

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**JULIA RODRIGUES MATOS
MARIANA PERES DE ALMEIDA
RAQUEL BORGES MANGARAVITI**

**MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DECORRENTES DE PSEUDOTUMOR
CEREBRAL INDUZIDO POR ÁCIDO ALL-TRANS RETINOICO (ATRA) NO
TRATAMENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO**

VITÓRIA
2024

JULIA RODRIGUES MATOS
MARIANA PERES DE ALMEIDA
RAQUEL BORGES MANGARAVITI

**MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DECORRENTES DE PSEUDOTUMOR
CEREBRAL INDUZIDO POR ÁCIDO ALL-TRANS RETINOICO (ATRA) NO
TRATAMENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em Medicina
da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como
requisito parcial para obtenção do título de Bacharel
em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Bruno de Freitas Valbon

VITÓRIA
2024

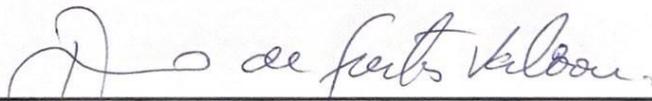
JULIA RODRIGUES MATOS
MARIANA PERES DE ALMEIDA
RAQUEL BORGES MANGARAVITI

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DECORRENTES DE PSEUDOTUMOR
CEREBRAL INDUZIDO POR ÁCIDO ALL-TRANS RETINOICO (ATRA) NO
TRATAMENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

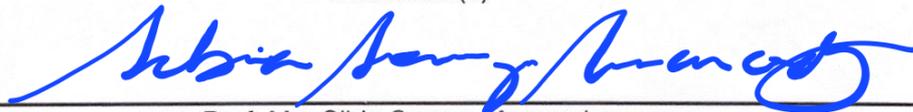
Aprovada em 06 de 06 de 24.

BANCA EXAMINADORA



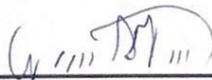
Prof. Dr. Bruno de Freitas Valbon

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador(a)



Prof. Me. Sibia Soraya Marcondes

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
(Banca Interna)



Esp. Gabriel Sant'Ana Zucoloto

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV
(Banca Interna)

Dedicamos a Deus e aos nossos pais.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus pela vida e pela oportunidade de concluir essa formação.

Agradecemos aos nossos pais pelo suporte e incentivo.

Agradecemos aos amigos pelo apoio na conclusão deste trabalho.

Agradecemos ao nosso orientador e professor Dr. Bruno Valbon pelo incentivo acadêmico e profissional.

Todo homem que encontro é superior a mim de algum modo. E, nesse particular, aprendo com ele.

Ralph Waldo Emerson

RESUMO

Introdução: O ácido all-trans retinoico (ATRA) induz remissão completa em uma alta proporção de casos de leucemia promielocítica aguda (LPA) e apesar de ser um tratamento bem estabelecido, pode produzir uma série de efeitos colaterais, incluindo pseudotumor cerebral. **Objetivo:** Relatar as manifestações oftalmológicas decorrentes de pseudotumor cerebral secundário ao tratamento com ATRA associado à quimioterapia em uma paciente com diagnóstico de leucemia promielocítica aguda. **Método:** Trata-se de um estudo observacional descritivo, na qual as informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura. **Relato de caso:** Paciente F.R.C., sexo feminino, 29 anos, com diagnóstico em novembro de 2022 de leucemia promielocítica aguda de alto risco e início de tratamento com protocolo PETHEMA em dezembro de 2022. Cerca de um mês após início do tratamento, a paciente apresentou quadro de cefaleia de forte intensidade, biparietal, em aperto, incapacitante, com fotofobia, náuseas e vômitos. Ao exame oftalmológico, a paciente apresentou edema de papila e hemorragia superior ao disco em ambos os olhos. A tomografia computadorizada de crânio não mostrou alterações e a coleta do líquido mostrou pressão de abertura elevada. **Considerações finais:** O uso bem-sucedido do ATRA no tratamento da LPA é bem descrito na literatura, assim como a associação do ATRA causando o pseudotumor cerebral. O curso clínico geralmente segue um padrão previsível, com pacientes queixando-se de dor de cabeça, visão turva e, ocasionalmente, diplopia. Os benefícios do uso de ATRA na LPA geralmente superam os riscos, mas é fundamental que a equipe médica e os pacientes estejam cientes dessa possível complicação.

Palavras-chave: pseudotumor cerebral; leucemia promielocítica aguda; tretinoína; papiledema

ABSTRACT

Introduction: All-trans retinoic acid (ATRA) induces complete remission in a high proportion of cases of acute promyelocytic leukemia (APL) and, despite being a well-established treatment, it can produce a series of side effects, including pseudotumor cerebri. **Objective:** To report the ophthalmological manifestations resulting from pseudotumor cerebri secondary to treatment with ATRA associated with chemotherapy in a patient diagnosed with acute promyelocytic leukemia. **Method:** This is a descriptive observational study, in which information was obtained through a review of the medical records at Santa Casa de Misericórdia de Vitória, photographic documentation of the diagnostic methods the patient underwent, and a literature review. **Case report:** Patient F.R.C., female, 29 years old, diagnosed in November 2022 with high-risk acute promyelocytic leukemia and began treatment with the PETHEMA protocol in December 2022. About a month after starting treatment, the patient experienced severe, bilateral parietal, squeezing, incapacitating headaches, along with photophobia, nausea, and vomiting. Ophthalmological examination revealed papilledema and superior hemorrhage of the optic disc in both eyes. Cranial computed tomography showed no abnormalities, and cerebrospinal fluid collection showed elevated opening pressure. **Conclusions:** The successful use of ATRA in the treatment of APL is well described in the literature, as is the association of ATRA causing pseudotumor cerebri. The clinical course generally follows a predictable pattern, with patients complaining of headache, blurred vision, and occasionally diplopia. The benefits of using ATRA in APL generally outweigh the risks, but it is crucial for the medical team and patients to be aware of this possible complication.

Keywords: pseudotumor cerebri; acute promyelocytic leukemia; tretinoin; papilledema

LISTA DE SIGLAS

ATRA	Ácido All-Trans-Retinoico ou Tretinoína
CD	Cluster de Diferenciação
CEP	Conselho de Ética e Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CYP	Citocromo P450
HII	Hipertensão Intracraniana Idiopática
HSCMV	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
LCR	Líquor Cefalorraquidiano
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
PETHEMA	Programa Espanhol de Tratamentos em Hematologia
PIC	Pressão Intracraniana
PML	Leucemia Promielocítica
PTCS	Síndrome do Pseudotumor Cerebral
RAREs	Elementos Responsivos ao Ácido Retinóico
RARs	Receptores de Ácido Retinóico
RAR α	Receptor Alfa do Ácido Retinóico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	12
3 MÉTODO	13
4 RELATO DE CASO	14
5 DISCUSSÃO	16
5.1 MECANISMO DE AÇÃO DO ATRA E PATOGÊNESE DO PAPILEDEMA	16
5.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E OFTALMOLÓGICAS	17
5.3 POTENCIALIZAÇÃO PELO USO DE VORICONAZOL.....	18
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	21
ANEXOS	23
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	24

1 INTRODUÇÃO

A leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde a aproximadamente 10–15% de todos os diagnósticos de leucemia aguda. É caracterizada por um gene de translocação entre os braços longos dos cromossomos 15 e 17, resultando na fusão dos genes promotores da leucemia promielocítica (PML) e do receptor alfa do ácido retinóico (RAR α), denominado gene de fusão PML-RAR α . A proteína gerada por essa fusão impede a ativação de genes cruciais para a diferenciação mielóide normal, resultando no acúmulo de promielócitos na corrente sanguínea e na medula óssea. O ácido all-trans retinóico (ATRA) desencadeia a diferenciação terminal das células promielocíticas ao realizar a clivagem da oncoproteína PML-RAR α , desempenhando assim seu papel terapêutico. A combinação de ATRA com quimioterapia à base de antraciclina resulta em uma taxa de remissão completa próxima de 100%.^{1,2}

A aplicação bem-sucedida do ácido all-trans retinóico (ATRA) no tratamento da leucemia promielocítica foi inicialmente descrita na década de 1980. Essa descoberta foi seguida por relatos que estabeleceram uma associação entre o ATRA e a síndrome do pseudotumor cerebral (PTCS). Inicialmente, acreditava-se que esse fenômeno estava restrito a pacientes pediátricos, mas, posteriormente, ficou evidente que também pode ocorrer na população adulta.²

Descrita pela primeira vez em 1897 por Quincke, que a chamou de "meningite serosa" e mais tarde como pseudotumor cerebral por Nonne, a doença se tornou melhor definida como uma entidade clínica com o desenvolvimento de métodos neurorradiológicos para afastar lesões expansivas intracranianas. Foley introduziu o termo hipertensão intracraniana benigna. No entanto, diversos autores subsequentes documentaram casos de perda visual grave em muitos desses pacientes, tornando o termo "benigna" inadequado. Assim, a preferência passou a ser pela denominação "hipertensão intracraniana idiopática" (HII).³ Essa designação refere-se a uma síndrome caracterizada por cefaleia, papiledema, sinais neurológicos focais malignos ou ausentes, e líquido sem alterações, ocorrendo na ausência de aumento dos ventrículos ou de massa intracraniana detectável na tomografia de crânio ou ressonância magnética.⁴

Diversos estudos randomizados comprovaram que o ácido all-trans retinóico (ATRA) traz uma melhora significativa nos desfechos de pacientes diagnosticados

com leucemia promielocítica aguda. Apesar do ATRA ser geralmente bem tolerado, alguns efeitos colaterais podem se manifestar, incluindo toxicidades neurológicas como dores de cabeça e, em casos mais raros, a síndrome do pseudotumor cerebral (PTCS).⁵ A literatura oftalmológica apresenta escassas publicações que documentam o ATRA como desencadeador da PTCS. Considerando o exposto, o presente estudo apresenta um caso clínico envolvendo o uso do ATRA em uma paciente jovem diagnosticada com leucemia promielocítica aguda (LPA), no qual surgiu a suspeita clínica de síndrome do pseudotumor cerebral (PTCS). O enfoque principal reside na descrição das manifestações oftalmológicas.

2 OBJETIVO

Relatar as manifestações oftalmológicas decorrentes de pseudotumor cerebral induzido por ácido all-trans-retinoico (ATRA) associado à quimioterapia durante terapia para leucemia promielocítica aguda.

3 MÉTODO

Trata-se de um relato de caso de um paciente hospitalizado no setor de onco-hematologia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória no período de dezembro de 2022 à março de 2023 em vigência de tratamento para leucemia promielocítica aguda, que apresentou queixas visuais e alterações oftalmológicas ao exame, justificadas pela hipótese de efeito de pseudotumor cerebral secundário à utilização de ácido all-trans-retinoico (ATRA) na terapêutica vigente. Foi realizado um estudo observacional descritivo, na qual as informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, registro de imagens dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e pesquisa na literatura.

A pesquisa poderia oferecer o risco de vazamento de dados do prontuário, porém foi garantido o sigilo e o anonimato, como regem as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da resolução 466/12.

O estudo segue as recomendações da Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da EMESCAM, sob o número 6.091.411.

Foi concedido pelo CEP a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em virtude da paciente ter evoluído com desfecho de óbito e não ter sido possível localizar os familiares.

4 RELATO DE CASO

Paciente F.R.C., sexo feminino, 29 anos, deu entrada na Unidade de Pronto Atendimento de Guarapari por morte fetal (23 semanas) constatada em ultrassonografia morfológica, sendo evidenciado plaquetopenia aos exames laboratoriais. Posteriormente, evoluiu com leucocitose/leucostase, sendo discutido caso com hematologista assistente do serviço que identificou blastos em lâmina. Foi admitida no HSCMV no dia 01/12/2022 para internação em enfermaria aos cuidados da hematologia a fim de investigar leucemia aguda. Negava comorbidades, uso de medicamentos de uso contínuo e alergias.

Foi constatado o diagnóstico de leucemia promielocítica aguda de alto risco, cariótipo 46, XX, T (15;17 [20]), imunofenotipagem positiva para CD7 (fraco), CD11b (fraco), CD13 (moderado), CD33 (forte), CD45 (moderado), CD56 (fraco), CD117 (fraco), CD123 (fraco). Em 03/12/2022 o ATRA foi iniciado em associação com prednisona para prevenção da Síndrome do ATRA. Procedeu-se com o início de tratamento com protocolo PETHEMA em 05/12/2022.

Dez dias após o início do ATRA a paciente queixou-se de cefaleia de forte intensidade, biparietal, em aperto, incapacitante, com fotofobia, náuseas e vômitos e parestesia da face. A tomografia de crânio não mostrou alterações. Em 21/12/2022 a tretinoína foi suspensa pois a paciente evoluiu com desconforto respiratório e congestão pulmonar evoluindo com necessidade de intubação orotraqueal, levantada a hipótese de insuficiência respiratória aguda devido à Síndrome do ATRA. No entanto, a tomografia de tórax sugeriu quadro de aspergilose invasiva, para o qual foi proposto o uso do voriconazol, iniciado em 30/12/2022. Em 27/12/2022 o ATRA foi reiniciado.

Em 11/01/2023 a paciente referiu manchas escuras na visão associada à cefaleia já relatada anteriormente que se persistia, refratária a morfina e dexametasona. Ao exame oftalmológico apresentou edema de papila e hemorragia superior ao disco em ambos os olhos, mácula livre, retina aplicada e acuidade visual preservada, sugerido como hipótese diagnóstica pela oftalmologia infiltração leucêmica em nervo óptico bilateralmente e indicado parecer da neurologia para complementação de raciocínio clínico.

A paciente foi avaliada pela neurologia no dia 19/01/2023 que constatou fundoscopia com edema de papila bilateralmente, ao exame físico sensibilidade e

coordenação preservadas, fala atípica, nuca livre, força motora grau V global, sugerido como hipótese diagnóstica de hipertensão intracraniana secundária ao uso de tretinoína. A equipe sugeriu complementação da investigação com RM de crânio, manejo álgico evitando opióides por poderem aumentar a pressão intracraniana (PIC) e complementação liquórica. O exame de imagem não foi realizado. A coleta do líquido (LCR) mostrou pressão de abertura elevada, tinta da china negativo, bacterioscopia negativa, glicose 65, herpes IgM negativo e proteínas 10. O ATRA e o voriconazol foram descontinuados no dia 09/02/2023. A paciente apresentou melhora gradual das manchas em visão e da cefaleia. Não se procedeu com outros exames complementares para investigação. Nos ciclos de quimioterapia subsequentes, mesmo com o uso do ATRA a paciente não voltou a apresentar os mesmos sintomas.

Figura 1. Olho direito - edema de papila com hemorragias e exsudatos peridiscal



Fonte: Imagem obtida por meio de retinógrafo portátil do HSCMV (2022)

Figura 2. Olho esquerdo - edema de papila com hemorragias e exsudatos peridiscal



Fonte: Imagem obtida por meio de retinógrafo portátil do HSCMV (2022)

5 DISCUSSÃO

5.1 MECANISMO DE AÇÃO DO ATRA E PATOGÊNESE DO PAPILEDEMA

O ácido all-trans retinóico (ATRA) é uma parte fundamental do tratamento da LPA, pois auxilia na diferenciação das células promielocíticas leucêmicas, levando à remissão. No entanto, em alguns casos, pode causar complicações neurológicas, como o pseudotumor cerebral. Explica-se pelo fato do ATRA provocar aumento da permeabilidade capilar no sistema nervoso central e, conseqüentemente, ao acúmulo de fluido no espaço subaracnóideo, contribuindo para o mecanismo do pseudotumor cerebral.

O ATRA, também conhecido como tretinoína, é uma forma da vitamina A que atua como um regulador chave na diferenciação celular e na regulação do crescimento celular. O mesmo exerce seus efeitos principalmente por meio da ligação a receptores nucleares específicos chamados Receptores de Ácido Retinóico (RARs).

Mais especificamente, o ATRA entra nas células e se liga nos receptores RAR (RAR α , RAR β , RAR γ) que estão presentes no núcleo celular. Após a ligação, o ATRA permite a formação de complexos receptores ATRA-RAR. Esses complexos atuam como fatores de transcrição se ligando a sequências de DNA específicas, os Elementos Responsivos ao Ácido Retinóico (RAREs), afetando a expressão de genes envolvidos na diferenciação celular, no crescimento e na apoptose.

Ou seja, na leucemia promielocítica aguda (LPA) o ATRA induz a diferenciação de células promielocíticas leucêmicas, além de inibir o crescimento de células tumorais ao promover a apoptose e a inibição do ciclo celular. Uma terapia apropriada, que inclui a administração combinada de ATRA e antracíclicos, resulta na remissão de mais de 90% dos pacientes. Contudo, o desfecho clínico está intrinsecamente ligado ao diagnóstico precoce e preciso, bem como à pronta instituição da terapia específica.⁶

O papiledema acontece quando a pressão intracraniana elevada é transmitida à bainha do nervo óptico, interrompendo o fluxo axoplasmático dentro do nervo. A estagnação do fluido intra-axonal provoca o inchaço dos axônios e o vazamento de água, proteínas e outros conteúdos celulares para o espaço extracelular do disco óptico, resultando no edema do disco óptico. Dessa forma, a função do nervo óptico

pode ser prejudicada e afetar a visão do paciente. Isso pode resultar em sintomas como visão turva, distorção visual e, em casos graves, perda de visão.⁷

A fisiopatologia do papiledema no pseudotumor cerebral destaca a importância de controlar a pressão intracraniana e tratar a condição subjacente para evitar danos permanentes à visão. O monitoramento da função visual é essencial durante o tratamento com ATRA para detectar precocemente quaisquer sinais de pseudotumor cerebral e minimizar o risco de complicações oftalmológicas.

5.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E OFTALMOLÓGICAS DECORRENTES DO PSEUDOTUMOR

Episódios transitórios de obscurecimento da visão também estão entre os sintomas iniciais. São provavelmente decorrentes do edema do disco óptico que resulta em isquemia transitória da cabeça do nervo óptico. Os pacientes relatam breves episódios de perda de visão em um ou ambos os olhos, que podem ser parciais ou completos. São episódios que normalmente duram alguns segundos e não apresentam relação com a gravidade do edema do disco.⁹ Cerca de um mês após início do quadro, a paciente relatou episódio de manchas escuras na visão, persistindo por alguns dias, com melhora gradual. Em nenhum momento foi relatado perda de visão ou alteração de acuidade visual.

A diplopia é frequentemente mencionada na síndrome. Geralmente é binocular e horizontal, devido à paresia do nervo abducente pelo aumento da PIC. A diplopia binocular geralmente desaparece quando a pressão intracraniana é normalizada. A diplopia monocular ou visão distorcida podem surgir devido ao edema macular ou à presença de exsudatos em casos de papiledema grave.^{3,9}

O papiledema é o sinal mais relevante para a suspeita diagnóstica, sendo um dado extremamente importante para o diagnóstico. Importante ressaltar que o papiledema e os sinais associados podem ser assimétricos ou unilaterais e assim, HII não deve ser excluída do diagnóstico diferencial das neuropatias ópticas monoculares. Entre as funções visuais, a acuidade visual comumente é preservada a não ser que o curso da doença seja de longa duração e quando ocorre geralmente se associa a perda importante do campo visual periférico e atrofia óptica.³ No caso apresentado, ao exame oftalmológico foi identificado hemorragia retiniana e edema de papila bilateral.

Entre outras manifestações, o zumbido acomete aproximadamente 60% dos pacientes e são de características intermitentes, similares ao batimento cardíaco, podendo acometer tanto unilateralmente como bilateralmente. Geralmente mostra-se melhora após punção lombar do líquido cefalorraquidiano ou com a compressão venosa da jugular. Paralisia facial, artralguas, principalmente em joelhos, punhos e ombros, parestesia, dor radicular e rigidez de nuca são sintomas clínicos que se apresentam de forma menos comum nesta patologia.⁹

5.3 POTENCIALIZAÇÃO PELO USO DE VORICONAZOL

A relação entre o uso de voriconazol e o pseudotumor cerebral é um tópico que tem sido objeto de pesquisa e discussão médica. O voriconazol é um antifúngico utilizado no tratamento de infecções fúngicas graves, especialmente em pacientes com sistema imunológico comprometido. Alguns estudos e relatos de casos sugeriram uma possível associação entre o uso de voriconazol e o desenvolvimento ou agravamento do pseudotumor cerebral em alguns pacientes.

Os distúrbios visuais são um efeito adverso conhecido do voriconazol. Há relatos de visão anormal, alteração na visão das cores e/ou fotofobia. Neurite óptica e papiledema também foram relatados.

O ATRA é metabolizado através da família de enzimas do citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C9 e -3A4. O voriconazol é metabolizado pelo CYP2C9, -2C19 e -3A4 e demonstrou inibição do CYP2C9 e -3A4. Dessa forma, é possível questionar a potencialização do ATRA pelo voriconazol ser secundária à inibição do sistema CYP.¹⁰

A paciente do caso estava em uso de voriconazol, devido a aspergilose invasiva. Iniciou o uso da medicação 27 dias depois do início do ATRA e 17 dias após o início do quadro de cefaleia. No entanto, nos dias posteriores ao início da terapia com voriconazol, os episódios de cefaleia se intensificaram, com necessidade do uso de morfina e codeína. As queixas de manchas na visão ocorreram onze dias após introdução do voriconazol. Posteriormente, houve completa resolução da queixa de cefaleia após o fim do tratamento com o ATRA e o voriconazol.

A interação pode ter levado a alterações nas concentrações séricas de ATRA, contribuindo assim para a reação adversa medicamentosa observada. Essa hipótese parece razoável, e as interações medicamentosas devem ser consideradas em

pacientes que receberam medicamentos como ATRA, previamente associados à pressão intracraniana elevada.¹¹

No entanto, é importante notar que a relação entre o voriconazol e o pseudotumor cerebral ainda não está completamente esclarecida, e os casos relatados são relativamente raros. Além disso, a maioria dos pacientes que recebem voriconazol não desenvolve essa complicação.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso bem-sucedido do ATRA no tratamento da LPA é bem descrito na literatura, assim como a associação do ATRA causando o pseudotumor cerebral. O curso clínico geralmente segue um padrão previsível, com pacientes queixando-se de cefaleia, visão turva e, ocasionalmente, diplopia. Esses sintomas podem surgir logo após o início do ATRA. A acuidade visual geralmente permanece normal, com campos visuais sem alterações, exceto por possíveis pontos cegos aumentados, e há presença de papiledema bilateral. O prognóstico visual geralmente é favorável para esses pacientes.

Ao avaliar pacientes em tratamento para LPA que desenvolvem cefaleia, diplopia e papiledema, é importante considerar outras possíveis causas, como infiltração leucêmica do sistema nervoso central, hemorragia intracraniana e trombose do seio venoso cerebral. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética cerebral são importantes ferramentas diagnósticas nessas situações. Se os resultados forem inconclusivos, uma punção lombar para medir a pressão de abertura e realizar análise citológica do LCR é necessária, que no caso do pseudotumor cerebral se revela com uma pressão de abertura elevada com constituintes normais do LCR.

É essencial que os médicos que prescrevem ATRA estejam atentos e conduzam uma triagem cuidadosa dos sinais e sintomas do pseudotumor cerebral. A monitorização neurológica, com atenção especial aos sintomas como cefaleia, visão turva, diplopia e zumbido pulsátil, é crucial para detectar precocemente a condição. Os benefícios do uso do ATRA na LPA geralmente superam os riscos, mas é fundamental que a equipe médica e os pacientes estejam cientes dessa possível complicação.

REFERÊNCIAS

- 1 Ferla V, Sciumé M, Gianelli U, Baldini L, Fracchiolla NS. Multiple adverse drug reactions during all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia: differentiation syndrome, bradycardia, intestinal necrosis. *Explor Target Antitumor Ther.* 2020 Apr 28;1(2):109–16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36046071/>
- 2 Fuerst JS, Wann RC, Kline LB. Vitamin A as a Cause of Pseudotumor Cerebri Syndrome: Not to Be Forgotten. *J Neuroophthalmol.* [In. 2021 Apr 26;41(3):e403–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001735/>
- 3 Monteiro MLR, Moura FC. Aspectos oftalmológicos da síndrome da hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral). *Rev Bras Oftalmol.* 2008 Aug;67(4):196–203. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/Qh5x9SpHtDQX8vGjWmJkvBR/abstract/?lang=pt>
- 4 Visani G, Bontempo G, Manfroi S, Pazzaglia A, D'Alessandro R, Tura S. All-trans-retinoic acid and pseudotumor cerebri in a young adult with acute promyelocytic leukemia: a possible disease association. *Haematologica.* 1996;81(2):152–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8641645/>
- 5 Coombs CC, DeAngelis LM, Feusner JH, Rowe JM, Tallman MS. Pseudotumor Cerebri in Acute Promyelocytic Leukemia Patients on Intergroup Protocol 0129: Clinical Description and Recommendations for New Diagnostic Criteria. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2016 Mar;16(3):146–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724834/>
- 6 Jácomo RH, Figueiredo-Pontes LL de, Rego EM. Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. *Rev Assoc Med Bras.* 2008 Feb;54(1):82–9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/KZXKyMQRGPbCBVRBbq3PMNR/>
- 7 Biefang DC. Overview and differential diagnosis of papilledema. *www.uptodate.com.* 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-and-differential-diagnosis-of-papilledema?search=Overview%20and%20differential%20diagnosis%20of%20papilledema&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
- 8 Labrador J, Puig N, A. Ortín, Gutierrez NC, M. González-Díaz. Multiple cranial neuropathy and intracranial hypertension associated with all-trans retinoic acid treatment in a young adult patient with acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol.* 2012 Jul 6;96(3):383–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767142/>
- 9 Friedman DI. The Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Neurol Clin.* 2014 May;32(2):363–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703535/>
- 10 Dixon KS, Hassoun A. Pseudotumor cerebri due to the potentiation of all-trans

retinoic acid by voriconazole. *J Am Pharm Assoc.* 2010;50(6):742–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21071321/>

11 Thon OR, Gittinger JW. Medication-Related Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Semin Ophthalmol.* 2016 Oct 27;32(1):134–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27786584/>

ANEXOS

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DECORRENTES DE PSEUDOTUMOR CEREBRAL INDUZIDO POR ÁCIDO ALL-TRANS RETINOICO (ATRA) NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Pesquisador: BRUNO DE FREITAS VALBON

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 69475423.2.0000.5065

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.091.411

Apresentação do Projeto:

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DECORRENTES DE PSEUDOTUMOR CEREBRAL INDUZIDO POR ÁCIDO ALL-TRANS RETINOICO (ATRA) NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO

O tratamento da leucemia promielocítica aguda com ácido all-trans retinoico (ATRA), apesar de bem estabelecido, pode produzir uma série de efeitos colaterais, incluindo pseudotumor cerebral. O termo pseudotumor cerebral se refere a uma síndrome de hipertensão intracraniana caracterizada por papiledema bilateral ou unilateral, ventrículos cerebrais de tamanho normal e ausência de lesão ocupando espaço intracraniano ou doença infecciosa em processo. Entre os sinais oftalmológicos do pseudotumor cerebral, o papiledema é o mais relevante para a suspeita diagnóstica, sendo um dado extremamente importante para o diagnóstico. Em alguns casos o número de hemorragias peripapilares é muito grande.

Entre as funções visuais, a acuidade visual comumente é preservada a não ser que o curso da doença seja de longa duração e quando ocorre geralmente se associa a perda importante do campo visual periférico e atrofia óptica. O diagnóstico é essencialmente de exclusão. Dessa forma, o caso abordado busca estabelecer melhor entendimento dessa condição, da importância de se estabelecer diagnósticos diferenciais e afirma como é fundamental a participação ativa do

Endereço: EMESCAM, Av. N.S. da Penha 2190
Bairro: Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITÓRIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
 CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
 MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
 EMESCAM**


Continuação do Parecer: E.091.411

oftalmologista seja no diagnóstico, no monitoramento e no tratamento dessa condição. Objetivo: Relatar as manifestações oftalmológicas decorrentes de pseudotumor cerebral induzido por ácido all-trans-retinoico (ATRA) associado à quimioterapia durante terapia para leucemia promielocítica aguda.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um relato de caso de um paciente hospitalizado na Santa Casa de Misericórdia de Vitória em vigência de tratamento para leucemia promielocítica aguda, que apresentou queixas visuais e alterações oftalmológicas ao exame, justificadas pelo efeito de pseudotumor cerebral secundário à utilização de ácido all-trans-retinoico (ATRA) na terapêutica vigente. Será realizado um estudo observacional descritivo, na qual as informações serão obtidas por meio de revisão do prontuário hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Relatar as manifestações oftalmológicas decorrentes de pseudotumor cerebral induzido por ácido all-trans-retinoico (ATRA) associado à quimioterapia durante terapia para leucemia promielocítica aguda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa pode oferecer o risco de vazamento de dados do prontuário, porém garantimos o sigilo e o anonimato, como regem as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da resolução 466/12.

Benefícios:

Enriquecer a literatura médica a respeito da condição descrita e sua manifestação como efeito adverso a uma medicação bem estabelecida, contribuindo para aprimorar o diagnóstico e a abordagem terapêutica de pacientes com tal patologia. Além de fomentar a participação ativa do oftalmologista tanto no diagnóstico quanto no monitoramento da condição apresentada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190	CEP: 29.045-402
Bairro: Bairro Santa Luiza	
UF: ES	Município: VITORIA
Telefone: (27)3334-3588	Fax: (27)3334-3588
	E-mail: comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
 CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
 MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
 EMESCAM**


Continuação do Parecer: 6.091.411

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Cronograma - adequado
- Orçamento - adequado (Custos sob responsabilidade dos pesquisadores, conforme descrito no projeto detalhado)
- Folha de Rosto - adequada
- Carta de anuência - adequada.
- TCLE - Solicita dispensa sob a justificativa: o paciente teve um agravo com desfecho de óbito. Não temos mais como localizar os familiares, não temos mais o contato telefônico analógico, nem celular, e, não temos mais possibilidade de contato por estas vias com os familiares. Não temos mais contato eletrônico por meio de e-mail ou outra forma de comunicação, nem dados documentais e nem residenciais, pois, o paciente foi a óbito e não se encontra mais em tratamento hospitalar ou ambulatorial. Neste caso, torna-se inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do paciente e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), de familiares, pois, não se tem mais o contato com os familiares, o fato que dificulta obter qualquer tipo de informações, o que também, poderá gerar sofrimento dos familiares ao relembrar o desfecho do paciente. Portanto, devido aos fatos e dificuldades apresentados, requeremos a dispensa do TCLE/ TALE em forma de carta de solicitação da dispensa do TCLE/TALE.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190			
Bairro: Bairro Santa Luiza	CEP: 29.045-402		
UF: ES	Município: VITÓRIA		
Telefone: (27)3334-3586	Fax: (27)3334-3586	E-mail: comite.etica@emescam.br	

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



Continuação do Parecer: E.091.411

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2130295.pdf	09/05/2023 17:11:56		Aceito
Outros	AnuênciaassinadaBRUNO.pdf	09/05/2023 17:11:21	Raquel Borges Mangaraviti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatcle.pdf	09/05/2023 17:09:14	Raquel Borges Mangaraviti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETALHADO.pdf	09/05/2023 17:07:43	Raquel Borges Mangaraviti	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoBruno.pdf	09/05/2023 16:52:14	Raquel Borges Mangaraviti	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITÓRIA, 30 de Maio de 2023

Assinado por:
rubens José loureiro
(Coordenador(a))

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190
Bairro: Bairro Santa Luiza CEP: 29.045-402
UF: ES Município: VITÓRIA
Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br