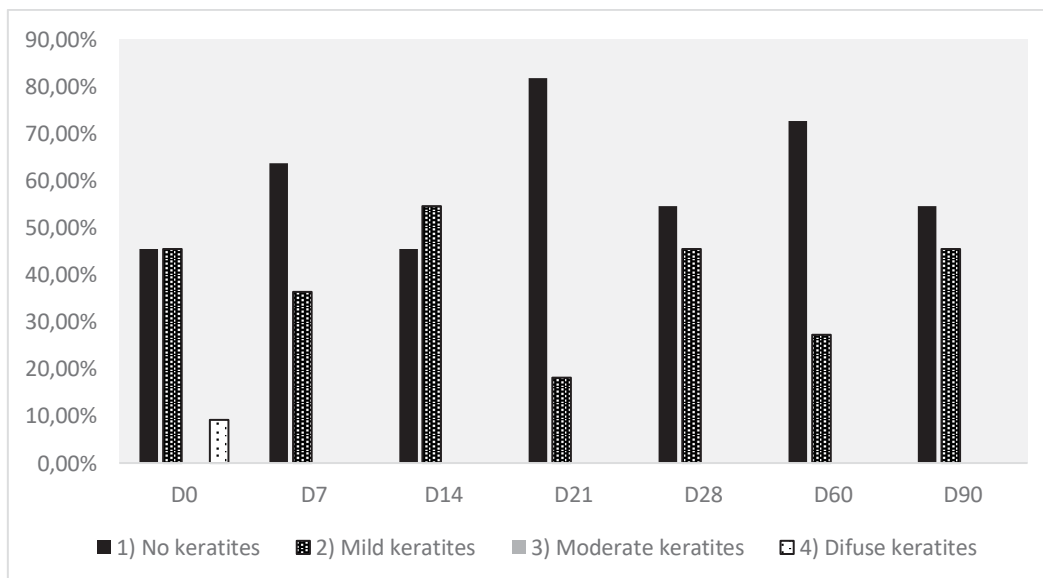
All the patients used to administrate more than one medication to control the basiline disease.

Among 11 patients who started treatment, one patient was lost to follow-up after the twenty-eighth day; one patient had conjunctivitis on the twenty-first day and was prescribed the combination of tobramycin (3mg / ml) with

dexamethasone (1mg / ml) for one week; and one patient who developed spontaneous perforation after the forty-seventh day of medication application and required penetrating keratoplasty. All of them were excluded from the study.

Subjective evaluation through the OSDI questionnaire indicated significant improvement in eye symptoms with a median value of 87.5 (IQR 60.5-90.5) before medication application and reaching a median value of 54.1 (IQR 22.8-55.8) after 28 days ($P = 0.002$). All patients reported improvement in symptoms of DED and, consequently decreased the use of lubricants. However, objective tests showed no statistically significant improvement (Table 2). In the ocular surface evaluation, 6 eyes (54.5%) presented some degree of keratitis before injection and at the end of the ninetieth day, 5 eyes (45.5%) had keratitis and 6 eyes (54.5%) did not have keratitis ($P = 0.74$; chi-square test). Although, when we evaluate the scale we assessed that in D0 there was 5 (45.5%) eyes without any degree of keratitis, 5 (45.5%) with mild keratitis (2 in the scale) and 1 (9.1%) with diffuse keratitis (4 in the scale); in D21 there was an improvement because 9 (81.8%) eyes presented without keratitis and 2 (18.2%) with mild keratitis; and in D90, as we observed, there is no significant improvement compared to D0 (Figure 4).

Figure 4. Comparison of the ocular surface on the different days of evaluation.



The TBUT evaluation showed improvement from 4 (IQR 1.0 – 5.0) to 5 (IQR 2.25 - 7.5) seconds ($P = 0.22$; Friedman test). In the lissamine green test, 7 eyes (63.6%) had conjunctival staining and mucus (6 eyes presented mild staining – 2 on the scale - and 1 eye presented moderate staining – 3 on the scale) before treatment and after (D90) this number dropped to 6 (54.5%), all with mild staining ($P = 0.57$; chi-square test). The Schirmer I test presented a median of 5 mm (IQR 1.0 – 15.0) before application, reaching 6 mm (IQR 1.0 – 8.0) on the sixtieth day and reducing to 3 mm (IQR 2.0 - 8.0) on the ninetieth day ($P = 0.55$; Friedman test). Conjunctival mobility remained unchanged after application

of the medication, although 2 eyes presented conjunctival hemorrhage at the application site. IOP did not change statistically significantly before treatment (median 10, IQR 10 - 12) and after treatment (median 10, IQR 10 - 12) ($P = 0.11$; Friedman test) (Table 2).

Table 2. Objective Tests Results

Day	D0	D7	D14	D21	D28	D60	D90	<i>p</i> value
N (number of eyes)	11	11	11	11	11	11	11	
Ocular Surface^a	6 (54.5%)	4 (36.36%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	0.74
TBUT^b	4	4	5	5	4	5	5	0.22
(IQR)	(1 – 5)	(1.5 – 10)	(4 – 7)	(3 – 10)	(2.25 – 9.25)	(3.25 – 9.25)	(2.25 – 7.5)	
Lissamine Green Test^c	7 (63.6%)						6 (54.5%)	0.57
Schirmer I Test^d	5	6	5	8	4	6	3	0.55
(IQR)	(1 – 15)	(1 – 9)	(3 – 8)	(1 – 10)	(1 – 6)	(1 – 8)	(2 – 8)	
IOP^e	10 (10 – 12)	10 (10 – 12)	10 (10 – 10)	10 (8 – 12)	10 (8 – 10)	10 (10 – 12)	10 (10 – 12)	0.11

^a Number of eyes with any degree of keratitis.

^b Median values in seconds of tear breakup time (TBUT). Interquartile Range (IQR).

^c Number of eyes with conjunctival staining.

^d Median values in millimeters.

^e Intraocular pressure median values in mmHg.

There is no median values because we had studied more than one variable on ^a and ^c.

The ^{b, d, e} were measured in median values with IQR because these were non-parametric (non-Gaussian) samples.

DISCUSSION

Dry eye caused by Sjögren's Syndrome is responsible for high morbidity with consequent decrease in quality of life, as this condition generates symptoms such as burning, foreign body sensation, itching, pain and blurred vision.³ Although there are numerous treatments for DED, many patients have side effects or are refractory to the conventional therapy.

As demonstrated in the present study, the use of subconjunctival adalimumab had not presented statistically significant improvement in the objectives parameters. However, it was observed that it was capable to improve the patient's symptomatology.

The topical use of adalimumab for the treatment of dry eye has not been studied yet, but the clinical improvement of patients can be attributed to its anti-inflammatory effect, as it has been proven the increase of proinflammatory cytokines such as IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α and TGF- β in the conjunctival epithelium of patients with Sjögren's syndrome³¹ and the increase of IL-6 and TNF- α in the tear of dry eye patients.³² The effect of adalimumab, blocking the TNF- α inhibits the binding of this cytokine to TNFR-1 and TNFR-2, preventing the perpetuation of the inflammatory, apoptotic, and cell proliferating cascade.^{33, 34} Both etanercept, one of the anti-TNF agents, and the biological anti-CD20 rituximab, were tested systemically and showed no objective improvement in patients with dry eye and Sjögren's syndrome, favoring the hypothesis that these agents do not reach therapeutic levels on the ocular surface when used subcutaneously or intravenously, respectively.²⁰⁻²³ In addition, even we cannot extrapolate to humans, Li et al. study³⁵ showed that the use of topical infliximab in induced dry-eye rats promoted increased tear production and decreased inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-17, and IFN - γ in conjunctiva.

As like biological agents, corticosteroids also have an anti-inflammatory effect, because of the inhibition of cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , G-CSF) and metalloproteinase-9 (MMP-9) on the corneal epithelium.³⁶ Many studies had proven that the short-term use of corticosteroids are effective for controlling the inflammation reaction and treating DED.³ However, there is a risk of chronic or intermittent use of corticosteroids that can cause negative effects as increasing IOP, development of cataract and opportunistic infections.³⁷

In this study no side effects were reported by the patients except conjunctival hemorrhage after medication application in two patients. IOP remained stable and there was no significant healing process, as conjunctival mobility remained unchanged without conjunctival scar or adherence formation. However, one patient developed conjunctivitis and another presented with spontaneous corneal perforation. The second patient had already had corneal thinning before the subconjunctival injection of adalimumab and the contralateral eye previously had been treated for spontaneous perforation. Although this patient was systemic controlled, still with severe dry eye even after tried different therapies (lubricants, autologous serum, topic corticosteroids, pilocarpine). The injection of adalimumab improved the Schirmer test but the corneal thinning remained all days of follow-up before the perforation. The authors think that it was a natural process, but cannot prove if the subconjunctival injection did not accelerate the process. Both patients were excluded from the study, because

they had to use corticosteroid eye drops and this may have interfered in the inflammatory response.

The half-life of adalimumab applied by subcutaneous injection is 14 days, but there is no studies that measure the concentration in ocular tissues. The drug of the study is widely used systemically for the treatment of arthritis rheumatoid and considered safe in this context, except for the risk of increasing the incidence of infections as tuberculosis.³⁸ Although some studies had presented that the application of subcutaneous adalimumab can cause corneal infiltrates or uveitis, evidence is lacking since the baseline disease of the patients can cause these disorders and the type of these studies were case report and case series, respectively.^{39, 40}

In conclusion, subconjunctival use of adalimumab showed a statistically significant subjective improvement in patient symptomatology and improvement in parameters such as TBUT, fluorescein standard, lissamine green test and Schirmer test, although not statistically significant. In addition, it had no significant local side effects and IOP remained stable during treatment. The limitations of the present study due to the small number of patients included, which is understandable when proposing an experimental form of treatment to the patient and to explore the effect of anti-TNF α in DED on a short period, so it is not possible to extrapolate the safety profile for long term. Thus, the treatment of dry eye in patients with Sjögren's Syndrome using subconjunctival adalimumab requires studies with a larger number of participants to better prove its efficacy in clinical and immunobiological parameters.

REFERENCES

1. Shih KC, Lun CN, Jhanji V, Thong BY, Tong L. Systematic review of randomized controlled trials in the treatment of dry eye disease in Sjogren syndrome. *J Inflamm (Lond)*. 2017; Nov 21;14:26.
2. Qin BWJ, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, Zhong R. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983–1989.
3. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf*. 2015;1-15.
4. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification report. *Ocul Surf*. 2017;15:276–283.
5. Tomlison A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4309-15.
6. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(Suppl 2): S221-6.
7. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev G, Holopainen J, Laurie G, Millar T, et al. TFOS DEWS II Tear Film report. *Ocul Surf*. 2017;15:366–403.
8. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf*. 2017;15: 580–634.
9. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*. 2019;17:104-110.
10. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1204–1207.
11. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):748–754.
12. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):6–17.
13. Leal I, Rodrigues FB, Sousa DC, Romão VC, Duarte GS, Carreño E, et al. Efficacy and safety of intravitreal anti-tumour necrosis factor drugs in adults with non-infectious uveitis - a systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:665-675.
14. Murray PI, Sivaraj RR. Anti-TNF-alpha therapy for uveitis: Behcet and beyond. *Eye (Lond)*. 2005;19:831–833.
15. Robertson M, Liversidge J, Forrester JV, Dick AD. Neutralizing tumor necrosis factor-alpha activity suppresses activation of infiltrating macrophages in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3034–3041.
16. Sobrin L, Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster S. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:895–900.

17. Dobner BC, Max R, Becker MD, Heiz C, Veltrup I, Heiligenhaus A, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of noninfectious uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:134–138.
18. Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Salom D, Udaondo P, Hernández-Garfella M, Bosch-Morell F, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24:351–361.
19. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortego N, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology*. 2012;119:1575–1581.
20. Brown S, Navarro Coy N, Pitzalis C, Emery P, Pavitt S, Gray J, et al. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjogren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:21.
21. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Hachulla E, et al. OP0065 tolerance and efficacy of rituximab in primary sjogren syndrome (TEARS): results of a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;71(Suppl 3):75.71–5.
22. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of Primary Sjögren Syndrome With Rituximab. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):233–42.
23. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(7):2240–5.
24. Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, Theodoridou A & Brazitikos P. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1612– 1616.
25. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina*. 2010;30: 1530–1535.
26. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Sfikakis PP. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol*. 2012;154: 534–541.e1.
27. Hamza MME, Macky TA, Frcse D, Sidky MK. Intravitreal infliximab in refractory uveitis in Behcet's disease A Safety and Efficacy clinical Study. *Retina*. 2016;36: 2399–2408.
28. Hamam RN, Barikian AW, Antonios RS, Abdulaal MR, Alameddine RM, Mollayess G, Mansour AM. Intravitreal Adalimumab in Active Noninfectious Uveitis: A Pilot Study, *Ocular Immunology and Inflammation*. 2016;24:319-326.
29. Prigol AM, Tenório MB, Matschinske R, Gehlen ML, Skare T. Tradução e validação do índice da doença da superfície ocular para a língua portuguesa. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2012; 75:24-28.
30. Bron AJ, Abelson MB, Ousler G, Pearce E, Tomlinson A, Yokoi N et al. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: Report of the diagnostic methodology subcommittee of the international Dry Eye Workshop (2007). *Ocular Surface*. 2007; Apr;5(2):108-152.

31. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res.* 1999;19(3):201–211.
32. Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26(4):431–437.
33. Wajant H, Henkler F, Scheurich P. The TNF-receptor-associated factor family: scaffold molecules for cytokine receptors, kinases and their regulators. *Cell Signal.* 2001;13(6):389–400.7.
34. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science.* 2002;296(5573):1634–1635.
35. Li Z, Choi W, Oh HJ, Yoon KC. Effectiveness of topical infliximab in a mouse model of experimental dry eye. *Cornea.* 2012;31(Suppl 1):S25–S31.
36. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Experimental Eye Research.* 2006. 83(3), 526–535.
37. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106(4):811–816.
38. Murdaca G, Spanò F, Puppo F. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab. *Open Access Rheumatol.* 2013;5:43-49.
39. Matet A, Daruich A, Beydoun T, Cosnes J, Bourges JL. Systemic adalimumab induces peripheral corneal infiltrates: a case report. *BMC Ophthalmology.* 2015; 15:57.
40. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis & Rheumatism.* 2007; 56(10), 3248–3252.

Contribuição dos Autores:

Juliana Ferreira da Costa Vargas: Aquisição de dados, redação do manuscrito.

Thelma Skare: Concepção do estudo, interpretação dos dados.

Marcelo Luiz Gehlen: Concepção e desenho do estudo.

Ana Tereza Ramos Moreira: Redação do manuscrito, revisão crítica do conteúdo.

5. CONCLUSÃO

O uso subconjuntival de adalimumabe mostrou uma melhora subjetiva estatisticamente significativa na sintomatologia dos pacientes. Além disso, houve melhora objetiva em parâmetros como o TBUT, padrão de fluoresceína e lisamina verde, apesar de não serem estatisticamente significantes. O teste de Schirmer obteve melhora que não foi sustentada até o último dia de avaliação (D90). A PIO manteve-se estável durante o acompanhamento dos pacientes e não houveram efeitos colaterais locais importantes, exceto o paciente que apresentou perfuração ocular.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A limitação do estudo se dá pelo fato de ser um número pequeno de pacientes, justificado pela caráter experimental desta nova forma de tratamento, e pelo acompanhamento curto, não sendo possível extrapolar o perfil de segurança da droga à longo prazo.

O tratamento de olho seco com adalimumabe subconjuntival em pacientes com SS requer estudos com um número maior de participantes para melhor comprovar sua eficácia, perfil de segurança e parâmetros imunológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's Syndrome–Associated Dry Eye. *Ophthalmology*. 2011; 118:1242–1252 .
2. An Z. Monoclonal antibodies – a proven and rapidly expanding therapeutic modality for human diseases . *Protein Cell*. 2010 ; 1 : 319 – 330 .
3. Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, Theodoridou A & Brazitikos P. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1612– 1616.
4. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*. 2019;17:104-110.
5. Both T, Dalm VASH, van Hagen PM, van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *International Journal of Medical Sciences*. 2017; 14(3), 191–200.
6. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ* 2015; 6:19.
7. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(Suppl 2): S221-236.
8. Bron AJ, Abelson MB, Ousler G, Pearce E, Tomlinson A, Yokoi N, et al. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: Report of the

- diagnostic methodology subcommittee of the international Dry Eye Workshop (2007). *Ocular Surface*. 2007; Apr;5(2):108-152.
9. Bron AJ, Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;441–515.
 10. Brown S, Navarro Coy N, Pitzalis C, Emery P, Pavitt S, Gray J, et al. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjogren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:21.
 11. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*. 2002;296(5573):1634–1635.
 12. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification report. *Ocul Surf*. 2017;15:276–283.
 13. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Experimental Eye Research*. 2006. 83(3), 526–535.
 14. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Hachulla E, et al. OP0065 tolerance and efficacy of rituximab in primary sjogren syndrome (TEARS): results of a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;71(Suppl 3):75.71–5.
 15. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of Primary Sjögren Syndrome With Rituximab. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):233–42.

16. Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Salom D, Udaondo P, Hernández-Garfella M, Bosch-Morell F, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24:351–361.
17. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortego N, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology.* 2012;119:1575–1581.
18. Dobner BC, Max R, Becker MD, Heiz C, Veltrup I, Heiligenhaus A, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of noninfectious uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:134–138.
19. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina.* 2010;30: 1530–1535.
20. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf.* 2015;1-15.
21. Gupta PK, Vora GK, Matossian C, Kim M, Stinnett S. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophtalmologi.* 2016; 51(4), 249–253.
22. Hamam RN, Barikian AW, Antonios RS, Abdulaal MR, Alameddine RM, Mollayess G, Mansour AM. Intravitreal Adalimumab in Active Noninfectious Uveitis: A Pilot Study. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2016;24:319-326.

23. Hamza MME, Macky TA, Frcse D, Sidky MK. Intravitreal infliximab in refractory uveitis in Behcet's disease A Safety and Efficacy clinical Study. *Retina*. 2016;36: 2399–2408.
24. Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(9):1644–1646.
25. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf*. 2017;15: 580–634.
26. Köhler G , Milstein C . Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion . *Eur J Immunol*. 1976 ; 6 : 511 – 9 .
27. Leal I, Rodrigues FB, Sousa DC, Romão VC, Duarte GS, Carreño E, et al. Efficacy and safety of intravitreal anti-tumour necrosis factor drugs in adults with non-infectious uveitis - a systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:665-675.
28. Li Z, Choi W, Oh HJ, Yoon KC. Effectiveness of topical infliximab in a mouse model of experimental dry eye. *Cornea*. 2012;31(Suppl 1):S25–S31.
29. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56(10), 3248–3252.
30. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of in primary Sjögren syndrome: results of the randomized, controlled trial of Remicade in primary Sjögren syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004;50:1270 – 6.

31. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Sfikakis PP. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol*. 2012;154: 534–541.e1.
32. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106(4):811–816.
33. Matet A, Daruich A, Beydoun T, Cosnes J, Bourges JL. Systemic adalimumab induces peripheral corneal infiltrates: a case report. *BMC Ophthalmology*. 2015; 15:57.
34. Morrison SL , Johnson MJ , Herzenberg LA , Oi VT . Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains . *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984 : 81 : 6851 – 2.
35. Murdaca G, Spanò F, Puppo F. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab. *Open Access Rheumatol*. 2013;5:43-49.
36. Murray PI, Sivaraj RR. Anti-TNF-alpha therapy for uveitis: Behcet and beyond. *Eye (Lond)*. 2005;19:831–833.
37. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):6–17.
38. Papas EB, Ciolino JB, Jacobs D, Miller WL, Miller WS, Pult H, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the management and therapy subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(11): 183-203.

39. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):748–754.
40. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res.* 1999;19(3):201–211.
41. Prigol AM, Tenório MB, Matschinske R, Gehlen ML, Skare T. Tradução e validação do índice da doença da superfície ocular para a língua portuguesa. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2012; 75:24-28.
42. Qin BWJ, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, Zhong R. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1983–1989.
43. Robertson M, Liversidge J, Forrester JV, Dick AD. Neutralizing tumor necrosis factor-alpha activity suppresses activation of infiltrating macrophages in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:3034–3041.
44. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(7):2240–5.
45. Shepard HM, Phillips GL, Thanos CD, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clinical Medicine.* 2017; 17(3), 220–232.

46. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & Rheumatology*. 2016; 69(1), 35.
47. Shih KC, Lun CN, Jhanji V, Thong BY, Tong L. Systematic review of randomized controlled trials in the treatment of dry eye disease in Sjogren syndrome. *J Inflamm (Lond)*. 2017; Nov 21;14:26.
48. Sobrin L, Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster S. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:895–900.
49. Stapleton F, Alves M, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017; 15(3): 334-365.
50. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. *The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome*. *Deutsches Aerzteblatt*. 2017; 114: 354–61.
51. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf*. 2017; 15: 284–333.
52. Thorne I, Sutcliffe N. Sjögren's syndrome. *British Journal of Hospital Medicine*. 2017; 78(8): 438–442.
53. Tomlison A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4309-15.

54. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1204–1207.
55. Vargas JFC, Skare T, Gehlen ML, Moreira ATR. Subconjunctival Adalimumab for the Treatment of Dry Eye Disease in Sjögren's Syndrome. *Rev. Bras. Oftalmol*. 2021. No prelo.
56. Wajant H, Henkler F, Scheurich P. The TNF-receptor-associated factor family: scaffold molecules for cytokine receptors, kinases and their regulators. *Cell Signal*. 2001;13(6):389–400.7.
57. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev G, Holopainen J, Laurie G, Millar T, et al. TFOS DEWS II Tear Film report. *Ocul Surf*. 2017;15:366–403.
58. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. 2017; 544–579.
59. Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26(4):431–437.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “Tratamento de olho seco com adalimumabe subconjuntival em pacientes portadores de síndrome de Sjögren”, cujos objetivos e justificativas são: analisar a possível eficácia do agente anti-TNF adalimumabe via subconjuntival no tratamento de olho seco em pacientes com síndrome de Sjögren.

Os participantes serão submetidos à aplicação de uma dose subconjuntival de adalimumabe, realizada através de uma injeção abaixo da conjuntiva.

Pode-se esperar o benefício de melhora do olho seco. Por outro lado, pode haver efeitos adversos, como por exemplo, apresentação de olho vermelho após a aplicação, reação alérgica, infecção, ausência de melhora do olho seco, dentre outras reações não previsíveis. Tais efeitos adversos poderão ser minimizados com instilação de colírios lubrificantes, antialérgicos ou antibióticos e aplicação de compressas de água fria.

Após a aplicação da medicação, o paciente será acompanhado semanalmente durante 28 dias e realizará a uma consulta no 60º dia e a última consulta no 90º dia, podendo procurar o serviço de oftalmologia a qualquer momento em caso de dúvidas ou reações adversas.

A privacidade do participante será respeitada, ou seja, o nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, identificar o participante, será mantido em sigilo.

O participante pode se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, e se, por desejar sair da pesquisa, não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que estará recebendo. Está esclarecido, igualmente, que o paciente pode optar por métodos alternativos para tratamento de olho seco que são: uso de

colírios, plug em ponto lacrimal, lente de contato terapêutica ou terapias sistêmicas.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são Juliana Ferreira da Costa Vargas e Marcelo Luiz Gehlen e com eles o participante poderá manter contato pelo telefone (41) 991175774.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências, enfim, tudo o que o participante queira saber antes, durante e após a aplicação da medicação.

Não haverá nenhuma forma de reembolso de dinheiro, já que com a participação na pesquisa, o participante não terá nenhuma despesa.

Enfim, através deste termo, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, o participante declara seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por sua participação.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

CEP/SEB - Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba. Rua Padre Anchieta, nº 2770 – 3º andar. Bairro: Bigorrrilho, Curitiba/PR – CEP 80730-000. Fone: (41) 3240-5570 e-mail: comite.etica@fepar.edu.br

Curitiba, de de 2018.

Nome e assinatura do sujeito da pesquisa

Juliana Ferreira da Costa Vargas

Marcelo Luiz Gehlen

Nomes e assinaturas dos pesquisadores responsáveis

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Tratamento de olho seco com adalimumabe subconjuntival em pacientes portadores de síndrome de Sjögren

Pesquisador: JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 87172118.2.0000.0103

Instituição Proponente: SOCIEDADE EVANGELICA BENEFICENTE DE CURITIBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.003.078

Apresentação do Projeto:

Estudo experimental envolvendo uma série de casos, incluindo 20 pacientes com olho seco refratário aos tratamentos convencionais, portadores de síndrome de Sjögren e provenientes do ambulatório de reumatologia ou oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Será aplicada a dose de 0,03 mL de adalimumab subconjuntival nos pacientes participantes. Tal medicação é utilizada na rotina do serviço. A avaliação subjetiva será realizada através do questionário padrão "ocular surface disease index" (OSDI) validado para língua portuguesa.²⁸ Tal questionário é composto por 12 perguntas que são graduadas de 0 (zero) a 4, o valor total vai de 0 (zero) a 100, sendo que valores mais altos indicam maiores sintomas. Seu valor final é calculado por (soma de todos os escores) X 25/número de questões respondidas. Os pacientes responderão o questionário antes da aplicação da medicação e após sessenta dias da aplicação da mesma.

Os pacientes serão avaliados semanalmente após a aplicação da medicação, até completar trinta dias de acompanhamento e reavaliados no sexagésimo e no nonagésimo dias. Os participantes poderão apresentar olho vermelho, assim como reação alérgica, infecção, ausência de melhora do olho seco, dentre outras reações não previsíveis. Tais efeitos adversos poderão ser minimizados com instilação de colírios lubrificantes, antialérgicos ou antibióticos e aplicação de compressas de água fria.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: B gorriho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

**SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR**



Continuação do Parecer: 3.003.078

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a possível eficácia do agente anti-TNF adalimumabe via subconjuntival no tratamento de olho seco em pacientes com síndrome de Sjögren

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Apresentação de olho vermelho após a aplicação da medicação, reação alérgica, infecção, ausência de melhora do olho seco, dentre outras reações não previsíveis. Tais efeitos adversos poderão ser minimizados com instilação de colírios lubrificantes, antialérgicos ou antibióticos e aplicação de compressas de água fria.

Benefícios:

Melhora do olho seco com redução da necessidade de aplicação de outros colírios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da Emenda:

Emenda realizada para atualizar orientador e coorientador da pesquisa, pois a mesma será apresentada como tese de mestrado na Universidade Federal do Paraná, já que não houve inscrição para mestrado pelo IPEM. Além disso foi modificado o tempo de acompanhamento dos pacientes em "métodos".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1235594_É1.pdf	07/10/2018 11:57:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETO_ADALIMUMABE_SINDORM E_DE_SJOGREN.pdf	07/10/2018 11:53:40	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorinho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

**SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR**



Continuação do Parecer: 3.003.078

Investigador	PROJETO_ADALIMUMABE_SINDORM E_DE_SJOGREN.pdf	07/10/2018 11:53:40	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito
Outros	systematic_review_Kendrick.pdf	16/03/2018 10:18:22	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito
Outros	foullks_Clinical_Guidelines.pdf	16/03/2018 10:18:02	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito
Outros	Adalimumab_intravitreo.pdf	16/03/2018 10:16:45	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito
Cronograma	TABELA_CRONOGRAMA.pdf	16/03/2018 10:15:58	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento.pdf	16/03/2018 10:14:48	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito
Outros	Carta_Autorizacao_Dra_Thelma.pdf	16/03/2018 10:14:14	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito
Outros	CartadeautorizacaoDrOtavioSiqueiraBis neto.pdf	12/03/2018 10:51:24	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito
Dedaração de Instituição e Infraestrutura	CARTEDEAUTORIZACAOMAURUSSE RPE.pdf	12/03/2018 10:48:58	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	12/03/2018 10:40:33	JULIANA FERREIRA DA COSTA VARGAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 06 de Novembro de 2018

Assinado por:
ANA CRISTINA LIRA SOBRAL
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorrinho CEP: 80730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br