

Revista Brasileira de Oftalmologia

PUBLICAÇÃO OFICIAL:
SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CATARATA E IMPLANTES INTRAOCULARES
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA REFRACTIVA

Publicação bimestral

vol. 72 - nº 2 - Março/Abril 2013



RBO

DESDE 1942

Revista Brasileira de Oftalmologia

ISSN 0034-7280

(Versão impressa)

ISSN 1982-8551

(Versão eletrônica)

PUBLICAÇÃO OFICIAL:

SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CATARATA E IMPLANTES INTRAOCULARES

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA REFRACTIVA



Indexada nas bases de dados:



SciELO
Scientific Electronic
Library OnLine



LILACS
Literatura Latino-
americana
em Ciências da Saúde

Disponível eletronicamente:



www.sboportal.org.br



Coordenação de
Aperfeiçoamento
de Pessoal
de Nível Superior
<http://www.capes.gov.br>

Publicação bimestral

Rev Bras Oftalmol, v. 72, n. 2, p. 79-150, Mar./Abr. 2013

Editor Chefe

Newton Kara – Junior (SP)

Editor Executivo

Arlindo José Freire Portes (RJ)

Co-editores

André Luiz Land Curi (RJ)
Arlindo José Freire Portes (RJ)
Bruno Machado Fontes (RJ)
Carlos Eduardo Leite Arieta (SP)
Hamilton Moreira (PR)
Liana Maria Vieira de Oliveira Ventura (PE)
Marcony Rodrigues de Santhiago (RJ)
Mario Martins dos Santos Motta (RJ)
Maurício Maia (SP)
Niro Kasahara (SP)
Renato Ambrósio Jr. (RJ)
Rodrigo Jorge (SP)
Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira (PE)
Silvana Artioli Schellini (SP)
Walton Nosé (SP)

Corpo Editorial Internacional

Baruch D. Kuppermann – Califórnia – EUA
Christopher Rapuano – Philadelphia – EUA
Curt Hartleben Martkin – Colina Roma – México
Daniel Grigera – Olivos – Argentina
Deepinder Kaur Dhalliwal – Pittsburgh – EUA
Felipe A. A. Medeiros – Califórnia – EUA
Felix Gil Carrasco – México – México
Fernando Arevalo – Riyadh – Arábia Saudita
Francisco Rodriguez Alvirá – Bogotá – Colômbia
Howard Fine – Eugene – EUA
Jean Jacques De Lacy – Ghent – Bélgica
Kevin M. Miller – Califórnia – EUA
Lawrence P. Chong – Califórnia – EUA
Lihteh Wu – San José – Costa Rica
Liliana Werner – Utah – EUA
Miguel Burnier Jr. – Montreal – Canadá
Pablo Cibils – Assunção – Paraguai
Patricia Mitko Santello Akaiishi – Arábia Saudita
Peter Labson – Philadelphia – EUA
Steve Arshinoff – Toronto – Canadá

Corpo Editorial Nacional

A. Duarte – Rio de Janeiro – RJ
Abelardo de Souza Couto – Rio de Janeiro – RJ
Abrahão da Rocha Lucena – Fortaleza – CE
Alexandre Augusto Cabral de Mello Ventura – Recife – PE
Alexandre H. Príncipe de Oliveira – Salvador – BA
Alexandre Seminoti Marcon – Porto Alegre – RS
Ana Carolina Cabreira Vieira – Rio de Janeiro – RJ
Ana Luisa Hoffing de Lima – São Paulo – SP
André Correa de Oliveira Romano – Americana – SP
André Curi – Rio de Janeiro – RJ
André Luis Freire Portes – Rio de Janeiro – RJ
André Marcio Vieira Messias – Ribeirão Preto – SP
André Messias – Ribeirão Preto – SP
Andrea Kara José Senra – São Paulo – SP
Antonio Marcelo Barbante Casella – Londrina – PR
Armando Stefano Crema – Rio de Janeiro – RJ
Beatriz de Abreu Fiuza Gomes – Rio de Janeiro – RJ

Bruna Vieira Ventura – Recife – PE
Bruno Diniz – Goiânia – GO
Carlos Augusto Moreira Jr. – Curitiba – PR
Carlos Gabriel Figueiredo – São José do Rio Preto – SP
Carlos Ramos de Souza Dias – São Paulo – SP
Claudio do Carmo Chaves – Manaus – AM
Cristiano Caixeta Umbelino – São Paulo – SP
Daniel Lavinsky – Porto Alegre – RS
David Leonardo Crivinel Isaac – Goiânia – GO
Diego Tebaldi Q. Barbosa – São Paulo – SP
Edmundo Frota De Almeida Sobrinho – Belém – PA
Eduardo Buchele Rodrigues – Florianópolis – SC
Eduardo Cunha de Souza – São Paulo – SP
Eduardo Damasceno – Rio de Janeiro – RJ
Eduardo Dib – Rio de Janeiro – RJ
Eduardo Ferrari Marback – Salvador – BA
Eliezer Benchimol – Rio de Janeiro – RJ
Enzo Augusto Medeiros Fulco – Jundiá – SP
Eugenio Santana de Figueiredo – Juazeiro do Norte – CE
Fábio Marquez Vaz – Ondina – BA
Felipe Almeida – Ribeirão Preto – SP
Fernando Cançado Trindade – Belo Horizonte – MG
Fernando Marcondes Penha – Florianópolis – SC
Fernando Orfício – Belo Horizonte – MG
Fernando Roberto Zanetti – Vitória – ES
Flavio Rezende – Rio de Janeiro – RJ
Frederico Valadares de Souza Pena – Rio de Janeiro – RJ
Frederico Guerra – Niterói – RJ
Giovanni N.U.I. Colombini – Rio de Janeiro – RJ
Guilherme Herzog Neto – Rio de Janeiro – RJ
Harley Bicas – Ribeirão Preto – SP
Haroldo Vieira de Moraes Jr. – Rio de Janeiro – RJ
Hélio Bessa – Rio de Janeiro – RJ
Helena Parente Solari – Niterói – RJ
Heloisa Helena Abil Russ – Curitiba – PR
Henderson Celestino de Almeida – Belo Horizonte – MG
Hilton Arcoverde G. de Medeiros – Brasília – DF
Homero Gusmao de Almeida – Belo Horizonte – MG
Italo Mundialino Marcon – Porto Alegre – RS
Iuuki Takasaka – Santa Isabel – SP
Ivan Maynard Tavares – São Paulo – SP
Jaco Lavinsky – Porto Alegre – RS
Jair Giampini Junior – Cuiabá – MT
Jeffersons Augusto Santana Ribeiro – Ribeirão Preto – SP
João Borges Fortes Filho – Porto Alegre – RS
João Luiz Lobo Ferreira – Florianópolis – SC
João Marcelo de Almeida G. Lyra – Maceió – AL
João Orlando Ribeiro Gonçalves – Teresina – PI
Jorge Carlos Pessoa Rocha – Salvador – BA
Jorge Alberto de Oliveira – Rio de Janeiro – RJ
José Augusto Cardillo – Araraquara – SP
José Beniz Neto – Goiânia – GO
José Ricardo Carvalho L. Rehder – São Paulo – SP
Laurentino Bicas Neto – Vitória – ES
Leonardo Akaiishi – Brasília – DF
Leonardo Proveti Cunha – SP
Leticia Paccola – Ribeirão Preto – SP
Liana Maria V. de O. Ventura – Recife – PE
Luiz Alberto Molina – Rio de Janeiro – RJ
Manuel Augusto Pereira Vilela – Porto Alegre – RS
Marcelo Hatanaka – São Paulo – SP
Marcelo Netto – São Paulo – SP

Marcelo Palis Ventura – Niterói – RJ
Marcio Bittar Nehemy – Belo Horizonte – MG
Marco Antonio Bonini Filho – Campo Grande – MS
Marco Antonio Guarino Tanure – Belo Horizonte – MG
Marco Antonio Rey de Faria – Natal – RN
Marcos Pereira de Ávila – Goiânia – GO
Maria de Lourdes Veronese Rodrigues – Ribeirão Preto – SP
Maria Rosa Bet de Moraes Silva – Botucatu – RJ
Maria Vitória Moura Brasil – Rio de Janeiro – RJ
Mário Genilhu Bomfim Pereira – Rio de Janeiro – RJ
Mário Luiz Ribeiro Monteiro – São Paulo – SP
Mário Martins dos Santos Motta – Rio de Janeiro – RJ
Marlon Moraes Ibrahim – Franca – SP
Maurício Abujamra Nascimento – Campinas – SP
Maurício Bastos Pereira – Rio de Janeiro – RJ
Maurício Dela Paolera – São Paulo – SP
Miguel Ângelo Padilha Velasco – Rio de Janeiro – RJ
Miguel Hage Amaro – Belém – PA
Milton Ruiz Alves – São Paulo – SP
Moyses Eduardo Zadjdenweber – Rio de Janeiro – RJ
Nassim da Silveira Calixto – Belo Horizonte – MG
Nelson Alexandre Sabrosa – Rio de Janeiro – RJ
Newton Kara – José – São Paulo – SP
Newton Leitão de Andrade – Fortaleza – CE
Octaviano Magalhães Júnior – Atibaia – SP
Oswaldo Moura Brasil – Rio de Janeiro – RJ
Otacilio de Oliveira Maia Júnior – Salvador – BA
Patrick Frensel de Moraes Tzelikis – Brasília – DF
Paulo Augusto de Arruda Mello Filho – São Paulo – SP
Paulo Augusto de Arruda Mello – São Paulo – SP
Paulo Schor – São Paulo – SP
Pedro Carlos Carricondo – São Paulo – SP
Pedro Duraes Serracarbassa – São Paulo – SP
Priscilla de Almeida Jorge – Recife – PE
Rafael Ernane Almeida Andrade – Itabuna – BA
Raul N. G. Vianna – Niterói – RJ
Remo Susanna Jr. – São Paulo – SP
Renata Rezende – Rio de Janeiro – RJ
Renato Ambrósio Jr. – Rio de Janeiro – RJ
Renato Luiz Nahoum Curi – Niterói – RJ
Richard Yudi Hida – São Paulo – SP
Riutiro Yamane – Niterói – RJ
Roberto Lorens Marback – Salvador – BA
Roberto Pinto Coelho – Ribeirão Preto – SP
Rodrigo França de Espindola – São Paulo – SP
Rogerio Alves Costa – Araraquara – SP
Rogerio de Almeida Torres – Curitiba – PR
Rubens Belfort Neto – São Paulo – SP
Rubens Camargo Siqueira – São José do Rio Preto – SP
Sebastião Cronemberger So. – Belo Horizonte – MG
Sérgio Henrique S. Meirelles – Rio de Janeiro – RJ
Sérgio Kwitko – Porto Alegre – RS
Sérgio Luis Gianotti Pimentel – São Paulo – SP
Silvana Artioli Schellini – Botucatu – SP
Suel Abujamra – São Paulo – SP
Suzana Matayoshi – São Paulo – SP
Tânia Mara Cunha Schaefer – Curitiba – PR
Vitor Cerqueira – Rio de Janeiro – RJ
Vitor Yukihiko Takahashi – São Paulo – SP
Walton Nose – São Paulo – SP
Wener Passarinho Cella – Plano Piloto – DF
Wesley Ribeiro Campos – Passos – MG
Yoshifumi Yamane – Rio de Janeiro – RJ

Redação:

Rua São Salvador, 107
Laranjeiras

CEP 22231-170

Rio de Janeiro – RJ

Tel: (0xx21) 3235-9220

Fax: (0xx21) 2205-2240

Tiragem: 5.000 exemplares

Edição: Bimestral

Secretaria: Marcelo Diniz

Editoração Eletrônica:

Sociedade Brasileira de Oftalmologia

Responsável:

Marco Antonio Pinto

DG 25341RJ

Publicidade:

Sociedade Brasileira de Oftalmologia

Responsável: João Diniz

joaodiniz@sboportal.org.br

Contato publicitário:

Westinghouse Carvalho

Tel: (11) 3726-6941 /

99274-0724

westincarvalho@yahoo.com.br

Revisão:

Eliana de Souza

FENAJ-RP 15638/71/05

Normalização:

Edna Terezinha Rother

Assinatura Anual:

R\$420,00 ou US\$280,00

Impressão:

Gráfica Stamppa

Associada a
ABEC – Associação Brasileira
de Editores Científicos



Revista Brasileira de Oftalmologia

Rua São Salvador, 107 - Laranjeiras - CEP 22231-170 - Rio de Janeiro - RJ
Tels: (0xx21) 3235-9220 - Fax: (0xx21) 2205-2240 - e-mail: sbo@sboportal.org.br - www.sboportal.org.br

Revista Brasileira de Oftalmologia, ISSN 0034-7280, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Oftalmologia

Diretoria da SBO 2013-2014

Presidente

Marcus Vinicius Abbud Safady (RJ)

Vice-presidentes

Elisabeto Ribeiro Goncalves (MG)

Fabíola Mansur de Carvalho (BA)

João Alberto Holanda de Freitas (SP)

Ricardo Lima de Almeida Neves (RJ)

Tania Mara Cunha Schaefer (PR)

Secretário Geral

André Luis Freire Portes (RJ)

1º Secretário

Sérgio Henrique S. Meirelles (RJ)

2º Secretário

Giovanni N. U. I. Colombini (RJ)

Tesoureiro

Gilberto dos Passos (RJ)

Diretor de Cursos

Arlindo José Freire Portes (RJ)

Diretor de Publicações

Newton Kara-Junior (SP)

Diretor de Biblioteca

Armando Stefano Crema (RJ)

Conselho Consultivo

Membros eleitos

Jacó Lavinsky (RS)

Paulo Augusto de Arruda Mello (SP)

Roberto Lorens Marback (BA)

Conselho Fiscal

Efetivos

Francisco Eduardo Lopes Lima (GO)

Leiria de Andrade Neto (CE)

Roberto Pedrosa Galvão (PE)

Suplentes

Eduardo Henrique Morizot Leite (RJ)

Jorge Alberto Soares de Oliveira (RJ)

Mizael Augusto Pinto (RJ)

SOCIEDADES FILIADAS À SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

Associação Brasileira de Banco de Olhos e Transplante de Córnea

Presidente: Ari de Souza Pena

Associação Maranhense de Oftalmologia

Presidente: Romero Henrique Carvalho Bertand

Associação Matogrossense de Oftalmologia

Presidente: Maurício Donatti

Associação Pan-Americana de Banco de Olhos

Presidente: Luciene Barbosa de Souza

Associação Paranaense de Oftalmologia

Presidente: Otavio Bisneto

Associação Rondoniense de Oftalmologia

Presidente: Lhano Fernandes Adorno

Associação Sul Matogrossense de Oftalmologia

Presidente: Janio Carneiro Gonçalves

Associação Sul-Mineira de Oftalmologia

Presidente: Mansur Elias Ticly Junior

Sociedade Alagoana de Oftalmologia

Presidente: Mário Jorge Santos

Sociedade Brasileira de Administração em Oftalmologia

Presidente: Flávio Rezende

Sociedade Brasileira de Catarata e Implantes Intraoculares

Presidente: Armando Crema

Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica Ocular

Presidente: Ricardo Morschbacher

Sociedade Brasileira de Cirurgia Refrativa

Presidente: Renato Ambrósio Jr.

Sociedade Brasileira de Ecografia em Oftalmologia

Presidente: Norma Allerman

Sociedade Capixaba de Oftalmologia

Presidente: Fábio Braga Soares

Sociedade Catarinense de Oftalmologia

Presidente: Ramon Coral Ghanem

Sociedade Cearense de Oftalmologia

Presidente: Dácio Carvalho Costa

Sociedade Goiana de Oftalmologia

Presidente: Lúcia Helena Meluzzi

Sociedade Norte-Nordeste de Oftalmologia

Presidente: Francisco de Assis Cordeiro Barbosa

Sociedade de Oftalmologia do Amazonas

Presidente: Leila Suely Gouvea José

Sociedade de Oftalmologia da Bahia

Presidente: Jorge Luiz Santos Gomes

Sociedade de Oftalmologia do Nordeste Mineiro

Presidente: Mauro César Gobira Guimarães

Sociedade de Oftalmologia de Pernambuco

Presidente: João Pessoa de Souza Filho

Sociedade de Oftalmologia do Rio Grande do Norte

Presidente: Ricardo Maia Diniz

Sociedade de Oftalmologia do Rio Grande do Sul

Presidente: Afonso Reichel Pereira

Sociedade Paraense de Oftalmologia

Presidente: Lauro José Barata de Lima

Sociedade Paraibana de Oftalmologia

Presidente: Saulo Zanone Lemos Neiva

Sociedade Piauiense de Oftalmologia

André Uchoa Rezende Santana

Sociedade Sergipana de Oftalmologia

Presidente: Bruno Campelo

Revista Brasileira de Oftalmologia

ISSN 0034-7280

(Versão impressa)

ISSN 1982-8551

(Versão eletrônica)

PUBLICAÇÃO OFICIAL:

SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CATARATA E IMPLANTES INTRAOCULARES

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA REFRACTIVA

Fundada em 01 de junho de 1942

CODEN: RBOFA9

Indexada nas bases de dados:



THOMSON REUTERS
WEB OF SCIENCE



SciELO
Scientific Electronic
Library OnLine



www.freemedicaljournals.com

SCOPUS



LILACS
Literatura Latino-
americana
em Ciências da Saúde



www.sboportal.org.br

Disponível eletronicamente:



Coordenação
de Aperfeiçoamento de
Pessoal
de Nível Superior
<http://www.capes.gov.br>

Publicação bimestral

Rev Bras Oftalmol, v. 72, n. 2, p. 79-150, Mar./Abr. 2013

Sumário - Contents

Editorial

-
- 83 **A escolha adequada do tema de um estudo científico para publicação**
Newton Kara-Junior
- 85 **Cirurgia refrativa terapêutica: por que diferenciar?**
Renato Ambrósio Jr.

Artigos originais

-
- 87 **Reflexões sobre a ceratite fúngica por meio dos achados de exames histopatológicos**
Reflections on mycotic keratitis based on findings from histopathologically examined specimens
Fernando Queiroz Monte, Niedja Marques Stadtherr
- 95 **Corneal topographic changes after 20-gauge pars plana vitrectomy associated with scleral buckling for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment**
Alterações topográficas da córnea após a vitrectomia via pars plana 20-gauge associada à introflexão escleral para o tratamento do descolamento de retina regmatogênico
Alexandre Achille Grandinetti, Janaína Dias, Ana Carolina Trautwein, Natasha Iskorostenski, Luciane Moreira, Ana Tereza Ramos Moreira
- 99 **Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties**
Propriedades biomecânicas da córnea por sistema de imagem dinâmica de Scheimpflug de altíssima velocidade
Renato Ambrósio Jr. Isaac Ramos, Allan Luz, Fernando Correa Faria, Andrea Steiknueller, Matthias Krug, Michael W. Belin, Cynthia Jane Roberts
- 103 **Refractive results of cataract surgery using optical biometry and Haigis formula in eyes with refractive keratotomy**
Resultado refracional da cirurgia de catarata utilizando biômetro óptico e fórmula Haigis em olhos com ceratotomia refrativa
Juan Carlos Sánchez Caballero, Virgilio Centurion

- 108 Efeitos de algumas drogas sobre a proliferação de fibroblastos de pterígio primário in vitro**
Effects of some drugs in the fibroblastic proliferation in primary pterygium in vitro
Juliana Almodin, Flavio Almodin, Edna Almodin, Vânia Cibele Minguetti-Câmara, João Paulo Neves, Ana Karina Teixeira Bezzon, Carla Emília Diniz Maciel Safar, Helaine Bertanha Amadeu
- 112 Fluência do laser e tempo de parada cirúrgica, por perda de fixação, como fatores relacionados à precisão refracional**
Fluency of laser and surgical downtime, loss of fixation, as factors related to the precision refractive
Abrahão da Rocha Lucena, Newton Leitão de Andrade, Descartes Rolim de Lucena, Isabela Rocha Lucena, Daniela Tavares Lucena

Relato de Casos

- 116 Asymptomatic ocular sarcoidosis**
Sarcoidose ocular assintomática
Luiz Guilherme Azevedo de Freitas, Luiz Alexandre Rassi Gabriel, David Leonardo Cruvinel Isaac, Clovis Arcoverde de Freitas, Marcos Pereira de Ávila
- 119 Intravitreal ranibizumab as adjuvant treatment for neovascular glaucoma**
Ranibizumabe intravítreo como tratamento adjuvante para glaucoma neovascular
Flavia Gazze Ticly, Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira, Enzo Augusto Medeiro Fulco, José Paulo Cabral de Vasconcelos
- 122 Association of macular microhole and optic disc pit**
Associação de microburaco macular e fosseta de papila
Renata Leite de Pinho Tavares, Fernando José de Novelli, Mário Junqueira Nóbrega, Evandro Luis Rosa
- 125 Capsulorrexe em duplo anel: estudo clínico patológico**
Double ring capsulorhexis: clinicopathologic study
Eduardo Ferrari Marback, Marcelo Siqueira de Freitas, Fernada Tanajura Spínola, Luciano Espinheira Fonseca Junior
- 128 Neurofibromatose tipo I**
Neurofibromatosis type I
Flávia Souza Moraes, Weika Eulálio de Moura Santos, Gustavo Henrique Salomão

Artigo de Revisão

- 132 Antifúngicos em infecções oculares: drogas e vias de administração**
Antifungals in eye infections: drugs and routes of administration
Guilherme Gubert Müller, Newton Kara-José, Rosane Silvestre de Castro
- 142 Importância da radiofrequência na oftalmologia**
Importance of radiofrequency in ophthalmology
José Ricardo Carvalho Lima Rehder, Leonardo Verri Paulino, Eduardo Paulino

Instruções aos autores

- 148 Normas para publicação de artigos na RBO**

A escolha adequada do tema de um estudo científico para publicação

Choosing the subject of a scientific study for publication

Estimulados, em grande parte, pela visibilidade das revistas científicas nos meios leigos e profissionais, decorrente da indexação dos periódicos de boa qualidade em bases de dados eletrônicas e das ferramentas de busca que permitem ao leitor (clientes ou colegas) encontrar publicações relacionadas na internet e pela abertura dos Programas de Pós-graduação (*stricto sensu* – mestrado e doutorado) das principais universidades, aliada à necessidade do jovem oftalmologista de se diferenciar por meio de títulos acadêmicos, muitos médicos são motivados a realizar estudos científicos visando à publicação ^(1,2).

No meio acadêmico, costuma-se admitir que, em geral, 90% de um estudo científico corresponde à “inspiração” e somente 10% à “transpiração”, ou seja, a energia investida na elaboração da estratégia do estudo é muito maior e mais relevante do que sua execução. A primeira etapa da elaboração de um estudo científico é, sem dúvida, a mais importante: a escolha do tema a ser investigado.

A pesquisa científica inicia-se por uma dúvida, algo que, na opinião dos pesquisadores, poderia ser diferente e, eventualmente, mais eficaz. O próximo passo seria, então, buscar na literatura, por meio da pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrônicas, toda informação que já foi publicada sobre o assunto. Seria como perguntar ao restante do mundo o que eles sabem a respeito de determinado tema. Um dos objetivos da revisão bibliográfica é descobrir se alguém, em alguma parte do mundo, já teve esta mesma dúvida e também tentou solucioná-la ⁽³⁾.

A revisão da literatura, selecionando e lendo os principais artigos relacionados ao assunto, permite compreender detalhes de um conteúdo que não estará disponível de forma atualizada em livros-texto. Este estudo é a maneira mais eficaz e prática de se atualizar. Caso seja percebido que a dúvida inicial já tenha sido esclarecida (publicada), a *expertise* agora adquirida no assunto, em geral, permitirá descobrir uma “brecha” no conhecimento, que ainda poderá ser estudada de forma inédita. Por exemplo, se a dúvida original for a respeito da possibilidade de a lente intraocular asférica, ao melhorar a percepção visual de contraste, poder influenciar nos exames diagnósticos que utilizem a sensibilidade ao contraste, e se esta dúvida já tiver sido respondida para o exame de campo visual azul-amarelo, uma possível “brecha” que pode surgir seria questionar se os achados também seriam válidos para outros tipos de exames (FDT, por exemplo) ou para outros modelos de lentes asféricas ^(4,5).

No caso de pesquisas epidemiológicas, a “brecha” no conhecimento poderia ser, por exemplo, estudar variáveis já pesquisadas, porém em uma região com características demográficas diferentes. Assim sendo, características epidemiológicas e necessidades de pacientes com indicação de transplante de córnea, por exemplo, não seriam necessariamente as mesmas no sudeste e no nordeste. Essa informação poderia ser útil na elaboração de diretrizes em saúde pública ^(6,7).

Um estudo científico não visa responder de forma generalizada a todas as dúvidas existentes, esgotando, assim, o assunto. Os melhores estudos são aqueles elaborados para responder a uma única dúvida específica, sendo que, na maioria das vezes, idéias para estudos complementares adicionais são também sugeridas. É assim que evolui o conhecimento médico.

Ao se realizar pesquisa bibliográfica em banco de dados eletrônicos para um trabalho científico, dúvidas sobre o impacto de outros aspectos (variáveis), além daquele inicialmente formulado, em geral, irão aparecer, gerando idéias para estudos adicionais sobre o mesmo tema. Surgirá, então, uma linha de pesquisa, que confirmará a autoridade dos autores no assunto.

Uma vez definida a dúvida e confirmado o ineditismo, o passo seguinte é checar se a instituição em que o estudo será conduzido possui todos os requisitos humanos e materiais para que a pesquisa seja realizada. Seria, por exemplo, um ótimo estudo avaliar a eficácia do laser de femtosegundo para realização da capsulorrexe em cataratas intumescentes ^(8,9), só que, primeiro, seria necessário ter o *laser* e os pacientes disponíveis para a pesquisa. No Brasil a escassez de recursos materiais é a principal limitação para realização de trabalhos científicos.

Os pesquisadores também devem verificar se o protocolo científico atende às normas éticas da instituição, submetendo seus projetos à avaliação da Comissão de Ética em Pesquisa local.

As pesquisas não precisam ser necessariamente inéditas, mas têm que proporcionar alguma contribuição ao conhecimento já existente. Assim, é possível publicar um estudo com desfechos que já tenham sido descritos. Porém, nestes casos, a casuística estudada teria de ser bem maior do que o estudo original e o objetivo seria confirmar a informação anterior. Editores não querem publicar (e leitores não querem ler) estudos que simplesmente repitam o que já foi feito

inúmeras vezes antes.

É fundamental que os pesquisadores, também, reflitam sobre a relevância do tema escolhido, pois as informações produzidas com o estudo têm que, ao se somar com o que já se sabe sobre o assunto, contribuir para a melhora da prática médica em geral. Assim, dificilmente, um artigo descrevendo, por exemplo, o perfil epidemiológico de pacientes atendidos pelo hospital X, seria aceito para publicação, pois esta informação só seria útil para os gestores daquele hospital ou daquela região. Estudos que trazem informações relevantes são aqueles que possibilitam extrapolar seus achados, transmitindo informações pertinentes para um grande número de leitores.

Editores são constantemente cobrados pelos leitores e periodicamente avaliados por índices bibliométricos. Portanto, a pressão neste sentido, definitivamente, é maior do que eventuais necessidades diplomáticas com autores que tiveram submissões negadas ⁽¹⁰⁾.

As revistas científicas procuram progressivamente melhorar sua qualidade e seu impacto. Artigos bem escritos, com metodologia adequada, que adicionem informações relevantes ao conhecimento existente, são cobiçados pelos melhores periódicos. Com o aperfeiçoamento constante das revistas, faz-se necessário, também, o aprimoramento progressivo dos pesquisadores. Além dos Programas de Pós-graduação universitários, existem grupos independentes de pesquisa bem preparados. Acreditamos que todos os pesquisadores deveriam estimular e cobrar dos líderes da oftalmologia nacional a realização de atividades relacionadas ao treinamento em pesquisa científica. Neste sentido, a Revista Brasileira de Oftalmologia procurará trazer sistematicamente, em seus editoriais, informações que ajudem no aprimoramento de pesquisadores. Nossa missão será melhorar a qualidade de nossas publicações por meio do aperfeiçoamento de nossos autores.

Newton Kara-Junior
Professor de Pós-graduação, Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo(USP), São Paulo (SP), Brasil

REFERÊNCIAS

1. Portes AJ. **A RBO na era da informação digital**, RevBrasOftalmol. 2011;70(1):5-6.
2. Newton 2012 Kara-Junior N. A situação da pós-graduação stricto sensu no Brasil: instituição, docente e aluno. RevBras Oftalmol.2012(1):5-7.
3. Kara-Junior N. A democratização do conhecimento médico e seus desafios. RevBras Oftalmol.2013;72(1):5-7.
4. Kara-Junior N, Espindola RF, Gomes BA, Ventura B, Smadja D, Santhiago MR. Effects of blue light-filtering intraocular lenses on the macula, contrast sensitivity, and color vision after a long-term follow-up. J Cataract Refract Surg. 2011;37(12):2115-9.
5. Espíndola RF, Santhiago MR, Kara-Júnior N. Effect of aspherical and yellow tinted intraocular lens on blue-on-yellow perimetry. Arq Bras Oftalmol.2012;75(5):316-9.
6. Kara-Junior N, Mourad PC, de Espíndola RA, AbilRuss HH. Expectativas e conhecimento entre pacientes com indicação de transplante de córnea. RevBrasOftalmol. 2011;(70(4): 230-4.
7. Barbosa AP, Almeida Junior GC, Teixeira MF, Barbosa JC. Avaliação das indicações de ceratoplastia penetrante no interior paulista. RevBras Oftalmol.2012;71(6):353-7.
8. Kara-Junior N, de Santhiago MR, Kawakami A, Carricondo P, Hida WT. Mini-rhexis for white intumescent cataracts. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(4):309-12.
9. Ambrosio Junior R. **A revolução dos lasers de femtossegundo na oftalmologia**. RevBrasOftalmol.2011;70(4):207-10.
10. Chamon W, Melo LA Jr. Impact factor and insertion of the ABO in the world scientific literature. Arq Bras Oftalmol. 2011;74(4):241-2.

Cirurgia refrativa terapêutica: por que diferenciar?

Therapeutic refractive surgery: why we should differentiate?

No início dos anos 80, o advento de procedimentos cirúrgicos eletivos com o objetivo de reduzir a dependência da correção visual por óculos ou lentes de contato determinou profundas mudanças na Oftalmologia. Embora inicialmente controversos, os procedimentos refrativos rapidamente ganharam popularidade entre médicos e possíveis candidatos, determinando necessidade de evolução. Com isso, houve grande estímulo para pesquisas em cadeiras básicas e clínicas, o que aumentou o entendimento sobre diversos aspectos da fisiologia, patologia e diagnose em córnea e óptica ocular. Em consequência desta rápida evolução, a Cirurgia Refrativa alcançou reconhecimento pela comunidade científica internacional e passou a ser considerada como subespecialidade da Oftalmologia.

A necessidade de evolução esteve sempre relacionada ao fato destes procedimentos envolverem pacientes sem doença ocular além da ametropia (miopia, hipermetropia e astigmatismo). Com isso, as tecnologias relacionadas com tratamentos farmacológicos e cirúrgicos apresentaram e ainda sustentam um constante desenvolvimento. Destaca-se o advento de diferentes tipos de laser, como o excimer laser e o laser de femtosegundo.⁽¹⁾ Inquestionavelmente, esta evolução vem proporcionando, de forma dinâmica e constante, um significativo aumento da segurança e da eficácia destes procedimentos. Neste cenário, o “padrão ouro” de conduta é altamente mutável, o que requer do especialista ou oftalmologista interessado nesta área, constante atualização e investimento.

O conhecimento e o desenvolvimento tecnológico relacionados com a Cirurgia Refrativa também são aplicados em diferentes condições oftalmológicas, destacando-se a catarata.⁽²⁻⁴⁾ Tanto o diagnóstico, como a indicação, planejamento e realização da cirurgia de catarata tiveram grande influência e benefício do progresso científico impulsionado pela nova subespecialidade. Em face desta incontestável revolução, observa-se a tendência mundial de sociedades científicas relacionadas com Catarata e Refrativa trabalharem em conjunto e se unificarem, como ocorreu no Brasil com a SBCII (Sociedade Brasileira de Catarata e Implantes Intraoculares) e a SBCR (Sociedade Brasileira de Cirurgia Refrativa). Adicionalmente, o diagnóstico e tratamento de doenças da córnea também tiveram influência positiva deste conhecimento acumulado, destacando-se o ceratocone.⁽⁵⁻⁶⁾ Entretanto, as diferenças fundamentais na atuação verdadeiramente terapêutica e a cirurgia refrativa eletiva devem ser reconhecidas e devidamente consideradas.

Cirurgia refrativa eletiva vs Terapêutica

Eletivo pode ser definido como aquilo que se escolhe, sendo fundamental existir mais de uma opção para haver escolha. Portanto, a Cirurgia Refrativa eletiva seria uma opção (alternativa) a outras formas eficientes de correção visual, como óculos ou lentes de contato. Nestes casos, óculos ou lentes de contato possibilitam correção óptica satisfatória e relativamente adequada. Cabe ao cirurgião realizar exames que determinem a viabilidade e segurança da cirurgia para cada caso, bem como adequado planejamento cirúrgico. Entretanto, a decisão para realizar tal tipo de procedimento deve ser exclusiva do paciente, que deve estar informado dos riscos, benefícios e limitações para uma decisão consciente.

Por outro lado, no caso de procedimentos terapêuticos, a correção por meio de óculos ou de lentes de contato é relativamente insatisfatória para o paciente, o que pode ocorrer em níveis variados de limitação da acuidade (quantidade) e qualidade visual. Por exemplo, a acuidade visual corrigida pode ser inferior a 20/400 em um caso de ceratocone avançado, ou mesmo de 20/20 em um caso de astigmatismo irregular que cause severo comprometimento da qualidade visual do paciente e consequente impacto em sua qualidade de vida. Nestes casos, há tipicamente níveis elevados de aberrações ópticas de ordens mais elevadas e a ceratoplastia (transplante de córnea) pode ser eventualmente considerada. De fato, o transplante seria a única alternativa antes do advento de tecnologia que nos habilita para realizar procedimentos refrativos terapêuticos que se apresentam, inquestionavelmente, como uma alternativa menos invasiva para reabilitação visual.

Diversos procedimentos descritos originalmente com objetivo refrativo podem também ter sua indicação atual relacionada com objetivos terapêuticos. Por exemplo, o implante de segmento de anel intracorneano para ceratocone foi originalmente descritos para tratamentos refrativos. Por outro lado, o tratamento para promoção de ligações covalentes no colágeno estromal (crosslinking) emergiu em centro de pesquisa de Cirurgia Refrativa, como procedimento puramente terapêutico para estabilizar a progressão de ectasia.⁽⁷⁾ Entretanto, outros procedimentos podem ser realizados com ambos objetivos terapêutico e refrativo de forma tecnicamente muito semelhante. Por exemplo, um paciente com opacidade estromal anterior associada a astigmatismo irregular por uma distrofia ou cicatriz após ceratite pode ser beneficiado com ablação de superfície terapêutica. Neste caso, além da aplicação do excimer laser no modo PTK (Phototherapeutic keratectomy), a ablação personalizada no modo PRK (Photorefractive keratectomy) pelo *wavefront* total ou corneano e a

aplicação de mitomicina C são utilizadas de forma similar a uma ablação de superfície avançada para tratamento eletivo de ametropia (correção visual a laser). Entretanto, os objetivos da ablação de superfície avançada em ambas as situações são muito diferentes, bem como as medidas de resultado e sucesso.

Na cirurgia terapêutica, o objetivo é proporcionar um estado que a visão seja possivelmente corrigida com refração esfero-cilíndrica (óculos) para o paciente. Com isso a medida de sucesso estará relacionada com melhora da acuidade visual corrigida. Nestes casos, o objetivo refrativo é secundário. A cirurgia refrativa tem o objetivo de redução da ametropia para proporcionar visão sem correção e menor dependência de óculos ou lentes de contato. Com isso, a acuidade visual sem correção é a principal variável que representará a eficácia e o benefício decorrente do resultado da cirurgia. Entretanto, a comparação da acuidade visual com correção pré e pós-operatória sempre estará relacionada com a segurança de qualquer cirurgia oftalmológica.

Enquanto a cirurgia refrativa é essencialmente opcional, existem situações especiais em que sua indicação tem maior necessidade. Por exemplo, um paciente com anisometropia e intolerância ao uso de lentes de contato pode não ter correção satisfatória com óculos e, nestes casos, podemos considerar a indicação da cirurgia como terapêutica. Adicionalmente, outras situações podem ser relacionadas na indicação de cirurgia, como atividades e profissões do paciente (ex. atletas e militares).

Um caso com indicação terapêutica pode, com a evolução do tratamento inicial, tornar-se relativamente refrativo. Por exemplo, um paciente com ceratocone é operado com implante de segmento de anel corneano, havendo acentuada melhora da acuidade visual corrigida com óculos para alta miopia. Nesse cenário, o implante de lente intraocular fática para tratamento das aberrações de baixa ordem na abordagem Bioptics Terapêutico (R. Ambrósio Jr, Ocular Surgery News, dezembro, 2011), teria objetivo refrativo, sendo sua necessidade a ser ponderada de acordo com cada caso.

Outro aspecto de capital relevância é relacionado com a confusão entre o caráter estético de cirurgias refrativas eletivas. De forma geral, toda cirurgia estética é opcional. Entretanto, a correção cirúrgica refrativa não tem, de forma alguma, cunho estético, mas sim, funcional pois um paciente com ametropia tem capacidade reduzida de exercer suas funções e tarefas simples do cotidiano.⁽⁸⁾ De fato, a utilização de óculos pode ter um apelo estético e uma grande relação com a imagem da pessoa. Por exemplo, um paciente operado de LASIK com refração próxima a plano e acuidade sem correção de 20/20, portanto sem necessidade de correção para melhorar acuidade visual, vem a pedir a prescrição de óculos para usar no trabalho, uma vez que ele, como psicanalista, sente com sua imagem melhor com os óculos.

Portanto, é fundamental a diferenciação da cirurgia refrativa com o objetivo de redução de correção visual e a cirurgia terapêutica. Enquanto a cirurgia refrativa eletiva tem como objetivo a redução da dependência de correção visual (óculos ou lentes de contato), a cirurgia terapêutica visa reabilitação funcional da visão, sendo o objetivo refrativo secundário. O termo eletivo também pode ser utilizado para designar uma cirurgia sem urgência ou outro caráter emergencial. De forma geral, toda cirurgia que pode ser planejada sem urgência é corretamente designada como eletiva. Neste contexto a cirurgia terapêutica é essencialmente eletiva, salvo em casos especiais em que exista indicação de urgência - o que seria relacionado com risco de evolução com sequelas. Entretanto, a questão mais fundamental da diferenciação entre a cirurgia refrativa com fins terapêuticos é relacionada com o quadro pré-operatório, sendo a acuidade visual corrigida não adequada com óculos ou lentes de contato, o que está relacionado com elevados índices de aberrações de alta ordem. As implicações desta distinção devem ser consideradas nos pontos de vista clínico e médico-legal.

Renato Ambrósio Jr.
Professor Associado da Pós Graduação em Oftalmologia,
Universidade Federal de São Paulo, (SP), Brasil;
Professor Associado da Pós Graduação em Oftalmologia,
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, (RJ), Brasil;
Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Refrativa (2012-2014).

Reflexões sobre a ceratite fúngica por meio dos achados de exames histopatológicos

Reflections on mycotic keratitis based on findings from histopathologically examined specimens

Fernando Queiroz Monte¹, Niedja Marques Stadtherr²

RESUMO

Objetivo: Estudo de botões corneanos por meio do exame histopatológico para verificar as alterações ocorridas nos tecidos corneanos numa infecção fúngica e tirar desses achados orientações para o diagnóstico e o tratamento. **Métodos:** Trabalho retrospectivo, realizado num Banco de Olhos (BOO) entre janeiro de 2006 e junho de 2011, usando dados de prontuários a partir das informações enviadas pelos cirurgiões e sendo examinado material recebido de ceratoplastia penetrante com o exame de 38 peças de 35 pacientes, sendo processadas e feitas de uma a três colorações de acordo com as dificuldades diagnósticas. **Resultados:** Os pacientes eram na maioria homens, 57% (n=35), a faixa etária acima de 60 anos a mais numerosa com 1/3 dos pacientes. Os casos de ceratite fúngica correspondiam à média de 6,4% (n=597) do material recebido no BOO e 1,65% (n=2310) dos transplantes ocorrido com o material fornecido nos últimos 5 anos. Pelas informações dos cirurgiões 39,5% (n=38) dos casos deviam-se a perfuração corneana. Usando as datas dos transplantes foi feita uma Tábua de Observação. Em 11 (n=38) casos, a córnea procedia de transplante anterior. As formas leveduriformes nos tecidos corneanos eram de 63% (n=38). Em 50% (n=38) dos casos o infiltrado inflamatório era pequeno ou inexistente. A camada de Descemet estava íntegra em 13% (n=38), enquanto eram encontrados fungos na superfície corneana de 45% (n=38) dos casos. **Conclusão:** A coleta do material poderá ser feita com sucesso mesmo depois de instalado o tratamento, entretanto, nas úlceras de córnea deve ser feito preferentemente a coleta de material com espátula para exame laboratorial e a microscopia confocal *in vivo*. A predominância das leveduras poderá ser devido a alterações morfológicas do fungo sofridas no tecido corneano. A penetração intraocular é facilitada por alterações da Camada de Descemet e pela própria capacidade do fungo de penetrar nos tecidos justificando o tratamento sistêmico desde o início.

Descritores: Ceratite/diagnóstico; Ceratite/patologia; Infecções oculares fúngicas/diagnóstico

ABSTRACT

Purpose: The study of fungal invasion and pathogenicity in corneal tissue observed through the histopathological examination of specimens obtained through penetrating keratoplasty ('PKP') of samples obtained from an Eye Bank ('EB'), with the aim of applying findings in diagnosis and treatment of the condition. **Methods:** Retrospective non-comparative case studies on samples collected between January 2006 and June 2011 based on identification data comprised of scant historical information sent by surgeons and material obtained through PKP, consisting of 38 samples from 35 patients. Processing involved special stains for fungi in order to detect the presence thereof, with one to three colourations being performed in accordance with diagnostic difficulty in relation to each sample. **Results:** Patients were predominantly male (20 compared to 15 females), and the most represented age group was 60+ years of age (1/3 of the patients). Mycotic keratitis was detected in 6.4% (n= 597) of cases referred to the EB and in 1.65% (n= 2310) of transplants using corneal material provided by the EB over the last five years. According to historical information provided by surgeons, 39.5% (n= 38) of cases were due to perforation of the cornea. A statistical table was prepared using transplant data. 11 specimens (n= 38) were due to an anterior corneal graft. Yeasts were present in 63% (n= 38), and 50% (n= 38) of corneal tissue had mild or non-existing inflammation. 13% (n= 38) had whole Descemet layers, while 45% (n= 38) presented fungi on the corneal surface. **Conclusion:** Corneal grasping and confocal microscopy may be performed successfully after treatment has been initiated, although in corneal ulcers samples should ideally be collected with a spatula for laboratory testing *in vivo*. The high prevalence of yeasts in the samples we looked at may be due to morphologic changes in corneal tissue of fungal origin. Intraocular penetration of the fungi is facilitated by changes to the Descemet layer, and assisted by the fungi's own properties. Therefore systemic treatment is justified from the outset.

Keywords: Keratitis/diagnosis, Keratitis/pathology; Eye infections, fungal/diagnosis

¹Banco de Olhos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil;

²Serviço de Oftalmologia do Hospital Geral do Exército - Fortaleza (CE), Brasil.

Trabalho realizado no Banco de Olhos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará Hospital Geral de Fortaleza - Fortaleza (CE), Brasil. Vencedor, na Categoria Master, do 40º Prêmio Varilux de Oftalmologia

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 9/4/2012 - Aceito para publicação em: 29/5/2012

INTRODUÇÃO

A ceratite micótica tinha características pouco atraentes para os centros de pesquisas porque além de ser mais frequentes nas regiões de clima quente, composta de países que dispõem pouco recurso em pesquisa. Por outro lado, acometia populações rurais que vêm decrescendo nos últimos séculos devido à urbanização iniciada após a revolução industrial. Entretanto a sua definição foi feita num país de clima temperado, onde os casos são raros. Foi descrita pela primeira vez por Leber, em 1879, um camponês, de 54 anos, que trabalhando numa máquina trituradora (*Dreschmaschine*) recebeu um leve trauma na córnea por um fragmento de aveia (*haferspelze*)⁽¹⁾. Já em 1907, Zade apresentou o caso de uma camponesa de 44 anos e ao fazer o levantamento na literatura, encontrou 22 casos de ceratite micótica. Anexo ao texto apresentou o desenho da forma encontrada no laboratório, mostrando o aspecto de *Aspergillus*⁽²⁾.

Na segunda metade do século XX houve um aumento crescente no número de casos, sobretudo pela generalização do uso de antibióticos e corticosteróides tópicos e ao aumento do número de transplantes e de pacientes imunodeprimidos, o que fez nascer um relativo interesse, pois passou a acometer pessoas das áreas urbanas.

Poucos foram os artigos publicados em que se estudava a histopatologia da córnea nas infecções fúngicas. O artigo mais amplo que tivemos acesso foi o de Naumann et al.⁽³⁾ os quais apresentaram casos recebidos pelo *Armed Forces Laboratory of Ocular Pathology*, que recebeu casos do sul dos Estados Unidos da América e de países da África e América do Sul. Antes, Zimmerman, usando a mesma amostra, havia mostrado imagens de tecido corneano de 7 casos⁽⁴⁾.

Existe uma explicação prática para o pouco interesse da histopatologia para esses casos, acrescentada as que colocamos acima, é de que através dela não se poderá chegar ao diagnóstico etiológico que tem um interesse mais direto para o tratamento, segundo o pensamento ontogênico predominante na medicina. Entretanto, ao dispor de uma quantidade satisfatória de casos, resolvemos tirar proveito dos achados para refletir sobre a doença e oferecer sugestões que sirvam para minimizar os efeitos danosos dela. Fomos movidos pela curiosidade sobre o que passa no tecido corneano nessa infecção. Os casos examinados não tinham nenhum resultado de exame microbiológico e poucas informações o que nos permitiu explorar ao máximo o que se visualizava nas lâminas e procuramos tirar as lições que pudessem ter um interesse prático.

MÉTODOS

Estudo realizado no Banco de Olhos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, que, para controlar melhor os casos de urgência, exigiu que fossem enviadas as córneas dos receptores para que pudessem ser submetidas a exame histopatológico. Os casos que não fossem de urgência poderiam ter o material examinado se o cirurgião desejasse obter algum esclarecimento sobre eles.

O material enviado vinha apenas com o formulário padrão preenchido com dados sumários sobre o caso, não havendo informações adicionais. Não havia história clínica detalhada dos sinais clínicos somente os que poderiam servir como justificativa, mas sem dados cronológicos da evolução da enfermidade.

O material recebido era encaminhado para o Laboratório

de Anatomia Patológica do Hospital Geral de Fortaleza onde o Banco de Olhos é sediado. O exame macroscópico dos botões corneanos foi realizado pelo patologista do Banco de Olhos que, depois de descrevê-lo recortava o material e colocava para ser incluído de forma que pudessem ser examinadas todas as camadas da córnea. A inclusão foi feita em parafina, depois da qual o material foi cortado com espessura de 5µ. Todo material foi corado por Hematoxilina-eosina, nos casos em que havia dúvida de consolidação do diagnóstico de ceratite fúngica foram realizadas as colorações de PAS (*Periodic Acid of Schiff reaction*), de Prata metanamina, na reação de Gomori, e a coloração de Masson. Na maioria dos casos não houve dificuldades para o diagnóstico com a coloração de rotina (Hematoxilina-Eosina) e as poucas dúvidas foram tiradas com o auxílio de outras colorações. Enfim, a Hematoxilina-Eosina foi utilizada isoladamente em 30 casos (79%), associada à Prata metanamina, em 3 casos (7,9%); as duas colorações acrescentada o PAS foram realizadas em 4 (10,5%) casos; e a tripla associação, com a substituição do PAS pelo Masson, em 1 (2,6%) caso.

O levantamento teve início em janeiro de 2006 e foi concluído em junho de 2011. Foram examinados retrospectivamente, 597 casos de um total 2310 transplantes realizados no período, dos quais 38 exames tiveram o diagnóstico histopatológico de ceratite fúngica.

No protocolo da pesquisa foram obtidos os dados do prontuário do paciente em que eram colhidas as informações do cirurgião sobre o transplante constante na solicitação da córnea para a cirurgia.

Para o preenchimento de dados das lâminas foram considerados os seguintes dados: colorações usadas, morfologia dos fungos, aspecto geral da córnea, localização do parasita, aspecto da camada de Descemet e descrição de infiltrado inflamatório na córnea. Os dados foram tabulados, para apresentação dos resultados.

RESULTADOS

A composição da amostra quanto ao gênero foi de 20 homens e 15 mulheres acometidos, como houve três casos de recidiva, essas ocorreram em dois homens e uma mulher.

Quanto à faixa etária dos pacientes, observamos que não houve casos da doença antes dos 20 anos de idade e o mais idoso tinha 81 anos. Entre os 20 e 29 anos, houve 3 (8,5%) casos; na de 30 a 39, 8 (23%) casos; já entre 40-49, foram 6 (17%) casos; enquanto na faixa de 50-59, ocorreram 5 (14%) casos; enquanto o maior número de casos ocorreu acima de 60 anos, que concentrou 11 (31,5%) casos.

Nos dados gerais da amostra constam a distribuição anual de material vindo de botões corneanos obtidos através de transplante em 35 pacientes onde foram diagnosticados 38 casos de ceratite fúngica, nos cinco anos e meio em que foram enviados. Na tabela 1 estão expostos os casos de ceratite fúngica para cada ano, comparada ao número de córneas enviadas ao Banco de Olhos para a comprovação da urgência do caso sendo determinada a taxa de frequência da doença naquela amostra; constam, ainda, o número de transplantes realizados no período com córneas fornecidas pelo Banco de Olhos e a taxa anual para a ceratite fúngica.

As informações oferecidas pelos cirurgiões, para justificar a prioridade dos transplantes propostos, estão alinhadas na tabela 2.

Houve um grande número de casos de ceratites fúngicas que pudemos acompanhar a sua evolução do quadro sob o as-

Tabela 1

Casos diagnosticados, por meio de exame histopatológico, no período de janeiro de 2006 a junho de 2011, com percentagens anuais dos casos relacionadas ao material enviado para exame e a taxa anual em relação ao total dos transplantes

Ano	Casos	Pecas examinadas	(%)	Transplante/Ano	Taxa
2006	3	74	4	253	11,9/1000
2007	2	77	2,60	382	5,2/1000
2008	5	76	6,60	444	11,3/1000
2009	17	201	8,50	443	38,4/1000
2010	6	121	4,95	465	12,9/1000
2011	5	48	10,40	323	15,5/1000
Total	38	597	6,40%	2310	16,5/1000

Tabela 3

Tipo de cirurgias antes e depois de transplantes de córnea em que foi detectada a ceratite fúngica

Cirurgias realizadas	Quantidade	Nº de casos
Transplante anterior	11	7
Transplante posterior	5	3
Catarata+Transplante	6	3
Catarata	1	1
Sutura corneana	1	1
Pterígio	1	1
Nenhuma	22	22
Total	47	38

pecto cronológico por meio dos prontuários e anotações do Banco de Olhos. Nos casos acompanhados foi possível ter a certeza de cura da ceratite nos casos em que havia um transplante subsequente ao da cirurgia em que foi diagnosticada a ceratite fúngica. Ao se submeter a outra cirurgia sendo verificado que não havia mais a infecção e ficava registrada a cura, mas os que não tiveram material enviado não eram contados como curados. Como pareceram significativos os números de casos de cirurgia, resolvemos estudar este aspecto por meio de uma Tábua de Observação.

Na Tábua de Observação constatamos: No caso 1: houve dois transplantes sem diagnóstico histológico de ceratite fúngica (cores amarela e laranja), antes dela ser diagnosticada quando passa à cor vermelha. Nos casos 2 e 10 foram encontradas ceratite fúngica em dois transplantes e depois não foi enviado mais nenhum material cirúrgico (cor vermelha). Nos casos 3, 5 e 7 houve o diagnóstico da ceratite em estudo, mas no transplante seguinte não foi encontrado o parasita (cor verde). No caso 4, o tempo de diagnóstico, entre o primeiro e o segundo transplante, foi longo sendo a infecção tardia (amarelo seguido de vermelho), mas a recidiva foi tratada num tempo menor, mas ficou na tábua como se tivesse sido tratado da infecção por muito tempo, porque o longo tempo que esteve bem sem tratamento entrou na coluna do transplante, para que não alongássemos a Tábua, mesmo sendo a recidiva da infecção tratada de imediato. Nos casos 6, 8

Tabela 2

Informações contidas no pedido de liberação de córnea pelo Banco de Olhos, nos pacientes em que foram diagnosticados a ceratite fúngica

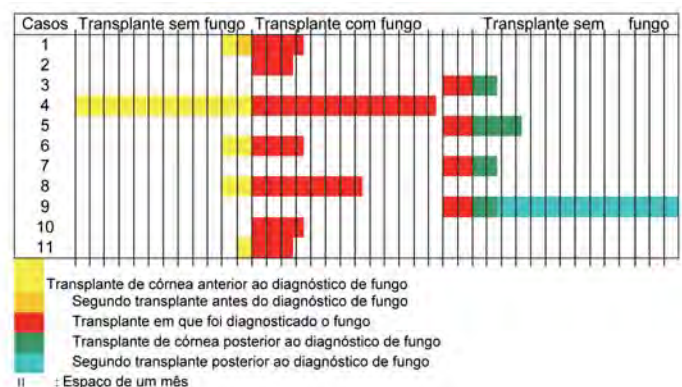
Informações dos casos	Quantidade	(%)
Úlcera perfurada	15	39,50
Ceratite hiperemia intensa	15	39,50
Cirurgia anterior	11	29
Ceratite sem hiperemia	10	26,30
Ceratite c/ hiperemia moderada	8	21
Ceratite bacteriana	7	18,40
Úlcera resistente ao tratamento	4	10,50
Ceratite fúngica	2	5,30
Outros	4	10,50

Tabela 4

Estudo da camada de Descemet no botão corneano retirado do receptor, nos transplantes em que foi diagnosticada a ceratite fúngica

Aspecto da Descemet	Quantidade	%
Íntegra	5	13
Rôta	7	19
Rôta c/descolamento	5	13
Descolamento	6	16
Presença de esporos	13	34
Guttata	2	5
Total	38	100

Tábua de observação de coorte de casos de ceratite fúngica submetido ao transplante de córnea



e 11, o primeiro transplante não mostrava a infecção do segundo (amarelo e vermelho). No caso 9 foi encontrado o fungo no primeiro transplante, que não se manifestou nos dois seguintes (duas tonalidades de verde).

Na Tábua de Observação não tivemos uma homogeneidade de dados, por isso foram mantidas as datas da realização das cirurgias sem o cálculo do intervalo médio entre elas, objetivo

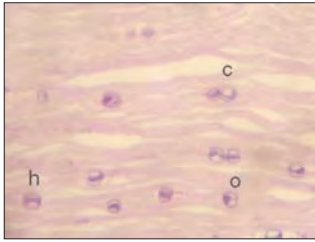


Figura 1A

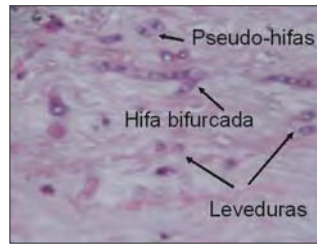


Figura 1B

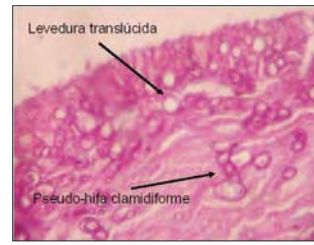


Figura 1C

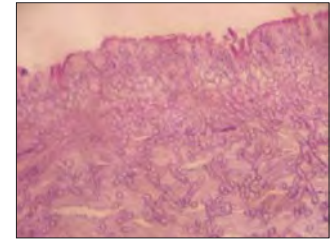


Figura 1D

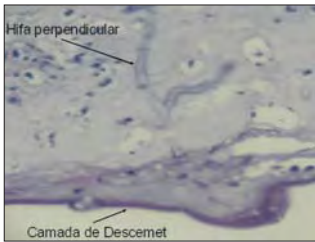


Figura 2A

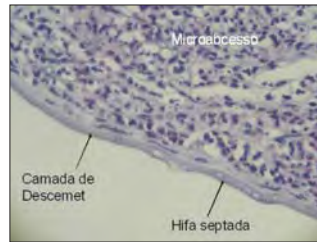


Figura 2B

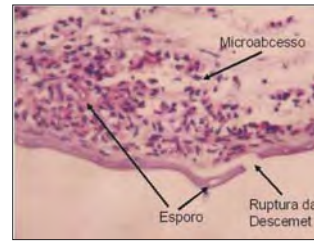


Figura 2C

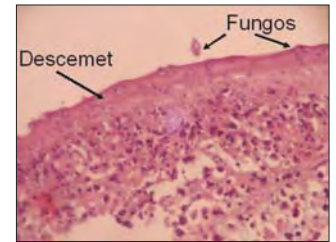


Figura 2D

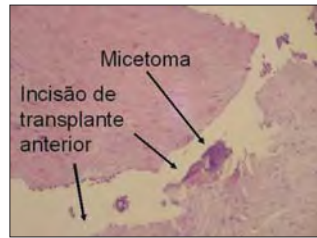


Figura 3A

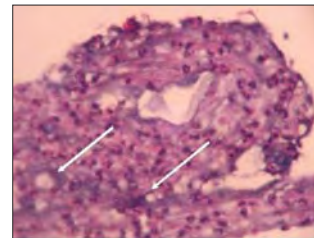


Figura 3B

geral do seu uso. A ausência de dados cronológicos sobre o início do tratamento não permitiu estabelecer média e desvio padrão por se tratarem, em grande parte, dos dados de doenças com evolução sensivelmente diferentes, precisando de dados específicos para estabelecer períodos de decorrência dela.

Como percebemos a existência de uma relativamente grande quantidade de cirurgias, antes e depois do transplante, com diagnóstico histológico, procuramos o motivo das intervenções cirúrgicas envolvidas nos casos que detalhamos na tabela 3.

Fazendo um apanhado descritivo, vemos uma preponderância das formas leveduriformes vistas isoladamente em 24 (63%), no entanto, em 12 (32%) dos casos encontramos tanto leveduras, como hifas; enquanto os casos em que só havia hifas, reduziam-se a 2 (5%) casos.

Para delimitar o grau de vulnerabilidade do globo ocular à disseminação da infecção, procuramos ver o comportamento da Camada de Descemet, que é tida como uma das barreiras a se opor à penetração intraocular do parasita, desde que a infecção foi favorecida pela ruptura da barreira anterior – epitélio e Camada de Bowman. Para isso temos a tabela 4 em que verificamos que somente em 13% dos casos a Descemet não apresenta anormalidade e um dado que preocupa é o de que em 34% dos casos o fungo foi flagrado atravessando a Camada de Descemet.

A presença de infiltrado inflamatório também foi pesquisada na metade dos casos, praticamente não havia hiperemia; havia moderada hiperemia em 15 (39,5%) dos casos; os casos de hiperemia intensa limitaram-se a 4 (10,5%).

Verificamos que nos botões enviados para exame encontrávamos uma grande quantidade de fungos na superfície, no local desepitelizado ou com ulceração, por isso, resolvemos contabilizá-lo. Havia na parte superficial da peça a presença de

fungo em 17 (45%) casos e, restrita à parte profunda dos cortes, em 21 (55%) casos.

Os fungos têm ou tomam, durante a sua penetração na córnea, formas variadas como pode ser vista nas figuras 1A, 1B e 1C. As figuras 1C e 1D mostram como o parasita fica na superfície da córnea tanto como leveduras ou micélio que são constituídos por hifas.

Figura 1 – A) Vemos fungos leveduriformes com aspecto variado: (c) núcleo com forma de crescente; (o) com a disposição em ogiva; (h) na forma de halteres. Observa-se a ausência de reação inflamatória (HE x 200); B) Podem ser vistas tanto hifas, como pseudo-hifas e hifa septada bifurcada, ao lado de levedura com aspecto de crescente. Neste caso não se vê reação inflamatória (HE x 200); C) Fungos leveduriformes sobre superfície desepitelizada e, mais profundamente, formas translúcidas de leveduras em que ressalta a sua espessa cápsula, e uma pseudo-hifa clamidiforme composta por quatro leveduras menores e uma maior (HE x 200); D) Micélio, na superfície ulcerada da córnea, composto por hifas não septadas (HE x 120)

Na parte mais profunda, além das que ficam paralelas à superfície, vemos hifas perpendiculares, como está mostrado na Figura 2A. Na tabela 5, há indicação de que na Camada de Descemet, em 34% da amostra, havia a presença de parasitas tanto na forma de esporo ou levedura como de hifa (Figura 2B). Como se observa, há variadas alterações da Camada de Descemet, que uma olhada na Tabela 7 torna evidente, podemos verificar na figura 2C, esporos dentro da camada próximos a uma zona de ruptura e vemos, na figura 2D, diversas fases da penetração do fungo na Camada de Descemet.

Figura 2A) Existe uma hifa paralela à superfície corneana, o que é comum, e uma hifa perpendicular na parte mais profun-

da do estroma. A Camada de Descemet mostra esporos na sua estrutura e tem dobra e espessamento (HE x 200); B) Hifa septada dentro da Camada de Descemet, que está subjacente a um microabcesso da parte mais interna do estroma corneano (HE x 120); C) Há microabcesso na parte mais interna do estroma corneano, em que se vê esporo de fungo. A Camada de Descemet apresenta uma ruptura e apesar dessa facilidade para penetração existe fungo que penetra na sua estrutura, o que comprova a sua indolência aliada a um grande poder de penetração (HE x 120); D) Vemos esporos de fungos em que, um já penetrou parcialmente na Câmara anterior, e o outro já se encontra no interior da Câmara (HE x 200).

Uma forma menos comum de apresentação dos fungos é a da formação de micetoma, que está situado no local da incisão do transplante anterior do qual a estrutura achada é um dos sinais da recidiva (Figura 3A). Comprovando que o parasita penetra na Câmara anterior do globo ocular, vemos hipópico com a presença de parasitas na figura 3B.

Figura 3A) Um micetoma, que é um amontoado fúngico, está situado dentro da incisão de ceratoplastia que foi realizada antes de se manifestar a infecção fúngica (HE x 80); B) Hipópico, no qual, as setas apontam para formações leveduriformes (HE x 200).

DISCUSSÃO

Os estudos sobre a etiologia das ceratites seguem duas linhas: de um lado vendo o aspecto preventivo, do outro o aspecto etiológico quando se trata de estabelecer uma terapêutica. Ao estudar a flora da conjuntiva, valoriza-se o aspecto preventivo e epidemiológico no momento em que as infecções oportunistas estão em ascensão. Por isso, em decorrência disso a preocupação é mais dirigida para o lado bacteriológico⁽⁵⁻¹²⁾, e valorizada a presença de fungos saprófitas na conjuntiva⁽¹³⁻¹⁶⁾. Podemos testemunhar a preocupação com a ceratite fúngica de alguns artigos^(17,18).

Os estudos histopatológicos sobre ceratite fúngica são raros tendo, mesmo assim, já sido realizado no Brasil⁽¹⁹⁾, embora com amostra de botões providos de transplante “à quente” como na maioria dos casos que nos chegaram às mãos. Esse artigo que poderia ajudar confirmando ou abrindo uma visão mais crítica sobre a nossa amostra, infelizmente, não foram exploradas as alterações tissulares, ele serviu apenas para homologar o diagnóstico previamente feito no exame do material coletado de úlceras.

Tendo recebido um número de casos acima do esperado de ceratite fúngica, em material enviado para Banco de Olhos para controle dos casos de urgência e com quase nenhuma informação do cirurgião, procuramos investigar dentro de um restrito universo, sobretudo diante do assustador número de casos no ano de 2009, o que alertou da possibilidade de ser um caso de saúde pública. Procuramos deduzir dos achados quais as medidas preventivas que poderiam ser tomadas e/ou transmitidas aos oftalmologistas clínicos e aos cirurgiões do segmento anterior do olho.

A quase totalidade dos artigos mostra o resultado de exames laboratoriais identificando a espécie do fungo. Não podendo contar com esse útil recurso tivemos que tomar as informações das respostas tissulares e identificar a *grossa modo* o gênero. A identificação das espécies era impossível porque as peças vinham fixadas com formol neutro sem que pudesse ser obtido material para cultura.

O trabalho não tem valor como diagnóstico etiológico, mas alerta sobre condutas clínicas no tratamento de ceratites e no

pós-operatório das cirurgias de catarata e de transplante de córnea. Dispondo de poucas informações, tivemos que fazer nossa investigação quase como as dos homens da caverna analisando o mundo exterior conforme fala Platão (427-348 a.C.) no Livro VII, da República. Como apoio, usamos a Histopatologia para confirmar o diagnóstico e para verificar o que poderia ser oferecido de prático tanto para ajudar no diagnóstico etiológico, fazer reflexões epidemiológicas, alertar sobre o tratamento e sugerir medidas para evitar recidiva.

Um dado que revela um aspecto da mudança, e que vem sendo detectada a alguns anos, no fator de risco da ceratite fúngica é o que aponta para o predomínio das infecções oportunistas, no lugar do traumatismo com vegetais, dos achados clássicos. Um dos argumentos, a favor é a da faixa etária acometida composta de pessoas com mais de 60 anos de idade, ainda que possamos associar à cirurgia de catarata, conforme apontamos nos nossos resultados.

Do ponto de vista epidemiológico, temos que resolver se o achado deve ser tomado como um dado de prevalência ou como de incidência. Segundo os dados mostrados na tabela 1. Os casos chegados ao Banco de Olhos caracterizam incidência porque têm o caráter de notificação comprovada de fungo. No entanto, poderá ser considerada como prevalência pontual⁽²⁰⁾. Vemos que na determinação da taxa de incidência, o ano de 2009 foi batido pelo de 2011, enquanto ao estudar prevalência pontual, a taxa de 2009 foi mais que 2,5 vezes maior que a de 2011, o que serviria de alerta para as autoridades sanitárias. Não poderemos falar em termos absolutos porque muitos dos casos foram diagnosticados clinicamente e tratados com obtenção da cura dos pacientes. Podemos utilizar com sentido inverso a frase atribuída a Diógenes (404-323 a.C.), pelo filósofo grego Diógenes Laércio, que visitando um templo foi-lhe mostrado uma grande quantidade de “ex-votos” como uma prova da benevolência dos deuses a quem os recorria, aquele filósofo questionou: Quantos recorreram e não foram atendidos? Na nossa amostra, vimos os insucessos sem ter acesso aos casos com resultado satisfatório.

Os casos estudados nesta pesquisa foram os que não responderam ao tratamento que não foram feitos exames microbiológicos e que clinicamente tivessem quadro compatível com ceratite bacteriana, como explicitamente era indicado por 7 cirurgiões, enquanto somente dois casos foram tratados para ceratite fúngica e que não foi capaz de reverter o quadro infeccioso (Tabela 2).

O dado de que foram poucos os diagnósticos pré-operatórios de ceratite fúngica deve ser visto com cuidado. De um lado, o quadro de evolução indolente ocorreu na metade dos casos, conforme mostramos na apresentação dos resultados. A questão da hiperemia intensa da informação do cirurgião, com infiltrado reduzido nos cortes histopatológicos, encontrado em muitos casos, leva à seguinte questão epistemológica: a reação inflamatória exteriorizada como foi relatada na justificativa do cirurgião se choca com o pouco infiltrado encontrado no exame histopatológico - o que precisará ser pesquisado em estudo prospectivo?

Não temos autoridade para dizer que houve erro, pois seria um julgamento à distância e os dados muito reduzidos. Mesmo nos 10 casos (26,3%) em que havia uma ulceração severa com reduzida ou inexistente hiperemia, não poderemos arguir incompetência ou desconhecimento do cirurgião por não termos dados da história que mostre a evolução ou a sintomatologia. Por outro lado, o impressionante número de casos de enucleação para comprovação do diagnóstico, o trabalho de Naumann et al., mostrou não somente a impotência do arsenal terapêutico de uma época, mas também uma mudança de conduta ao longo do

tempo⁽³⁾. Após o trabalho deles houve uma mudança de postura dos cirurgiões que, contando com exames de maior acurácia, limitaram as enucleações aos casos suspeitos de tumor intraocular. A evisceração passou a ser usada nos casos de infecção ocular. Não existe, no meio onde trabalhamos a cultura do envio sistemático de material proveniente de evisceração para exame histopatológico ocasionando que, os casos em que não houve recidiva comprovada, não poderiam ser considerados curados, pois, podem ter apresentado endoftalmite e tiveram o seu olho eviscerado.

A falta de exames laboratoriais para as ceratites pode ocorrer até em serviços universitários, apesar de os fatores operacionais favoráveis, como chamam a atenção Tanure et al., de que persistem ainda casos onde o fungo só é positivamente identificado por exame histopatológico de botões corneanos. As culturas de material corneano positivo podem requerer vários dias ou semanas para a identificação final⁽²¹⁾.

Pela preponderância indiscutível dos casos da forma filamentosa dos fungos nos estudos realizados no Brasil chegando a cifras superiores a 70%^(11,13,14,18), embora não haja consenso de quem predomina entre eles. Para Salera et al. os casos eram de 60% *Fusarium* e 30% *Aspergillus*, ambos filamentosos⁽¹⁷⁾, já, Santos et al. detectavam uma predominância dos filamentosos semelhante, mas os mais comuns eram o *Penicillium* e o *Cladosporium*⁽¹⁶⁾, filamentosos eram mais comuns com números mais modestos, com preponderância do *Fusarium* 32%, do *Aspergillus* 17% e do *Penicillium* 10%, segundo Carvalho et al.⁽¹⁸⁾; Dalfré et al. encontraram em maior quantidade *Fusarium* 44% e *Geotrichum* 23%⁽¹⁴⁾.

Em outros países, o mais frequentemente relatado fungo isolado foi o *Aspergillus*, na Pensilvânia; na Arábia Saudita, o maior número de casos é do *Aspergillus*, *Trycophytum* e *Aspergillus*, todos filamentosos⁽²²⁾ no Japão, *Fusarium* e o *Aspergillus*⁽²³⁾; na Índia eles também são os mais frequentes⁽²⁴⁾, e o mesmo se repete na China, em que os filamentosos são encontrados em 90% dos casos⁽²⁵⁾.

Olhando a tabela 3, verificamos o elevado número de casos relacionados com cirurgias anteriores. Tivemos 20 cirurgias que levaram à infecção fúngica da córnea, como foram realizadas na amostra 47 cirurgias no total, então corresponderia a 42,5% dos casos. Isto diferia pouco de achados da Arábia Saudita. Jastaneiah et al. encontraram na sua amostra que as cirurgias anteriores ao diagnóstico de ceratite fúngica chegaram a 38,7% dos casos⁽²²⁾.

Ao vermos as figuras 1C e 1D, em que os fungos permanecem na superfície da córnea, partimos para quantificar nos nossos casos a possibilidade de diagnosticar a presença do fungo nos casos em que o tratamento era instalado. Verificamos que existiam um significativo número de casos (45%) e que eles permaneciam na superfície, embora houvesse penetração profunda do parasita na córnea, estando de acordo com Garg et al., que fizeram também um trabalho apoiado na histopatologia⁽²⁴⁾. Defendemos a afirmação equivocada de Naumann et al. que os fungos eram encontrados em toda a espessura da córnea, mas em quase todos os casos havia ausência de fungos na superfície da córnea ou na cratera da úlcera⁽³⁾, por trabalharem aqueles autores com material vindo de enucleação.

A nossa amostra apresentou um resultado diverso das outras amostras, partindo dos achados puramente morfológicos dos fungos com predominância de formas leveduriformes. Temos a considerar dois fatos: 1° - o crescimento do número de casos de ceratite fúngica depois da popularização de tratamentos com o uso de antibióticos, sobretudo de amplo espectro, e pelo uso indiscriminado de corticosteróides nas doenças e no pós-opera-

tório do segmento anterior do olho, bem como aspectos ligados à urbanização das populações; 2° o comportamento biológico do fungo no interior dos tecidos como descreveram McGee et al.⁽²⁶⁾. Segundo esses autores as alterações morfológicas eram devido à adaptação ao parasitismo por fungos saprófitos e a invasão de tecidos pode comumente ser observado como eles se desenvolvem em hospedeiros. Patógenos podem sofrer diferentes tipos de dimorfismo geralmente expresso pela transição de forma filamentosa para um modo de crescimento a de levedura quando invadem o tecido

Falam a favor da nossa argumentação que os casos apresentados em artigos, como de ceratite fúngica, virem de exames complementares de material colhido da superfície corneana, enquanto trabalhamos com o que aconteceu no interior dos tecidos. A figura 2 de Carvalho et al.⁽¹⁸⁾ difere muito das que apresentamos porque foram feitas a partir de material colhido com espátula na superfície corneana para exame direto e cultura.

Nos ajudam, ainda, as afirmações de Höfling-Lima et al. de que os fungos leveduriformes se manifestam mais em pacientes submetidos previamente a cirurgias oculares, imunossuprimidos local ou sistemicamente. Eles se relacionam ao uso de medicações tópicas ou sistêmicas, doenças debilitantes e a presença de micoses sistêmicas. Os procedimentos cirúrgicos oculares anteriores à infecção foram significativamente mais associados às micoses por fungos leveduriformes. O uso de antibióticos tópicos foi observado tanto em infecções leveduriformes quanto filamentosas⁽²⁷⁾. O grande número dos botões corneanos que examinamos provinham de pacientes com a infecção fúngica depois de terem se submetido a cirurgias, portanto submetidos à medicação anti-infecciosa e anti-inflamatória.

Baseado nesses achados, sugerimos que sejam feitas pesquisas nos casos em que não há resposta ao tratamento das ceratites fúngicas filamentosas para verificar se não seria mais eficaz o emprego, nesses casos, de tratamento indicado para as ceratites leveduriformes, baseado nas possíveis alterações morfológicas do fungo. Em casos de tão pouca especificidade da ação medicamentosa, se não poderia ter resultado melhor ao atacar formas do parasito atuante do que sua forma superficial. Portanto, partir para outra orientação conceitual – tratar a alteração morfológica e não a manifestação etiológica. Mesmo com as alterações morfológicas do fungo e a prevalência da forma filamentosa sobre a levedura nos exames com material da superfície da córnea mostra, mesmo assim, defendemos a necessidade do exame microbiológico na procura de sinais clínicos antes do tratamento e esperar o resultado de pesquisas para saber se deve mudar a estratégia terapêutica.

Podemos fazer uma avaliação dos sinais clínicos, mais subjetivos, com os achados histopatológicos, mais objetivos, ao comparar as informações oferecidas pelos cirurgiões com o achado da histopatologia. A informação de que cerca de 40% era de processo inflamatório com intensa hiperemia, quando foi encontrado no exame histopatológico um infiltrado maior em menos que um terço dos casos. A constatação de pequena ou nenhuma reação inflamatória foi feita na metade dos casos. O número de informações de hiperemia moderada foi quase a metade do que correspondia a infiltrado moderado encontrado nos cortes histológicos. Estes dados poderão dar o nível de confiabilidade da informação subjetiva em relação à realidade do interior dos tecidos. Expõe também uma dificuldade no diagnóstico correto quando não se apela pelo diagnóstico etiológico no caso particular da ceratite fúngica.

Na figura 2C vemos uma ruptura da camada de Descemet e nas proximidades esporos no interior dela. A idéia de risco da penetração intraocular do parasito se dá pela leitura da tabela 4

onde vemos a alta incidência de alterações da camada de Descemet que favoreceriam a passagem do fungo. No entanto, elas justificariam a manifestação de edema corneano. Vemos na ceratite fúngica, desepitelização ou ulceração, que facilita ao fungo partir da superfície para o estroma. A penetração através do estroma poderá ser feita por termotaxia ou quimiotaxia, associadas às proteases fúngicas que podem contribuir para a destruição da matriz extracelular, detectadas por Hua et al.⁽²⁸⁾.

A importância dada à camada de Descemet como sendo uma barreira à penetração no interior do olho pelo fungo pode ser seriamente posta em dúvida pela fotografia mostrada. Não dá para avaliar qual o grau de dificuldade que ela impõe, quando vemos o fungo penetrando na camada de Descemet no lugar de aproveitar a facilidade do ponto em que ela está rota. De acordo, ainda com os autores supracitados, existem cepas que, inoculadas experimentalmente invadem a córnea em 24 horas, sendo que outros avançam rapidamente nos primeiros três dias, ficam lentas até o quinto dia; Há cepas que não têm penetração de hifas, acresceram ainda que a aderência conjuntival, a germinação de esporos e as hifas com extensões ajudam na invasão. A presença de esporos dos fungos no corpo da Descemet mostra alta capacidade invasiva do fungo e justifica o emprego de tratamento sistêmico desde o início.

A presença de esporos dos fungos no corpo da Descemet mostra alta capacidade invasiva do fungo e justifica o emprego de tratamento sistêmico.

Embora uma revisão bibliográfica mostrasse que a endoftalmite se manifestasse em pacientes com vulnerabilidade da sua saúde geral⁽²⁹⁾, ao ver o artigo de Godoy et al.⁽³⁰⁾ mostrando caso de endoftalmite após ceratoplastia penetrante, sabendo da penetração dos fungos e das alterações da camada de Descemet que facilitavam a invasão intraocular e não tendo nenhum retorno sobre casos submetidos a transplantes, em que pode ter havido casos de endoftalmite fúngica, na nossa amostra sem que tivéssemos conhecimento. Acrescento ainda a afirmação de Uno que o *Fusarium* e o *Aspergillus* podem atingir rapidamente o espaço intraocular⁽²³⁾.

Retornando a dados dos resultados que mostram que 2/3 dos nossos casos tinham morfologia leveduriforme. Não temos uma explicação mecânica para o fato, embora possamos usar o argumento de que a medida que o fungo penetra ele vai passando de filamentosos para leveduriforme como a leitura de McGee et al. nos leva a pensar⁽²⁶⁾. Para confrontar este argumento a figura 2A mostra hifa perpendicular à superfície na parte mais interna do terço interno do estroma corneano. As hifas ficam, quase sempre, paralelas à superfície corneana, a sua posição perpendicular foi encontrada em pesquisas experimentais em coelhos submetidos ao uso acentuado de corticóide⁽³¹⁾.

A figura 3A que mostra um micetoma no local da incisão feita para um transplante realizado anteriormente, serve para confirmar a hipótese de Garg et al. da contaminação do túnel de incisão da cirurgia da catarata com incisão autocolante sem sutura⁽³²⁾.

A conduta de Xie et al. aconselhando a ceratoplastia penetrante para a úlcera fúngica rebelde⁽²⁵⁾ tem a sua razoabilidade, pois, tivemos a cura comprovada em quatro pacientes após o segundo transplante, mas em dois outros não houve cura da ceratite comprovada, embora não tenham se submetido a outros transplantes e comprovamos recidiva em três casos que não ficaram explícitos por ter sido usada a mesma cor na recidiva como pode ser visto na Tábua de Observação. O êxito maior desses autores deve-se à associação de antifúngicos tópicos e sistêmicos, por até 2 meses após o transplante, à ciclosporina e eventualmente corticóide quando já tinha reação inflamatória grande antes do transplante.

Através do que foi discutido podemos aconselhar que deve ser procurado fazer o diagnóstico etiológico das ceratites, incluindo a pesquisa de fungos. Caso não tenha sido tomada essa providência poderá ser feito a coleta do material sobre a zona ulcerada, devido à significativa probabilidade de recuperar o diagnóstico que deveria ser feito antes do início do tratamento. Devido o grande lapso de tempo, levando em conta a urgência da situação, seria necessário uma microscopia confocal *in vivo*, para que pudesse ser orientado mais precocemente o tratamento⁽²⁵⁻³³⁾.

CONCLUSÃO

No presente trabalho, colocamos a realidade de uma amostra, que em muitos dados, não correspondem aos achados comuns para a doença. Fazemos uma exposição de achados, partindo de inferências que nos levaram a deduções, motivo que nos limitamos concluir com sugestões para pesquisas experimentais que possam esclarecer alguns dos achados.

O fato de ser encontrada a predominância de formas leveduriformes, contrariando tanto os achados nacionais e internacionais, podem ser atribuídas a que os estudos mostravam a pesquisa de agente etiológico através da microbiologia e o material que nos foi dado a estudar pertenciam a botões corneanos obtidos através de ceratoplastias perfurantes. Abre-se um campo de pesquisa para saber se o fungo filamentosos tende a se tornar leveduriforme logo que as hifas penetram nos tecidos e para verificar se elas responderiam à medicação leveduriforme.

O quadro da infecção mostra uma preocupante capacidade de penetração do fungo cuja possibilidade de penetrar no meio intraocular é facilitada pelo edema corneano e as alterações que traz para a camada de Descemet tornando imperativo o uso sistêmico de medicamento desde o início do tratamento.

Aconselhamos, finalmente, a pesquisa etiológica nos casos de ceratite, incluindo a microscopia confocal.

REFERÊNCIAS

1. Leber T. Keratomycosis aspergillina als Ursache von Hypopyonkeratitis. Arch Ophthalmol. 1879;25(2):285-301.
2. Zade M. Beitrag zur Kenntnis der Keratomycosis aspergillina. Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol. 1907;65(3):417-27.
3. Naumann G, Green WR, Zimmerman LE. Mycotic Keratitis: A histopathologic study of 73 cases. Am J Ophthalmol. 1967;64(4):668-82.
4. Zimmerman LE. Keratomycosis. Survey Ophthalmol. 1963;8:1-25.
5. Sacramento RS, Castro L, Freitas D, Branco BC, Lima ALH, Vieira L, et al. Estudos dos fatores epidemiológicos e influentes na ceratite microbiana em serviço universitário. Rev Bras Oftalmol. 2005;64(1):7-13.
6. Araújo MEXS, Scarpi MJ. Microbiota bacteriana da conjuntiva de doadores de córnea. Arq Bras Oftalmol. 2004;67(6):927-33.
7. Trindade RC, Bonfim ACR, Resende MA. Conjunctival microbial flora of clinically normal persons who work in a hospital environment. Braz J Microbiol. 2000;31(1):12-6.
8. Endriss D, Brandt CT, Castro CMMB, Oliveira VF, Diniz MFA. Microbiota conjuntival e resistência a antibióticos em recém-nascidos prematuros internados em unidade de terapia intensiva. Arq Bras Oftalmol. 2009;72(3):291-5.
9. Libório AM, Nishiwaki-Dantas MC, Mimica LMJ, Dantas PEC, Lima ALH. Microbiota conjuntival em pacientes com alergia ocular. Arq Bras Oftalmol. 2005;68(6):824-7.
10. Nakano EM, Freitas D, Yu MCZ, Alvarenga LS, Lima ALF. Microbiota aeróbica conjuntival nas conjuntivites adenovirais. Arq Bras Oftalmol. 2002;65(3):319-22.

11. Höffling-Lima AL, Farah ME, Montenegro L, Alvarenga LS, Chalita MRC, You MCZ. Alterações da microbiota conjuntival e palpebral após uso tópico de lomefloxacina e tobramicina na cirurgia de catarata e cirurgia refrativa. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(1):21-9.
12. Arantes TEF, Castro CMMB, Cavalcanti RF, Severo MS, Diniz MFA, Urtiga RWD. Flora bacteriana conjuntival após uso tópico de ciprofloxacino e gatifloxacino em cirurgia de catarata. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(2):191-6.
13. Andrade AJM, Vieira LA, Höffling-Lima AL, Yu MCZ, Gompertz OF. Análise laboratorial de ceratites fúngicas em Serviço Universitário. *Arq Bras Oftalmol.* 2000;63(1):59-63.
14. Dalfré JT, Rodrigues JPB, Donato BG, Giancoli Neto A, Carvalho JL, Oliveira DIA, et al. Microbiota fúngica da conjuntiva, da cana-de-açúcar e de anemófilos da região canavieira de Monte Belo - Minas Gerais. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;70(3):445-9.
15. Santos PM, Muccioli C, Santos RCR, Martins SAR, Fishman O, Belfort Júnior R. Microbiota fúngica conjuntival: estudo comparativo entre pacientes com AIDS, pacientes infectados pelo HIV e pacientes HIV-negativos antes da era do HAART. *Arq Bras Oftalmol.* 1999;62(6):731-4.
16. Santos PM, Melo CM, Martins SAR, Chaves AA, Sá DSP, Santos RCR. Estudo da microbiota fúngica da conjuntiva ocular em portadores de hanseníase e seus comunicantes. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(6):915-8.
17. Salera CM, Tanure MAG, Lima WTM, Campos CM, Trindade FC, Moreira JA. Perfil das ceratites fúngicas no Hospital São Geraldo Belo Horizonte – MG. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(1):9-13.
18. Carvalho ACA, Ruthes HI, Maia M, Yana D, Sato MT, Moreira H, et al. Ceratite fúngica no Estado do Paraná - Brasil: aspectos epidemiológicos, etiológicos e diagnósticos. *Rev Iberoam Micol.* 2001;18:76-8.
19. Sato EH, Burnier Júnior MNN, Mattos RR, Rigueiro MP. Transplante de córnea “a quente” em úlcera micótica: estudo clínico, microbiológico e histopatológico. *Arq Bras Oftalmol.* 1989;52(2):56-60.
20. Rouquayrol MZ. *Epidemiologia & saúde.* Rio de Janeiro: Medsi; 1993. p. 40-4.
21. Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea.* 2000;19(3):307-12.
22. Jastaneiah SS, Al-Rahi AA, Abbott D. Ocular mycosis at a referral center in Saudi Arabia: A 20-year study. *Saudi J Ophthalmol.* 2011;25(3):231-8.
23. Uno T. [Ocular mycosis]. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2008;49(3):175-9. Japanese.
24. Garg P, Vemuganti GK, Chartajee S, Gopinathan U, Rao GN. Pigmented plaque presentation of dematiaceous fungal keratitis: a clinicopathologic correlation. *Cornea.* 2004;23(6):571-6.
25. Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2011;85(9):1070-4.
26. McGee JO, Isaacson PG, Wright NA, editors. *Oxford textbook of pathology.* Oxford: Oxford University Press; 1992. Vol.1, p. 489-491.
27. Höffling-Lima AL, Forseto A, Duprat JP, Andrade A, Souza LB, Godoy P, Freitas D. Estudo laboratorial das micoses oculares e fatores associados às ceratites. *Arq. Bras. Oftalmol.* 68(1) 21-27, 2005;
28. Hua X, Yuan X, Wilhelmus KR. A fungal pH-responsive signaling pathway regulating *Aspergillus* adaptation and invasion into the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(3):1517-23.
29. Serracarbassa PD, Dotto P. Endoftalmite por *Candida albicans*. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(1):701-7.
30. Godoy G, Wahab SA, Lima ALH, Moreira H. Endoftalmite por *Candida albicans* após transplante penetrante de córnea: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67(2):349-52.
31. Behrens-Baumann W, Rüchel R. *Mycosis of the eye and its adnexa.* Basel; New York: Karger; 1999. p. 87-8.
32. Garg P, Mahesh S, Bansal AK, Gopinathan U, Rao GN. Fungal infection of sutureless self-sealing incision for cataract surgery. *Ophthalmology.* 2003;110(11):2173-7.
33. Victor G, Alves MR, Nosé W. Microscopia confocal in vivo no diagnóstico de ceratite fúngica: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(3):399-402.

Autor correspondente:

Fernando Queiroz Monte
 Rua dr. José Lourenço, nº 2180 – apto. 501
 CEP 60115-282 – Fortaleza (CE), Brasil
 Tel: (85) 3246-6790
 E-mail: fernandoqueirozmonte@hotmail.com

Corneal topographic changes after 20-gauge pars plana vitrectomy associated with scleral buckling for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment

Alterações topográficas da córnea após vitrectomia via pars plana 20-gauge associada à introflexão escleral para o tratamento do descolamento de retina regmatogênico

Alexandre Achille Grandinetti¹, Janaína Dias², Ana Carolina Trautwein³, Natasha Iskorostenski³, Luciane Moreira⁴, Ana Tereza Ramos Moreira⁴

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the changes in corneal topography after 20-gauge pars plana vitrectomy associated with scleral buckling for the repair of rhegmatogenous retinal detachment. **Methods:** Twenty-five eyes of 25 patients with rhegmatogenous retinal detachment were included in this study. 20-gauge pars plana vitrectomy associated with scleral buckling was performed in all patients. The corneal topography of each was measured before surgery and one week, one month, and three months after surgery by computer-assisted videokeratometry. **Results:** A statistically significant central corneal steepening (average, 0,9 D, $p < 0,001$) was noted one week after surgery. The total corneal astigmatism had a significant increase in the first postoperative month ($p = 0,007$). All these topographic changes persisted for the first month but returned to preoperative values three months after the surgery. **Conclusion:** Pars plana vitrectomy with scleral buckling was found to induce transient changes in corneal topography.

Keywords: Retina; Cornea; Retinal detachment; Scleral buckling; Vitrectomy
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01446367

RESUMO

Objetivo: Avaliar as alterações topográficas da córnea após a realização de vitrectomia via pars plana 20-gauge associada à introflexão escleral para o tratamento do descolamento de retina regmatogênico. **Métodos:** Vinte e cinco pacientes com descolamento de retina regmatogênico foram incluídos neste estudo. Vitrectomia via pars plana 20-gauge associada à introflexão escleral foi realizada em todos os pacientes. O exame de topografia de córnea computadorizada de cada paciente foi realizado antes da cirurgia e ao sétimo dia, trigésimo dia e três meses após a cirurgia. **Resultados:** Um aumento da curvatura corneana estatisticamente significativo foi encontrado no sétimo dia após a cirurgia (média 0,9 D, $p < 0,001$). O astigmatismo corneano total teve um aumento significativo no primeiro mês pós-operatório ($p = 0,007$). Todas as alterações topográficas persistiram no primeiro mês pós-operatório, mas retornaram aos valores pré-operatórios três meses após a cirurgia. **Conclusão:** A vitrectomia via pars plana associada à introflexão escleral pode induzir alterações transitórias na topografia corneana.

Descritores: Retina; Córnea; Descolamento retiniano; Recurvamento da esclera; Vitrectomia
Identificador ClinicalTrials.gov : NCT01446367

¹Retina and pterígeos Vitreo, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brazil;

²Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Curitiba (PR), Brazil;

³Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brazil;

⁴Professor of Ophthalmology, Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brazil.

10th Euretina Meeting, 2-5 september 2010, Paris, France – Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brazil

The authors declare no conflicts of interest

Recebido para publicação em: 21/11/2011 - Aceito para publicação em: 7/3/2012

INTRODUCTION

The treatment of rhegmatogenous retinal detachments and its complications continue to be one of the most important indications for vitreoretinal surgery, being a well-known cause of ocular refractive changes. The use of an encircling band creates an indentation of the eye that increases the anteroposterior axial length and can change the corneal shape^(1,2). A myopic shift or lowering hypermetropia and irregular corneal astigmatism owing to the explants can be found⁽³⁾. More recently, with the advent of small gauge transconjunctival vitrectomy, the effects of the vitrectomy surgery on the cornea have been compared when using different techniques⁽⁴⁾. Some studies have evaluated corneal changes after pars plana vitrectomy and scleral buckling surgery, and although some studies found statistically significant corneal shape changes^(5,6), others found no significant changes⁽⁷⁾.

Current techniques of rhegmatogenous retinal detachment repair allow most detachments to be repaired successfully. However, even after successful retinal reattachment, postoperative vision may be unsatisfactory for the patient in some cases due to severe myopia or astigmatism that might persist after surgery⁽⁸⁾.

The cornea's refracting surface is responsible for about two thirds of the refractive power of the eye and plays an important role in focusing images on the retina. This function can be defined in terms of corneal shape, regularity, clarity and the refractive index⁽⁵⁾, all of which might be susceptible to intraoperative compromise after vitreoretinal surgery.

In this study, we investigated the possible corneal changes after 20-gauge pars plana vitrectomy (PPV) associated with scleral buckling for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment using computer-assisted videokeratography.

METHODS

Twenty-five patients with rhegmatogenous retinal detachment who underwent 20-gauge PPV combined with scleral buckling were prospectively included in this study. Approval from the appropriate ethics committee was obtained, and informed consent was acquired from all patients before surgery.

Patients with a history of corneal changes prior to surgery (rigid contact lens use, refractive surgery, cataract surgery, corneal trauma, corneal transplant, keratoconus, corneal ulcers) and other causes of retinal detachment (proliferative diabetic retinopathy, tractional, traumatic), associated with tumors of the choroid, and inflammation, among others) were excluded from the study. All surgeries were planned and performed by the same surgeon successfully (AAG).

All patients underwent a 20-gauge PPV combined with scleral buckling, which consisted on the placement of a infusion cannula 4 mm from the corneal limbus in the inferior temporal quadrant between the insertions of the rectus muscles, and two sclerotomies 4mm from the corneal limbus in the upper quadrants, always located at the top of the line of the rectus muscles insertion. Total vitrectomy was performed, demarcation of the tears with endodiathermy, drainage of subretinal fluid followed by endolaser photocoagulation around the retinal tears. Scleral buckling technique was performed using a silicone band number 42 (Labtician S2971; Labtician Ophthalmic Inc, Canada), which was sutured in the 4 quadrants at a distance of 11 mm from the corneal limbus, using Mersilene 5.0 sutures to hold the band in the middle of the quadrant. After the surgery was performed, the vitreous cavity substitute was chosen according to the discretion of the

surgeon (perfluoropropane gas or silicone oil) and the sclerotomies and conjunctiva were closed using 7.0 vicryl sutures.

Twenty-five eyes of these 25 patients were analyzed using computerized videokeratography (EyeSys 2000; Corneal Analysis System v4.0). Corneal topography was measured before surgery, as well as one week, one month and three months after surgery. At least three videokeratographs were recorded from each patient, and the data were obtained from the best quality keratograph. The analysis of the corneal videokeratographs was based on the Holladay Diagnostic Summary (HDS) software package. The HDS gives four color-coded maps and 15 corneal parameters. The maps include two refractive power maps on standard and auto scales, a profile difference map for determining the corneal shape, and a distortion map that provides information about the visual performance and optical quality of the cornea. The parameters from the HDS provide information of the central 3mm of the cornea. It should be noted that optical distortions outside this 3.0mm pupil zone are shown to have little effect on the visual performance except when the pupil is dilated.

In this study, steep refractive power, flat refractive power, and total astigmatism parameters from the HDS were used to investigate the changes in corneal topography. The steep refractive power (K2) is the strongest refractive power in the central cornea, whereas the flat refractive power (K1) is the weakest refractive power. The difference between these two parameters is defined as the total astigmatism of the cornea.

RESULTS

Of the twenty-five patients included in this study, 15 (60%) were male and 10 (40%) were female. The left eye was affected in 14 patients (56%) and the right eye in 11 patients (44%).

The mean age of the patients admitted to surgeries was 54.52 years, the youngest being 28-year-old and the oldest 68-year-old.

The assessment of the macula in the preoperative period was defined as attached in 6 cases (24%) and detached in 19 cases (76%).

The vitreous substitute most commonly used was perfluoropropane gas (C3F8), in 19 patients (72%), and silicone oil in 7 cases (28%).

After surgery, an average of a 0,9 diopter (D) increase in central corneal steepening, was detected in the first week. The difference was statistically significant when compared with preoperative values ($p < 0.001$). Figures 1 A and B illustrate the postoperative change in a patient with marked steepening of the central cornea in the first week. This central steepening started to decrease gradually throughout the first month after surgery and came close to preoperative values at three months. The flat refractive power (K1) increased on an average of 0,6 D in the first week after surgery. The difference was statistically significant when compared with preoperative values ($p < 0.05$). There was no residual central corneal flattening at the three-month visit compared with preoperative values. All these changes are listed in table 1.

Total corneal astigmatism before surgery was found to be mean 0,78 D. It reached its highest level in the first postoperative week (mean, 1,14 D). This difference was statistically significant ($p < 0,005$). The corneal astigmatism slightly decreased and was a mean of 1,06 D by the first postoperative month. The induced corneal astigmatism was a mean of 0,89 D at the three month visit, and no statistically significant difference was seen by that time when compared to the preoperative values. The changes in total corneal astigmatism are listed in table 2.

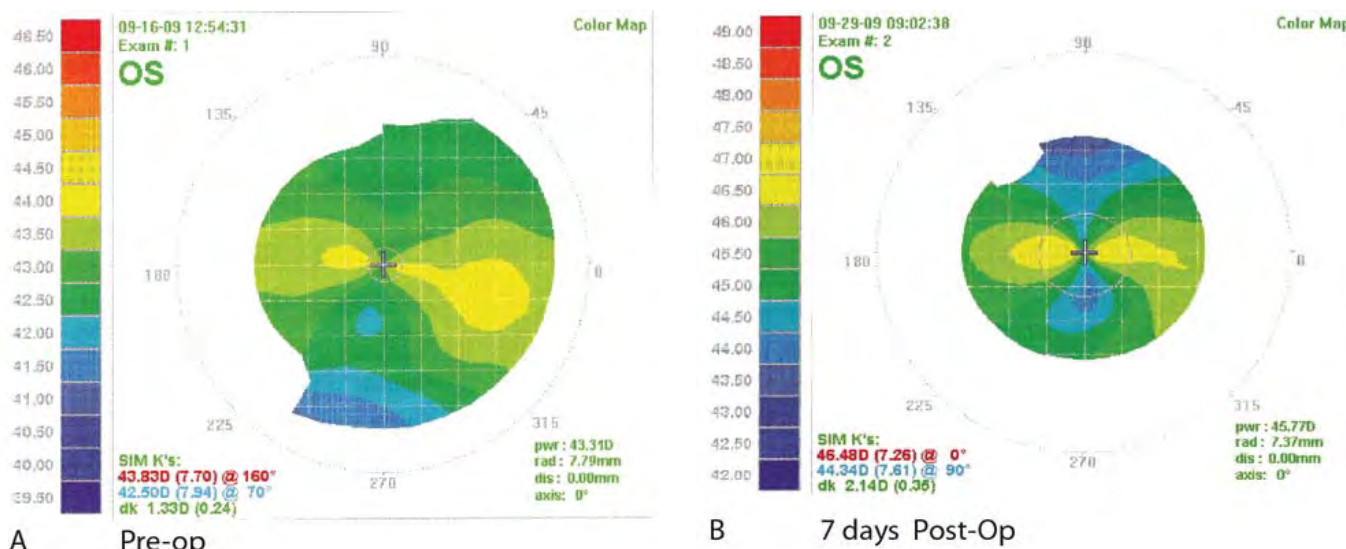


Figure 1: A) Corneal videokeratography of a patient before PPV with scleral buckling; B) note the central corneal steepening seven days after surgery

Table 1

Changes in corneal steepening and flattening after surgery

	Before surgery	1 st week	1 st month	3 rd month
Central steepening				
Mean	42.4	43.3	43.3	42.5
±SD	1.7	2.0	2.1	1.7
p		<0.001 ^a	<0.001 ^a	0.504 ^a
Central flattening				
Mean	41.6	42.2	42.2	41.6
±SD	1.5	1.8	1.9	1.7
p-value		<0.05 ^a	<0.05 ^a	0.747 ^a

^a Compared with preoperative values / All values are in diopters

Table 2

Changes in corneal total astigmatism after surgery

	Before surgery	1 st week	1 st month	3 rd month
Total astigmatism				
Mean	0.78	1.14	1.06	0.89
±SD	0.72	0.78	0.61	0.61
p-value		<0.05 ^a	<0.05 ^a	0.441 ^a

^a Compared with preoperative values / All values are in diopters

DISCUSSION

It is well known that changes in the corneal shape and refractive status induced by scleral buckling may occur soon after surgery. These changes include postoperative corneal astigmatism, particularly steepening and flattening of the cornea, and a myopic shift⁽⁴⁾.

We analyzed the central corneal topographic changes that occur after vitrectomy surgery with scleral buckling, for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment with the use of videokeratography.

In the current study, we found a significant central corneal steepening in the first week postoperatively, which persisted during the first 30 days after surgery and regressed to preoperative values three months after surgery. Hayashi et al.⁽⁹⁾, who have used videokeratography after scleral buckling surgery, reported increased postoperative central corneal steepening and peripheral corneal flattening. Weinberger et al.⁽³⁾, also found central corneal steepening after scleral buckling that lasted for as long as 3 months. It is assumed that, the scleral buckle indents the eye circumferentially and causes corneal steepening and corneal flattening postoperatively.

The corneal contour is known to be altered after PPV and scleral buckling. Domniz et al.⁽⁵⁾, measured the corneal topography in eyes undergoing PPV by means of videokeratography and reported that the corneal surface cylinder, average corneal power, regularity index, surface asymmetry index and irregular astigmatism index were increased at two days and one week after surgery and returned to its baseline onemonth after surgery. Similarly, Avitabile et al.⁽⁴⁾ described a transient increase of keratometric astigmatism 1 week after PPV when comparing 20-gauge and 25-gauge techniques, and that it returned to the preoperative level one month after surgery on the 25-gauge group and 2 months after surgery on the 20-gauge group. The differences between the two groups were thought to happen due to different durations for complete scleral healing, loosening of the sutures and the use of scleral cautery on the 20-gauge group.

Our findings are consistent with previous reports. However, the amount of astigmatic changes in this study was 0.36 D at one week postoperatively, which is much smaller than a range of 1.5 to 3.0 D, at two to seven days after surgery reported previously. In our study, all patients were submitted to 20-gauge PPV combined with scleral buckling so that we had effects from both techniques inducing steepening of the cornea on different meridians, which could explain such results. Tear film dynamics affecting corneal topography may also be relevant to the differences between our results and those of previous studies⁽⁸⁾.

We concluded that 20-gauge PPV associated with scleral buckling for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment induces transient changes in the corneal topography causing corneal astigmatism, and that videokeratography is helpful for documenting such corneal changes after vitreoretinal surgery.

REFERENCES

1. Okada Y, Nakamura S, Kubo E, Oishi N, Takahashi Y, Akagi Y. Analysis of changes in corneal shape and refraction following scleral buckling surgery. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44(2):132-8.
2. Heimann H, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, Weiss C, Hilgers RD, Foerster MH; Scleral Buckling versus Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment Study Group. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2142-54.
3. Weinberger D, Lichter H, Loya N, Axer-Siegel R, Muzmacher L, Gabbay U, Yassur Y. Corneal topographic changes after retinal and vitreous surgery. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1521-4.
4. Avitabile T, Castiglione F, Bonfiglio V, Castiglione F. Transconjunctival sutureless 25-gauge versus 20-gauge standard vitrectomy: correlation between corneal topography and ultrasound biomicroscopy measurements of sclerotomy sites. *Cornea*. 2010;29(1):19-25.
5. Domniz YY, Cahana M, Avni I. Corneal surface changes after pars plana vitrectomy and scleral buckling surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(6):868-72.
6. Smiddy WE, Loupe DN, Michels RG, Enger C, Glaser BM, deBustros S. Refractive changes after scleral buckling surgery. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(10):1469-71.
7. Goel R, Crewdson J, Chignell AH. Astigmatism following retinal detachment surgery. *Br J Ophthalmol*. 1983;67(5):327-9.
8. Okamoto F, Okamoto C, Sakata N, Hiratsuka K, Yamane N, Hiraoka T, et al. Changes in corneal topography after 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy versus after 20-gauge standard vitrectomy. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2138-41.
9. Hayashi H, Hayashi K, Nakao F, Hayashi F. Corneal shape changes after scleral buckling surgery. *Ophthalmology*. 1997;104(5):831-7.

Autor correspondente:

Alexandre Achille Grandinetti, MD
 Av. Vicente Machado, nº 1171 – Curitiba (PR) – Brazil
 Postal Code 80420-011
 Phone/Fax: (55) 41 3323-1120
 E-mail: alexandregrandinetti@gmail.com

Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties

Avaliação Dinâmica com fotografia de Scheimpflug de alta velocidade para avaliar as propriedades biomecânicas da córnea

Renato Ambrósio Jr^{1,2,3}, Isaac Ramos^{1,2}, Allan Luz^{2,3}, Fernando Correa Faria^{1,2}, Andreas Steinmueller⁴, Matthias Krug⁴, Michael W. Belin⁵, Cynthia Jane Roberts⁶

ABSTRACT

Objective: To describe a novel technique for clinical characterization of corneal biomechanics using non-invasive dynamic imaging. **Methods:** Corneal deformation response during non contact tonometry (NCT) is monitored by ultra-high-speed (UHS) photography. The Oculus Corvis ST (Scheimpflug Technology; Wetzlar, Germany) has a UHS Scheimpflug camera, taking over 4,300 frames per second and of a single 8mm horizontal slit, for monitoring corneal deformation response to NCT. The metered collimated air pulse or puff has a symmetrical configuration and fixed maximal internal pump pressure of 25 kPa. The bidirectional movement of the cornea in response to the air puff is monitored. **Results:** Measurement time is 30ms, with 140 frames acquired. Advanced algorithms for edge detection of the front and back corneal contours are applied for every frame. IOP is calculated based on the first applanation moment. Deformation amplitude (DA) is determined as the highest displacement of the apex in the highest concavity (HC) moment. Applanation length (AL) and corneal velocity (CVel) are recorded during ingoing and outgoing phases. **Conclusion:** Corneal deformation can be monitored during non contact tonometry. The parameters generated provide clinical in vivo characterization of corneal biomechanical properties in two dimensions, which is relevant for different applications in Ophthalmology.

Keywords: Biomechanics; Cornea/physiology; Corneal topography/methods; Tonometry, ocular/methods

RESUMO

Objetivo: Descrever uma nova técnica para caracterização clínica das propriedades biomecânicas da córnea, usando sistema de imagem dinâmica não invasivo. **Métodos:** A resposta de deformação da córnea é monitorada durante tonometria de não contato com fotografia de Scheimpflug de altíssima velocidade. O Oculus Corvis ST (Scheimpflug Technology; Wetzlar, Germany) apresenta uma câmera UHS Scheimpflug que adquire mais que 4.300 fotos por segundo com cobertura de 8mm horizontais para monitorar a resposta de deformação durante a tonometria de não contato por sopro de ar. O pulso de ar é muito bem controlado, apresentando uma configuração simétrica em sua pressão, com máxima pressão da bomba fixa de 25 kPa. O movimento bidirecional da córnea em resposta ao jato de ar é monitorado. **Resultados:** A medida dura 30ms, com 140 fotos adquiridas. Algoritmos avançados identificam os limites anterior e posterior da córnea em cada imagem. A pressão intraocular (PIO) é calculada com base no primeiro momento de applanção. A amplitude de deformação é determinada pelo maior deslocamento do ápice, durante o momento de maior concavidade. A extensão da applanção e velocidade da córnea são medidos nas fases de entrada e saída. **Conclusão:** A deformação da córnea durante a tonometria de sopro por pulso de ar pode ser monitorada em detalhe com sistema de fotografia de altíssima velocidade. Os parâmetros gerados possibilitam caracterização clínica das propriedades biomecânicas da córnea em duas dimensões. Tais achados têm relevância para diversas áreas da Oftalmologia.

Descritores: Biomecânica; Córnea/fisiologia; Topografia da córnea/métodos; Tanometria ocular/métodos

¹Instituto de Olhos Renato Ambrósio – Rio de Janeiro (RJ), Brazil;

²Rio de Janeiro Corneal Tomography and Biomechanics Study Group – Rio de Janeiro (RJ), Brazil;

³Department of Ophthalmology, il;

⁴Oculus GmbH - Wetzlar, Germany;

⁵Ophthalmology, University of Arizona – Tucson, AZ, USA;

⁶Ophthalmology, Department of Biomedical Engineering, The Ohio State University – Columbus, OH, USA.

Financial Disclosure(s): Mr. Steinmueller, Mr. Krug are employee of Oculus; Dr. Ambrósio, Dr. Belin and Dr. Roberts are consultants for Oculus

Recebido para publicação em: 11/4/2012 - Aceito para publicação em: 3/12/2012

INTRODUCTION

From central keratometry to corneal topography (front surface curvature maps), then into 3-D corneal tomography systems, there was a tremendous evolution on the diagnostic methods for characterizing corneal shape^(1,2). Biological properties, such as wound healing response and biomechanics, are essential for determining and maintaining corneal transparency, as well as geometrical and optical properties⁽³⁾. Corneal biomechanical behavior is well known to influence the development of ectatic diseases⁽⁴⁾, and the results of surgery⁽⁵⁾. Also, corneal properties influence intraocular pressure measurements⁽⁶⁾, and also may be an independent risk factor for glaucomatous neuropathy⁽⁷⁻⁹⁾.

The assessment of corneal biomechanical properties has been limited to laboratory in vitro studies^(4,10), and to virtual mathematical corneal finite element models^(6, 11,12). The Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Inc., Depew, NY), a modified non-contact tonometer (NCT) designed to provide a more accurate measurement of IOP through the understanding of compensation for corneal properties, was the first clinical tool for assessing in vivo biomechanical properties of the cornea⁽¹³⁾. Other nondestructive methodologies have been described, including radial shearing speckle pattern interferometry^(14,15), Brillouin optical microscopy⁽¹⁶⁾, OCT (ocular coherence tomography)⁽¹⁷⁾, and other forms of dynamic corneal imaging^(18,19).

We present the Corvis ST (Scheimpflug Technology), a new NCT system integrated with an ultra-high-speed (UHS) Scheimpflug camera that was recently introduced by Oculus (Wetzlar, Germany).

METHODS

The instrument has an ergonomic design (Figure 1), with adjustable head console and chin rest. The patient is comfortably positioned with proper placement of the chin and forehead. The patient is asked to focus at the central red LED (Light Emitting Diodes). A frontal view camera is mounted with a keratometer-type projection system for focusing and aligning the corneal apex. The exam is programmed for automatic release when alignment is achieved with the first Purkinje reflex of the cornea. Manual release is also possible.

The UHS Scheimpflug camera takes over 4,300 frames per second to monitor corneal response to a metered collimated air puff with fixed profile that has symmetrical configuration and fixed maximal internal pump pressure of 25 kPa (Figure 2). The UHS Scheimpflug camera has blue light LED (455 nm, UV free) and covers 8.5mm horizontally of a single slit. Recording measurement time is 30ms, which allows for acquiring 140 digital frames. Each image has 576 measuring points.

This imaging system allows dynamic inspection of the actual deformation process during NCT. Advanced algorithms for edge detection of the corneal contours are applied for every frame (Figure 3). The recording starts with the cornea at the natural convex shape. The air puff forces the cornea inwards (ingoing phase) through applanation (first or ingoing applanation) into a concavity phase until it achieves the highest concavity (HC). There is an oscillation period before the outgoing or returning phase. The cornea undergoes a second applanation before achieving its natural shape when there is a possible oscillation.

The timing and corresponding pressure of the air puff at



Figure 1: Oculus Corvis ST (Wetzlar, Germany)

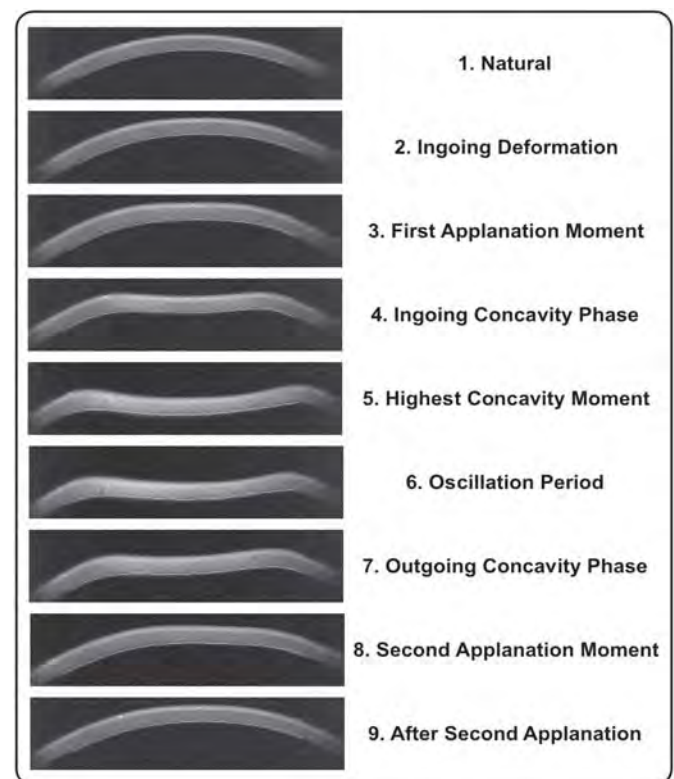


Figure 2: Graphic presentation of the air pressure (internal) and the corneal apex signal with detected applanation moments

the first and second applanations and at the HC moments are identified. Intraocular pressure (IOP) is calculated based on the timing of the first applanation event. This initial IOP measurement is dependant of corneal resistance. The deformation amplitude (DA) is detected as the highest displacement of the apex in the HC moment image. The radius of curvature at highest concavity is recorded. Applanation lengths

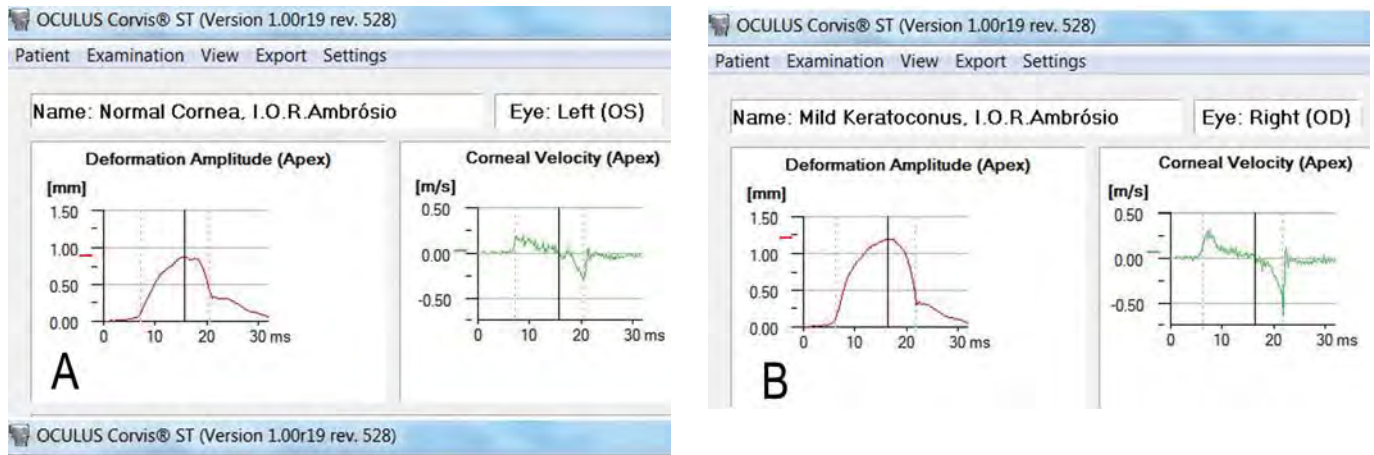


Figure 3: Selected Scheimpflug image frames of a normal cornea during the measurement

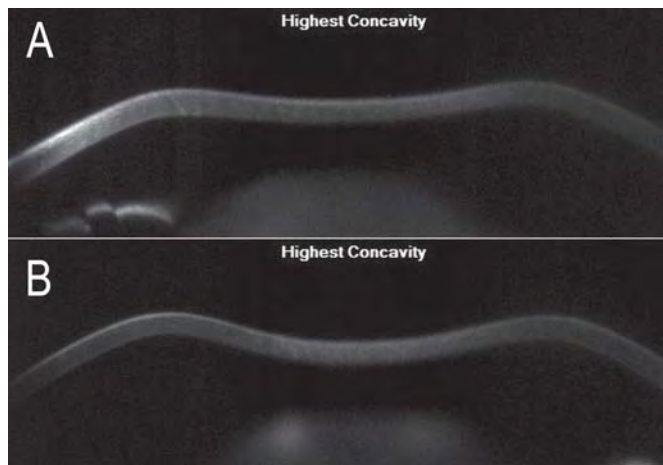


Figure 4: Graphic display report of a normal thin (A) and mild keratoconic cornea; (B) with the deformation amplitude and corneal velocity plots versus time

(AL) and corneal velocities (CVel) are recorded during ingoing and outgoing phases. Corneal thickness is also calculated through the horizontal Scheimpflug image. The lowest value is displayed.

RESULTS

Figures 3 and 4 summarize the Corvis ST findings in a normal thin cornea (Figures 3A and 4A), compared to one with mild keratoconus (Figures 3B and 4B). Both corneas have relatively similar central corneal thickness of 500 μ m and similar IOP of 14mmHg. The deformation of the ectatic cornea is more pronounced, having higher DA and corneal velocities. The appplanation lengths in the ectatic cornea are smaller.

Such parameters have been found useful for the diagnosis of ectasia⁽²⁾, as well as for assessing CXL results (Roberts, unpublished data 2011). In the FDA trial of corneal collagen crosslinking conducted at The Ohio State University, subjects were evaluated biomechanically using the Corvis ST before and after the procedure. 11 keratoconic subjects randomly selected for the treatment group, were compared with 8 keratoconic subjects randomly selected to be in the sham group. At one month post-procedure, a significant difference ($p < 0.0014$) was found

in the radius of curvature at highest concavity in those subjects who received treatment, consistent with increased stiffness. Subjects in the sham group showed no difference ($p = 0.6981$) at one month. Greater negative magnitude in the radius of curvature after corneal collagen crosslinking or a flatter curvature at maximum deformation was observed.

DISCUSSION

We have described a new technique for the non-invasive imaging of the dynamic response of the cornea to an air puff during NCT, using UHS Scheimpflug imaging. The inspection of the corneal slit during the deformation allows for objective and subjective analysis. The different corneal responses to the same deformation stimuli obtained with the normal thin and mild keratoconic cornea indicate that there are significant differences in biomechanical properties despite these corneas having similar thickness. The relative contribution of intraocular pressure in the measurement is relatively eliminated in the example, as both eyes have similar IOP. In addition, the ability to evaluate the deformation response has the potential for demonstrating clinical evidence for biomechanically evaluating the effect of collagen crosslinking procedure.²⁰

The retrieved data and deformation obtained by the Corvis ST provide information related to the biomechanical properties of the tissue, including elasticity and viscoelasticity. Very importantly, the deformation data may allow for more precise intraocular pressure measurements, which is also a significant influent of the deformation response. Therefore, the ultimate goal to understand the biomechanical properties of the corneal tissue and to measure IOP will have to be achieved together.

The generated parameters can be integrated using linear and/or more advanced artificial intelligence algorithms for improving the accuracy of detecting disease and the impact of surgery. These parameters can be also used in combination with corneal tomography and ocular biometry data.

The integration of ultra-high-speed Scheimpflug imaging with NCT has an enormous potential as a research and clinical tool to retrieve in vivo biomechanical properties of the cornea. These measurements could be considered in finite element models that would improve diagnosis and prognosis of corneal diseases and improve safety and efficacy of corneal surgery.

REFERENCES

1. Salomao MQ, Esposito A, Dupps WJ, Jr. Advances in anterior segment imaging and analysis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(4):324-32.
2. Ambrosio R, Jr., Nogueira LP, Caldas DL, Fontes BM, Luz A, Cazal JO, et al. Evaluation of corneal shape and biomechanics before LASIK. *Int Ophthalmol Clin.* 2011;51(2):11-38.
3. Dupps WJ, Jr., Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res.* 2006;83(4):709-20.
4. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res.* 1980;31(4):435-41.
5. Roberts C. Biomechanical customization: the next generation of laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):2-5.
6. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):146-55.
7. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):868-75.
8. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol.* 2007;52 Suppl 2:S109-14.
9. Brown KE, Congdon NG. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(4):338-43.
10. Elsheikh A, Geraghty B, Rama P, Campanelli M, Meek KM. Characterization of age-related variation in corneal biomechanical properties. *J R Soc Interface.* 2010;7(51):1475-85.
11. Dupps WJ, Jr. Biomechanical modeling of corneal ectasia. *J Refract Surg.* 2005;21(2):186-90.
12. Carvalho LA, Prado M, Cunha RH, Costa Neto A, Paranhos A, Jr., Schor P, et al. Keratoconus prediction using a finite element model of the cornea with local biomechanical properties. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(2):139-45.
13. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):156-62.
14. Knox Cartwright NE, Tyrer JR, Marshall J. Age-related differences in the elasticity of the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4324-9.
15. Jaycock PD, Lobo L, Ibrahim J, Tyrer J, Marshall J. Interferometric technique to measure biomechanical changes in the cornea induced by refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):175-84.
16. Scarcelli G, Pineda R, Yun SH. Brillouin optical microscopy for corneal biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):185-90.
17. Dorronsoro C, Pascual D, Perez-Merino P, Kling S, Marcos S. Dynamic OCT measurement of corneal deformation by an air puff in normal and cross-linked corneas. *Biomed Opt Express.* 2012;3(3):473-87.
18. Grabner G, Eilmsteiner R, Steindl C, Ruckhofer J, Mattioli R, Husinsky W. Dynamic corneal imaging. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):163-74.
19. Bonatti JA, Bechara SJ, Carricondo PC, Kara-Jose N. Proposal for a new approach to corneal biomechanics: dynamic corneal topography. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(2):264-7.
20. Ambrósio Jr R. Evidência Biomecânica do Crosslinking (CxL). Ectasia de Córnea com Fotografia de Scheimpflug em altíssima velocidade. *Oftalmologia em Foco.* 2012; 138: 31-32

Corresponding Author:

Renato Ambrósio Jr, MD, PhD
 Rua Conde de Bonfim, nº 211/712 - Tijuca
 CEP 20520-050 – Rio de Janeiro (RJ), Brazil
 email:dr.renatoambrosio@gmail.com

Refractive results of cataract surgery using optical biometry and Haigis formula in eyes with refractive keratotomy

Resultado refracional da cirurgia de catarata utilizando biômetro óptico e fórmula Haigis em olhos com ceratotomia refrativa

Juan Carlos Sánchez Caballero¹; Virgilio Centurion²

ABSTRACT

Objective: To analyze refractive results in postoperative cataract surgery in eyes previously submitted to keratotomy using Haigis formula and data provided by IOL Master® optical biometer. **Methods:** The measurements for IOL calculation were obtained through optical biometry by partial coherence interferometry (IOL Master® - Zeiss, 5.4 and 5.5 version) that provides us with the axial length, the central keratometry of 2.5mm, white-to-white diameter and anterior chamber anatomical depth. The formula chosen was Haigis. The surgical technique applied was with the scleral incision at 1.5 mm from the limbus, with scleral-corneal tunnel of 2.2 mm wide, phacoemulsification using INFINITI Ozil® - Alcon and implantation of hydrophobic acrylic aspheric intraocular lens - SN60WF® - Alcon. **Results:** We studied 20 eyes submitted to keratotomy in the past and currently with cataract with indication for cataract surgery with intraocular lens implantation using phacoemulsification. Postoperative spherical equivalent was plano in 40% of the eyes and lower than -1.00 in 85% of the eyes. **Conclusion:** The optical biometry by partial coherence interferometry associated with Haigis formula is a valid alternative in IOL calculation for eyes submitted to keratotomy. The refractive results are highly predictable and reproducible.

Keywords: Intraocular lens; Anterior chamber; keratotomy, radial; Biometry/instrumentation; Axial length, eye/pathology

RESUMO

Objetivo: Analisar os resultados refracionais no pós-operatório de cirurgia de catarata em olhos previamente submetidos à ceratotomia, utilizando a fórmula Haigis e os dados fornecidos pelo biômetro óptico IOL Master®. **Métodos:** As medidas para o cálculo da LIO foram obtidas por meio da biometria óptica por interferometria de coerência parcial (IOL Master® - Zeiss, versão 5.4 e 5.5) que nos fornece o comprimento axial, a ceratometria central de 2.5mm, o diâmetro branco-a-branco e a profundidade anatômica da câmara anterior. A fórmula escolhida foi a Haigis. A técnica cirúrgica aplicada foi com incisão escleral a 1.5mm do limbo, com túnel esclero-corneal de 2.2mm de largura, facoemulsificação com equipamento INFINITI Ozil® - Alcon e implante de lente intraocular acrílica hidrofóbica asférica - SN60WF® - Alcon. **Resultados:** Foram estudados 20 olhos submetidos à ceratotomia no passado e atualmente portadores de catarata com indicação de facectomia com implante de lente intraocular por meio da facoemulsificação. O equivalente esférico pós-operatório foi plano em 40% dos olhos e menor que -1.00 em 85% dos olhos. **Conclusão:** A biometria óptica por interferometria de coerência parcial associada à fórmula Haigis se apresenta como uma alternativa válida no cálculo da LIO em olhos submetidos à ceratotomia. Os resultados refrativos são altamente previsíveis e reproduzíveis.

Descritores: Lentes intraoculares; Câmara anterior; Ceratotomia radial; Biometria/instrumentação; Comprimento axial do olho

¹Oftalmologista do Instituto de Moléstias Oculares (IMO) – São Paulo (SP), Brasil;

²Oftalmologista do Instituto de Moléstias Oculares (IMO) – São Paulo (SP), Brasil.

Trabalho realizado no Instituto de Moléstias Oculares (IMO) – São Paulo (SP), Brasil

The authors declare no conflicts of interest

Recebido para publicação em: 28/6/2012 - Aceito para publicação em: 27/1/2012

INTRODUCTION

Individuals submitted to keratotomy for correction of myopia and / or astigmatism in the 80's, an average age of 30, now reaching 60 years, are looking for cataract surgery or for surgical correction of other refractive errors such as secondary progressive hyperopia. These patients have behavioral characteristics that is known as "refractive profile", that is, they are individuals who have had correction of refractive errors and now, at the moment of selecting a new surgery they have an expectation equal to or higher than in the first experience. They are well informed about advances in eye surgery and demand or expect to have results that meet or exceed their expectations⁽¹⁾.

Another characteristic is related to the cornea that usually shows a progressive central flattening, with fluctuation of the visual acuity. When submitted to lens surgery may have a significant flattening, though temporary, which may compromise the final result⁽²⁾.

Refractive⁽¹⁾ predictability and reproducibility of IOL calculation may be difficult due to the peculiarities of the cornea previously submitted to keratotomy.

The objective of this study is to analyze the cataract surgery postoperative refractive results in eyes previously submitted to keratotomy, using Haigis formula and the data provided by IOL Master® optical biometer.

METHODS

This is a retrospective, non-comparative study of 20 eyes which were submitted to keratotomy in the past and have cataract with an indication for intraocular lens implantation by phacoemulsification.

All the eyes underwent a complete ophthalmologic examination with emphasis on the biomicroscopy of the anterior segment, for analysis of radial cuts in the cornea, IOL calculation, analysis of vision potential (PAM) and evaluation of retina.

The measurements for IOL calculation were obtained from the optical biometry based on partial coherence interferometry (IOL Master®, Zeiss, version 5.4, 5.5). This equipment provides:

1. Axial length
2. Central keratometry of 2.50mm
3. White-to-white diameter
4. Anatomic depth of the anterior chamber.

To obtain more detailed analysis of the corneal surface, the eyes were submitted to corneal topography (Tomey - TMS) and corneal tomography (Pentacam - Oculus).

The keratometry used for the calculation of IOL was the one provided by IOL Master® that when compared to Pentacam®, module Holladay Report, the 3mm does not present a significant difference.

The biometric formula used was Haigis. The surgical technique was with scleral incision 1.50mm from the limbus, with sclero-corneal tunnel of 2.2mm wide, phacoemulsification using Alcon INFINTI equipment and implantation of hydrophobic acrylic aspheric intraocular lens - SN60WF - Alcon. All surgeries were performed by one surgeon (VC). The refraction studied was collected between the third and the sixth months postoperative. The chosen preoperative target refraction in biometric calculation was for emmetropia (plano).

All patients signed an inform consent about the procedure. The statistic method used was the T Student.

Table1
Data of eyes with previous keratotomy submitted to cataract surgery

Nº	KIK2 Pre	Axial L	ACD	IOL	RX Post	S.E.	UDVA	LogMAR	CDVA	LogMAR	Formula
1.	33.35 x 83 / 37.63 x 173M = 35.49	27.48	3.50	21.00SN60WF	+0.50-2.50 90°	-0.75	20/60	0.48	20/20	0.00	Haigis
2.	43.44 x 14 / 43.83 x 104M = 43.63	23.97	3.32	18.50SN60WF	Plano	Plano	20/20	0.00	20/20	0.00	Haigis
3.	42.75 x 16 / 43.44 x 106M = 43.10	24.57	3.26	18.00SN60WF	Plano	Plano	20/30	0.18	20/30	0.18	Haigis
4.	35.20 x 180 / 36.20 x 90M = 35.70	25.79	3.20	25.00SN60WF	-1.75140°	-0.87	20/40	0.30	20/20	0.00	Haigis
5.	35.00 x 55 / 34.40 x 145M = 34.70	25.64	3.27	27.00SN60WF	-0.50160°	-0.25	20/30	0.18	20/20	0.00	Haigis
6.	36.25 x 104 / 37.09 x 14M = 36.67	27.03	3.77	20.00SN60WF	+0.50	+0.50	20/30	0.18	20/20	0.00	Haigis
7.	34.23 x 129 / 44.53 x 39M = 39.38	25.59	3.58	20.00SN60WF	-5.00120°	-2.50	20/100	0.70	20/30	0.18	Haigis
8.	35.83 x 85 / 36.64 x 175M = 36.23	26.04	3.51	23.00SN60WF	-1.00115°	-0.50	20/40	0.30	20/20	0.00	Haigis
9.	31.96 x 119 / 37.84 x 29M = 34.90	26.95	2.87	23.00SN60WF	Plano-5.50 105°	-2.75	20/200	1.00	20/40	0.30	Haigis
10.	30.00 x 94 / 35.00 x 4M = 32.50	28.87	2.86	21.00SN60WF	+1.00-4.50 92°	-1.25	20/200	1.00	20/40	0.30	Haigis
11.	35.53 x 17 / 37.38 x 107M = 36.45	27.43	3.06	20.00SN60WF	+0.50-1.50 15°	-0.25	20/60	0.48	20/20	0.00	Haigis
12.	34.62 x 88 / 36.06 x 178M = 35.34	26.50	3.10	23.00SN60WF	+0.50-0.75 105°	+0.25	20/40	0.30	20/20	0.00	Haigis
13.	35.87x 98 / 36.76 x 8M = 36.31	26.12	3.48	23.00SN60WF	Plano	Plano	20/30	0.18	20/20	0.00	Haigis
14.	36.93 x 146 / 37.46 x 56M = 37.19	25.83	4.96	22.50SN60WF	Plano	Plano	20/30	0.18	20/20	0.00	Haigis
15.	35.38 x 123 / 35.83 x 33M = 35.60	29.38	3.19	16.50SN60WF	Plano	Plano	20/50	0.40	20/30	0.18	Haigis
16.	34.97 x 151 / 35.71 x 61M = 35.34	27.19	3.40	21.00SN60WF	-1.00145°	-0.50	20/50	0.40	20/30	0.18	Haigis
17.	35.94 x 172° / 39.06 x 82°M = 37.50	26.75	3.67	20.00SN60WF	+0.50-0.50 70°	+0.25	20/30	0.18	20/30	0.18	Haigis
18.	35.60 x 11 / 37.01 x 101°M = 36.30	26.56	3.76	23.00SN60WF	Plano	Plano	20/20	0.00	20/20	0.00	Haigis
19.	41.11 x 5 / 41.93 x 95°M = 41.52	23.37	3.09	24.50SN60WF	Plano	Plano	20/20	0.00	20/20	0.00	Haigis
20.	41.82 x 151 / 42.13 x 61°M = 41.97	23.29	2.97	24.50SN60WF	-1.00120°	-0.50	20/40	0.30	20/20	0.00	Haigis

Table 2
Average preoperative keratometry

32.50 to 34.00	1	5%
34.25 to 36.00	7	35%
36.25 to 38.00	7	35%
38.25 to 40.00	1	5%
40.25 to 42.00	2	10%
42.25 to 44.00	2	10%
Total	20	100%

Table 3

Postoperative refraction (spheric equivalent)

Plano	8	40%
+0.50 a -0.50	7	35%
-0.75 a -1.00	2	10%
> -1.00	3	15%
Total	20	100%

Table 4

Preoperative refraction and preoperative spheric equivalent, postoperative refraction and postoperative spheric equivalent

Nº	RX Pre	S.E. Pre	RX Post	S.E. Post
1.	-0.50 -1.75 70°	-1.37	+0.50 -2.50 90°	-0.75
2.	+1.50	+1.50	Plano	Plano
3.	+1.50	+1.50	Plano	Plano
4.	+2.75 -0.50 30	+2.50	-1.75 140°	-0.87
5.	+4.00 -1.00 180	+3.50	-0.50 160°	-0.25
6.	+0.50	+0.50	+0.50	+0.50
7.	+2.00 -5.00 135°	-0.50	-5.00 120°	-2.50
8.	+1.50 -1.00 85°	+1.00	-1.00 115°	-0.50
9.	-1.00 145°	-0.50	Plano -5.50 105°	-2.75
10.	-1.00 -4.00 90°	-3.00	+1.00 -4.50 92°	-1.25
11.	-4.00 -2.00 35°	-5.00	+0.50 -1.50 15°	-0.25
12.	-1.00 80°	-0.50	+0.50 -0.75 105°	+0.25
13.	+1.00 -0.50 90°	+0.75	Plano	Plano
14.	+2.00	+2.00	Plano	Plano
15.	-4.75 -0.75 180°	-5.12	Plano	Plano
16.	-2.00 -0.50 45°	-2.25	-1.00 145°	-0.50
17.	-0.50 70°	-0.25	+0.50 -0.50 70°	+0.25
18.	+1.50 -0.25 50°	+1.38	Plano	Plano
19.	+3.50	+3.50	Plano	Plano
20.	+3.00 -1.00 110°	+2.50	-1.00 120°	-0.50

Table 5

Postoperative UDVA

20/20	3	15%
20/30	6	30%
20/40	4	20%
20/50	2	10%
20/60	2	10%
20/100	1	5%
20/200	2	10%
Total	20	100%

Table 6

Postoperative CDVA

20/20	13	65%
20/30	5	25%
20/40	2	10%
Total	20	100%

RESULTS

Table 1 shows the relationship of the eyes studied with the following data: preoperative keratometry, axial length, anterior chamber depth (ACD), implanted IOL, postoperative refraction, spherical equivalent (SE), postoperative visual acuity with and without correction and formula used.

Preoperative keratometry varied from 32.50 D to 43.63 D (Table 2).

Axial length varied from 23.00mm to 29.38mm (Figure 1).

Average spheric equivalent in postoperative refraction was plano in 40% of the eyes and lower than -1.00 in 85% of the eyes (Table 3).

Statistical analysis

Applying the T test in relation to a previously planned refraction, if it is plano = 0, one obtains statistical $t = 2.3941$ with $p = 0.02714$ which means that the mean random variable of post-surgical spheric equivalent is statistically different from zero.

The uncorrected distance visual acuity is shown in table 5. Postoperative CDVA is shown in table 6.

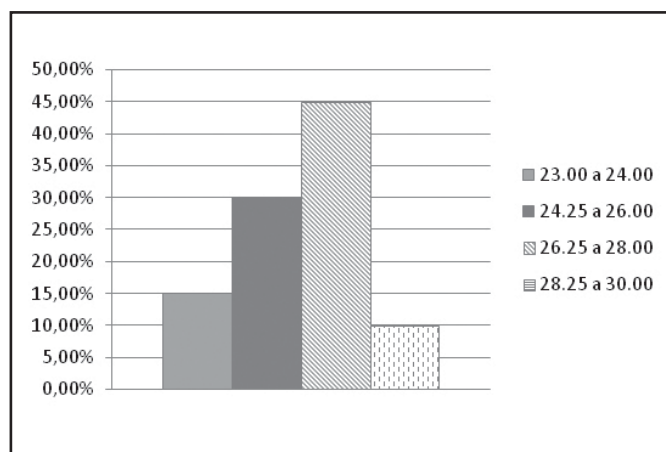


Figure 1: Axial length

DISCUSSION

The calculation of IOL power depends on the method used, data on axial length, data on corneal power and biometric formula⁽³⁾.

The method used in this study was optical biometry with the IOL Master - Zeiss® (5.4 - 5.5) which makes the calculation of axial length by partial coherence interferometry and has proved more efficient than contact ultrasonic biometry⁽⁴⁾.

Corneal power, the focus of major controversy in the eyes with keratotomy⁽²⁾ scar, is obtained by the autorefractor biometer in a central area of 2.50mm (different from manual keratometry that provides values of an area of 4.00mm⁽⁵⁾).

In addition to our routine corneal power provided by the biometer, we obtained an extra keratometry with topographer (Pentacam - Oculus) that in the module Holladay Report allows us to choose the keratometric value in a central area of 3.0mm⁽⁶⁾. In the latest versions of the IOL Master® Zeiss (5.4 and 5.5), this double control is not necessary, because the results are extremely consistent.

We completed the propaedeutics of anterior corneal surface with topography (Tomey, TMS) that facilitates the interpretation of the irregularities of corneal surface, in particular, by the presence of irregular astigmatism⁽⁷⁾.

We must remember that the keratotomy alters the curvature of the anterior and posterior central cornea, keeps the parallelism of the two faces, therefore, it does not alter the refractive index of the cornea⁽⁸⁾.

In relation to biometric formula, our choice is Haigis, which using the data provided by the biometer has shown an excellent refractive predictability^(3,6,8). This predictability is attributed to the fact that Haigis formula "does not depend on" the corneal power directly, but on the anatomic depth of the anterior chamber and its relationship to axial length. According to Aramberri, it is the only formula that excludes the Double-K method⁽⁹⁾. IOL constants should be updated monthly on specific sites, thus optimizing IOL diopter, IOL model and the appropriate formula.

Our results prove the efficacy of Haigis formula in eyes post keratotomy.

We have no doubts in stating that the measurement of axial length by optical method is the best option, not only in routine cases as well in challenging cases.

Among the last generation formulas, we highlight Haigis that has been very predictable and reproducible in terms of refraction.

However, IOL calculation in eyes previously submitted to keratotomy, is a challenge to obtain a precise and real keratometry of the smaller central area of the cornea, which is supposed to be the location through which passes the visual and anatomic axis of the eye.

A simplified explanation of what happens to the cornea after keratotomy, is the transformation of the physiological prolate corneal dome (central portion more curved than periphery) on an oblate surface (flattening of the central portion maintaining peripheral curve)⁽¹⁾.

Specifically in eyes after keratotomy, central corneal flattening happens both in its anterior and the posterior faces, not changing the refractive index ($n = 1.3375$).

The total power of the cornea has been calculated since the nineteenth century by using a value $n = 1.3375$, called standard keratometric index, which compensates for the negative power of the posterior face of the cornea, which placido keratometer and topographers cannot calculate.

This K value calculated with $n = 1.3375$ provides a power greater than the real one in eyes submitted to lasik, PRK, keratotomy, etc. Haigis proved that with 1.3375 what is actually calculated is the back vertex power, while with 1.3315 it is obtained the equivalent power of the cornea⁽¹⁰⁾.

This characteristic definitely changes the ELP calculation (effective lens position) when compared with corneas which have not undergone corneal refractive procedures.

It is important to note that the Haigis formula uses anterior chamber axial length and anatomic depth, not depending on corneal height.

By using three constants (a_0 = related to nominal constant provided by the manufacturer, a_1 = anterior chamber measure and a_2 = axial length measure) instead of one, like the other formulas, Haigis has the ability to estimate the actual position of the lens in the anterior segment. There is no need for correction factor or to use double-K method, as it is not dependent on the corneal power to calculate the IOL⁽¹⁾.

The surgical technique, with scleral delamination at 1.5 mm from the limbus, with sclero-corneal tunnel of 2.2mm wide, contributed to not modify the already changed corneal surface and with this technique we have not had secondary hyperopia that can last up to ± 8 weeks postoperative⁽¹¹⁾, not even being necessary to suture radial incisions that occur during surgical manipulation.

We must be aware that corneas submitted to keratotomy suffer central flattening, going from prolate to oblate, and that this flattening can be progressive, therefore, interfering with the postoperative refraction target⁽¹²⁾.

Many of these corneas present refractive diurnal fluctuations, being flatter in the morning and with the greater curvature in the afternoon⁽⁹⁾.

Another interesting fact is the appearance in the immediate postoperative period of a hyperopic refraction (up to +3.50 D), perhaps due to corneal edema at the site of radial incisions, which leads to a flattening of the central cornea. Not to perform any surgical intervention like IOL exchange, because in most cases there is an involution of this hyperopia and it is not rare for the eye to get close to an emmetropia. Wait about 8 weeks^(11,13,14).

During the preoperative examination, take into consideration the number of incisions, because the higher the number the greater the possibility of refractive instability⁽¹⁵⁾. It is also important the optical zone size; and the smaller, the greater the difficulty in calculating corneal power⁽¹⁵⁾.

There are reports on the influence of height above sea level, which may influence the final result and visual fluctuation⁽¹⁶⁾.

Regarding the choice of IOL there are no standards or consensus in the literature^(4,12,15). Better an aspheric IOL to reduce spherical aberrations induced by keratotomy. Better monofocal. The toric IOL may be indicated if the astigmatism was stable, central and symmetrical. We must consider that astigmatism may change over time. Multifocal IOLs, refractive or diffractive, have formal counter-indication, because we believe that the undesirable optical lens phenomena added to the keratotomy scars may compromise the quality of vision.

Theoretically, some models of single piece accommodative IOL may perhaps be implanted without visual impairment.

In conclusion, optical biometry by partial coherence interferometry associated with the Haigis formula is presented as a valid alternative in the calculation of IOL in eyes submitted to keratotomy. The refractive results are highly predictable and reproducible.

REFERENCES

1. Caballero JC, Centurion V. O essencial em biometria: uma resposta apropriada para cada caso. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2012. p.65-9.
2. Koppen C, Gobin L, Tassignon MJ. Intacts to stabilize diurnal variation in refraction after radial keratotomy. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(12):2138-41.
3. Zacharias W. As formulas biométricas. In: Centurion V. Excelência em biometria. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2006. p.95-102.
4. Stakheev AA. Intraocular lens calculation for cataract after previous radial keratotomy. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2002;22(4):289-95.
5. Muraine M, Siahmed K, Retout A, Brasseur G. [Phacoemulsification following radial keratotomy. Topographic and refractive analysis concerning an 18-month period (apropos of a case)]. *J FrOphtalmol*. 2000;23(3):265-9. French.
6. Holladay JT, Hill WE, Steinmueller A. Corneal power measurements using scheimpflug imaging in eyes with prior corneal refractive surgery. *J Refract Surg*. 2009;25(10):862-8. Erratum in *J Refract Surg*. 2010;26(6):387. Comment in *J Refract Surg*. 2010;26(6):388-9; author reply 389-91.
7. Bardocci A, Lofoco G. Corneal topography and postoperative refraction after cataract phacoemulsification following radial keratotomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(2):155-9.
8. Kim SW, Kim EK, Cho BJ, Kim SW, Song KY, Kim T. Use of the pentacam true net corneal power for intraocular lens calculation in eyes after refractive corneal surgery. *J Refract Surg*. 2009;25(3):285-9.
9. Aramberri J. Special circumstances: double-K method. In: Hoffer KJ. IOL power. Thorofare: Slack; 2011. p.199-206.
10. Haigis W. Corneal power after refractive surgery for myopia: contact lens method. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(7):1397-411. Erratum in *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(10):1854.
11. Haigis W. The Haigis formula. In: Shammas HJ. Intraocular lens power calculations. Thorofare: Slack; 2004. p.41-57.
12. Han ES, Lee JH. Intraocular lens power calculation in high myopic eyes with previous radial keratotomy. *J Refract Surg*. 2006;22(7):713-6.
13. Centurion V, Caballero JCS. Hyperopic shift after phacoemulsification in eyes with previous radial keratotomy [video]. World Ophthalmology Congress; 2006 fev. 19-24, São Paulo, Brasil. (First Prize Cataract Category).
14. Centurion V, Caballero JC. Hyperopic shift after phacoemulsification in eyes with previous radial keratotomy [Video]. *J Cataract Refract Surg*. 2005;21(3).
15. Awwad ST, Dwarakanathan S, Bowman RW, Cavanagh HD, Verity SM, Mootha VV, et al. Intraocular lens power calculation after radial keratotomy: estimating the refractive corneal power. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(6):1045-50.
16. Lyle WA, Jin GJ. Intraocular lens power prediction in patients who undergo cataract surgery following previous radial keratotomy. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(4):457-61. Comment in *Arch Ophthalmol*. 1997;115(4):542-3.

Autor correspondente:

Juan Carlos Sánchez Caballero
 Av. Ibirapuera, nº 624 - Ibirapuera
 CEP 04028-000 – São Paulo (SP), Brasil
 E-mail: juancaballero@imo.com.br

Efeitos de algumas drogas sobre a proliferação de fibroblastos de pterígio primário in vitro

Effects of some drugs in the fibroblastic proliferation in primary pterygium in vitro

Juliana Almodin¹, Flavia Almodin², Edna Almodin³, Vânia Cibele Minguetti-Câmara⁴, João Paulo Neves⁵, Ana Karina Teixeira Bezzon⁶, Carla Emília Diniz Maciel Safar⁷, Helaine Belato Bertanha Amadeu⁸

RESUMO

Objetivo: Este estudo tem por objetivo observar a inibição da proliferação celular in vitro em pterígios primários utilizando mitomicina C, ciclofosfamida e metotrexato. **Métodos:** Os pterígios foram retirados de 7 pacientes com idade entre 30 e 60 anos e foram submetidos à cultura de suas células epiteliais. Foi então verificado o efeito de drogas sobre as células: ciclofosfamida, metotrexato e mitomicina. As células foram observadas por 5 dias ao microscópio para avaliar a proliferação celular e os experimentos foram repetidos 5 vezes. **Resultados:** Quando a mitomicina foi utilizada observou-se importante inibição da proliferação celular. Quando a ciclofosfamida foi utilizada houve também inibição do crescimento, 50% após 24 horas de cultura após a exposição da droga aumentando nos dias subsequentes. Nenhum efeito foi observado quando o metotrexato foi utilizado. **Conclusão:** Os efeitos de inibição da proliferação celular pela mitomicina C já eram esperados, porém a ciclofosfamida também apresentou-se bastante eficaz. A ação inibitória da ciclofosfamida sobre a proliferação fibroblástica in vitro nos leva a acreditar que ela possa ser usada para prevenir a recorrência do pterígio depois da excisão. Entretanto, testes em animais e posteriormente em humanos se fazem necessários para se chegar a essa conclusão.

Descritores: Proliferação celular/efeito de drogas; Mitomicina/uso terapêutico; Ciclofosfamida; Pterígio/quimioterapia; Metotrexato/uso terapêutico; Recidiva/prevenção & controle

ABSTRACT

Objective: This study aims at observing the inhibition of cell proliferation in primary pterygium by the use in vitro of mitomycin C, cyclophosphamide, methotrexate. **Methods:** Pterygium was removed from seven patients between 30 and 60 years and were submitted to culture of epithelial cells. Later the effect of drugs was tested on the cells: cyclophosphamide, methotrexate, mitomycin. The cells were observed for five days under the microscope to assess cellular proliferation, and the experiments were repeated five times. **Results:** When mitomycin was used, a marked inhibition of cellular proliferation was observed. When cyclophosphamide was used there also was inhibition of cellular proliferation, 50% within 24 hs of the culture exposition to the drug increasing in the following days. **Conclusion:** The inhibition effects in the cellular proliferation by the use of mitomycin C was already expected, but the use of cyclophosphamide was also very effective. The cyclophosphamide inhibitory action on fibroblastic proliferation in vitro lead us to believe that it may be used to prevent pterygium recurrence after incision. However, tests in animals and later in humans are necessary.

Keywords: Cell proliferation/drug effects; Mitomycin/therapeutic use; Cyclophosphamide; Pterygium/drug therapy; Methotrexate/therapeutic use; Recurrence/prevention & control

¹ Departamento de Glaucoma da Pró Visão Hospital de Olhos de Maringá – Maringá (PR), Brasil;

² Centro de Oftalmologia Tadeu Cvintal – São Paulo (SP), Brasil;

³ Pró Visão Hospital de Olhos de Maringá – Maringá (PR), Brasil;

⁴ Departamento de Bioquímica do Hospital Universitário de Maringá – Maringá (PR), Brasil;

⁵ Departamento de Retina e Vítreo do Hospital de Base de São José do Rio Preto – São José do Rio Preto (SP), Brasil;

⁶ Clínica Visclín Oftalmologia - São Paulo (SP), Brasil;

⁷ Oncoclínica – Maringá (PR), Brasil;

⁸ Programa de Pós-graduação (Mestrando) da Universidade Estadual de Maringá – UEM – Maringá (PR), Brasil.
Hospital de Olhos Redentora – São José do Rio Preto (SP), Brasil

O autor declara não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 20/10/2011 - Aceito para publicação em: 14/10/2012

INTRODUÇÃO

O pterígio do grego *pterygos*, “braço” é caracterizado por ser um tecido fibrovascular, degenerativo, elastótico, basofílico e subepitelial de aspecto triangular, que cresce a partir da conjuntiva bulbar em direção a córnea. Pode ser primário ou recorrente, sendo este definido como a proliferação de tecido fibrovascular de aspecto semelhante ao pterígio primário retirado e secundário a uma reação inflamatória. A recidiva vem acompanhada de inflamação conjuntival e envolvimento corneano pronunciado. Múltiplas intervenções cirúrgicas na região límbica determinam disfunções locais severas e o crescimento de tecido fibroso que pode levar a formação do simbléfaro.

O pterígio é uma anormalidade que afeta grande número de pessoas em todo o mundo, principalmente em áreas geográficas mais próximas ao equador, tropicais e subtropicais onde o clima é mais quente e onde os raios ultra-violetas são mais intensos. Este fato, bem como a observação de maior prevalência em indivíduos que trabalham ao ar livre, acaba por estabelecer uma forte relação com a exposição a radiações actínicas, mais específicos raios UV do tipo UV-A e UV-B⁽¹⁾. De fato, a radiação UV é considerada fator indutor de dano às células germinativas límbicas, aumentando o risco de desenvolvimento de pterígio e tornando-o uma das causas mais frequentes de procura ao oftalmologista. É uma afecção de etiologia multifatorial, relacionada também a inflamações crônicas, microtraumatismos de repetição, hereditariedade, idade, exposição ao vento, areia, poeira e distúrbios imunológicos⁽²⁾.

Apresenta evolução lenta e progressiva, frequentemente associada a sintomas irritativos (ardor, sensação de corpo estranho, hiperemia) e diminuição da AV a qual pode ocorrer pela invasão do eixo visual (área pupilar) e por alterações do filme lacrimal e astigmatismo irregular induzido (podendo chegar a 3 dioptrias)⁽¹⁾.

Até o presente momento, a única conduta disponível para sua resolução completa é a remoção cirúrgica que está indicada em casos em que há prejuízo da AV, inflamações crônicas, alterações cosméticas, restrição da motilidade ocular e sintomas irritativos persistentes⁽²⁾. O alto índice de recidiva demonstrado após a excisão do pterígio levou ao desenvolvimento de diversas técnicas cirúrgicas e utilização de terapias adjuvantes⁽³⁾. Entre as técnicas empregadas para sua remoção cita-se retalho conjuntival, transplante autólogo de conjuntiva⁽⁴⁾, enxerto de mucosa oral⁽⁵⁾, ceratoplastia lamelar, ceratoplastia penetrante⁽⁴⁾, escleroceratoplastia e membrana amniótica⁽⁴⁾. A excisão com raspagem de esclera, técnica descrita por D’Obráim (1948) é o procedimento mais comum para o tratamento do pterígio. Entretanto, esta técnica é acompanhada por uma taxa de recorrência de 5% a 89%. Diferentes tratamentos adjuvantes à ressecção do pterígio têm possibilitado diminuir a taxa de recorrência, mas complicações variadas têm sido relatadas por causa dos seus usos⁽³⁾. Nosso trabalho tem o objetivo de pesquisar novas drogas que possam auxiliar na diminuição da recorrência do pterígio. Para isso verificamos a inibição do crescimento de fibroblastos de pterígio in vitro na presença de algumas drogas.

Métodos

Pacientes

Os pterígios foram retirados de 7 pacientes (3 homens e 4 mulheres), com idade entre 30 e 60 anos, após consentimento informado. Todos os pterígios eram primários sem nenhuma doença ocular associada.

Métodos

Cultura de células epiteliais do pterígio

O protocolo para o cultivo celular foi estabelecido de acordo com modificações da técnica Kria et al.⁽⁶⁾, onde imediatamente após a retirada do pterígio, este era lavado em solução balanceada de Earle’s (Materbaby, Maringá, PR, Brasil) contendo penicilina (200 micra/ml), estreptomocina (100 micra/ml) (SIGMA, St Louis, MO, USA), anfotericina B (100 micra/ml) e fungizona (5 micra/ml) (GIBCO, Grand Island, NY, USA). Os pterígios foram cortados em pedaços de aproximadamente 2x2 ou 2x3 mm e colocados em placas plásticas de 60mm contendo meio MEM “Minimal essential media” (Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte (MG), Brasil) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Nutricell, Campinas, SP, Brasil) e antibióticos na mesma concentração descrita acima. As placas foram então incubadas a 37° em incubadora umidificada contendo 5% de CO₂. O meio era trocado duas vezes por semana, sendo retirado 70% do meio e recolocado 70% de meio fresco.

Testando o efeito das drogas sobre as células

Quando houve a formação da primeira camada de células, estas foram destacadas depois da incubação em solução de tripsina – EDTA 0,25% sem Ca⁺⁺ e MG⁺⁺ (GIBCO, Grand Island, NY, USA) à temperatura ambiente por 1 minuto. Depois da tripsinização, a tripsina foi inativada por adição de MEM com 10% de soro fetal bovino e as células foram lavadas no mesmo meio, centrifugadas e ressuspensas para uma contagem primária. As células foram então adicionadas às placas de 4 buracos a uma densidade de 2x10⁴ células/ml, para serem subcultivadas. Após 2 dias de crescimento as drogas foram adicionadas às células nas seguintes concentrações: 1000 micra/ml ou 20 mg/ml: ciclofosfamida (Baxter Oncology GmbH, Frankfurt, Alemanha), 500 micra/ml ou 10 mg/ml; metotrexato (Galena Química e Farmacêutica Ltda., Campinas (SP), Brasil), 1000 micra/ml ou 20 mg/ml e mitomicina (Bristol-Myers Squibb Brasil S.A., Santo Amaro, SP, Brazil), 20 micra/m2 ou 0,4 mg/ml. As drogas foram diluídas em meio MEM com 10% de soro colocado na estufa 12 horas antes da utilização para estabilização do PH. Imediatamente após a diluição as drogas eram adicionadas às células e as placas retornavam para a estufa. As células foram observadas diariamente por 5 dias ao microscópio de contraste de fase para avaliar a proliferação celular. Foi realizado controle negativo quando nenhuma droga era adicionada. Os experimentos foram repetidos 5 vezes.

RESULTADOS

Com a utilização da mitomicina observou-se uma significativa inibição da proliferação celular. Já nas primeiras 24 horas observou-se que as células desprendiam-se da placa em quase a totalidade da extensão. Quando a ciclofosfamida era utilizada observou-se também inibição do crescimento. As células encontravam-se não aderidas à placa de cultivo em aproximadamente 50% de sua extensão após 24 horas de cultura após exposição à droga, aumentando nos dias subsequentes, atingindo quase a totalidade da extensão após 72 horas. Nenhum efeito foi observado, no entanto as células não apresentaram degeneração aparente, mesmo após 120 horas de cultivo em presença da droga. Nenhum efeito foi observado quando o metotrexato foi utilizado, mesmo após 120 horas de cultivo, as células mantiveram-se aderidas às placas e um crescimento aparente foi observado. O mesmo foi observado na placa de controle, cresci-



Figura 1: Ciclofosfamida 24h

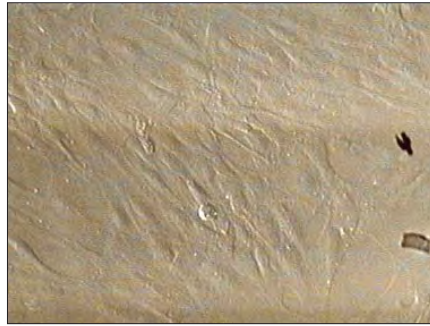


Figura 2: Metotrexato 24h



Figura 3 - Mitomicina 24hs



Figura 4: Controle 24h



Figura 5: Ciclofosfamida 72h



Figura 6 - Metotrexato 120hs

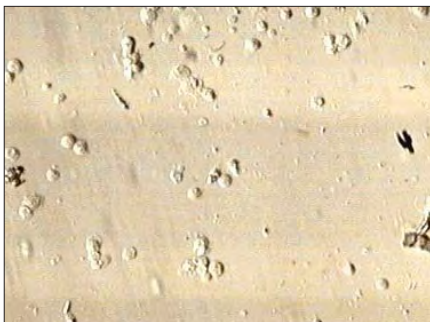


Figura 7: Ciclofosfamida 72h



Figura 8: Mitomicina 72h



Figura 9: Controle 72h

mento celular com as células aderidas às placas. O PH das placas foi medido após 24 horas e observou-se que nas placas onde a mitomicina, o metotrexato e a ciclofosfamida eram adicionadas o PH encontrava-se em torno de 7,0 (Ver figuras 1 - 9).

DISCUSSÃO

Como terapia adjuvante da excisão do pterígio a mitomicina C tem sido bastante utilizada para prevenir a recorrência deste, seja através do uso intraoperatório ou pós-operatório. Singh et al. após ressecção do pterígio pela técnica de esclera exposta e uso de colírio de mitomicina C relataram taxa de recorrência de 2,2% comparada com 88,9% dos controles tratados com placebo⁽⁷⁾. A partir daí o uso desse antimitótico popularizou-se, sendo atualmente indicado para reduzir recorrências pós-operatórias do pterígio. Entretanto sérias complicações visuais depois de seu uso preocupam muitos cirurgiões. Efeitos como irritação conjuntival e complicações como ceratite, necrose da esclera com ou sem inflamação (escleromalácia), glaucoma secundário, catarata, edema e perfuração de córnea e calcificação da esclera têm sido relatados⁽⁸⁾. A mitomicina C é

um agente “radiomimético” que pode causar uma necrose avascular similar àquela da radiação beta.

Em 1992, Rubinfeld et al. relataram 10 casos de complicações graves relacionadas ao uso de mitomicina C tópica após cirurgia de pterígio e raspagem da esclera. Essa técnica predis põe o olho a efeitos avasculares da mitomicina, que podem levar à corrosão de esclera, mas ainda assim é a técnica mais utilizada por ser a mais fácil de ser realizada⁽⁹⁾.

A busca por maior segurança no uso da mitomicina C levou ao uso de concentrações cada vez menores desta droga, que continuaram sendo eficazes na redução das recorrências. Entretanto, recentemente foi relatado um caso onde uma baixa dose (0,02%) usada por apenas 3 minutos levou à perfuração córneo-escleral⁽¹⁰⁾.

A mitomicina tem sido bastante utilizada, mas há que se tomar certos cuidados em sua utilização. A droga não deve entrar em contato com áreas desepitelizadas e nem deixar a esclera exposta após sua aplicação. A mitomicina colocada em contato com área de defeito epitelial corneano, como aquele produzido quando da remoção do pterígio, provoca retardo na sua reparação⁽¹¹⁾. Deve-se evitar excessiva cauterização da esclera e não deixar a área escleral de ressecção do pterígio exposta no final

do procedimento cirúrgico. Dano escleral devido à delaminação e à cauterização excessivas e ainda o efeito vasoclusão da mitomicina C e a instabilidade do filme lacrimal nessa área podem predispor ao afinamento e necrose escleral dessas áreas⁽¹¹⁻¹³⁾. Além disso, deve-se evitar o uso de mitomicina C em pessoas idosas e em portadores de pterígio atrofícos, quando as possibilidades de recorrência são pequenas. Não deve ser empregada em olhos secos ou com alterações da superfície ocular⁽⁹⁾.

O uso da radiação beta também tem levado a uma diminuição da taxa de recorrência para 5 a 33%, mas também está associada a sérias complicações⁽¹⁴⁾. Devido a essa insatisfação com o uso da mitomicina e outras terapias adjuvantes, resolvemos pesquisar outras drogas que pudessem auxiliar na diminuição da recorrência do pterígio. Como a recorrência desse não parece estar associada com exposição à luz ultravioleta e sim devido a uma acelerada proliferação fibroblástica, produzida pelo trauma da operação⁽¹⁵⁾, resolvemos realizar experimentos in vitro para verificar a inibição do crescimento dos fibroblastos de pterígio frente a algumas drogas escolhidas. Essas drogas são utilizadas em tratamento de neoplasias. Foram escolhidas por não serem vesicantes⁽¹⁶⁾, pois acreditamos que os efeitos indesejados da mitomicina sobre o olho sejam principalmente devido à droga ter esse efeito. As drogas vesicantes são aquelas que provocam irritação severa com formação de vesículas e destruição tecidual quando infiltradas fora do vaso sanguíneo e podem ocasionar necrose.

Os resultados da mitomicina C em inibir a proliferação dos fibroblastos de pterígio em nossos experimentos, já eram esperados, porém a ciclofosfamida também apresentou-se bastante eficaz. A ciclofosfamida pertence ao grupo das cloroetilaminas, é um agente alquilante bifuncional, não possuindo especificidade por fase alguma do ciclo celular⁽¹⁷⁾. Já a mitomicina é um antimetabólito alquilante, atua ligando-se ao DNA, acarretando ligações anômalas e quebras em sua estrutura, inibindo a mitose, a síntese proteica e levando a morte celular⁽¹⁸⁾. A ação inibitória da ciclofosfamida sobre a proliferação fibroblástica in vitro nos leva a creditar que ela possa ser usada para prevenir a recorrência do pterígio após a sua retirada. Em 1983, pela primeira vez foi descrito o uso da mitomicina C, um agente potente na inibição fibroblástica em cirurgias filtrantes, desde então vários autores comprovaram os excelentes resultados do uso intraoperatório, especialmente nos glaucomas refratários⁽¹⁹⁾. O que nos leva também a pensar no uso da ciclofosfamida para a mesma ação da mitomicina nas cirurgias filtrantes. A ciclofosfamida é um éster fosfamídico cíclico da mecloretamina, que causa o impedimento da divisão celular primariamente por ligação cruzada de cordões de DNA. Ela foi utilizada numa dosagem maior que a mitomicina C, pois as concentrações usadas nesse trabalho foram as mesmas indicadas em casos de neoplasias, sendo que nesses casos a quantidade de mitomicina é sempre bem menor que a de ciclofosfamida.

O efeito sobre a proliferação celular observado com a ciclofosfamida, não foi observado com o metotrexato, levando-nos a afirmar que nem toda droga antimitótica tenha efeito sobre o crescimento do pterígio. Resta-nos saber se a ciclofosfamida apresentará algum efeito adverso que contra indique sua utilização para evitar a recorrência do pterígio ou até mesmo para as cirurgias filtrantes. Testes em animais e posteriormente em humanos se fazem necessários para se chegar a essa conclusão.

REFERÊNCIAS

- Rossi EE, Broetto D, Grumann Júnior A. Análise dos pterígio operados no Hospital Regional de São José. *Rev Bras Oftalmol*. 2003;62(1):44-9.
- Ferraz FHS, Schellini SA, Hoyama E, Bernardes SR, Padovani CR. Pterígio e alterações da curvatura corneana. *Arq Bras Oftalmol*. 2002;65(5):533-6.
- Alves RA, Potério MB, Potério CB, Cardillo JA, José NK. Pterígio: terapêutica adjuvante. www.hospvirt.org.br
- Samahá JT, Schellini SA, Sakamoto RH, Padovani CR. Tratamento do pterígio recidivado por transplante autólogo da conjuntiva. *Arq Bras Oftalmol*. 2002;65(4):415-8.
- Fairbanks D, Vieira LA, Santos WD, Attie GCG, Gomes JAP, Freitas D. Membrana amniótica no tratamento dos afinamentos corneais e esclerais. *Arq Bras Oftalmol*. 2003;66(1):71-6.
- Kria L, Ohira A, Amemiya T. TNP-470 (a fungus-derived inhibitor of angiogenesis) reduces proliferation of cultured fibroblasts isolated from primary pterygia: a possible drug therapy for pterygia. *Curr Eye Res*. 1998;17(10):986-93.
- Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology*. 1998;95(6):813-21.
- Chen S, Noonan C. Scleral lacerations complicating primary pterygium excision. *Eye (Lond)*. 2000;14(Pt 1):100-1.
- Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology*. 1992;99(11):1647-54. Comment in *Ophthalmology*. 1993;100(7):976; author reply 977-8. *Ophthalmology*. 1992;99(11):1645-6. *Ophthalmology*. 1993;100(3):292-3. *Ophthalmology*. 1993;100(7):976-7; author reply 977-8.
- Dadeya S, Fatima S. Comeoscleral perforation after pterygium excision and intraoperative mitomycin C. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2003;34(2):146-8.
- Alves MR, Potério MB, Cardillo JA. Nova técnica cirúrgica para ressecção de pterígio em associação com o uso intra-operatório de mitomicina C. *Rev Bras Oftalmol*. 1997;56(6):441-3.
- Alves MR, Saldiva PHN, Lemos M, José NK. Efeitos do uso tópico da mitomicina C no epitélio corneano de coelhas: análise histopatológica pela morfometria. *Arq Bras Oftalmol*. 1996;59(5):431-7.
- Potério MB, Alves MR, Cardillo JA, José NK. An improved surgical technique for pterygium excision with intraoperative application of mitomycin C. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998;29(8):685-7.
- Haik GM, Ellis GS, Nowell JF. The management of pterygia, with special reference to surgery combined with beta irradiation. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1962;66:776-84.
- Cameron ME. Histology of pterygium: an electron microscopic study. *Br J Ophthalmol*. 1983;67(9):604-8.
- Goodman LS. Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 9a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; c1996.
- Arencibia DF, Vidal A, Rosario LA, Suárez YE, Delgado L. Biomodelos para la inducción de micronúcleos en células de la medula ósea por ciclofosfamida y bleomicina. *Vaccinmonitor*. 2011;20(1):28-33.
- Cronemberger S, Santos DV, Ramos LF, Oliveira ACM, Maestrini HA, Calixto N. Trabeculectomia com mitomicina C em pacientes com glaucoma congênito refratário. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(3):475-9.
- Costa VP, Vasconcellos JP, Comegno PE, José NK. O uso da mitomicina C em cirurgia combinada. *Arq Bras Oftalmol*. 1999;62(5):577-80.

Autor correspondente:

Juliana Almodin
Rua Silva Jardim, nº 359
CEP 87013-000 – Maringá (PR), Brasil
Tel: (44) 3262 2061
e-mail: juliana_almodin@hotmail.com.br

Fluência do laser e tempo de parada cirúrgica, por perda de fixação, como fatores relacionados à precisão refracional

Fluency of laser and surgical downtime, loss of fixation, as factors related to the precision refractive

Abrahão da Rocha Lucena¹, Newton Leitão de Andrade², Descartes Rolim de Lucena³, Isabela Rocha Lucena⁴, Daniela Tavares Lucena⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar a correlação da fluência e o tempo de parada transoperatória por perda de fixação, como fatores de hiper ou hipocorreções das ametropias pós-Lasik. **Métodos:** A idade variou entre 19 e 61 anos com média de $31,27 \pm 9,99$. O tempo mínimo de acompanhamento pós-operatório foi de 90 dias. Foram excluídos indivíduos com topografia corneana pré-operatória com ceratometria máxima maior que 46,5D ou presença de irregularidades; ceratometria média pós-operatória simulada menor que 36,0D; pupilas maiores que 6mm; paquimetria menor que 500 μ m; miopia maior que -8,0DE, hipermetropia maior que +5,0DE e astigmatismo maior que -4,0DC. O laser utilizado foi o Esiris Schwind com Eye-Tracking de 350Hz e *scanning spot* de 0,8 mm. O microcerátomo utilizado foi o M2 da Moria com programação de 130 μ m de espessura. **Resultados:** A acuidade visual logMAR pré-operatória com correção variou de 0,40 a 0 com média de $0,23 \pm 0,69$; a pós-operatória sem correção foi de 0,40 a 0 com média de $0,30 \pm 0,68$. A mediana foi de 0 logMAR para os dois momentos ($p=0,424$). No equivalente esférico pré e pós-operatório, notou-se uma óbvia diferença ($p<0,0001$), no pré-operatório com média de $-4,09 \pm 2,83$ e o pós com média de $-0,04 \pm 0,38$. A mediana foi de -4,75 no pré e de 0 no pós-operatório. Sessenta e nove casos (78,3%) ficaram plano $\pm 0,25$. A fluência mínima foi de 0,513 mJ/cm² e a máxima de 0,581 mJ/cm² com média de $0,545 \pm 0,01$, não se percebendo correlação ($r = -0,03266$; IC 95% -0,241 a 0,178; $p = 0,762$) entre a fluência e o equivalente esférico final (média= $-0,04 \pm 0,38$) nos olhos operados. O tempo mínimo de parada transoperatória foi de dois segundos e o máximo de 12 segundos com média de $4,90 \pm 3,47$. Fazendo-se uma correlação ($r = 0,08865$; IC 95% = -0,123 a 0,293; $p = 0,411$) entre o equivalente esférico pós-operatório e o tempo de parada transoperatória, não se percebeu diferenças. **Conclusão:** Não houve correlação entre a fluência do laser e o tempo de parada transoperatória por perda de fixação, com hiper ou hipocorreções nas ametropias pós-Lasik.

Descritores: Ceratomileuse assistida por Excimer laser in situ; Erros de refração; Acuidade visual

ABSTRACT

Objective: To evaluate the correlation of flow and stopping time intraoperative loss of attachment factors as hypertension or hipocorreções of refractive errors after Lasik. **Methods:** The age ranged between 19 and 61 years (mean= 31.27 ± 9.99). The minimum follow-up period was 90 days. Individuals with: corneal topography preoperative maximum keratometry greater than 46.5D or presence of irregularities, corneal curvature postoperative simulated smaller 36.0D, pupils more 6mm; corneal thickness smaller 500 μ m; Myopia more -8.0, hyperopia more +5.0DE and astigmatism more -4.0DC. The laser was used with Esir Schwind Eye-Tracking and 350Hz scanning spot of 0.8 mm. The microkeratome used was the Moria M2 with programming 130 μ m thick. **Results:** The visual acuity logMAR preoperative correction ranged from 0.40 to 0 (mean= 0.23 ± 0.69) and postoperative uncorrected 0.40-0 ($x = 0.30 \pm 0.68$). The Median= 0 logMAR for both time points ($p = 0.424$). For spherical equivalent before and after surgery, we found an obvious difference, with the pre (mean= -4.09 ± 2.83) and post (mean= -0.04 ± 0.38). The Median was -4.75 in the pre and zero postoperatively ($p < 0.0001$). Sixty-nine cases (78.3%) were plan ± 0.25 . Fluency minimum= 0.513 mJ/cm² and maximum= 0.581 mJ/cm² (mean= 0.545 ± 0.01), no correlation ($r = -0.03266$, 95% CI -0.241 to 0.178, $p = 0.762$) between the flow and spherical equivalent (mean = -0.04 ± 0.38) in eyes operated. The minimal downtime during surgery was 02 seconds and maximum was 12 seconds (mean= 4.90 ± 3.47). Making a correlation ($r = 0.08865$, 95% CI = -0.123 to 0.293, $p = 0.411$) between the postoperative spherical equivalent and downtime during surgery, not perceived differences. **Conclusion:** There was no correlation between the fluency of the laser during surgery and downtime due to loss of fixation with hipocorreções in hyper-or post-Lasik ametropia.

Keywords: Keratomileusis, laser in situ; Refractive errors; Visual acuity

¹Núcleo de oftalmologia e clínica Oftalmolaser, Setor catarata e refrativa – Fortaleza (CE), Brasil;

²Hospital de Olhos Leiria de Andrade, Setor de catarata e refrativa – Fortaleza (CE), Brasil;

³Médico, Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte (FMJ) - Juazeiro do Norte (CE), Brasil;

⁴Acadêmica do quinto ano da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte (FMJ) – Juazeiro do Norte (CE), Brasil;

⁵Acadêmica do quinto ano da Faculdade Christus – Fortaleza (CE), Brasil.

Trabalho realizado no Núcleo de Referência em Oftalmologia da Escola Cearense de Oftalmologia – Fortaleza (CE) Brasil. Dados coletados na Visionlaser

O autor declara não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 8/11/2011 - Aceito para publicação em: 20/01/2013

INTRODUÇÃO

O laser foi criado em 1960, ocorrendo sua primeira utilização médica na área da oftalmologia na década de sua criação⁽¹⁾. Pallikaris foi o primeiro a promover a retirada de tecido estromal corneano com excimer laser com intuito refrativo⁽²⁾.

A aplicação do excimer laser para correção da miopia, hipermetropia e astigmatismo evoluiu nos últimos anos, principalmente devido ao avanço tecnológica das máquinas.

O laser *in situ keratomileusis* (Lasik) ainda é a técnica mais utilizada, sendo indolor, de rápida recuperação, seguro e de boa precisão para o tratamento do erro refrativo⁽³⁻⁵⁾. A integridade epitelial na região central da córnea leva a uma reação cicatricial mais branda. A resposta cicatricial desencadeada pela aplicação do laser e confecção do flap tem valor importante na segurança e eficácia do procedimento. No entanto, esse é um evento notadamente complexo⁽⁶⁾.

A literatura demonstra grande estabilidade clínica na refração pós-operatória a partir do 3º mês de cirurgia⁽⁷⁻⁹⁾. Mas será que fatores transoperatórios como variações diárias na fluência e tempo de paradas durante a aplicação do laser, por perda de fixação, influenciam no resultado refrativo final?

O objetivo desse estudo foi avaliar a correlação entre as variações de fluência do laser e o tempo de parada transoperatória por perda de fixação, como fatores de hiper ou hipocorreções em ametropias pós-Lasik.

MÉTODOS

Avaliou-se uma série de casos, através da revisão dos prontuários de 83 indivíduos em um serviço de referência da cidade de Fortaleza (CE) no ano de 2009, para verificar a precisão refrativa do Excimer laser na correção da miopia, hipermetropia e astigmatismo.

Este estudo foi realizado com aprovação prévia do protocolo pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Integrada do Ceará (Of. No. 214/10).

Dos 83 prontuários, 47 (56,6%) foram considerados adequados para cumprir os objetivos da pesquisa. Observaram-se dados como sexo, idade, equivalente esférico (EE) e acuidade visual (AV) pré e pós-operatória, a paquimetria e a topografia corneana pré-operatória, fluência do laser (mJ / cm²) e o tempo de parada transoperatório por perda de fixação.

Nos 47 prontuários avaliou-se 88 olhos, sendo trinta e um (65,9%) do sexo feminino e 16 (34,1%) masculino. A idade variou entre 19 e 61 anos com mediana de 29 anos.

A refração pré-operatória considerada foi a sob ciclopeia com uma estabilização refracional há pelo menos três anos. Avaliou-se a refração após 90 dias de cirurgia.

Como critério de exclusão à cirurgia considerou-se: a) topografia corneana pré-operatória, demonstrando ceratometria máxima maior que 46,5D ou presença de áreas de irregularidades; b) ceratometria média pós-operatória simulada menor que 36,0 dioptrias; c) pupilas maiores que 6mm; d) Paquimetria menor do que 500 µm; e) miopia maior que -8,0, hipermetropia maior +5,0 e astigmatismo maior que -4,0, f) Olhos que durante a perda na fixação tiveram necessidade de enxugar o leito estromal.

O laser utilizado foi o Esiris Schwind com *Eye-Tracking* de 350Hz e *scanning spot* de 0,8 mm. Para o funcionamento do laser dentro dos padrões de precisão desejado a fluência considerada adequada foi de 0,555nn, podendo variar de 0,495 a 0,605. Para confeccionar o flap utilizou-se o microcerátomo M2 da Moria com programação de 130µm de espessura. Para miopia, e na sua associação com astigmatismo, utilizou-se zona óptica de 6 mm

Quadro 1

Nomograma de correção de ametropias para Esiris Schwind

Hipermetropia	Grau real x 30,0%
Astigmatismo	Grau real x 25,0%
-1,00 a -2,00	Grau real x 20,0%
-2,25 a -3,00	Grau real x 15,0%
-3,25 a -4,00	Grau real x 10,0%
-4,25 a -5,00	Grau real x 5%
-5,25 a -6,00	Grau real
-6,25 a -7,00	Grau real x -5,0%
-7,25 a -8,00	Grau real x -10,0%
-8,25 a -9,00	Grau real x -20,0%

com transição de 1,25 (zona total para ablação de 8,5mm). Na hipermetropia, e na sua associação com astigmatismo, foi utilizada a zona óptica de 6,25 mm com zona de transição de 1 mm (total de 8,25 mm).

A cirurgia foi realizada por um só médico que utilizou os mesmos critérios transoperatórios em todos os olhos. Após aposição do blefarostato realizavam-se quatro marcações da superfície corneana com violeta de genciana, uma inferior, uma lateral e duas superiores. Após a confecção do flap (pedículo medial) procedia-se a limpeza do fundo de saco superior e inferior com uma esponja de merocel para retirada do excesso de líquido, para em seguida realizar o seu levantamento. Após o levantamento do flap o leito estromal era seco com a passagem de uma esponja de merocel por uma única vez e em seguida o laser era aplicado. Após isso o flap era reposto, realizava-se a limpeza da interface utilizando uma cânula apropriada montada em uma seringa de 5ml com soro ringer lactato. Finalizando, a margem do flap era seca com uma esponja de merocel para então ser colocado uma lente de contato protetora que era retirada no dia seguinte.

Na correção das ametropias foi desenvolvido um nomograma local (Quadro 1) baseado inicialmente em outros nomogramas já existentes com mesmo aparelho em outras regiões do Brasil. Quando houve associação de astigmatismo com grau esférico, efetuou-se uma correção do efeito de hipermetropização do astigmatismo em 30,0%.

Mesmo com a literatura não demonstrando alterações significativas da paquimetria com a idade^(10,11), consequentemente manutenção da hidratação estromal, foi retirado 0,75 nos maiores de 40 anos, no final do cálculo para miopia e hipermetropia por ser observado hipercorreção no aperfeiçoamento do nomograma.

No pós-operatório foi utilizado um colírio de antibiótico (quinolona de quarta geração) associado à prednisolona 1,0%. A lágrima artificial era prescrita apenas em situações de sensação de corpo estranho ou ressecamento pós-operatório.

Os dados foram avaliados no SPSS versão 15.0. Para verificar normalidade na distribuição dos dados contínuos foi utilizado o teste de Shapiro-wilk. Nos dados contínuos com distribuição não normal utilizou-se o teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas. A correlação bivariada foi utilizada para verificar associação entre as variáveis contínuas. O índice de significância (p) considerado foi de 0,05.

RESULTADOS

O tempo mínimo de acompanhamento pós-operatório foi de 90 dias e o máximo 402 (Mediana= 143 dias). A paquimetria mínima pré-operatória foi de 500µm e máxima de 629µm (Média= 547,23 ± 30,91). Quanto à ceratometria média pré-opera-

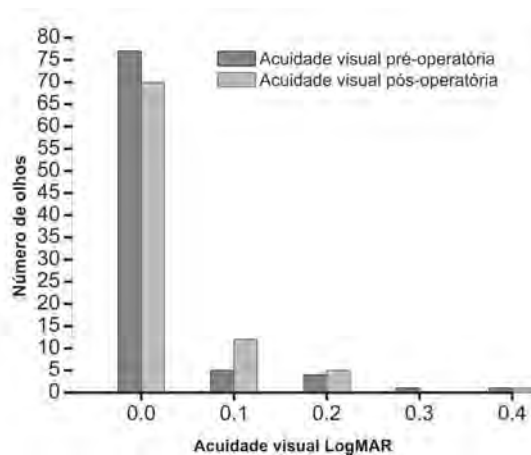


Figura 1: Acuidade visual logMAR pré e pós-operatória em olhos submetidos à Lasik

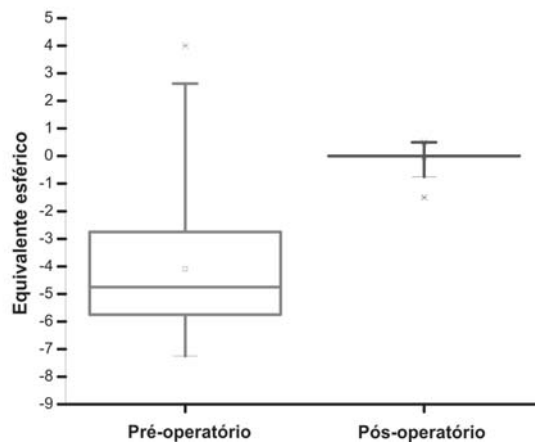


Figura 2: Equivalente esférico pré e pós-operatório de indivíduos submetidos à Lasik

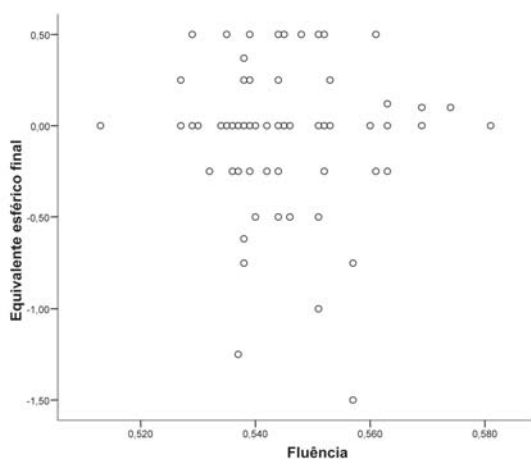


Figura 3: Fluência do Excimer laser (mJ / cm^2) Isiris Schwind *versus* equivalente esférico (EE) final, aplicação por olho

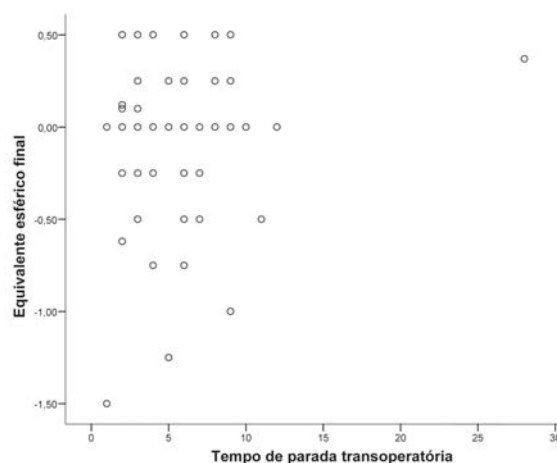


Figura 4: Correlação entre tempo de parada cirúrgica por perda de fixação do indivíduo e equivalente esférico (EE) final por olho

tória, observou-se mínima de 40,0D e máxima de 45,0D (Média= $42,74 \text{ D} \pm 1,25$).

A AV logMAR pré-operatória com correção variou de 0,40 a 0 com média de $0,23 \pm 0,69$. A pós-operatória variou de 0,40 a 0 com média de $0,30 \pm 0,68$ (Figura 1). A mediana foi de 0 logMAR para os dois momentos, não sendo notada diferenças estatisticamente significativa ($p=0,424$).

Quanto ao EE pré e pós operatório, notou-se uma óbvia diferença entre os dois momentos ($p < 0,0001$), com média pré-operatória de $-4,09 \pm 2,83$ e pós de $-0,04 \pm 0,38$ (Figura 2). No pós-operatório observando o EE, três (3,4%) casos apresentaram hipocorreção entre -1,50 e -1,00, sete (7,9%) entre -0,75 e -0,50 e nove (10,2%) com +0,50. O restante, 69 (78,3%) casos, ficou plano $\pm 0,25$.

A fluência mínima observada foi de $0,513 \text{ mJ/cm}^2$ e a máxima de $0,581 \text{ mJ/cm}^2$ (Média= $0,545 \pm 0,012$). Observando a figura 3 não se percebe correlação ($r = -0,03266$; IC 95% -0,241 a 0,178; $p = 0,762$) entre a fluência apresentada e o EE final (Média= $-0,04 \pm 0,38$) nos olhos operados.

O tempo mínimo de parada transoperatória, por perda de fixação, foi de dois segundos e o máximo de 12 segundos (Mediana= 4,0 segundos). Não se percebeu correlação ($r = 0,08865$; IC 95% = -0,123 a 0,293; $p = 0,411$) entre o EE pós-operatório e o tempo de parada transoperatória (Figura 4).

DISCUSSÃO

A literatura relata estabilização refracional após cirurgia refrativa depois de 90 dias^(7,12,13,14). No presente estudo o tempo mínimo de acompanhamento foi de 90 dias e o máximo 402 (mediana= 142 dias), não sendo percebida regressão no tratamento até então, mesmo nos casos da hipermetropia. As hipocorreções acontecidas (23,9%) foram percebidas desde os primeiros dias de pós-operatório, não sendo consideradas como efeitos de regressão.

Quanto à perda de linhas de visão a literatura mostra ser mais frequente nos míopes com graus moderados e altos^(7,12). Mesmo com a presença de mecanismo de centralização (eye tracking)⁽¹⁵⁾ pode ocorrer pequenas descentrações na aplicação, favorecendo a perda de linhas visuais. As descentrações podem acontecer em até 6,5% dos casos^(4,7,12), podendo induzir astigmatismo irregular⁽¹⁶⁾. A experiência do cirurgião e a colaboração do paciente contribuem para evitar descentrações⁽¹⁸⁾. Nesse trabalho, apesar de não se encontrar diferenças estatísticas entre AV pré-operatória com correção e pós-operatória sem correção ($p=0,483$), percebe-se uma tendência na diminuição da AV pós-operatória: 87,5% dos olhos apresentavam AV com correção de 0 LogMAR no pré, comparados com 79,5% no pós, sendo mais frequente nos olhos hipermetropes (6,4%). Outro

fator que colaborou para a perda de linhas de visão foram as estrias, presentes de forma leve em 3,0% dos olhos operados.

Houve também, como em outros trabalhos^(18,19), ganho de uma linha de visão em 11,5% dos olhos, em relação à AV com correção pré-operatório. O achado aconteceu mais nos míopes, sem privilegiar magnitude de grau. A evolução das máquinas para aplicação do laser tem avançado muito nos últimos anos, assim como o aperfeiçoamento do tamanho ideal do spot. Esse último vem diminuindo de tamanho, aumentando a precisão e tornando-se importante também na melhora da qualidade visual.

Mesmo com a notada precisão dos aparelhos de laser, a possibilidade de hipo ou hipercorreções devem ser esclarecidas aos possíveis candidatos. Apesar da irreversibilidade, pequenos ajustes podem ser feito, após o terceiro mês de pós-operatório, levantando-se o disco corneano e realizando a foto-ablação^(7,20,21). Nesse trabalho, como na literatura^(7,12,13,18,19), nota-se boa precisão para correção de qualquer tipo e magnitude de ametropias, desde que se faça o ajuste pelo nomograma (Quadro 1). Comparando-se o equivalente esférico pré e pós-operatório, nota-se óbvia diferença entre os dois momentos ($p = 0,000$), com média pré-operatória de -4,09 e pós-operatória de -0,04.

A fluência do laser reflete a quantidade de energia por área em um único pulso, havendo uma relação direta com a quantidade de tecido estromal ablado⁽²²⁾. Se a fluência for acima do padrão preconizado acontecerá hipercorreção, caso contrário a hipocorreção é esperada. Nesse estudo, apesar das oscilações diárias observadas (mínima de 0,513 e máxima de 0,581 mJ/cm²), não se percebeu correlação ($r = -0,03266$; IC 95% -0,241 a 0,178; $p = 0,762$) entre a fluência apresentada e o EE final dos olhos operados (Figura 3).

O estroma da córnea hidratado apresenta lamelas mais distantes, com absorção de água pelas proteoglicanas constituintes. Tal rearranjo, com modificação intrínseca da matriz extracelular, pode alterar a taxa de ablação corneana, perdendo-se energia com destruição de água. A desidratação por outro lado, deve compactar mais as lamelas, podendo potencializar o tratamento⁽²³⁾. Sendo assim, as paradas transoperatórias, por perda de fixação do indivíduo, com maior exposição do leito estromal ao ambiente levaria a um ressecamento e consequente hipercorreções. Nesse estudo o tempo mínimo de parada foi de dois segundos e o máximo de 12 segundos. Segundo figura 4, não há uma correlação ($r = 0,08865$; IC 95% = -0,123 a 0,293; $p = 0,411$) entre o tempo de parada transoperatória e o EE.

Esse estudo envolveu somente uma marca específica de laser e os resultados devem restringir-se ao modelo estudado.

CONCLUSÃO

Não houve correlações entre as variações de fluência do laser e o tempo de parada transoperatória, por perda de fixação, com hiper ou hipocorreções das ametropias pós-Lasik.

Agradecimentos: Dr. André Messias (USP- FMRP)

REFERÊNCIAS

1. Maiman TH. Simulated optical radiation in ruby. *Nature*. 1960;187(4736):493-4.
2. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschok O, Georgiadis A. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med*. 1990;10(5):463-8.
3. McDonnell PJ. Refractive surgery. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(11):1257-60.
4. Kwitko S, Marinho D, Raskin R, Sprinz S, Rabin M, Rymer S, et al. Lasik para correção de miopia, astigmatismos e hipermetropia. *Arq Bras Oftalmol*. 2000;63(1):9-18.
5. Condon PI, Mulhern M, Fulcher T, Foley-Nolan A, O'Keefe M. Laser intrastromal keratomileusis for high myopia and myopic astigmatism. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(3):199-206.

6. Vieira Netto M, Ambrósio Jr R, Chalita MR, Krueger RR, Wilson SE. Resposta cicatricial corneana em diferentes modalidades de cirurgia refrativa. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(1):140-9.
7. Pérez-Santoja JJ, Bellot J, Claramonte P, Ismail MM, Alió JL. Laser in situ keratomileusis to correct high myopia. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23(3):372-85.
8. Marinho A, Pinto MC, Pinto R, Vaz F, Neves MC. LASIK for high myopia: one year experience. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27(5 Suppl):S517-20.
9. Helmy SA, Salah A, Badawy TT, Sidky AN. Photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia between 6.00 and 10.00 diopters. *J Refract Surg*. 1996;12(3):417-21.
10. Leoratti MC, Zampar HV, Costa C, Campos M. Study of ocular aberrations and aging. In: *Refractive Surgery Subspecialty Day*. 2006. Las Vegas, USA: American Academy of Ophthalmology; 2006.
11. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Müller A, Oblak E, Button NF. Central corneal thickness in European (white) individuals, especially children and the elderly, and assessment of its possible importance in clinical measures of intra-ocular pressure. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2002;22(6):491-504.
12. Tsai RJ. Laser in situ keratomileusis for myopia of -2 to -25 diopters. *J Refract Surg*. 1997;13(5 Suppl):S427-9.
13. Ojeimi G, Waked N. Laser in situ keratomileusis for hyperopia. *J Refract Surg*. 1997;13(5 Suppl):S432-3.
14. Nunes LM, Francesconi CM, Campos M, Schor P. Resultados a curto prazo de ceratômia lamelar pediculada (LASIK) para correção de hipermetropia com o sistema Ladar Vision de excimer laser. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(1):59-64.
15. Salz JJ, Stevens CA; LADARVision LASIK Hyperopia Study Group. LASIK correction of spherical hyperopia, hyperopic astigmatism, and mixed astigmatism with the LADARVision excimer laser system. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1647-56; discussion 1657-8. Comment in *Ophthalmology*. 2003;110(12):2432-3; author reply 2433.
16. McDonald MB, Carr JD, Frantz JM, Kozarsky AM, Maguen E, Nesburn AB, et al. Laser in situ keratomileusis for myopia up to -11 diopters with up to -5 diopters of astigmatism with the summit autonomous LADARVision excimer laser system. *Ophthalmology*. 2001;108(2):309-16.
17. Tsai YY, Lin JM. Ablation centration after active eye-tracker-assisted photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26(1):28-34.
18. Hersh PS, Brint SF, Maloney RK, Durrie DS, Gordon M, Michelson MA, et al. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia. A randomized prospective study. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1512-22, discussion 1522-3. Comment in *Ophthalmology*. 1998;105(8):1357-8. Comment on *Ophthalmology*. 1998;105(8):1357-8.
19. Bas AM, Onnis R. Excimer laser in situ keratomileusis for myopia. *J Refract Surg*. 1995;11(3 Suppl):S229-33.
20. Knorz MC, Wiesinger B, Liermann A, Seiberth V, Liesenheff H. Laser in situ keratomileusis for moderate and high myopia and myopic astigmatism. *Ophthalmology*. 1998;105(5):932-40.
21. Martinez E, John ME. The Martinez enhancement technique for correcting residual myopia following laser assisted in situ keratomileusis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27(5 Suppl):S512-6.
22. Rodrigues PD, Dimantas M, Chamon W. Lasers em cirurgia refrativa: aspectos básicos do excimer laser. In: Alves MR, Chamon W, Nosé W, editores. *Cirurgia refrativa*. Rio de Janeiro: Cultura médica; 2003. p. 67.
23. Suzuki CK, Mori ES, Allermann N, Schor P, Campos M, Chamon W. Ceratetomia fotorrefrativa associada à ceratetomia lamelar pediculada (LASIK) para correção de miopias, com ou sem secagem do estroma. *Arq Bras Oftalmol*. 2000;63(6):449-53.

Autor correspondente:

Abraão da Rocha Lucena
Av. Santos Dumont, nº 5.753 - Torre Saúde - 15º andar
Complexo São Mateus - Papicu
CEP 60822-131 - Fortaleza (CE), Brasil
E-mail: abrahaorlucena@gmail.com

Asymptomatic ocular sarcoidosis

Sarcoidose ocular assintomática

Luiz Guilherme Azevedo de Freitas¹, Luiz Alexandre Rassi Gabriel², David Leonardo Cruvinel Isaac³, Clovis Arcoverde de Freitas⁴, Marcos Pereira de Ávila⁵

ABSTRACT

Sarcoidosis is an idiopathic systemic granulomatous disease. It commonly affects the skin, lungs, kidneys, and central nervous system. In the eyes it primarily affects the uveal tract, conjunctiva, lacrimal glands and optic nerve. Here in we describe the case of a patient with systemic sarcoidosis and asymptomatic eye inflammation.

Keywords: Sarcoidosis; Eye infections; Retinal vasculitis; Retina; Fluorescein angiography; Case reports

RESUMO

Sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica idiopática. Afeta comumente pele, pulmões, rins e sistema nervoso central. Nos olhos afeta primariamente a úvea, conjuntiva, glândulas lacrimais e nervo óptico. Descrevemos o caso de um paciente portador de sarcoidose sistêmica com acometimento ocular assintomático.

Descritores: Sarcoidose; Infecções oculares; Vasculite retiniana; Retina; Angiografia fluoresceínica; Relatos de casos

¹Fellowship of the Department of Retina and Vitreous, Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brazil;

²Ophthalmologist and Professor and head of the Department of Eye Genetics, Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brazil;

³Ophthalmologist and Professor and head of the Department of Retina and Vitreous, Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brazil;

⁴Fellowship of the Department of Uveitis of The São Geraldo Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brazil;

⁵Chairman of Ophthalmology; Head of the Department of Ophthalmology Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brazil.

Study carried out at the Department of Ophthalmology, Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brazil

The authors declare no conflicts of interest

Recebido para publicação em: 6/4/2011 - Aceito para publicação em: 26/6/2011

INTRODUCTION

Sarcoidosis is an idiopathic systemic granulomatous disease⁽¹⁾. Sarcoidosis is an ubiquitous disease, although not uniform, presenting heterogenous incidence and prevalence rates. Its annual incidence is higher in Sweden and Norway. In Brazil, a prevalence below 10/100,000 persons is estimated⁽²⁾. Papers show that the disease is more commonly seen among young adults in their third to fourth decade of life^(3,4).

Eye involvement happens in 25 to 50% of patients presenting systemic sarcoidosis⁽⁵⁾. The retinal features are: vasculitis with vascular sheathing, nodular granulomatous phlebitis with a candle wax dripping pattern⁽⁶⁾, granulomatous chorioretinitis, and papilledema usually related to simultaneous central nervous system involvement, which may occur in the absence of additional eye inflammation.

Currently there is no curative treatment available for sarcoidosis. Immunosupresants, and/or immunomodulators may be used to control the disease. Corticosteroids are the first-line therapy in the majority of cases. For instance, when eyes or lungs are involved glucocorticoids are indicated⁽⁷⁾.

Case report

A 46-year old white male, from the city of Goiania in the center of Brazil was referred by the infectologist for ophthalmological evaluation because of a prior diagnosis of systemic sarcoidosis.

The patient was being followed up since January of 2010 in the Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG) when he was admitted the emergency room with fever and joint pain complaints. Besides being treated by the infectologist and ophthalmologist, he has concomitantly being followed by the rheumatology, and hematology departments due to his additional systemic findings.

Abdominal computed tomography performed in may/2010 showed mild to moderate homogenous hepatosplenomegaly, small cortical cysts, and presence of cortical scar in the left kidney. The chest X-ray, performed in june of 2010, exhibited bilateral hilar lymphadenopathy. Hystopathological analysis of the lung biopsy, made in august of 2010 revealed: granulomatous chronic inflammatory reaction making it impossible to rule out

sarcoidosis. We could also appreciate leucocytosis (60,000) with left deviation, and thrombocytosis (507,000).

The patient did not have ocular complaints in his first ophthalmological evaluation, and denied high blood pressure and diabetes mellitus.

At the eye examination, his best corrected visual acuity (BCVA) was 20/20 on both eyes (OU). Biomicroscopic evaluation was unremarkable. His eye fundus showed normal optic nerves, mild venular dilation, and normal macula OU.

Fluorescent angiography revealed leakage and venous staining suggesting periphlebitis OU, which were compatible with ocular sarcoidosis (Figure 1).

According to the presented case the patient was oriented to maintain the multidisciplinary follow up.

In his follow up visit, 90 days past his first visit, his BCVA was 20/20 OU, as well as unremarkable biomicroscopy and funduscopy OU. Fluorescent angiography was also normal OU (Figure 2).

The patient was advised to keep regular ophthalmic evaluations every six months and, in the case of any unexpected visual alteration, to come back immediately.

DISCUSSION

The prevalence of sarcoidosis in Brazil was estimated in 10/100,000 persons, which is quite uncommon when compared with other countries that can show a prevalence twice as high, and also with an increased incidence in afro-descendants.

Brazil, due to its mixed population, cannot consider for its own population, epidemiologic studies performed by countries that show homogenous ethnic populations. In this case report, we are righteously describing one example of this situation: a patient with white skin, but not necessarily Caucasian.

On the other hand, it is important to highlight that in Caucasian countries like Norway and Sweden, the incidence is almost three times higher than in Brazil. This fact may find an answer in a poorly organized national public health system, that may underestimate the real Brazilian prevalence and incidence of sarcoidosis.

The ocular sarcoidosis can show low vision, floaters, pain, and photophobia, which are usually brought up by anterior

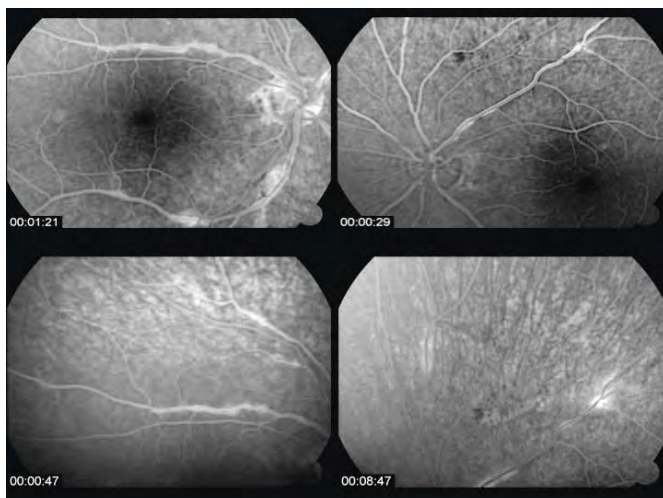


Figure 1: Leakage and venous staining suggesting periphlebitis

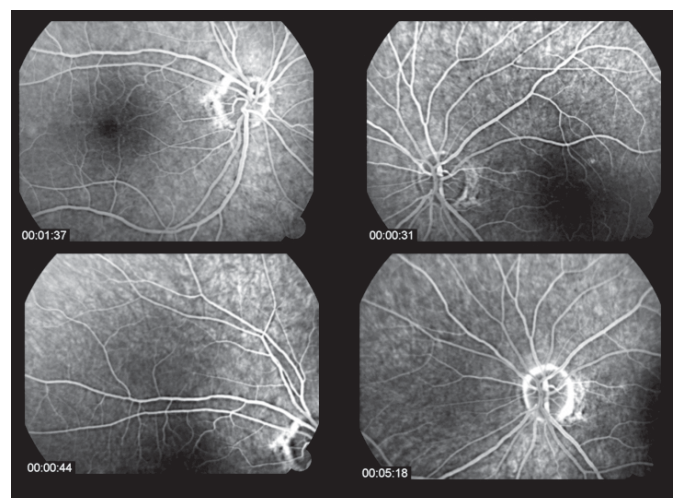


Figure 2: Fluorescent angiography after treatment

uveitis. The posterior segment inflammation is restricted to one third of the sarcoidosis patients, that present retinal vasculitis and granulomatous periphlebitis⁽⁸⁾.

Herein, the patient has not shown any findings in the anterior segment, like keratic precipitates, synechiae, or iris nodules, anterior or intermediate uveitis. He has not showed low visual acuity or eye pain as well. The evolution of this ocular sarcoidosis was restricted to the posterior segment, presenting solely as retinal periphlebitis OU, constituting an atypical case.

The diagnosis of ocular sarcoidosis can become tricky because its features may resemble closely those from other causes. It is important to put together a multidisciplinary medical evaluation and a proper laboratory investigation in order to reach the precise diagnosis. Ophthalmologists have an important task in the diagnosis of sarcoidosis, since the eyes are affected in the beginning of the disease in up to 50% of cases⁽⁵⁾, and not always the patient shows eye abnormalities as his first sign.

CONCLUSION

Ocular sarcoidosis may be underdiagnosed when asymptomatic. It is very well known that patients with extra-ocular sarcoidosis may have concomitantly the ocular form in 50% of cases which may be missed due to the absence of an ocular fundus examination. The ophthalmologic evaluation of a patient with sarcoidosis is, therefore, indispensable.

REFERENCES

1. Daldon PEC, Arruda LHF. Granulomas não-infecciosos: sarcoidose. *An Bras Dermatol*. 2007;82(6):559-71.
2. Bethlem NM. Epidemiology of sarcoidosis in Brazil. *Sarcoidosis*. 1985;2:162.
3. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:46. Review.
4. Stanbury RM, Graham EM, Murray PI. Sarcoidosis. *Int Ophthalmol Clin*. 1995;35(3):123-37.
5. Karma A, Huhti E, Poukkula A. Course and outcome of ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*. 1988;106(4):467-72.
6. Chee SP. Retinal vasculitis associated with systemic disease. *Ophthalmol Clin North Am*. 1998;11(4):657-67.
7. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):627-36.
8. Bonfioli AA, Damico FM, Curi AL, Orefice F. Intermediate uveitis. *Semin Ophthalmol*. 2005;20(3):147-54. Review.

Corresponding author:

Luiz Guilherme Azevedo de Freitas
Av. T-2 nº 401 - Setor Bueno
CEP 74210-010 - Goiânia (GO), Brazil
Tel: (62) 3252-5566 - Fax (62) 3252-5500
E-mail: luizgfreitas@gmail.com

Intravitreal ranibizumab as adjuvant treatment for neovascular glaucoma

Ranibizumabe intravítreo como tratamento adjuvante para glaucoma neovascular

Flavia Gazze Ticley¹, Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira¹, Enzo Augusto Medeiros Fulco¹, José Paulo Cabral de Vasconcelos¹

ABSTRACT

The purpose of this study was to describe a prospective case series of 5 eyes treated with intravitreal ranibizumab injection for neovascular glaucoma (NVG). Five patients with clinically uncontrolled NVG secondary to proliferative diabetic retinopathy (4 patients) and central retinal vein occlusion (1 patient), non-responsive to maximal tolerable medication and panretinal photocoagulation, received intravitreal ranibizumab injection (0.5 mg). Patients were seen at 1st, 3rd and 7th day after the ranibizumab injection and when it was necessary. Success was defined as intraocular pressure (IOP) < 21 mmHg, with or without medication. Those with persistent IOP > 21 , despite maximal tolerable medication, underwent trabeculectomy with 0.5mg/ml mitomycin C (MMC) for 1 minute. Failure was defined as IOP > 21 mmHg, phthisis bulbi, loss of light perception or additional glaucoma surgery. The primary outcome was 6-month IOP control. Mean IOP before the ranibizumab injection was 37 mmHg (7 mmHg SD). Two out of five eyes underwent only ranibizumab injection, having an IOP control after the procedure. Three patients were submitted to trabeculectomy with MMC on the 7th day after the injection. At 6-month follow-up, the mean IOP was 12mmHg (3 mmHg SD). All eyes showed regression of rubeosis iridis and IOP control. Visual acuity improved in 2 eyes worsened in 1 eye, and remained stable in 2 eyes. These data suggest that intravitreal ranibizumab injection may be a useful tool in the treatment of NVG.

Keywords: Neovascular, glaucoma/drug therapy; Chemotherapy, adjuvant; Intraocular pressure; Intravitreal injections; Antibodies, monoclonal/therapeutic use; Case reports

RESUMO

O objetivo deste estudo foi descrever uma série de casos prospectivos de 5 olhos tratados com ranibizumabe intravítreo para glaucoma neovascular (GNV). Cinco pacientes com GNV refratário, secundário a retinopatia diabética proliferativa (4 pacientes) e oclusão de veia central da retina (1 paciente), não responsivos a terapia medicamentosa máxima tolerada e panfotocoagulação da retina, receberam ranibizumabe intravítreo (0,5 mg). Os pacientes foram vistos no 1º, 3º e 7º dia após a aplicação e conforme necessário. O sucesso foi definido como pressão intraocular (PIO) < 21 mmHg, com ou sem uso de medicação antiglaucomatosa. Aqueles com PIO > 21 mmHg, apesar da medicação máxima tolerada, foram submetidos à trabeculectomia com mitomicina C (MMC) 0,5mg/mL por 1 minuto. Falência foi definida como PIO > 21 mmHg, phthisis bulbi, perda da percepção de luz ou necessidade de cirurgia antiglaucomatosa adicional. O resultado primário avaliado foi o controle da PIO após 6 meses do procedimento. A PIO média antes da injeção era de 37 mmHg (DP=7 mmHg). Dois pacientes foram submetidos somente a injeção intravítrea de ranibizumabe, obtendo controle da PIO após o procedimento. Três pacientes foram submetidos à trabeculectomia com MMC no 7º dia após a injeção. Após 6 meses de seguimento, a PIO média era de 12 mmHg (DP=3 mmHg). Todos os olhos mostraram regressão da rubeosis iriana e controle da PIO. A acuidade visual melhorou em 2 olhos, piorou em 1 olho e permaneceu estável em 2 olhos. Estas informações sugerem que a injeção intravítrea de ranibizumabe pode ser uma ferramenta útil no tratamento do GNV.

Descritores: Glaucoma neovascular/quimioterapia; Quimioterapia adjuvante; Pressão intraocular; Injeções intravítreas; Anticorpos monoclonais/uso terapêutico; Relatos de casos

1.Department of Ophthalmology, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

Study carried out at department of Ophthalmology, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

The authors declare no conflicts of interest

Recebido para publicação em: 5/10/2011 - Aceito para publicação em: 12/1/2012

INTRODUCTION

Neovascular glaucoma (NVG) is a severe form of glaucoma characterized by rubeosis iridis and intraocular pressure (IOP) elevation. Hypoxic disease of the retina such as diabetic retinopathy and occlusion of major retinal vessels account for more than one half of this glaucoma. Once retinal hypoxia is established the natural history of neovascular glaucoma can be divided in four stages: prerubeosis stage, preglaucoma stage, open-angle glaucoma stage, and angle-closure glaucoma stage.⁽¹⁾

Panretinal photocoagulation has been shown to significantly reduce or eliminate anterior neovascularization and may reverse IOP elevation in the open-angle glaucoma stage. When the IOP begins to rise, medical therapy is required to control the pressure during the open-angle glaucoma stage. The mainstays of the therapy at this stage are drugs that reduce aqueous production such as carbonic anhydrase inhibitors, topical beta-blockers and alpha agonists. Although surgical intervention is often necessary, trabeculectomy alone and other shunt-tube drainage procedures for NVG are challenging because new vessels tend to recur, bleed easily, are always associated with postoperative inflammation and have higher rate of failure to control IOP.⁽²⁾ Recent case series have demonstrated a role for bevacizumab in reducing rubeosis iridis and as an adjunct treatment for NVG.⁽²⁻⁴⁾

Intravitreal ranibizumab is the standard of care for the treatment of exudative macular degeneration. This pharmacologic agent, which selectively inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF), might be an important adjunctive therapy in the management of NVG by causing rapid and consistent regression of neovascularization in the anterior segment.

The purpose of this study is to describe a prospective case series of five eyes treated with intravitreal ranibizumab injection for NVG.

Cases report

A total of 5 patients with clinically uncontrolled NVG, secondary to proliferative diabetic retinopathy (PDR) (4 patients) and central retinal vein occlusion (CRVO) (1 patient), non-responsive to maximal tolerable medication and panretinal photocoagulation, received intravitreal ranibizumab (0.5 mg) injection via the pars plana and if necessary were scheduled for

Table 1

Clinical data of cases of intravitreal ranibizumab injection as adjuvant treatment for neovascular glaucoma

Patient number	1	2	3	4	5
Age (years)	50	42	57	56	61
Diagnosis	PDR	PDR	CRVO	PDR	PDR
Pre-injection IOP (mmHg)	48	32	28	40	38
Pre-injection BCVA	HM	20/200	HM	HM	CF
Trabeculectomy	Yes	No	Yes	Yes	No
6-month IOP (mmHg)	13	15	9	16	10
6-month BCVA	CF	CF	HM	HM	20/400
6-month number of antiglaucoma medications	0	2	0	1	1

IOP – intraocular pressure; BCVA – best corrected visual acuity; CF – count fingers at 1 meter; HM – hand movements; PDR – proliferative diabetic retinopathy; CRVO – central retinal vein occlusion

trabeculectomy, at University of Campinas - Brazil. Ethics committee approval was obtained and all participants gave informed consent.

We excluded patients with cloudy media, previous surgery on the superior conjunctiva, history of uveitis, infectious retinopathy, retinal detachment, hemoglobinopathy, trauma or previous vitreoretinal surgery.

After discussing treatment options and obtaining informed consent, a single injection of intravitreal ranibizumab (0.5 mg) was administered (Figure 1). Patients were seen on 1st, 3rd and 7th day after the ranibizumab injection and when it was necessary. Success was defined as IOP \geq 21mmHg with or without medication. Those with persistent IOP $>$ 21, despite maximal tolerable medication, underwent trabeculectomy with 0.5mg/ml mitomycin C (MMC) for one minute. Failure was defined as IOP $>$ 21 mmHg, phthisis bulbi, loss of light perception or additional glaucoma surgery. The primary outcome was 6-month IOP control.

All patients were on the open-angle glaucoma stage. Mean IOP before the injection was 37 mmHg (7 mmHg SD). Two of them underwent only intravitreal ranibizumab injection, having an IOP control after the procedure with 2 anti-glaucoma medications. Three patients were submitted to trabeculectomy with MMC on the 7th day after the injection. At 6-month follow-up, the mean IOP was 12mmHg (3 mmHg SD). Other outcome

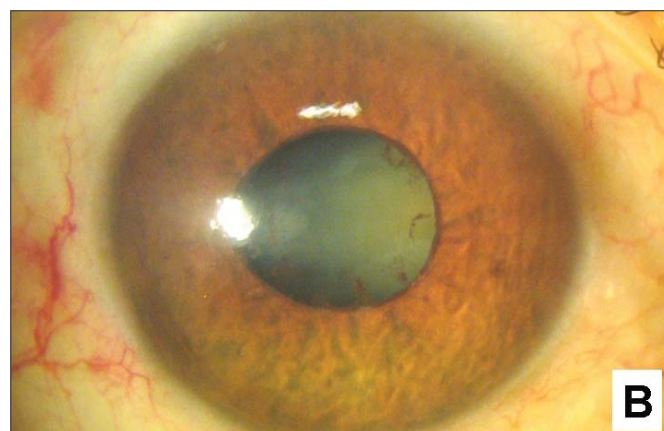
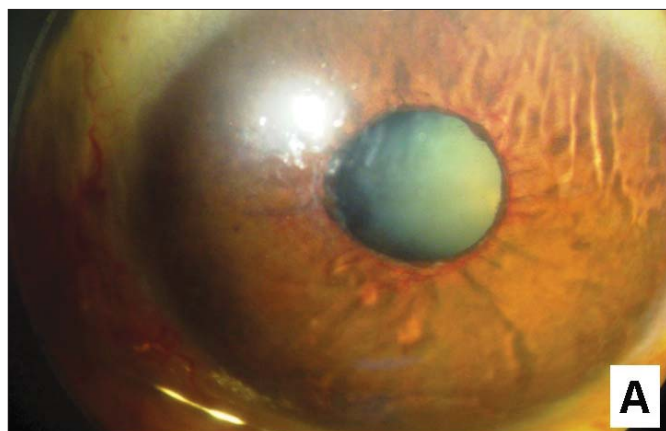


Figure 1: (A) Right eye of a 56-year-old male with neovascular glaucoma secondary to proliferative diabetic retinopathy; (B) Three-day follow-up of the same eye after intravitreal ranibizumab injection; note the rubeosis iridis regression

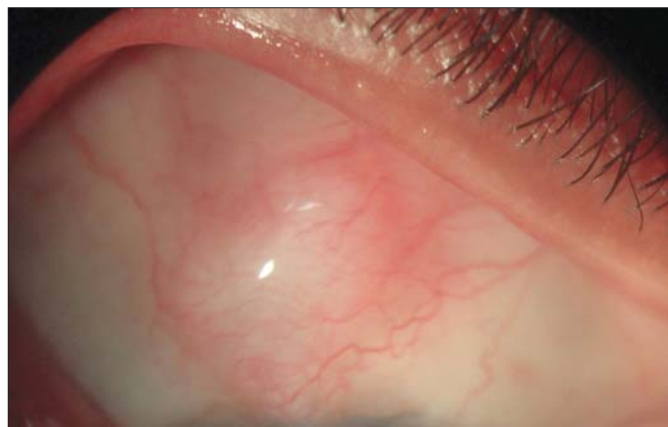


Figure 2: Right eye of a 56-year-old male with neovascular glaucoma secondary to proliferative diabetic retinopathy, submitted to intravitreal Ranibizumab and trabeculectomy with 0.5% C mitomycin; note the partially encapsulated bleb with good IOP control under one antiglaucoma medication (6-month follow up)

measures included 6-month best correct visual acuity (BCVA) and anti-glaucoma medications to control IOP at 6-month follow up (Table 1). All eyes showed regression of rubeosis iridis and IOP control. Visual acuity improved in two eyes, worsened in one eye, and remained stable in two eyes. There were no treatment-related adverse effects.

DISCUSSION

This article describes a consecutive case series of 5 eyes (5 patients) with NVG. Two patients underwent only intravitreal ranibizumab injection and obtained IOP control after the procedure under anti-glaucoma medications. Beutel et al. evaluated the long-term effects of intraocular bevacizumab injections as adjuvant treatment in patients with neovascular glaucoma and hypothesized that bevacizumab may be beneficial as adjuvant treatment because of its anti-angiogenic properties, its ability to induce new vessels regression and to prevent progression of angular obstruction.^(2,3)

Three patients underwent trabeculectomy with mitomycin C on the 7th day after the intravitreal ranibizumab injection, with successful IOP control, two eyes without antiglaucoma

medication and one under one antiglaucoma medication at 6-month follow up (Figure 2). There are reports that intravitreal bevacizumab injection may be an effective adjunct to trabeculectomy in NVG.⁽⁵⁾ Although there was no improvement in visual acuity due to patients' severe disease, the IOP reduction was achieved with treatment, which traditionally does not occur with standard filtering procedures without anti-VEGF. Trabeculectomy for NVG eyes has been described as a challenging treatment with a poor surgical success rate.⁽¹⁾

We are unaware of previous reports using ranibizumab as an adjuvant treatment in patients with neovascular glaucoma. This antibody fragment inhibits all forms of biologically active VEGF and its use is specifically intraocular, with known local and systemic safety but we should concern about the cost of therapy and the benefit to the patient.

These data suggest that ranibizumab may also be a useful tool in the treatment of this devastating disease. Randomized clinical trials are necessary to confirm the importance of this adjuvant therapy for the treatment of NVG.

REFERENCES

1. Allingham RR, Damji KF, Freedman S, Moroi SE, Shafranov G. Shields textbook of glaucoma. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 328-46.
2. Parrish R, Hershler J. Eyes with end-stage neovascular glaucoma. Natural history following successful modified filtering operation. Arch Ophthalmol. 1983;101(5):745-6.
3. Beutel J, Peters S, Lüke M, Aisenbrey S, Szurman P, Spitzer MS, Yoeuruk E; Bevacizumab Study Group, Grisanti S. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. Acta Ophthalmol. 2010;88(1):103-9. Comment in Acta Ophthalmol. 2010;88(4):e133.
4. Douat J, Auriol S, Mahieu-Durringer L, Ancèle E, Pagot-Mathis V, Mathis A. [Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular glaucoma. Report of 20 cases]. J Fr Ophtalmol. 2009;32(9):652-63.
5. Saito Y, Higashide T, Takeda H, Ohkubo S, Sugiyama K. Beneficial effects of preoperative intravitreal bevacizumab on trabeculectomy outcomes in neovascular glaucoma. Acta Ophthalmol. 2010;88(1):96-102.

Corresponding Author:

Flavia Gazze Ticly
Rua Izabel Negrão Bertotti, nº 100 - apto. 112B
CEP 13087-508 - Campinas (SP), Brazil
Tel: (19) 8177-3499
email: flaviaticly@yahoo.com.br

Association of macular microhole and optic disc pit

Associação de microburaco macular e fosseta de papila

Renata Leite de PinhoTavares¹, Fernando José de Novelli², Mário Junqueira Nóbrega¹, Evandro Luis Rosa²

RESUMO

A fosseta de papila do nervo óptico e o microburaco macular são duas patologias raras, cuja probabilidade de coexistência se torna extremamente baixa, embora não haja relação fisiopatológica entre ambas, descreveremos um caso de associação das mesmas, acometendo comumente um olho, a fim de analisar as manifestações clínicas, os exames de OCT, angiografia, retinografia, biomicroscopia, o tratamento e a correlação entre ambas patologias.

Descritores: Perfurações retinianas/terapia; Fundo de olho; Disco óptico/anormalidades; Tomografia de coerência óptica; Relatos de casos

ABSTRACT

Optic disc pit and macular microhole are two rare pathologies with an extremely low likelihood of coexistence, this paper will report an association of both pathologies in the same eye with the purpose of analyzing clinical manifestations, tests, angiography, OCT, retinography, biomicroscopy, treatment outcome and the connection between the optic disc pit and macular microhole.

Keywords: Retinal perforations/therapy; Fundis oculi; Optic disc/abnormalities; Tomography, optical coherence; Case reports

¹Faculdade de Medicina, Universidade da Região de Joinville (Univille) – Joinville (SC), Brasil;

²Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem - Joinville (SC), Brasil.

O autor declara não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 12/9/2011 - Aceito para publicação em: 14/10/2012

INTRODUÇÃO

A fosseta de papila e o microburaco macular são duas patologias incomuns cuja probabilidade de coexistência aparentemente é extremamente baixa. A fosseta de papila apresenta incidência de 1:11.000, consiste em uma malformação congênita, secundária a um distúrbio do desenvolvimento do epitélio primitivo da papila do nervo óptico e ocorre na quinta semana da embriogênese^(1,2). Geralmente unilateral (95% dos casos), a escavação do nervo óptico apresenta um aspecto oval, localizado mais frequentemente na região temporal da papila, com coloração variável entre tonalidades de cinza, amarelo e preto⁽¹⁾. Os sintomas se manifestam somente na ocorrência de descolamento seroso macular, que pode ocorrer em 25-75% dos casos, de forma a alterar a acuidade visual⁽³⁾.

O descolamento seroso macular relacionado à fosseta de papila tem sua etiologia indeterminada. São três as possíveis origens do líquido sub-retiniano: o movimento de líquido do humor vítreo através da fissura da fosseta para o espaço sub-retiniano; o fluxo de líquido cefalorraquidiano proveniente do espaço subaracnóide para o espaço sub-retiniano; e o vazamento de líquido através dos coriocapilares periféricos à fosseta para o espaço sub-retiniano⁽⁴⁾.

Primeiramente descrito por Cairns e McCombe, o microburaco macular é um defeito retiniano que consiste em uma fissura lamelar de aspecto avermelhado e de bordos bem nítidos. Localiza-se na camada interna da retina, na região central da fóvea correspondente aos segmentos interno e externo dos fotorreceptores⁽⁵⁾. Apresenta etiologia indeterminada e, visto que não há fator causal diretamente relacionado à sua formação, considera-se a possibilidade de ser primária. Os sintomas manifestados, em geral, são: escotomas centrais; leve a moderada redução da acuidade visual; e metamorfopsia. No entanto muitos pacientes permanecem assintomáticos. O diagnóstico pode ser realizado através da combinação dos achados da biomicroscopia de polo posterior e tomografia de coerência óptica (OCT). Apresenta bom prognóstico, de modo a evoluir geralmente com estabilidade dos sintomas e do aspecto anatômico⁽⁵⁻⁸⁾.

Embora a fosseta de papila e o microburaco macular tenham baixa incidência na população, descreveremos um caso de associação das duas patologias acometendo simultaneamente o mesmo olho. Os objetivos são analisar as manifestações clínicas; os exames de OCT; angiografia, a retinografia, biomicroscopia e o tratamento.

Relato de caso

V.L, 30 anos de idade, branca sexo feminino, natural de Nova Trento-SC, foi diagnosticada há 3,5 anos com descolamento seroso de retina em olho esquerdo (OE), em outro serviço. Ao exame oftalmológico inicial apresentava acuidade visual de 20/20 em olho direito (OD) e 20/40 em OE. A biomicroscopia de segmento anterior não apresentou alterações em nenhum dos olhos. A fundoscopia evidenciou a presença de fosseta de papila temporal em OD. A avaliação da região foveal deste olho mostrou alteração puntiforme profunda de coloração avermelhada, sugerindo a existência de microburaco macular.

No olho esquerdo foi observado descolamento sensorial de retina, acometendo a região macular e chegando ao bordo temporal da papila. Procedeu-se, desta forma, ao exame de OCT (Figuras 1 e 2), que confirmou a fosseta de papila em região temporal do disco e a presença de microburaco macular no OD. No OE a OCT mostrou claramente a fosseta de papila, com uma comunicação entre o espaço sub-retiniano e a região temporal inferior do disco, indicando o possível pertuito de comunicação entre estas estruturas. Além disso, observou-se perda do contor-

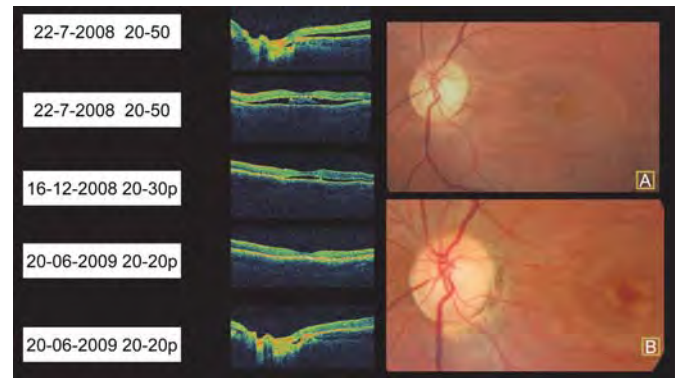


Figura 1: As imagens sequenciais dos OCTs, de cima para baixo, mostram a regressão do descolamento sensorial da retina ao longo dos meses; a data de cada exame está indicada na coluna da esquerda. Na figura à direita superior (A) vemos o descolamento sensorial na região macular, e na figura (B) a resolução do mesmo após o tratamento

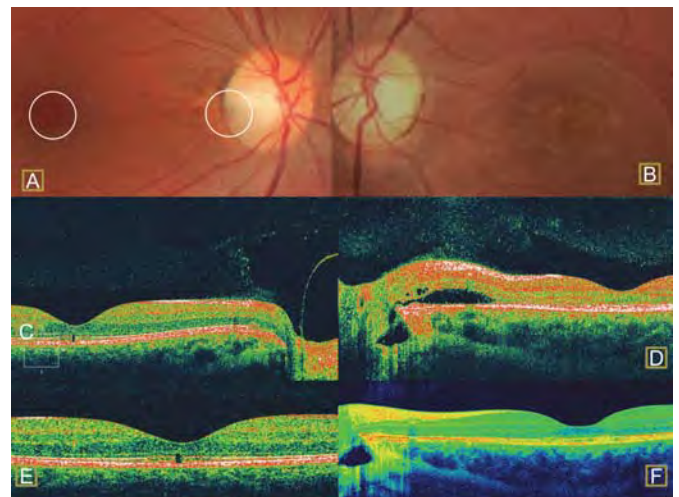


Figura 2: Na imagem (A) vemos o vaso optociliar saindo da borda da fosseta de papila, e a alteração puntiforme foveal, no OCT (a imagem C e D) mostra nitidamente a alteração puntiforme da retina externa no setor foveal (microburaco macular); As imagens B e D mostram o descolamento sensorial da retina, e ao OCT a nítida adesão vítrea na região do descolamento (imagem E) e a anatomia restabelecida após a vitrectomia posterior (imagem F)

no foveal, com descolamento neurosensorial retiniano seroso, maior em setor nasal à fóvea, e conteúdo da média refletividade na região macular central (Figura 1).

No OD, o diagnóstico de fosseta de papila associado ao microburaco macular nos levou à conduta expectante, com avaliação oftalmológica completa frequente: tela de Amsler mensal e OCT a cada dois meses.

No olho esquerdo foi realizada a fotocoagulação a laser na borda temporal da papila, com melhora lenta, porém gradativa do descolamento, sendo que, após cinco meses, a mácula se encontrava aplicada por completo (Figura 1B).

O quadro se manteve estável por 1 ano e 7 meses. Porém, ao exame fundoscópico, revelou-se a recidiva do descolamento sensorial junto à papila, acometendo à área macular inferior no OE. A OCT confirmou o descolamento sensorial, com a aderência do vítreo posterior exatamente na região da retina elevada, o que configura a possibilidade de uma força tracional localizada (Figura 2D). Com OCTs seriadas, notou-se a progressão do descolamento, sendo então proposta e realizada a vitrectomia

posterior com infusão de gás C3F8 na concentração de 12%. A paciente evoluiu satisfatoriamente, apresentou diminuição gradativa do líquido sub-retiniano e resolução completa do quadro em 6 meses. Após seguimento de 9 meses, apresentou-se com visão estável (20/20) e mácula aplicada.

O OD apresenta visão de 20/20, sem queixas visuais no período.

DISCUSSÃO

A fosseta de papila é uma anomalia congênita incomum, de aspecto oval, corada por amarelo ou tons de cinza. É Geralmente unilateral e encontrada principalmente na porção temporal da papila no nervo óptico. É possível observar em mais de 50% dos casos a emergência de uma ou duas artérias cilioretinianas da região da fosseta⁽³⁾. Mudanças na coloração do epitélio pigmentar, ao longo da borda temporal do disco, e descolamento do vítreo posterior são achados associados a esta patologia⁽²⁾.

Havendo comunicação patológica entre o nervo óptico e a retina, permite-se a passagem de líquido entre duas estruturas. A origem deste líquido, se proveniente do humor vítreo, dos cilioretinianos ou de líquido cefaloraquidiano, permanece desconhecida. A consequente maculopatia, provocada pelo vazamento do líquido, pode ser observada na OCT como a separação da retina em uma estrutura bilaminar. O fluido proveniente da fosseta da papila pode se acumular em camadas distintas da retina, sendo que a nuclear interna e a externa são as mais frequentes: o aspecto se assemelha à retinosquise, ou seja, é sobrejacente ao descolamento sensorial macular⁽⁹⁾. Incidente entre 40% e 60% dos pacientes, o descolamento sensorial macular é considerado a causa primária de baixa acuidade visual em portadores de fosseta de papila do nervo óptico^(2,3).

O microburaco macular é uma patologia pouco conhecida e diagnosticada. Identificada pela fundoscopia e confirmada com a OCT é descrita como um pequeno ponto avermelhado no centro da fóvea, que alcança dimensões médias entre 50 e 150 micra, pode levar à discreta perda de acuidade visual, escotoma central e metamorfopsia⁽⁴⁻⁸⁾.

No caso relatado, a paciente apresentou fosseta de papila nos dois olhos. No OD em que sua visão era 20/20, sem sintomas ou queixas de alteração visual, a fundoscopia apresentou alteração puntiforme avermelhada foveal, sugestiva de microburaco macular, confirmado com a OCT. Frente a este diagnóstico, foi explicado à paciente o caráter geralmente não progressivo desta patologia, orientando-a ao acompanhamento com exame ocular completo e tomografia óptica de controle. Não encontramos descrição na literatura médica que relacionasse as duas patologias. É possível que as patologias, ainda que manifestada em um mesmo olho, apresentem mecanismo fisiológicos diferentes.

O OE apresentou fosseta de papila e descolamento seroso da região macular. Várias modalidades de tratamento são propostas para esta situação: exclusiva fotocoagulação a laser, injeção de gás intravítrea, terapia de fotocoagulação a laser combinada com injeção intravítrea de gás, e vitrectomia associada com temponamento de gás, com ou sem adição de laser⁽¹⁰⁾.

Em decisão conjunta com a paciente, optou-se pela alternativa mais simples e menos invasiva inicialmente: aplicação da fotocoagulação a laser na borda temporal da papila, na região da comunicação de passagem do líquido para o espaço sub-retiniano. Após a aplicação do laser, houve regressão lenta porém completa do descolamento. Todavia, após alguns meses, houve rescisão do descolamento. Então a paciente foi submetida à cirurgia de vitrectomia posterior com infusão de gás C3F8 na concentração de 12%.

A opção de realizar a vitrectomia posterior foi tomada devido ao achado tomográfico de adesão vítrea na área exata do

descolamento, exercendo a possível força de tração. O provável papel de força tracional do vítreo e as outras condições anatômicas presentes na fosseta de papila compõem os fatores etiológicos do descolamento sensorial da retina. Esta força tracional foi previamente mencionada por outros autores^(11,12), tendo sido a OCT, neste caso, muito útil em apontar o quadro e, por conseguinte, fundamental para eleição da cirurgia como modalidade terapêutica.

O descolamento seroso macular relacionado à fosseta de papila apresenta prognóstico ruim para os pacientes que não recebem tratamento e o descolamento macular quando crônico pode levar a uma visão pior que 20/200 em 80% dos casos⁽¹⁾.

A OCT neste caso foi fundamental para a confirmação diagnóstica do microburaco macular do OD e para condução do tratamento do OE, permitindo a avaliação minuciosa e o acompanhamento da regressão do descolamento sensorial macular após a aplicação do laser. Permitiu ainda perceber o momento do início da rescisão, diagnosticando a existência e a localização precisa do fator tracional, tendo sido uma ferramenta decisiva na decisão da modalidade adequada de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. 3rd ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2008. p. 702-4.
2. Meyer CH, Rodrigues EB, Schmidt JC. Congenital optic nerve head pit associated with reduced retinal nerve fibre thickness at the papillomacular bundle. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(10):1300-1.
3. Rosa AAM, Nakashima Y, Souza EC. Aspectos à tomografia de coerência óptica de fosseta congênita de nervo óptico: relato de 3 casos. *Arq Bras Oftalmol*. 2002;65(3):369-73.
4. Maia OO Jr, Soriano DS, Takahashi WY, Susuki H. Surgical treatment of macular detachment secondary to congenital pit of the optic disc: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(6):874-7.
5. Cairns JD, McCombe MF. Microholes of the fovea centralis. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1988;16(2):75-9.
6. Novelli FJ, Maia Júnior OO, Nóbrega MJ, Garrido Neto T, Takahashi WY. Aspectos clínicos e tomográficos dos microburacos maculares. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(1):33-8.
7. Reddy CV, Folk JC, Feist RM. Microholes of the macula. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(4):413-6.
8. Zambarakji HJ, Schlottmann P, Tanner V, Assi A, Gregor ZJ. Macular microholes: pathogenesis and natural history. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(2):189-93.
9. Lincoff H, Lopez R, Kreissig I, Yannuzzi L, Cox M, Burton T. Retinoschisis associated with optic nerve pits. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(1):61-7.
10. Schatz H, McDonald HR. Treatment of sensory retinal detachment associated with optic nerve pit or coloboma. *Ophthalmology*. 1988;95(2):178-86.
11. Schatz H, McDonald HR. Treatment of sensory retinal detachment associated with optic nerve pit or coloboma. *Ophthalmology*. 1988;95(2):178-86.
12. Krásnik V, Strmen P, Hasa J, Izáková A, Hrachovcová J. [Surgical treatment of macular hole and maculopathy associated with optic disk pits]. *Cesk Slov Oftalmol*. 1999;55(5):263-7. Slovak.

Autor correspondente:

Fernando José de Novelli
Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem
Rua Carlos Eberhardt, nº 321
CEP 89218-160 – Joinville (SC), Brasil
e-mail: Fernando.novelli@gmail.com

Capsulorrexe em duplo anel: estudo clínico patológico

Double ring capsulorhexis: clinic opathologic study

Eduardo Ferrari Marback¹, Marcelo Siqueira de Freitas², Fernanda Tanajura Spínola³, Luciano Espinheira Fonseca Junior⁴

RESUMO

Apresentamos caso de capsulorrexe em duplo anel em paciente feminina de 81 anos. O espécime cirúrgico foi submetido a estudo anatomopatológico que evidenciou os achados típicos da capsulorrexe em duplo anel. Comentamos a possível relação com a exfoliação capsular verdadeira. Salientamos que é possível realizar a cirurgia com bom resultado mesmo que o duplo anel não seja completo – como no caso apresentado –, porém desde que os folhetos capsulares estejam fundidos de forma contínua.

Descritores: Extração da catarata; Catarata/patologia; Capsulorrexe; Cápsula do cristalino/cirurgia; Cápsula do cristalino/patologia; Relatos de casos

ABSTRACT

We present a case of double ring capsulorhexis in a 81 year-old female patient. Surgical specimen was submitted to histopathologic study resulting in typical double ring capsulorhexis findings. We discuss the questioned relation to true capsular exfoliation. We call attention to the fact that it is possible to obtain a good surgical result even when the double ring is not complete – as the case presented –, since both capsular flaps are fused in a continuous form.

Keywords: *Cataract extraction; Cataract/pathology; Capsulorhexis; Lens capsule/surgery; Lens capsule/pathology; Case reports*

¹Doutor em Oftalmologia, professor adjunto de Oftalmologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e Cirurgião do Instituto de Olhos Freitas – Salvador (BA), Brasil;

²Mestre em Oftalmologia, diretor médico do Instituto de Olhos Freitas – Salvador (BA), Brasil;

³Médica, aluna do 3º ano do Curso de Especialização em Oftalmologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Salvador (BA), Brasil;

⁴Doutor em Patologia Humana, professor adjunto de Anatomia Patológica da Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Salvador (BA), Brasil.

*Trabalho realizado na Universidade Federal da Bahia e Instituto de Olhos Freitas

O autor declara não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 5/10/2011 - Aceito para publicação em: 21/12/2011

INTRODUÇÃO

Com a popularização da capsulorrexe como capsulotomia de preferência para a cirurgia da catarata, começaram a surgir relatos do sinal de capsulorrexe em duplo anel (CDA).⁽¹⁻³⁾ Alguns autores questionam se tais pacientes são portadores de estágio subclínico de exfoliação verdadeira da cápsula e se a CDA seria um possível sinal de fragilidade capsular com possíveis complicações cirúrgicas relacionadas.⁽²⁻⁴⁾

Apresentamos um caso de CDA, incluído seus aspectos clínicos e estudo anatomopatológico.

Relato do caso

Paciente feminina, 81 anos, dona de casa, queixava-se de piora progressiva da visão em ambos os olhos (AO). Ao exame apresentava melhor acuidade visual corrigida igual a visão de vultos em olho direito (OD) e 20/100 em olho esquerdo (OE). À biomicroscopia revelou catarata nuclear ++/IV em AO. Mapeamento de retina evidenciando degeneração macular relacionada à idade do tipo não exsudativa em AO, mais avançada em OD. Foi submetida à facoemulsificação com implante de lente intraocular em OD sem intercorrências, com melhora da acuidade visual para 20/400. Na cirurgia do OE foi notada ocorrência de duplo anel durante a confecção da capsulorrexe, iniciando-se no meridiano das 10 horas (Figura 1). Ao perceber a presença do segundo anel, foi tomado o cuidado para manter a integridade e continuidade dos dois “flaps”, que voltaram a unir-se no meridiano das 03 horas. A porção excisada da cápsula anterior foi fixada em fomaldeído a 10% e enviada para estudo anatomopatológico. O restante da cirurgia transcorreu sem complicações, com lente intraocular bem posicionada dentro do saco capsular ao final. A acuidade visual pós-operatória melhorou para 20/50.

O estudo anatomopatológico do fragmento de cápsula anterior revelou a presença de delaminação superficial em extremidades, presença de áreas de rarefação do epitélio capsular e presença de vacúolos intraepiteliais (Figura 2), achados análogos àqueles encontrados na exfoliação verdadeira da cápsula do cristalino, caracterizando do ponto de vista anatomopatológico a situação conhecida como CDA.

DISCUSSÃO

A incidência de CDA não é bem conhecida. Existe grande divergência na literatura com números que variam entre 5 até 40% das cirurgias de catarata.^(2,3) Acreditamos que esta variação tão grande talvez aconteça pelo desconhecimento de alguns cirurgiões sobre a existência de CDA, uma vez que está não é facilmente identificada em pequenos aumentos, especialmente se não foi utilizado corante vital, como o azul tripan, para realçar a cápsula anterior.

Alguns autores consideram a CDA como estágio subclínico da exfoliação verdadeira da cápsula.⁽¹⁻³⁾ Tal afirmação é fundamentada no aspecto anatomopatológico indistinto entre as duas condições.⁽¹⁻⁵⁾ Apesar dessa semelhança, Yamamoto et al., avaliando um grupo de 13 olhos com exfoliação capsular verdadeira e 11 com CDA, argumentaram que a CDA seria uma iatrogênia causada pela ação mecânica do manuseio sobre estrutura lamelar da cápsula do cristalino.⁽⁵⁾ Como reforço a esse pensamento, os autores comentam a apresentação de casos de delaminação capsular induzida pela injeção de substância viscoelástica na câmara anterior.⁽⁶⁾ Além disso, ao examinarem uma série de cápsulas de pacientes sem CDA os autores encontraram vacúolos no epitélio capsular e consideraram a presença de fendas na estrutura capsular e áreas de rarefação epitelial como artefatos de fixação.⁽⁵⁾

Embora não exista um fator de risco ambiental conhecido que predisponha a ocorrência da CDA, como a exposição a altas temperaturas predispõe a exfoliação verdadeira, os pacientes relatados com CDA habitualmente são idosos com mais de 80 anos.⁽¹⁻⁶⁾ Nesta faixa etária a exfoliação verdadeira chega a acometer 3,6% dos indivíduos, sendo relatada ainda uma maior ocorrência de pseudoexfoliação capsular e fragilidade zonular nos mesmos pacientes.⁽⁵⁾

A despeito da dúvida sobre a natureza da CDA como precursora ou não da exfoliação verdadeira, o estudo anatomopatológico deste e de outros casos de CDA não deixa dúvidas quanto à presença de fragilização capsular.^(1-3,5) Esta fragilização, por redução da espessura da cápsula anterior remanescente após a ocorrência da delaminação, justifica a argumentação para a execução de uma capsulorrexe contínua nos dois anéis.⁽¹⁻³⁾ Em nosso caso, o duplo anel não foi completo, e

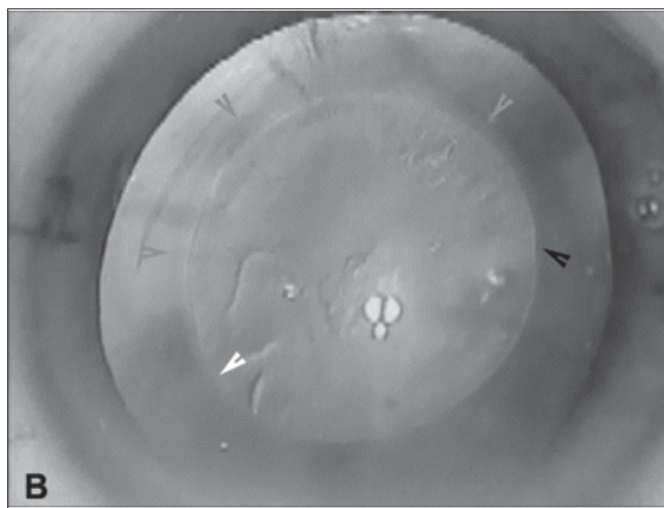
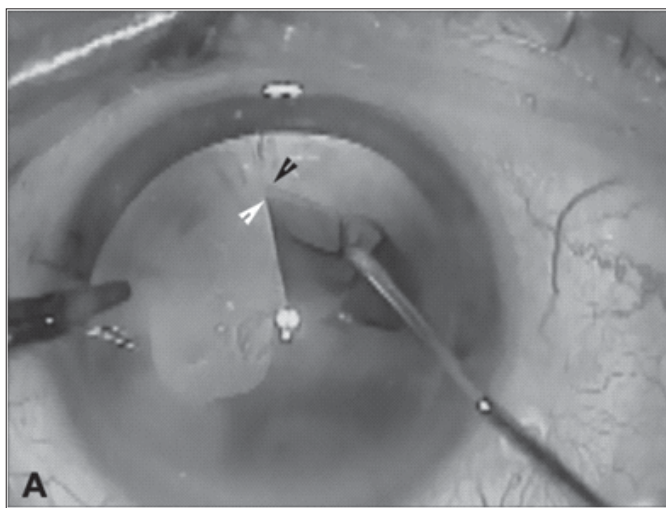


Figura 1: Aspecto transoperatório - A) Evidência da capsulorrexe em duplo anel durante sua execução; Folheto interno (seta branca); folheto externo (seta negra); B) capsulorrexe completa; notar o início do duplo anel (seta branca) e fim do duplo anel com fusão dos folhetos (seta negra) e limites do duplo anel (setas cinza)

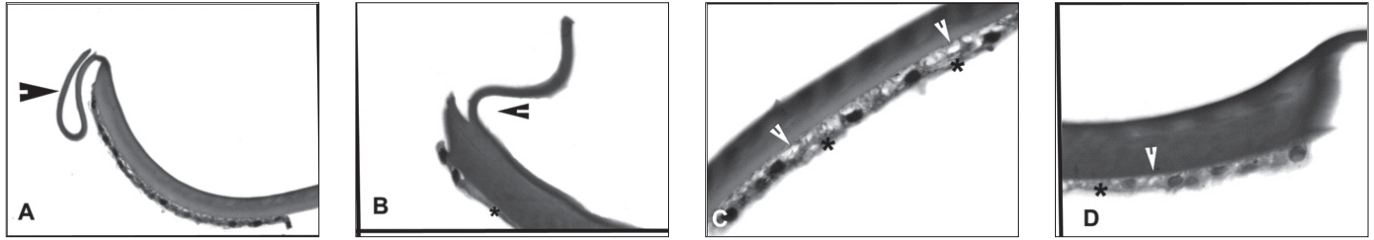


Figura 2: A) Delaminação da porção superficial da cápsula (seta) (PAS 200X); B) Detalhe da delaminação da cápsula (seta) e rarefação do epitélio (asterisco) (PAS 400X); C e D) Presença de vacúolos claros no citoplasma do epitélio (setas) e rarefação de células epiteliais (asteriscos) (PAS 400X)

começou a acontecer delaminação visível no meridiano das 10 horas, continuando-se até o meridiano das 3 horas. A partir daí, o “flap” de cápsula anterior assumiu contorno único, permitindo a continuidade da cirurgia e sua finalização com lente intraocular implantada no saco capsular. Diante disto, chamamos a atenção não para a necessidade de executar um duplo anel completo, mas sim para a necessidade de continuidade do corte sem lesar a lamela superficial antes que a delaminação termine, permitindo assim que não exista um ponto de fraqueza isolado que predisponha ao escape periférico da capsulorrexe.

REFERÊNCIAS

1. Braude LS, Edward DP. Partial splitting of the anterior lens capsule giving a ‘double-ring’ sign. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(6):705-8.
2. Ataka S, Kohno T, Kurita K, Wada S, Takahashi Y, Shiraki K. Histopathological study of the anterior lens capsule with a double-ring sign. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(3):245-9.
3. Wollensak G, Wollensak J. Double contour of the lens capsule edges after continuous curvilinear capsulorhexis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235(4):204-7.
4. Marback EF, Rolemberg BM, Silva Filho HG, Araújo RCA, Freitas MS. Exfoliação capsular verdadeira: relato de dois casos. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(5):719-21.
5. Yamamoto Y, Nakakuki T, Nishino K, Yagyu K, Kishi S, Ueno H, Fukushima A. Histological and clinical study of eyes with true exfoliation and a double-ring sign on the anterior lens capsule. *Can J Ophthalmol*. 2010;44(6):657-62.
6. Kulkarni AR, Al-Ibrahim J, Haider S, Elsherbiny S, Scott R. Phacoemulsification in true exfoliation of the lens capsule: a case series. *Eye (Lond)*. 2007;21(6):835-7.

Autor correspondente:

Eduardo Marback
Rua Eduardo José dos Santos, nº 147 - Sala 808
CEP 41940-455 – Salvador (BA), Brasil
Fone /Fax: (71) 3235-9368
E-mail: eduardomarback@uol.com.br

Neurofibromatose tipo I

Neurofibromatosis type I

Flávia Souza Moraes¹, Weika Eulálio de Moura Santos², Gustavo Henrique Salomão³

RESUMO

A neurofibromatose tipo I é uma doença autossômica dominante cujo diagnóstico presuntivo é feito com base em critérios clínicos. As três principais manifestações: neurofibromas, manchas café com leite e nódulos de Lisch ocorrem em mais de 90% dos pacientes até a puberdade. Relatamos o caso de um paciente jovem com diagnóstico de neurofibromatose tipo I e história familiar positiva para a doença, comentando seus aspectos clínicos e achados nos exames de imagem.

Descritores: Neurofibromatose tipo I; Glioma; Imagem por ressonância magnética; Relatos de casos

ABSTRACT

The neurofibromatosis type I is a autosomal dominant disease which the diagnosis is made based on clinical criteria. Its three main features - neurofibromas, cafe au lait macules and Lisch nodules occur in up to 90% of the patients until puberty. We documented a clinical case of a young male patient who had the diagnosis of neurofibromatosis type I and family history, describing its clinical aspects and radiological features.

Keywords: Neurofibromatosis type I; Glioma; Magnetic resonance imaging; Case reports

¹Médica residente do 1º. ao de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil;

²Médica colaboradora do Setor de Oftalmopediatria e Estrabismo da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil;

³Médico chefe do Setor de Oftalmopediatria da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil;

Trabalho realizado no Setor de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

O autor declara não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 10/8/2010 - Aceito para publicação em: 5/12/2012

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo I (NF1), também chamada de neurofibromatose periférica ou Doença de Von Recklinghausen, caracteriza-se como uma doença autossômica dominante (AD) com alto grau de variabilidade da expressão clínica.^(1,2)

Possui incidência de 1/2.000 a 1/7.800 nascidos vivos, caracterizando-a como uma das doenças genéticas de herança autossômica dominante mais frequente. Além disso, tem sido observada em diferentes partes do mundo, em todas as raças e nos dois sexos.⁽¹⁾

Metade dos casos representa mutações novas. A taxa de mutação para o gene NF1 é de 1/10.000, a qual se deve ao fato do gene ser grande e possuir estrutura interna atípica, predispondo a deleções e mutações.⁽¹⁾

Ainda não há correlação estabelecida entre a região mutada do gene NF1 e o fenótipo dos pacientes portadores dessa síndrome. A expressividade variável é uma das características mais marcantes da NF1.⁽¹⁾

O diagnóstico presuntivo da NF1 é feito por critérios clínicos. As três principais manifestações: neurofibromas, manchas café com leite e nódulos de Lisch ocorrem em mais de 90% dos pacientes até a puberdade.⁽¹⁻³⁾

Atualmente, não existe cura para a NF1, porém existem medidas paliativas que melhoram as perspectivas de vida útil dos indivíduos afetados. São pacientes que, em geral, apresentam expectativa de vida normal, atividades acadêmicas e profissionais produtivas, além de vida afetiva regular. O

aconselhamento genético é importante no intuito de orientar os pais de uma criança afetada, assim como esclarecê-los a respeito do risco de recorrência em outras gestações.⁽¹⁾

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 16 anos, natural e procedente de Santo André- SP.

Veio encaminhado pela pediatria ao serviço de oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC sob investigação para neurofibromatose do tipo I. Negava quaisquer sintomas oculares; sem antecedentes de patologia ocular prévia. Negava, ainda, antecedentes obstétricos e do desenvolvimento neuropsicomotor. Em antecedentes familiares, relatava avó materna e mãe com neurofibromatose; mãe falecida por câncer de pulmão e irmã em investigação para a doença.

À inspeção geral, manchas café com leite no tronco e no abdome.(Figura 1)

Ao exame oftalmológico apresentava acuidade visual de 20/30 em ambos os olhos com correção. Refração em uso atual: +0,25 DE, - 0,75DC, 5° no olho direito e plano, -0,75DC, 165° no olho esquerdo. Pupilas simétricas, reflexos fotomotores preservados, ausência de defeito pupilar aferente relativo, musculatura extrínseca ocular sem alterações. À biomicroscopia apresentava nódulos de Lisch em ambos os olhos e demais estruturas sem alterações. No mapeamento de retina apresentava retina aplicada 360°, papila com bordas nítidas e discreta palidez temporal, escavação fisiológica e mácula livre em ambos os olhos.

Os exames de campo visual realizados evidenciaram perdas de sensibilidade em hemis campos temporais compatíveis com

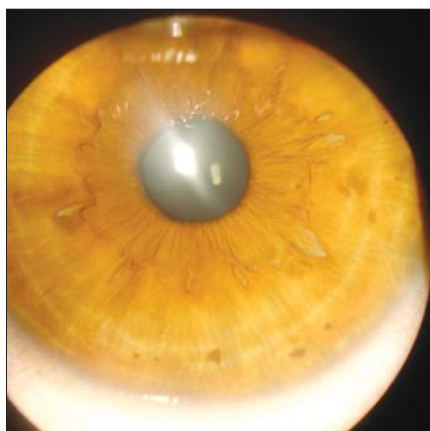


Figura 1: A) Imagens do paciente mostrando as manchas café com leite e nódulos de Lisch



Figura 1: B) Imagens da avó materna (neurofibromas) e irmã (manchas café com leite)

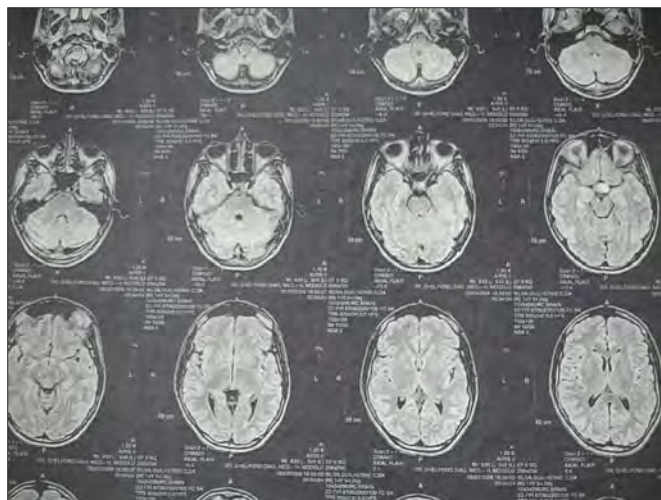
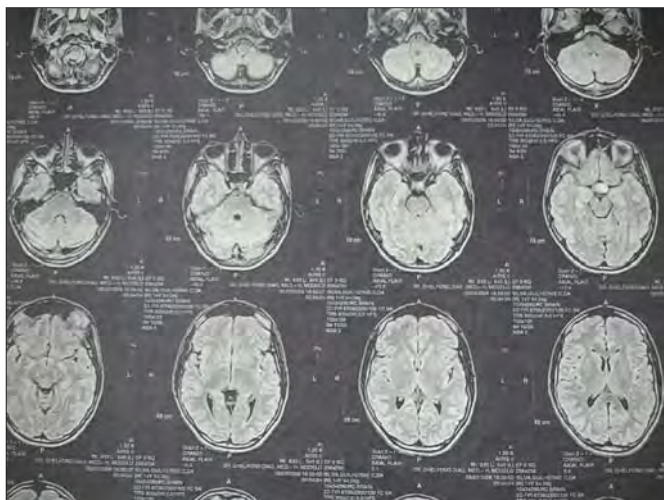


Figura 2: Exames de RNM de crânio em T2 e *flair*, demonstrando imagem de massa em topografia de quiasma óptico compatível com glioma

a localização da lesão supraquiasmática observada na RNM cranioencefálica, sem sinais de piora quando comparados aos primeiros exames realizados.

Tomografia de coerência óptica (OCT) sem alterações, sendo que a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica apresentava uma massa com envolvimento do quiasma óptico e hipotálamo, com hipersinal nas imagens ponderadas em T2 e *flair* medindo 1,4 x 1,4 cm em seus maiores contrastes paramagnéticos, sem efeito de massa sobre as estruturas adjacentes (Figura 2).

O paciente continua em acompanhamento em nosso serviço tanto no setor de oftalmologia quanto de neurologia para realização de campos visuais seriados e acompanhamento tumoral com exames de RNM de crânio.

DISCUSSÃO

A neurofibromatose tipo I é uma doença genética que se caracteriza por envolvimento sistêmico e progressivo, manifestando-se por alterações físicas, neurológicas e envolvimento ocular.^(3,4)

A doença possui herança autossômica dominante e o gene para NF1 tem a capacidade de sofrer mutações as quais, conferem à doença a peculiaridade de apresentar certa variabilidade de expressões clínicas entre os portadores.^(1,2)

O diagnóstico da neurofibromatose tipo I deve ser realizado o mais precocemente possível, por meio de exames clínicos e história familiar.⁽⁴⁾ No caso descrito, o paciente apresenta forte herança familiar, apresentando avó materna e mãe com diagnóstico de NF1 e irmã em investigação para a doença.

Erros refracionais podem vir associados ao quadro sendo frequente encontrarmos anisometropia, astigmatismo e ambliopia. Para prevenção da ambliopia e correção precoce dessas alterações refracionais, presume-se a realização de um bom *screening* desses pacientes antes dos 3 anos de idade.⁽⁵⁾ No caso reportado nesse artigo, a acuidade visual do paciente apresentava-se de 20/32 em ambos os olhos, com baixa hipermetropia no olho direito e discreto astigmatismo em ambos os olhos.

As manifestações oculares mais frequentes dessa doença incluem: nódulos de Lisch, hipertelorismo, desordens bulbomotoras, desordens do nervo óptico e glioma. O nódulo de Lisch é a desordem ocular de maior incidência, correspondendo a apro-

ximadamente 75% das manifestações oculares nestes pacientes e com localização predominante em topografia inferior de íris.^(2,6) O paciente descrito, apresenta nódulos de Lisch em ambos os olhos, palidez temporal discreta de nervo óptico e alterações evidenciadas em RNM de crânio compatíveis com glioma.

O glioma óptico, apesar de benigno, pode apresentar-se de forma agressiva em crianças. O crescimento tumoral é imprevisível e variável principalmente nos mais jovens.⁽⁷⁾ Um seguimento clínico neurooftalmológico com exames de imagens seriadas é o primeiro passo recomendado para acompanhamento do crescimento da lesão de cada paciente individualmente. O potencial evocado visual demonstrou poder ser utilizado como um método de *screening* não invasivo para detecção precoce de glioma em pacientes com NF1 e acuidade visual normal.^(8,9)

Em pacientes pediátricos com NF1 e glioma óptico, a perda visual é dependente da extensão e localização do tumor evidenciada na RNM de crânio e, particularmente, com o envolvimento de estruturas pós-quiasmáticas.⁽¹⁰⁾

Tipicamente, apenas casos de gliomas ópticos sintomáticos e com expansão documentada em exames de imagem necessitam de tratamento. Tanto a quimioterapia quanto a radioterapia podem estabilizar o crescimento e, até mesmo, diminuir o tamanho da lesão. Para pacientes mais jovens, a quimioterapia tem se mostrado a primeira linha de tratamento já que mostrou melhores efeitos sobre a tumoração quando comparado à radioterapia.^(8,11) A ressecção pode ser uma opção de tratamento para o tumor localizado em nervo óptico, porém reservado àqueles pacientes sem função visual ou com proptose severa causando dor ou ceratopatia de exposição de um olho com função visual perdida.^(8,12)

Pode haver regressão espontânea do tumor demonstrada pela diminuição de seu tamanho em exames de imagem de RNM de crânio e com o desaparecimento dos sintomas clínicos. Essa possibilidade de regressão deve ser colocada em discussão quando se está decidindo o plano de tratamento para a tumoração.⁽¹³⁾

A localização do tumor define o prognóstico. Gliomas localizados no nervo óptico possuem menor índice de complicações e mortes quando comparados àqueles localizados em topografia de quiasma, principalmente aqueles envolvendo estruturas pós-quiasmáticas.⁽¹⁰⁾

No presente caso, o paciente apresenta exame de RNM de crânio compatível com tumoração localizada em região de quiasma óptico. Apresenta, ainda, alteração em campo visual com

perda da sensibilidade em hemicampos temporais compatíveis com a localização do tumor. A realização de RNM de crânio e de campos visuais seriados não demonstraram progressão da lesão. Dessa forma, o paciente está sendo acompanhado clinicamente e com realização de exames de forma seriada e criteriosa para acompanhamento da lesão e dos sintomas.

Devido ao potencial que o tumor possui de acarretar consequências relevantes na função visual desses pacientes, recomenda-se uma monitorização oftalmológica regular e por um longo período.⁽¹⁴⁾ A abordagem do paciente com glioma deve ser individualizada e baseada na localização do tumor, progressão clínica-radiológica além de sempre colocar na balança os riscos e benefícios adquiridos com o tratamento.⁽⁸⁾

Crianças com NF1 devem ser examinadas o mais precoce possível pelo profissional de saúde e, se possível, antes da puberdade. O diagnóstico precoce da doença por meio de exame clínico, história familiar e exames de imagem mostraram-se indispensáveis para o acompanhamento terapêutico e controle das lesões. O objetivo dos cuidados com o paciente com NF1 consiste em antecipar as principais complicações e oferecer tratamento precoce. No aconselhamento genético, é importante informar pais e familiares a respeito do panorama geral da doença e suas possíveis complicações, enfatizando que a maioria dos pacientes apresenta vida saudável e produtiva.^(1,15)

REFERÊNCIAS

1. Kordic R, Sabol Z, Cerovski B, Katusic D, Jukic T. Eye disorders in neurofibromatosis (NF1). *Coll Antropol*. 2005;29 Suppl 1:29-31.
2. Ceuterick SD, Van Den Ende JJ, Smets RM. Clinical and genetic significance of unilateral Lisch nodules. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2005;(295):49-53.
3. Hwang JM, Cheon JE, Wang KC. Visual prognosis of optic glioma. *Childs Nerv Syst*. 2008;24(6):693-8.
4. Zeid JL, Charrow J, Sandu M, Goldman S, Listernick R. Orbital optic nerve gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J AAPOS*. 2006;10(6):534-9.
5. McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J*. 2008;77(3):160-3.
6. Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL, Westein JM, Strother CM, Muci-Mendonza R, et al. Spontaneous regression of optic gliomas: thirteen cases documented by serial neuroimaging. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(4):516-29.
7. Darrigo Junior LG, Bonalumi Filho A, D'Alessandro DSM, Geller M. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. *Rev Paul Pediatr*. 2008;26(2):176-82.
8. Chang BC, Mirabella G, Yagev R, Banh M, Mezer E, Parkin PC, et al. Screening and diagnosis of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 by using sweep visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(6):2895-902.
9. Akinci A, Acaroglu G, Guven A, Degerliyurt A. Refractive errors in neurofibromatosis type 1 and type 2. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(6):746-8.
10. Liu GT. Optic gliomas of the anterior visual pathway. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(5):427-31. Review.
11. Muniz MP, Ferraz Filho JRL, Souza AS, Zanusso SH, Bertelli ECP, Bertollo EMG. Neurofibromatose tipo 1: aspectos clínicos e radiológicos. *Rev Imagem*. 2006;28(2):87-96.
12. Kaufman LM, Doroftei O. Optic glioma warranting treatment in children. *Eye (Lond)*. 2006;20(10):1149-64.
13. Balcer LJ, Liu GT, Heller G, Bilaniuk L, Volpe NJ, Galetta SL, et al. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(4):442-5.
14. Nichols JC, Amato JE, Chung SM. Characteristics of Lisch nodules in patients with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40(5):293-6.
15. Savar A, Cestari DM. Neurofibromatosis type I: genetics and clinical manifestations. *Semin Ophthalmol*. 2008;23(1):45-51. Review.

Autor correspondente:

Flávia Souza Moraes
Rua Rui Barbosa, nº 451 – apto 72
CEP 09190370 – Santo André (SP), Brasil

Antifúngicos em infecções oculares: drogas e vias de administração

Antifungals in eye infections: drugs and routes of administration

Guilherme Gubert Müller¹, Newton Kara-José², Rosane Silvestre de Castro²

RESUMO

O tratamento das infecções oculares por fungos representa um desafio à prática oftalmológica. Para obtermos resposta terapêutica adequada, além do uso da droga correta, é necessária a administração desta de forma eficaz. Este manuscrito reúne informações a respeito das principais drogas antifúngicas utilizadas em infecções oculares, suas concentrações e principais vias de administração.

Descritores: Antimicóticos/uso terapêutico; Infecções oculares fúngicas; Micoses; Leveduras; Fungos filamentosos

ABSTRACT

Treatment of fungal eye infections represents a challenge to the ophthalmology practice. For an adequate therapeutic response, besides correct drug choice, it is necessary an effectively administration. This script gathers information about the major antifungal drugs used in eye infections, their concentrations and main administration routes.

Keywords: Antifungal agents/therapeutic use; Fungal eye infections; Mycoses; Yeasts; Filamentous fungi

¹Programa de pós-graduação em Ciências Médicas em Oftalmologia, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil;

²Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

Trabalho realizado Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Campinas (SP), Brasil

O autor declara não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 28/11/2011 - Aceito para publicação em: 02/02/2012

INTRODUÇÃO

As infecções oculares por fungos são importantes causas de morbidade ocular. Desde o relato da primeira ceratite micótica por Leber em 1879⁽¹⁾, vimos um aumento crescente do número dos casos. Sugerem-se como principais fatores o uso de corticosteróides, facilitando a penetração do agente, e a popularização do uso de antibióticos tópicos, criando um ambiente de menor competitividade na superfície ocular^(2,3).

Apesar do surgimento de novos fármacos, a resolução permanece difícil em inúmeros casos. Comparados aos antibacterianos, os antifúngicos têm eficácia inferior, seja pelo mecanismo de ação dessas drogas (geralmente fungistáticos, com ação fungicida dose dependente), pela menor penetração tecidual ou, ainda, pelo caráter indolente da infecção⁽⁴⁾.

Este artigo tem por objetivo reunir informações a respeito dos principais antifúngicos utilizados atualmente pela oftalmologia no tratamento de ceratites e endoftalmites fúngicas, destacando suas vantagens e desvantagens a fim de facilitar a escolha da terapia mais adequada a cada caso.

POLIENOS

Pertencem a essa classe de antifúngicos a Anfotericina-B (AMB), a Nistatina e a Natamicina (NTM). A Nistatina deixou de ser utilizada em infecções oculares há algumas décadas devido à sua baixa penetração tecidual, toxicidade e relatos de resistência^(5,6). Entretanto, a AMB e a NTM mantêm-se como as principais drogas no manejo de infecções fúngicas oculares.

- Anfotericina B

Pertencente à família dos antibióticos macrolídeos poliênicos, a AMB foi o primeiro dos antifúngicos de amplo espectro a ser descoberto. Isolada na década de 50, é produto do actinomiceto *Streptomyces nodosus*. Seu uso tornou-se popular com a aprovação pelo FDA, na década de 60, e pela grande eficiência no controle de infecções fúngicas disseminadas^(4,6-8). Em oftalmologia, ainda é a droga de referência.

Seus mecanismos de ação são: aumento da permeabilidade celular, através da formação de poros ou canais ao ligar-se com o ergosterol da membrana celular fúngica, e ação oxidativa sobre as células, alterando suas funções metabólicas. Liga-se também ao colesterol das células humanas, principal razão de seus efeitos colaterais^(8,9).

Seu nome deriva da sua propriedade anfotérica (solúvel em pH extremos, tanto ácidos como bases). Tem baixa hidrossolubilidade, sendo necessária a diluição em desoxicolato para administração. Possui moléculas longas que, ao serem infundidas, se aglutinam em um coloide. É foto e termosensível, devendo ser armazenada em local escuro e sob refrigeração (2 a 8°C)^(4,6,7,10). Possui, invariavelmente, ação fungistática, com ação fungicida dependente da concentração atingida no tecido alvo⁽¹¹⁾.

Em medicina interna tem uso restrito devido à sua toxicidade e efeitos colaterais. Durante a infusão podem ocorrer: febre, calafrios, taquipnéia, hipotensão, náuseas, vômitos entre outros. Sempre acarreta lesão tubular com perda da função renal em pacientes com doença renal prévia. Há também eliminação parcial via hepática^(8,11,12). Não deve ser diluída em solução salina, pois pode haver agregação dos coloides com consequente diminuição na disponibilidade da droga.

Possui atividade tanto contra fungos filamentosos como leveduras. Apresenta excelente espectro contra *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium marneffei*, *Cryptococcus* spp. e agentes causadores da mucormicose. Eficaz também, porém em menor

escala, contra as principais espécies de *Fusarium*. Não tem nenhuma ação antibacteriana⁽⁴⁾.

A AMB apresenta, também, ação imunopotenciadora através da ligação ao colesterol na membrana celular dos linfócitos. Os linfócitos T supressores apresentam maior concentração de colesterol em sua membrana do que os linfócitos B e T helper, o uso da AMB leva a uma consequente redução na população das células supressoras, com aumento relativo das células pré-inflamatórias^(13,14).

A administração sistêmica da AMB apresenta pouca penetração nos tecidos oculares, não atingindo níveis terapêuticos na córnea, aquoso ou vítreo^(4,10,15-17). Além disso, seus efeitos colaterais desestimulam o uso dessa via. A administração direta *in situ* acaba sendo a principal forma de tratamento. É uma das poucas drogas que apresenta descrição na literatura do uso subconjuntival, intraestromal, intracameral e intravítreo, além do seu uso tópico.

O uso tópico na concentração de 1,5 a 5mg/ml é comumente a primeira escolha no tratamento das ceratomicoses. Deve ser preparada a partir da formulação endovenosa (Fungizone® - Bristol-Meyers Squibb, New York, NY) diluída em água destilada. Seu uso é feito em intervalos de 1 em 1 hora no início do tratamento, com espaçamento para cada 4 horas após observado resposta terapêutica. É recomendado o debridamento periódico do epitélio corneano durante o tratamento, pois, o grande tamanho da molécula dificulta a penetração na córnea com epitélio íntegro. Em coelhos, a concentração de AMB após a administração tópica, com remoção do epitélio, conseguiu atingir níveis terapêuticos no estroma corneano. Já em córneas com o epitélio íntegro, a penetração foi baixa ou não foi possível detectar o fármaco⁽¹⁸⁻²¹⁾. O uso tanto na forma de colírios como pomada demonstram boa tolerabilidade e eficiência^(22,23).

A administração subconjuntival pode ser realizada em pacientes com baixa aderência ao tratamento, porém seu uso é limitado devido aos relatos de necrose conjuntival, esclerite e afinamento escleral^(24,25).

O uso intracorneano de AMB, por outro lado, apresenta melhores resultados. Com poucos relatos de complicações, essa via de administração consegue atingir níveis terapêuticos corneanos superiores e por mais tempo que o uso tópico ou intracameral. Diversos casos de ceratites não responsivas ao tratamento tópico demonstram sucesso após a administração intraestromal^(18,26), porém, estudos controlados ainda são necessários. Sugere-se AMB via intraestromal na concentração de 5 a 10 µg em infecções acometendo o estroma profundo que não respondam bem ao tratamento tópico⁽²⁾. O intervalo entre as aplicações deve ser de pelo menos sete dias e sob bloqueio peribulbar, devido à intensa dor causada pela aplicação. Doses acima de 15 a 20µg podem acarretar perda endotelial e edema corneano persistente⁽¹⁸⁾.

A injeção intracameral de AMB também pode ser realizada com concentração variando de 5 a 10 µg/0,1ml. Administrada em intervalos de pelo menos um dia, pois há rápido escoamento da droga, não há perda endotelial significativa. É indicada em infecções profundas que penetram a membrana de Descemet e acometem a câmara anterior e/ou cristalino. Há relatos de catarata após as aplicações e aumento transitório da reação de câmara nas 24 horas subsequentes, devido ao caráter imunopotenciador da AMB. Outros efeitos colaterais, como irite e edema corneano, podem ocorrer, entretanto são reversíveis⁽²⁷⁻³¹⁾.

Para o tratamento das endoftalmites fúngicas, a injeção intravítrea de AMB é a terapia de escolha. A dose recomendada varia de 1 a 10 µg/0,1ml, podendo ser repetida semanalmen-

te. Em pacientes vitrectomizados, o intervalo de administração deve ser reduzido para cada 3 ou 4 dias⁽³²⁾. Estudos clínicos e experimentais demonstram segurança e eficácia com esta via de administração, porém, há relatos de toxicidade e necrose retiniana, provavelmente dose dependente^(3,33).

Nas infecções oculares por leveduras (em especial *Candida* spp.), a AMB ainda é a droga de primeira escolha. Embora o sucesso terapêutico dependa do uso da droga por tempo prolongado (pelo menos 4 semanas), poucos são os relatos de resistência a esses microrganismos⁽³⁴⁾. Em infecções por fungos filamentosos, especialmente por *Fusarium* spp., há relatos de resistência^(3,10).

- Natamicina

Assim como a AMB, a NTM ou Pimaricina é um antifúngico polieno usado na medicina apenas no tratamento de ceratites fúngicas. Além disso, é utilizado como agrotóxico e na indústria alimentícia como conservante^(3,35).

Possui molécula longa com baixa solubilidade em água. Disponível em forma de suspensão, a NTM necessita ser agitada antes de sua aplicação. É a única droga aprovada pelo *Food and Drug Administration* – FDA para o tratamento de ceratomicoses. Alguns países possuem a droga em apresentação comercial (Natacyl® - Alcon Laboratories, Fort Worth, TX). No Brasil necessita ser manipulada^(3,10).

Utilizada na concentração de 5% (50mg/ml), apresenta boa estabilidade e tolerabilidade no uso tópico. Devido ao seu alto peso molecular, a NTM tem baixa penetração corneana e é indicada em esquema monoterápico apenas no tratamento de infecções superficiais^(10,36). Nos casos de infecções profundas ou com acometimento de estruturas intraoculares, o seu uso deve ser associado a antifúngico por outra via de administração^(2,37-39).

Devido à baixa penetração corneana, o sucesso terapêutico com NTM requer seu uso por tempo prolongado – média de 39 dias⁽³⁷⁾. Recomenda-se o debridamento do epitélio como terapia adjuvante para obter maiores concentrações estromais da NTM. Tal conduta permite maior aderência da droga à superfície desepitelizada^(3,40). Prajna et al. discordam em estudo que não revelou benefício da raspagem epitelial no tempo de cicatrização da lesão. De fato, em seu estudo, a raspagem esteve associada a pior acuidade visual após a cicatrização⁽⁴¹⁾.

O intervalo de aplicação é semelhante ao da AMB, havendo espaçamento das doses na melhora dos sintomas. Algumas infecções exigem a manutenção da terapia por períodos prolongados, o uso a cada 4 horas mantém concentrações terapêuticas na córnea com boa tolerabilidade em longo prazo⁽⁴²⁾.

A aplicação subconjuntival deve ser desencorajada por sérias complicações, como necrose conjuntival e esclerite^(3,24,43). Não há relatos do uso da NTM por outras vias (intracamerar, intravítrea, intraestromal ou sistêmica).

Possui amplo espectro de ação, especialmente contra fungos filamentosos. Embora a NTM também possa ser utilizada em infecções por leveduras, a AMB mantém-se como droga de escolha devido a maior abrangência a diferentes espécies de *Candida*^(39,44).

Infecções por *Fusarium* geralmente são tratadas com sucesso pela NTM, especialmente quando superficiais^(45,46). Lalitha et al., em estudo comparativo entre as concentrações inibitórias mínimas (MIC) dos antifúngicos, referiram que a NTM apresenta MIC relativo inferior ao da AMB, tanto para as espécies isoladas de *Fusarium* quanto de *Aspergillus*⁽⁴⁷⁾. Em outro estudo clínico, comparando a eficácia da NTM à do Voriconazol (VCZ), não houve diferença no tempo de cicatrização e acuidade visual final entre os dois grupos⁽⁴¹⁾. Kalavathy et al. ao comparar a eficácia da natamicina com a do fluconazol (FCZ) obtiveram, em-

bora sem diferença significativa, melhores resultados no grupo tratado com NTM⁽⁴⁵⁾. Diversos outros estudos também destacam a superioridade da NTM no tratamento de infecções por *Fusarium* spp⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Mesmo assim, alguns autores demonstram que cerca de 1/3 das infecções por *Fusarium* não responderam à NTM^(37,51,52). Nesses casos, a troca ou associação de outra droga é indicada.

AZÓIS

Introduzidos na prática médica na década de 70, os azóis representaram um importante avanço na terapia antifúngica. Comparados à AMB, possuem amplo espectro de ação e menores efeitos adversos. Seu uso se difundiu rapidamente, principalmente no tratamento de infecções de pele e mucosas⁽⁸⁾.

Atuam sobre enzimas do citocromo P450 dos fungos, bloqueando a síntese de ergosterol na membrana plasmática, inibindo, assim, o crescimento dos fungos. Divididos em duas grandes classes, os imidazóis foram os primeiros a surgir, seguidos pelos triazóis, ambos apresentam espectro antifúngico semelhante, com vantagem dos triazóis serem metabolizados mais lentamente e exercerem menor influência no metabolismo dos esteroides humanos^(4,8). Com metabolismo predominantemente hepático, sugere-se o controle durante o tratamento com essas drogas. Apresentam atividade teratogênica (classe C) e não devem ser usados durante a gestação^(4,53).

Entre os principais imidazóis utilizados em oftalmologia estão o miconazol (MCZ), o econazol (ECZ) e o cetoconazol (KCZ). Dentre os triazóis de primeira geração, os mais utilizados são o itraconazol (ICZ) e o fluconazol. Introduzidos na prática clínica na última década estão os triazóis de segunda geração, entre eles o voriconazol e o posaconazol (PCZ).

- Miconazol

Desenvolvido para uso tópico como cremes para tratamento de pele e mucosas, o MCZ é utilizado principalmente no tratamento de micoses superficiais. Eficaz contra diversas cepas de *Candida*, é utilizado principalmente no tratamento de tinhas, candidíase vaginal e oral, devido à sua rápida ação fungicida sobre esses agentes⁽⁵⁴⁾. Seu uso sistêmico, embora com bons resultados, está em desuso pelos efeitos colaterais cardiovasculares e hepatotóxicos^(55,56).

Além de atuar na síntese do ergosterol como os demais azóis, o MCZ promove inibição das peroxidases, resultando em acúmulo de radicais livres no citoplasma fúngico, levando à morte celular⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

O uso tópico, na concentração de 10mg/ml, apresenta boa penetração, especialmente se associado à remoção do epitélio⁽⁶¹⁻⁶³⁾. O uso de MCZ tópico como pomada também foi eficaz em estudo experimental, mantendo níveis terapêuticos mesmo com aplicações menos frequentes⁽⁶⁴⁾. Seu uso ganhou destaque pela sua eficácia e segurança quando aplicado via subconjuntival (1,2 a 10mg) no tratamento de infecções por *Candida*, *Fusarium*, *Curvalaria* e *Aspergillus*^(2,61,65,66). O uso sistêmico não demonstrou concentração corneana e seu uso é desestimulado pelos seus efeitos adversos^(61,67).

Em comparação aos polienos, o MCZ apresenta menor eficácia terapêutica, embora apresente melhor penetração nos tecidos oculares^(5,61). *In vitro*, foi mais efetivo que o KCZ e o ICZ contra *Aspergillus* spp., *Candida albicans* e não-*albicans*^(50,68). Faltam estudos comparativos e controlados que comprovem o real benefício dessa droga.

- Econazol

Com estrutura molecular semelhante ao MCZ, o ECZ é um imidazólico utilizado inicialmente em micoses superficiais, com alguns estudos envolvendo seu uso sistêmico⁽⁶⁹⁾.

Pouco estudado em infecções oculares, apresenta alguns

relatos com seu uso tópico em ceratomicoses. Em um ensaio clínico controlado, comparando o ECZ colírio 2% (20mg/ml) com a NTM 5%, não houve diferença estatística entre a taxa de sucesso terapêutico dos dois grupos, com bons resultados, sem relatos de reações adversas⁽⁴²⁾. Mahashabde et al. sugerem o uso do ECZ 1% pomada como tratamento profilático em traumas oculares com risco potencial de infecção fúngica⁽⁷⁰⁾. Infelizmente, a ausência da droga disponível comercialmente para uso oftalmológico inviabiliza seu uso.

- Cetoconazol

Atualmente pouco utilizado em medicina interna, o KCZ foi o primeiro imidazol utilizado sistemicamente com sucesso. Sua substituição pelo ICZ deu-se pela menor influência deste no metabolismo dos glicocorticóides com espectro antifúngico ampliado⁽⁴⁾. Utilizado na dose de 100 a 400mg cada 12 horas, tem sua absorção por via oral dependente do pH gástrico (inferior a 3), devendo ser tomado em jejum e não associado a protetores gástricos. Pode cursar com intolerância gástrica, hepatotoxicidade, ginecomastia e alterações menstruais^(8,10).

Embora sua penetração no líquido e na urina seja baixa, quando utilizado sistemicamente, a penetração no tecido ocular é significativa. Inúmeros são os relatos de sucesso do KCZ por via oral, associado ou não à NTM ou AMB tópicos, no tratamento de ceratomicoses. Alguns autores sugerem sua introdução na rotina de todos os casos de ceratites fúngicas⁽⁷¹⁻⁷³⁾, porém faltam estudos controlados que o apoiem.

Há descrição de casos tratados exclusivamente com KCZ tópico (10 a 50mg/ml)⁽⁷⁴⁾, porém, outras drogas demonstraram superioridade em estudos comparativos. Komadina et al. e Singh et al. ao comparar o uso tópico e oral de KCZ à NTM demonstrou superioridade desta última droga. Obtiveram ainda resposta parcial ao uso oral isolado, com efeito aditivo quando associado à NTM tópica^(75,76).

Estudos *in vitro* com cepas de *Aspergillus* spp. e *Fusarium* spp. demonstraram menor suscetibilidade desses agentes ao KCZ quando comparados à NTM e VCZ⁽⁵⁰⁾. Outros estudos laboratoriais também demonstram resultados semelhantes com cepas de *Aspergillus*, *Fusarium* e *Candida* spp. suscetíveis ao KCZ apenas em altas doses^(34,77).

Atualmente o uso sistêmico do KCZ é indicado no tratamento adjuvante de ceratomicoses profundas.

- Itraconazol

Mais comumente utilizado na prática geral que o KCZ, o ICZ apresenta menores efeitos colaterais em seu uso sistêmico. Administrado por via oral, porém apresenta baixa biodisponibilidade, solubilidade e penetração nos tecidos oculares se comparado aos demais azóis^(3,10,78,79). Assim como o KCZ, sua absorção gástrica é dependente de baixo pH. Estudos em ratos demonstram menor risco teratogênico que o KCZ⁽⁵³⁾.

Seu uso sistêmico na dose de 400mg/dia mostrou-se eficaz no tratamento de infecções por *Candida* spp.⁽⁸⁰⁾. No entanto, em infecções por *Fusarium* spp. alguns estudos sugerem ineficácia do ICZ. Seu uso tópico na concentração de 10mg/ml não foi efetivo como a NTM 5% no controle da infecção⁽⁴⁵⁾. Estudos *in vitro* demonstram MIC maior do ICZ em comparação à AMB e NTM^(48,78); alguns obtiveram inclusive resistência à droga por todas as cepas analisadas⁽⁴⁷⁾. Contra *Aspergillus* spp. o ICZ mostrou-se eficaz, porém inferior ao KCZ⁽⁷⁷⁾.

Seu uso sistêmico deve restringir-se apenas ao tratamento adjuvante de infecções oculares por leveduras.

- Fluconazol

Diferentemente do ICZ e do KCZ, o FCZ apresenta excelente absorção pelo trato gastrointestinal sem sofrer influência da acidez gástrica. Suas concentrações plasmáticas após o

uso oral atingem praticamente os mesmos níveis que por via parenteral. Com eficaz penetração nos tecidos oculares, atinge concentrações no humor aquoso semelhante às do plasma^(4,81).

Seu uso por via oral na dose de 200 a 400mg por dia mostrou-se eficaz no tratamento de infecções oculares, associado ou não à NTM tópica^(82,83). Quando utilizado via subconjuntival, em associação à AMB tópica, houve aumento do espectro antifúngico com menor toxicidade que no uso isolado da AMB⁽⁸⁴⁾. Yilmaz e Maden conseguiram tratar 60% dos casos de ceratomicoses com o uso isolado da injeção subconjuntival de FCZ⁽⁸⁵⁾. Sugere-se o uso por essa via na dose de 2mg em 1 ml administrado diariamente por 10 dias seguido por aplicações a cada 48 horas até melhora⁽⁸⁶⁾.

Administrado como colírio em coelhos, o FCZ apresentou níveis terapêuticos intracorneanos contra cepas de *Aspergillus fumigatus*. Utilizado na concentração de 2mg/ml, sua penetração foi maior após remoção do epitélio^(87,88).

Seu uso no tratamento de endoftalmites fúngicas é preterido a outras drogas. Mesmo apresentando boa penetração vítrea quando administrada por via oral, sua ineficácia aos fungos filamentosos desencorajam seu uso como adjuvante. Entretanto, há relatos de sucesso em casos de endoftalmite endógena por *Candida* spp.⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾.

Embora com penetração ocular superior ao KCZ, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram menor espectro antifúngico do FCZ. Em diversos trabalhos que avaliaram a suscetibilidade de agentes isolados de ceratites ou endoftalmites fúngicas, apenas espécies de *Candida* foram sensíveis ao FCZ, com marcada resistência pelos fungos filamentosos (*Aspergillus* e *Fusarium* spp.)^(34,48,77,92).

- Voriconazol

Mantendo o mesmo mecanismo de ação que os triazóis de primeira geração, o VCZ se difere desses por bloquear mais intensamente a síntese do ergosterol. Desenvolvido a partir da molécula do FCZ, apresenta maior eficácia em MIC's inferiores aos dos primeiros triazóis, o que aumenta sua ação contra fungos filamentosos⁽⁸⁾. Devido à sua grande eficácia no tratamento de micoses disseminadas, com menor toxicidade em comparação à AMB, o VCZ é, hoje em dia, a droga de escolha no tratamento da aspergilose invasiva⁽⁹³⁾.

Disponível comercialmente nas formas oral e parenteral (Vfend® - Pfizer, New York, NY), o VCZ é metabolizado pelo fígado sendo necessário o controle de enzimas hepáticas durante o tratamento. Entre seus efeitos colaterais destacam-se os distúrbios visuais (visão borrada, alteração na percepção de cores e fotofobia) presentes em cerca de 30% dos usuários, normalmente reversíveis. Assim como o FCZ, apresenta boa biodisponibilidade e absorção gástrica^(4,92).

Administrado por via oral na dose de 200mg a cada 12 horas, atinge níveis máximos no plasma entre 2 e 3 horas. Tem sido amplamente estudado no tratamento de ceratites e endoftalmites pela capacidade de atingir boas concentrações nos diversos tecidos oculares (córnea, aquoso e vítreo)^(32,94). Hariprasad et al. observaram concentrações do VCZ no vítreo e aquoso de 38% e 51% dos níveis plasmáticos, respectivamente, após administração oral. Embora a concentração atingida no vítreo tenha sido insuficiente no tratamento de infecções por *Fusarium* spp., os autores defendem que o estudo foi realizado em olhos não inflamados e que, na vigência de inflamação, a quebra da barreira hemato-ocular auxiliaria no aumento da concentração local da droga⁽⁹⁵⁾. Alfonso et al. sugere o VCZ como droga de primeira escolha para o uso via oral no tratamento de ceratites profundas, esclerites, endoftalmites e na profilaxia pós-transplante penetrante de córnea⁽²⁾. Hariprasad et al. também

sugere o VCZ oral como profilaxia nos casos de trauma ocular com material vegetal⁽⁹²⁾.

Seu uso intravítreo demonstrou segurança em modelo experimental em ratos, não havendo alterações eletroretinográficas com doses de até 25mg/ml⁽⁹⁶⁾.

Inúmeros também são os relatos de sucesso com o uso tópico de VCZ, administrado na concentração de 1mg/ml, foi eficaz no tratamento de ceratites por *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Paecilomyces* entre outros⁽⁹⁷⁻¹⁰¹⁾. Apresenta como vantagens aos polienos sua maior estabilidade a luz e temperatura, mantendo-se efetivo por até 30 dias^(102,103). Estudos em cavalos demonstram a penetração da droga mesmo na vigência de integridade epitelial⁽¹⁰⁴⁾.

Alguns relatos apoiam a injeção intracorneana de VCZ nos casos de ceratites profundas não responsivas ao tratamento

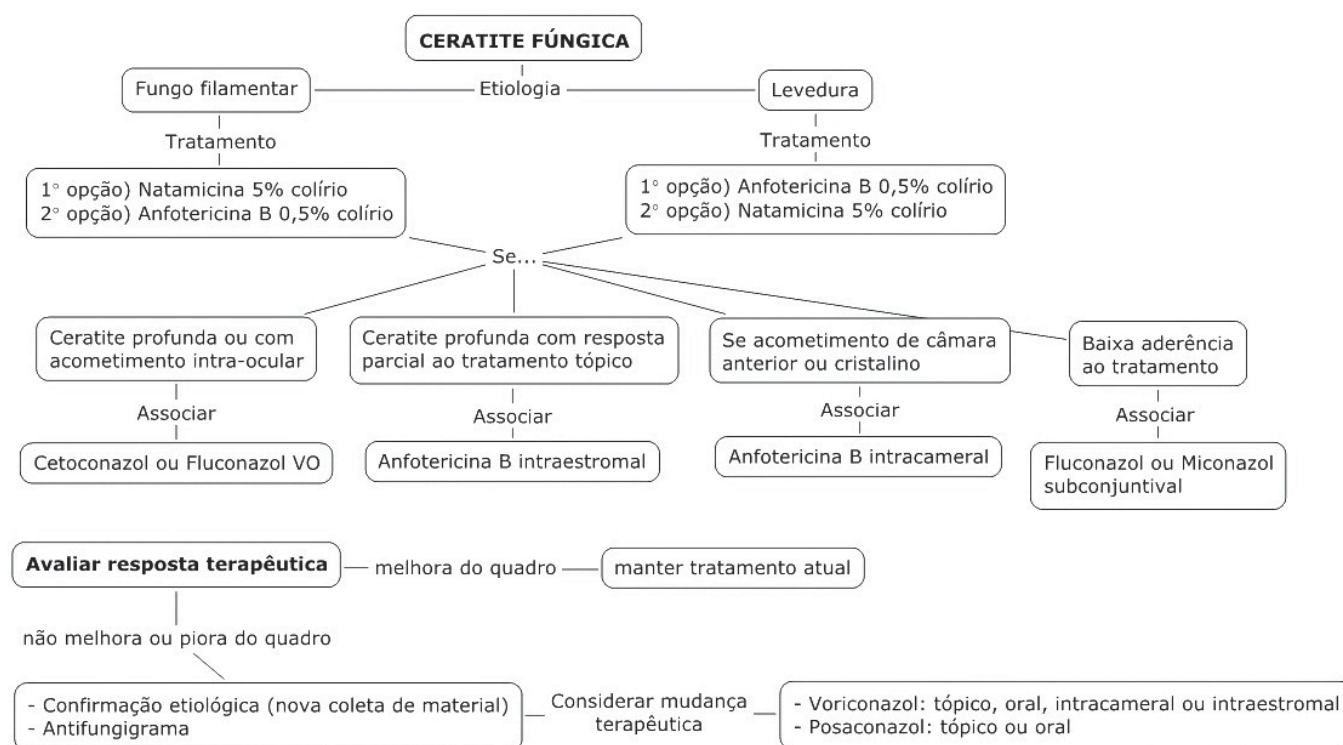
tópico e/ou oral. Prakash et al. relatam sucesso em três casos de ceratite não responsiva à NTM tópica com o uso de VCZ 50 µg / 0,1ml⁽¹⁰⁵⁾. Recentemente Siatiri et al. descreveram 3 casos de ceratite por *Fusarium* não responsiva ao tratamento tópico que resolveram após a aplicação do VCZ intracorneano⁽¹⁰⁶⁾, os autores sugerem que a aplicação direta do VCZ na córnea eleva sua concentração acima da concentração inibitória mínima dessas espécies de *Fusarium*. Sharma et al. em uma série de 13 pacientes também sugere o uso do VCZ intraestromal em ceratites refratárias⁽¹⁰⁷⁾.

Entretanto, poucos são os estudos comparativos entre o VCZ e os demais antifúngicos. Em um estudo multicêntrico randomizado, não foi possível comprovar a superioridade do VCZ à NTM, com ambos os grupos apresentando tempo de cicatrização e acuidade visual final semelhantes⁽⁴¹⁾. Há inclusive relatos

Tabela 1
Antifúngicos e suas indicações

Droga	Via administração	Dose	Indicação
Anfotericina B	Tópico	1,5 a 5mg/ml	- Primeira escolha no tratamento de ceratites por leveduras - Alternativa à NTM no tratamento de ceratites por fungos filamentosos
	Intraestromal	5 a 10µg	- Ceratites profundas com resposta parcial à droga tópica
	Intracameral	5 a 10µg/0,1ml	- Ceratites com acometimento de câmara anterior e/ou cristalino
	Intravítrea	1 a 10µg/0,1ml	- Primeira escolha no tratamento de endoftalmite fúngica (leveduras ou fungos filamentosos)
Natamicina	Tópica	50mg/ml	- Primeira escolha no tratamento de ceratomicoses por fungos filamentosos - Alternativa à AMB no tratamento de ceratites por leveduras
Miconazol	Subconjuntival	1,2 a 10mg/1ml	- Adjunto à terapia tópica em pacientes com baixa aderência ao tratamento
Econazol	Tópico	20mg/ml	- Alternativa à NTM em ceratites por fungos filamentosos
Cetoconazol	Oral	100 a 400mg de 12/12hs	- Adjunto à terapia tópica em ceratites profundas ou com acometimento intraocular
Itraconazol	Oral	400mg/dia	- Adjunto à terapia tópica em ceratites profundas ou com acometimento intraocular por leveduras
Fluconazol	Tópico	2mg/ml	- Alternativa aos polienos do tratamento de ceratomicoses
	Subconjuntival	2mg/1ml	- Adjunto em pacientes com baixa adesão ao tratamento
	Oral	200 a 400mg/dia	- Adjunto à terapia tópica em ceratites profundas ou com acometimento intraocular
Voriconazol	Tópico	1mg/ml	- Ceratomicoses resistente aos polienos e triazóis de primeira linha
	Intraestromal	50µg/0,1ml	- Ceratites profundas com resposta parcial à droga tópica ou baixa adesão ao tratamento
	Intracameral	50µg/0,1ml	- Ceratomicoses com acometimento de câmara anterior e/ou cristalino
	Intravítrea	50µg/0,1ml	- Alternativa à AMB nas endoftalmite fúngicas
Posaconazol	Oral	200mg de 6/6hs ou 400mg de 12/12hs	- Adjunto à terapia tópica em ceratites profundas ou com acometimento intraocular
	Tópico	100mg/ml	- Profilaxia pós-trauma com material vegetal
	Oral	200mg de 6/6hs ou 400mg de 12/12hs	- Ceratomicoses resistente aos polienos e triazóis de primeira linha
Flucitocina	Tópica	10mg/ml	- Adjunto em ceratites profundas e endoftalmite por fungos resistentes aos polienos e triazóis de primeira linha
Caspofungina	Tópica	1,5 a 5mg/ml	- Em ceratomicoses associado à AMB tópica por leveduras
Micafungina	Tópica	1mg/ml	- Ceratomicoses por levedura resistente aos polienos e triazóis de primeira linha
			- Ceratomicoses por levedura resistente aos polienos e triazóis de primeira linha

Figura 1. Esquema terapêutico para Ceratites Fúngicas



de falha terapêutica com o uso do VCZ. Giaconi et al. reportam dois casos, uma ceratite por *Fusarium oxysporum* e outra por *Colletotrichum dematium* que não responderam a terapia tópica com VCZ⁽¹⁰⁸⁾.

Estudos *in vitro* demonstram superioridade do VCZ sobre a AMB contra *Aspergillus* spp.⁽¹⁰⁹⁻¹¹²⁾. Contra espécies de *Fusarium*, o MIC absoluto do VCZ, NTM e AMB foram semelhantes, com o MIC relativo do VCZ inferior ao dos polienos⁽⁴⁷⁾. Mesmo assim, a concentração inibitória mínima às espécies de *Fusarium* foi superior quando comparada às de espécies de *Candida* e *Aspergillus*⁽⁷⁷⁾.

- Posaconazol

Assim como o VCZ, o PCZ é um triazol de segunda geração recentemente introduzido na prática médica. Resultado do aperfeiçoamento da molécula do ICZ, sua principal indicação está no tratamento de infecções fúngicas invasivas em pacientes onco-hematológicos. Disponível apenas em solução oral (Noxafil® - Schering-Plough, Kenilworth, NJ), deve ser administrado na dose de 200mg, 4 vezes ao dia, ou 400mg, duas vezes ao dia. A apresentação parenteral encontra-se em desenvolvimento. Queixas gastrointestinais foram os únicos efeitos adversos relatados até o momento⁽¹¹³⁾.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram amplo espectro contra *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. entre outros. Foi eficaz contra a maioria dos agentes resistentes ao ICZ e FCZ^(114,115), apresentando, juntamente com o VCZ, as menores MIC's contra diversos agentes⁽⁴⁷⁾.

Sua experiência em infecções oculares ainda é restrita, entretanto com resultados animadores. Em uma série de três casos de ceratite por *Fusarium*, evoluindo com endoftalmite não responsiva ao tratamento oral e tópico com VCZ, houve rápida

resposta terapêutica ao PCZ⁽³⁶⁾. Sponzel et al. também descrevem um caso de ceratite por *Fusarium solani* resistente à AMB e NTM, tratado com sucesso após introdução de PCZ 200mg, 4 vezes ao dia, via oral, associado ao uso tópico (100mg/ml preparado a partir da solução oral)⁽¹¹⁶⁾. Porém, faltam estudos controlados e comparativos com drogas antifúngicas de primeira linha.

PIRIMIDINAS

Representada pela 5-fluorocitocina (5FC) ou flucitocina, é a única droga antifúngica com ação intracelular. Quando absorvida pelo fungo é convertida em 5-fluoracila, potente antimetabólico, que atua inibindo a síntese do DNA^(4,117).

Seu uso em infecções oculares é restrito devido ao seu estreito espectro antifúngico e baixa penetração nos tecidos oculares⁽¹⁷⁾. É eficaz contra *Candida* spp. e possui ação variada contra *Aspergillus* spp. Não possui ação sobre *Fusarium* spp. Seu uso sistêmico ou tópico deve ser feito juntamente com AMB, primeiramente pelo seu efeito potencializador (sinergismo) e pela indução de resistência ao uso isolado do 5FC^(4,6,77,118).

EQUINOCANDINAS

Equinocandinas são lipopeptídeos semissintéticos que inibem a síntese de glucana na parede celular do fungo através da inibição não competitiva da enzima 1,3-β-glucano sintase, causando desequilíbrio osmótico e lise celular^(8,119,120). São representantes dessa classe de medicamentos a caspofungina (CFG) e a micafungina (MFG).

Utilizado em infecções por leveduras, tem rápida ação fungicida contra a maioria das espécies de *Candida*, inclusive cepas resistentes ao FCZ, mas não contra *Cryptococcus*, *Rhodotorula* e *Trichosporon*⁽¹²¹⁾. Fungistática contra alguns fun-

gos filamentosos como *Aspergillus*, mas sem atuação sobre *Fusarium* e *Rhizopus*^(47,122). A CFG é administrada por via endovenosa (Cancidas® - Merck & Co - Whitehouse Station, NJ) na dose de 70mg no primeiro dia, com redução para 50mg nos dias seguintes^(4,8). E a MFG (Mycamine® - Astellas Ireland - Killorglin, Irlanda) é administrada na dose de 100 a 150mg/dia, também por via parenteral.

Utilizada topicamente na concentração 1,5 a 5mg/ml, a CFG mostrou eficácia semelhante à AMB no tratamento de úlcera corneana por *Candida albicans* em modelo animal⁽¹²³⁾. Outros dois estudos envolvendo o uso tópico do MFG 1mg/ml mostraram eficácia comparável ou superior a do FCZ no tratamento de ceratites por *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*^(124,125).

ASSOCIAÇÃO DE ANTIFÚNGICOS

No intuito de aumentar a eficiência no tratamento ou até mesmo ampliar o espectro antifúngico, é comum associarmos drogas no tratamento de infecções oculares. Embora algumas combinações de antifúngicos, tal como 5FC e AMB tenham uso consagrado⁽¹²⁶⁾, outras associações menos estudadas podem não atender as nossas expectativas.

É comum observarmos a associação de um azol à terapia antifúngica tópica padrão com NTM ou AMB. Entretanto diversos estudos demonstram ação antagônica entre essas drogas. Ao introduzirmos um azol, diminuímos a síntese do ergosterol da membrana celular, sítio de ligação dos polienos, com consequente perda da função deste.

Arora et al. observaram esse efeito antagônico ao associar o uso de ECZ e AMB no tratamento de ceratomicoses, obtendo o mesmo resultado terapêutico com o uso isolado do ECZ⁽¹²⁷⁾. Em estudo de revisão, Sugar et al. demonstram efeito antagônico *in vitro* entre AMB e diversos azóis (MCZ, KCZ, FCZ e ICZ), com perda da ação do polieno⁽¹²⁸⁾. Li et al., em estudo semelhante, observaram antagonismo na combinação NTM + ICZ e NTM + FCZ, e sinergismo entre AMB e ICZ⁽⁴⁸⁾.

Estudos em humanos e animais comumente não reproduzem esses achados laboratoriais. Inúmeros são os relatos de melhora na associação de antifúngicos, principalmente na combinação AMB tópica com triazóis de primeira e segunda geração sistêmicos^(129,130). Tal combinação deve ser utilizada em infecções corneanas profundas ou com acometimento intraocular.

A associação de duas drogas de mesma classe deve ser desencorajada (ex. NTM + AMB), pois, além de aumentar a toxicidade local, não há aumento na eficácia terapêutica⁽¹³¹⁾.

OUTRAS DROGAS

O uso de terapêuticas alternativas aos antifúngicos tem sido estudado com o intuito de tratar ceratites com diagnóstico suspeito ou interrogado. Em uma série de casos, o uso de iodo povidona 2,3% foi utilizado no tratamento de ceratites por *Candida albicans* e *Acremonium strictum* com bons resultados⁽¹³²⁾. Porém, num estudo comparativo, a iodo povidona 0,5% não demonstrou benefício quando comparado a NTM 5% no tratamento de ceratites experimentais por *Fusarium solani*⁽⁴⁰⁾. Em outro estudo experimental, Fiscella et al. demonstraram eficácia no tratamento com Polihexametileno biguanida (PHBM) a 0,02% em olhos de coelhos infectados por *Fusarium solani*⁽¹³³⁾. Porém, não há registros de estudos comparativos entre PHBM e antifúngicos.

Ensaio experimentais associando corticosteróides tópicos à terapia antifúngica mostram efeito deletério ao tratamento. O'Day et al. demonstraram modificação da resposta do hospedeiro após introdução do corticoide. Em seu estudo, coelhos infectados por *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* e

Fusarium solani, que receberam corticoide subconjuntival, apresentaram retardo na esterilização corneana em comparação ao grupo controle⁽¹³⁴⁾. Weiyun et al. estudando fatores de risco para recorrência da infecção fúngica após transplante, referem aumento de seis vezes no risco de recorrência da infecção em pacientes que receberam corticoide tópico prévio ao transplante⁽¹³⁵⁾.

CONCLUSÃO

Pudemos observar que várias são as opções de drogas e vias de administração dos antifúngicos, e que sua escolha depende tanto do agente etiológico quanto da localização e extensão da infecção (Tabela 1).

A terapia padrão, baseada nos polienos, ainda se mantém eficaz. Embora existam inúmeros relatos de infecções que não respondem às drogas de primeira linha, com melhora após a introdução de novas medicações, em especial os triazóis de segunda geração, mas faltam estudos comparativos que demonstrem a superioridade desses últimos.

Até que se prove o real benefício da nova geração de antifúngicos, entendemos que tais medicamentos devem ser utilizados como alternativa à terapia padrão (Figura 1).

REFERÊNCIAS

1. Leber TH. Keratomycosis aspergillina als ursache von hypopyonkeratites. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1879;25:285-301.
2. Alfonso EC GA, Miller D. Fungal keratitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. Cornea: fundamentals, diagnosis and management. 3rd ed. New York: Mosby Elsevier; 2011.
3. Jones D. Diagnosis and management of fungal keratitis. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. Duane's clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
4. Bennett J. Agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos. In: Brunton L, editor. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; c2007. p. 1103-17.
5. Reddy PR, Reddy PS, Reddy AR, Saboo NK. A comparative evaluation of Nystatin, Amphotericin-B and Miconazole in keratomycosis. Indian J Ophthalmol. 1982;30(4):249-50.
6. Oliveira PR, Resende SM, Oliveira FC, Oliveira AC. Ceratite fúngica. Arq Bras Oftalmol. 2001;64(1):75-9.
7. Filippin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. RBCF Rev Bras Ciênc Farm. 2006;42(2):167-94.
8. Martinez R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. J Bras Pneumol. 2006;32(5):449-60.
9. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis. 1990;12(2):308-29.
10. Kaur IP, Rana C, Singh H. Development of effective ocular preparations of antifungal agents. J Ocul Pharmacol Ther. 2008;24(5):481-93. Review.
11. Khoo SH, Bond J, Denning DW. Administering amphotericin B—a practical approach. J Antimicrob Chemother. 1994;33(2):203-13.
12. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002;347(25):2020-9. Comment in N Engl J Med. 2002;347(25):2070-2. ACP J Club. 2003;139(1):15. N Engl J Med. 2003;348(13):1287-8; author reply 1287-8.
13. Shirley SF, Little JR. Immunopotentiating effects of amphotericin B. I. Enhanced contact sensitivity in mice. J Immunol. 1979;123(6):2878-82.
14. Shirley SF, Little JR. Immunopotentiating effects of amphotericin B. II. Enhanced in vitro proliferative responses of murine lymphocytes. J Immunol. 1979;123(6):2883-9.

15. Green WR, Bennett JE, Goos RD. Ocular penetration of amphotericin B: a report of laboratory studies and a case report of postsurgical cephalosporium endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 1965;73:769-75.
16. Goldblum D, Frueh BE, Zimmerli S, Böhne M. Treatment of postkeratitis fusarium endophthalmitis with amphotericin B lipid complex. *Cornea*. 2000;19(6):853-6.
17. O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Stern WH, Freeman JM. Intraocular penetration of systemically administered antifungal agents. *Curr Eye Res*. 1985;4(2):131-4. Erratum in: *Curr Eye Res* 1986;5(7):547.
18. Qu L, Li L, Xie H. Corneal and aqueous humor concentrations of amphotericin B using three different routes of administration in a rabbit model. *Ophthalmic Res*. 2010;43(3):153-8.
19. Pleyer U, Grammer J, Pleyer JH, Kosmidis P, Friess D, Schmidt KH, Thiel HJ. [Amphotericin B—bioavailability in the cornea. Studies with local administration of liposome incorporated amphotericin B]. *Ophthalmologie*. 1995;92(4):469-75. German.
20. O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Clanton JA. Corneal penetration of topical amphotericin B and natamycin. *Curr Eye Res*. 1986;5(11):877-82.
21. O'Day DM, Ray WA, Head WS, Robinson RD. Influence of the corneal epithelium on the efficacy of topical antifungal agents. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(7):855-9.
22. Hirose H, Terasaki H, Awaya S, Yasuma T. Treatment of fungal corneal ulcers with amphotericin B ointment. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(6):836-8.
23. Wood TO, Williford W. Treatment of keratomycosis with amphotericin B 0.15%. *Am J Ophthalmol*. 1976;81(6):847-9.
24. O'Day DM. Selection of appropriate antifungal therapy. *Cornea*. 1987;6(4):238-45. Review.
25. O'Day DM, Ray WA, Robinson RD, Head WS, Williams TE. Differences in response in vivo to amphotericin B among *Candida albicans* strains. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(5):1569-72.
26. Garcia-Valenzuela E, Song CD. Intracorneal injection of amphotericin B for recurrent fungal keratitis and endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(12):1721-3.
27. Kermani NK, Aggarwal SP. Isolated post-operative *Aspergillus niger* endophthalmitis. *Eye (Lond)*. 2000;14(Pt 1):114-6.
28. Yoon KC, Jeong IY, Im SK, Chae HJ, Yang SY. Therapeutic effect of intracameral amphotericin B injection in the treatment of fungal keratitis. *Cornea*. 2007;26(7):814-8.
29. Kaushik S, Ram J, Brar GS, Jain AK, Chakraborti A, Gupta A. Intracameral amphotericin B: initial experience in severe keratomycosis. *Cornea*. 2001;20(7):715-9.
30. Kuriakose T, Kothari M, Paul P, Jacob P, Thomas R. Intracameral amphotericin B injection in the management of deep keratomycosis. *Cornea*. 2002;21(7):653-6.
31. Yilmaz S, Ture M, Maden A. Efficacy of intracameral amphotericin B injection in the management of refractory keratomycosis and endophthalmitis. *Cornea*. 2007;26(4):398-402.
32. Perraut LE Jr, Perraut LE, Bleiman B, Lyons J. Successful treatment of *Candida albicans* endophthalmitis with intravitreal amphotericin B. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(9):1565-7.
33. Serracarbassa PD, Peyman GA, Liang C, Calixto N Jr, Nair MG. Toxicity and efficacy of intravitreal injection of spartanamicin B in the treatment of *Candida* endophthalmitis. *Int Ophthalmol*. 1998;22(1):53-8.
34. Mascaro VLD, Höfling-Lima AL, Gompertz OF, Yu MCZ, Matta DA, Colombo AL. Antifungal susceptibility testing of yeast isolated from corneal infections. *Arq Bras Oftalmol*. 2003;66(5):647-52.
35. Mattia A, Cerniglia C, Baines J. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Natamycin (Pimaricin). WHO Food Additives Series: 48. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je06.htm>.
36. Tu EY, McCartney DL, Beatty RF, Springer KL, Levy J, Edward D. Successful treatment of resistant ocular fusariosis with posaconazole (SCH-56592). *Am J Ophthalmol*. 2007;143(2):222-7.
37. Jones DB, Sexton R, Rebell G. Mycotic keratitis in South Florida: a review of thirty-nine cases. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1970;89:781-97.
38. Panda A, Sharma N, Das G, Kumar N, Satpathy G. Mycotic keratitis in children: epidemiologic and microbiologic evaluation. *Cornea*. 1997;16(3):295-9.
39. Rosa RH Jr, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1005-13.
40. Oliveira LA, Takata TT, Shigematsu AI, Melo Júnior LA, Gompertz OF, Sousa LB, Mannis MJ. Effect of topical 0.5% povidone-iodine compared to 5% natamycin in fungal keratitis caused by *Fusarium solani* in a rabbit model: a pilot study. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(6):860-4.
41. Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, Reddy PR, Prajna L, Srinivasan M, et al. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(6):672-8. Comment in *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):814; author reply 814-5.
42. Prajna NV, John RK, Nirmalan PK, Lalitha P, Srinivasan M. A randomised clinical trial comparing 2% econazole and 5% natamycin for the treatment of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(10):1235-7.
43. Dursun D, Fernandez V, Miller D, Alfonso EC. Advanced fusarium keratitis progressing to endophthalmitis. *Cornea*. 2003;22(4):300-3.
44. Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea*. 2000;19(3):307-12.
45. Kalavathy CM, Parmar P, Kaliamurthy J, Philip VR, Ramalingam MD, Jesudasan CA, Thomas PA. Comparison of topical itraconazole 1% with topical natamycin 5% for the treatment of filamentous fungal keratitis. *Cornea*. 2005;24(4):449-52.
46. Klont RR, Eggink CA, Rijs AJ, Wesseling P, Verweij PE. Successful treatment of *Fusarium* keratitis with cornea transplantation and topical and systemic voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):e110-2.
47. Lalitha P, Shapiro BL, Srinivasan M, Prajna NV, Acharya NR, Fothergill AW, et al. Antimicrobial susceptibility of *Fusarium*, *Aspergillus*, and other filamentous fungi isolated from keratitis. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(6):789-93.
48. Li L, Wang Z, Li R, Luo S, Sun X. In vitro evaluation of combination antifungal activity against *Fusarium* species isolated from ocular tissues of keratomycosis patients. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):724-8.
49. Xuguang S, Zhixin W, Zhiqun W, Shiyun L, Ran L. Ocular fungal isolates and antifungal susceptibility in northern China. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(1):131-3.
50. Pearce JW, Giuliano EA, Moore CP. In vitro susceptibility patterns of *Aspergillus* and *Fusarium* species isolated from equine ulcerative keratomycosis cases in the midwestern and southern United States with inclusion of the new antifungal agent voriconazole. *Vet Ophthalmol*. 2009;12(5):318-24.
51. Jones DB, Forster FK, Rebell G. *Fusarium solani* keratitis treated with natamycin (pimaricin): eighteen consecutive cases. *Arch Ophthalmol*. 1972;88(2):147-54.
52. Polack FM, Kaufman HE, Newmark E. Keratomycosis. Medical and surgical treatment. *Arch Ophthalmol*. 1971;85(4):410-6.
53. Amaral VCS, Nunes Junior GP. Ketoconazole- and fluconazole-induced embryotoxicity and skeletal anomalies in wistar rats: a comparative study. *Braz Arch Biol Technol*. 2008;51(6):1153-61.
54. Sawyer PR, Brogden RN, Pinder RM, Speight TM, Avery GS. Miconazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1975;9(6):406-23.
55. Coley KC, Crain JL. Miconazole-induced fatal dysrhythmia. *Pharmacotherapy*. 1997;17(2):379-82.
56. Barasch A, Griffin AV. Miconazole revisited: new evidence of antifungal efficacy from laboratory and clinical trials. *Future Microbiol*. 2008;3(3):265-9.
57. Fothergill AW. Miconazole: a historical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4(2):171-5.
58. Kobayashi D, Kondo K, Uehara N, Otokoza S, Tsuji N, Yagihashi A, Watanabe N. Endogenous reactive oxygen species is an important mediator of miconazole antifungal effect. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(10):3113-7.

59. Thevissen K, Ayscough KR, Aerts AM, Du W, De Brucker K, Meert EM, et al. Miconazole induces changes in actin cytoskeleton prior to reactive oxygen species induction in yeast. *J Biol Chem*. 2007;282(30):21592-7.
60. Sud IJ, Feingold DS. Mechanisms of action of the antimycotic imidazoles. *J Invest Dermatol*. 1981;76(6):438-41.
61. Foster CS, Stefanyshyn M. Intraocular penetration of miconazole in rabbits. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(9):1703-6.
62. Mohan M, Panda A, Gupta SK. Management of human keratomycosis with miconazole. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1989;17(3):295-7.
63. Fitzsimons R, Peters AL. Miconazole and ketoconazole as a satisfactory first-line treatment for keratomycosis. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(5):605-8.
64. Gupta SK. Efficacy of miconazole in experimental keratomycosis. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1986;14(4):373-6.
65. Foster CS. Miconazole therapy for keratomycosis. *Am J Ophthalmol*. 1981;91(5):622-9.
66. Ishibashi Y, Kaufman HE. The effects of subconjunctival miconazole in the treatment of experimental *Candida* keratitis in rabbits. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(10):1570-3.
67. Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(4):730-97.
68. Uchida K, Abe S, Yamaguchi H. The postantifungal effect (PAFE) of itraconazole, in comparison with those of miconazole and fluconazole, on *Candida* Species. *Microbiol Immunol*. 2006;50(9):679-85.
69. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Econazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1978;16(3):177-201.
70. Mahashabde S, Nahata MC, Shrivastava U. A comparative study of anti-fungal drugs in mycotic corneal ulcer. *Indian J Ophthalmol*. 1987;35(5-6):149-52.
71. Ishibashi Y. Oral ketoconazole therapy for keratomycosis. *Am J Ophthalmol*. 1983;95(3):342-5.
72. Thomas PA, Kalavathy CM, Abraham DJ, Rajasekaran J. Oral ketoconazole in Keratomycosis. *Indian J Ophthalmol*. 1987;35(4):197-203.
73. Ishibashi Y. Miconazole and ketoconazole as a satisfactory first-line treatment for keratomycosis. *Am J Ophthalmol*. 1986;102(4):547-8.
74. Torres MA, Mohamed J, Cavazos-Adame H, Martinez LA. Topical ketoconazole for fungal keratitis. *Am J Ophthalmol*. 1985;100(2):293-8.
75. Komadina TG, Wilkes TD, Shock JP, Ulmer WC, Jackson J, Bradsher RW. Treatment of *Aspergillus fumigatus* keratitis in rabbits with oral and topical ketoconazole. *Am J Ophthalmol*. 1985;99(4):476-9.
76. Singh SM, Khan R, Sharma S, Chatterjee PK. Clinical and experimental mycotic corneal ulcer caused by *Aspergillus fumigatus* and the effect of oral ketoconazole in the treatment. *Mycopathologia*. 1989;106(3):133-41.
77. Marangon FB, Miller D, Giaconci JA, Alfonso EC. In vitro investigation of voriconazole susceptibility for keratitis and endophthalmitis fungal pathogens. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(5):820-5.
78. Rajasekaran J, Thomas PA, Kalavathy CM, Joseph PC, Abraham DJ. Itraconazole therapy for fungal keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 1987;35(5-6):157-60.
79. Abad JC, Foster CS. Fungal keratitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1996;36(3):1-15. Review.
80. Klotz SA, Zahid M, Bartholomew WR, Revera PM, Butrus S. *Candida albicans* keratitis treated successfully with itraconazole. *Cornea*. 1996;15(1):102-4.
81. O'Day DM, Foulds G, Williams TE, Robinson RD, Allen RH, Head WS. Ocular uptake of fluconazole following oral administration. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(7):1006-8.
82. Thakar M. Oral fluconazole therapy for keratomycosis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72(6):765-7.
83. Urbak SF, Degen T. Fluconazole in the management of fungal ocular infections. *Ophthalmologica*. 1994;208(3):147-56.
84. Mahdy RA, Nada WM, Wageh MM, Kader MA, Saleh MM, Alswad MM. Assessment safety and efficacy of a combination therapy of topical amphotericin B and subconjunctival fluconazole for the treatment of fungal keratitis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2010;29(3):193-7.
85. Yilmaz S, Maden A. Severe fungal keratitis treated with subconjunctival fluconazole. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):454-8. Comment in *Am J Ophthalmol*. 2006;141(4):783; author reply 783-4.
86. Mahdy RA, Nada WM, Wageh MM. Topical amphotericin B and subconjunctival injection of fluconazole (combination therapy) versus topical amphotericin B (monotherapy) in treatment of keratomycosis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(3):281-5.
87. Yee RW, Cheng CJ, Meenakshi S, Ludden TM, Wallace JE, Rinaldi MG. Ocular penetration and pharmacokinetics of topical fluconazole. *Cornea*. 1997;16(1):64-71. Comment in *Cornea*. 1997;16(6):700.
88. Avunduk AM, Beuerman RW, Warnel ED, Kaufman HE, Greer D. Comparison of efficacy of topical and oral fluconazole treatment in experimental *Aspergillus* keratitis. *Curr Eye Res*. 2003;26(2):113-7.
89. Dotto PF, Rodrigues LD, Fernandes MLB, Figueira BBD, Takahashi WY, Carani JC, Serracarbassa PD. Uso do fluconazol endovenoso no tratamento da endoftalmite fúngica endógena: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(4):543-6.
90. Christmas NJ, Smiddy WE. Vitrectomy and systemic fluconazole for treatment of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27(12):1012-8.
91. Wellington M, Gigliotti F. Update on antifungal agents. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(10):993-5.
92. Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, Sponsel WE, Graybill JR. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(7):871-8.
93. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408-15. Comment in *N Engl J Med*. 2002;347(25):2080-1; author reply 2080-1. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2080-1; author reply 2080-1. *N Engl J Med*. 2004;350(9):950-2.
94. Freda R. Use of oral voriconazole as adjunctive treatment of severe cornea fungal infection: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(3):431-4.
95. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, Gao H, Kim JE, Chi J, Prince RA. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(1):42-7.
96. Gao H, Pennesi M, Shah K, Qiao X, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Safety of intravitreal voriconazole: electroretinographic and histopathologic studies. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2003;101:183-9; discussion 189.
97. Anderson KL, Mitra S, Salouti R, Pham TA, Taylor HR. Fungal keratitis caused by *Paecilomyces lilacinus* associated with a retained intracorneal hair. *Cornea*. 2004;23(5):516-21.
98. Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Ayres BD, Cohen EJ. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(1):151-3.
99. Lee SJ, Lee JJ, Kim SD. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Korean J Ophthalmol*. 2009;23(1):46-8.
100. Nulens E, Eggink C, Rijs AJ, Wesseling P, Verweij PE. Keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* successfully treated with a cornea transplant and voriconazole. *J Clin Microbiol*. 2003;41(5):2261-4.
101. Polizzi A, Siniscalchi C, Mastromarino A, Saccà SC. Effect of voriconazole on a corneal abscess caused by *fusarium*. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(6):762-4.
102. Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, Kong DC. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:391-405.
103. Dupuis A, Tournier N, Le Moal G, Venisse N. Preparation and stability of voriconazole eye drop solution. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):798-9.

104. Clode AB, Davis JL, Salmon J, Michau TM, Gilger BC. Evaluation of concentration of voriconazole in aqueous humor after topical and oral administration in horses. *Am J Vet Res*. 2006;67(2):296-301.
105. Prakash G, Sharma N, Goel M, Titiyal JS, Vajpayee RB. Evaluation of intrastromal injection of voriconazole as a therapeutic adjunctive for the management of deep recalcitrant fungal keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(1):56-9.
106. Siatiri H, Daneshgar F, Siatiri N, Khodabande A. The effects of intrastromal voriconazole injection and topical voriconazole in the treatment of recalcitrant *Fusarium* keratitis. *Cornea*. 2011;30(8):872-5.
107. Sharma N, Agarwal P, Sinha R, Titiyal JS, Velpandian T, Vajpayee RB. Evaluation of intrastromal voriconazole injection in recalcitrant deep fungal keratitis: case series. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(12):1735-7.
108. Giaconci JA, Marangon FB, Miller D, Alfonso EC. Voriconazole and fungal keratitis: a report of two treatment failures. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22(6):437-9.
109. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol*. 2003;41(8):3623-6.
110. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2003;36(5):630-7.
111. Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan DJ. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature. *Mycopathologia*. 2001;150(3):101-15.
112. Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN. Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109,496), compared with three other antifungal agents tested against clinical isolates of filamentous fungi. *Med Mycol*. 1998;36(6):433-6.
113. Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, Hachem R, Kontoyiannis DP, Töpelt K, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(2):658-66.
114. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(3):917-21.
115. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(12):775-85.
116. Sponsel WE, Graybill JR, Nevarez HL, Dang D. Ocular and systemic posaconazole (SCH-56592) treatment of invasive *Fusarium solani* keratitis and endophthalmitis. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(7):829-30.
117. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46(2):171-9.
118. Mabon M. Fungal keratitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1998;38(4):115-23.
119. Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(18):1693-703. Review.
120. Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, Part 2. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(19):1813-20. Review.
121. Bachmann SP, VandeWalle K, Ramage G, Patterson TF, Wickes BL, Graybill JR, López-Ribot JL. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(11):3591-6.
122. Wagner C, Graninger W, Prestler E, Joukhadar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology*. 2006;78(4):161-77. Review.
123. Goldblum D, Frueh BE, Sarra GM, Katsoulis K, Zimmerli S. Topical caspofungin for treatment of keratitis caused by *Candida albicans* in a rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):1359-63.
124. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Fujishima H, Tsubota K. Successful topical application of a new antifungal agent, micafungin, in the treatment of refractory fungal corneal ulcers: report of three cases and literature review. *Cornea*. 2005;24(6):748-53.
125. Matsumoto Y, Murat D, Kojima T, Shimazaki J, Tsubota K. The comparison of solitary topical micafungin or fluconazole application in the treatment of *Candida* fungal keratitis. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1406-9.
126. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 1979;301(3):126-31.
127. Arora I, Kulshrestha OP, Upadhyaya S. Treatment of fungal corneal ulcers with econazole. *Indian J Ophthalmol*. 1983;31 Suppl:1019-21.
128. Sugar AM. Use of amphotericin B with azole antifungal drugs: what are we doing? *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(9):1907-12.
129. Cacciapuoti A, Gurnani M, Halpern J, Norris C, Patel R, Loeberberg D. Interaction between posaconazole and amphotericin B in concomitant treatment against *Candida albicans* in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):638-42.
130. Najvar LK, Cacciapuoti A, Hernandez S, Halpern J, Bocanegra R, Gurnani M, et al. Activity of posaconazole combined with amphotericin B against *Aspergillus flavus* infection in mice: comparative studies in two laboratories. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(3):758-64. Comment in *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(8):3211; author reply 3211-2.
131. Lin HC, Chu PH, Kuo YH, Shen SC. Clinical experience in managing *Fusarium solani* keratitis. *Int J Clin Pract*. 2005;59(5):549-54.
132. Ndoye Roth PA, Ba EA, Wane AM, De Meideros M, Dieng M, Ka A, et al. [Fungal keratitis in an intertropical area: diagnosis and treatment problems. Advantage of local use of polyvidone iodine]. *J Fr Ophtalmol*. 2006;29(8):e19. French.
133. Fiscella RG, Moshifar M, Messick CR, Pendland SL, Chandler JW, Viana M. Polyhexamethylene biguanide (PHMB) in the treatment of experimental *Fusarium* keratomycosis. *Cornea*. 1997;16(4):447-9.
134. O'Day DM, Ray WA, Head WS, Robinson RD, Williams TE. Influence of corticosteroid on experimentally induced keratomycosis. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(11):1601-4.
135. Shi W, Wang T, Xie L, Li S, Gao H, Liu J, Li H. Risk factors, clinical features, and outcomes of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation. *Ophthalmology*. 2010;117(5):890-6.

Autor Correspondente:

Guilherme Gubert Müller
 Av. Des. Hugo Simas, nº 333
 CEP 80520-250 – Curitiba (PR), Brasil
 e-mail: guimuller@ig.com.br

Importância da radiofrequência na oftalmologia

Importance of radiofrequency in ophthalmology

José Ricardo Carvalho Lima Rehder¹, Leonardo Verri Paulino², Eduardo Paulino³

RESUMO

Este trabalho revisa e faz uma análise crítica da radiofrequência em oftalmologia.

O aquecimento da córnea tem sido realizado desde 1889 com diferentes finalidades terapêuticas e cirúrgicas. O princípio do aquecimento da córnea causa um enrugamento do colágeno que muda a curvatura da córnea. Após a aprovação da FDA em 2004, iniciou-se um estudo multicêntrico no Brasil coordenado pela Faculdade de Medicina do ABC que resultou na análise de 258 pacientes. Como conclusão o estudo mostrou que o procedimento tem um resultado temporário e que os melhores resultados foram obtidos em pacientes entre 45 e 55 anos de idade sem correção óptica para longe.

Acreditamos que o problema ainda não foi resolvido e que novas pesquisas devem ser realizadas.

Descritores: Ondas de rádio/uso terapêutico; Oftalmopatias/terapia; Topografia da córnea

ABSTRACT

This paper reviews and makes a critical analysis of radiofrequency in ophthalmology.

Localized heating of the cornea has been applied since 1889 for different therapeutic and surgical objectives. The principle that heating corneal tissue causes shrinking of the collagen that changes the corneal curvature. After the approval of FDA in 2004, we initiated a multicenter study in Brazil coordinated by ABC School of Medicine that resulted in an analyses of 258 patients. In conclusion the study showed that the procedure had a temporary result and the best results were obtained in patients between 45 and 55 years old without optical correction for far. We believe that the problem has not been solved yet and a great deal of research effort should be focused.

Keywords: Radio waves/therapeutic use; Eye diseases/therapy; Corneal topography

¹Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil;

²Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil;

³Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

O autor declara não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 7/10/2011 - Aceito para publicação em: 26/07/2012

INTRODUÇÃO

Os conhecimentos iniciais sobre radiofrequência datam de 1864, quando o cientista escocês James Clerk Maxwell, observando os experimentos de Faraday, conseguiu produzir uma radiação eletromagnética que se propagava com características de onda pelo espaço, e calculou que estas ondas propagavam-se com a velocidade da luz.⁽¹⁻⁴⁾

Estas características eletromagnéticas foram confirmadas com os experimentos de Heinrich Hertz em 1888, que com cargas oscilantes, conseguiu produzir pela primeira vez frequências altas, ao redor de 500 Mc/s. Graças à importância de seus experimentos a unidade c/s (ciclos por segundo) acabou recebendo seu nome (Hz).

Com um maior desenvolvimento tecnológico tornou-se possível a produção de frequências mais altas, até 300 GHz (300x106 kHz). Estas frequências, classificadas como SHF (Super High Frequency) e EHF (Extremely High Frequency) possuem, além das propriedades de comunicação, a característica de serem absorvidas por moléculas de água ou oxigênio.^(3,4)

Estudando esta absorção das ondas eletromagnéticas pelas moléculas de água (H₂O) e oxigênio (O₂), descobriu-se que as ondas de menor comprimento e maior frequência levavam a um aquecimento do foco irradiado.

Na oftalmologia a radiofrequência foi, inicialmente, utilizada para fins cirúrgicos refrativos, com os trabalhos de Rowsey et al. e Doss&Rowsey, em 1980, para o tratamento em ceratocone, sendo posteriormente aplicada também em várias condições como, plástica ocular, cirurgias da conjuntiva, cirurgia para o tratamento do glaucoma e complicações da cirurgia de catarata.⁽⁵⁻¹⁸⁾

Radiofrequência no tratamento refrativo

Nos Estados Unidos da América foi lançado no mercado, após aprovação pela *Federal Drug Administration* (FDA), em 11 de abril de 2002, o aparelho denominado “ViewPoint™CK System” da empresa Refractec, Inc. da Califórnia. Este sistema, seguindo os conceitos da termoceratoplastia, utiliza aplicações de corrente elétrica de alta frequência e baixa energia no estroma corneano, obtendo uma temperatura suficiente para causar o encolhimento das fibras de colágeno (Figura 1). Este aparelho recebeu a aprovação da FDA com a recomendação para uso em hipermetropias de +0.75D a +3.25D com astigmatismo < - 0,75D, que possuíssem variação menor ou igual a 0.50D entre a refração com e sem ciclopeia, em indivíduos com mais de 40 anos de idade.⁽¹⁹⁻³¹⁾

Em 6 de fevereiro de 2004, a FDA aprovou a cirurgia para correção da presbiopia usando a mesma tecnologia e objetivando uma visão balanceada.

Para a aprovação desta tecnologia no Brasil, foi realizado pela Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC com aprovação do Ministério da Saúde, um Protocolo Nacional de Estudo da Radiofrequência em Oftalmologia. Este Protocolo iniciou-se em 2002, com a realização de 300 cirurgias em modelo animal. Este trabalho estabeleceu os critérios para potência e tempo de aplicação ideais para se obter o melhor efeito no estroma corneano. O resultado foi uma potência de 0.6W por 0.60 segundos por aplicação (Figuras 1, 2 e 3).

Na segunda fase do Protocolo foram selecionados 40 voluntários, sendo 20 hipermetropes e 20 presbitas submetidos ao procedimento de aplicação de radiofrequência no centro cirúrgico do Instituto de Olhos da Faculdade de Medicina do ABC.

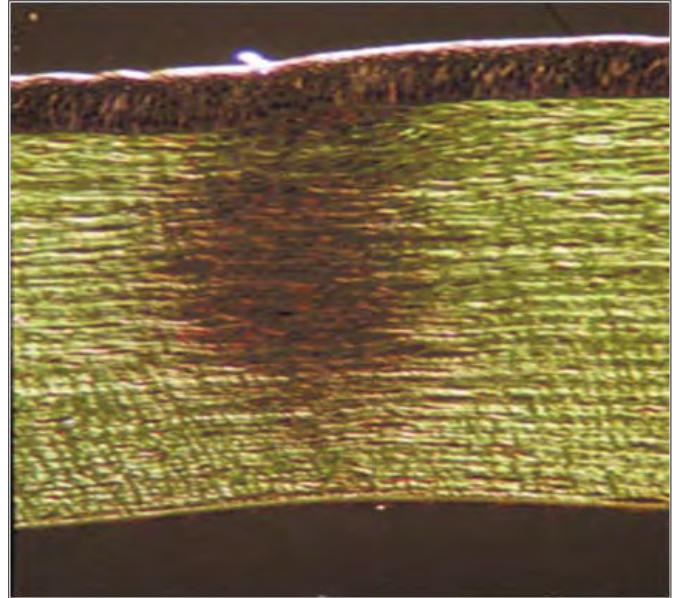


Figura 1: Encolhimento do colágeno



Figura 2: Aplicação de soro fisiológico

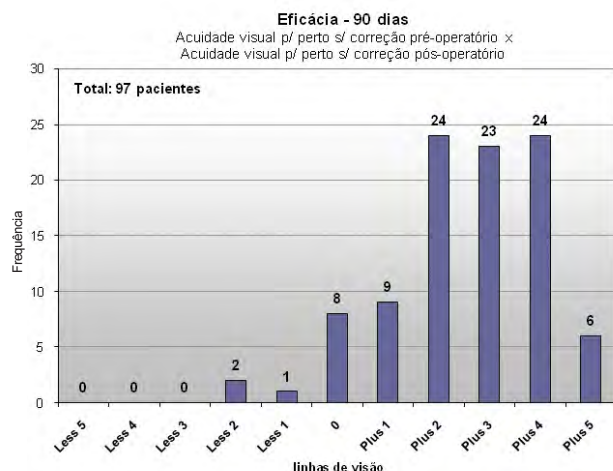


Figura 3: Topografia da córnea



Figura 4: Mapa topográfico da córnea

Gráfico 2



Após a fase experimental, tendo sido estabelecidos os parâmetros ideais para a utilização da radiofrequência para fins refrativos, iniciou-se um estudo multicêntrico para o tratamento da presbiopia, com 45 centros de referência em oftalmologia distribuídos pelo Brasil^(27,28,32).

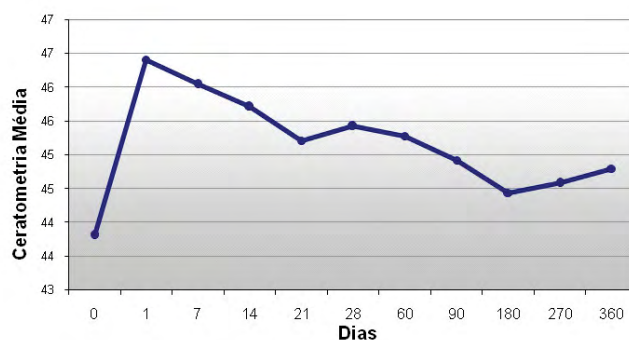
Este estudo multicêntrico, finalizado em 2010 analisou os resultados obtidos em 258 pacientes e mostrou, em relação ao comportamento anatômico da córnea que após a aplicação da radiofrequência em todos os casos houve um aumento abrupto da curvatura (Gráfico 1). Esta curvatura após um pico de aumento inicial vai diminuindo ao longo do tempo demonstrando uma perda do efeito. Esta diminuição de curvatura condiz com a diminuição do efeito cirúrgico ao longo do tempo.

A análise da eficácia demonstra que o efeito desejado de melhora da visão para perto no olho operado acontece em 88% dos casos com 90 dias e se mantém em 70% dos casos com 360 dias de pós-operatório (Gráficos 2 e 3).

Na análise da segurança observa-se que 96,8% dos pacientes avaliados mantiveram a visão binocular pré-operatória para

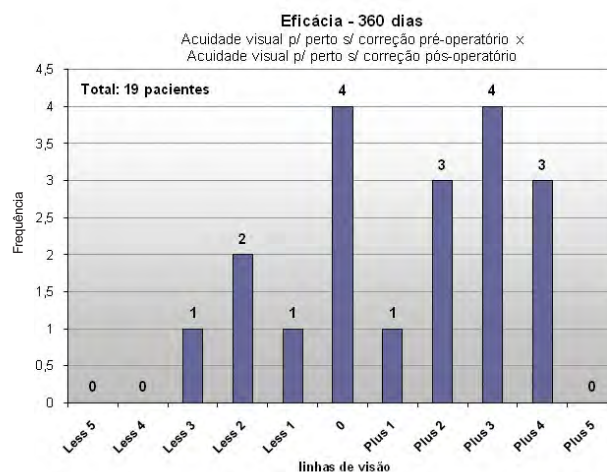
Gráfico 1

Ceratometria média



Dias	0	1	7	14	21	28	60	90	180	270	360
Média	43,81	46,41	46,04	45,71	45,21	45,42	45,28	44,92	44,44	44,58	44,79
Desv. Pad.	1,54	1,91	1,84	1,74	2,65	1,64	1,51	1,69	1,66	1,49	1,78
N	159	115	127	114	103	109	88	84	71	34	19

Gráfico 3



longe após 90 dias, e 88% após 360 dias (Gráficos 4 e 5).

Em alguns casos (26,5%) houve melhora da visão para longe sem correção. É importante salientar que a visão de longe no olho operado apresenta em todos os casos uma queda abrupta no pós-operatório imediato, mas a medida em que a curvatura corneana vai diminuindo, ocorre uma melhora progressiva da visão de longe sem a perda esperada da visão de perto.

Foi observado que os casos que apresentaram uma perda da visão para longe possuíam graus de hipermetropia latente maiores que os pacientes que obtiveram melhores resultados.

No gráfico de visão de perto (Gráfico 6), as porcentagens de pacientes com visão entre J1 e J3, durante o tempo de análise, se mantiveram altas.

Concluiu-se, assim que o tratamento da presbiopia com radiofrequência é um procedimento seguro, eficaz e com efeito temporário.

Com relação à técnica cirúrgica ficou evidente que os melhores resultados são obtidos quando a superfície corneana é mantida seca durante o procedimento e que centralização e

Gráfico 4

Segurança em 90 dias

Acuidade visual p/ longe sem correção pré-operatório x
Acuidade visual p/ longe com correção pós-operatório

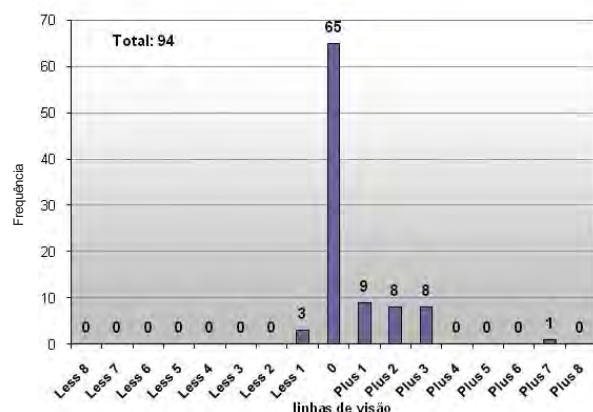


Gráfico 5

Segurança em 360 dias

Acuidade visual p/ longe sem correção pré-operatório x
Acuidade visual p/ longe com correção pós-operatório

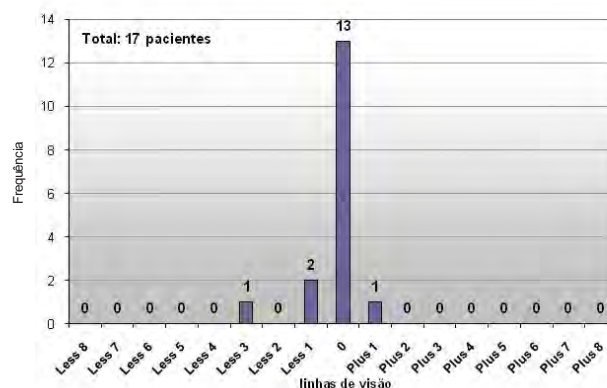
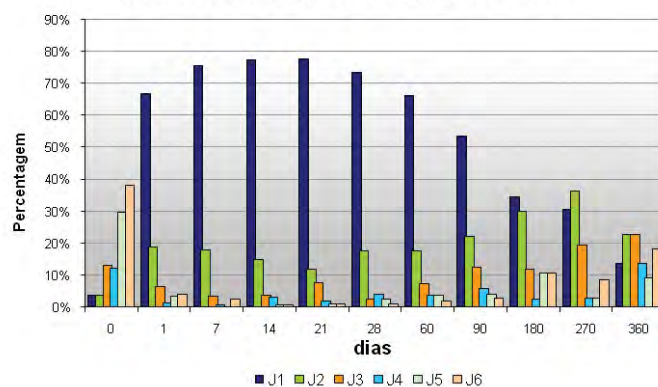


Gráfico 6

Acuidade Visual p/ perto s/ correção - Binocular



		Dias										
		0	1	7	14	21	28	60	90	180	270	360
Linhas de Visão	J1	7	104	118	105	93	96	72	56	29	11	3
	J2	7	29	28	20	14	23	19	23	25	13	5
	J3	26	10	5	5	9	3	8	13	10	7	5
	J4	24	2	1	4	2	5	4	6	2	1	3
	J5	59	5	0	1	1	3	4	4	9	1	2
	J6	76	6	4	1	1	1	2	3	9	3	4
Total		199	156	156	136	120	131	109	105	84	36	22

		Dias										
		0	1	7	14	21	28	60	90	180	270	360
Linhas de Visão	J1	3,5%	66,7%	75,6%	77,2%	77,5%	73,3%	66,1%	53,3%	34,5%	30,6%	13,6%
	J2	3,5%	18,6%	17,9%	14,7%	11,7%	17,6%	17,4%	21,9%	29,8%	36,1%	22,7%
	J3	13,1%	6,4%	3,2%	3,7%	7,5%	2,3%	7,3%	12,4%	11,9%	19,4%	22,7%
	J4	12,1%	1,3%	0,6%	2,9%	1,7%	3,8%	3,7%	5,7%	2,4%	2,8%	13,6%
	J5	29,6%	3,2%	0,0%	0,7%	0,8%	2,3%	3,7%	3,8%	10,7%	2,8%	9,1%
	J6	38,2%	3,8%	2,6%	0,7%	0,8%	0,8%	1,8%	2,9%	10,7%	8,3%	18,2%
Total		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

visualização da marcação dos pontos de aplicação corneanos são facilitados quando realizados sob microscópios com iluminação coaxial (microscópios acoplados a aparelhos de excimer laser dificultam a marcação).

Outrossim, pode-se afirmar que esta cirurgia é “cirurgião dependente” ou seja, a posição do probe e sua profundidade de penetração, assim como a compressão corneana durante aplicação são fatores importantes para a obtenção de melhores resultados, pois uma má centralização da marcação determina resultados refracionais com astigmatismos elevados e piores acuidades visuais.

Com relação aos resultados pode-se afirmar que ocorre uma baixa acuidade visual para longe no pós-operatório imediato, que é relatada como desconfortável pela maioria dos pacientes. Este desconforto diminui após o período de 30 dias em média com a estabilização do efeito da curvatura corneana. Existe uma perda parcial do efeito cirúrgico ao redor de 6 meses de pós-operatório, quando o paciente relata uma diminuição da AV para perto. Também ocorre um fenômeno de dissociação entre a refração obtida no pós-operatório com a acuidade visual do olho operado, ou seja, a refração medida para longe no olho operado não condiz com a acuidade visual encontrada. Esta característica fomenta a teoria do efeito “blend” descrita por Holladay, na qual ocorreria um efeito de multifocalidade corneana devido ao “prolamento” central da córnea que seria responsável pela melhora da visão de perto, e não a miopização induzida inicialmente.

Com relação às indicações da Radiofrequência para a correção da presbiopia pode-se afirmar que o paciente ideal deve apresentar obrigatoriamente no pré-operatório acuidade visual de 20/20 em ambos os olhos, sem correção.

A hipermetropia eventualmente existente após ciclopeia não deve ultrapassar + 0.50 DE com \pm 0.50 DC, em ambos os olhos, para que não ocorram perdas visuais para longe quando instalada a visão balanceada pós-operatória.

A faixa etária ideal está entre 45 e 55 anos pela característica da presbiopia evolutiva e pelas propriedades acomodativas. Pacientes com acomodações muito funcionais ou completamente falhas não possuem boa indicação.

O efeito temporário deve ser considerado uma característica positiva da cirurgia, pois a presbiopia pode ainda estar em evolução nesta faixa etária, sendo os procedimentos definitivos mal indicados.

A reaplicação pode ser indicada ao paciente apenas quando o efeito cirúrgico obtido tiver regredido completamente e, segundo a literatura, deve ser realizada nos mesmos pontos da aplicação anterior.

Nesta técnica cirúrgica também não ocorre perda definitiva de tecido corneano; o centro ótico da córnea é preservado, e os resultados demonstraram que a monovisão obtida mantém uma acuidade visual para longe satisfatória no olho operado.

Ainda em relação às aplicações refrativas existem vários trabalhos utilizando a termoceratoplastia com radiofrequência para correção do astigmatismo.

Wen Xu et al. em 2010 concluíram que com o nomograma estabelecido para CK poder-se-ia obter um resultado eficiente para o tratamento de astigmatismos hipermetrópicos.⁽²⁶⁾

Outras indicações oftalmológicas

Na medicina moderna pode-se observar que muitas técnicas utilizadas para procedimentos terapêuticos diversos apresentam possibilidades diferentes de uso. Os diversos tipos de lasers como os diversos aparelhos que utilizavam radiofrequência mostram em comum a capacidade de cauterização, coagulação, contração dos tecidos, vaporização e realização de cortes.⁽³³⁻³⁹⁾

Com a radiofrequência pode-se, em várias situações, obter

resultados semelhantes aos dos lasers com menores custos simplesmente modulando a frequência, potência, tempo de exposição, pulso e utilizando probes uni, bi ou tri polares.^(25,26,38,39)

Plástica ocular

Na plástica ocular a radiofrequência tem sido utilizada em blefaroplastias, exérese de tumores, para o tratamento de xantelasma, triquíase, e na reconiliação do ducto nasolacrimal.^(9,18)

Conjuntiva

Na conjuntiva a radiofrequência é utilizada para coagulação, síntese cirúrgica, tratamento de pterígios e exérese de tumores.⁽¹⁰⁾

Musculatura extrínseca ocular

Nos estrabismos a radiofrequência pode ser usada no enfraquecimento lateral ou medial dos músculos extrínsecos, nos casos de estrabismos leves, ou mesmo no corte dos músculos durante a cirurgia.

Córnea

Nas doenças externas a radiofrequência é utilizada no tratamento do ceratocone e das ceratopatias bolhosa.^(11,12,24,30,33-37,40-45)

Cirurgia de catarata

Nas cirurgias de catarata o uso mais frequente é na realização de capsulorrexes anterior ou também nas capsulorrexes posteriores em cataratas congênicas.^(13,14)

Glaucoma

No glaucoma, atualmente, vários são os estudos que mostram a utilização da radiofrequência para a realização de fistulas transconjuntivais na região do trabeculado com o aparelho denominado Trabectome.

REFERÊNCIAS

- 1 Rowsey JJ, Gaylor JR, Dahlstrom R, Doss JD. Los Alamos keratoplasty techniques. Contact Intraocul Lens Med J. 1980;6:1-12.
- 2 Doss JD, Rowsey JJ. A technique for the selective heating of corneal stroma. Contact Intraocul Lens Med J. 1980;6:13-7.
- 3 Rowsey JJ, Doss JD. Preliminary report of Los Alamos Keratoplasty Techniques. Ophthalmology. 1981;88(8):755-60.
- 4 Doss JD. Multipolar corneal-shaping electrode with flexible removable skirt. U.S. Patent 4 381 007, Apr 26. 1983.
- 5 Rowsey JJ. Electrosurgical keratoplasty: update and retraction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1987;28:S224.
- 6 Neumann SM, Kainer RA, Severin GA. Reaction of normal equine eyes to radio-frequency current-induced hyperthermia. Am J Vet Res. 1982;43(11):1938-44.
- 7 Glaze MB, Turk MA. Effects of radiofrequency hyperthermia on the healthy canine cornea. Am J Vet Res. 1986;47(4):913-8.
- 8 Paulino LV, Paulino E, Barros RA, Salles AG, Rehder JRCL. Alteração topográfica da curvatura corneana após aplicação de radiofrequência em modelo animal. Arq Bras Oftalmol. 2005;68(4):451-6.
- 9 Polyak SL. Historical appendix to the human eye in anatomical transparencies. Rochester, New York: Baush & Lomb; 1943. 30p.
- 10 Waring GO 3rd, Lynn MJ, McDonnell PJ. Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study 10 years after surgery. Arch Ophthalmol. 1994;112(10):1298-308.
- 11 Stevens SX, Polac PJ, Young DA. Complications of radial keratotomy. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Jolland EJ, Palay DA. Cornea: text and color atlas [CD-ROM]. St Louis: Mosby; 1998. 3(168).

- 12 Gasset AR, Shaw EL, Kaufman HE, Itoi M, Sakimoto T, Ishii Y. Thermokeratoplasty. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1973;77(4):OP441-54.
- 13 Caster AI. The Fyodorov technique of hyperopia correction by thermal coagulation: a preliminary report. *J Refract Surg*. 1988;4:105-8.
- 14 Neumann AC, Fyodorov S, Sanders DR. Radial thermokeratoplasty for the correction of hyperopia. *Refract Corneal Surg*. 1990;6(6):404-12.
- 15 Fyodorov S, Avashina A, Alexandrova OG. Analysis of surgical results of astigmatism correction by the technique of thermal coagulation and evaluation of accuracy of refractive effect prediction. *Ophthalmol Surg*. 1990;3(1):3-12.
- 16 Feldman ST, Ellis W, Frucht-Pery J, Chayet A, Brown SI. Regression of effect following radial thermokeratoplasty in humans. *Refract Corneal Surg*. 1989;5(5):288-91.
- 17 Barraquer JI. Modification of refraction by means of intra-corneal inclusions. *Int Ophthalmol Clin*. 1966;6(1):53-78.
- 18 Werblin TP, Klyce SD. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. I. Lathing of corneal tissue. *Curr Eye Res*. 1981;1(3):123-9.
- 19 Werblin TP, Kaufman HE. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. II. Preliminary results in a non-human primate model. *Curr Eye Res*. 1981;1(3):131-7.
- 20 Werblin TP, Kaufman HE, Friedlander MH, Granet N. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. III. Preliminary results of a prospective clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(11):1957-60.
- 21 Busin M, Cusumano A, Spitznas M. Epithelial interface cysts after epikeratophakia. *Ophthalmology*. 1993;100(8):1225-9.
- 22 Durrie DS, Habrich DL, Dietze TR. Secondary intraocular lens implantation v. epikeratophakia for the treatment of aphakia. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(3 Pt 2):384-91.
- 23 Berjano EJ, Navarro E, Ribera V, Gorris J, Alió JL. Radiofrequency heating of the cornea: an engineering review of electrodes and applicators. *Open Biomed Eng J*. 2007;1:71-6.
- 24 Cormier G, Brunette I, Boisjoly HM, Le Francois M, Shi ZH, Quertin MC. Anterior stromal punctures for bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(6):654-8.
- 25 McDonald MB, Talamo JH. Myopic photorefractive keratectomy: the experience in the US with the Visix excimer laser. In: Salz JJ, McDonnell PJ, McDonald MB, editors. *Corneal laser surgery*. St Louis: Mosby; 1995. p 45-55.
- 26 Xu W, Ye P, Yao K, Ma J, Xu H. Conductive keratoplasty for the treatment of astigmatism induced by corneal trauma or incision. *J Refract Surg*. 2010;26(1):33-42.
- 27 Berjano EJ, Saiz J, Ferrero JM. Radio-frequency heating of the cornea: theoretical model and in vitro experiments. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002;49(3):196-205.
- 28 Mulet ME, Alió JL, Salem TF, Berjano EJ. Corneal thermal lesions with radiofrequency currents for thermokeratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:S919.
- 29 Berjano EJ, Saiz J, Alió JL, Ferrero JM. Ring electrode for radio-frequency heating of the cornea: modelling and in vitro experiments. *Med Biol Eng Comput*. 2003;41(6):630-9.
- 30 Lyra JM, Trindade FC, Lyra D, Bezerra A. Outcomes of radiofrequency in advanced keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(7):1288-95. Erratum in *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(10):1679.
- 31 Pearce JA. Numerical model study of radio frequency conductive keratoplasty in the cornea for correction of hyperopia. *Proc Second Joint EMBS/BMES Conf*. 2002;3:2149-50.
- 32 Berjano EJ, Alió JL, Saiz J. Modeling for radio-frequency conductive keratoplasty: implications for the maximum temperature reached in the cornea. *Physiol Meas*. 2005;26(3):157-72.
- 33 Alió JL, Claramonte PJ, Cáliz A, Ramzy MI. Corneal modeling of keratoconus by conductive keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):190-7.
- 34 McDonald MB, Hersh PS, Manche EE, Maloney RK, Davidorf J, Sabry M; Conductive Keratoplasty United States Investigators Group. Conductive keratoplasty for the correction of low to moderate hyperopia: U.S. clinical trial 1-year results on 355 eyes. *Ophthalmology*. 2002;109(11):1978-89; discussion 1989-90.
- 35 Seiler T, McDonnell PJ. Excimer laser photorefractive keratectomy. *Surv Ophthalmol*. 1995;40(2):89-118. Review.
- 36 Colliac JP, Shammas HJ. Optics for photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 1993;19(3):356-63.
- 37 Knight SA. Introduction to ultra-high-frequency radio engineering. London: Pitman & Sons; 1975. p. 3-8.
- 38 Seiler T, Matallana M, Bende T. Laser thermokeratoplasty by means of a pulsed holmium:YAG laser for hyperopic correction. *Refract Corneal Surg*. 1990;6(5):335-9.
- 39 Koch DD, Kohnen T, McDonnell PJ, Menefee R, Berry M. Hyperopia correction by non-contact holmium:YAG laser thermal keratoplasty: U.S. phase IIA clinical study with 2-year follow-up. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1938-47.
- 40 Pallikaris IG, Naoumidi TL, Astyrakakis NI. Conductive keratoplasty to correct hyperopic astigmatism. *J Refract Surg*. 2003;19(4):425-32.
- 41 Kormann RB, Moreira H. Eletrolise com radiofrequência no tratamento da triquíase. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(2):276-80.
- 42 Fonseca Junior NL, Lucci LMD, Paulino LV, Rehder JRVL. O uso do laser de argônio no tratamento da triquíase. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(2):277-81.
- 43 Macedo AC, Ishirara C, Fairbanks D, Vitiello Neto V, Rehder JRCL. Micropuntura com radiofrequência no tratamento da ceratopatia bolhosa sintomática. *Rev Bras Oftalmol*. 2010;69(3):152-8.
- 44 Gomes JA, Haraguchi DK, Zambrano DU, Izquierdo Júnior L, Cunha MC, de Freitas D. Anterior stromal puncture in the treatment of bullous keratopathy: six-month follow-up. *Cornea*. 2001;20(6):570-2.
- 45 Mosaed S, Rhee DJ, Filippopoulos T, Tseng H, Deokule S, Weinreb RN. Trabectome outcomes in adult open angle glaucoma patients – on year follow-up. *Clin Surg J Ophthalmol*. 2010;28:8.

Autor correspondente:

José Ricardo Carvalho Lima Rehder
Rua Tucumã, nº 189 - apto. 92 – Jardim Europa
CEP 01455-010 – São Paulo (SP), Brasil

Instruções aos autores

A Revista Brasileira de Oftalmologia (Rev Bras Oftalmol.) - ISSN 0034-7280, publicação científica da Sociedade Brasileira de Oftalmologia, se propõe a divulgar artigos que contribuam para o aperfeiçoamento e o desenvolvimento da prática, da pesquisa e do ensino da Oftalmologia e de especialidades afins. Todos os manuscritos, após aprovação pelos Editores, serão avaliados por dois ou três revisores qualificados (peer review), sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários dos revisores serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativa de sua conservação. Somente após aprovações finais dos revisores e editores, os manuscritos serão encaminhados para publicação. O manuscrito aceito para publicação passará a ser propriedade da Revista e não poderá ser editado, total ou parcialmente, por qualquer outro meio de divulgação, sem a prévia autorização por escrito emitida pelo Editor Chefe. Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados não cabendo recurso.

Os artigos publicados na Revista Brasileira de Oftalmologia seguem os requisitos uniformes proposto pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, atualizado em fevereiro de 2006 e disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org>

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

O artigo enviado deverá ser acompanhado de carta **assinada por todos os autores**, autorizando sua publicação, declarando que o mesmo é inédito e que não foi, ou está sendo submetido à publicação em outro periódico e foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição em que o mesmo foi realizado.

A esta carta devem ser anexados:

- Declaração de Conflitos de Interesse, quando pertinente. A Declaração de Conflitos de Interesses, segundo Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000, veda que em artigo científico seja feita promoção ou propaganda de quaisquer produtos ou equipamentos comerciais;

- Informações sobre eventuais fontes de financiamento da pesquisa;

- Artigo que trata de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre Informado.

Todas as pesquisas, tanto as clínicas como as experimentais, devem ter sido executadas de acordo com a Declaração de Helsinki.

A Revista Brasileira de Oftalmologia não endossa a opinião dos autores, eximindo-se de qualquer responsabilidade em relação a matérias assinadas.

Os artigos podem ser escritos em português, espanhol, inglês ou francês. A versão "on-line" da revista poderá ter artigos apenas em inglês.

A Revista Brasileira de Oftalmologia recebe para publicação: Artigos Originais de pesquisa básica, experimentação clínica ou cirúrgica; Divulgação e condutas em casos clínicos de relevante importância; Revisões de temas específicos, Atualizações; Cartas ao editor. Os Editoriais serão escritos a convite, apresentando comentários de trabalhos relevantes da própria revista, pesquisas importantes publicadas ou comunicações dos editores de interesse para a especialidade. Artigos com objetivos comerciais ou propagandísticos serão recusados. Os manuscritos deverão obedecer as seguintes estruturas:

Artigo Original: Descreve pesquisa experimental ou investigação clínica - prospectiva ou retrospectiva, randomizada ou duplo cego. Deve ter: **Título em português e inglês, Resumo estruturado, Descritores; Abstract, Keywords, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências.**

Artigo de Revisão: Tem como finalidade examinar a biblio-

grafia publicada sobre um determinado assunto, fazendo uma avaliação crítica e sistematizada da literatura sobre um determinado tema e apresentar as conclusões importantes, baseadas nessa literatura. Somente serão aceitos para publicação quando solicitado pelos Editores. Deve ter: **Texto, Resumo, Descritores, Título em Inglês, Abstract, Keywords e Referências.**

Artigo de Atualização: Revisões do estado-da-arte sobre determinado tema, escrito por especialista a convite dos Editores. Deve ter: **Texto, Resumo, Descritores, Título em Inglês, Abstract, Keywords e Referências.**

Relato de Caso: Deve ser informativo e não deve conter detalhes irrelevantes. Só serão aceitos os relatos de casos clínicos de relevada importância, quer pela raridade como entidade nosológica, quer pela não usual forma de apresentação. Deve ter: **Introdução, Descrição objetiva do caso, Discussão, Resumo, Descritores, Título em Inglês, Abstract e Keywords e Referências.**

Cartas ao Editor: Têm por objetivo comentar ou discutir trabalhos publicados na revista ou relatar pesquisas originais em andamento. Serão publicadas a critério dos Editores, com a respectiva réplica quando pertinente.

Preparo do Manuscrito:

A) Folha de Rosto deverá conter:

- Título do artigo, em português e inglês, contendo entre dez e doze palavras, sem considerar artigos e preposições. O Título deve ser motivador e deve dar idéia dos objetivos e do conteúdo do trabalho;

- Nome completo de cada autor, sem abreviaturas, porém se o autor já possui um formato utilizado em suas publicações, deve informar à secretaria da revista;

- Indicação do grau acadêmico e/ou função acadêmica e a afiliação institucional de cada autor, separadamente. Se houver mais de uma afiliação institucional, indicar apenas a mais relevante. Cargos e/ou funções administrativas não devem ser indicadas.

- Indicação da Instituição onde o trabalho foi realizado;

- Nome, endereço, fax e e-mail do autor correspondente;

- Fontes de auxílio à pesquisa, se houver;

- Declaração de inexistência de conflitos de interesse.

B) Segunda folha

Resumo e Descritores: Resumo, em português e inglês, com no máximo 250 palavras. Para os artigos originais, deverá ser estruturado (Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusão), ressaltando os dados mais significativos do trabalho. Para Relatos de Caso, Revisões ou Atualizações, o resumo não deverá ser estruturado. Abaixo do resumo, especificar no mínimo cinco e no máximo dez descritores (Keywords) que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde - disponível no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br/>

Abaixo do Resumo, indicar, para os Ensaios Clínicos, o número de registro na base de Ensaios Clínicos (<http://clinicaltrials.gov>)*

C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

Em todas as categorias de manuscrito, a citação dos autores no texto deverá ser numérica e sequencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos. As citações no texto deverão ser numeradas sequencialmente em números arábicos sobrepostos, devendo evitar a citação nominal dos autores.

Introdução: Deve ser breve, conter e explicar os objetivos e o motivo do trabalho.

Métodos: Deve conter informação suficiente para saber-se o que foi feito e como foi feito. A descrição deve ser clara e suficien-

te para que outro pesquisador possa reproduzir ou dar continuidade ao estudo. Descrever a metodologia estatística empregada com detalhes suficientes para permitir que qualquer leitor com razoável conhecimento sobre o tema e o acesso aos dados originais possa verificar os resultados apresentados. Evitar o uso de termos imprecisos tais como: aleatório, normal, significativo, importante, aceitável, sem defini-los. Os resultados da pesquisa devem ser relatados neste capítulo em sequência lógica e de maneira concisa.

Informação sobre o manejo da dor pós-operatório, tanto em humanos como em animais, deve ser relatada no texto (Resolução nº 196/96, do Ministério da Saúde e Normas Internacionais de Proteção aos Animais).

Resultados: Sempre que possível devem ser apresentados em Tabelas, Gráficos ou Figuras.

Discussão: Todos os resultados do trabalho devem ser discutidos e comparados com a literatura pertinente.

Conclusão: Devem ser baseadas nos resultados obtidos.

Agradecimentos: Devem ser incluídos colaborações de pessoas, instituições ou agradecimento por apoio financeiro, auxílios técnicos, que mereçam reconhecimento, mas não justificam a inclusão como autor.

Referências: Devem ser atualizadas contendo, preferencialmente, os trabalhos mais relevantes publicados, nos últimos cinco anos, sobre o tema. Não deve conter trabalhos não referidos no texto. Quando pertinente, é recomendável incluir trabalhos publicados na RBO. As referências deverão ser numeradas consecutivamente, na ordem em que são mencionadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá seguir o formato denominado "Vancouver Style", conforme modelos abaixo. Os títulos dos periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela National Library of Medicine, disponível, na "List of Journal Indexed in Index Medicus" no endereço eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals>.

Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Quando em número maior, citar os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Artigos de Periódicos:

Dahle N, Werner L, Fry L, Mamalis N. Localized, central optic snowflake degeneration of a polymethyl methacrylate intraocular lens: clinical report with pathological correlation. Arch Ophthalmol. 2006;124(9):1350-3.

Amarsson A, Sverrisson T, Stefansson E, Sigurdsson H, Sasaki H, Sasaki K, et al. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. Am J Ophthalmol. 2006;142(3):419-28.

Livros:

Yamane R. Semiologia ocular. 2a ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003.

Capítulos de Livro:

Oréfice F, Boratto LM. Biomicroscopia. In: Yamane R. Semiologia ocular. 2ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003.

Dissertações e Teses:

Cronemberger S. Contribuição para o estudo de alguns aspectos da aniridia [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1990.

Publicações eletrônicas:

Herzog Neto G, Curi RLN. Características anatômicas das vias lacrimais excretoras nos bloqueios funcionais ou síndrome de Milder. Rev Bras Oftalmol [periódico na Internet]. 2003 [citado 2006 jul 22];62(1):[cerca de 5p.]. Disponível em: www.sboportal.org.br

Tabelas e Figuras: A apresentação desse material deve ser

em preto e branco, em folhas separadas, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. No verso de cada figura e tabela deve estar anotado o nome do manuscrito e dos autores. Todas as tabelas e figuras também devem ser enviadas em arquivo digital, as primeiras preferencialmente em arquivos Microsoft Word (r) e as demais em arquivos Microsoft Excel (r), Tiff ou JPG. As grandezas, unidades e símbolos utilizados nas tabelas devem obedecer a nomenclatura nacional. Fotografias de cirurgia e de biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sendo o custo adicional de responsabilidade dos autores.

Legendas: Imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo as suas citações no texto.

Abreviaturas e Siglas: Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto ou nas legendas das tabelas e figuras.

Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

O texto deve ser impresso em computador, em espaço duplo, papel branco, no formato 210mm x 297mm ou A4, em páginas separadas e numeradas, com margens de 3cm e com letras de tamanho que facilite a leitura (recomendamos as de nº 14). O original deve ser encaminhado em uma via, acompanhado de CD, com versão do manuscrito, com respectivas ilustrações, digitado no programa "Word for Windows 6.0".

A Revista Brasileira de Oftalmologia reserva o direito de não aceitar para avaliação os artigos que não preencham os critérios acima formulados.

Versão português-inglês: Seguindo os padrões dos principais periódicos mundiais, a Revista Brasileira de Oftalmologia contará com uma versão eletrônica em inglês de todas as edições. Desta forma a revista impressa continuará a ser em português e a versão eletrônica será em inglês.

A Sociedade Brasileira de Oftalmologia, Sociedade Brasileira de Catarata e Implantes Intraoculares e Sociedade Brasileira de Cirurgia Refrativa, se comprometem a custear a tradução dos artigos para língua inglesa, porém seus autores uma vez que tenham aprovado seus artigos se disponham a traduzir a versão final para o inglês, esta será publicada na versão eletrônica antecipadamente a publicação impressa (*ahead of print*).

*** Nota importante:** A "Revista Brasileira de Oftalmologia" em apoio às políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso somente aceitará para publicação, a partir de 2008, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, disponível no endereço: <http://clinicaltrials.gov> ou no site do Pubmed, no item <ClinicalTrials.gov>.

O número de identificação deverá ser registrado abaixo do resumo.

Os trabalhos poderão ser submetidos pelos Correios ou pela Internet.

a) Internet: submissão pelo site - "rbo.emnuvens.com.br"

b) Correios: **Revista Brasileira de Oftalmologia**
Rua São Salvador, 107 - Laranjeiras
CEP 22231-170 - Rio de Janeiro - RJ

Revista Brasileira de Oftalmologia

Declaração dos Autores (é necessária a assinatura de todos os autores)

Em consideração ao fato de que a Sociedade Brasileira de Oftalmologia está interessada em editar o manuscrito a ela encaminhado pelo(s) o(s) autor(es) abaixo subscrito(s), transfere(m) a partir da presente data todos os direitos autorais para a Sociedade Brasileira de Oftalmologia em caso de publicação pela Revista Brasileira de Oftalmologia do manuscrito..... Os direitos autorais compreendem qualquer e todas as formas de publicação, tais como na mídia eletrônica, por exemplo. O(s) autor (es) declara (m) que o manuscrito não contém, até onde é de conhecimento do(s) mesmo(s), nenhum material difamatório ou ilegal, que infrinja a legislação brasileira de direitos autorais.

Certificam que, dentro da área de especialidade, participaram cientemente deste estudo para assumir a responsabilidade por ele e aceitar suas conclusões.

Certificam que, com a presente carta, descartam qualquer possível conflito financeiro ou de interesse que possa ter com o assunto tratado nesse manuscrito.

Título do Manuscrito_____

Nome dos Autores_____

Minha assinatura abaixo indica minha total concordância com as três declarações acima.

Data_____Assinatura do Autor_____

Data_____Assinatura do Autor_____

Data_____Assinatura do Autor_____

Data_____Assinatura do Autor_____

Data_____Assinatura do Autor_____

Data_____Assinatura do Autor_____