



Universidade Estadual de Campinas

Faculdade de Ciências Médicas

Gabriel Ayub Lopes

**A medida da perfusão de retina-coroide por ressonância magnética no
fechamento angular primário agudo**

Campinas

2020

GABRIEL AYUB LOPES

**A MEDIDA DA PERFUSÃO DE RETINA-CORÓIDE POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA NO FECHAMENTO ANGULAR PRIMÁRIO AGUDO.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Vital Paulino Costa

Co-orientador: Prof. Dr. José Paulo Cabral de Vasconcelos

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO GABRIEL AYUB LOPES, ORIENTADO PELO PROF. DR. VITAL PAULINO COSTA E CO-ORIENTADO PELO PROF. DR. JOSÉ PAULO CABRAL DE VASCONCELOS

Campinas

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Ay96m Ayub, Gabriel, 1993-
A medida da perfusão de retina/coróide por ressonância magnética no fechamento angular primário agudo / Gabriel Ayub Lopes. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Vital Paulino Costa.
Coorientador: José Paulo Cabral de Vasconcelos.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Glaucoma de ângulo fechado. 2. Ressonância magnética. 3. Gadolínio. 4. Retina. 5. Perfusão. I. Costa, Vital Paulino, 1965-. II. Vasconcelos, José Paulo Cabral de. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Measurement of the retina/choroid complex perfusion with magnetic resonance imaging in eyes with acute primary angle-closure

Palavras-chave em inglês:

Angle-closure glaucoma

Magnetic resonance imaging

Gadolinium

Retina

Perfusion

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Vital Paulino Costa [Orientador]

Marcelo Jordão Lopes da Silva

Mônica de Cássia Alves de Paula

Data de defesa: 03-08-2020

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-2943-2803>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8814678912766560>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ALUNO: GABRIEL AYUB LOPES

ORIENTADOR: PROF. DR. VITAL PAULINO COSTA

COORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ PAULO CABRAL DE VASCONCELOS

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. VITAL PAULINO COSTA

2. PROF. DR. MÔNICA DE CÁSSIA ALVES DE PAULA

3. PROF. DR. MARCELO JORDÃO LOPES DA SILVA

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 03/08/2020

Agradecimentos

Aos meus pais e à minha família, por terem sido e continuarem sendo os grandes incentivadores nas minhas decisões profissionais;

À equipe do glaucoma, em especial aos professores Vital e José Paulo, dois grandes exemplos como oftalmologistas, docentes, orientadores e pesquisadores, aos quais deram total contribuição para esse e outros projetos, e para minha escolha futura de carreira;

Aos docentes e médicos assistentes da oftalmologia por todas as discussões e momentos de aprendizado, em especial aos professores Carlos Arieta e Rosane, aos quais foram além de suas atribuições e enxergaram muito mais longe em seu residente do que a rotina do dia a dia;

Ao grupo de residentes: os mais novos, os mais velhos, e os formandos, pelo trabalho em equipe, companheirismo, e aprendizado dos últimos 3 anos;

À toda equipe da oftalmologia: técnicos administrativos, técnicos de enfermagem, enfermeiros, por toda a contribuição ao bom funcionamento do ambulatório, tratamento dos pacientes e ensinamentos muito além do âmbito da saúde;

À equipe do Laboratório de Neuroimagem e da Ressonância Magnética: Mônica, Brunno, Thiago, José Roberto, Lívia, Luiz e professor Fernando Cendes pela disponibilidade e ajuda técnica na execução desse projeto;

Aos meus amigos dessa jornada de colégio, graduação e residência, que mesmo não tão próximos no dia a dia, continuamos com laços fortes: André, Ana Maria, Anna Clara, Bárbara, Viviane, Gabriel, Natália, Tammy e Rafael.

Aos pacientes, muitas vezes esquecidos, heróis anônimos, por aceitarem contribuir com todos os dados e análises possíveis desse projeto.

“Ninguém caminha sem aprender a caminhar,
sem aprender a fazer o caminho caminhando,
refazendo e retocando o sonho pelo qual se pôs a caminhar.”

Paulo Freire

Resumo:

INTRODUÇÃO: O fechamento angular primário agudo (FAPA), consiste na obstrução ao escoamento do humor aquoso de forma aguda, levando ao aumento abrupto da pressão intraocular (PIO). Esse quadro resulta na redução da perfusão ocular, levando à isquemia, morte de células ganglionares e comprometimento visual permanente. A perfusão do conjunto retina-coroide é realizada pela artéria central da retina e artérias ciliares posteriores. **OBJETIVOS:** Avaliar a perfusão do conjunto retina-coroide em olhos acometidos por FAPA, em relação a um grupo controle, por meio de ressonância magnética com contraste endovenoso. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Realizou-se o exame de ressonância magnética nos pacientes diagnosticados com FAPA no setor de urgência da oftalmologia, sendo adquiridas 2 sequencias anatômicas e 1 sequência de perfusão (tempo total do protocolo de 11min12s). Instituiu-se o tratamento padrão após a aquisição das imagens. As imagens foram analisadas a partir do desenho das regiões de interesse sob a sequência de perfusão, limitadas pela borda temporal do disco óptico e inserção do músculo reto lateral. As ROIs foram corregistradas nas imagens anatômicas e calculou-se a média da concentração do contraste nos 2 primeiros segundos e sua variação ao longo de 28 segundos seguintes para determinação dos valores perfusionais. **RESULTADOS:** Foram identificados 15 pacientes com quadro de FAPA, dos quais foram incluídos no estudo 5 pacientes. Destes, 3 apresentaram crise unilateral e 2 apresentaram crise bilateral. O grupo controle foi constituído de 3 olhos contralaterais de pacientes que tiveram crise unilateral e por 2 olhos de pacientes normais pareados por sexo e idade. Dos pacientes em crise, 4 (80%) eram mulheres, a idade média foi 65,8 $\pm$ 12,38 anos, a PIO média dos olhos em crise foi 56,2 $\pm$ 14,67mmHg, a pressão arterial média foi de 113,4 $\pm$ 8,17mmHg e a pressão de perfusão ocular média foi de 57,2 $\pm$ 13,46mmHg. No grupo controle, PIO média foi de 15,6 $\pm$ 2,61mmHg ($p=0,0625$), a pressão arterial média foi de 107,4 $\pm$ 6,57mmHg ($p=1,0$) e a pressão de perfusão ocular média foi de 91,8 $\pm$ 6,72mmHg ($p=0,0625$). A concentração relativa de sangue nos pacientes em crise foi de -0,127 $\pm$ 0,048 e no grupo controle foi de -0,213 $\pm$ 0,116 ($p=0,3125$). **CONCLUSÕES:** a sequência de ressonância magnética com gadolínio escolhida não demonstrou diferenças significativas na concentração relativa de sangue entre os olhos com FAPA e os olhos controles.

PALAVRAS-CHAVES: glaucoma de ângulo fechado; ressonância magnética; gadolínio; retina; perfusão.

Abstract:

INTRODUCTION: Acute primary angle-closure glaucoma is an acute obstruction on aqueous humor outflow, which leads to an increase of intraocular pressure. It results in a reduction of ocular perfusion, leading to ischemia, loss of ganglion cells and permanent visual impairment. Central retinal artery and posterior ciliary arteries are responsible for the perfusion of the retina/choroid complex. **OBJECTIVES:** To evaluate the perfusion of the retina/choroid complex in an eye with acute primary angle-closure glaucoma, compared to a control group, using a sequence of magnetic resonance imaging with contrast. **MATERIALS AND METHODS:** A sequence of magnetic resonance imaging was acquired in patients diagnosed with acute primary angle-closure glaucoma at the emergency room of the ophthalmology sector. The protocol consisted of 2 anatomical sequences and 1 perfusion sequence (total time: 11 minutes and 12 seconds). Patients were treated immediately after the acquisition of the images. The analyses consisted of drawing the regions of interest on the perfusion sequence, limited by the edge of the optic disc and the insertion of the lateral rectus muscle. The regions of interest were then overlaid to the anatomic sequence and the mean concentration of contrast on the first 2 seconds and its variation on the following 28 seconds were calculated. **RESULTS:** Fifteen patients were diagnosed with acute primary angle-closure glaucoma, 5 of these were included. Three of these had unilateral crisis and 2 had bilateral crisis. The control group consisted of 3 fellow eyes of patients with unilateral crisis and by 2 eyes of healthy patients paired by sex and age. The patients in crisis were 4 (80%) women, mean age was 65.8 ± 12.38 , mean intraocular pressure was 56.2 ± 14.67 mmHg, mean arterial pressure was 113.4 ± 8.17 mmHg and mean ocular perfusion pressure was 57.2 ± 3.46 mmHg. In the control group, mean intraocular pressure was 15.6 ± 2.61 mmHg (p-value=0.0625), mean arterial pressure was 107.4 ± 6.57 mmHg (p-value=1.0) and mean ocular perfusion pressure was 91.8 ± 6.72 mmHg (p-value=0.0625). The relative blood volume was -0.127 ± 0.048 on patients in crisis and -0.213 ± 0.116 in the control group (p-value=0.3125). **CONCLUSIONS:** The sequence of magnetic resonance imaging did not show differences on the relative blood volume comparing eyes with by acute primary angle-closure glaucoma and the control group.

KEY WORDS: angle-closure glaucoma; magnetic resonance imaging; gadolinium; retina; perfusion.

Lista de abreviações

ASL: arterial spin label

AT: tempo de chegada (*arrival time*)

BV: *blood volume* (volume de sangue)

CDI: Color Doppler imaging (Doppler colorido)

CFNR: camada de fibras nervosas da retina

CGR: camada de células ganglionares da retina

CV: *coefficients of variation* (coeficiente de variação)

DSC: *Dynamic Susceptibility Contrast*

FA: *fluorescein angiography* (angiofluoresceínoграфия)

FAPA: fechamento angular primário agudo

GPAA: glaucoma primário de ângulo aberto

GPAF: glaucoma primário de ângulo fechado

ICC: *intraclass correlation coefficients* (coeficiente de correlação intraclasse)

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

MET: tempo médio de aprimoramento (*mean enhancement time*)

mL/min/m²: mililitro por minuto por metro quadrado

mmHg: milímetro de mercúrio

MTT: tempo médio de trânsito (*mean transit time*)

NEI: *negative enhancement integral*

OCT: *optical coherence tomography* (tomografia de coerência ótica)

OD: olho direito

OE: olho esquerdo

PAM: pressão arterial média

PIO: pressão intraocular

PPO: pressão de perfusão ocular

rBV: *relative blood volume* (volume relativo de sangue)

ROI: *region of interest* (região de interesse)

SE-EPI: *spin echo – echo-planar imaging*

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TTP: tempo até o pico (*time to peak*)

Sumário

Introdução.....	12
Objetivos.....	18
Materiais e Métodos.....	18
Resultados.....	25
Discussão.....	31
Conclusões.....	38
Referência bibliográficas.....	39
Anexos	45
Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	45
Entrevista ressonância magnética.....	66

1. Introdução:

1.1. Glaucoma

O glaucoma é uma neuropatia óptica multifatorial, caracterizada pelo aumento da relação escavação/disco e pela redução da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), ambas decorrentes da perda de células ganglionares da retina (CGR) com consequente repercussão no campo de visão(1). O glaucoma é a segunda maior causa de cegueira no mundo, responsável por 10% da cegueira mundial. Estimativas sugerem aproximadamente 76 milhões de pessoas afetadas pela doença atualmente, enquanto mais 40 milhões serão afetadas nas próximas 2 décadas(2). Trata-se de doença que requer uma investigação pormenorizada com exames do disco óptico e da CFNR, medidas de pressão intraocular (PIO), gonioscopia e exames de campo visual(1).

1.2. Glaucoma de ângulo fechado

O glaucoma pode ser classificado segundo o aspecto do seio camerular, em glaucoma de ângulo aberto e ângulo fechado. Este último pode se apresentar clinicamente na forma crônica ou na forma aguda, ao contrário do glaucoma de ângulo aberto, cuja manifestação clínica é mais insidiosa. O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é mais comum entre caucasianos e negros, enquanto o glaucoma primário de ângulo fechado (GPAF) é mais prevalente entre os asiáticos(3). No Brasil, estudo populacional envolvendo pacientes acima de 50 anos de idade encontrou uma prevalência de 2,4% de GPAA e de 0.7% de GPAF.(4) Estudos tem sugerido que o risco de cegueira é maior no GPAF comparado ao GPAA. Na China, verificou-se que o GPAF é responsável por 1,6 milhões de casos de cegueira, enquanto o GPAA por 0,16 milhões de casos(5). Ambos apresentam o aumento da idade e da pressão intraocular (PIO), como fatores de risco, entretanto diferem em relação à etnia, como mencionado acima, às bases genéticas e às ametropias, sendo a miopia associada ao GPAA e a hipermetropia ao GPAF.

1.3. Fechamento angular primário

A classificação de Foster(6) para fechamento angular primário baseia-se em aspectos funcionais e estruturais do seio camerular e no dano glaucomatoso, obtidos em estudos

epidemiológicos de base populacional(7–10). Esta classificação é dividida em 3 categorias, as quais indicam a progressão da doença a partir das alterações encontradas ao exame oftalmológico.

A suspeita de fechamento angular primário, primeira categoria desta classificação, é definida pela não-visualização da malha trabecular em mais de 180° ao exame gonioscópico, sem a necessidade de endentação, em ambiente com iluminação adequada(6,11). Assim, existem apenas alterações anatômicas ao exame.

O fechamento angular primário, segunda categoria dessa classificação, define-se como as alterações encontradas em uma suspeita de fechamento angular primário somadas a outras alterações gonioscópicas, como sinéquias angulares e *imprint*, além de elevação da PIO(6,11). Não há, entretanto, qualquer sinal de dano glaucomatoso na avaliação do disco óptico ou do campo visual. Este pode ocorrer também de forma aguda.

O glaucoma primário de ângulo fechado, última categoria dessa classificação, define-se pelas características encontradas no fechamento angular primário, somado à sinais de dano glaucomatoso(6,11) na avaliação do disco óptico e/ou campo visual.

A forma aguda do fechamento angular primário (FAPA) ocorre por bloqueio pupilar(12). Nesses olhos, a maior espessura do cristalino e seu posicionamento anterior levam à diminuição da profundidade da câmara anterior(13). Quando a íris assume uma posição de midríase média, ocorre obstrução anatômica do fluxo de humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior através da pupila. Isto gera um abaulamento da íris, denominado íris bombé, e bloqueio mecânico do trabeculado, diminuindo o escoamento do humor aquoso e levando ao aumento da PIO(12). A crise é caracterizada clinicamente por elevação da PIO a valores geralmente acima dos 40 mmHg. O aumento abrupto e importante da PIO está acompanhado de sintomas como dor ocular, redução da acuidade visual, náusea, vômito, assim como sinais incluindo midríase média, edema de córnea, atrofia da íris, necrose subcapsular anterior do cristalino, goniossinéquias, edema do disco óptico e da CFNR(11). O processo de fechamento angular primário tanto agudo quanto crônico pode levar, frequentemente, ao desenvolvimento da neuropatia óptica glaucomatosa, denominando-se então como GPAF(11).

O tratamento do FAPA consiste em normalizar o fluxo de humor aquoso e diminuir a PIO(14,15). O primeiro objetivo pode ser atingido a partir de colírios mióticos, como pilocarpina, desfazendo a midríase média e liberando o fluxo do humor aquoso pela pupila, ou pela realização de iridotomia com *yag laser*(14,15). Esta permite a drenagem do humor aquoso da câmara posterior

para a câmara anterior por um novo pertuito, impedindo novas crises. O segundo objetivo pode ser atingido mediante instilação de colírios hipotensores (beta-bloqueadores, agonistas de receptores alfa-adrenérgicos e inibidores da anidrase carbônica), uso de inibidores sistêmicos da anidrase carbônica e diuréticos osmóticos endovenosos (por exemplo, manitol)(14,15).

1.4. Perfusão sanguínea ocular

A perfusão sanguínea das camadas internas vascularizadas do globo ocular, constituídas por coróide e retina, é proveniente da artéria oftálmica e das artérias ciliares posteriores curtas. A artéria oftálmica é ramo da artéria carótida interna e chega à órbita juntamente com o nervo óptico, ramificando-se em artéria central da retina e artérias ciliares posteriores responsáveis pela perfusão da coróide e terço externo da retina(16).

A pressão de perfusão em um órgão é definida pela diferença entre a pressão arterial e venosa(17). No olho, a pressão venosa é similar à PIO. Assim, a pressão de perfusão ocular (PPO) pode ser definida pela diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a PIO(17). O aumento da PIO de forma súbita e em grandes proporções durante uma crise de FAPA desencadeia diversas alterações de ordem isquêmica nas camadas internas oculares devido à maior resistência à perfusão sanguínea, causando morte de CGR e edema da CFNR com posterior atrofia(18–21).

1.5. Fluxo sanguíneo em glaucoma

O surgimento da neuropatia óptica glaucomatosa pode ser explicada a partir de duas teorias: vascular e mecânica. Esta baseia-se na ação direta da PIO na degradação da lâmina crivosa e das células axonais(16,22), enquanto aquela baseia-se na redução do fluxo sanguíneo na cabeça do nervo óptico(16,23). Não há consenso entre os especialistas sobre qual teoria melhor explica o surgimento da neuropatia óptica glaucomatosa.

A redução do fluxo sanguíneo pode se dar a partir do aumento à resistência ao fluxo, redução da pressão de perfusão e aumento da viscosidade sanguínea(16). A primeira, pode ocorrer por alterações anatômicas dos vasos ou alterações do seu diâmetro, como, por exemplo, na aterosclerose; a segunda, pode ocorrer por aumento da PIO ou diminuição da pressão arterial média; a terceira, apesar de plausível, não encontra embasamento suficiente na literatura(16).

A teoria vascular apresenta algumas limitações. A existência do glaucoma de pressão normal, onde há neuropatia óptica sem elevação da PIO, e da hipertensão ocular, onde há elevação

da PIO sem evidência de dano glaucomatoso, sugerem que não apenas a PIO e o fluxo sanguíneo estão envolvidos na patogênese do glaucoma, havendo também outros fatores para seu surgimento(16). Em glaucomas crônicos, onde o aumento da PIO não ocorre de forma abrupta e também não na mesma proporção comparada a uma crise de FAPA, a outra variável que pode explicar a diminuição da perfusão seria uma queda da pressão arterial média. Durante o sono, a queda fisiológica da pressão arterial, denominada de *dip* noturno, leva à hipoperfusão da cabeça do disco óptico. Estudos prévios verificaram uma possível relação deste à progressão do campo visual em pacientes com glaucoma de pressão normal e GPAA controlados, sugerindo que o *dip* noturno, mesmo um fenômeno fisiológico, pode ser um fator de risco adicional em pacientes com glaucoma, o que corrobora o envolvimento da perfusão na fisiopatologia da doença(24–27).

1.6. Métodos para mensuração do fluxo sanguíneo ocular

Diversas técnicas já foram utilizadas para medir perfusão ocular(28).

O *Color Doppler imaging* (CDI), originalmente aplicado para avaliação cardíaca, de carótidas e circulação periférica, é uma técnica amplamente utilizada que combina o *B-scan* com Doppler, que se baseia no movimento dos eritrócitos para medir a velocidade de fluxo sanguíneo da circulação retrobulbar(29). Trata-se de uma técnica reprodutível, segura e não invasiva(30).

A angiofluoresceinografia (FA) é uma técnica que, a partir do uso de contraste endovenoso de fluoresceína, permite a visualização direta da circulação retiniana e uma análise qualitativa da perfusão da retina. Entretanto, não permite análise quantitativa do fluxo sanguíneo(28). Suas limitações residem no fato de depender da transparência de meios para obtenção das imagens, ou seja, de estruturas oculares como córnea, cristalino e vítreo estarem com sua transparência preservada para visualização das estruturas retinianas(28). Além disso, há risco de complicações com o uso de contraste endovenoso como náuseas, vômitos e angioedema, podendo levar à parada cardiovascular e morte(31,32).

A OCT-angiography é uma técnica relativamente nova de mensuração da circulação de coróide e retina(33), sendo baseada na captação da movimentação das hemácias com laser para geração de imagem, podendo estas serem em 2D ou 3D(34). Sua grande vantagem é ser um método não-invasivo, sem uso de contraste endovenoso, com boa resolução. Entretanto, por ser uma tecnologia recente, seu custo ainda é elevado. Assim como a FA, é dependente da transparência de meios(33,34).

1.7. Ressonância Magnética

A ressonância magnética para avaliar perfusão é uma técnica amplamente utilizada em diversas especialidades médicas. Na oftalmologia, entretanto, seu uso ainda é bastante restrito e pouco incorporado à prática clínica(35).

Como principais vantagens, a ressonância magnética é um exame capaz de fornecer dados anatômicos, funcionais e vasculares(35), com boa resolução de imagem sem o uso de radiação ionizante, não havendo dependência do examinador para aquisição das mesmas. Em relação à oftalmologia, independe da transparência de meios e permite análise quantitativa da perfusão das áreas investigadas(36). Como principais desvantagens, é um exame de custo elevado, não disponível em diversos centros médicos, de tempo prolongado para aquisição das imagens, passível de interferências devido às diferentes intensidades de sinal dos tecidos que compõem a região, e que não pode ser realizado em pacientes com certos tipos de implantes metálicos. Além disso, pode se tornar um método invasivo caso seja necessário o uso de contraste para aquisição de imagens(37,38).

O uso da ressonância magnética para quantificação do fluxo sanguíneo de retina e coroide foi descrito há uma década(36), o que abriu novas possibilidades de aplicação para o exame. Com o crescente aprimoramento em outras especialidades, diversos estudos demonstraram aplicabilidade e reprodutibilidade do método na aquisição de imagens de perfusão sanguínea ocular em diversas outras situações(39)(40), em adição aos métodos já incorporados à prática clínica oftalmológica descritos anteriormente.

A literatura descreve o uso das técnicas derivadas da *arterial spin label* (ASL) para aquisição de imagens de perfusão do conjunto retina-coroide(36)(39)(40), que dispensa o uso de contraste com gadolínio para o exame, utilizando como marcador de perfusão o próprio sangue(41). Outras técnicas de ressonância magnética para quantificar perfusão com o uso de gadolínio já foram descritas para outros tecidos(42), como as derivadas da *echo-planar imaging*, como *spin-echo – echo planar imaging* (SE-EPI). Essas técnicas se baseiam na aquisição das imagens de perfusão a partir da mudança de susceptibilidade dos tecidos vasculares à passagem do contraste(42), porém ainda não há estudos que avaliem a perfusão de retina e coroide com essa técnica.

1.8. Gadolínio

O uso do gadolínio nos exames de ressonância magnética foi primeiramente descrito na década de 1980(37)-(38), e foi amplamente difundido devido à melhor captação do sinal e consequente aprimoramento da resolução dos exames. O efeito do gadolínio deve-se a mudança no tempo de relaxamento dos prótons, alterando o comportamento magnético dos tecidos estudados(38).

Os compostos a base de gadolínio empregados nos exames de ressonância magnética são considerados seguros. Sua depuração ocorre nos rins(38). Os riscos à administração incluem efeitos imediatos e a curto prazo, como reações alérgicas leves, com incidência estimada entre 0,004%-0,7%(43), sendo o risco de anafilaxia de 0,001%-0,01%(43). Outros efeitos a longo prazo também foram relacionados à sua administração, como a fibrose sistêmica nefrogênica(43)-(44), descrita em pacientes com insuficiência renal, e o depósito de compostos quelados em tecido cerebral(43).

1.9. Justificativa

Não há estudos que verifiquem a perfusão sanguínea do conjunto retina-coroide com ressonância magnética no momento da crise de FAPA. Devido ao aumento da PIO, que resulta em edema de córnea e consequente opacificação de meios, há limitação do uso de técnicas como OCT-angiography e FA. O CDI, que poderia ser uma alternativa para isso, necessita de um transdutor específico, indisponível no serviço.

Alguns estudos anteriores^{16,17} já utilizaram técnicas de ressonância magnética sem contraste para quantificar a perfusão sanguínea ocular a partir da perfusão da retina-coroide, relacionando-a com pequenas variações da PIO quando comparado ao mesmo olho em momentos diferentes¹⁷.

O uso da ressonância magnética neste projeto justifica-se pela boa resolução do método para captação de imagens vasculares e anatômicas, sua disponibilidade no serviço e por não ser um método examinador-dependente. A mensuração da perfusão ocular com essa técnica pode servir de base para futuros estudos que investiguem doenças oculares isquêmicas.

2. Objetivos:

2.1. Objetivo principal

Evidenciar radiologicamente e mensurar a perfusão do conjunto retina-coróide com ressonância magnética durante uma crise de FAPA em comparação com um grupo controle.

2.2. Objetivos secundários

Correlacionar a perfusão do conjunto retina-coróide com a PPO e a PIO.

Descrever uma técnica de ressonância magnética com uso de contraste por gadolínio para mensurar a perfusão do conjunto retina-coróide.

3. Materiais e métodos:

3.1. Seleção de pacientes e controles:

Este estudo é parte do projeto intitulado “O efeito da memantina administrado via oral na diferenciada espessura da camada de fibras nervosas da retina entre o olho acometido por uma crise de fechamento angular primário agudo e o olho contralateral normal”, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas-Unicamp sob número CAAE 82740817.3.0000.5404. Utilizou-se o braço do estudo que não recebeu memantina.

Este estudo é um estudo observacional, transversal, e inclui pacientes com fechamento angular primário agudo, definido ao exame oftalmológico como diminuição da acuidade visual, aumento abrupto da PIO, hiperemia ocular, edema de córnea, média midríase fixa, gonioscopia com ângulo fechado, e sintomas característicos como dor ocular intensa, cefaleia, visão turva, visão de halos coloridos, náusea e vômitos. O grupo controle foi constituído de olhos contralaterais de pacientes que tiveram crise unilateral e olhos de pacientes normais pareados por sexo e idade.

3.2 Critérios de Inclusão – grupo crise:

- 1) Fechamento angular primário agudo no olho do estudo
- 2) Ausência de lesão glaucomatosa no olho contralateral ao olho do estudo
- 3) Ausência de sinais e sintomas prévios, sugestivos de fechamento angular crônico ou intermitente (como por exemplo visão de halos, dor ocular e/ou cefaléia)

- 4) Nervo óptico sem sinais sugestivos de dano glaucomatoso. A avaliação do nervo óptico era realizada assim que os meios permitissem
- 5) Em pacientes com crise bilateral, utilizou-se o olho com maior valor de PIO

3.3 Critérios de Exclusão – grupo crise:

- 1) Glaucoma primário de ângulo fechado
- 2) Fechamento angular secundário (glaucoma neovascular, bloqueio pupilar secundário, trauma ocular)
- 3) Condições oftalmológicas que acometam a visão ou campo visual (exemplos: degeneração macular relacionada a idade, degeneração retiniana, descolamento de retina, ambliopia, etc.)
- 4) História de cirurgia oftalmológica prévia.
- 5) Taxa de filtração glomerular inferior a 30mL/min/1,73m^2 calculado pelo MDRD(45)
- 6) Doença hepática de moderada a severa, baseado no critério de Child-Pugh(46)
- 7) Reação prévia conhecida ao uso de gadolínio
- 8) Uso de implantes metálicos que impeçam a realização do exame de ressonância magnética, tais como implante coclear, marca-passo cardíaco, prótese ortopédica, implante dentário, dentre outros

3.4 Critérios de Inclusão – grupo controle:

- 1) Olho contralateral ao da crise em pacientes que apresentaram crise unilateral
- 2) Quando não foi possível utilizar o olho contralateral como controle, incluímos olhos de indivíduos normais, pareados por sexo e idade, com diferença de 2 anos para mais ou para menos, em relação ao paciente em crise
- 3) Ausência de sinais e sintomas prévios, sugestivos de fechamento angular crônico ou intermitente (como por exemplo visão de halos, dor ocular e/ou cefaléia)
- 4) Nervo óptico sem sinais sugestivos de dano glaucomatoso.

3.5 Critérios de Exclusão – grupo controle:

- 1) Glaucoma primário de ângulo fechado
- 2) Fechamento angular secundário (glaucoma neovascular, bloqueio pupilar secundário, trauma ocular)
- 3) Condições oftalmológicas que acometam a visão ou campo visual (exemplos: degeneração macular relacionada a idade, degeneração retiniana, descolamento de retina, ambliopia, etc.)
- 4) História de cirurgia oftalmológica prévia.
- 5) Taxa de filtração glomerular inferior a $30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ calculado pelo MDRD(45)
- 6) Doença hepática de moderada a severa, baseado no critério de Child-Pugh(46)
- 7) Reação prévia conhecida ao uso de gadolínio
- 8) Uso de implantes metálicos que impeçam a realização do exame de ressonância magnética, tais como implante coclear, marca-passo cardíaco, prótese ortopédica, implante dentário, dentre outros

3.6. Procedimentos

Os pacientes foram diagnosticados no Setor de Urgência do Departamento de Oftalmologia da Universidade Estadual de Campinas, sendo convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após explanação dos procedimentos envolvidos na pesquisa. Após assinatura do TCLE, para avaliar a segurança do procedimento, aplicou-se o questionário de segurança do Setor de Ressonância Magnética para verificar a existência de potenciais riscos ao procedimento, o TCLE para o uso do gadolínio, e o questionário de Choyke(47). Caso, no primeiro questionário, houvesse alguma resposta positiva e/ou o paciente declinasse de realizar o exame com contraste, o mesmo era excluído da pesquisa e reencaminhado ao Setor de Urgência da Oftalmologia para conduta. No questionário de Choyke, caso o paciente apresentasse alguma comorbidade (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, gota, insuficiência renal aguda ou crônica ou cirurgia renal), solicitava-se dosagem sérica de uréia e creatinina para determinação da taxa de filtração glomerular pela fórmula do MDRD(45), havendo uma espera de 25-30 minutos para determinação do resultado. Caso esta fosse superior a $30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, o paciente era encaminhado ao Setor de Ressonância Magnética para realização do exame; caso igual ou inferior

a 30mL/min/1,73m^2 , o paciente era excluído do protocolo e reencaminhado ao Setor de Urgência da oftalmologia para conduta. (**Figura 1**)

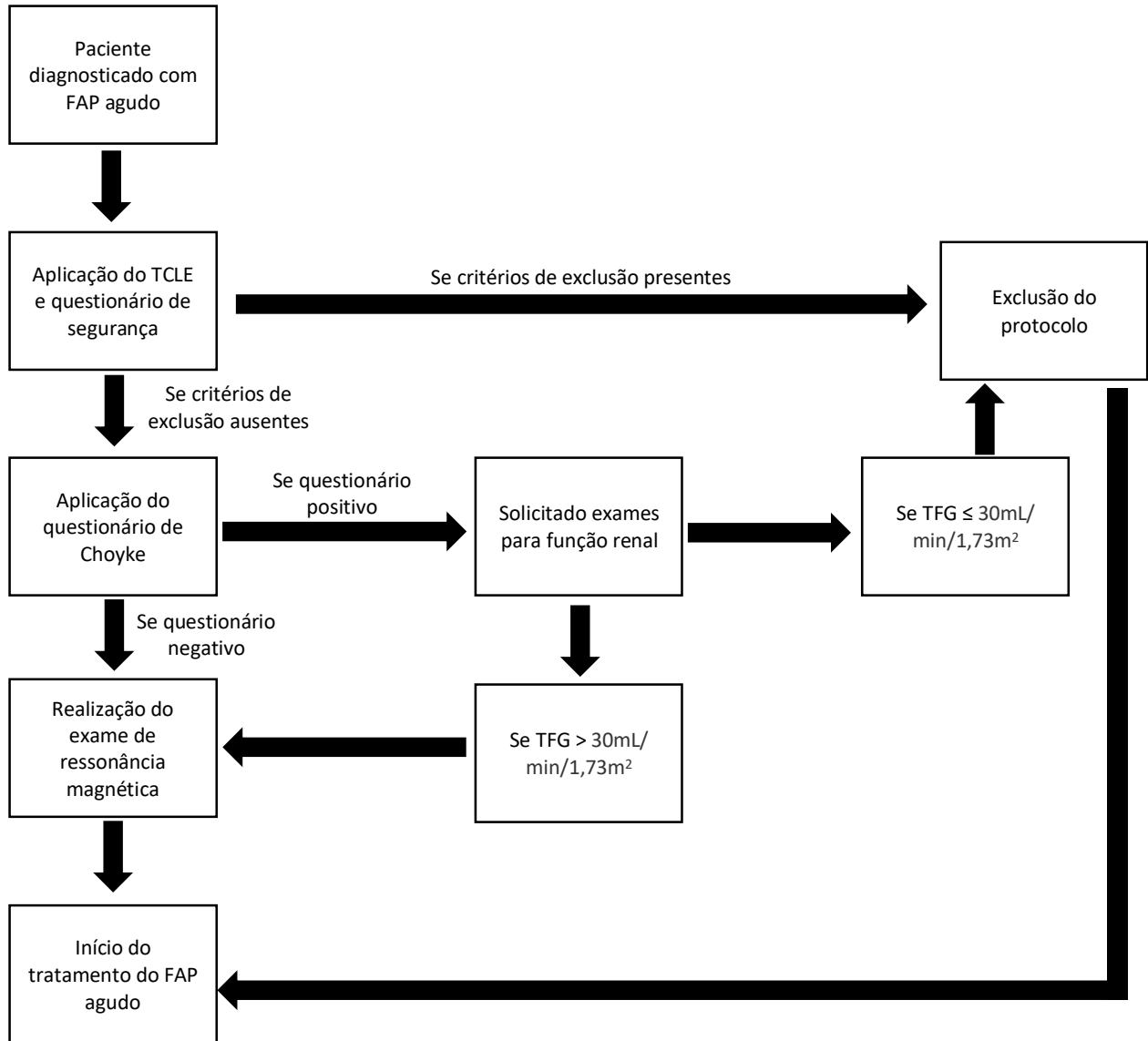


Figura 1 – Fluxograma do recrutamento de pacientes para realização do exame de ressonância magnética com gadolínio.

3.7. Ressonância magnética

No Setor de Ressonância Magnética, os pacientes eram encaminhados para a sala pré-exame para obtenção do acesso venoso periférico e posteriormente encaminhados para sala de exame. Para o protocolo, utilizou-se um equipamento de ressonância magnética de 3 Tesla (*Achieva 3.0T, Philips Medical Systems Netherlands B.V.*), com uma bobina de cabeça de 32 canais comercial (*dStream Head 32ch coil, Philips Medical Systems Netherlands B.V.*).

Foram realizadas 3 sequências de imagens, sendo a primeira para avaliação das estruturas oculares; a segunda, para avaliação do nervo óptico; e a terceira, para avaliação da perfusão dinâmica do conjunto retina-coróide, quando foi realizada a infusão endovenosa de 20mL de gadolínio. Na primeira e segunda sequências foi utilizada uma técnica T1 3D com cortes axiais, resolução isotrópica de aquisição de 0,9 x 0,9 x 0,9mm e de reconstrução de 0,45 x 0,45 x 0,45mm, campo de visão 150x150x40mm, *flip angle* 8, tempo de eco 2,5 milissegundos e tempo de repetição 5,6 milissegundos para a primeira sequência, e tempo de eco 4,3 milissegundos e tempo de repetição 9,0 segundos para a segunda sequência, sendo a primeira sem supressão de gordura e a segunda com supressão de gordura *pro set*, com duração de aquisição das imagens de, respectivamente, 5min19s e 5min20s. Para a terceira aquisição foi utilizada a técnica *spin echo – echo-planar imaging* (SE-EPI) com supressão de gordura *spir*, campo de visão 120x120x35mm, voxel 1,88x2,5, espessura de corte de 5mm, 30 *dynamic scan*, *flip angle* 75, tempo de eco=50ms, tempo de repetição=1000ms, com duração de aquisição das imagens de 33 segundos. O tempo total para a aquisição das 3 sequências foi de 11min12s.

3.8. Análise das imagens de perfusão

A análise baseou-se na determinação Regiões de interesse (ROIs) desenhadas manualmente na imagem de *Dynamic Susceptability Contrast* (DSC) obtidas na sequência 3 com software MRICron (<http://www.mricron.com>), utilizando-se como limites a borda temporal do disco óptico e a porção inferior da inserção do músculo reto lateral (**Figura 2**), abrangendo-se a região do polo posterior e a região macular, área de maior espessura de retina e coróide(48,49), aumentando-se o número de *voxels* incluídos e diminuindo-se a variabilidade entre as ROIs das diferentes imagens ao se utilizar dois pontos anatômicos fixos como referência.

Posteriormente, as imagens foram corrigidas às respectivas imagens estruturais de alta resolução adquiridas na primeira sequência e, por consequência, aos ROIs desenhados,

utilizando a toolbox SPM12 (*Statistical Parametric Mapping 12*).

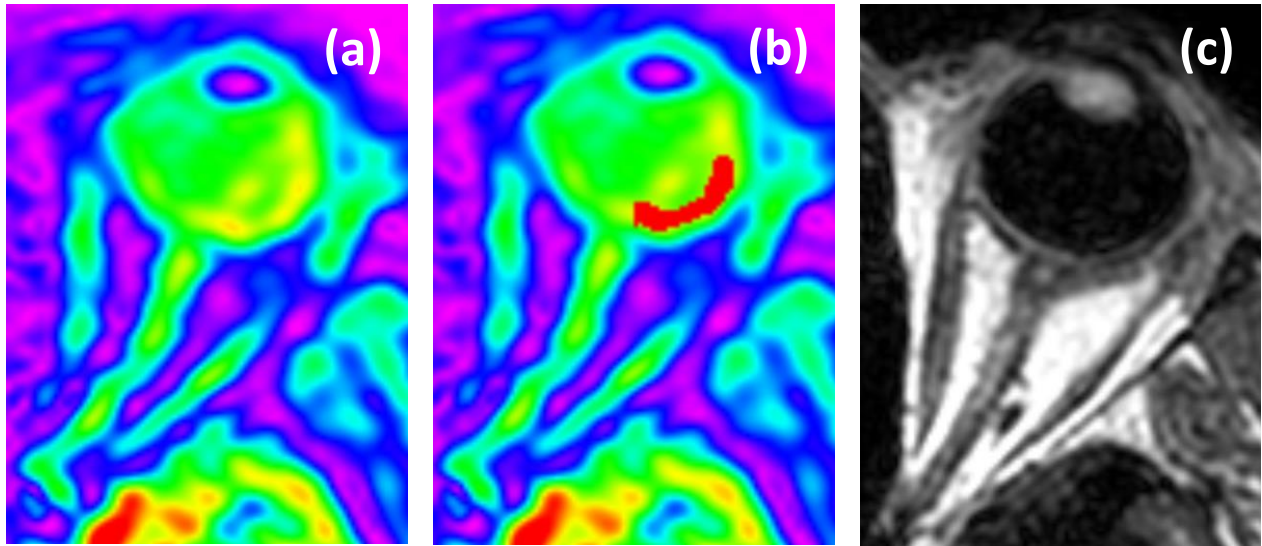


Figura 2 – (a) sequência de perfusão usada como referência; (b) desenho manual da ROI, em vermelho, sobre a sequência perfusional desejada; (c) sequência anatômica usada para registro.

Utilizando o script personalizado do software Matlab (*The MathWorks Inc. 2017*), as séries temporais dos ROIs para olho direito e esquerdo de cada voluntário foram extraídas através da sobreposição das ROIs e da imagem de perfusão. A média dos dois primeiros instantes das DSCs foram consideradas como valores de referência e as oscilações de concentração e volume de sangue (BV) foram sempre relativas a estes instantes nos 28 segundos seguintes. Para a concentração relativa utilizou-se a seguinte fórmula:

$$Cr(t) = -(1/te) \ln(S(t)/S(0))$$

onde a concentração relativa (Cr) em dado instante (t) é calculada em função do tempo de eco (te), do sinal naquele dado instante (S(t)) e do sinal de referências (S(0)). O cálculo do volume relativo

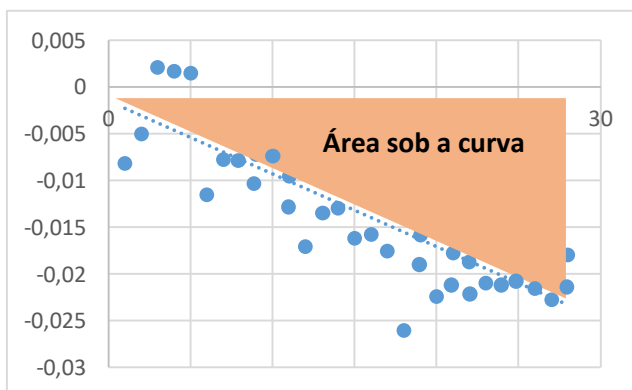


Figura 3 – ilustração do cálculo da rBV. O eixo vertical representa o valor da BV; o eixo horizontal, o tempo em segundos. Os pontos representam a BV a cada segundo, sendo a rBV a área sob a curva, em laranja.

de sangue (rBV) foi realizado calculando-se a área sob a curva (**Figura 3**).

Para o cálculo da PAM e PPO, envolvidos na perfusão ocular, definiu-se a PAM como $(2 \times \text{pressão diastólica} + \text{pressão sistólica})/3$ (50) e a PPO como a diferença entre a PAM e a PIO (17).

3.9. Tratamento da crise de FAPA e seguimento

Após a realização da ressonância magnética, os pacientes foram reencaminhados para o Setor de Urgência do Ambulatório de Oftalmologia, onde aferiu-se a pressão arterial utilizando-se esfigmomanômetro com o paciente sentado e imediatamente instituiu-se o tratamento para o FAPA (14) (15). O tempo entre o diagnóstico do FAPA, a realização do exame de ressonância magnética e o início do tratamento da crise variou entre 45 e 60 minutos.

Realizou-se o tratamento instilando-se maleato de timolol 0,5%, tartarato de brimonidina 2%, cloridrato de dorzolamida 2%. 1 gota a cada 5 minutos nos primeiros 15 minutos; pilocarpina 2%, 1 gota a cada 5 minutos nos 15 minutos subsequentes; concomitante à instilação dos colírios, administrou-se 2 comprimidos de acetazolamida 250mg via oral e manitol 20% 250ml endovenoso caso não houvessem contra-indicações como insuficiência cardíaca e/ou renal. Realizou-se iridotomia a yag laser após a redução da PIO e melhora da transparência da córnea. O procedimento foi realizado com o paciente confortavelmente posicionado, instilação de uma gota de colírio anestésico e auxílio de uma lente de Abraham com interface de metilcelulose entre esta e o olho. Utilizou-se potência do aparelho entre 4-8mJ, mira padrão, com abertura do orifício preferencialmente em quadrante temporal superior da íris, sendo o procedimento interrompido quando observado o fluxo de humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior.

Como parte do projeto original, os pacientes foram seguidos por 90 dias após a normalização da PIO. Os pacientes foram examinados 1, 7, 15, 30, 60 e 90 dias após a crise, realizando-se em todas as visitas biomicroscopia, medida da PIO com tonômetro de aplanção de Goldmann e medida da CFNR peripapilar com *Spectral Domain-OCT (Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany GbmH)*. Realizou-se, na visita final, além dos exames supracitados, medida da Bruch's membrane opening – minimum rim width (*Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany GbmH*), biometria óptica (*Lenstar LS 900, Haag-Streit AG, Switzerland*), perimetria computadorizada (*Humphrey Visual Field Analyzer II 750i, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany, 24-2, estratégia SITA-fast, estímulo III*), pupilometria (*Keratograph 4, Oculus, Wetzlar, Germany*) e retinografia (*CR-2 Digital Retinal Camera, Canon*

Inc., Tokyo, Japan). Uma nova aquisição de imagens de perfusão por ressonância magnética com os mesmos padrões descritos anteriormente foi realizada caso não houvesse contraindicações. Todos os pacientes incluídos no estudo estão em seguimento no Setor de Glaucoma do Hospital de Clínicas da Unicamp.

3.10. Análise estatística

As análises foram realizadas com os programas The SAS System for Windows - Statistical Analysis System (*SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA*, versão 9.4), R (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*) e Microsoft Office Excel 2016 (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA*), sendo este também utilizado para a confecção de gráficos, linhas de tendência e tabelas.

Os resultados são expressos em média $\pm$ desvio-padrão. Como a amostra incluída é pequena, considerou-se a distribuição como não-paramétrica. Aplicou-se o teste de Wilcoxon para comparar a PIO, a PAM, a PPO e a rBV entre grupos crise e controle e o coeficiente de correlação de Spearman para obtenção do grau de correlação entre as variáveis(51).

O valor de p foi considerado estatisticamente significativo quando inferior a 0,05.

4. Resultados.

No período de setembro/2018 a setembro/2019, foram identificados 15 pacientes com quadro de FAPA, sendo 11 (73,33%) mulheres, com idade média de $63,4 \pm 8,66$ anos, PIO no olho da crise de $50,44 \pm 13,38$ mmHg e PIO no olho contralateral de $14,5 \pm 2,15$ mmHg. Três pacientes apresentaram crise em ambos os olhos (**Tabela1**)

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 1 paciente foi excluído do protocolo por recusa em realizar o exame, 2 por incompatibilidade de resposta no questionário de segurança da ressonância magnética, 1 por insuficiência hepática e 6 por terem seu diagnóstico fora do horário de funcionamento do Setor de Ressonância Magnética (de segunda a sexta, das 7:00h às 19:00h).

Assim, foram incluídos 5 pacientes (10 olhos, sendo 7 em crise), 4 (80%) mulheres, com idade média de $65,8 \pm 12,38$ anos, para realização do exame de ressonância magnética com

contraste endovenoso por gadolínio em vigência do FAPA. Dos 5 pacientes, 2 apresentavam crise bilateral e, 3, crise unilateral.

Entre os pacientes incluídos, a PIO média dos olhos em crise foi de $56,2 \pm 14,67$ mmHg, a PAM foi de $113,4 \pm 8,17$ mmHg e a PPO foi de $57,2 \pm 13,46$ mmHg. A PIO média dos olhos controles foi de $15,6 \pm 2,61$ mmHg ($p=0,0625$), a PAM foi de $107,4 \pm 6,57$ mmHg ($p=1,0$) e a PPO foi de $91,8 \pm 6,72$ mmHg ($p=0,0625$). A rBV média do grupo em crise foi de $-0,127 \pm 0,048$ e a do grupo controle $-0,213 \pm 0,116$ ($p=0,3125$). (**Tabelas 2 e 3**)

A **Figura 4** revela a variação da concentração do contraste a cada segundo em relação ao *baseline* estabelecido pela média das concentrações nos 2 primeiros segundos. As linhas de tendência foram elaboradas com o intuito de melhor visualizar o comportamento do contraste no conjunto retina-córóide.

Os valores perfusionais demonstrados nas linhas de tendência não apresentam um comportamento homogêneo. Enquanto as comparações entre os olhos em crise e controle 2 e 3 mostram maior perfusão do grupo controle, com linhas de tendência paralelas, nos olhos crise e controle 4 não se observa diferença no comportamento perfusional ao longo da série entre os olhos. Nos olhos crise e controle 5, existe uma tendência crescente de perfusão do olho controle.

Na **Figura 5**, demonstra-se correlação entre rBV e PPO ($r=-0,18$, $p=0,6073$) em todos os olhos analisados (olhos crise em crise e do grupo controle). Na **Figura 6**, demonstra-se a correlação entre a rBV e a PIO ($r=0,036$, $p=0,9319$) também em todos os olhos analisados. Ambas correlações não foram significativas.

Paciente	Sexo	Raça	Idade (anos)	PIO OD (mmHg)	PIO OE (mmHg)
1	B	B	55	12	34*
2	F	B	67	52*	64*
3	M	B	66	13	60*
4	F	B	59	32*	18
5	M	B	57	36*	14
6	F	B	72	52*	12
7	F	B	73	47*	16
8	F	B	63	36*	14
9	M	B	60	33*	14
10	F	B	65	16	64*
11	F	P	49	78*	66*
12	F	B	52	46*	62*
13	F	B	73	54*	15
14	M	B	81	12	42*
15	F	B	59	50*	18

Tabela 1 – Sexo, idade, raça e PIO de ambos os olhos dos pacientes identificados com FAPA no Setor de Urgência da Oftalmologia no período de setembro/2018 – setembro/2019. F=sexo feminino; M=sexo masculino, B=branco, P=preto ou pardo. Assinalado em asterisco o olho em crise.

Paciente	Grupo	Lateralidade	Idade (anos)	PIO (mmHg)	PAM (mmHg)	PPO (mmHg)	rBV
2	Crise 1	OE	67	64	127	63	-0,202
10	Controle 1	OD	65	14	97	83	-0,155
7	Crise 2	OD	73	47	107	60	-0,122
7	Controle 2	OE	73	16	107	91	-0,189
11	Crise 3	OD	49	78	113	35	-0,130
16	Controle 3	OE	51	18	113	95	-0,312
14	Crise 4	OE	81	42	113	71	-0,071
14	Controle 4	OD	81	12	113	101	-0,062
15	Crise 5	OD	59	50	107	57	-0,110
15	Controle 5	OE	59	18	107	89	-0,345

Tabela 2 – Lateralidade, Idade, PIO, PAM, PPO e rBV dos pacientes em crise de FAPA e controles incluídos para a realização do exame de ressonância magnética com gadolínio. Os pacientes 7, 14 e 15 correspondem aos pacientes que apresentaram crise unilateral de FAPA. O olho do paciente 10, utilizado como controle, corresponde ao olho direito, que não apresentou crise, sendo o exame de ressonância magnética realizado 90 dias após a crise conforme protocolo original do estudo. O paciente 16 corresponde a um paciente saudável.

	Crise	Controle	Valor de p
PIO (mmHg)	56,2±14,67	15,6±2,61	p=0,0625
PAM (mmHg)	113,4±8,17	107,4±6,57	p=1,0
PPO(mmHg)	57,2±13,46	91,8±6,72	p=0,0625
rBV	-0,127±0,048	-0,213±0,116	p=0,3125

Tabela 3 – Comparação dos valores de PIO, PAM, PPO, rBV e valor de p entre os grupos crise e controle. Valores expressos em média ± desvio-padrão.



Figura 4– Valores do rBV expressos pela concentração relativa do contraste no tecido ao longo dos 28 segundos de perfusão. O eixo vertical representa os valores da rBV; o eixo horizontal, os segundos da série de perfusão. Os pontos em azul representam os valores dos olhos em crise; em laranja, os controles. Linha de tendência expressa na curva pontilhada.

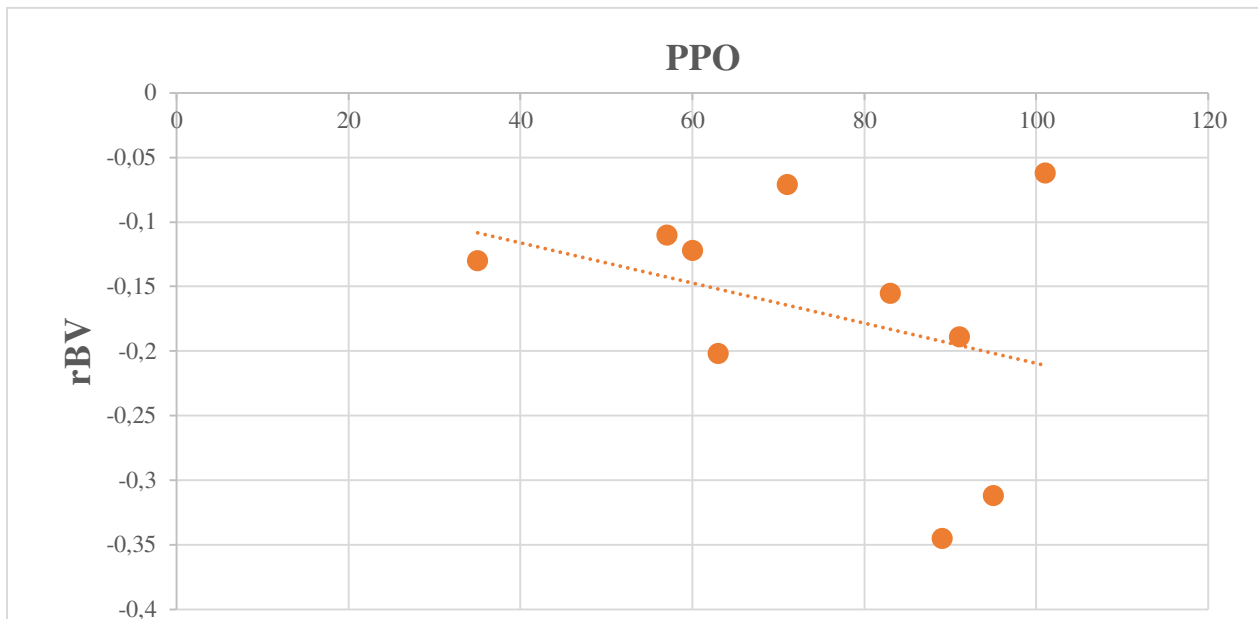


Figura 5 – Correlação entre os valores da PPO, em mmHg, e da rBV ($r=-0,18$, $p=0,6073$). Devido ao p-valor, não é possível rejeitar a hipótese nula $r=0$.

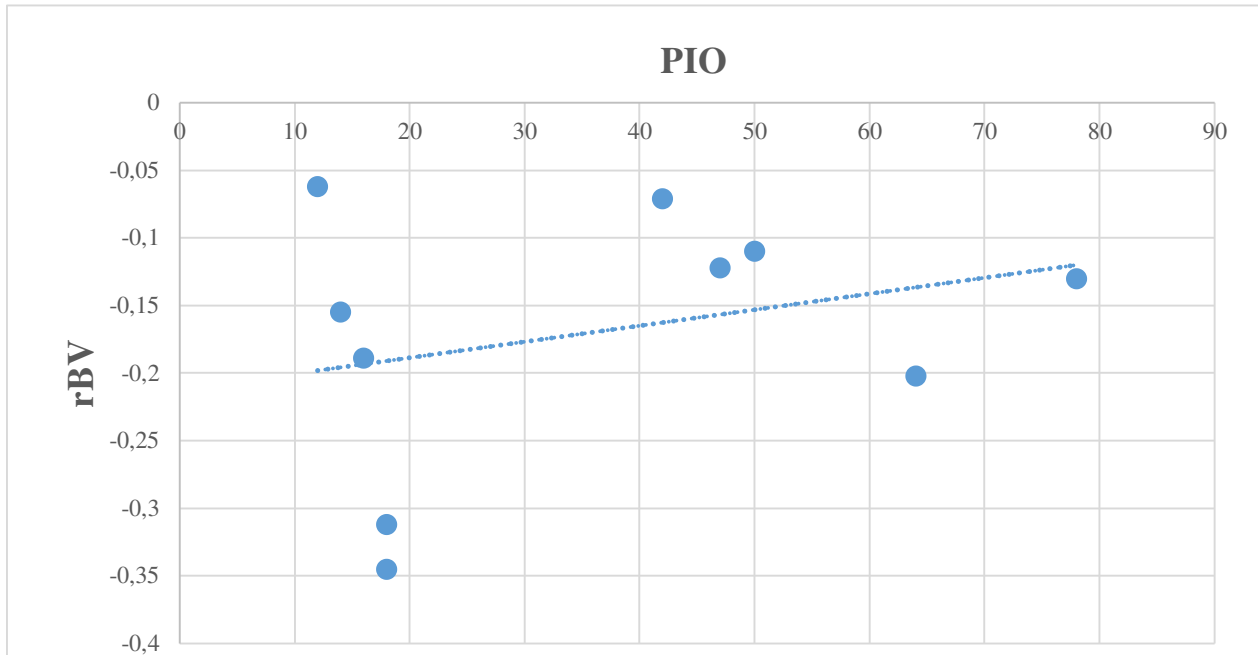


Figura 6 – Correlação entre os valores da PIO, em mmHg, e da rBV nos olhos crise e controle ($r=0,036$, $p=0,9319$). Devido ao p-valor, não é possível rejeitar a hipótese nula $r=0$.

5. Discussão

Esse estudo demonstra o perfil do paciente acometido por uma crise de FAPA atendido em um hospital terciário de referência para um território de saúde abrangendo 4 milhões de usuários(52) e a aplicabilidade e limitações da aquisição de perfusão de retina-coróide por uma técnica envolvendo uso de contraste endovenoso por gadolínio em situações normais comparadas a de isquemia ocular aguda.

A série de casos deste estudo mostra uma predominância de mulheres idosas sendo acometidas por uma crise de FAPA, em concordância com o observado em outro estudo similar realizado em outro hospital terciário de referência no Brasil(3) e outros estudos realizados em populações asiáticas(18–21). Ao contrário destes, devido a inconsistências na sintomatologia referida e sinais verificados ao exame físico dos pacientes, não foi possível estimar o tempo do início da crise até o acesso ao especialista e ao início do tratamento.

A maior prevalência de pacientes com fechamento angular primário e glaucoma primário de ângulo fechado ocorre em países asiáticos(8,53,54). Entretanto, na casuística desse trabalho não houve acometimento de nenhum paciente de origem asiática por FAPA, sendo a maioria autodeclarada branca. Isto pode ser explicado devido às diferenças na composição étnica entre o Brasil e os países onde esses estudos foram realizados. Segundo o IBGE(55,56), no Estado de São Paulo, 51,4% das pessoas se autodeclaram brancas; 43,8% se autodeclaram morenas, pardas, negras, morenas claras ou pretas somadas; e 1,9% como amarelas. A nível nacional(55,56), 49% das pessoas se autodeclaram brancas; 43,7% se autodeclaram como morenas, pardas, negras, morenas claras ou pretas somados; e 1,5% como amarelas, o que demonstra que a distribuição étnico-racial da população em crise de FAPA atendida pelo hospital onde se realizou a pesquisa não difere da nacional. Entretanto, a casuística desse estudo é pequena para avaliar dados populacionais.

A formação étnico-racial brasileira apresenta como marca a miscigenação(55,57), constituída desde o início da colonização portuguesa, a partir dos povos indígenas, da imigração europeia e séculos de escravidão negra(57); de uma nova leva de imigrantes europeus, asiáticos e árabes na metade do século XVIII e início do século XX(55); e, mais recentemente, de populações de outros países sul-americanos(55). Em estudo que avaliou geneticamente a população urbana do Estado de São Paulo(58), demonstrou-se um alto grau de miscigenação nessa população, sendo identificados genes oriundos de populações ameríndias, europeias e africanas predominantemente.

Em relação à perfusão de retina/coróide, observou-se uma pequena variação da concentração de gadolínio, não havendo diferença estatística entre os grupos em crise de FAPA e controle. Em estudos onde se utilizam técnicas com infusão em bôlus do gadolínio, espera-se um comportamento do sinal diferente do observado. Nas técnicas derivadas da DSC, como a utilizada no presente estudo, as aquisições das imagens iniciam-se antes, durante e após a injeção de gadolínio(59). Este tem como principal função alterar o tempo de relaxamento dos tecidos(60).

Ao iniciar a aquisição das imagens, o sinal encontra-se em um valor basal. Na primeira passagem do contraste, à medida que o gadolínio penetra pela microvasculatura e satura o tecido de interesse, em aquisições T_2 e T_2^* , observa-se queda do sinal(59–61). Ao atingir o pico da concentração no tecido, observa-se o pico da queda do sinal, e o mesmo então tende a retornar à um novo valor basal(59). Durante a recirculação do gadolínio, uma nova queda do sinal, menor do que a primeira, é observada, seguida de retorno ao valor basal. Esse comportamento do sinal é bem descrito em tecido nervoso, sendo denominado de função gamma(59) (**Figura 7**).

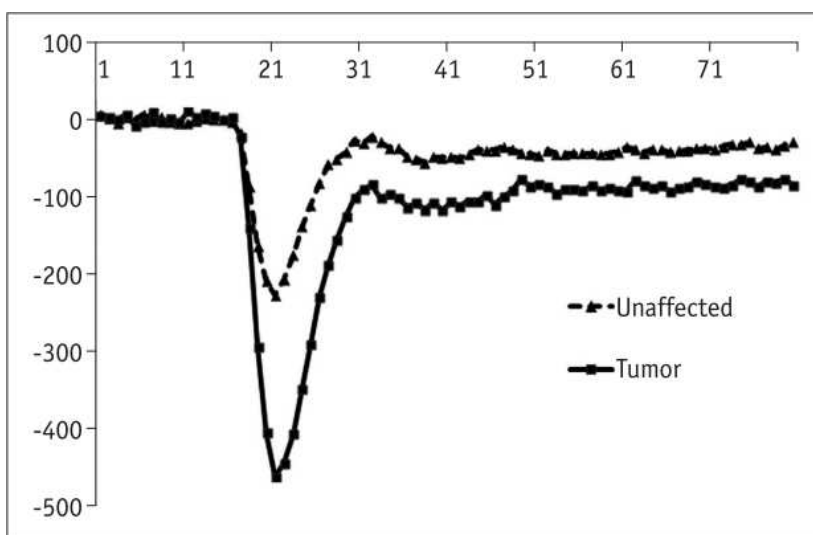


Figura 7 – Variação do sinal em função do tempo (função gamma) em um estudo de ressonância magnética com perfusão DSC. O paciente não afetado apresenta menor queda do sinal, ou seja, menor influxo de gadolínio no tecido e, portanto, menor perfusão comparado ao paciente com tumor. Extraído de Jahng G, Li K, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion Magnetic Resonance Imaging :A Comprehensive Update on Principles and Techniques. *Korean J Radiol.* 2014;15(5):554-577, p.560(59).

Os parâmetros mais analisados em aquisições DSC(62) são o tempo de chegada (AT), que quantifica o tempo entre o início da injeção em bôlus do gadolínio e o início da queda do sinal,

ou seja, sua chegada ao tecido de interesse; o tempo até o pico (TTP), sendo este a diferença de tempo entre o início da injeção em bôlus do gadolínio e sua concentração máxima no tecido; o tempo médio de aprimoramento (MET), tempo que o bôlus leva para passar por todo o tecido, ou seja, o início da queda do sinal e a recuperação completa do mesmo, e o tempo médio de trânsito (MTT), que revela o tempo que uma única molécula de contraste demora para passar pelo tecido. A perfusão é quantificada a partir da *negative enhancement integral* (NEI), ou seja, a área sob a curva da função gamma, delimitado pelo ponto antes do início da queda sinal e o ponto após sua recuperação, sendo esta adimensional, negativo e diretamente proporcional à queda do sinal.

Devido à não-observação da função gamma nas imagens de perfusão adquiridas no protocolo desenvolvido para esse estudo, não foi possível calcular a AT, TTP, MET, MTT e a NEI. A perfusão foi calculada de forma indireta a partir da área sob a curva das linhas de tendência, que expressam a variação da concentração do gadolínio na área delimitada pela ROI, conforme ilustrado pela **Figura 3**.

A partir da **Figura 2a**, é possível observar pelo mapa de cores uma diferença entre as áreas avasculares, como esclera e vítreo, em verde, e as áreas vascularizadas, como retina e coróide, em amarelo e vermelho, com destaque a região delimitada entre a borda temporal do disco óptico e a inserção do músculo reto lateral, diminuindo a intensidade do calor a medida que o local analisado se afasta dessa região. Na figura em questão, a diferença de cores simboliza diferentes densidades de tecido, e não a perfusão da área. Anteriormente já se demonstrou maior perfusão na retina posterior, em especial na mácula e ao redor da cabeça do disco óptico, havendo redução nas porções periféricas da retina, devido à queda da densidade vascular(40).

Na análise das imagens anatômicas e perfusionais, não é possível separar coróide e retina por se tratarem de estruturas de calibre diminuto, além do método utilizado não apresentar resolução suficiente para tal separação, o que representa uma das limitações do estudo. Conforme a literatura, a espessura média da retina medida com OCT de domínio espectral em indivíduos normais varia entre $225,1 \pm 17,1 \mu\text{m}$ e $271,4 \pm 19,6 \mu\text{m}$ a depender da área mensurada(48). Da mesma forma, a coróide, mensurada pelo mesmo método, tem sua espessura descrita na região subfoveal de $272 \pm 81 \mu\text{m}$, decrescendo a medida que se afasta da mesma(49).

Algumas hipóteses podem ser elencadas para explicar as limitações na mensuração dos valores perfusionais no complexo retina-coróide. Estudos anteriores que utilizaram técnicas sem a necessidade do contraste para a quantificação da perfusão do conjunto retina-coróide(36,39,40,63)

relataram limitações também observadas nesse estudo, tais como o pequeno tamanho da área de interesse. Além disso, a região estudada é composta por diferentes densidades, tais como esclera, vítreo, ossos e gordura retrobulbar, sendo susceptível a interferências de sinal. Por ser uma região mais superficial e próxima ao meio externo, também está sujeita a maiores interferências do ruído-sinal. A movimentação ocular involuntária, mesmo com o auxílio de técnicas de fixação para diminuir essa interferência, comprometem a aquisição das imagens. Finalmente, a ROI desenhada, por ser pequena, engloba poucos *voxels*, tendo resultados quantitativos variáveis.

Nos estudos prévios que realizaram a medida da perfusão do conjunto retina-coroide humanas com aparelhos de ressonância magnética de 3 Tesla e bobinas variadas, comerciais ou personalizadas, com técnicas derivadas da ASL, sem o uso de gadolínio, encontraram valores que variaram entre $149 \pm 48 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ (40) e $261 \pm 87 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ (36). Ambos estudos, entretanto, não verificaram a reprodutibilidade da técnica descrita em cada um. O primeiro estudo(40) avaliou o fluxo sanguíneo de retina/coroide durante o repouso e após uma série de exercícios isométricos de 4 pacientes saudáveis. Utilizou-se uma bobina personalizada, não comercial, para aquisição de imagens. Observou-se uma elevação do fluxo sanguíneo ocular em $25\% \pm 7\%$ após os exercícios isométricos, paralelamente à frequência cardíaca, PAM e PPO, que aumentaram respectivamente $19\% \pm 8\%$, $22\% \pm 5\%$ e $25\% \pm 6\%$, sem aumento da PIO. O segundo estudo(36) incluiu 5 voluntários saudáveis, sem histórico de doença retiniana. As imagens foram captadas em aquisição única, corte axial, com uma bobina comercial de cabeça de 8 canais. Foram considerados ambos os olhos para análise, com reconstrução para diminuir possíveis interferências. Este estudo foi pioneiro em demonstrar a aplicabilidade da ressonância magnética para mensuração de fluxo sanguíneo de retina/coroide.

O único estudo a testar reprodutibilidade em uma técnica ASL para aquisição de perfusão de retina-coroide verificou o valor de $77,86 \pm 29,8 \text{ mL}/100 \text{ mL}/\text{min}$ (39), abaixo dos estudos prévios. Foram incluídos 20 adultos jovens saudáveis, com o mesmo protocolo de aquisição de imagens utilizado 2 vezes na mesma sessão, e repetida após 2 dias no mesmo horário da primeira sessão. Utilizou-se uma bobina de cabeça de 32 canais para captação do sinal. Este estudo(39) testou a reprodutibilidade da técnica ASL pseudo-contínua analisando as duas medidas de perfusão adquiridas no mesmo dia (*intraday*) e duas novas medidas adquiridas no dia posterior (*interday*), a partir do ICC, CV e correlação. A análise da reprodutibilidade e da correlação entre as medidas *intraday*, foram $\text{ICC}=0,969$ ($p<0,001$). $\text{CV}=9,3\%$ e correlação $r=0,95$ ($p=0,592$); entre as primeiras

medidas realizada nas duas visitas (*single-run interday*), ICC=0,869 ($p<0,001$), CV=18% e $r=0,8$ ($p<0,001$); e entre as duas medidas realizadas nas duas medidas (*two-run interday*), ICC=0,885 ($p<0,001$), CV=17,3% e $r=0,8$ ($p<0,001$). Houve forte correlação entre as medidas comparadas e reprodutibilidade, pelo ICC e CV, da técnica utilizada(39).

Em relação ao uso do contraste por gadolínio, esperava-se maior acurácia na medida da perfusão devido ao menor tempo da sequência e uso de um melhor marcador para mensurar perfusão. No presente estudo, a concentração de gadolínio apresentou comportamento diferente do observado em tecido cerebral e tumoral(59). Não há na literatura estudos que avaliem a dinâmica do gadolínio no tecido retino-coroidiano, sendo difícil determinar, com exatidão, qual variável dificultou mensurar a perfusão, ou se o observado corresponde ao comportamento do contraste no tecido ocular. Quanto à variação da concentração do gadolínio, em termos de perfusão, pode-se inferir duas hipóteses antagônicas: em áreas onde o gadolínio apresentou menor concentração em relação ao olho controle, pode-se inferir que o contraste apresentou melhor fluxo, sendo mais rapidamente eliminado no tecido estudado, o que significaria maior perfusão; por outro lado, pode-se inferir que a menor concentração do contraste indique menor quantidade de contraste chegando no tecido, o que significaria menor perfusão e, consequentemente, isquemia tecidual.

Apesar de não haver estudos que meçam a perfusão de retina-coróide durante uma crise de FAPA, sua medida após a mesma já foi reportada utilizando-se OCT-angiography(64–67). A elevação aguda da PIO traz repercussões na estrutura retiniana: após a crise, a espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar e a camada de células ganglionares edemacia-se, com posterior atrofia nas semanas e meses seguintes(18–21,64–68). Da mesma forma, nos meses seguintes, haverá uma redução da densidade vascular peripapilar. Moghimi et al(65) avaliou 28 olhos após FAPA, 28 olhos contralaterais normais e 64 olhos controles de pacientes saudáveis. A espessura da CFNR e a densidade vascular foi de $87,5 \pm 16,0$ vs $100,0 \pm 8,6$ vs $99,6 \pm 7,3$ e $57,3 \pm 6,8$ vs $63,1 \pm 3,5$ vs $63,6 \pm 3,4$ em cada grupo de olhos, respectivamente. O p-valor foi inferior a 0,001 quando comparado o grupo crise com os demais grupos. Outro estudo do mesmo autor(64) incluiu 26 olhos com FAPA e 26 olhos contralaterais e os comparou 2 meses e 8 meses após a resolução da crise. Respectivamente, a espessura da CFNR, em μm , e a densidade vascular, em porcentagem, foram $94,0$ (CI = $87,3 - 100,8$) vs $103,1$ (CI = $99,3 - 106,9$) ($p=0,039$) e $56,7$ (CI = $53,8 - 59,7$) vs $62,9$ (CI = $61,4 - 64,4$) ($p=0,001$) após 2 meses da crise; e $89,5$ (CI = $84 - 95$) vs $100,9$ (CI = $95,1 - 101,6$) ($p=0,005$) e $56,9$ (CI = $54,3 - 59,4$) vs $61,7$ (CI = $60 - 63,3$) ($p=0,003$)

após 8 meses da crise. Wang et al(67) comparou 34 olhos com FAPA aos olhos contralaterais com suspeita de fechamento angular primário de 2 a 120 dias após a resolução da crise. Respectivamente, a densidade vascular, em porcentagem, foi $79,3 \pm 8,2$ vs $85,6 \pm 4,9$ ($p=0,001$), a espessura da CFNR, em μm , foi $111,8 \pm 9,6$ vs $114,1 \pm 29$ ($p=0,880$) e a espessura da CCG, em μm , foi $94,7 \pm 7,5$ vs $91,8 \pm 9,3$ ($p=0,328$). Zhu et al(66), em outro desenho de estudo, incluiu 26 olhos de 26 pacientes com FAPA e dividiu-os em dois grupos: o primeiro grupo constituiu-se de olhos onde a duração da crise era inferior a 24 horas (grupo A), enquanto o segundo grupo constituiu-se de olhos com duração da crise superior a 24 horas (grupo B), submetendo ambos à facoemulsificação com implante de lente intraocular e viscogoniosinequiálise. Os pacientes foram avaliados ao diagnóstico e duas vezes após o procedimento. Ao diagnóstico, nos grupos A e B, a espessura da CFNR e da CCG, em μm , e a densidade vascular, em porcentagem, eram $108,32 \pm 10,25$ vs $100,46 \pm 12,75$ ($p=0,327$), $85,32 \pm 6,57$ vs $80,25 \pm 8,27$ ($p=0,076$) and $0,9 \pm 0,06$ vs $0,55 \pm 0,05$ ($p=0,06$), respectivamente, enquanto que após o procedimento, as mesmas variáveis apresentaram valores de $105,08 \pm 9,38$ vs $77,69 \pm 20,23$ ($p<0,001$), $82,62 \pm 8,76$ vs $65,23 \pm 18,56$ ($p=0,005$) e $0,56 \pm 0,02$ vs $0,41 \pm 0,07$ ($p<0,001$).

Em termos da interferência da idade no fluxo sanguíneo do tecido estudado, o presente estudo não realizou esta análise devido ao número reduzido de pacientes. Em um estudo realizado mensurando a perfusão de coroide com ressonância magnética a partir de um protocolo ASL evidenciou-se a queda desta na ordem de $2,7\text{mL}/100\text{mL}/\text{min}$ por ano(69).

Apesar de termos observado uma tendência de aumento da perfusão do complexo retina-coroide com o aumento da PPO e uma diminuição da mesma com o aumento da PIO, o que está em acordo com a literatura(16,17), essas correlações não se mostraram estatisticamente significativas (**Figuras 5 e 6**), possivelmente, devido à dispersão dos valores e o pequeno número de pacientes incluídos.

A PIO exerce papel fundamental na resistência à perfusão ocular. A pressão de perfusão em um órgão é definida pela diferença entre a sua pressão arterial e a pressão venosa(17,70,71). No olho, entretanto, a PIO tem valores próximos à pressão venosa(72–74), sendo aquela utilizada para cálculos da perfusão ocular. A pressão de perfusão ocular é definida, portanto, pela diferença entre a PAM e a PIO. Alguns autores sugerem um fator de correção da PAM devido à resistência local ao fluxo e à coluna hidrostática existente entre o coração e os olhos(17), com este tendo sua pressão reduzida, quando o paciente encontra-se em posição ortostática ou sentada(75). Quando o

paciente encontra-se em posição supina, entretanto, a diferença da coluna hidrostática é menor(76) e, portanto, há menor diferença entre as PAMs de ambas as regiões. Diversos fatores de correção já foram propostos, como a correção da PAM ocular por 2/3 da PAM cardíaca(75), e fórmulas para o cálculo da PPO em posição supina ($PPO\ média = (115/130\ PAM) - PIO$)(70) e sentada ($PPO\ média = (95/140\ PAM) - PIO$)(70). Não há consenso na literatura sobre qual a melhor forma de correção. Os estudos em perfusão ocular e glaucoma utilizam as diversas formas propostas para cálculo descritas anteriormente. Nosso estudo considerou a pressão de perfusão ocular como apenas a diferença entre a PAM e a PIO por considerar a PAM ocular e cardíaca semelhantes no momento da realização da ressonância magnética, ao qual o paciente encontrava-se em repouso e posição supina.

As limitações do estudo residem no fato do gadolínio ter apresentado um comportamento diferente do esperado na medida da perfusão do complexo retina-coroide, conforme discutido anteriormente. Devido à resolução da técnica escolhida, não foi possível avaliar o fluxo de retina e coroide separadamente. A variabilidade no grupo controle, constituído de olhos contralaterais de pacientes em crise e de olhos saudáveis de outros pacientes constitui um viés de seleção, pois os olhos contralaterais apresentam o mesmo impacto no fluxo sanguíneo de doenças sistêmicas, uso de medicações e ametropias, o que não ocorre em pacientes controle por apresentarem características diferentes. A amostra pequena incluída no estudo também pode ter reduzido as chances de encontrar estabelecer valores estatisticamente significativos para as análises realizadas.

6. Conclusões

A sequência de ressonância magnética com gadolínio escolhida não demonstrou diferenças significativas na concentração relativa de sangue entre os olhos com FAPA e os olhos controles.

Não houve correlação entre a PIO e a PPO em relação à perfusão de retina-coroide.

A técnica utilizada não foi efetiva em mensurar a perfusão de retina-coroide, sendo observado nestes tecidos um comportamento do gadolínio diferente de outros tecidos.

Devido à inexistência de referências na literatura, sugerimos novos estudos para avaliação do comportamento do gadolínio no tecido coroidal e retiniano, visando, paralelamente, aprimorar as técnicas de ressonância magnética com perfusão DSC em termos de aquisição e análise de imagens.

7. Referências bibliográficas

1. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*. 2014;311(18):1901–11.
2. Tham Y, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Ed F, et al. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–90.
3. Mérula RV, Cronemberer S, Calixto N. Incidência de glaucoma agudo primário no Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(3):389–93.
4. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, et al. Prevalence of Glaucoma in a South Brazilian Population : Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(11):4974–9.
5. Foster PJ, Johnson GJ. Glaucoma in China: How big is the problem? *Br J Ophthalmol*. 2001;85(11):1277–82.
6. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:238–43.
7. Rahman MM, Rahman N, Foster PJ, Haque Z, Zaman AU, Dineen B, et al. The prevalence of glaucoma in Bangladesh: A population based survey in Dhaka division. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1493–7.
8. Foster PJ, Oen FTS, Machin D, Ng T-P, Devereux JG, Johnson GJ, et al. The Prevalence of Glaucoma in Chinese Residents of Singapore. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1105–11.
9. Ntim-Amponsah CT, Amoaku WMK, Ofosu-Amaah S, Ewusi RK, Idirisuriya-Khair R, Nyatepe-Coo E, et al. Prevalence of Glaucoma in a Rural East African Population. *Eye*. 2004;18(5):491–7.
10. Foster PJ, Aung T, Nolan WP, Machin D, Baasanhu J, Khaw PT, et al. Defining “occludable” angles in population surveys: Drainage angle width, peripheral anterior synechiae, and glaucomatous optic neuropathy in east Asian people. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:486–90.
11. Vasconcellos JPC, Sakata LM, Silva MJL, Costa VP. 2º Consenso de Glaucoma Primário de Ângulo Fechado. Vol. 2, Sociedade Brasileira de Glaucoma. 2012. 23 p.
12. Cronemberger S, Calixto N, Andrade AO de, Mérula RV. New considerations on pupillary

- block mechanism. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(1):9–15.
13. Barkan O. Narrow-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1954;37(3):332–50.
 14. Chan PP, Pang JC, Tham CC. Acute primary angle closure—treatment strategies, evidences and economical considerations. *Eye*. 2019;33(1):110–9.
 15. Emanuel ME, Parrish RK, Gedde SJ. Evidence-based management of primary angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(2):89–92.
 16. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21:359–93.
 17. Costa VP, Harris A, Anderson D, Stodtmeister R, Cremasco F, Kergoat H, et al. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2014;(92):252–66.
 18. Tsai J. Optical Coherence Tomography Measurement of Retinal Nerve Fiber Layer After Acute Primary Angle Closure With Normal Visual Field. *Am J Ophthalmol*. 2006;970–2.
 19. Tsai J, Lin P, Teng M, Lai I. Longitudinal Changes in Retinal Nerve Fiber Layer Thickness after Acute Primary Angle Closure Measured with Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(4):4–9.
 20. Fang A, Qu J, Li L, Ji B. Measurement of Retinal Nerve Fiber Layer in Primary Acute Angle Closure Glaucoma by Optical. *J Glaucoma*. 2007;16(2):178–84.
 21. Jin SW, Lee SM. Comparison of longitudinal changes in circumpapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness after acute primary angle closure: a 12-month prospective study. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62(2):194–200.
 22. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994;39(1):23–42.
 23. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994;38(SUPPL.).
 24. Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Glaucoma: The Nocturnal Dip. *Ophthalmology*. 1995;102(1):61–9.
 25. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: Role in glaucoma progression. In: *Survey of Ophthalmology*. *Surv Ophthalmol*; 1999.
 26. Collignon N, Dewe W, Guillaume S, Collignon-Brach J. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. *Int Ophthalmol*. 1998;22(1):19–25.
 27. Kwon J, Jo Y hye, Jeong D, Shon K, Kook MS. Baseline Systolic versus Diastolic Blood

- Pressure Dip and Subsequent Visual Field Progression in Normal-Tension Glaucoma. *Ophthalmology*. 2019 Jul 1;126(7):967–79.
28. Luo X, Shen Y, Jiang M, Lou X, Shen Y. Ocular Blood Flow Autoregulation Mechanisms and Methods. *J Ophthalmol*. 2015;2015:1–7.
 29. Schmetterer L, Garhofer G. How Can Blood Flow Be Measured? *Surv Ophthalmol*. 2007;52(2):134–8.
 30. Matthiessen E, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye*. 2004;18:400–5.
 31. Xu K, Tzankova V, Li C, Sharma S. Intravenous fluorescein angiography–associated adverse reactions. *Can J Ophthalmol*. 2016;51(5):321–5.
 32. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindell LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. Fluorescein Angiography Complication Survey. *Ophthalmology*. 1986;93(5):611–7.
 33. Grudzińska E, Modrzejewska M. Modern Diagnostic Techniques for the Assessment of Ocular Blood Flow in Myopia : Current State of Knowledge. *J Ophthalmol*. 2018;2018:1–8.
 34. Munk MR, Giannakaki-zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebner A, Wolf S, et al. OCT-angiography : A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. *PLoS One*. 2017;12(5):1–14.
 35. Townsend KA, Wollstein G, Schuman JS. Clinical application of MRI in ophthalmology. *NMR Biomed*. 2008;21:997–1002.
 36. Maleki N, Dai W, Alsop DC. Blood flow quantification of the human retina with MRI. *NMR Biomed*. 2010;24:104–11.
 37. Carr D, Brown J, Bydder G, Steiner R, Weinmann H, Speck U, et al. Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI: initial clinical experience in 20 patients. *Am J Roentgenol*. 1984;143:215–24.
 38. Weinmann H, Brasch R, Press W, Wesbey G. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *Am J Roentgenol*. 1984;142:619–24.
 39. Khanal S, Turnbull PRK, Vaghe E, Phillips JR. Repeatability of Arterial Spin Labeling MRI in Measuring Blood Perfusion in the Human Eye. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(4):966–74.
 40. Zhang Y, Nateras O san E, Peng Q, Rosende CA, Duong TQ. Blood Flow MRI of the Human

- Retina / Choroid during Rest and Isometric Exercise. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):1–5.
41. Vaghefi E, Pontré B. Application of Arterial Spin Labelling in the Assessment of Ocular Tissues. *Biomed Res Int*. 2016;2016.
 42. Heiland S, Kreibich W, Reith W, Benner T, Dörfler A, Forsting M, et al. Comparison of echo-planar sequences for perfusion-weighted MRI: which is best? *Neuroradiology*. 1998;40:216–21.
 43. Ramalho M, Ramalho J, Burke LM, Semelka RC. Gadolinium Retention and Toxicity — An Update. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(3):138–46.
 44. Junior JE, Santos AC dos, Koenigkam-Santos M, Nogueira-Barbosa MH, Muglia VF. Complications from the use of intravenous gadolinium- based contrast agents for magnetic resonance imaging. *Radiol Bras*. 2008;41(4):263–7.
 45. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–70.
 46. Ying Peng, Qi X, Guo X. Child – Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Med*. 2016;95(8):1–29.
 47. Sena BF, Stern JP, Pandharipande P V., Klemm B, Bulman J, Pedrosa I, et al. Screening Patients to Assess Renal Function Before Administering Gadolinium Chelates: Assessment of the Choyke Questionnaire. *Am J Roentgenol*. 2010;195(2):424–8.
 48. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam K V. Comparison of retinal thickness in normal eyes using stratus and spectralis optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2644–7.
 49. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):325-329.e1.
 50. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2019.
 51. W. J. Conover. *Practical Nonparametric Statistics*, 3rd Edition. 1999;II:Chapter 6.
 52. TabNet Win32 3.0: População Residente - Estimativas para o TCU - São Paulo [Internet].

[cited 2019 Oct 30]. Available from:
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptsp.def>

53. Wright C, Tawfik MA, Waisbourd M, Katz LJ. Primary angle-closure glaucoma: An update. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(3):217–25.
54. Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al. The Tajimi Study Report 2. *Ophthalmology.* 2005;12(10):1661–9.
55. Petruccelli JL, Saboia AL. Características étnico-raciais da população - classificações e identidades. Rio de Janeiro: IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2013. 2008 p.
56. Características étnico-raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro: IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2011. 1–95 p.
57. Freyre G. Casa-grande & senzala: formação da família brasileira sob o regime da economia patriarcal. 48 ed. São Paulo: Global; 2003. 1–375 p.
58. Giolo SR, Soler JMP, Greenway SC, Almeida MAA, De Andrade M, Seidman JG, et al. Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(1):111–6.
59. Jahng G, Li K, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion Magnetic Resonance Imaging : A Comprehensive Update on Principles and Techniques. *Korean J Radiol.* 2014;15(5):554–77.
60. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion Imaging with NMR Contrast Agents. *Magn Reson Med.* 1990;14:249–65.
61. Rosen BR, Belliveau JW, Buchbinder BR, McKinstry RC, Porkka LM, Kennedy DN, et al. Contrast Agents and Cerebral Hemodynamics. *Magn Reson Med.* 1991;19:285–92.
62. Welker K, Boxerman J, Kalnin A, Kaufmann T, Shiroishi M, Wintermark M. ASFNR Recommendations for Clinical Performance of MR Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Imaging of the Brain. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(6):1–11.
63. Peng Q, Zhang Y, Nateras OSE, Osch MJP, Duong TQ. MRI of Blood Flow of the Human Retina. *Magn Reson Med.* 2011;65:1768–75.
64. Moghimi S, Safizadeh M, Xu BY, Fard MA, Khatibi N, Rao HL, et al. Vessel density and retinal nerve fibre layer thickness following acute primary angle closure. *Br J Ophthalmol.* 2019;1–6.

65. Moghimi S, SafiZadeh M, Fard MA, Motamed-Gorji N, Khatibi N, Chen R, et al. Changes in optic nerve head vessel density after acute primary angle closure episode. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(2):552–8.
66. Zhu X, Zeng W, Wu S, Chen X, Zheng T, Ke M. Measurement of Retinal Changes in Primary Acute Angle Closure Glaucoma under Different Durations of Symptoms. *J Ophthalmol*. 2019;2019.
67. Wang X, Jiang C, Kong X, Yu X, Sun X. Peripapillary retinal vessel density in eyes with acute primary angle closure: an optical coherence tomography angiography study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(5):1013–8.
68. Aung T, Husain R, Gazzard G, Chan YH, Devereux JG, Hoh ST, et al. Changes in retinal nerve fiber layer thickness after acute primary angle closure. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1475–9.
69. Nateras OSE, Harrison JM, Muir ER, Zhang Y, Peng Q, Chalfin S, et al. Choroidal Blood Flow Decreases with Age : An MRI Study. *Curr Eye Res*. 2014;39(10):1059–67.
70. Bill A (1978): Physiological aspects of the circulation in the optic nerve. In: Heilmann K & Richardson KT (eds). *Glaucoma: conceptions of a disease*. Philadelphia: W.B. Saunders 97–103. .
71. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev*. 1975;55(3):383–417.
72. Bill A. Some aspects of the ocular circulation. Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(4):410–24.
73. Glucksberg MR, Dunn R. Direct measurement of retinal microvascular pressures in the live, anesthetized cat. Vol. 45, *Microvascular Research*. 1993. p. 158–65.
74. Mäepea O. Pressures in the anterior ciliary arteries, choroidal veins and choriocapillaris. *Exp Eye Res*. 1992;54(5):731–6.
75. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser doppler velocimetry. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27(12):1706–12.
76. Caprioli J, Coleman AL. Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(5):704–12.

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: O efeito da memantina administrado via oral na diferença da espessura da camada de fibras nervosas da retina entre o olho acometido por uma crise de fechamento angular primário agudo e o olho contralateral normal.

Pesquisador: Jose Paulo Cabral de Vasconcellos

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 82740817.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Ache Laboratorio Farmaceuticos SA
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.045.899

Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil

Trata-se de solicitação de emenda a protocolo originalmente aprovado em 03/04/2018 para diversas alterações no projeto de pesquisa, incluindo em metodologia e objetivos, como descrito em detalhes ao final do parecer.

INTRODUÇÃO: Glaucoma: O glaucoma é uma neuropatia óptica de causa multifatorial, definida pela lesão progressiva do disco óptico, caracterizada pelo aumento da relação escavação/disco e pela redução da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), ambas decorrentes da perda de células ganglionares da retina (CGR) com consequente repercussão no campo de visão. O glaucoma é a segunda maior causa de cegueira no mundo e é responsável por 10% da cegueira mundial. Estimativas recentes sugerem que em 2020 aproximadamente 76 milhões de pessoas serão afetadas pela doença. Trata-se de doença que requer uma investigação pormenorizada com exames do disco óptico e da CFNR incluindo avaliação clínica e por imagem, medidas de pressão intraocular (PIO), gonioscopia e exames de campo visual, através da perimetria computadorizada para o seu diagnóstico, seguimento e classificação.

Glaucoma de ângulo fechado: O glaucoma pode ser dividido segundo o aspecto do seio camerular,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

entre glaucoma de ângulo aberto e ângulo fechado, este último pode apresentar-se clinicamente tanto na forma crônica como na forma aguda, ao contrário do glaucoma de ângulo aberto cuja manifestação clínica é mais insidiosa. O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é mais comum entre caucasianos e negros enquanto que o glaucoma primário de ângulo fechado (GPAF) é mais prevalente entre os asiáticos. No Brasil, estudo populacional realizado por Sakata et al, envolvendo pacientes acima de 50 anos de idade encontrou uma prevalência de 2,4% de GPAA e de 0,7% de GPAF. Estudos tem sugerido que o risco de cegueira é maior no GPAF comparado ao GPAA. Na China verificaram que o GPAF é responsável por 1,6 milhões de casos de cegueira, enquanto que o GPAA por 0,16 milhões de casos. Estas duas principais formas de glaucoma primário, angulo aberto e ângulo fechado, podem compartilhar e diferir nos seus fatores de risco. Ambas apresentam o aumento da idade e da PIO, cuja normalidade situa-se entre 10 e 20 mmHg como fatores de risco, entretanto diferem em relação a etnia, como mencionado acima, as bases genéticas e as ametropias, a miopia associada ao GPAA e a hipermetropia associada GPAF.

Fechamento angular primário De acordo com II Consenso da Sociedade Brasileira de Glaucoma sobre o GPAF, o processo de fechamento angular primário é o mecanismo pelo qual existe um fechamento parcial ou completo do ângulo da câmara anterior, decorrente de condições anatômicas que propiciam aposição ou adesão da periferia da íris à sua parede externa (goniossinéquias), com frequente elevação da pressão intraocular (PIO) de forma aguda, intermitente ou crônica. A forma aguda do fechamento angular primário (FAPA) é caracterizada clinicamente por elevação importante da PIO com valores geralmente acima dos 50 mmHg. O aumento abrupto e importante da PIO está acompanhado de sintomas como dor ocular importante, redução da acuidade visual, náusea, vômito, assim como sinais associados à isquemia do segmento anterior e posterior incluindo média midríase, edema de córnea, atrofia da íris, necrose subcapsular anterior do cristalino, goniossinéquias, edema do disco óptico e da CFNR. O processo de fechamento angular primário tanto agudo quanto crônico pode levar, eventualmente, ao desenvolvimento da neuropatia óptica glaucomatosa, denominando-se então como GPAF.

Perfusão sanguínea ocular: A perfusão sanguínea das camadas internas do globo ocular, constituídas por coróide e retina, é realizada pela artéria oftálmica, ramo da artéria carótida interna, a qual chega à órbita juntamente com o nervo óptico, ramificando-se antes de penetrar o globo ocular em artéria central da retina, responsável pela maior parte da perfusão das camadas internas do olho, e artérias ciliares posteriores. Estas estruturas vasculares, devido ao seu diminuto calibre, são sensíveis a diversas alterações que comprometam o fluxo sanguíneo, tais como vasculites, trombozes, aumento da pressão intraocular (PIO) e doenças crônicas como

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

diabetes mellitus e hipertensão, causando isquemia das estruturas oculares e, consequentemente, comprometimento de suas funções. O aumento da PIO de forma súbita e em grandes proporções durante uma crise de fechamento angular primário desencadeia diversas alterações de ordem isquêmica nas camadas internas do olho devido à maior resistência à perfusão sanguínea, causando morte de células ganglionares da retina e edema da camada de fibras nervosas com posterior atrofia, ambas constituídas por células nervosas e sensíveis a pequenas isquemias.

Avaliação da camada de fibras nervosas: Aung e colaboradores investigaram as alterações que ocorrem na CFNR nas primeiras 16 semanas após uma crise de FAPA utilizando um aparelho de polarimetria de varredura a laser. Eles descobriram que ocorre uma redução na região inferior e superior da camada de fibras nervosas, iniciando-se a partir da segunda semana, persistindo até a 16ª semana. Fang e colaboradores, num estudo semelhante, investigaram a espessura da CFNR após uma crise FAPA, utilizando um aparelho de tomografia de coerência óptica. Eles concluíram que a CFNR pode sofrer um aumento imediatamente após a crise, porém apresentando um afinamento nas semanas subsequentes e uma diferença na sua espessura comparada ao olho contralateral normal, chegando a perdurar por até 3 meses. Estes achados também foram replicados por outros autores que avaliaram pacientes com o mesmo diagnóstico empregando métodos equivalentes.

Fisiopatologia: O glaucoma é uma afecção heterogênea e compreende uma série de doenças caracterizadas pela disfunção e morte das CGR. Entre os mecanismos propostos estão a dying back e a degeneração Wallerian (DW). O primeiro envolve a degeneração lenta e progressiva do neurônio sob estresse no sentido de seu axônio distal para o seu corpo celular. A DW ocorre após um importante dano focal como, por exemplo, uma transecção do nervo. Sugere-se que ambos mecanismos participem da apoptose das CGR com contribuições distintas dependendo do tipo de glaucoma, por exemplo, no GPAF haveria uma predominância da DW. O tratamento atual do glaucoma consiste na redução da PIO, entretanto esta medida terapêutica não é suficiente para prevenir a progressão da doença em todos os pacientes. Para o desenvolvimento de novas formas de tratamento é necessário um maior entendimento dos mecanismos dependentes da PIO e os não dependentes da PIO.

De modo geral, na retina, a sinalização glutaminérgica inicia-se nos fotorreceptores para as células bipolares chegando nas CGR sem a presença da mielinização dos axônios, condição que se mantém até a lâmina cribrosa. A partir da saída do globo ocular ocorre a mielinização continuando por todo o trajeto do sistema nervoso central. Tem sido sugerido por décadas que a suscetibilidade das CGR no glaucoma deve ser em parte axogênica devido a fatores extrínsecos no

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

disco óptico como o aumento da PIO e o envelhecimento. Entretanto fatores adicionais intrínsecos próprios dos axônios das CGR podem acrescentar maior vulnerabilidade ao insulto glaucomatoso. A transmissão da informação visual assim como a manutenção da homeostase das CGR através do transporte de moléculas sinalizadoras e fatores neurotróficos ao longo de seus axônios demandam um alto consumo de energia, ainda maior devido ao seu reduzido diâmetro e a não mielinização de suas fibras. Para suprir esta demanda de energia elevada existe uma alta e maior concentração de mitocôndria na porção não mielinizada comparada a mielinizada criando um gradiente entre estes dois compartimentos. Enquanto o conceito de que o insulto axonal das CGR no disco óptico é um importante evento inicial no glaucoma, as suas vias moleculares que desencadeiam a degeneração das CGR no glaucoma ainda não estão bem definidas. Uma via sugerida relaciona-se com a elevação do cálcio intraxonal que levaria a uma disfunção mitocondrial gerando estresse metabólico e ativando vias de degeneração axonal. Como apontado acima, o principal neurotransmissor excitatório da retina é o glutamato que liga-se aos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) do neurônio pós-sináptico. A interação do glutamato com o receptor NMDA permite um influxo de Ca^{2+} e Na^{+} e um efluxo de K^{+} , levando à despolarização do neurônio pós-sináptico. A remoção do glutamato é realizada pelos terminais nervosos e células da glia, principalmente as células de Muller. Uma eventual disfunção neste mecanismo, que leve ao acúmulo de glutamato, pode desencadear a lesão por excitotoxicidade, que culminaria com a morte celular por apoptose, processo em parte mediado pelo íon Ca^{2+} . As evidências de que a excitotoxicidade está envolvida na fisiopatologia do glaucoma são indiretas e estão baseadas nos seguintes achados: (i) o aumento do glutamato no vítreo de pacientes com glaucoma (ii) a neuroproteção por meio de antagonistas dos receptores NMDA em modelos animais com PIO elevada (roedores e primatas) reduzindo a morte de CGR (iii) as evidências de degeneração secundária das CGR após lesão traumática induzida do nervo óptico (iv) Disfunção glia-axônio na degeneração glaucomatosa incluindo excitotoxicidade por glutamato e disfunção mitocondrial no camundongo DBA/2J.

Memantina: A memantina foi originalmente desenvolvida como uma droga dopaminérgica derivada da amantadina, cuja utilização era destinada a pacientes com doença de Parkinson. Porém, estudos laboratoriais revelaram que a memantina tem pouca afinidade para receptores dopaminérgicos, atuando como um antagonista não competitivo eficaz do receptor NMDA, bloqueando os efeitos patológicos dos níveis elevados de glutamato. A memantina é utilizada no tratamento da doença de Alzheimer na dose de 10 a 20 mg por dia com o intuito de reduzir a velocidade da perda cognitiva causada por esta condição. A memantina já foi testada há mais de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

10 anos no tratamento do GPAA, o estudo multicêntrico não demonstrou o efeito neuroprotetor nesta forma de glaucoma. A memantina também foi utilizada em pacientes que apresentaram neurite óptica, com objetivo de avaliar o seu efeito na perda axonal e na função visual. Cerca de 60 pacientes foram randomizados para utilizar a memantina ou um placebo após a ocorrência da neurite óptica aguda. Após 3 meses de uso da medicação, houve uma diferença significativa na espessura da camada de fibras nervosas. Os pacientes que fizeram uso da memantina, apresentaram uma maior espessura da camada de fibras nervosas na região nasal, superior, inferior e na média em comparação com o grupo placebo.

Justificativa: Apesar do uso da memantina em pacientes com GPAA não ter mostrado o efeito neuroprotetor desta molécula, a fisiopatologia da lesão glaucomatosa na crise de FAPA envolve mecanismos distintos dos observados na forma crônica (GPAA) adicionando-se ainda a processos isquêmico e inflamatório agudos. Alguns estudos anteriores^{30,31} já utilizaram técnicas de ressonância magnética para quantificar a perfusão sanguínea ocular a partir da perfusão da coroide, camada vascular do olho com espessura aproximada de 300 micrômetros, inclusive relacionando-a com pequenas variações da PIO⁷. Dessa forma, extrapolando-se os resultados da literatura, pode-se estabelecer uma técnica radiológica que evidencie a isquêmica causada pelo fechamento angular primário agudo com boa resolução, sem compressão mecânica do globo ocular com consequente elevação da PIO e dependência de examinador, o que não seria possível com exames como tomografia, devido ao primeiro critério não ser preenchido, ou ultrassonografia Doppler, por não preencher os dois últimos. Esses critérios apenas são preenchidos quando considerados os exames por ressonância magnética. Além disso, o uso da memantina levou a maior preservação da camada de fibras nervosas em pacientes com neurite óptica. Os pacientes com crise de FAPA a despeito do tratamento e controle desta condição, apresentam um edema inicial seguido por um afinamento da camada de fibras nervosas, comparado ao olho contralateral, que estabiliza-se após 12 semanas, como demonstrado por uma série de estudos observacionais. A partir desta averiguação, a justificativa do uso da memantina seria de levar a um menor afinamento da camada de fibras nervosas nos pacientes com FAPA devido a fisiopatologia específica da instalação aguda do dano glaucomatoso. É importante reforçar que o tratamento do glaucoma em suas formas primárias de ângulo aberto ou fechado baseia-se somente na redução da pressão intraocular, o eventual benefício de uma droga com efeito neuroprotetor na preservação das estruturas acometidas no glaucoma seria uma quebra no paradigma do tratamento desta condição. Em revisão da literatura, não há estudos que verifiquem a perfusão sanguínea ocular no momento da crise e após o estabelecimento do dano com a atrofia da camada

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899:

de fibras nervosas da retina, como também não há estudos que verifiquem ou excluam a influência da memantina na perfusão ocular após a crise de glaucoma agudo, sendo necessário um grupo controle para que a pesquisa atinja resultados satisfatórios. Dessa forma, de modo a otimizar a análise do objetivo principal do estudo (efeito neuroprotetor da memantina após a crise de fechamento angular primário agudo) e criar um parâmetro de comparação para este objetivo secundário (mensuração da perfusão ocular no momento da crise e 90 dias após a mesma), e, propõe-se a randomização dos pacientes em grupos A e B, sendo o Grupo A aquele que receberá o tratamento convencional + 10 mg de memantina 2x ao dia e o Grupo B aquele que receberá apenas o tratamento padrão recomendado pela literatura.

Delineamento da pesquisa:

Trata-se de estudo clínico randomizado, longitudinal prospectivo, com intervenção, de curta duração, fase 3, com teste de medicamento, delineado como série de casos, de três meses para cada participante e incluirá pacientes (60 participantes) com fechamento angular primário agudo unilateral, definido como fechamento angular com aumento abrupto da PIO e sintomas característicos como dor ocular intensa, cefaléia, em geral, hemicrânia e ipsilateral, visão turva, visão de halos coloridos, náusea e vômitos. Os pacientes serão recrutados no setor de Urgência do departamento de oftalmologia da Universidade Estadual de Campinas após aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), os pacientes serão encaminhados para o setor de ressonância magnética para a realização de uma ressonância magnética de órbitas de 3 Tesla (Achieva 3.0T, Philips Medical Systems Netherlands B.V, versão de software 5.3.1) com o uso de uma bobina de cabeça de 32 canais e contraste endovenoso com gadolínio para avaliação de alterações anatômicas e vasculares. Antes do início do exame, será aplicado o questionário básico padrão de entrevista para ressonância magnética para avaliar a segurança do procedimento, e o termo de consentimento livre e esclarecido para o uso do contraste endovenoso a base de gadolínio, ambos já utilizados na rotina do setor (Anexo 1) Serão 3 sequências no total, sendo a primeira para avaliação das estruturas oculares, a segunda para avaliação do nervo óptico e a terceira para avaliação da perfusão da coroide. Na primeira e segunda sequências será utilizada uma técnica T1 3D TFE com cortes axiais, resolução isotrópica de aquisição de 0.9 x 0.9 x 0.9mm e de reconstrução de 0.45 x 0.45 x 0.45mm, FOV 150x150x40mm, flip angle 8, TE e TR shortest, NSA2, sendo a primeira com supressão de gordura pro set para melhor evidenciar as estruturas oculares. A terceira aquisição será utilizada a técnica spin eco (SE) com supressão de gordura spir, FOV 120x120x35mm, voxel 1.88x2,5, espessura de corte de 5mm, dyn scan 30 com tempo de aquisição shortest, flip angle 75, TE=50ms, TR=1000ms, NSA1. Serão comparadas as perfusões

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

do olho acometido pela crise com o olho contralateral normal, permitindo evidenciar a presença ou não de isquemia quando da elevação aguda da PIO, e quantificar a mesma a partir das imagens obtidas em mm3 /100g de tecido, unidade fornecida pelo próprio equipamento de ressonância magnética. O tempo total das sequências será de 15 minutos, não havendo atraso relevante no início do tratamento da crise de fechamento angular primário. O mesmo será instituído imediatamente após o fim do exame. Os pacientes serão randomizados em dois grupos, a saber, A e B. Ao grupo A, será introduzido 1 comprimido de 10mg de memantina, via oral, de 12/12h, a partir do dia da 1ª avaliação no setor de urgência do departamento de oftalmologia da Unicamp, quando houver o diagnóstico de fechamento angular primário agudo, associado ao tratamento padrão da literatura para crise de fechamento angular primário. Ao grupo B será introduzido apenas o tratamento padrão para a crise de fechamento angular primário. As convocações serão feitas de acordo com a agenda ambulatorial de rotina, já prevista para esses casos, do setor de urgência e do setor de glaucoma, sendo o seguimento desses pacientes com quadro de fechamento angular primário previstos para semanal, nas primeiras 2 semanas, quinzenal da 2ª a 4ª semana, e mensal da 4ª a 12ª semana, ou seja, as visitas ocorrerão nos dias 1, 7, 15, 30, 60 e 90. Ao final dos 3 meses do seguimento do protocolo da memantina, os pacientes seriam submetidos a uma nova ressonância magnética para verificar o dano à perfusão de coroide e alterações anatômicas do globo ocular e nervo óptico após a crise de fechamento angular primário. Os mesmos termos no primeiro exame (Anexo 1) seriam novamente aplicados.

Critério de inclusão: 1) Fechamento angular primário no olho do estudo. 2) Ausência de lesão glaucomatosa no olho contralateral ao olho do estudo. 3) Ausência de sinais e sintomas prévios, sugestivos de fechamento angular crônico ou intermitente (como por exemplo visão de halos, dor ocular e/ou cefaleia) 4) Nervo óptico sem sinais sugestivos de dano glaucomatoso. A avaliação do nervo óptico será realizada assim que os meios permitirem

Crítérios de exclusão: 1) Glaucoma Primário de ângulo fechado 2) Fechamento angular secundário (glaucoma neovascular, bloqueio pupilar secundário, trauma ocular) 3) Condições oftalmológicas que possam acometer a visão ou campo visual (exemplos: degeneração macular relacionada a idade, degeneração retiniana, descolamento de retina, ambliopia, etc.) 4) História de cirurgia oftalmológica prévia 5) Não controle da PIO 6) História ou presença de doença neurodegenerativa 7) Presença de doença autoimune 8) Falência renal aguda ou crônica estágios 4 e 5 (baseado critério AKIN) 9) Doença hepática de moderada a severa (baseado no critério de Child-Pugh) 10) Hipereatividade ao memantine 11) Uso prévio ou concomitante de memantina.

METODOLOGIA:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

Controle da PIO: O controle da PIO será definido como valores abaixo de 18 mmHg até 48 horas após o início do tratamento convencional da crise de FAPA e durante todo o período do estudo. O tempo denominado como T1 será o intervalo entre o início dos sintomas da crise de FAPA até o começo do tratamento e o T2 será o intervalo entre o início dos sintomas da crise de FAPA até o controle da PIO.

Triagem: Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), os pacientes que se enquadrarem nos critérios de inclusão/exclusão deste projeto serão submetidos aos seguintes exames e procedimentos: • Revisão de critérios de inclusão e exclusão • Informações demográficas (sexo, raça, data de nascimento) • Revisão de história cirúrgica ocular e sistêmica • Revisão de medicamentos sistêmicos • Revisão de medicamentos oculares • Revisão do histórico de tratamento anti-glaucomatoso (laser e cirurgia), • Refração manifesta e acuidade visual de Snellen • Pressão intraocular o A Pressão intraocular será aferida com tonômetro de aplanção de Goldmann. Duas medidas consecutivas serão obtidas e a média será considerada como pressão inicial. • Biomicroscopia • Gonioscopia • Fundoscopia.

Seleção de pacientes: Os pacientes com diagnóstico de FAPA serão triados de forma consecutiva no setor de Urgência do Ambulatório de Oftalmologia do HC da UNICAMP e incluídos no estudo segundo os critérios de inclusão e exclusão. Os pacientes receberão terapia medicamentosa para controle da PIO. Os medicamentos para controle da PIO serão prescritos na seguinte ordem: maleato de timolol, cloridrato de dorzolamida, tartarato de brimonidina e análogos de prostaglandina. Se o controle da PIO não for possível com terapia medicamentosa tópica, acetazolamida oral e manitol via endovenosa serão prescritos. Além disso, os pacientes serão submetidos ao procedimento de iridectomia dentro de 3 dias após o diagnóstico no olho acometido e até uma semana no olho contralateral. Finalizando, os pacientes receberão Memantina 20 mg via oral por dia em dose única a partir da inclusão no estudo e durante 3 meses em associação a terapia antiglaucomatosa necessária para controle da PIO.

Exame oftalmológico: Os pacientes serão seguidos por um período total de 3 meses. Os seguintes exames serão realizados em cada visita de seguimento (dia 1,2,3; semana 1; semana 2; mês 1; mês 2 e mês 3): • Revisão de eventos adversos • Revisão de medicamentos sistêmicos • Revisão de medicamentos anti-glaucomatosos • Revisão de medicamentos oculares • Refração manifesta e acuidade visual de Snellen e refração manifesta • Pressão intraocular o A Pressão intraocular será aferida com tonômetro de aplanção de Goldmann. Duas medidas consecutivas serão obtidas e a média será considerada como pressão inicial. A Pressão intraocular deve ser aferida na mesma hora do dia em todas as visitas, quando possível. • Biomicroscopia • Gonioscopia • Fundoscopia •

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

Exame de tomografia de Coerência óptica será realizado nas visitas da semana 1, mês 1, mês 2 e mês 3. Vinte e quatro B scans radiais centrados no disco óptico serão obtidos com Spectralis (EDI, 870 nm EDI SDOCT; Heidelberg Engineering, GmbH, Heidelberg, Germany) em uma área de 15° area (768 A-scans por B-scan, ART=16. Apenas B scans com qualidade superior a 15 serão incluídas no estudo. Scan circular peripapilar (diâmetro de 3.5 mm, 1536 A-scans, ART=100) e grid de mácula (19 B scans verticais relativos ao eixo FoBMO, área de 15°, ART=25) também serão obtidos. • Retinografia não midriática com o retinógrafo Canon CR2 (Canon, Tochigiken, Japan). O exame será realizado nas visitas da semana 1 e do mês 3. • Exame de campo visual Humphrey ((Humphrey Visual Field Analyzer; 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard Strategy; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA). O exame será realizado na visita do mês 3. • Paquimetria e Biometria com Lenstar LS900 (Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland). O exame será realizado na visita do mês 3. Visitas adicionais (não agendadas) serão realizadas e documentadas para permitir o melhor tratamento e seguimento possível do paciente. Exames e procedimentos realizados nas visitas não agendadas serão realizados de acordo com a avaliação do investigador. Todos os participantes têm o direito de encerrar sua participação no estudo a qualquer momento. O Investigador principal ou monitor médico poderão descontinuar um participante do estudo por qualquer uma das razões abaixo: a) Não aderência com as visitas do estudo b) Por medidas de segurança, a critério do Investigador ou monitor médico. Se um participante deixar de participar do estudo precocemente, esforço deverá ser feito para determinar os motivos pelos quais o participante decidiu parar de participar do estudo precocemente. O participante deverá ser submetido a uma última visita antes de sair do estudo. Nessa visita, os participantes serão submetidos aos mesmos exames da visita do mês 3 (última visita do estudo).

Metodologia de análise de dados: A normalidade da amostra se dará através da inspeção de histogramas. Será utilizado o teste T de Student para as variáveis contínuas se as amostras apresentarem uma distribuição normal. As variáveis categóricas serão comparadas utilizando o Qui quadrado ou o teste de Fisher. Os estudos observacionais longitudinais que seguiram pacientes com crise de FAPA unilateral comparando a espessura média da camada de fibras nervosas da retina peripapilar. Tsai et al demonstrou uma diferença média ao redor de 20% na espessura da camada de fibras nervosas após cerca de 3 meses da primeira crise de fechamento angular agudo em comparação ao olho contralateral. Em outro estudo semelhante, Fang et al demonstrou uma diferença média de aproximadamente 25%, 3 meses após a crise. Finalizando, o estudo de Chew et al utilizando o mesmo desenho de estudo com os mesmos critérios de inclusão e exclusão, os pesquisadores observaram uma diferença média de 10% na espessura média da CFNR entre o olho

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

acometido pela crise de FAPa e o olho contralateral normal. Portanto, a partir destes dados históricos, iremos considerar como sucesso no desfecho desta série de casos uma redução na diferença de 5,0% entre o olho acometido pela crise de FAPa e o olho contralateral segundo a redução esperada pelos dados reportados na literatura.

A pesquisa será realizada no setor de Urgências do departamento de Oftalmologia do HC – UNICAMP.

Objetivo da Pesquisa:

HIPÓTESE: Apesar do uso da memantina em pacientes com GPAA não ter mostrado o efeito neuroprotetor desta molécula, a fisiopatologia da lesão glaucomatosa na crise de FAPa envolve mecanismos distintos dos observados na forma crônica (GPAA) adicionando-se ainda a processos isquêmico e inflamatório agudos. Além disso, o uso da memantina levou a maior preservação da camada de fibras nervosas em pacientes com neurite óptica. Os pacientes com crise de FAPa a despeito do tratamento e controle desta condição, apresentam um edema inicial seguido por um afinamento da camada de fibras nervosas, comparado ao olho contralateral, que estabiliza-se após 12 semanas, como demonstrado por uma série de estudos observacionais. A partir desta averiguação, a justificativa do uso da memantina seria de levar a um menor afinamento da camada de fibras nervosas nos pacientes com FAPa devido a fisiopatologia específica da instalação aguda do dano glaucomatoso. É importante reforçar que o tratamento do glaucoma em suas formas primárias de ângulo aberto ou fechado baseia-se somente na redução da pressão intraocular, o eventual benefício de uma droga com efeito neuroprotetor na preservação das estruturas acometidas no glaucoma seria uma quebra no paradigma do tratamento desta condição.

OBJETIVO PRIMÁRIO: Avaliar o efeito da memantina na diferença da espessura da camada de fibras nervosas, entre o olho acometido e o olho não acometido, medidas através da tomografia de coerência óptica, a partir da randomização entre grupo intervenção e grupo controle, em pacientes que sofreram a crise de fechamento angular primário unilateral.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS: Encontrar um marcador radiológico capaz de identificar alterações isquêmicas oculares agudas, quantificando essa isquemia, e permitindo a inclusão de um novo método diagnóstico de imagem para o glaucoma agudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informaram quanto aos riscos e desconfortos previstos que "O uso da memantina via oral pode ocasionar nos seguintes efeitos colaterais: Hipersensibilidade ao medicamento, sonolência, tonturas/distúrbios de equilíbrio, hipertensão arterial sistêmica, dispneia, constipação e cefaleia.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

O uso dos colírios hipotensores pode gerar os seguintes riscos: - Maleato de timolol: hipotensão, bradicardia, crises em pacientes asmáticos e sonolência - Tartarato de brimonidina: embaçamento visual leve, hiperemia ocular e das pálpebras; - Travoprost: crescimento dos cílios, escurecimento da íris e das pálpebras; - Cloridrato de dorzolamida: hiperemia ocular e das pálpebras; - Acetazolamida: formigamento das extremidades, náuseas, vômitos, zumbidos, alterações de paladar e apetite, poliúria.

O exame de ressonância magnética será usado para obtenção das imagens de perfusão ocular durante a crise de glaucoma agudo, não devendo ser realizada caso o paciente apresente claustrofobia ou qualquer tipo de implantes metálico no corpo, tais como implante coclear, macapasso cardíaco, prótese ortopédica ou dentária, conforme explicitados no anexo 1 deste projeto.

O uso de contraste por gadolínio será utilizado com a finalidade de aumentar a resolução das imagens e sua análise, podendo gerar os seguintes riscos: náuseas, vômitos, urticária, dor de cabeça, irritação e ardor no local do acesso venoso e sensação de frio. O mesmo não deve ser utilizado caso o paciente apresente qualquer sensibilidade aos componentes.

O uso do yag laser para iridotomia é um procedimento a laser, pouco invasivo, de baixo risco, apresentando como possíveis efeitos colaterais: embaçamento visual, sangramento ocular, dor ocular, lesão do cristalino, perda visual por lesão da área central da visão (mácula) e descolamento de retina.

A aplicação da Tomografia de Coerência Ótica (OCT), da retinografia e da biometria óptica nas consultas de seguimento baseia-se em obter uma imagem das estruturas internas do olho de forma não-invasiva, sendo estes procedimentos de baixo risco, indolores e sem contraindicações".

Os pesquisadores informaram quanto aos benefícios previstos que "Não há benefícios diretos à participação no estudo. O estudo tentará demonstrar a efetividade do uso da memantina em uma crise de fechamento angular primário, além de possibilitar a evidência de um marcador radiológico diagnóstico para o mesmo quadro".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A lista de pesquisadores citada na capa do protocolo inclui Jose Paulo Cabral de Vasconcellos (Médico, Docente no Departamento de Oftalmo/Otorrinolaringologia da FCM-UNICAMP, Pesquisador Responsável) e Gabriel Ayub Lopes (Médico, Residente em Oftalmologia no HC-UNICAMP, Pesquisador Participante). Já o registro do protocolo na PB inclui também Camila e Silva Zangalli (Médica, Especializanda em Glaucoma na FCM-UNICAMP, Pesquisadora participante) e Vital Paulino Costa (Docente no Departamento de Oftalmo/Otorrinolaringologia da FCM-UNICAMP,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

Pesquisador Participante).

O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa terá custo de R\$ 18.100,00 para aquisição do medicamento e custos de impressão e será bancado pelos pesquisadores. No registro da PB os pesquisadores informam que "Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador: O custo com as amostras de memantina serão sanados com o fornecimento de amostras de Vie (cloridrato de memantina 10mg) pelo Laboratório Aché. Esse fornecimento em nada implicará em interferência na análise dos resultados ou do desenvolvimento do estudo, ficando apenas acordado que o nome do medicamento será citado em eventuais apresentações e publicações envolvendo este projeto".

A pesquisa foi classificada na Grande Área 4 (Ciências da Saúde) e tem como título público "O efeito da memantina administrado via oral na diferença da espessura da camada de fibras nervosas da retina entre o olho acometido por uma crise de fechamento angular primário agudo e o olho contralateral normal".

A pesquisa não foi classificada nas áreas temáticas especiais.

A Instituição proponente da pesquisa é o Hospital de Clínicas - UNICAMP e não foi listada Instituição Coparticipante.

O cronograma proposto para a pesquisa no projeto informa que serão necessários 12 meses para conclusão. O cronograma descrito na PB indica que a pesquisa foi iniciada em 01/01/2018 (etapas preliminares), em 01/03/2018 (coleta de dados) e será concluída em 31/12/2018, em um total de 12 meses.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos e blocos de informação utilizados para elaboração do parecer foram:

Registro ajustado do protocolo na Plataforma Brasil para a solicitação de emenda: Arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1217600_E1.pdf" de 20/11/2018.

Carta resposta ao parecer: Arquivo "Resposta4.pdf" de 20/11/2018.

Projeto de pesquisa ajustado para a solicitação de emenda: Arquivo "Protocolo_Memantina_I.pdf" de 20/11/2018.

Modelo de TCLE a ser aplicado, ajustado para a solicitação de emenda: Arquivo "TCLE4.pdf" de 20/11/2018.

Folha de Rosto do protocolo: Arquivo "folharostoassinada.pdf" de 05/12/2017.

Comprovante de vínculo institucional: Arquivo "compvinculcabralvasconcelos.pdf" de 15/12/2017.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de solicitação de emenda a protocolo originalmente aprovado em 03/04/2018 para diversas alterações no projeto de pesquisa e no TCLE, descritas a seguir:

O PROJETO PRINCIPAL anteriormente aprovado FOI MODIFICADO NOS SEGUINTE PONTOS:

1- Item "Introdução": acrescentado o subitem "1.4 Perfusão sanguínea ocular" com o trecho: "A perfusão sanguínea das camadas internas do globo ocular, constituídas por coróide e retina, é realizada pela artéria oftálmica, ramo da artéria carótida interna, a qual chega à órbita juntamente com o nervo óptico, ramificando-se antes de penetrar o globo ocular em artéria central da retina, responsável pela maior parte da perfusão das camadas internas do olho, e artérias ciliares posteriores. Estas estruturas vasculares, devido ao seu diminuto calibre, são sensíveis a diversas alterações que comprometam o fluxo sanguíneo, tais como vasculites, trombozes, aumento da pressão intraocular (PIO) e doenças crônicas como diabetes mellitus e hipertensão, causando isquemia das estruturas oculares e, conseqüentemente, comprometimento de suas funções. O aumento da PIO de forma súbita e em grandes proporções durante uma crise de fechamento angular primário desencadeia diversas alterações de ordem isquêmica nas camadas internas do olho devido à maior resistência à perfusão sanguínea, causando morte de células ganglionares da retina e edema da camada de fibras nervosas com posterior atrofia, ambas constituídas por células nervosas e sensíveis a pequenas isquemias." JUSTIFICATIVA: explicar como o corre a perfusão sanguínea ocular e os fatores que interferem na mesma, tais como o fechamento angular primário agudo, objeto de estudo desse projeto

2- Item "Justificativa": acrescentado como 2º parágrafo o trecho: "Alguns estudos anteriores já utilizaram técnicas de ressonância magnética para quantificar a perfusão sanguínea ocular a partir da perfusão da coróide, camada vascular do olho com espessura aproximada de 300 micrômetros, inclusive relacionando-a com pequenas variações da PIO. Dessa forma, extrapolando-se os resultados da literatura, pode-se estabelecer uma técnica radiológica que evidencie a isquêmica causada pelo fechamento angular primário agudo com boa resolução, sem compressão mecânica do globo ocular com conseqüente elevação da PIO e dependência de examinador, o que não seria possível com exames como tomografia, devido ao primeiro critério não ser preenchido, ou ultrassonografia Doppler, por não preencher os dois últimos. Esses critérios apenas são preenchidos quando considerados os exames por ressonância magnética." JUSTIFICATIVA: não há um marcador radiológico para o médico clínico capaz de identificar esta urgência oftalmológica. A identificação de um marcador seria de grande valia em locais onde o acesso a oftalmologistas é restrito. O uso da ressonância e não de outras técnicas, a princípio, deve-se a fatores técnicos,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

podendo haver extrapolação para outros métodos diagnósticos mais acessíveis caso os resultados mostrem -se positivos.

3- Item "Justificativa": acrescentado como último parágrafo: "Em revisão da literatura, não há estudos que verifiquem a perfusão sanguínea ocular no momento da crise e após o estabelecimento do dano com a atrofia da camada de fibras nervosas da retina, como também não há estudos que verifiquem ou excluam a influência da memantina na perfusão ocular após a crise de glaucoma agudo, sendo necessário um grupo controle para que a pesquisa atinja resultados satisfatórios. Dessa forma, de modo a otimizar a análise do objetivo principal do estudo (efeito neuroprotetor da memantina após a crise de fechamento angular primário agudo) e criar um parâmetro de comparação para este objetivo secundário (mensuração da perfusão ocular no momento da crise e 90 dias após a mesma), e, propõe-se a randomização dos pacientes em grupos A e B, sendo o Grupo A aquele que receberá o tratamento convencional + 10 mg de memantina 2x ao dia e o Grupo B aquele que receberá apenas o tratamento padrão recomendado pela literatura." JUSTIFICATIVA: como o estudo original incluía apenas o tratamento padrão somado ao uso de memantina, entretanto precisa-se estabelecer uma linha de base da perfusão ocular durante a crise de glaucoma agudo e averiguar se a memantina interfere ou não neste mecanismo, o que facilitaria a apresentação e publicação dos resultados. Dessa maneira, pretende-se transformar a série de casos original em um estudo randomizado.

4- Item "Objetivo": considerado como objetivo primário (3.1) o trecho "Avaliar o efeito da memantina na diferença da espessura da camada de fibras nervosas, entre o olho acometido e o olho não acometido, medidas através da tomografia de coerência óptica, num grupo de pacientes que sofreram a crise de fechamento angular primário unilateral.", sendo acrescentado o trecho "associado ao tratamento padrão da literatura para crise de fechamento angular primário. Ao grupo B será introduzido apenas o tratamento padrão para a crise de fechamento angular primário." e retirado "num grupo de pacientes", sendo o trecho final "Avaliar o efeito da memantina na diferença da espessura da camada de fibras nervosas, entre o olho acometido e o olho não acometido, medidas através da tomografia de coerência óptica, a partir da randomização entre grupo intervenção e grupo controle, em pacientes que sofreram a crise de fechamento angular primário unilateral" JUSTIFICATIVA: a mesma do item anterior.

5- Item "Objetivo": acrescentado como objetivo secundário (3.2) o trecho "Encontrar um marcador radiológico capaz de identificar alterações isquêmicas oculares agudas, quantificando essa isquemia, e permitindo a inclusão de um novo método diagnóstico de imagem para o glaucoma agudo". JUSTIFICATIVA: vide justificativa do item 2.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

6- Item "Metodologia": acrescentado ao final do primeiro parágrafo "os pacientes serão encaminhados para o setor de ressonância magnética para a realização de uma ressonância magnética de órbitas de 3 Tesla (Achieva 3.0T, Philips Medical Systems Netherlands B.V, versão de software 5.3.1) com o uso de uma bobina de cabeça de 32 canais e contraste endovenoso com gadolínio para avaliação de alterações anatômicas e vasculares. Antes do início do exame, será aplicado o questionário básico padrão de entrevista para ressonância magnética para avaliar a segurança do procedimento, e o termo de consentimento livre e esclarecido para o uso do contraste endovenoso a base de gadolínio, ambos já utilizados na rotina do setor (Anexo 1). Serão 3 sequências no total, sendo a primeira para avaliação das estruturas oculares, a segunda para avaliação do nervo óptico e a terceira para avaliação da perfusão da coróide. Na primeira e segunda sequências será utilizada uma técnica T1 3D TFE com cortes axiais, resolução isotrópica de aquisição de 0.9 x 0.9 x 0.9mm e de reconstrução de 0.45 x 0.45 x 0.45mm, FOV 150x150x40mm, flip angle 8, TE e TR shortest, NSA2, sendo a primeira com supressão de gordura pro set para melhor evidenciar as estruturas oculares. A terceira aquisição será utilizada a técnica spin eco (SE) com supressão de gordura spir, FOV 120x120x35mm, voxel 1.88x2,5, espessura de corte de 5mm, dyn scan 30 com tempo de aquisição shortest, flip angle 75, TE=50ms, TR=1000ms, NSA1. Serão comparadas as perfusões do olho acometido pela crise com o olho contralateral normal, permitindo evidenciar a presença ou não de isquemia quando da elevação aguda da PIO, e quantificar a mesma a partir das imagens obtidas em mm³ /100g de tecido, unidade fornecida pelo próprio equipamento de ressonância magnética. O tempo total das sequências será de 15 minutos, não havendo atraso relevante no início do tratamento da crise de fechamento angular primário. O mesmo será instituído imediatamente após o fim do exame" JUSTIFICATIVA: a descrição do fluxo do paciente após a identificação da crise aguda, sendo o mesmo encaminhado para realização do exame de ressonância, com imediato início do tratamento ao término do exame. Descrição dos parâmetros que serão usados no exame.

7- Item "Metodologia": acrescentados os seguintes trechos ao penúltimo parágrafo: "Os pacientes serão randomizados em dois grupos, a saber, A e B. Ao grupo A, ", "associado ao tratamento padrão da literatura para crise de fechamento angular primário. Ao grupo B será introduzido apenas o tratamento padrão para a crise de fechamento angular primário." JUSTIFICATIVA: a randomização permitirá estabelecer uma linha de base da perfusão sanguínea durante a crise, e o efeito da memantina sob o mesmo e sob a camada de fibras nervosas após a crise, sendo a primeira análise inédita na literatura.

8- Item "Metodologia": acrescentado como último parágrafo o trecho "Ao final dos 3 meses do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

seguimento do protocolo da memantina, os pacientes seriam submetidos a uma nova ressonância magnética para verificar o dano à perfusão de coroide e alterações anatômicas do globo ocular e nervo óptico após a crise de fechamento angular primário. Os mesmos termos no primeiro exame (Anexo 1) seriam novamente aplicados." JUSTIFICATIVA: a nova ressonância teria valor para verificar possíveis alterações persistentes na perfusão ocular após a crise de fechamento angular primário agudo e a influência da memantina no mesmo, visto que serão dois grupos randomizados. A permanência do dano e a influência da memantina são inéditos na literatura.

9- Item "Riscos e benefícios para a população estudada": adicionado como terceiro parágrafo o trecho "O exame de ressonância magnética será usado para obtenção das imagens de perfusão ocular durante a crise de glaucoma agudo, não devendo ser realizada caso o paciente apresente claustrofobia ou qualquer tipo de implantes metálico no corpo, tais como implante coclear, marca-passo cardíaco, prótese ortopédica ou dentária, conforme explicitado no anexo 1 deste projeto." JUSTIFICATIVA: riscos do exame de ressonância, aos quais serão perguntados ao paciente conforme anexo 1, não sendo realizado o exame caso as respostas sejam incompatíveis com a segurança do paciente.

10- Item "Riscos e benefícios para a população estudada": adicionado como quarto parágrafo o trecho "O uso de contraste por gadolínio será utilizado com a finalidade de aumentar a resolução das imagens e sua análise, podendo gerar os seguintes riscos: náuseas, vômitos, urticária, dor de cabeça, irritação e ardor no local do acesso venoso e sensação de frio. O mesmo não deve ser utilizado caso o paciente apresente qualquer sensibilidade aos componentes" JUSTIFICATIVA: riscos do uso do gadolínio. Caso o paciente apresente ocorrência anterior com o uso do contraste, não será realizado o exame de ressonância magnética.

O TCLE ANTERIORMENTE APROVADO PARA A PESQUISA FOI MODIFICADO NOS SEGUINTE PONTOS:

1- Item "Justificativa e objetivos": adicionado "Estes sintomas são causados devido a menor chegada do sangue às estruturas do olho" no primeiro parágrafo JUSTIFICATIVA: breve explicação ao paciente sobre a perfusão sanguínea.

2- Item "Procedimentos": adicionado "Os pacientes primeiramente serão submetidos a um exame de ressonância magnética de crânio e órbitas com contraste injetável de gadolínio para verificar a anatomia do olho e medir a quantidade de sangue que chega ao olho em crise, comparando-a com o olho normal, com duração aproximada total de 15 minutos, havendo início do tratamento da crise ao final do exame." , tornando este novo trecho o segundo parágrafo JUSTIFICATIVA: explicações quanto ao exame de ressonância magnética, o uso do contraste, e o tempo total do exame.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

3- Item "Procedimentos": modificado o primeiro trecho do segundo, agora terceiro, parágrafo, de "além do uso, por 3 meses seguidos após a crise, de um comprimido de 10 mg de memantina 2x ao dia pelo voluntário, ao qual será fornecido gratuitamente ao mesmo" para "Os pacientes serão sorteados em grupos A e B, sendo que os participantes do Grupo A receberão apenas o tratamento padrão, e os participantes do grupo B receberão o tratamento padrão, além do uso, por 3 meses seguidos após a crise, de um comprimido de 10 mg de memantina 2x ao dia pelo voluntário, ao qual será fornecido gratuitamente ao mesmo. Não haverá, em hipótese alguma, a troca de pacientes de um grupo para outro após o sorteio dos mesmos" JUSTIFICATIVA: os pacientes estarão cientes da randomização e da introdução de memantina para um grupo, associado ao tratamento padrão, e a aplicação apenas do tratamento padrão a outro grupo.

4- Item "Procedimentos": adicionado "Ao final do seguimento, será realizada uma nova ressonância magnética de crânio e órbitas para medir a perfusão sanguínea ocular após o tratamento e a sequele da crise de glaucoma agudo no mesmo" ao final do último parágrafo do item. JUSTIFICATIVA: explicação quanto a necessidade de uma nova ressonância ao final do seguimento.

5- Item "Desconfortos e riscos": adicionado "ou gravidez, além do implante de qualquer aparelho metálico ao corpo, tais como implante coclear, marca-passo, cliques de aneurisma, stent, prótese de membro, prótese dentária, prótese ortopédica, DIU e bomba de insulina" ao primeiro parágrafo JUSTIFICATIVA: riscos do exame de ressonância magnética, devendo o paciente estar informado dos mesmos.

6- Item "Desconfortos e riscos": adicionado "contraste por gadolínio" ao segundo parágrafo JUSTIFICATIVA: informação do uso de contraste.

7- Item "Desconfortos e riscos": adicionado o subitem "- Contraste por gadolínio: náuseas, vômitos, urticária, dor de cabeça, irritação e ardor local e sensação de frio."8 JUSTIFICATIVA: o paciente deve estar ciente dos riscos do uso de contraste por gadolínio.

8- Item "Benefícios": adicionado "havendo, assim, introdução de memantina 10mg 2x ao dia aos participantes ainda em seguimento na pesquisa, por mostrar ganho no uso da medicação" ao final do parágrafo JUSTIFICATIVA: os pacientes do grupo controle receberão a intervenção caso a mesma mostre-se benéfica mesmo se durante o seguimento da pesquisa.

Pendência 1 (atendida em 20/11/18)– Quanto à atualização dos dados do registro do protocolo na PB, os pesquisadores informaram que "Dados atualizados na PB conforme solicitado no parecer".

Pendência 2 (atendida em 20/11/18)– Quanto ao número esperado de participantes, a alocação

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

em cada grupo, faixas etárias esperadas e distribuição por sexo estimada, os pesquisadores informaram que "Serão alocados 30 pacientes em cada grupo a princípio, sendo a faixa etária estimada de pessoas maiores de 50 anos e ligeira predominância do sexo feminino conforme descrito pela literatura".

Pendência 3 (atendida em 20/11/18)- Quanto à previsão de benefícios associados à participação na pesquisa, os pesquisadores informaram que "Retirada o trecho "sem paralelo na literatura" do texto original do estudo O uso da memantina em seres humanos foi iniciado no tratamento de glaucomas crônicos, no final da década de 90 e início dos anos 2000, com o intuito de prover uma neuroproteção aos pacientes portadores dessa forma da doença. Essas pesquisas já compararam as diferentes dosagens, seus riscos e potenciais benefícios, motivo pelo qual foi escolhido, para o estudo em questão, a dose de 20mg diários de memantina, em acordo com o evidenciado na literatura quanto a segurança do uso da mesma. O estudo original apreciado pelo CEP-Unicamp caracterizava-se pela introdução de 20mg diários de memantina aos pacientes diagnosticados com fechamento angular primário agudo, uma forma de glaucoma agudo, sendo o mesmo desenhado como uma série de casos, ou seja, os pacientes receberiam o tratamento padrão consagrado na literatura somado à intervenção e os dados obtidos no estudo seriam comparados com dados anteriores da literatura, já anexados no projeto original nas referências bibliográficas 21 e 33. Para o adendo, a única inclusão proposta nesse sentido seria a de um grupo controle de pacientes submetidos apenas ao tratamento padrão consagrado na literatura, o que já ocorre na rotina de atendimento desses indivíduos no setor de urgência da oftalmologia, como participantes da pesquisa após a assinatura do TCLE e randomização, dando maior peso à análise estatística e à evidência científica do projeto pois o mesmo seria considerado um estudo randomizado e não uma série de casos. Dessa forma, salientamos que, como o estudo encontra-se aprovado como série de casos e em andamento, não havendo dessa forma desvio de propósito ou de finalidade com o adendo solicitado, pedimos a revisão da necessidade de aprovação do mesmo pelo CONEP, o que comprometeria o andamento da pesquisa e da avaliação de benefícios aos pacientes".

Pendência 4 (atendida em 20/11/18)- Quanto ao uso proposto do medicamento comercializado, os pesquisadores informaram que "Diante do exposto acima e pelo parecer do CEP, rediscutimos o projeto e acreditamos que o mesmo trata-se de um estudo de fase III, sendo a proposta alterada na PB".

Pendência 5 (atendida em 20/11/18)- Quanto à classificação do protocolo na PB, a fase foi assinalada como III.

Pendência 6 (atendida em 20/11/18)- Foram disponibilizados os links para o CV Lattes dos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

pesquisadores Camila e Silva Zangalli (última atualização em 2014) e de Gabriel Ayub Lopes. Não foi informado se há efetivamente relação de orientação entre os pesquisadores.

Pendência 7 (atendida em 20/11/18)– Quanto à participação da Empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. na pesquisa os pesquisadores informaram que “A Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. foi incluída na PB no item financiamento, sendo considerada como “institucional secundário”, sendo o Hospital de Clínicas da Unicamp mantido como instituição principal Ao finalizar a inserção dos dados no PB e solicitar uma nova folha de rosto, notou-se que a mesma não sofreu modificação em relação à originalmente anexada, não havendo sua substituição”.

Pendência 8 (atendida em 20/11/18)– O texto do projeto e do TCLE ajustados para a emenda informam o estabelecimento de dois grupos de estudo, comparativos. O registro do protocolo na PB foi ajustado e agora informa os mesmos grupos.

Pendência 9 (atendida em 20/11/18)– Foi apresentado modelo ajustado de TCLE para a emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_121760_0_E1.pdf	20/11/2018 21:03:13		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Memantina_I.pdf	20/11/2018 21:02:08	Gabriel Ayub Lopes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE4.pdf	20/11/2018 21:01:09	Gabriel Ayub Lopes	Aceito
Outros	Resposta4.pdf	20/11/2018 21:00:12	Gabriel Ayub Lopes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compvinculcabralvasconcelos.pdf	15/12/2017 12:01:11	Jose Paulo Cabral de Vasconcellos	Aceito
Folha de Rosto	folharostoassinada.pdf	05/12/2017 15:47:52	Jose Paulo Cabral de Vasconcellos	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.045.899

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 29 de Novembro de 2018

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo: Entrevista ressonância magnética

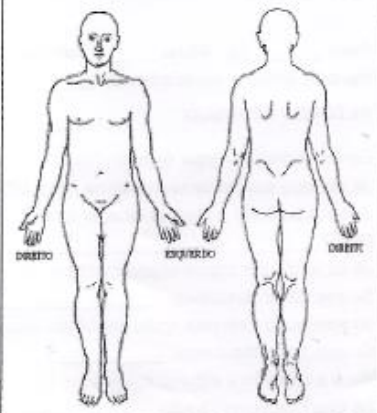
 Hospital das Clínicas UNICAMP	Entrevista Ressonância Magnética	Nome _____ HC _____ Idade _____ Data ____/____/____		
Peso _____ kg Altura _____ Data de nascimento ____/____/____ Masculino () Feminino () Parte do corpo a ser examinada _____				
FATORES DE RISCO Sente-se mal em lugar fechado (claustrofobia) () SIM () NÃO Já realizou exame de ressonância magnética anteriormente? () SIM () NÃO Já foi submetido a alguma cirurgia anterior? () SIM () NÃO Qual? _____ Já foi ferido por algum objeto metálico ou corpo estranho (faca, bala, estilhaço, etc.)? () SIM () NÃO Se sim, favor descrever: _____ Já apresentou alguma lesão nos olhos com objetos metálicos (Solda, esmeril, torno mecânico)? () SIM () NÃO Se sim, favor descrever: _____ Você é alérgico a alguma medicação / alimento? () SIM () NÃO Qual? _____ Se sim, descrever reação _____				
HISTÓRIA CLÍNICA Já realizou tratamento de radioterapia? () SIM () NÃO Sessões _____ Ano _____ Já realizou tratamento de quimioterapia? () SIM () NÃO Sessões _____ Ano _____				
HISTÓRICO / ANAMNESE <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Sistema Neurológico Cefaléia () SIM () NÃO Convulsão () SIM () NÃO Déficit Motor / Sensitivo () SIM () NÃO Sistema Endócrino / Digestório Insuficiência Hepática () SIM () NÃO Transplante Hepático () SIM () NÃO </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Sistema Cardiovascular Cardiopatia () SIM () NÃO Sistema Respiratório Asma () SIM () NÃO Sistema Urinário Insuficiência renal () SIM () NÃO Hemodiálise () SIM () NÃO </td> </tr> </table>			Sistema Neurológico Cefaléia () SIM () NÃO Convulsão () SIM () NÃO Déficit Motor / Sensitivo () SIM () NÃO Sistema Endócrino / Digestório Insuficiência Hepática () SIM () NÃO Transplante Hepático () SIM () NÃO	Sistema Cardiovascular Cardiopatia () SIM () NÃO Sistema Respiratório Asma () SIM () NÃO Sistema Urinário Insuficiência renal () SIM () NÃO Hemodiálise () SIM () NÃO
Sistema Neurológico Cefaléia () SIM () NÃO Convulsão () SIM () NÃO Déficit Motor / Sensitivo () SIM () NÃO Sistema Endócrino / Digestório Insuficiência Hepática () SIM () NÃO Transplante Hepático () SIM () NÃO	Sistema Cardiovascular Cardiopatia () SIM () NÃO Sistema Respiratório Asma () SIM () NÃO Sistema Urinário Insuficiência renal () SIM () NÃO Hemodiálise () SIM () NÃO			
QUESTIONÁRIO DE CHOYKE Alguém já te disse que você tem problema renal? () SIM () NÃO Alguém já te disse que você tem proteína na urina? () SIM () NÃO Você tem pressão alta? () SIM () NÃO Você tem diabetes? () SIM () NÃO Você tem gota? () SIM () NÃO Você já realizou cirurgia renal? () SIM () NÃO				
CHOYKE () POSITIVO () NEGATIVO				
RESULTADO DE EXAME É necessário a coleta de uréia e creatinina? () SIM () NÃO Creatinina _____ Uréia _____ Data ____/____/____ Medicações em uso: _____				
Para pacientes do sexo feminino Data da última menstruação ____/____/____ Você está grávida ou amamentando? () SIM () NÃO				

Anexo: Entrevista ressonância magnética

Indique se você possui um dos seguintes:

Clipes de aneurisma	() SIM () NÃO
Marcapasso Cardíaco / prótese de válvula cardíaca	() SIM () NÃO
Desfibrilador / cardioversor implantado	() SIM () NÃO
Dispositivo ou implante eletrônico	() SIM () NÃO
Sistema de neuroestimulação	() SIM () NÃO
Lentes oculares	() SIM () NÃO
Eletrodos ou fios internos	() SIM () NÃO
Implante coclear, otológico ou outro implante de ouvido	() SIM () NÃO
Bomba de insulina ou aparelho de infusão de medicamentos	() SIM () NÃO
Algum tipo de prótese (olho, peniana, etc.)	() SIM () NÃO
Membro artificial ou prótese de membro	() SIM () NÃO
Stent metálico, filtro ou mola	() SIM () NÃO
Cateter de Swan-Ganz ou Hickman	() SIM () NÃO
Adesivo de medicamento (nicotina, nitroglicerina, etc)	() SIM () NÃO
Algum fragmento metálico ou corpo estranho	() SIM () NÃO
Implante de tela metálica	() SIM () NÃO
Expansor de tecido (p.ex. mama)	() SIM () NÃO
Grampos cirúrgicos, clipes ou suturas metálicas	() SIM () NÃO
Próteses ortopédicas (pino, parafuso, haste, placas, etc)	() SIM () NÃO
DIU ou diafragma	() SIM () NÃO
Prótese dentária móvel ou fixa	() SIM () NÃO
Tatuagem, maquiagem permanente, cílios postiços	() SIM () NÃO
Body piercing	() SIM () NÃO

Por favor, marque na(s) figura(s) abaixo a localização de qualquer implante ou metal dentro ou fora do seu corpo



IMPORTANTE

Antes de entrar na sala de exame remover: aparelhos auditivos, dentaduras, chaves, bipes, celulares, óculos, Body piercing, relógios, clips de papel e/ou dinheiro, cartões bancários / magnéticos, moedas, canetas, canivete, armas, roupas com metal, etc. Por favor não entre na sala de exame se você tiver alguma dúvida.

Paciente / responsável _____ Profissional / Enfermagem _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO PARA USO DO CONTRASTE GADOLÍLIO

Caro (a) paciente, o exame que o senhor (a) irá realizar é seguro e fornecerá informações para o diagnóstico. Para a realização de **RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**, às vezes é necessária a utilização de uma substância chamada **MEIO DE CONTRASTE** através de uma veia.

O meio de contraste utilizado geralmente é bem tolerado. Porém, nos casos em que ocorre hipersensibilidade (alergia), alguns sintomas como náuseas, coceira ou outras reações cutâneas podem ocorrer e geralmente regredem espontaneamente.

Reações alérgicas mais sérias que necessitem de hospitalização e/ou causem dano permanente são raras, dentro do estabelecido na literatura médica mundial. Mesmo que ocorra uma reação grave, dispomos de toda a estrutura necessária e de profissionais capacitados para o atendimento adequado.

Uma das vantagens da Ressonância Magnética sobre a maioria dos exames de diagnósticos por imagem é não utilizar radiações ionizantes.

Embora o campo magnético não possa fazer mal diretamente para o paciente, pode movimentar peças metálicas que estejam no corpo e altera aparelhos que funcionem baseados em fenômenos elétricos.

Declaro estar ciente das informações acima, tendo sido amplamente esclarecido de todas as minhas eventuais dúvidas em relação ao procedimento. Estou ciente da importância e dos benefícios do exame de Ressonância Magnética para a elucidação diagnóstica no meu caso clínico. Diante disso, por minha livre iniciativa:

Autorizo o uso das imagens adquiridas para fins de ensino e pesquisa, desde que resguardado o anonimato das informações.

() **SIM**, concordo com a utilização do meio de contraste paramagnético (ácido gadoxético ou ácido gadotérico)

() **NÃO** concordo com a utilização do meio de contraste paramagnético (ácido gadoxético ou ácido gadotérico)

() Concordo com a realização do procedimento, mas **NÃO AUTORIZO** a utilização do meio de contraste paramagnético

Campinas, _____ de _____ de 20 _____

Assinatura do paciente e/ou responsável _____