

RICARDO MIGUEL JAPIASSÚ

**VARIAÇÃO DA ESPESSURA RETINIANA POR MEIO DA
TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA APÓS APLICAÇÃO DE
TRIANCINOLONA SUB-TENONIANA E TERAPIA FOTODINÂMICA
NA DEGENERACÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da Universidade
Federal Fluminense para obtenção do título de
Mestre

Orientador: Prof. Raul Nunes Galvarro Vianna

Niterói, 2008
Brasil

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Japiassú, Ricardo Miguel

Variação da espessura retiniana por meio da tomografia de coerência óptica após aplicação de triancinolona sub-tenoniana e terapia fotodinâmica na degeneração macular relacionada a idade. Niterói, RJ, UFF, 2008.

p. 56

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal Fluminense

1. Degeneração Macular relacionada a idade. 2. Terapia fotodinâmica. 3.

Triancinolona. I-Universidade Federal Fluminense. II-Títulos

CDD-000

RICARDO MIGUEL JAPIASSÚ

**VARIAÇÃO DA ESPESSURA RETINIANA POR MEIO DA
TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA APÓS APLICAÇÃO DE
TRIANCINOLONA SUB-TENONIANA E TERAPIA FOTODINÂMICA
NA DEGENERACÃO MACULAR RELACIONADA A IDADE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da Universidade
Federal Fluminense para obtenção do título de
Mestre

Aprovada em 25/07/2008

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Palis Ventura – Presidente da Banca Examinadora (UFF)

Prof. Dr. Guilherme Herzog – Universidade Federal Fluminense (UFF)

Prof. Dr. Walter Yukihiro Takahashi – Universidade de São Paulo (USP)

DEDICATÓRIA:

Aos meus pais, Evanildo e Gloria, união perfeita, origem de tudo que sou, porto seguro de toda minha vida, exemplos de tudo que conheço como correto, sábio e generoso, amo vocês acima de qualquer coisa, aqui ou além.

A meu irmão André, meu primeiro amigo e segundo pai nesta vida, exemplo de inteligência e de força de vontade, que sempre me apoiou em busca de meu aperfeiçoamento profissional.

A minha esposa Maria Augusta, minha metade inteira, meu amor incondicional, eterno, insubstituível, onipresença da minha vida, fonte onde reponho minha energia todos os dias.

Ao meu filho João Ricardo, alegre, tranquilo, sereno e amoroso sem nem saber o significado destas palavras, pureza em todos os gestos e sorrisos, orgulho e herança de minha presença aqui neste planeta.

AGRADECIMENTOS:

Agradeço a todos que de certa forma contribuíram na realização deste trabalho, e em especial ao Prof. Raul Nunes Galvarro Vianna, pela dedicação na orientação deste trabalho e em muitas outras situações de estimada amizade. Obrigado por sempre acreditar em mim.

À professora Solange Artimos, pelo estímulo ao constante crescimento acadêmico.

Ao Prof. Marcelo Palis Ventura, por aceitar fazer parte da minha banca examinadora e por todo o apoio a realização e conclusão deste mestrado.

Ao Prof. Walter Takahashi, de onde surgiram as primeiras idéias e estímulos a esta tese.

A todos os amigos do IBOL, em especial Dr. Oswaldo Ferreira Moura Brasil, Dr. Oswaldo Moura Brasil, Dr. Hugo Soares Maia e Dr. André Soares Maia, pelo companheirismo, apoio e colaboração na realização deste estudo.

À estatística Rosângela Noé, pela ajuda na análise dos resultados e em toda a parte estatística.

Aos meus sogros Carlos e Valéria e a minha cunhada Maria Carolina, pelo carinho e amor sempre presentes.

Aos pacientes que participaram deste estudo, o meu sincero obrigado, pois não deixaram que o sofrimento da enfermidade desse lugar ao prejuízo da ciência.

SUMÁRIO:

PUBLICAÇÕES RELACIONADAS À TESE

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1.0 INTRODUÇÃO _____	18
2.0 OBJETIVOS _____	23
3.0 MATERIAIS E MÉTODOS _____	24
4.0 RESULTADOS _____	27
5.0 DISCUSSÃO _____	29
6.0 CONCLUSÃO _____	33
7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	34
8.0 APÊNDICES E ANEXOS _____	43

PUBLICAÇÕES RELACIONADAS A TESE :

- 1) Japiassú RM; Brasil OFM; Maia AS; Maia HS; Brasil OM. *Photodynamic therapy for bilateral and simultaneous choroidal neovascularization in Stargardt disease*. Retinal Cases and Brief Reports 2008; 2, 9-12.
- 2) Japiassú RM; Brasil OFM; Maia AS; Maia HS; Brasil OM.; Vianna RNG. *Retinal thickness variation after combined posterior sub-Tenon triamcinolone acetonide and Photodynamic Therapy in exudative Age-Related Macular Degeneration*. Can J Ophthalmol; Submitted.
- 3) Japiassú RM; Brasil OFM; Maia AS; Maia HS; Brasil OM.; Vianna RNG. *Retinal thickness variation after combined posterior sub-Tenon triamcinolone acetonide and Photodynamic Therapy in exudative Age-Related Macular Degeneration*. Annals of the World Ophthalmology Congress, São Paulo, Brazil, 2006.

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1: Análise descritiva geral da amostra _____	43
Tabela 2: Distribuição quanto ao número de sessões de PDT _____	44
Tabela 3: Distribuição dos pacientes por sexo _____	45
Tabela 4: Distribuição dos pacientes por olho _____	46
Tabela 5: Frequência de acuidade visual corrigida no início do tratamento _____	47
Tabela 6: Frequência de acuidade visual corrigida no final do tratamento _____	48
Tabela 7: Análise longitudinal da espessura retiniana nos quatro momentos _____	49

LISTA DE GRÁFICOS:

Gráfico 1: Níveis médios de espessura retiniana ao longo do tratamento ____50

Gráfico 2: Níveis médios de espessura retiniana após PDT _____51

de forma isolada

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS:

ARM	Do inglês: Age-Related Macular Degeneration
AV	Acuidade visual
CNV	Do inglês: Choroidal Neovascularization
DMRI	Degeneração Macular Relacionada a Idade
DP	Desvio padrão
EPR	Epitélio pigmentar da retina
H.S.M.	Dr. Hugo Soares Maia
IBOL	Instituto Brasileiro de Oftalmologia
LASER	Do inglês: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
NVSR	Neovascularização Sub-retiniana
OCT	Do inglês: Optical Coherence Tomography
O.F.M.B.	Dr. Oswaldo Ferreira Moura Brasil
PDT	Do inglês: Photodynamic Therapy
PIO	Pressão intraocular
PSTA	Do inglês: Posterior Sub-Tenon Triancinolone Acetonide
R.M.J.	Dr. Ricardo Miguel Japiassú
SAS	Do inglês: Statistical Analysis System
TAP	Do inglês: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal

Neovascularization in Age-related Macular Degeneration with
Verteporfin

UFF Universidade Federal Fluminense

VEGF Do inglês: Vascular Endothelial Growth-Factor

RESUMO:

OBJETIVO:

Avaliar a variação da espessura retiniana através da tomografia de coerência óptica (OCT), em quatro momentos distintos, após o tratamento combinado de terapia fotodinâmica (PDT) e aplicação de triancinolona sub-tenoniana (PSTA), em pacientes portadores de degeneração macular relacionada à idade (DMRI), em sua forma exsudativa (membranas neovasculares sub-retinianas clássicas ou predominantemente clássicas) e comparar estes achados com a análise tomográfica seriada em quatro momentos realizada em pacientes com degeneração macular relacionada a idade em sua forma exsudativa, tratados com a terapia fotodinâmica como monoterapia, já estudada em literatura previamente descrita.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Este é um estudo prospectivo, não randomizado, de uma série de casos, comparados com os resultados prévios relatados na literatura sobre o PDT utilizado como monoterapia (por se tratar de um avanço já descrito em relatos de casos prévios, eticamente não foi proposto um grupo controle com tratamento baseado apenas no PDT). O tratamento combinado com PDT e PSTA foi realizado em 34 olhos de 30 pacientes consecutivos, que

apresentaram neovascularização sub-retiniana (NVSR) secundária a degeneração macular relacionada a idade, e medidas seriadas da espessura retiniana através do OCT foram realizadas em 4 momentos: 2 dias antes do PDT, quando foi feita a PSTA, uma hora imediatamente após o PDT, e então 1 semana e 1 mês após o tratamento.

RESULTADOS:

Observou-se que existe variação significativa, primeiro em acréscimo e depois em decréscimo, na espessura retiniana ao longo do tempo ($p=0,0001$). Identificou-se, que existe aumento significativo da espessura do momento 1 para o momento 2; e uma queda significativa da espessura do momento 2 para os momentos 3 e 4. Quando comparamos os dados obtidos no nosso estudo com os publicados anteriormente, com o PDT sendo realizado como monoterapia podemos observar que a curva dos 4 momentos estudados com o OCT, antes do PDT, 1 hora após, 1 semana e 1 mês após, exibe uma tendência de uma maior espessura retiniana no momento 2 e um menor decréscimo da curva ao longo do tempo até o momento 4.

CONCLUSÃO:

Houve variação significativa da espessura retiniana, primeiro em acréscimo e depois em decréscimo, medida através da tomografia de coerência óptica (OCT), em quatro momentos distintos, após o tratamento combinado de

terapia fotodinâmica (PDT) e aplicação de triancinolona subtenoniana (PSTA), em pacientes portadores de degeneração macular relacionada à idade (DMRI), em sua forma exsudativa (membranas neovasculares sub-retinianas clássicas ou predominantemente clássicas), principalmente entre o momento 1 (antes do PDT) e o momento 2 (1 hora após o PDT), e entre os momentos 2 e 3, e 2 e 4 (1 semana e 1 mês, respectivamente, após o tratamento).

Quando comparamos estes achados com a análise tomográfica seriada em quatro momentos realizada em pacientes com degeneração macular relacionada a idade em sua forma exsudativa, tratados com a terapia fotodinâmica como monoterapia, já estudada em literatura previamente descrita, podemos observar uma curva de variação menos apiculada no momento 2 e com valores menores nos momentos 3 e 4, sugerindo que a variação de valores tomográficos relativos a espessura retiniana seja um pouco mais fisiológica quando utilizamos o tratamento combinado de PDT e triancinolona do que o PDT de forma isolada.

Palavras-chave: degeneração macular relacionada à idade; terapia fotodinâmica; triancinolona; OCT; neovascularização sub-retiniana

ABSTRACT:**PURPOSE:**

Evaluate retinal thickness variation, measured by OCT, on four distinct moments, after combined PDT and PSTA, in exudative age-related macular degeneration patients, and compare these results to the same variation on four moments in patients treated by PDT as monotherapy, already described in literature.

METHODS:

This study was a prospective, noncomparative case series. Combined treatment with PSTA and PDT was performed on thirty-four eyes of thirty consecutive patients who presented with subfoveal CNV due to age-related macular degeneration, and serial evaluation with OCT was performed two days before PDT, when PSTA was made, immediately one hour after PDT, and then at 1 week and 1 month.

RESULTS:

A significant variation in retinal thickness was seen through time ($p=0,0001$). An increase in retinal thickness was seen from moment 1 to moment 2; a significant decrease from moment 2 to moments 3 and 4 was seen too. When we compare these results, we observe that the 4 moments'

graphic of PDT as a monotherapy show a thicker retinal-subretinal complex in moment 2, and a minor decrease of the graphic curve until moment 4.

CONCLUSION:

There was significant variation in retinal thickness, measured by OCT, in four distinct moments, after combined PSTA and PDT in exudative age-related macular degeneration patients, mostly between moment 1 (before PDT) and moment 2 (1 hour after PDT), and between moments 2 and 3, and 2 and 4 (1 week and 1 month after treatment, respectively).

When we compare these results with serial OCT analysis in four moments, performed in patients with exudative age-related macular degeneration, treated by PDT as a monotherapy, already discussed in previous literature, we can see a minor peak on moment 2 and smaller values on moments 3 and 4. This fact suggests that retinal thickness variation values can be closer to a physiological curve when we perform combined PSTA and PDT, when compared to PDT as a monotherapy.

Keywords: age-related macular degeneration; photodynamic therapy; triamcinolone; OCT; choroidal neovascularization

1.0 INTRODUÇÃO :

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a maior causa de cegueira legal em pacientes acima de 65 anos na América do Norte e Europa¹⁻⁷. A doença pode ser subdividida basicamente em duas formas distintas: a forma seca ou não exsudativa, onde as drusas e a degeneração do epitélio pigmentar da retina (EPR) em forma de atrofia geográfica representam suas variações mais comuns; e a forma úmida ou exsudativa, onde as drusas moles ou exsudativas e a neovascularização sub-retiniana podem levar a uma perda completa da visão central quando não detectadas precocemente, evoluindo muitas vezes para a formação de um tecido fibrovascular no local.

A perda da acuidade visual geralmente é resultado do processo de neovascularização sub-retiniana (NVSR), com o crescimento de neovasos a partir da coriocapilar. Esses neovasos são acompanhados pela formação de tecido fibrótico que pode deteriorar a visão central em meses ou anos. Nos dias atuais a DMRI é uma doença cuja possibilidade de novos tratamentos impulsionou diversos estudos multicêntricos. A terapia fotodinâmica com verteporfirina (PDT) é uma das mais aceitas hoje em dia, em termos de prevenção de progressão da doença e com menores efeitos colaterais e sequelas a longo prazo, que eram vistos em outras modalidades de tratamento,

como a fotocoagulação com laser de argônio e a cirurgia sub-retiniana através da vitrectomia via pars plana²⁻⁷.

O conceito de uso terapêutico de luz (terapia fotodinâmica – PDT) iniciou-se nos anos 70, com o tratamento bem sucedido de tumores em animais utilizando derivados intravenosos da hematoporfirina¹. A terapia fotodinâmica consiste numa modalidade de tratamento onde um composto fotosensível (verteporfina) é administrado e subsequentemente ativado por luz (laser de diodo vermelho) no pico máximo de absorção do corante, proporcionando uma reação citotóxica e consequente trombose vascular na área abrangida pelo medicamento, induzindo a involução e a fibrose das membranas neovasculares sub-retinianas.

Alguns estudos multicêntricos, como o TAP (*Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration with Verteporfin*), definiram os pacientes que se beneficiariam com a opção do PDT²⁻³. Os critérios de inclusão eram a presença de neovascularização sub-retiniana secundária a DMRI, dentro da zona avascular foveal, com evidências de componente clássico da membrana na angiografia fluoresceínica, com dimensões menores que 5,4 mm, e com acuidade visual entre 20/25 e 20/400. Como resultado destes estudos, o PDT reduziu significativamente o risco de perda visual moderada ou grave em pacientes

com NVSR predominantemente clássica causada por DMRI (59% dos pacientes tratados com PDT comparados a 31% de pacientes tratados com placebo perderam menos de três linhas de visão) 24 meses após o tratamento, sendo aprovado pelo FDA americano para uso clínico em pacientes com membranas neovasculares predominantemente clássicas em degeneração macular relacionada à idade. Sabe-se que no momento estes critérios já estão sendo extrapolados em outros estudos, com a inclusão de outras causas de NVSR⁸⁻¹⁴; de membranas que não se apresentam como clássicas na angiografia; e o uso de tratamentos adjuvantes, como a triancinolona e os antiangiogênicos (anti-VEGF)¹⁵⁻²³.

A tomografia de coerência óptica (OCT) foi um grande avanço na área de retina e vítreo, ajudando no acompanhamento e diagnóstico dos pacientes com diversas patologias, como o buraco macular, as membranas epiretinianas, a coriorretinopatia serosa central e também a DMRI. O OCT é realizado através de um aparelho (interferômetro) que emite ondas de luz em um comprimento de onda infra-vermelho (840 nanômetros), refletidas pelas camadas retinianas e adjacentes, com uma resolução de imagem 10 a 15 vezes maior que o ultra-som, chegando a verdadeiros cortes histológicos da retina e coróide, com a vantagem de não ser um exame invasivo e de ser de rápida realização. Como o aparelho ainda permite marcar determinados pontos de

fixação e de mensuração, torna-se um ótimo meio de padronização de medidas pré e pós-tratamento, neste caso específico na terapia fotodinâmica, avaliando a resposta retiniana e sub-retiniana ao PDT⁴⁰⁻⁴¹.

O uso do acetato de triancinolona disseminou-se de forma marcante nos últimos anos na oftalmologia, sendo utilizada por via subtenoniana ou intravítrea. Este corticosteróide de liberação prolongada e efeito local atualmente é indicado no tratamento das mais variadas patologias vítreo-retinianas, como na retinopatia diabética, nas telangiectasias justa-foveais, no edema macular cistóide, oclusões vasculares, uveítes e na DMRI em sua forma exsudativa, nesta última patologia principalmente como adjuvante ao PDT^{24-26,30-32}. Quanto ao mecanismo de ação da triancinolona, as hipóteses incluem um efeito anti-inflamatório, inibição do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), aumento na difusão de líquidos e restabelecimento da barreira hemato-retiniana através de uma redução da permeabilidade vascular.

As duas vias de administração mais utilizadas são a subtenoniana e a intravítrea, ainda não existindo um estudo que comprove qual seja a melhor entre as duas, embora no momento a intravítrea seja a mais preconizada através de observações clínicas. Porém, esta via apresenta um percentual de complicações bem maior que a subtenoniana, levando alguns autores a questionarem sua segurança. Entre as complicações mais comuns estão o

aumento da pressão intra-ocular (PIO) e a catarata, também presentes em outras vias de administração, embora em menores percentuais; e, principalmente, a endoftalmite, a mais temida pelos oftalmologistas, com percentuais que chegam a 1% nos maiores estudos, alto para um tratamento adjuvante^{26,31,33-35}. A via subtenoniana é talvez sub-utilizada por conta da rapidez de ação da via intravítrea, porém é mais segura e com eficácia demonstrada em algumas séries clínicas⁴⁹.

Os mecanismos de indução de lesão tecidual e celular através do PDT são complexos e ainda parcialmente compreendidos. Alguns estudos experimentais sugerem que o principal mecanismo de ação seja a lesão intravascular levando a formação de trombos e oclusão seletiva de vasos⁴²⁻⁴⁴. Este estudo buscou avaliar a variação da espessura retiniana através do OCT, nos pacientes com NVSR secundária a DMRI, tratados de forma combinada com PDT e triancinolona subtenoniana, estudando a modificação do parênquima retiniano quando submetido a este tratamento, quando comparado à terapia fotodinâmica como monoterapia, como já demonstrado na literatura mundial¹, para tentar compreender melhor o mecanismo de ação da fototrombose induzida pelo PDT em humanos e a interferência da triancinolona aplicada por via subtenoniana neste processo.

2.0 OBJETIVOS:

- Avaliar a variação da espessura retiniana através da tomografia de coerência óptica (OCT), em quatro momentos distintos, após o tratamento combinado de terapia fotodinâmica (PDT) e aplicação de triancinolona subtenoniana (PSTA), em pacientes portadores de degeneração macular relacionada à idade (DMRI), em sua forma exsudativa (membranas neovasculares sub-retinianas clássicas ou predominantemente clássicas).
- Comparar estes achados com a análise tomográfica seriada em quatro momentos realizada em pacientes com degeneração macular relacionada à idade em sua forma exsudativa, tratados com a terapia fotodinâmica de forma isolada, já estudada em literatura prévia.

3.0 MATERIAIS E MÉTODOS :

O protocolo deste estudo clínico foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal Fluminense antes do seu desenvolvimento no Setor de Retina e Vítreo, do Departamento de Oftalmologia do Instituto Brasileiro de Oftalmologia (IBOL) e da Universidade Federal Fluminense (UFF), e todos os pacientes participantes assinaram previamente um termo de consentimento livre e esclarecido. Todas as medidas realizadas através do OCT e a análise dos dados obtidos foram conduzidas por um mesmo oftalmologista, especialista neste tipo de exame e no estudo das patologias vítreo-retinianas (O.F.M.B.), com a supervisão do primeiro autor (R.M.J.). A análise dos dados obtidos pelo OCT foi realizada por um único especialista em retina, familiarizado com o manejo deste exame (R.M.J.). Todos os pacientes foram submetidos a terapia fotodinâmica pelo mesmo profissional (H.S.M.)

Os critérios de inclusão para o estudo foram: idade maior ou igual a 50 anos de idade; degeneração macular relacionada à idade do tipo exsudativa, com a presença de neovascularização sub-retiniana, com o diagnóstico baseado nos critérios da *International ARM Epidemiological Study Group*³⁷; e a presença de pelo menos 50% de componente clássico no complexo neovascular diagnosticado (neovascularização sub-retiniana clássica ou

predominantemente clássica), segundo angiografia fluoresceínica realizada até no máximo uma semana antes do tratamento proposto.

Foram avaliados 34 olhos de 30 pacientes submetidos a terapia fotodinâmica (PDT) por conta de neovascularização sub-retiniana (NVSR) secundária a degeneração macular relacionada a idade (DMRI), comprovadas através de angiografia fluoresceínica até uma semana antes, com aplicação de 1 ml de triancinolona subtenoniana (Kenalog[®] 40mg/ml – Bristol-Myers) no quadrante temporal superior, utilizando um agulha de calibre 27, 2 dias antes do PDT, quando foi feita a primeira análise tomográfica (OCT). A segunda análise tomográfica foi realizada no dia do tratamento, 1 hora após a sessão de terapia fotodinâmica; a terceira medida foi feita 1 semana após o tratamento e a quarta medida 1 mês após.

Todas as oito medidas foram feitas a partir de cortes lineares centrados na região foveal de forma manual, com dois cortes lineares de 5.00 mm em comprimento centrados na região foveal, 4 em 0⁰ e 4 em 90⁰. Os cálculos de espessura retiniana foram calculados através do próprio programa do aparelho (OCT 3, Stratus, Zeiss Instruments). As medidas foram realizadas para avaliar a espessura foveal e a espessura retiniana máxima, utilizando a técnica manual contida no software do aparelho. A reprodutibilidade das medidas realizadas por esta técnica já foi demonstrada por Sanchez-Tocino et al³⁸.

Todos os pacientes foram tratados de acordo com o protocolo de terapia fotodinâmica preconizado no estudo multicêntrico TAP³. Os pacientes eram orientados a retornar para exames de rotina na primeira semana e então no primeiro mês após o tratamento. Nestas consultas, era realizada a medida da acuidade visual com correção, e os pacientes ainda realizavam o exame oftalmológico completo, incluindo a tonometria de aplanção, assim como as medidas de espessura retiniana através do OCT, utilizando os mesmos parâmetros do primeiro exame antes do PDT.

A análise estatística da evolução das medidas de espessura retiniana (dados quantitativos) ao longo do tempo (quatro avaliações) foi realizada pela análise de variância para medidas repetidas. Posteriormente, foi aplicado o teste de comparações múltiplas de Bonferroni (ajustado para quatro momentos) para identificar quais os momentos que diferem entre si. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%, ou seja, quando o valor de p for menor que 0,05, então existe significância estatística.

4.0 RESULTADOS :

O grupo de pacientes estudado apresentava-se na faixa etária média de 75 anos (50-85, \pm 7,03), com maioria do sexo feminino (73,5%), sendo o olho esquerdo tratado em 61,8% dos casos. O número médio de sessões de PDT foi de $2,65 \pm 1,47$ sessões, com mira média de $4,25 \pm 0,82$ micra, sendo a acuidade visual inicial melhor ou igual a 20/80 em 64,6% dos pacientes. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 4 meses.

A **tabela 1** fornece a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo das variáveis numéricas para o total da amostra ($n = 34$), traçando o perfil geral da casuística.

As **tabelas 2 a 6** fornecem a frequência e o percentual das variáveis qualitativas para o total da amostra.

A **tabela 7** fornece a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo da espessura nos momentos M1 (antes do tratamento), M2 (uma hora após o PDT), M3 (uma semana após o PDT) e M4 (um mês após o PDT) e o correspondente nível descritivo (*p valor*) da Análise de Variância para medidas repetidas. Os momentos que diferem entre si, identificados pelo teste de Bonferroni, foram destacados na coluna de *p valor*, ao nível de 5%.

Pela Análise de Variância para medidas repetidas, observou-se que existe variação significativa na espessura ao longo do tempo ($p=0,0001$). Identificou-se, que existe aumento significativo da espessura do momento 1 para o momento 2; e uma queda significativa da espessura do momento 2 para os momentos 3 e 4, conforme a tabela 7 e o gráfico 1.

Quando comparamos os dados obtidos no nosso estudo com os publicados anteriormente¹, com o PDT sendo realizado como monoterapia, podemos observar que a curva dos 4 momentos estudados com o OCT, antes do PDT, 1 hora após, 1 semana e 1 mês após, existe uma tendência de uma maior espessura retiniana no momento 2 e um menor decréscimo da curva ao longo do tempo até o momento 4, conforme o gráfico 2.

5.0 DISCUSSÃO:

Evidências histopatológicas confirmando o evento oclusivo trombótico da membrana neovascular sub-retiniana após o PDT com verteporfirina em humanos já foi demonstrado por Ghazi et al⁴². Vários estudos experimentais em animais sugeriram que radicais livres do oxigênio seriam produzidos a partir do dano às células endoteliais induzido pelo PDT, com subsequente ativação plaquetária, levando a oclusão vascular secundária⁴³. Com a utilização de parâmetros apropriados, o tratamento com verteporfirina induziu de forma reprodutível e selecionada oclusões coriоcapilares em modelos animais, com mínima alteração dos fotorreceptores ou das células ganglionares. Os achados deste trabalho podem ajudar a responder certos questionamentos sobre o mecanismo de ação envolvido na fototrombose induzida pelo PDT em humanos, e o papel adjuvante da aplicação de triancinolona subtenoniana neste processo.

O acúmulo de fluido intra e sub-retiniano foi claramente demonstrado pelas avaliações sequenciais realizadas pelo OCT 1 hora após o tratamento com PDT. Nesta etapa, a espessura retiniana média foi menor do que quando realizado o PDT de forma isolada, como demonstrado por Costa et al¹. Esse menor acúmulo de líquido se manteve aparentemente estável durante a

primeira semana, quando começou a reduzir. De alguma maneira, esses resultados, quando comparados com a literatura prévia, podem sugerir a importância da triancinolona subtenoniana numa reação inflamatória-vascular menos intensa do complexo retina-coróide ao PDT, o que pode reduzir o número de sessões e o dano ao tecido retiniano.

A partir do sétimo dia após a aplicação do PDT, iniciou-se um decréscimo da espessura retiniana, com resolução parcial ou completa do acúmulo de líquido intra e sub-retiniano, como demonstrado na literatura¹. Uma possível explicação é que o vazamento a partir da membrana neovascular sub-retiniana seja um evento agudo, que dura um período curto (24-48 horas), com o acúmulo de fluido intra e sub-retiniano resultante da disfunção transitória das células do epitélio pigmentar da retina. Isso corresponde de forma consistente ao dano às células do epitélio pigmentar da retina observado em modelos experimentais de estudos com PDT⁴⁴⁻⁴⁷. Além disso, os cortes tomográficos realizados pelo OCT demonstraram uma fragmentação intensa da banda refletiva correspondente ao epitélio pigmentar da retina e coriocapilar, em todos os pacientes imediatamente após o tratamento, sugerindo que alterações agudas ocorrem nesta região.

Os corticosteróides inibem a angiogênese por mecanismos diretos e indiretos. Eles têm um efeito direto nas células do endotélio vascular,

proporcionando alterações funcionais e morte celular. Isso ocorre através da inibição do metabolismo da matriz extracelular. Ainda, os corticosteróides inibem a neovascularização por diminuírem a migração e ativação dos tipos celulares envolvidos na angiogênese, como os macrófagos e os mastócitos. Já foi relatado na literatura que os corticosteróides suprimem a expressão do fator de crescimento endotelial vascular, o fator de crescimento de fibroblastos, e transformando o fator de crescimento β ³⁶. Dessa forma, há evidência significativa indicando a eficácia dos corticosteróides⁵⁰.

A aplicação subtenoniana de corticosteróides é uma técnica já bem estabelecida na oftalmologia. É mais fácil e segura de se realizar que a forma intravítrea, com um risco mínimo de efeitos colaterais, porque não há nenhum tipo de penetração intraocular envolvida. Desde que corretamente aplicada, o risco de perfuração inadvertida é raro. Além disso, a aplicação subtenoniana é um meio eficaz de se atingir concentrações terapêuticas de drogas no segmento posterior do olho⁵⁰. Concentrações de triancinolona no vítreo, retina e coróide após administração de triancinolona subtenoniana são claramente detectáveis após 2 dias da aplicação, e duram por pelo menos 7 dias em concentrações razoáveis na coróide³⁶.

As avaliações seriadas do complexo retina-coróide através do OCT, realizadas no período imediato pós-PDT sugerem que os eventos que levam a

não-perfusão da neovascularização sub-retiniana começam dentro da primeira hora de aplicação do PDT. O extravasamento a partir da neovascularização sub-retiniana com acúmulo de líquido intra e sub-retiniano resulta em um aumento súbito da espessura retiniana (até 2.5 vezes o normal), mas a utilização adjuvante de triancinolona por via subtenoniana parece favorecer uma resposta inflamatória-vascular menos intensa e, portanto, mais fisiológica do complexo retina-coróide a terapia fotodinâmica do que quando esta última é realizada como monoterapia. A aplicação de triancinolona por via subtenoniana é um tratamento já bem aceito na oftalmologia para uveítes posteriores e é utilizado também como adjuvante no tratamento da degeneração macular relacionada a idade^{36, 48}.

6.0 CONCLUSÃO:

- Houve variação significativa da espessura retiniana, medida através da tomografia de coerência óptica (OCT), em quatro momentos distintos, após o tratamento combinado de terapia fotodinâmica (PDT) e aplicação de triancinolona subtenoniana (PSTA), em pacientes portadores de degeneração macular relacionada à idade (DMRI), em sua forma exsudativa (membranas neovasculares sub-retinianas clássicas ou predominantemente clássicas), principalmente entre o momento 1 (antes do PDT) e o momento 2 (1 hora após o PDT), e entre os momentos 2-3 e 2-4 (1 semana e 1 mês, respectivamente, após o tratamento).

- Quando comparamos estes achados com a análise tomográfica seriada em quatro momentos realizada em pacientes com degeneração macular relacionada à idade em sua forma exsudativa, tratados com a terapia fotodinâmica de forma isolada, já estudada em literatura previamente descrita, podemos observar uma curva de variação menos apiculada no momento 2 e com valores menores nos momentos 3 e 4, sugerindo que a variação de valores tomográficos relativos a espessura retiniana seja um pouco mais fisiológica quando utilizamos o tratamento combinado de PDT e triancinolona do que o PDT de forma isolada.

7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) Costa RA, Farah ME, Cardillo JA, Callucci D, Williams GA. Immediate indocyanine green angiography and optical coherence tomography evaluation after photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization. *Retina* 2003; 23 (2): 159-165.
- 2) Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. One-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-45.
- 3) Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. One-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
- 4) VAM Study Writing Committee. Verteporfin Therapy in Age-Related Macular Degeneration (VAM): An open-label multicenter photodynamic therapy study of 4.435 patients. *Retina* 2004; 24: 512-520.

- 5) Verteporfin Roundtable Participants. Guidelines for using Verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 2005; 25:119-134.
- 6) Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult and no classic choroidal neovascularization-VIP report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:541-560.
- 7) Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin: one-year results of a randomized clinical trial-VIP report 1. *Ophthalmology* 2001; 108:841-852.
- 8) Japiassú RM, Brasil OFM, Maia AS, Maia HS, Brasil OM. Photodynamic therapy for bilateral and simultaneous choroidal neovascularization in Stargardt's disease. *Retinal Cases and Brief reports (Retina)* 2008, 2: 9-12.
- 9) Klein R, Lewis R, Meyer S, Myers F. Subretinal neovascularization associated with fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 1978;96(11):2054-7.

- 10) Leveille AS, Morse PH, Burch JV. Fundus flavimaculatus and subretinal neovascularization. *Ann Ophthalmol* 1982;14(4):331-4.
- 11) Bottoni F, Fatigati G, Carlevaro D, De Molfetta V. Fundus flavimaculatus and subretinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230(5): 498-500.
- 12) Valmaggia C, Niederberger H, Helbig H. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization in fundus flavimaculatus. *Retina* 2002;22(1):111-3.
- 13) Aragao RE, Barreira IM, Holanda Filha JG. Fundus flavimaculatus e neovascularização subretiniana. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68(2):263-5.
- 14) Souied EH, Pawlak D, Algan M, Sayag D, Coscas G, Soubrane G. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization on late-onset fundus flavimaculatus. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):312.
- 15) Spaide, RF; Laud, K.; Fine, H.F.; Klancnik, J.; Meyerle, C.; Yannuzzi, L.; Sorenson, J.; Slakter, J.; Fisher, L.; Cooney, M. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 26(4):383-390, April 2006.

- 16) Spaide RF. Perspectives article. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:149-156.
- 17) Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:270-271.
- 18) Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24:13-19.
- 19) Manzano, R.; Peyman, G.; Khan, P.; Kivilcim, M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 26(3):257-261, March 2006.
- 20) Spaide, R.; Fisher, Y. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Treatment Of Proliferative Diabetic Retinopathy Complicated By Vitreous Hemorrhage. *Retina*. 26(3):275-278, March 2006.
- 21) Iturralde, D.; Spaide, R.; Meyerle, C.; Klancnik, J.; Yannuzzi, L.; Fisher, Y.; Sorenson, J.; Slakter, J.; Freund, K; Cooney, M.; Fine, H. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Treatment Of Macular Edema In Central Retinal Vein Occlusion: A Short-Term Study. *Retina*. 26(3):279-284, March 2006.

- 22) Avery, R. Regression Of Retinal And Iris Neovascularization After Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Treatment. *Retina: Volume 26(3)* March 2006 pp 352-354.
- 23) Mason, J.; Albert, M.; Vail, R. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) For Refractory Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *Retina: Volume 26(3)* March 2006 pp 356-357.
- 24) Tanner V, Kanski JJ, Frith PA. Posterior sub-tenon's triamcinolone injections in the treatment of uveitis. *Eye* 1998;12:679-685.
- 25) Tomsak RL, Lystad LD, Katirji MB et al. Rapid response of syphilitic optic neuritis to posterior sub-tenon's steroid injection. *J Clin Neuro-ophthalmol* 1992;12:6-7.
- 26) Martdis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
- 27) Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetate as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;40:782-783.
- 28) Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: An optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-772.

- 29) Yoshikawa K, Kotake S, Ichishi A, et al. Posterior sub-tenon injections of repository corticosteroid in uveitis patients with cystoid macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 1995;39:71-76.
- 30) Okada AA, Wakabayashi T, Morimura Y, et al. Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for the treatment of uveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:968-971.
- 31) Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-250.
- 32) Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87:462-468.
- 33) Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122:336-340.
- 34) Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Retinal complications of intravitreal injections of triamcinolone acetonide. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:184-185.

- 35) Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-1282.
- 36) Kato A, Kimura H, Okabe K, Okabe J, Kunou N, Nozaki M, Ogura Y. Suppression of laser-induced choroidal neovascularization by posterior sub-tenon administration of triamcinolone acetonide. *Retina* 2005; 25: 503-509.
- 37) Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367-374.
- 38) Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, et al. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1588-1594.
- 39) Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1161-1173.

- 40) Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 325-332.
- 41) Chauhan DS, Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2332-2342.
- 42) Ghazi NG, Jabbour NM, De La Cruz ZC, Green R. Clinicopathologic studies of age-related macular degeneration with classic subfoveal choroidal neovascularization treated with photodynamic therapy. *Retina* 2001; 21: 478-486.
- 43) Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 195-214.
- 44) Schmidt UE, Hasan T, Gragoudas E, et al. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 1994; 101: 1953-1961.
- 45) Miller JW, Walsh AW, Kramer M, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 810-818.

- 46) Husain D, Miller JW, Michaud N, Connolly E, Flotte TJ, Gragoudas ES. Intravenous infusion of liposomal benzoporphyrin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 978-985.
- 47) Husain D, Kramer M, Kenny AG, et al. Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2322-2331.
- 48) Edelman JL, Castro MR. Quantitative image analysis of laser-induced choroidal neovascularization in rat. *Exp Eye Res* 2000;71:523-533.
- 49) Neovascular age-related macular degeneration, Periocular corticosteroids and Photodynamic therapy (NAPP) Trial Research Group. Periocular triamcinolone and photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Sep;114(9):1713-21.
- 50) Lee YA, Ho TC, Chen MS, Yang CH, Yang CM. Photodynamic therapy combined with posterior subtenon triamcinolone acetate injection in the treatment of choroidal neovascularization. *Eye*. 2008 Feb 22; [Epub ahead of print]

9.0 APÊNDICES E ANEXOS:

Tabela 1. Análise descritiva geral da amostra.

VARIÁVEIS	N	MÉDIA	D.P.	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
IDADE	34	75,09	7,03	76	50	85
SESSÕES DE PDT	34	2,65	1,47	2	1	6
MIRA DO PDT	34	4,25	0,82	4,2	2,8	6,5
VOLUME MACULAR	34	5,04	0,71	5,15	4	6,6

D.P.: Desvio padrão

Tabela 2: Distribuição quanto ao número de sessões de PDT

Nº DE SESSÕES	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM(%)
1	8	23,5
2	11	32,4
3	7	20,6
4	3	8,8
5	3	8,8
6	2	5,9

Tabela 3: Distribuição dos pacientes por sexo

	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM (%)
SEXO MASCULINO	9	26,5
SEXO FEMININO	25	73,5

Tabela 4: Distribuição dos pacientes por olho

OLHO	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM(%)
DIREITO	13	38,2
ESQUERDO	21	61,8

Tabela 5: Frequência de acuidade visual corrigida no início do tratamento

ACUIDADE VISUAL	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM (%)
20/25	1	2,9
20/30	4	11,8
20/40	2	5,9
20/50	6	17,6
20/60	5	14,7
20/70	3	8,8
20/80	1	2,9
20/100	2	5,9
20/200	6	17,6
20/300	2	5,9
20/400	2	5,9

Tabela 6: Frequência de acuidade visual corrigida final ao tratamento

ACUIDADE VISUAL	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM (%)
20/25	1	2,9
20/30	4	11,8
20/40	3	8,8
20/50	6	17,6
20/60	5	14,7
20/70	4	11,8
20/80	3	8,8
20/100	2	5,9
20/200	4	11,8
20/300	1	2,9
20/400	1	2,9

Tabela 7. Análise longitudinal da espessura retiniana nos quatro momentos.

ESPESSURA RETINIANA	N	MÉDIA	D.P.	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	p valor
MOMENTO 1	34	308,76	87,50	301,50	167	493	0,0001
MOMENTO 2	34	368,47	112,94	371	184	615	0,0001
MOMENTO 3	34	290,88	94,40	291	154	604	0,0001
MOMENTO 4	34	269,53	85,46	245,50	155	490	0,0001

D.P.: desvio padrão

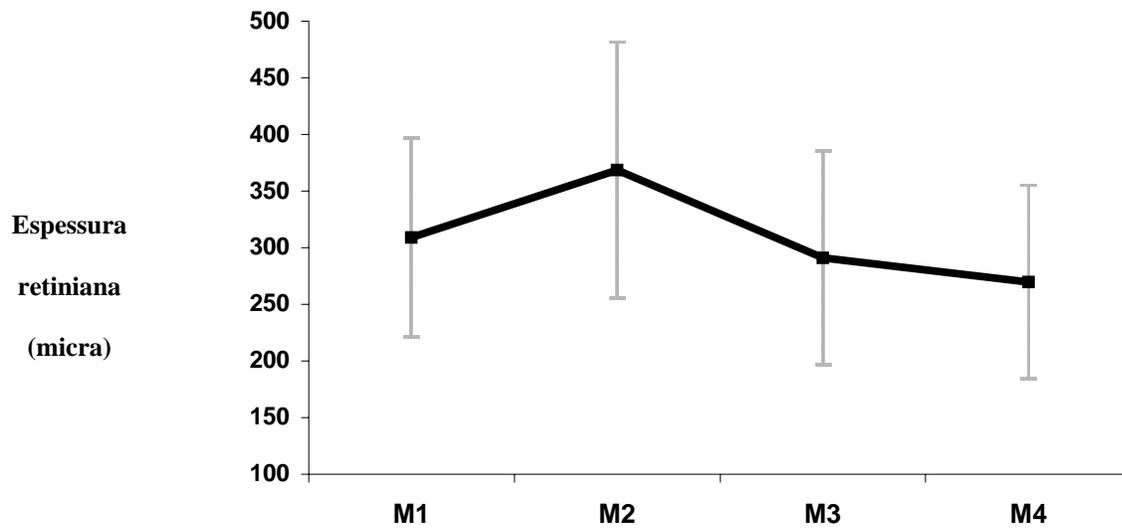


Gráfico 1. Níveis médios da espessura ao longo do tratamento.

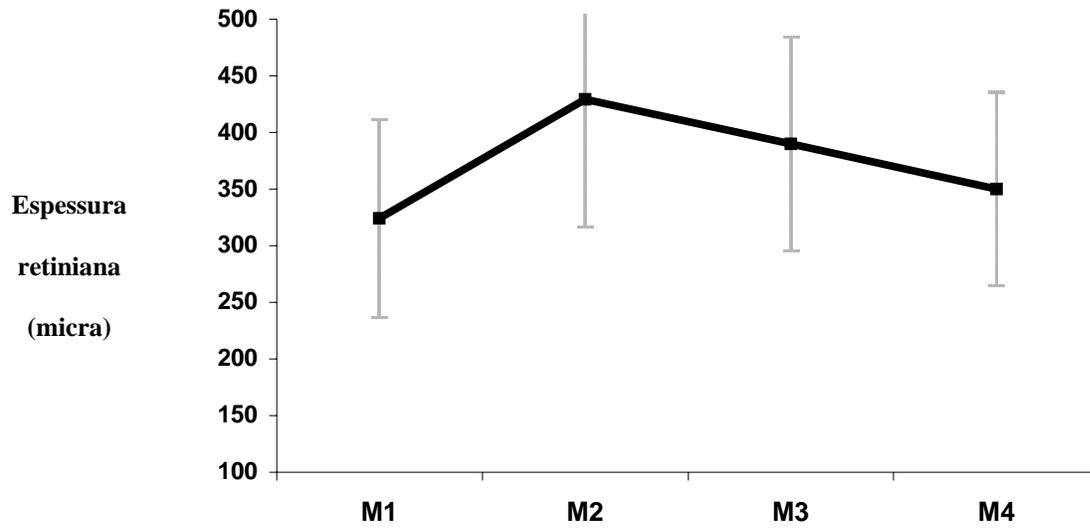


Gráfico 2: Níveis médios de espessura retiniana após PDT de forma isolada (Costa et al.)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Identificação:

Título do projeto: VARIÇÃO DA ESPESSURA RETINIANA ATRAVÉS DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA APÓS APLICAÇÃO DE TRIANCINOLONA SUB-TENONIANA E TERAPIA FOTODINÂMICA NA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA A IDADE

Pesquisador responsável: RICARDO MIGUEL JAPIASSÚ

Instituição a que pertence o pesquisador responsável: UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE (UFF) e INSTITUTO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA (IBOL)

Telefones para contato: (21) 81366276 – (21)32379200

Nome do voluntário: _____

Idade: _____ anos RG: _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

RG Responsável legal: _____

O Sr(a). está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “VARIÇÃO DA ESPESSURA RETINIANA ATRAVÉS DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA APÓS APLICAÇÃO DE TRIANCINOLONA SUB-TENONIANA E TERAPIA FOTODINÂMICA NA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA A IDADE”, de responsabilidade do pesquisador **Ricardo Miguel Japiassú**.

Este estudo tem como objetivo avaliar a variação da espessura retiniana através do OCT (tomografia de coerência óptica) nos pacientes com neovascularização sub-retiniana (NVSR) secundária a degeneração macular relacionada a idade (DMRI), tratados de forma combinada com terapia fotodinâmica (PDT) e triancinolona sub-tenoniana, estudando a modificação do parênquima retiniano quando submetido a este tratamento, quando comparado a terapia fotodinâmica isolada, como já demonstrado na literatura mundial. Por isso realizamos medidas tomográficas seriadas com o OCT (tomografia de coerência óptica), em 4 momentos distintos (antes do tratamento, 1 hora após o tratamento, 1 semana após o tratamento e 1 mês após o tratamento).

Não há qualquer risco em se fazer este tipo de exame, já comumente realizado no seu acompanhamento habitual pós-terapia fotodinâmica, tratando-se de método não invasivo de exame, isto é, sem punções venosas ou qualquer tipo de dano ao olho.

Espera-se com este estudo observar que a variação da espessura retiniana na tomografia com este tipo de tratamento seja menor do que os tratamentos anteriormente realizados, sendo assim podendo diminuir a possibilidade de retratamentos nesta patologia, a degeneração macular relacionada a idade.

A sua participação nesta pesquisa é absolutamente VOLUNTÁRIA, sendo este consentimento anulável a qualquer momento do estudo se o participante se sentir de qualquer maneira violado em seus direitos. Todas as informações coletadas são de caráter estritamente confidencial e privativo, sendo que qualquer dúvida deve ser dirigida ao pesquisador responsável a qualquer momento do estudo.

Eu, _____, RG nº _____
declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

OU

Eu, _____, RG nº _____,
responsável legal por _____, RG nº _____
declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

Nome e assinatura do paciente ou responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)