



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARCELLE VIEIRA FREIRE

**HIPERTENSÃO OCULAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA – UM ESTUDO DE 5 ANOS**

ARACAJU

2019

MARCELLE VIEIRA FREIRE

**HIPERTENSÃO OCULAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA – UM ESTUDO DE 5 ANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Cipolotti

ARACAJU

2019

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE –
BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

F866h Freire, Marcelle Vieira
Hipertensão ocular em pacientes pediátricos com leucemia linfoide aguda: um estudo de 5 anos / Marcelle Vieira Freire ; orientadora Rosana Cipolotti. – Aracaju, 2019.
40 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2019.

1. Leucemia linfocítica. 2. Hipertensão ocular. 3. Glaucoma. 4. Glicocorticóides. I. Cipolotti, Rosana, orient. II. Título.

CDU 616.155.392

MARCELLE VIEIRA FREIRE

**HIPERTENSÃO OCULAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA – UM ESTUDO DE 5 ANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovado em / /2019

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof. Dr. Fabrício Dias Antunes
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Prof. Dr. Cristiano de Queiroz Mendonça
Universidade Tiradentes

Aos pequeninos pacientes, que na mais tenra idade se depararam com a finitude do ser e não abateram, mantendo a leveza do ser e a doçura do olhar.

RESUMO

Introdução: A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a neoplasia mais frequente em menores de 19 anos de idade. Com os avanços no tratamento, a taxa de mortalidade caiu acentuadamente, e parte desse sucesso se deve, entre outras drogas, ao uso de altas doses de glicocorticoide (GC), imprescindível para controle e cura da doença. Seu uso, no entanto, não é isento de efeitos colaterais e um dos mais importantes é a hipertensão ocular (HO), manifestação ocular mais frequente nessa população. Na evolução natural, pode acometer de forma permanente o nervo óptico, caracterizando então o glaucoma cortisonico que, em último estágio, pode levar à cegueira. Com o aumento da sobrevivência dessa população, hoje há crescente preocupação com a qualidade de vida desses pacientes. **Objetivos:** Esse trabalho visa então avaliar a pressão intraocular (PIO) em pacientes com LLA em uso de GC, através da caracterização quantitativa da PIO, delineamento de sua evolução temporal, análise do nível de resposta aos glicocorticoides, identificação de possíveis fatores de risco para elevação da PIO e resposta individual aos GC, possibilidade de predição a HO através dos dados da primeira consulta e utilização da PIO como fator prognóstico em termos de infiltração do LCR e mortalidade. **Métodos:** foi realizado um estudo de coorte prospectiva entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017 com pacientes recém diagnosticados com LLA. Os pacientes foram submetidos a medida da PIO antes do início do tratamento (D0), após oito dias (D8), com 28 dias (D28) e após seis meses (D6m). Foi considerada HO como PIO ≥ 21 mmHg e sensibilidade aumentada ao GC aumentos de pelo menos 6 mmHg na PIO. **Resultados:** Dos 58 pacientes incluídos, 10 pacientes (17,2%) apresentaram HO, sendo que os aumentos foram significativamente maiores no D8 ($p < 0,001$), com alguns casos isolados ainda no D28. De 48 pacientes, 7 (14,6%) apresentaram sensibilidade aumentada ao GC dos quais todos evoluíram com HO propriamente dita. Todas as pressões normalizaram após cessação do GC no D6m, e nenhum paciente apresentou-se sintomático. Sexo, faixa etária, imunofenotipagem e infiltração do líquido cefalorraquidiano (LCR) não atuaram como fator de risco para HO; não foi possível prever mortalidade e infiltração do LCR a partir dos valores da PIO; não foi possível prever HO com os dados da primeira consulta. **Conclusão:** A alta taxa de HO apontada no estudo não só reforça a importância de um acompanhamento oftalmológico regular, como direciona o período em que esses pacientes estão mais susceptíveis à HO. Sugerimos, então, um acompanhamento oftalmológico desses pacientes em três momentos: antes do início do uso do GC, no D8 e no D28. A LLA é uma doença com potencial elevado de cura e que compromete principalmente indivíduos jovens, com elevada expectativa de vida. As altas doses de GC usadas no tratamento são um perigo silencioso, pois possuem alta associação com a HO, com curso quase sempre assintomático, que em última análise pode resultar em perda irreversível da visão, sendo esse fundamental na qualidade de vida de qualquer indivíduo.

Descritores: Glaucoma. Hipertensão Ocular. Leucemia Linfóide Aguda. Corticosteroides.

ABSTRACT

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in children under 19 years of age. With advances in treatment, the mortality rate has decreased sharply, and part of this success is due, among other drugs, to the use of high doses of glucocorticoid (GC), essential for the control and cure of the disease. Its use, however, is not without side effects and one of the most important is ocular hypertension (OH), the most common ocular manifestation in this population. In its natural evolution, it can permanently affect the optic nerve, then characterizing cortisonic glaucoma that, in the last stage, can lead to blindness. With the increase in survival of this population, today there is an increasing concern with the quality of life of these patients. **Objectives:** This study aims to evaluate intraocular pressure (IOP) in patients with ALL using CG, through quantitative IOP characterization, delineation of its temporal evolution, analysis of glucocorticoid response level, identification of possible risk factors for IOP elevation and individual response to GC, possibility of predicting HO through data from the first consultation and IOP use as prognostic factor in terms of CSF infiltration and mortality. **Methods:** A prospective cohort study was conducted between January 2013 and December 2017 with patients newly diagnosed with ALL. The patients underwent ophthalmic examination before the beginning of treatment (D0), after eight days (D8), at 28 days (D28) and after six months (D6m). HO was considered as IOP \geq 21 mmHg and increased sensitivity to GC as increases of at least 6 mmHg in IOP. **Results:** Of the 58 patients included, 10 patients (17.2%) had OH, and the increases were significantly higher in D8 ($p < 0.001$), with some isolated cases still in D28. Of 48 patients, 7 (14.6%) had increased sensitivity to the CG, all of which evolved with OH itself. All pressures normalized after CG cessation at D6m, and no patient was symptomatic. Sex, age, immunophenotyping and cerebrospinal fluid (CSF) infiltration did not act as a risk factor for OH; it was not possible to predict CSF mortality and infiltration from IOP values; it was not possible to predict HO with data from the first consultation. **Conclusion:** The high rate of OH pointed out in the study not only reinforces the importance of regular eye monitoring, but also directs the period in which these patients are most susceptible to HO. Therefore, we suggest ophthalmic follow-up of these patients at three moments: before the beginning of the use of GC, in D8 and D28. The LLA is a disease with high potential for cure and that mainly affects young individuals with high life expectancy. The high doses of GC used in treatment are a silent danger, as they are highly associated with HO, with an almost always asymptomatic course, which can ultimately result in irreversible vision loss, which is fundamental to any individual's quality of life.

Descriptors: Glaucoma. Ocular Hypertension. Acute Lymphoblastic Leukemia. Glucocorticoids.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Comparação entre pacientes com PIO normal e alterada quanto a diferentes variáveis.	24
Tabela 2.	Comparação entre pacientes respondedores e não-respondedores quanto a diferentes variáveis.....	25
Tabela 3.	Risco relativo para HO e Sensibilidade aumentada ao GC	25
Tabela 4.	Regressão logística prevendo a probabilidade de óbito, infiltração do LCR e hipertensão ocular segundo diferentes variáveis.....	28

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Fluxograma mostrando a distribuição dos pacientes incluídos na coorte nos diferentes momentos: no início do tratamento, no oitavo dia (D8), no 28º dia (D28) e ao fim de seis meses (D6m). 23
- Figura 2.** Boxplot mostrando a distribuição da PIO (mmHg) no período de 6 meses, comparando o comportamento da PIO dos pacientes que não apresentaram HO (Grupo A) e dos que apresentaram HO em algum momento do seguimento de 6 meses (Grupo B).. 27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALL	<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>
D0	Dia anterior ao início do tratamento
D28	Vigésimo oitavo dia de tratamento
D6m	Sexto mês de tratamento
D8	Oitavo dia de tratamento
GBTLI-99	Protocolo Brasileiro para tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância ALL-99
GC	Glicocorticoides
GR	Gene receptor de glicocorticoide (GR-NR3C1)
HO	Hipertensão Ocular
IC	Intervalo de Confiança
IMF	Imunofenotipagem
IOP	<i>Intraocular pressure</i>
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
PIO	Pressão intraocular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Leucemia Linfoide Aguda.....	13
2.2 Glicocorticoides.....	14
2.3 Hipertensão Ocular	16
3 OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo Geral.....	19
3.2 Objetivos Específicos	19
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	20
4.1 Modelo do Estudo	20
4.2 Local.....	20
4.3 População	20
4.4 Considerações Éticas	20
4.5 Critérios de Inclusão	21
4.6 Critérios de Exclusão	21
4.7 Avaliação da PIO	21
4.8 Avaliação da Resposta aos GC	21
4.9 Análise Estatística.....	21
5 RESULTADOS	23
6 DISCUSSÃO	29
7 CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS	33
APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	37
ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/UFS.....	38

1 INTRODUÇÃO

As leucemias constituem o grupo de neoplasias mais comuns da infância. Todos os subtipos somados respondem por quase um terço de todos os cânceres infantis, sendo a leucemia linfóide aguda (LLA) o subtipo mais frequente entre os pacientes leucêmicos menores de 19 anos (WARD et al., 2014). É também um dos cânceres com uma das mais elevadas taxa de cura: pacientes com LLA devidamente tratados, podem apresentar sobrevida livre de doença acima de 90%, nos países desenvolvidos (MIRANDA-FILHO et al., 2018). Manifestamente, devido à otimização do seu tratamento nas últimas quatro décadas, hoje pode se pensar em 100% de cura nos próximos dez anos (KANTARJIAN; KEATING; FREIREICH, 2018).

Boa parte desse sucesso decorre dos protocolos de tratamento atuais, dos quais parte fundamental, dentre outras drogas, são as altas doses de glicocorticoides (GC). Esse fármaco, contudo, é sabidamente associado – entre outros efeitos colaterais – à diversas manifestações oculares, das quais a hipertensão ocular (HO) é a mais frequente (MENDONCA et al., 2019).

O processo fisiopatológico se inicia com o aumento da pressão intraocular (PIO) ocorrendo de maneira isolada e reversível, podendo, entretanto, progredir até o estágio de glaucoma cortisônico, etapa na qual já existe dano ao nervo óptico, e, por fim, nas fases finais, já se é possível encontrar no paciente uma importante redução da acuidade visual ou mesmo cegueira (YAMASHITA et al., 2010). Fato importante é que durante esse processo, as alterações na PIO ocorrem quase sempre de forma assintomática o que pode, eventualmente, atrasar o diagnóstico das alterações patológicas fazendo com que as mesmas sejam identificadas tardiamente, muitas vezes quando já se tem danos irreversíveis que culminam numa redução importante e permanente da acuidade visual desses indivíduos.

Contudo, ainda que frequentes e fatores causais de eventos colaterais, o estudo dos efeitos oculares das altas doses de GC sistêmico, principalmente no que concerne ao perfil da PIO em pacientes com LLA tratados com altas doses de GC sistêmico, ainda são escassos na literatura. Apesar disso, os potenciais riscos e o aumento da expectativa de vida de pacientes tratados para LLA sugerem, em tempo, que ainda é preciso encontrar a melhor estratégia para prevenir uma das as piores consequências dos efeitos adversos – a perda visual irreversível – fato que justifica o presente trabalho. Em uma neoplasia com tão alta taxa de cura, não parece fazer sentido se pensar apenas em termos de sobrevida *per si*, mas em como será a qualidade de vida desse paciente. Frente ao real risco de prejuízo da visão, emerge como necessária uma investigação aprofundada referente ao efeito dos GC na PIO dessa população, no estágio em que seus danos ainda são reversíveis.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Leucemia Linfóide Aguda

A LLA é uma neoplasia hematológica que se caracteriza pela produção excessiva de células linfóides imaturas – chamadas blastos – decorrentes de mutações genéticas em algum clone da linhagem linfóide. Essa produção descontrolada de células tumorais prejudica a produção de células hematopoiéticas normais, e estas acabam “substituídas” pelo clone neoplásico, disfuncional. O excesso de blastos ainda tende a se depositar nos diversos tecidos do corpo, onde pode causar boa parte dos sintomas característicos da doença (TALCOTT; GARG; GARG, 2016).

Essa neoplasia linfóide é mais frequente entre menores de 19 anos, responsável por 28% de todos os cânceres infantis e até 85% de todas as leucemias (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019; WARD et al., 2014). Com maior taxa de incidência nos países industrializados, acomete aproximadamente 34,2 crianças por 1.000.000 de habitantes dessa faixa etária nos Estados Unidos, em contraste com 27,1 casos por 1.000.000 de crianças entre 0-14 anos no Brasil (LINS et al., 2017; MIRANDA-FILHO et al., 2018).

Apesar de bastante complexa e de impactar em um acometimento plurissistêmico, em virtude dos avanços no tratamento, a taxa de mortalidade por LLA declinou mais de 30% nos últimos 30 anos (WARD et al., 2014). Hoje, uma criança com diagnóstico de LLA tem uma expectativa de sobrevida média em cinco anos de até 90%, com 95% de probabilidade de viver mais 10 anos, passados os cinco primeiros (MARCOUX et al., 2017; WARD et al., 2014). Observa-se, contudo, que essa taxa de sobrevivência não é homogênea: os pacientes menores de um ano e a faixa etária entre 15-19 anos têm pior prognóstico, com estimativa de vida até 70% menor, quando comparados com crianças de faixa etária intermediária (TRAMA et al., 2016; WARD et al., 2014).

Em franco contraste com os países desenvolvidos, os países em desenvolvimento exibem um largo espectro na taxa de sobrevida das leucemias que pode apresentar valores tão baixos quanto 34% na Mongólia, ou atingir valores intermediários como de 49,8 a 76,7% no Equador, Chile, Colômbia e Argentina, fato que parece refletir o impacto da realidade socioeconômica da América do Sul no acesso e disponibilidade do tratamento (ALLEMANI et al., 2018; VIANA et al., 2015). No que concerne à realidade brasileira, por sua vez, alguns estudos reportam melhores resultados que os obtidos pelos nossos vizinhos no continente, com sobrevida em 5 anos, de 66,0 a 76,5% para pacientes com LLA (ALLEMANI et al., 2018;

LINS et al., 2017). Ainda assim, conquanto a taxa de sobrevida em cinco anos apresente uma variabilidade significativa dependente, majoritariamente, do local do estudo, observa-se que, como tendência geral, devido a tratamentos menos agressivos, mais acessíveis e mais eficientes, tem-se aumentado a expectativa de vida de forma global a ponto de hoje se pensar que seremos capazes de alcançar, sob condições ideais, 100% de cura na próxima década (KANTARJIAN; KEATING; FREIREICH, 2018).

Esse sucesso tem como grande pilar a melhoria dos tratamentos quimioterápicos nas últimas décadas. Notadamente, os protocolos de tratamento são diversos, mas ainda que haja alguma variação entre eles, de modo geral, eles contam com uma diversidade de drogas em comum, como a vincristina, ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, e entre elas os GC sistêmicos em altas dose (INABA; PUI, 2010).

Um dos protocolos atuais é o Protocolo Brasileiro para tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância ALL-99 (GBTLI-99), o qual inclui altas doses de GC (Prednisona 40 mg/m²/dia ou Dexametasona 6 mg/m²/dia) por 28 dias, com mais cinco dias de doses decrescentes até a retirada completa, durante a fase de indução da remissão. Depois, na fase de consolidação, em três cursos de sete dias, e na fase de manutenção em sete ciclos de sete dias, resultando em pelo menos 98 dias de uso GC durante todo o tratamento, totalizando aproximadamente: Prednisona 4g/m² e Dexametasona 600 mg/m² (BRANDALISE et al., 2010). Infelizmente, o uso de GC em doses tão altas não é isento de consequências. Quanto mais se depende dos GC para aumentar a sobrevida, mais seus efeitos colaterais se mostram evidentes (YAMASHITA et al., 2010).

2.2 Glicocorticoides

Os GC são uma classe de drogas anti-inflamatórias cujos efeitos colaterais podem incluir ganho de peso, retardo no crescimento, redução da densidade mineral óssea, osteoporose e susceptibilidade a infecções secundárias à imunossupressão (ALJEBAB; CHOONARA; CONROY, 2016). Entre as alterações oftalmológicas, podemos citar o risco de o paciente desenvolver catarata subcapsular posterior, visão turva, miopia aguda, hemorragia subconjuntival e retiniana, infecções oportunistas, olho seco, diplopia, modificações na curvatura corneana e nas fibras nervosas da retina (AL-TWEIGERI; NABHOLTZ; MACKEY, 1996). Em estudo de coorte recente, Mendonça e colaboradores demonstraram uma taxa de manifestações oculares de 32,7% em pacientes com LLA, com destaque para a HO como a oftalmopatia mais prevalente, 61,1% (MENDONÇA et al., 2019).

É sabido, contudo, que indivíduos diferentes podem apresentar respostas diferentes a um mesmo GC, utilizando exatamente a mesma dose e a mesma via de apresentação, conforme foi demonstrado em estudo com GC tópico de Armaly, em 1965, o qual resultou em uma classificação ainda usada hoje (ARMALY, 1965). Segundo ele, haveriam três níveis de respondedores ao GC segundo o aumento da PIO em um curso de 4 semanas: o baixo (aumentos < 6 mmHg), o intermediário (entre 6 e 15 mmHg), e o elevado (acima de 15 mmHg). É estimado que 30% da população esteja no grupo intermediário, e 5% no grupo elevado (RELIEF; RHEE, 2006).

Outra classificação conhecida, é a de Becker, também de 1965, que estratificou a resposta ao GC tópico em três grupos de resposta a depender da homozigose ou heterozigose de cada grupo. Para tal, em um curso de 6 semanas, aplicou betametasona tópica em um dos olhos de uma amostra heterogênea, sendo: pacientes com glaucoma de ângulo aberto e pressão normal, filhos de pais com glaucoma de ângulo aberto, pacientes com suspeita de glaucoma e um grupo sem alterações glaucomatosas. Segundo sua classificação, os baixos respondedores apresentariam pico de PIO <20 mmHg; os intermediários com pico entre 20 a 31 mmHg e os alto respondedores com pico > 31 mmHg (BECKER, 1965).

Nesse ponto, faz-se necessário enfatizar que a resposta oftalmológica aos GC é bem diferente a depender do tipo de administração. A resposta mais dramática aos GC ocorre quando do uso de injeções perioculares e intravítreas, devido a sua duração mais prolongada, seguido da administração tópica no olho ou na pele da pálpebra, da administração sistêmica e, por fim, das administrações intranasais, menos expressivas (PHULKE et al., 2017). A importância disso recai na interpretação da literatura científica disponível hoje, que trata predominantemente da resposta aos GC tópicos, especialmente nas conjuntivites atópicas, devido à sua elevada prevalência, e nas uveítes (NUYEN; WEINREB; ROBBINS, 2017).

Sabe-se ainda que o tipo de GC usado também influencia na resposta da PIO. A dexametasona tem uma maior relação com HO, seguida da prednisona, ambos GC mais antigos, e dos GC não-adrenais mais recentes como rimexolona, etabonato de loteprednol, fluorometolona e medrisona (PHULKE et al., 2017). Tais comparações, no entanto, foram feitas com apresentações tópicas, o que limita nossas conclusões a respeito do uso sistêmico dessas drogas (NUYEN; WEINREB; ROBBINS, 2017). Sobre o uso sistêmico, a dexametasona parece ter um melhor desempenho na LLA, com melhor penetração no sistema nervoso central, com maior taxa de sobrevivência livre de doença, porém com mais efeitos colaterais sistêmicos. Nesses estudos, no entanto, não foram avaliados os efeitos oculares desses GC, reforçando a escassez na literatura sobre o tema (INABA; PUI, 2010).

Não só a via de administração e o tipo de GC parecem estar relacionados a essa diferença na resposta individual aos GC, mas alguns fatores de risco. Entre eles, podemos citar a história pessoal e familiar de glaucoma, crianças, idosos, alta miopia, doença do tecido conectivo, diabetes mellitus tipo I, história de uveíte (BEVERSTOCK; KELLY, 2019; RELIEF; RHEE, 2006). Sobre a idade, fala-se da imaturidade das estruturas do ângulo ocular e câmara anterior até os 8 anos (REMÉ; LALIVE D'EPINAY, 1981), o que as levaria a uma resposta mais severa e rápida aos GC que em adultos (LAM et al., 2018; NUYEN; WEINREB; ROBBINS, 2017).

Parte dessa resposta diversa aos GC pode ser explicada pelo polimorfismo no gene regulador do GC (GR NR3C1), e eventuais diferenças na sua expressão. É sabido que o GC, através da variante alfa do receptor ($GR\alpha$), contido principalmente na malha trabecular, induz a efeitos como acumulação de material amorfo na camada endotelial do canal de Schelemm, aumento do tamanho das traves trabeculares e redução do espaço intertrabecular, assim como aumento a resistência à drenagem do humor aquoso (NG et al., 2008). No entanto, mais recentemente descobriu-se o papel da variante beta, o $GR\beta$, com uma atividade dominante negativa sobre o receptor $GR\alpha$, protegendo dos efeitos desencadeados pelo GC em pessoas com maior expressão desse receptor (ZHANG et al., 2007).

Adicionalmente, muitos outros efeitos do GC foram descritos em nível celular, como redução da fagocitose das células trabeculares com acúmulo de debris no sistema de drenagem, e alterações na composição da matriz extracelular (CLARK; WORDINGER, 2009; FRILING et al., 2003).

O que se sabe hoje é que a HO relacionada aos GC envolve a expressão de diversas variantes gênicas que apenas recentemente vem sido desvendadas através de estudos genômicos. Nesse sentido, dois genes foram recentemente implicados nesse processo, o HCG22 e o GPR158, emergindo como possíveis futuros alvos farmacológicos, especialmente nos casos refratários ao tratamento, e até terapia de gênica (FINI et al., 2017).

2.3 Hipertensão Ocular

O glaucoma é uma doença do nervo óptico que vai além da mera HO. Seu diagnóstico em crianças envolve a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: PIO > 21 mmHg em aferições repetidas; aumento progressivo da escavação do disco óptico, assimetria no disco ou afilamento da rima; alterações corneanas tais como estrias de Haab ou diâmetro corneano ≥ 11 mm em neonatos, > 12 mm em menores de um ano e > 13 mm em qualquer idade; miopia progressiva ou mudanças na miopia associado com aumento das dimensões do olho acima da

curva de crescimento; defeito do campo visual consistente com neuropatia óptica glaucomatosa (SENTHIL et al., 2019). Note, portanto, que pode haver glaucoma sem HO, porém, curiosamente, as bases atuais do tratamento antiglaucomatoso se apoiam na redução da PIO, independente de haver ou não HO.

O glaucoma pode ser classificado em dois grandes grupos: o primário e o secundário. Este, por sua vez, possui diferentes etiologias e pode ser associado a anomalias oculares, a doenças/síndromes sistêmicas, a cirurgia de catarata congênita e a condições adquiridas (traumático, uso de GC, uveíte). O glaucoma induzido por GC é a causa mais comum de glaucoma adquirido, podendo corresponder a até 14% dos pacientes com essa patologia do nervo óptico (SENTHIL et al., 2019).

A relação entre HO relacionada a esteroides foi primeiro descrita em 1950, por McLean (MCLEAN, 1950) e hoje é uma entidade bem documentada, complexa, que responde de forma diferente, a depender do tipo de GC, forma de administração, duração do tratamento e outros fatores de risco, mas que em última análise irá resultar em redução da drenagem do humor aquoso com subsequente aumento da PIO (AL HANAINEH et al., 2018; BADRIYAH; IRFANI; RAKHMILLA, 2015; BEVERSTOCK; KELLY, 2019; NG et al., 2000).

A história natural da doença envolve inicialmente HO isolada, geralmente assintomática, que progride para dano neuronal (glaucoma propriamente dito) e, por fim, perda de visão que pode ser incapacitante (SPAETH; MONTEIRO DE BARROS; FUDEMBERG, 2009). O glaucoma cortisonico é uma causa de glaucoma de ângulo aberto iatrogênico e, em uma minoria dos casos, pode ocorrer mesmo quando a terapia com corticoide é descontinuada e a PIO normalizada (ANG et al., 2012; SIHOTA et al., 2008).

Ainda assim, em um estudo com corticoide tópico, até 80% dos casos normalizaram a PIO apenas com a cessação do GC associada a medicações antiglaucomatosas (KAUR et al., 2016). Em casos refratários, quando a HO se mantém mesmo com a dose máxima de medicação antiglaucomatosa tópica e oral, e há aumento da escavação do nervo óptico e/ou redução do campo visual associado, pode-se indicar cirurgia terapêutica, como a trabeculotomia, com ou sem inserção de dispositivo de drenagem (KAUR et al., 2016; SIHOTA et al., 2008). Esses casos, no entanto, são ainda menos frequentes com o uso de GC sistêmico. Vale ressaltar que uma particularidade da LLA é que não é possível a suspensão da medicação, já que é um remédio chave na remissão da doença que, se não controlada, leva o paciente a óbito.

De modo geral, as crianças são assintomáticas na grande maioria dos casos (LAM et al., 2005; THAM et al., 2004), e mesmo apresentando sintomas nos estágios mais avançados elas podem não ser capazes de comunicar, de forma adequada, o que estão sentindo (AL

HANAINEH et al., 2018). Os poucos relatos de crianças sintomáticas se referem a aumentos da PIO muito drásticos (50 mmHg) ou muito rápidos, com sintomas desproporcionais à gravidade do quadro, como halos, cefaleia, redução da acuidade (FITZGERALD et al., 2012). É, portanto, uma doença silenciosa, com um potencial de perda irreversível da visão e um impacto inestimável da qualidade de vida dessas crianças (BEVERSTOCK; KELLY, 2019; YAMASHITA et al., 2010).

Poucos estudos foram publicados especificamente relacionando HO em pacientes pediátricos tratados para LLA e apenas um deles, versão inicial do trabalho do nosso grupo de pesquisa, foi elaborado de maneira sistemática e prospectiva (MENDONÇA et al., 2014). Além deste, ao nosso conhecimento, os únicos estudos que tratam especificamente dessa população são dois relatos de casos e uma série de casos (PILBEAM; SALVI; HAYANI, 2012; THAM et al., 2004; YAMASHITA et al., 2010),

A LLA é uma doença com potencial elevado de cura e que compromete, principalmente, indivíduos jovens com elevada expectativa de vida. As altas doses de GC usadas no tratamento são um perigo silencioso, uma vez que possuem alta associação com a HO, com curso quase sempre assintomático, que em última análise pode resultar em perda irreversível da visão, sentido esse fundamental na qualidade de vida de qualquer indivíduo. Este estudo objetivou traçar uma análise do perfil da PIO em pacientes com LLA tratados com altas doses de GC sistêmico, com uma análise temporal e de fatores de risco, pois só com o melhor entendimento dessa patologia, pode-se encontrar a melhor estratégia para preveni-la.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a pressão intraocular em pacientes com leucemia linfóide aguda em uso de glicocorticoides.

3.2 Objetivos Específicos

- 3.2.1 Caracterizar a PIO quantitativamente;
- 3.2.2 Delinear a evolução temporal dos valores da PIO;
- 3.2.3 Caracterizar o nível de resposta aos GC da população estudada;
- 3.2.4 Identificar possíveis fatores de risco que possam contribuir para as variações de PIO e para resposta individual aos GC;
- 3.2.5 Identificar se há a possibilidade de prever a HO através de dados da primeira consulta, como PIO D0, idade, infiltração do líquido cefalorraquidiano (LCR), IMF e sexo.
- 3.2.6 Identificar se a PIO pode ser usada como fator prognóstico em termos de infiltração do LCR e mortalidade;

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Modelo do Estudo

Estudo individuado, observacional, longitudinal, prospectivo, analítico, do tipo coorte.

4.2 Local

O estudo foi realizado no período de 01 de janeiro de 2013 a 30 de dezembro de 2017, no Centro de Oncologia Dr. Oswaldo Leite (serviço público especializado em oncologia pediátrica do estado de Sergipe, região nordeste do Brasil).

4.3 População

Esse estudo envolveu crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA. Os pacientes elegíveis foram incluídos, consecutivamente, após confirmação cito-histopatológica do diagnóstico e após a anuência do responsável. Nesse caso, o protocolo de tratamento utilizado é o do GBTLI-99.

4.3.1 Tamanho Amostral

O tamanho da amostra foi calculado, levando-se em consideração um estudo piloto com os 15 primeiros pacientes, entre os quais foi observada proporção de 26,67% de HO. Levou-se em consideração ainda o tipo de estudo (coorte), a prevalência de HO na população não exposta como 3,5% (ESPINOSA M et al., 2018), nível de significância de 5% e poder do teste de 80%. O cálculo foi efetuado com o auxílio da calculadora online *EpiTools Epidemiological Calculators* desenvolvida pela Ausvet Pty Ltd. (SERGEANT, 2019). O tamanho da amostra calculado foi de 34 pacientes.

4.4 Considerações Éticas

O projeto possui aprovação do comitê de ética em pesquisa, envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP-UFS), sob parecer número 214.759 (ANEXO A). Foi obtido o termo de consentimento livre e assistido (APÊNDICE A) assinado pelos pais ou responsáveis legais dos pacientes, os quais aceitaram voluntariamente participar na pesquisa, em conformidade com as disposições da Declaração de Helsinki.

4.5 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes cujo diagnóstico de LLA foi feito por imunofenotipagem (IMF) de amostra de medula óssea ou sangue periférico, e que preencheram todos os seguintes critérios: aferição da PIO no D0; idade inferior a 19 anos; ausência de tratamento quimioterápico anterior; ausência de patologia ocular prévia e não utilização de GC sistêmico nos seis meses que antecederam o diagnóstico.

4.6 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra os pacientes que não permitiram a realização do exame oftalmológico.

4.7 Avaliação da PIO

O exame foi realizado por um único médico oftalmologista (C.Q.M.) e consistiu aferição da PIO antes do início do tratamento (D0), no oitavo dia após a admissão (D8), ao final da fase de indução da remissão, que corresponde a 28 dias de tratamento (D28) e ao final dos seis primeiros meses de tratamento (D6m). Foi utilizado o tonômetro de aplanção com aparelho tipo Perkins, após anestesia local com colírio de proparacaína a 0,5% e corante de fluoresceína. Foi considerada compatível com HO as medidas de PIO acima de 21 mmHg e tais pacientes foram tratados com colírio tópico de Maleato de Timolol 6,8mg/ml e Brizolamida 10mg/ml (Azorga ®).

4.8 Avaliação da Resposta aos GC

Os pacientes foram ainda categorizados quanto à classificação de Armaly, de acordo com o nível de resposta aos GC: baixo respondedor, se aumentos < 6 mmHg; o intermediário, se aumentos entre 6 e 15 mmHg; e o alto respondedor, se aumentos acima de 15 mmHg (ARMALY, 1965), com base na PIO do D8.

4.9 Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram testadas para normalidade, usando o teste de Shapiro-Wilk e reportadas em média, desvio padrão com intervalo de confiança (IC) de 95% e amplitude, ou em forma de *boxplot*, com mediana, quartis e amplitude.

Variáveis categóricas foram descritas em frequências absolutas e relativas, e foram testadas para associação usando o teste do chi-quadrado e pós-teste Cramer-V para força da relação, sendo que um valor $< 0,20$ foi considerado com fraco, entre 0,2 e 0,3 como moderado, de 0,3 a 0,5 como forte e acima disso como associação muito forte ou possível redundância (as duas variáveis estariam medindo o mesmo conceito). Feita ainda a correção de continuidade, devido ao baixo N observado para algumas variáveis.

Variáveis dicotômicas (óbito, $\text{PIO} \geq 21$ e infiltração do LCR) foram analisadas através de modelo de regressão logística binomial, para predição de efeito.

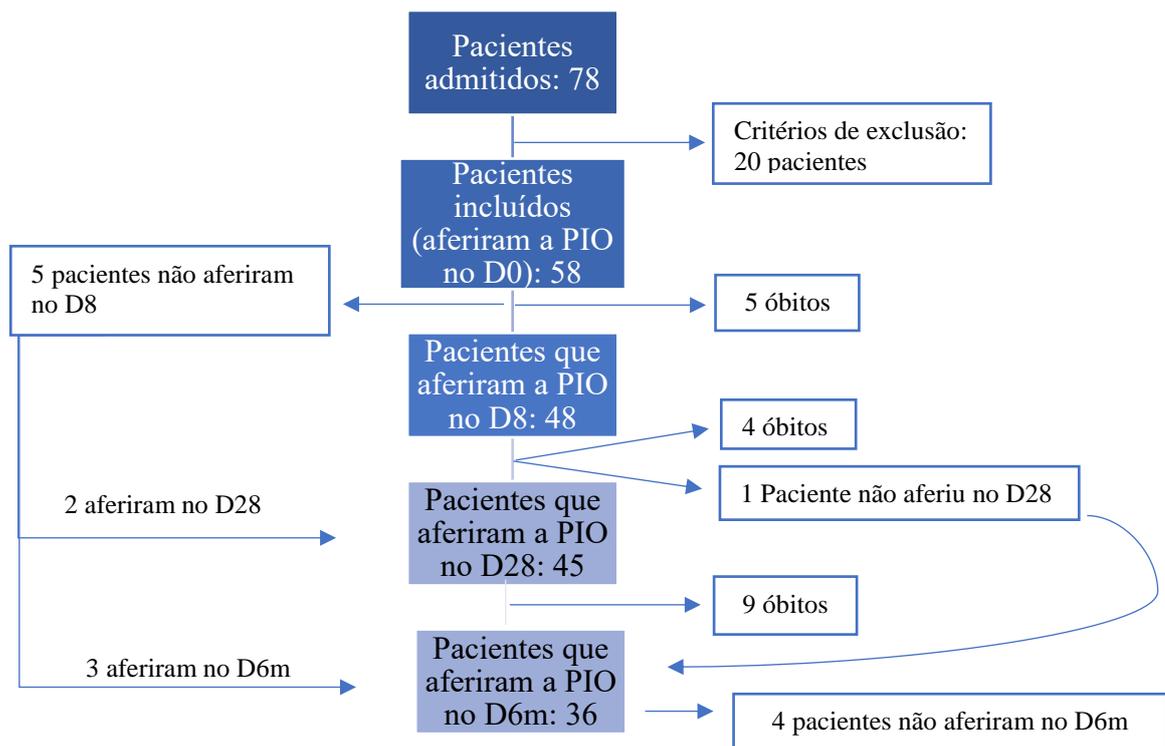
Variáveis quantitativas foram comparadas de diferentes formas. Se apenas duas variáveis pareadas, foi utilizado o teste Wilcoxon. Se duas variáveis independentes, o teste de Mann-Whitney. Se comparações múltiplas pareadas, foi utilizado o teste de Friedman, com pós-teste de Conover (para identificar entre quais variáveis ocorreu a diferença estatística), corrigido por Bonferroni (por se tratar de um teste de comparações múltiplas), com análise de efeito *eta-squared*, sendo que um valor entre 0,01 e 0,06 foi considerado um pequeno efeito; entre 0,06 e 0,14, um efeito moderado e acima ou igual à 0,14 como um grande efeito.

Foi calculado ainda o risco relativo, com intervalo de confiança de 95%. Como as medidas da PIO do olho esquerdo e direito apresentavam alta correlação ($r^2 = 0,943$), foi utilizada a média entre as duas medidas nos cálculos estatísticos. Foi considerado significativo o $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Dos 78 pacientes admitidos no serviço nesse período, 58 preencheram os critérios de inclusão. Destes, 18 pacientes (31,0%) foram a óbito antes de completar os 6 meses de seguimento. Um total de 30 pacientes apresentaram todas aferições entre o D0 e D6m.

Alguns pacientes perderam o dia de algumas aferições e retornaram na consulta da seguinte, na tentativa de recuperar o seguimento. Tais PIOs foram registradas e incorporadas em algumas análises. Dois dos cinco pacientes que não aferiram no D8, o fizeram no D28 e D6m, e três aferiram apenas no D6m; um dos pacientes que não aferiu no D28, aferiu no D6m, totalizando 58 aferições no D0, 48 no D8, 45 no D28 e 36 no D6m, conforme representado no fluxograma da figura 1.



PIO = pressão intraocular

Figura 1. Fluxograma mostrando a distribuição dos pacientes incluídos na coorte nos diferentes momentos: no início do tratamento (D0), no oitavo dia (D8), no 28º dia (D28) e ao fim de seis meses (D6m).

A idade variou de 1,4 a 19,2 anos (média = $8,9 \pm 1,3$). Dos 58 pacientes incluídos, 10 (17,2%) apresentaram HO, sendo oito (13,8%) deles no D8 e dois no D28 (3,4%). Todos pacientes foram devidamente tratados com medicação antiglaucomatosa, com boa resposta à

medicação: todos pacientes que tiveram HO no D8 já apresentavam a PIO controlada no D28 e mantiveram-se controlados nas aferições do D6m, bem como os pacientes do D28. Tais pacientes foram caracterizados quanto ao sexo, à faixa etária, infiltração do LCR, IMF e óbito (Tabela 1)

Tabela 1. Comparação entre pacientes com PIO normal e alterada quanto a diferentes variáveis.

VARIÁVEIS	TOTAL (%)	PIO ≥ 21 mmHg (%)	PIO < 21 mmHg (%)	Valor p* (Cramer-V)
Sexo				
Feminino	28 (48,3)	4 (6,9)	24 (41,4)	0,820 (0,565)
Masculino	30 (51,7)	6 (10,3)	24 (41,4)	
Faixa etária				
≥ 9 anos	35 (60,3)	6 (10,3)	29 (50,0)	1,000 (0,980)
< 9 anos	23 (39,7)	4 (6,9)	19 (32,8)	
LCR				
Infiltrado	14 (24,1)	1 (1,7)	13 (22,4)	0,458 (0,251)
Não-infiltrado	44 (75,9)	9 (15,5)	35 (60,4)	
IMF				
Células B	52 (89,7)	9 (15,5)	43 (74,2)	1,000 (0,969)
Células T	6 (10,3)	1 (1,7)	5 (8,6)	
Óbitos				
Sim	18 (31,0)	2 (3,4)	16 (27,6)	0,650 (0,407)
Não	48 (69,0)	8 (13,8)	32 (55,2)	
TOTAL	58 (100,0)	10 (17,2)	48 (82,8)	

*Qui-quadrado, com V-de Cramer para força da associação

PIO = Pressão Intraocular; IMF = Imunofenotipagem; LCR = Líquido cefalorraquidiano

Sobre a resposta aos GC, de 48 pacientes, 7 (14,6%) foram considerados respondedores intermediários, com PIO máxima média de 22,9 mmHg ($\pm 2,1$, 20-26 mmHg) *versus* PIO máxima média de 17,3 mmHg ($\pm 0,7$, 13-21 mmHg) nos pacientes não respondedores ($p < 0,001$). Não obtivemos altos respondedores em nossa amostra. Entre os respondedores intermediários, todos evoluíram com HO propriamente dita, em contraste com 3 pacientes dos não respondedores. Foi testada a associação entre diferentes variáveis e a resposta aos GC, porém não foi encontrada associação (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre pacientes respondedores e não-respondedores quanto a diferentes variáveis.

VARIÁVEIS	Respondedores Intermediários* (%)	Não-Respondedores (%)	Valor p** (Cramer-V)
Sexo			
Feminino	2 (4,2)	17 (35,4)	0,821 (0,519)
Masculino	5 (10,4)	24 (50,0)	
Faixa etária			
≥ 9 anos	5 (10,4)	22 (45,8)	0,643 (0,381)
< 9 anos	2 (4,2)	19 (39,6)	
LCR			
Infiltrado	0 (0,0)	11 (22,9)	0,283 (0,119)
Não-infiltrado	7 (14,6)	30 (77,1)	
IMF			
Células B	6 (12,5)	36 (75,0)	1,000 (0,877)
Células T	1 (2,1)	5 (10,4)	
Óbitos			
Sim	1 (2,1)	12 (25,0)	0,716 (0,410)
Não	6 (12,5)	29 (60,4)	
TOTAL	7 (14,6)	48 (85,4)	

*Não obtivemos altos respondedores em nossa amostra

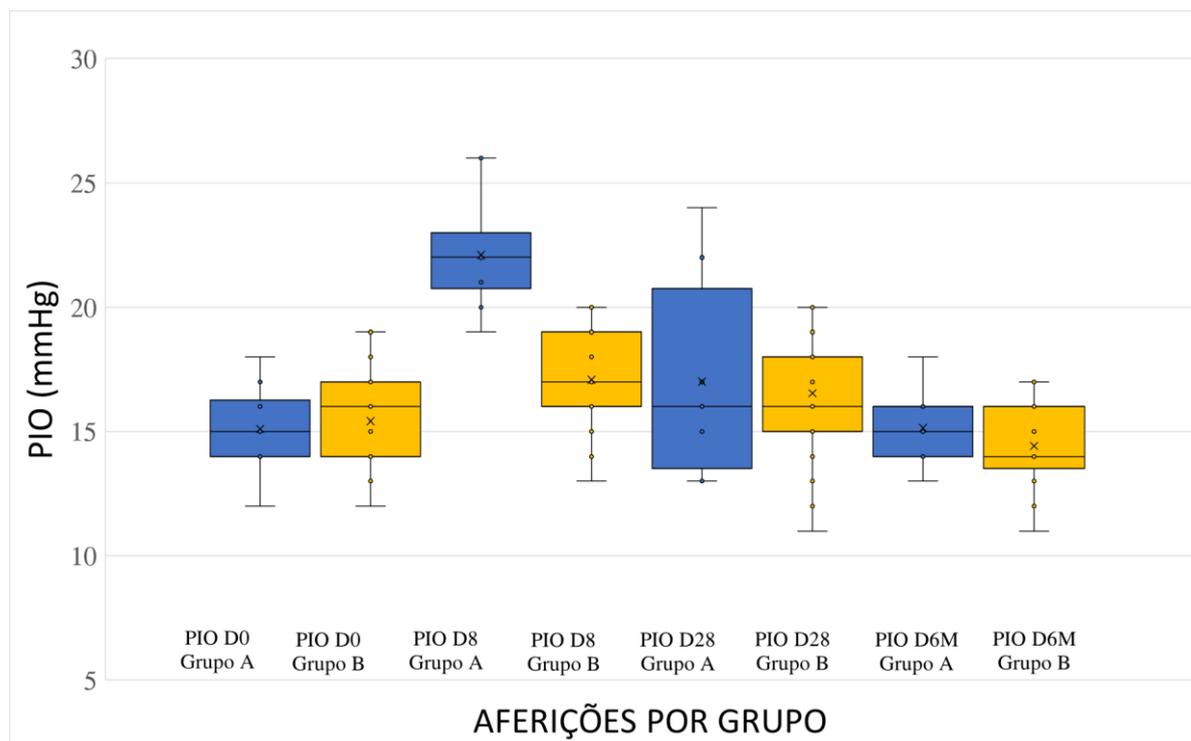
** Qui-quadrado, com V-de Cramer para força da associação

PIO = Pressão Intraocular; IMF = Imunofenotipagem; LCR = Líquido cefalorraquidiano

Foi calculado o risco relativo para HO e sensibilidade aumentada ao GC, usando as variáveis sexo, faixa etária, IMF, óbito e infiltração do LCR, e não foi observado risco significativo para nenhum dos fatores estudados (tabela 3).

Tabela 3. Risco relativo para HO e Sensibilidade aumentada ao GC

	HO		Sensibilidade ao GC	
	RR	CI 95%	RR	IC 95%
Sexo	0,714	0,225 – 2,268	0,611	0,132 – 2,832
Faixa Etária	0,986	0,312 – 3,115	1,944	0,418 – 9,047
Imunofenotipagem	1,038	0,158 – 6,841	0,857	0,124 – 5,944
Infiltração do LCR	0,349	0,048 - 2,520	-	-



D0 = início do tratamento; D8 = oitavo dia do tratamento; D28 = 28º dia do tratamento; D6m = após 6 meses do início do tratamento; PIO = pressão intraocular

Figura 2. *Boxplot* mostrando a distribuição da PIO (mmHg) no período de 6 meses, comparando o comportamento da PIO dos pacientes que não apresentaram HO (Grupo A) e dos que apresentaram HO em algum momento do seguimento de 6 meses (Grupo B).

Foi feita uma regressão logística para prever mortalidade, baseada no valor da PIO no D0, no D8, no D28, na variação da PIO, na idade e no sexo, que não se mostrou significativa ($p=0,346$). Mais detalhes da análise descritos na tabela 3.

Avaliou-se a possibilidade de prever infiltração do LCR, através das mesmas variáveis acima, resultando em modelo não significativo ($p = 0,384$), descrito na tabela 3. Devido à significância limítrofe, a variável “PIO média do D8” foi isolada em outra regressão logística, na qual se obteve modelo significativo ($p=0,009$) capaz de explicar 19,3% da variância na infiltração do LCR (Nagelkerke R^2) e classificar corretamente 74% dos casos. Para cada aumento em uma unidade na média da PIO, no D8 ($B = 0,392$, $EP = 0,173$, $p = 0,023$), aumenta-se a chance de infiltração do LCR em 1,48 vezes ($IC\ 95\% = 1,055-2,078$).

Por fim, tentou-se prever a $PIO \geq 21\text{mmHg}$, através de regressão logística, por meio das seguintes variáveis quantitativas PIO D0 e idade, e das variáveis qualitativas, infiltração do LCR, IMF e sexo. O modelo não retornou significativo, com $p= 0,728$, com mais detalhes descritos na tabela 3.

Tabela 4. Regressão logística prevendo a probabilidade de óbito, infiltração do LCR e hipertensão ocular segundo diferentes variáveis.

	B	E.P.	Wald	gl	Sig.	Odds Ratio	95% I.C. para Odds Ratio		
							Inferior	Superior	
Óbito	Sexo	,623	1,093	,325	1	,569	1,864	,219	15,881
	PIO D0	,148	,321	,211	1	,646	1,159	,618	2,174
	PIO D8	-,465	,355	1,715	1	,190	,628	,313	1,260
	PIO D28	-,147	,212	,480	1	,488	,863	,570	1,308
	Variação PIO	,545	,349	2,441	1	,118	1,724	,871	3,415
	Idade	-,257	,104	6,064	1	,014	,774	,631	,949
	Constante	9,763	5,871	2,765	1	,096	17371,972		
Infiltração LCR	Sexo	-,344	,946	,132	1	,716	,709	,111	4,527
	PIO D0	-,186	,276	,455	1	,500	,830	,483	1,426
	PIO D8	,543	,286	3,589	1	,058	1,720	,981	3,016
	PIO D28	,058	,183	,110	1	,752	1,060	,740	1,516
	Variação PIO	-,183	,245	,556	1	,456	,833	,516	1,346
	Idade	,008	,079	,010	1	,920	1,008	,814	1,176
	Constante	-4,915	5,317	,854	1	,355	,007		
Hipertensão Ocular	PIO D0	,200	,224	,803	1	,370	1,222	,788	1,895
	Idade	,045	,075	,361	1	,548	1,046	,903	1,212
	Sexo	-,322	,739	,190	1	,663	,725	,170	3,087
	IMF	-,512	1,323	,150	1	,699	,599	,045	8,016
	Infiltração do LCR	-1,240	1,119	1,228	1	,268	,289	,032	2,594
	Constante	1,506	3,885	,150	1	,698	4,509		

D0 = início do tratamento; D8 = 8º dia do tratamento; D28 = 28º dia do tratamento; PIO = Pressão Intraocular; IMF = Imunofenotipagem; LCR = Líquido cefalorraquidiano, CI = intervalo de confiança, SIG = significância estatísticas; EP = erro padrão; gl = graus de liberdade;

6 DISCUSSÃO

A HO já foi identificada em outros estudos como a principal manifestação ocular nos pacientes com LLA (MENDONCA et al., 2019). Em nosso trabalho, foi encontrada uma incidência de HO de 17,2%, próxima ao descrito na literatura, como no trabalho com 54 crianças com doença inflamatória intestinal com uma taxa de HO de 22,2% (TRIPATHI et al., 1992) ou como no trabalho de Hayasaka e colaboradores, com 45 crianças com síndrome nefrótica apresentando 20% de HO (HAYASAKA; HAYASAKA; MATSUKURA, 2006). Tal similaridade possivelmente se deve ao fato de todos esses trabalhos tratarem de crianças em uso de GC sistêmico em altas doses. Em contraste, os pacientes que necessitam de GC tópico, com efeito sabidamente mais potente sobre a PIO, as taxas de HO podem chegar a valores tão altos como 41,8% (HERBERT et al., 2004).

Quanto à resposta aos GC, 7 pacientes (14,6%) foram considerados respondedores intermediários e não tivemos casos de altos respondedores. Todos os respondedores evoluíram efetivamente com HO. Essa taxa foi menor do que o descrito na literatura em condições semelhantes, que encontraram taxas de 31,6% (TRIPATHI et al., 1992), porém é preciso levar em consideração que nossos pacientes foram classificados quanto à resposta aos GC no D8, reduzindo em 20 dias a possibilidade de a PIO continuar progredindo. Por outro lado, se avaliássemos a resposta aos GC no D28, conforme a classificação de Armaly, subestimariamos o nível de resposta, uma vez que os pacientes que apresentaram HO no D8, chegariam no D28 com a PIO farmacologicamente controlada e seriam falsamente classificados como não-respondedores.

Oito dos dez casos de HO ocorreram no D8, com uma semana da introdução de altas doses de GC. Tal fato deve nos alertar que o período crítico parece ser o D8, quando os aumentos de PIO começam a ocorrer e as mudanças na PIO são estatisticamente significativas quando comparadas às outras datas de aferição. Notemos, contudo, que ainda assim não podemos descartar as aferições no D28, uma vez que novos casos de HO foram também identificados nesse dia. É preciso ressaltar ainda que os nossos pacientes diagnosticados precocemente com HO no D8 foram prontamente tratados com terapia antiglaucomatosa a partir do diagnóstico da elevação patológica da PIO, fato que pode fornecer explicação plausível para os achados de reduzidos casos de HO no D28, contrariando a literatura e ainda explicar a maior variabilidade nos valores da PIO nesse dia. Não houve diferença estatística entre a PIO do D0 e do D6m, ressaltando sua tendência à normalização, seja devido ao tratamento específico, seja pela cessação dos GC.

O tempo médio para se atingir a PIO máxima foi de $12,0 \pm 2,6$ dias. Essa evolução é próxima ao encontrado por Kawaguchi e colaboradores, que também usaram GC sistêmico, com tempo médio de 9 dias e intervalo de 5-31 dias (KAWAGUCHI et al., 2014). Em outros trabalhos com GC tópico, o intervalo descrito não diverge muito, como em Lam e colaboradores que descreveram um tempo médio de $13,7 \pm 8,0$ dias (intervalo de 1–27 dias) para se atingir a PIO máxima (LAM et al., 2005) ou em Ng e colaboradores, com tempo médio de $14,1 \pm 7,2$ dias (NG et al., 2000); Note um estreitamento na nossa margem de dias do intervalo de confiança que pode ser explicada pelo tratamento medicamentoso dos casos de HO no D8.

Apesar de haver na literatura uma relação entre faixa etária e resposta exacerbada ao GC (BADRIYAH; IRFANI; RAKHMILLA, 2015; LAM et al., 2005), embasada pela teoria imaturidade das estruturas do ângulo ocular e câmara anterior até os 8 anos (REMÉ; LALIVE D'EPINAY, 1981), esse efeito não foi observado em nossa amostra, talvez devido à diferença na doença subjacente nos diferentes estudos, e conseqüentemente, diferença no tratamento. Em ambos trabalhos a amostra foi de pacientes com conjuntivite atópica sazonal, enquanto no nosso e em outro com o mesmo achado, os pacientes não haviam utilizado GC tópico (KAWAGUCHI et al., 2014). Não houve também relação entre a HO e o sexo, concordante com o já descrito em outros trabalhos (KAWAGUCHI et al., 2014; NUYEN; WEINREB; ROBBINS, 2017).

Procuramos, ainda, relação entre HO e resposta aos GC com infiltração do LCR, IMF e óbito, porém não encontramos relação estatisticamente significativa entre esses fatores. Do mesmo modo, não foi possível prever mortalidade, baseado apenas no período mais crítico de elevação da PIO (D8 e D28), PIO D0, variação da PIO, sexo, idade; tampouco, prever HO com o exame e os dados da admissão. No entanto, foi possível prever infiltração do LCR, através da PIO média do D8. Talvez a explicação para tal fato esteja na possibilidade de infiltração concomitante da malha trabecular por células neoplásicas, o que impediria a drenagem do humor aquoso culminando fatidicamente para a elevação da PIO, ou até mesmo como consequência de uma maior celularidade liquórica com aumento da pressão intracraniana, o que também poderia dificultar a drenagem do aquoso da câmara anterior. Estas hipóteses, contudo, são algo a ser investigado em estudos posteriores, com real significado e potenciais aplicabilidades clínicas ainda a serem elucidadas.

7 CONCLUSÃO

Observamos que as maiores médias da PIO ocorreram no D8, quando divergiram significativamente das aferições nos outros dias. Na análise temporal dos valores da PIO, observamos que o D8 parece ser o momento crítico para o aumento da PIO, quando ocorreram oito dos dez casos de HO. Porém dois casos ainda ocorreram no D28, resultado em uma taxa de HO de 17,2%. Nosso estudo sugere então um acompanhamento oftalmológico regular, direcionado para esse período em que esses pacientes estão mais susceptíveis à HO: antes do início do uso do GC, no D8 e no D28.

Quanto à resposta aos GC, em nossa população tivemos um quantitativo de respondedores intermediários dentro do esperado, com base na literatura científica, porém não tivemos altos respondedores, provavelmente devido ao tratamento precoce da HO, impedindo a PIO de continuar a subir. Todos os respondedores intermediários evoluíram com HO, o que chama atenção à importância dos fatores individuais no comportamento da PIO com relação aos GC.

No que concerne à hipótese de que a análise de características pré-tratamento poderia nos sugerir alguma relação que fosse capaz de identificar fatores de risco preditores de resposta com HO aos GC, não foram identificados fatores de risco relacionados às variações de PIO e à resposta individual aos GC, não parecendo que a resposta pressórica intraocular esteja relacionada a características como idade, sexo, infiltração do LCR, IMF e órbita. Além disso, não foi possível prever o risco de evolução para HO através de dados iniciais pré-tratamento do paciente, bem como através da PIO aferida no D0. Por fim, não foi possível usar a PIO como fator prognóstico em termos de infiltração do LCR e mortalidade.

Importante ressaltar, porém, que, como todo trabalho que envolve um seguimento prolongado, houve dificuldade em manter a fidelidade do paciente aos retornos agendados. Uma particularidade do nosso estudo foi – por ter sido realizado em um serviço de referência em oncologia na rede pública do Estado – a fragilidade econômica de muitos pacientes, um quantitativo considerável destes residindo em cidades do interior do Estado, alguns deles com dependência de transporte fornecido pelas ONGs locais ou prefeituras, inclusive para dar continuidade ao tratamento quimioterápico para a LLA. Neste sentido, quando a data do retorno para as aferições da PIO não coincidia com a data da quimioterapia, muito comumente os pacientes não despertavam o seu interesse, motivação ou disposição em dispender recursos para se deslocarem à capital sergipana apenas para a avaliação oftalmológica.

Outro importante entrave foi a dificuldade na aferição da PIO das crianças menores, que facilmente assustavam-se com o exame e não permitiam a aferição da PIO. Conquanto se tenha frequentemente recorrido a técnicas lúdicas para envolver esse seleto público, foi necessário excluir alguns desses pacientes da amostra por impossibilidade de aferição, não obstante os nossos esforços. Assim, ao fim, a nossa faixa etária ficou deslocada para um grupo com um pouco mais de idade, no qual as medições imprimiam uma maior facilidade técnica.

Em tempo, também foi assaz limitante o fato de não incluirmos em nossa análise a diferenciação entre o corticoide utilizado (prednisona e dexametasona) e a dose cumulativa de cada um. Há poucos artigos na literatura que trazem detalhes sobre essa diferença e acreditamos que a realização de tal distinção teria complementado bem nossa análise aqui apresentada.

Considerando o elevado potencial de cura da LLA na população pediátrica, seu aumento da expectativa de vida pós-doença e os efeitos colaterais – mormente os silenciosos danos intraoculares – exige futuros aprofundamentos e estudos para uma melhor compreensão dessa patologia, visando se encontrar a melhor estratégia para prevenção das perdas visuais GC induzida e, conseqüentemente, garantir uma melhor qualidade de vida e saúde para esta população, cada vez mais numerosa, de sobreviventes da LLA.

REFERÊNCIAS

- AL-TWEIGERI, T.; NABHOLTZ, J. M.; MACKEY, J. R. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. **Cancer**, [s. l.], v. 78, n. 7, p. 1359–1373, 1996.
- AL HANAINEH, A. T. et al. Steroid-induced ocular hypertension in the pediatric age group. **European Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 372–377, 2018. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1120672118757434>>
- ALJEBAB, F.; CHOONARA, I.; CONROY, S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. **Archives of Disease in Childhood**, [s. l.], v. 101, n. 4, p. 365–370, 2016.
- ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **The Lancet**, [s. l.], v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, 2018.
- ANG, M. et al. Steroid-induced ocular hypertension in Asian children with severe vernal keratoconjunctivitis. **Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)**, [s. l.], v. 6, p. 1253–8, 2012. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/steroid-induced-ocular-hypertension-in-asian-children-with-severe-vern-peer-reviewed-article-OPHTH>>
- ARMALY, M. F. Statistical Attributes Of The Steroid Hypertensive Response In The Clinically Normal Eye: The Demonstration Of Three Levels Of Response. **Investigative ophthalmology**, [s. l.], v. 4, p. 187–97, 1965. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14283012>>
- BADRIYAH, I. N.; IRFANI, I.; RAKHMILLA, L. E. Characteristics of Childhood Steroid-Induced Glaucoma patients in National Eye Center, Cicendo Eye Hospital, Bandung, Indonesia from 2007 to 2011. **Althea Medical Journal**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 346–351, 2015. Disponível em: <<http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/amj/article/view/558>>
- BECKER, B. INTRAOCULAR PRESSURE RESPONSE TO TOPICAL CORTICOSTEROIDS. **Investigative ophthalmology**, [s. l.], v. 4, p. 198–205, 1965. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14283013>>
- BEVERSTOCK, A.; KELLY, A. Severe acute ocular hypertension following pulsed methylprednisolone for juvenile idiopathic arthritis. **BMJ Case Reports**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. e229803, 2019. Disponível em: <<http://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2019-229803>>
- BRANDALISE, S. R. et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: Randomized trial from the Brazilian childhood cooperative group - Protocol ALL-99. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 28, n. 11, p. 1911–1918, 2010.
- CLARK, A. F.; WORDINGER, R. J. The role of steroids in outflow resistance. **Experimental Eye Research**, [s. l.], v. 88, n. 4, p. 752–759, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2008.10.004>>

ESPINOSA M, M. De et al. Juvenile glaucoma: Long-term development of ocular hypertension in children. **New Frontiers in Ophthalmology**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 1–4, 2018.

FINI, M. E. et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. **Progress in Retinal and Eye Research**, [s. l.], v. 56, p. 58–83, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.003>>

FITZGERALD, L. A. et al. Under pressure: an ocular complication of oral corticosteroid therapy. **BMJ Case Reports**, [s. l.], v. 2012, n. sep07 1, p. bcr2012006955–bcr2012006955, 2012. Disponível em: <<http://casereports.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bcr-2012-006955>>

FRILING, R. et al. Elevated intraocular pressure associated with steroid treatment for infantile spasms. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 110, n. 4, p. 831–834, 2003. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642002018900>>

HAYASAKA, Y.; HAYASAKA, S.; MATSUKURA, H. Ocular findings in Japanese children with nephrotic syndrome receiving prolonged corticosteroid therapy. **Ophthalmologica**, [s. l.], v. 220, n. 3, p. 181–185, 2006.

HERBERT, H. M. et al. Risk factors for elevated intraocular pressure in uveitis. **Journal of glaucoma**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 96–9, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15097253>>

INABA, H.; PUI, C.-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet. Oncology**, [s. l.], v. 11, n. 11, p. 1096–106, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947430>>

KANTARJIAN, H. M.; KEATING, M. J.; FREIREICH, E. J. Toward the potential cure of leukemias in the next decade. **Cancer**, [s. l.], v. 124, n. 22, p. 4301–4313, 2018.

KAUR, S. et al. Outcome of Ocular Steroid Hypertensive Response in Children. **Journal of Glaucoma**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 343–347, 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00061198-201604000-00002>>

KAWAGUCHI, E. et al. Early and frequent development of ocular hypertension in children with nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, [s. l.], v. 29, n. 11, p. 2165–2171, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00467-014-2848-x>>

LAM, C. et al. Case series of children with steroid-Induced glaucoma. **Malaysian family physician : the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 32–37, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30800232>>

LAM, D. S. C. et al. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 252–258, 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1442-9071.2005.01022.x>>

LINS, M. M. et al. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 64, n. 8, p. e26391, 2017.

Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.26391>>

MARCOUX, S. et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. **Pediatric Blood and Cancer**, [s. l.], v. 64, n. 6, p. 1–8, 2017.

MCLEAN, J. M. Use of ACTH and cortisone. **Trans Am Ophthalmol Soc**, [s. l.], v. 48, p. 293–296, 1950.

MENDONÇA, C. de Q. et al. Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: A five-year cohort study of pediatric patients. **Leukemia Research**, [s. l.], v. 76, n. October 2018, p. 24–28, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.11.017>>

MENDONÇA, C. Q. et al. Steroid-induced ocular hypertensive response in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and non-hodgkin lymphoma. **Pediatric Blood and Cancer**, [s. l.], v. 61, n. 11, p. 2083–2085, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pbc.25070>>

MIRANDA-FILHO, A. et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. **The Lancet Haematology**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. e14–e24, 2018. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30232-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30232-6)>

NG, J. S. . et al. Ocular hypertensive response to topical dexamethasone in children. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 107, n. 11, p. 2097–2100, 2000. Disponível em: <<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3341/kjo.2006.20.3.166>>

NG, P. C. et al. Transient increase in intraocular pressure during a dose-tapering regime of systemic dexamethasone in preterm infants. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 115, n. 5, p. e7-14, 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642008000262>>

NUYEN, B.; WEINREB, R. N.; ROBBINS, S. L. Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. **Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 1–6, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2016.09.026>>

PHULKE, S. et al. Steroid-induced Glaucoma: An avoidable irreversible blindness. **Journal of Current Glaucoma Practice**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 67–72, 2017.

PILBEAM, K.; SALVI, S.; HAYANI, A. Corticosteroid-Induced Glaucoma As A Complication Of Induction Therapy In A Child With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 58, n. 7, p. 1014–1097, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.24133>>

RELIEF, J. 3rd.; RHEE, D. J. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. **Current Opinion in Ophthalmology**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 228–234, 2006. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=16552251>>

REMÉ, C.; LALIVE D'EPINAY, S. Periods of development of the normal human chamber angle. **Documenta Ophthalmologica**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 241–268, 1981. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF00143888>>

SENTHIL, S. et al. Profile of childhood glaucoma at a tertiary center in South India. **Indian Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 67, n. 3, p. 358, 2019. Disponível em: <<http://www.ijo.in/text.asp?2019/67/3/358/252429>>

SERGEANT, E. **Epitools epidemiological calculators**, Ausvet Pty Ltd, 2019. Disponível em: <<http://epitools.ausvet.com.au>>

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: a cancer journal for clinicians**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 7–34, 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>>

SIHOTA, R. et al. Prospective, long-term evaluation of steroid-induced glaucoma. **Eye**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 26–30, 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/6702474>>

SPAETH, G. L.; MONTEIRO DE BARROS, D. S.; FUDEMBERG, S. J. Visual Loss Caused by Corticosteroid-Induced Glaucoma: How to Avoid It. **Retina**, [s. l.], v. 29, n. 8, p. 1057–1061, 2009. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00006982-200909000-00001>>

TALCOTT, K. E.; GARG, R. J.; GARG, S. J. Ophthalmic manifestations of leukemia. **Current Opinion in Ophthalmology**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 545–551, 2016. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00055735-201611000-00012>>

THAM, C. C. Y. et al. Intraocular pressure profile of a child on a systemic corticosteroid. **American Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 137, n. 1, p. 198–201, 2004. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939403008389>>

TRAMA, A. et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EURO CARE-5. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 896–906, 2016. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00162-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00162-5)>

TRIPATHI, R. C. et al. Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 102, n. 6, p. 1957–1961, 1992. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90319-T](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(92)90319-T)>

VIANA, S. S. et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. **Leukemia Research**, [s. l.], v. 39, n. 10, p. 1060–1065, 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212615303507>>

WARD, E. et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. **CA: a cancer journal for clinicians**, [s. l.], v. 64, n. 2, p. 83–103, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24488779>>

YAMASHITA, T. et al. Steroid-induced glaucoma in children with acute lymphoblastic leukemia: A possible complication. **Journal of Glaucoma**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 188–190, 2010.

ZHANG, X. et al. Dexamethasone inhibition of trabecular meshwork cell phagocytosis and its modulation by glucocorticoid receptor β . **Experimental Eye Research**, [s. l.], v. 84, n. 2, p. 275–284, 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483506003939>>

APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Sr(a) _____

Meu nome é Cristiano de Queiroz Mendonça, sou Médico Oftalmologista, aluno do doutorado em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Sergipe, tendo como orientadora no projeto de pesquisa a Professora Doutora Rosana Cipolotti.

Em virtude de poucos estudos sobre as alterações oftalmológicas e a alta prevalência dessa patologia no Brasil, fica evidente a necessidade de novas pesquisas para melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

Assim, através deste documento, estou solicitando ao Sr. (a) a liberação dos resultados dos exames que estão nos prontuários regularmente cadastrados no Ambulatório de Oncologia Pediátrica, bem como a solicitação para a realização de exame de medida da pressão intraocular por método não invasivo de Tonometria de Aplanção, com instilação de gotas de colírio com efeito anestésico e corante de Fluoresceína. A curvatura e elevação corneana por imagem obtida pelo aparelho Pentacam HR e a análise das fibras nervosas retinianas por aparelho de Tomógrafo de Coerência Óptica, sem contato direto ocular e posterior análise em programas específicos dos aparelhos. Garantindo-se que não haverá qualquer identificação do nome do (a) paciente, afirmo, desde já, que se trata de um trabalho de pesquisa e, como tal, a sua participação é voluntária, estando garantido o seu direito ao tratamento em qualquer situação. Além disso, mesmo concordando o (a) senhor (a) pode desistir a qualquer momento, sem prejuízo para o tratamento.

Em caso de dúvida entre em contato imediatamente conosco, nos ambulatórios onde costuma ser atendido, ou por um dos telefones anotados abaixo. Muito obrigado.

Responsável: _____ Data: _____

Dr. Cristiano de Queiroz Mendonça, Tel.: 981019901

Doutorando

Dra. Rosana Cipolotti, Tel.: 99811238

Orientadora

ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/UFS

Hospital Universitário / Universidade Federal de Sergipe

Parecer consubstanciado do CEP

Dados do projeto de pesquisa

Título Da Pesquisa: Comportamento da Pressão Ocular em Pacientes Pediátricos Tratados para Leucemia Linfoblástica Aguda e Linfoma Não Hodgkin

Pesquisador: Cristiano Mendonça

Área temática:

CAAE: 13317113.0.0000.5546

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal de Sergipe

Patrocinador principal: financiamento próprio

Dados do parecer número do parecer: 214.759

Data da relatoria: 01/03/2013

Apresentação do projeto:

Trata-se de estudo de pesquisa do tipo descritivo, observacional, longitudinal a ser realizado em crianças e adolescentes, ambos os sexos, na faixa etária entre 05 e 18 anos de idade, com diagnóstico de LLA r LNH, matriculados no Centro De Oncologia De Sergipe Dr. Oswaldo Leite como tratamento inicial. A inclusão se dará por confirmação cito-histopatológica do diagnóstico e consentimento do responsável. A amostra será de 50 pacientes por um período de 12 meses de coleta. Apresenta critérios de inclusão e critérios de exclusão.

Os dados obtidos serão armazenados em banco de dados padronizado. Os descritivos serão expressos em medidas de tendência central (média e desvio-padrão ou mediana). As comparações entre os grupos serão feitas pelos testes de proporções (qui-quadrado ou exato de Fisher) e de testes de médias (anova, teste t para amostras independentes ou pareadas) e análise

multivariada para $p > 0,05$.

Objetivo da pesquisa:

Objetivo primário: avaliar o comportamento da pressão intraocular em pacientes pediátricos portadores de neoplasias linfoproliferativas agudas tratados com glicocorticoides, nas diferentes fases do protocolo terapêutico.

Objetivo secundário: associar os achados com variáveis metabólicas relacionadas ao uso de glicocorticoides. Identificar eventuais interferências sobre a função visual.

Endereço: Rua Cláudio Batista S/No Bairro: Sanatório

Cep: 49.060-110; e-mail: cephu@ufs.br

UF: SE, município: Aracaju

Telefone: (79)2105-1805

Avaliação dos riscos e benefícios:

Os riscos foram considerados desprezíveis pelos pesquisadores, limitado ao desconforto da aplicação de colírio anestésico associado ao corante de fluoresceína. Considerado risco mínimo de infecção, semelhante à da instilação ocular de qualquer medicamento benefícios: diagnosticar e evitar quaisquer alterações visuais consequente a hipertensão ocular secundária ao tratamento para leucemia linfoblástica aguda e linfoma não Hodgkin

Comentários e considerações sobre a pesquisa:

O projeto de pesquisa apresenta delineamento adequado com base na literatura científica. Método, contempla o desenho de estudo em todos os seus aspectos, local de estudo, seleção da amostra, critérios de inclusão e exclusão, procedimentos da coleta de dados e seus respectivos instrumentos e, a análise estatística.

Cronograma adequado ao estudo. Orçamento, planilha identifica os custos da pesquisa e declara ser de responsabilidade dos pesquisadores apesar de seu custo bastante expressivo (R\$ 37.705,00), assim descrito: o grupo de pesquisa já possui os equipamentos Pentacam e Tomógrafo de Coerência Óptica, sendo os exames realizados sem custo adicional. Os exames

de glicemia fazem parte do protocolo de tratamento e são custeados pelo sus. O material de consumo será custeado pelos pesquisadores.

Considerações sobre os termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: preenchimento adequado pelo pesquisador e pela instituição proponente Núcleo De Pós-Graduação Em Medicina. Autorização do Centro De Oncologia De Sergipe Dr. Osvaldo Leite Do Hospital De Urgências De Sergipe, datada e assinada pelo responsável

TCLE atende o que determina a res 196/96/CNS: linguagem clara com as informações pertinentes, objetivos, riscos e benefícios, direito de desistir da participação sem prejuízo ao tratamento, o sigilo e o caráter de confiabilidade estão assegurados, contatos dos pesquisadores.

Recomendações:

Sugiro correção no TCLE identificar local para assinatura do responsável ou representante legal

Conclusões ou pendências e lista de inadequações:

TCLE identificar local para assinatura do responsável ou representante legal

Situação do parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Cláudio Batista S/No Bairro: Sanatório

Cep: 49.060-110; e-mail: cephu@ufs.br

UF: SE, município: Aracaju

Telefone: (79)2105-1805