

Revista Brasileira de Oftalmologia

ISSN 0034-7280

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

Indexada na LILACS

Disponível eletronicamente no site: www.sboportal.org.br

Publicação bimestral

Rev Bras Oftalmol, v. 65, n. 5, p. 263-326, Set/Out. 2006

Editor Chefe

Raul N. G. Vianna - Niterói - RJ

Co-editores

Acacio Muralha Neto - Rio de Janeiro - RJ
Arlindo José Freire Portes - Rio de Janeiro - RJ
Marcelo Palis Ventura - Niterói - RJ
Riuitiro Yamane - Niterói - RJ

Corpo Editorial Internacional

Baruch D. Kuppermann - Long Beach, CA, EUA
Christopher Rapuano - Philadelphia - EUA
Howard Fine - Eugene - EUA
Jean-Jacques De Laey - Ghent - Bélgica
Lawrence P. Chong - Califórnia - EUA
Miguel Burnier Jr. - Montreal, Canadá
Peter Laibson - Philadelphia - EUA
Steve Arshnov - Toronto - Canadá

Corpo Editorial Nacional

Adalmir Morterá Dantas - Niterói - RJ
Ana Luisa Hofling Lima - São Paulo - SP
Antonio Augusto Velasco Cruz - Ribeirão Preto - SP
Ari de Souza Pena - Niterói - RJ
Armando Crema - Rio de Janeiro - RJ
Carlos Alexandre de Amorin Garcia - Natal - RN
Carlos Augusto Moreira Jr. - Curitiba - PR
Carlos Souza Dias - São Paulo - SP
Celso Marra Pereira - Rio de Janeiro - RJ
Denise de Freitas - São Paulo - SP
Edmundo Frota de Almeida Sobrinho - Belém - PA
Eduardo Cunha de Souza - São Paulo - SP
Eduardo Marback - Salvador - BA
Fernando Cancado Trindade - Belo Horizonte - MG
Flavio Rezende Dias - Rio de Janeiro - RJ
Francisco de Assis B Cordeiro - Recife - PE
Francisco Grupenmacher - Curitiba - PR
Francisco Valter da Justa Freitas - Fortaleza - CE
Giovanni Colombini - Rio de Janeiro - RJ
Guilherme Herzog - Rio de Janeiro - RJ
Helena Parente Solari - Niterói - RJ
Henderson Almeida - Belo Horizonte - MG
Hilton Arcoverde G. de Medeiros - Brasília - DF

Homero Gusmão de Almeida - Belo Horizonte - MG
Italo Mundialino Marcon - Porto Alegre - RS
Jacó Lavinsky - Porto Alegre - RS
João Borges Fortes Filho - Porto Alegre - RS
João Luiz Lobo Ferreira - Florianópolis - SC
João Orlando Ribeiro Gonçalves - Teresina - PI
Joaquim Marinho de Queiroz - Belém - PA
Jose Ricardo Carvalho L. Rehder - São Paulo - SP
Laurentino Biccias Neto - Vitória - ES
Leiria de Andrade Neto - Fortaleza - CE
Liana Maria V. de O. Ventura - Recife - PE
Manuel Augusto Pereira Vilela - Porto Alegre - RS
Maurício Bastos Pereira - Rio de Janeiro - RJ
Marcio Bittar Nehemy - Belo Horizonte - MG
Marco Rey - Natal - RN
Marcos Ávila - Goiania - GO
Maria de Lourdes Veronese Rodrigues - Ribeirão Preto - SP
Maria Rosa Bet de Moraes Silva - Botucatu - SP
Mario Martins dos Santos Motta - Rio de Janeiro - RJ
Mário Monteiro - São Paulo - SP
Mariza Toledo de Abreu - São Paulo - SP
Miguel Ângelo Padilha - Rio de Janeiro - RJ
Milton Ruiz Alves - São Paulo - SP
Nassim Calixto - Belo Horizonte - MG
Newton Kara-José - São Paulo - SP
Octávio Moura Brasil - Rio de Janeiro - RJ
Paulo Augusto de Arruda Mello - São Paulo - SP
Paulo Schor - São Paulo - SP
Remo Susana Jr - São Paulo - SP
Renato Ambrósio Jr. - Rio de Janeiro - RJ
Renato Curi - Niterói - RJ
Roberto Lorens Marback - Salvador - BA
Rubens Camargo Siqueira - São João do Rio Preto - SP
Sebastião Cronemberger - Belo Horizonte - MG
Silvana Artioli Schellini - Botucatu - SP
Suel Abujâmra - São Paulo - SP
Tadeu Cvintal - São Paulo - SP
Valênio Peres França - Belo Horizonte - MG
Virgílio Centurion - São Paulo - SP
Walton Nosé - São Paulo - SP
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) 2557-7298
Fax: (0xx21) 2205-2240

Tiragem:

5.000 exemplares

Edição:

Bimestral

Secretaria:

Juliana Matheus

Editoração Eletrônica:

Marco Antonio Pinto
DG 25341RJ

Publicidade:

Sociedade Brasileira de
Oftalmologia
Responsável: João Diniz

Revisão:

Eliana de Souza
FENAJ-RP 15638/71/05

Normalização:

Edna Terezinha Rother

Assinatura Anual:

R\$240,00 ou US\$210,00

Revista Brasileira de Oftalmologia

ISSN 0034-7280

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

Fundada em 01 de junho de 1942

CODEN: RBOFA9

Indexada na LILACS

Disponível eletronicamente no site: www.sboportal.org.br

Publicação bimestral

Rev Bras Oftalmol, v. 65, n.5, p. 263-326, Set/Out. 2006

Sumário - Contents

Editorial

- 267 O estudo fascinante dos vírus e da doença
Adalmir Morterá Dantas

Artigos originais

- 269 Anoftalmia congênita clínica - alterações oculares e sistêmicas associadas
Congenital anophthalmos: ocular and systemic alterations related
Paulo de Souza Segundo, Silvana Artioli Schellini, Carlos Roberto Padovani
- 273 Comportamento do implante contendo *bone morphogenetic protein* (BMP) associado ao plasma rico em plaquetas na reparação de fraturas orbitárias
Bone morphogenetic protein (BMP) implant associated with platelet rich plasma in orbit fracture repair - experimental study
Fábio Henrique da Silva Ferraz, Silvana Artioli Schellini, Cláudia Helena Pellizzon, Ricardo de Campos Schellini, Carlos Roberto Padovani
- 285 Comportamento endotelial no transplante de córnea em portadores de ceratocone e ceratopatia bolhosa: follow-up de 3 anos
Endothelial cell loss after keratoplasty - 3 years follow-up
Fernando Moro, Caroline Antunes, Karine Moisés, Éderson Engel, Victor Coronado Antunes, Tadeu Cvintal
- 291 Análise topográfica e ceratométrica do astigmatismo na incisão corneana temporal
Topographic and keratometric analysis in temporal clear corneal incision
Edison Ferreira e Silva, Fernando Cançado Trindade
- 297 Análise do astigmatismo ceratométrico induzido pela incisão corneana temporal de 2,8 mm após a facoemulsificação
Analysis of the induced keratometric astigmatism due to 2.8mm temporal corneal incision after phacoemulsification
Edison Ferreira e Silva, Fernando Cançado Trindade

- 301 **Estudo comparativo de técnicas para diagnóstico de descolamento do corpo vítreo posterior**
Comparative study of techniques for diagnosis of posterior vitreous detachment
João J. Nassaralla Jr, Belquiz A. Nassarala, Fernando Oréfice
- 307 **Resultados anátomo-funcionais da cirurgia do descolamento de retina ocorrido após capsulotomia posterior com Nd:Yag laser**
Retinal detachment after Nd:Yag laser capsulotomy. Results
Juan Carlos Caballero, Augusto Cezar Lacava, Virgilio Centurion

Relato de caso

- 311 **Síndrome de Wolfram**
Wolfram Syndrome
Crésio Alves, Silvia Marins, Kalina Sento Sé, Patrícia Brunck

Artigo de revisão

- 317 **Antiangiogênicos: novo paradigma no tratamento da degeneração macular relacionada à idade**
Antiangiogenics: a new paradigm in the treatment of age-related macular degeneration
Marcio B. Nehemy, Walter Takahashi, Raul N. G. Vianna

Instruções aos autores

- 324 **Normas para publicação de artigos na RBO**

O estudo fascinante dos vírus e da doença

O riginariamente, a palavra vírus significava simplesmente veneno. Hoje em dia é aplicada a certos organismos muito diminutos que podemos considerar como germes de doença, de uma espécie particularmente pequena. São perigosos, apesar da sua pequenês; causam a *influenza*, o sarampo, a síndrome de imunodeficiência adquirida e muitas doenças.

Os germes maiores – tais como as bactérias que causam a tuberculose, a difteria – são, ainda assim, excessivamente pequenos para serem vistos a olho nu. Um simples vidro de aumento não os tornará visíveis. Podem, todavia, ser mais facilmente vistos mediante a maior potencialidade ampliada que proporciona o microscópio composto; por isso, o microscópio é de grande utilidade no seu estudo. Além do mais, o cientista pode cultivá-los em seu laboratório, e a habilidade de fazer isso auxilia de maneira muito considerável os seus estudos.

Mas, quando chegamos aos vírus, verificamos serem eles de dez a cinquenta vezes menores do que as bactérias: tão minúsculos que os menores não podem ser vistos, mesmo com o microscópio óptico e ou com o eletrônico. No corpo, os vírus residem no interior das células viventes, e se não tiverem células viventes à sua disposição, simplesmente deixam de se multiplicar.

Além disso, a grande maioria dos vírus não tem uma predileção só por um particular animal, mas por órgãos ou tecidos especiais daquele animal. Ora, isso é de grande importância, pois é o ataque pelo vírus contra particulares espécies de células que decide o caráter das doenças que produzirá. O vírus da paralisia infantil ataca as células dos nervos dentro da medula espinhal, e, por pô-los fora de ação, causa a paralisia, especialmente dos braços e das pernas. O sarampo cresce bem na pele e, quando o faz, suas vítimas sofrem de uma espécie de erupção de feição distinta. O sarampo também tem preferência pelas membranas do revestimento dos olhos, do nariz e da garganta.

Justamente devido ao fato de que os vírus vivem no interior das células de um animal, as doenças que causam são particularmente difíceis de curar. Não é fácil destruí-los no interior de uma delicada célula animal sem destruir também a própria célula; e, se acontecesse isso, a cura, em muitos casos, faria mais mal do que a doença. O que inspira muito mais esperança do que achar uma cura é a busca de meios de prevenção, mediante a vacinação ou outro processo.

Há razões muito fascinantes para que se estudem os vírus. Uma vez dentro de uma célula vivente, que é de per si um laboratório muito bem instalado, o vírus poderá utilizar-se do aparelhamento que lá encontrar.

Durante milhares de anos, os vírus têm sido o flagelo da humanidade, causando doenças; e foi no último século, aproximadamente em 1981, o aparecimento do vírus da imunodeficiência humana – a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS ou SIDA). Esta patologia está associada a um retrovírus – HIV. Duas variantes foram encontradas: HIV-1 e HIV-2. O HIV-2 é similar ao vírus encontrado em macacos e chimpanzés. Aqui, as principais células infectadas são os “linfócitos T helper CD⁴⁺” e macrófagos. O genoma HIV carrega três genes *gag*, *pol* e *env* que são características da maioria dos retrovírus. Também carrega seis gens, cujas funções são primariamente regulatórias. O ciclo vital do HIV é dos retrovírus envolvendo o DNA.

Os retrovírus tiveram um importante destaque nos recentes avanços do conhecimento molecular do câncer. A maioria dos retrovírus não destrói suas células hospedeiras, porém permanece integrada ao DNA celular, replicando quando a célula se divide. Alguns retrovírus, classificados como vírus tumorais do RNA, contêm o oncogene que pode provocar o crescimento anormal da célula. O primeiro retrovírus desse tipo a ser estudado foi o vírus do sarcoma de Rous (também chamado vírus do sarcoma de ave), assim denominado por F. Peyton Rous, que estudou tumores em galinhas, e que hoje sabemos, são causados por esse

vírus. Desde a descoberta inicial dos oncogenes por Harold Varmus e Michael Bishop, muitos desses genes foram encontrados nos retrovírus.

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), é um retrovírus. Identificado em 1983, o HIV possui um genoma do RNA com gene retroviral padrão e vários outros genes incomuns. Ao contrário de outros retrovírus, o HIV destrói várias células por ele infectadas (principalmente os linfócitos T), em vez de causar a formação de tumor. Isso gradualmente leva à extinção do sistema imunológico no organismo hospedeiro. A transcriptase reversa do HIV é ainda mais propensa a erros do que outras transcriptases reversas conhecidas – cerca de dez vezes mais – resultando em altos percentuais de mutações nesse vírus. Um ou mais erros geralmente ocorrem sempre que o genoma viral é replicado. Assim sendo, em cada duas moléculas virais de RNA, provavelmente há diferenças.

Várias vacinas modernas para infecções virais consistem de uma ou mais proteínas revestidas do vírus. Essas proteínas, em si, não são infecciosas, mas estimulam o sistema imunológico a reconhecer e resistir às invasões virais posteriores. Devido à alta margem de erro da transcriptase reversa do HIV, o gene *env* nesse vírus (juntamente com o restante do genoma) sofre uma mutação muito rápida, prejudicando o desenvolvimento de uma vacina eficaz. Entretanto, os ciclos repetidos de invasão celular e a replicação são necessários para a propagação da infecção pelo HIV; assim, a inibição de enzimas virais pode ser uma terapia eficiente. A protease do HIV é combatida por uma classe de drogas denominada inibidores de protease. A transcriptase reversa é o alvo de algumas drogas adicionais, amplamente usadas para tratar indivíduos infectados pelo HIV.

Adalmir Morterá Dantas
Professor titular de Oftalmologia da Faculdade de Medicina
da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Anoftalmia congênita clínica - alterações oculares e sistêmicas associadas

Congenital anophthalmos: ocular and systemic alterations related

Paulo de Souza Segundo¹, Silvana Artioli Schellini², Carlos Roberto Padovani³

RESUMO

Objetivo: Escrever as alterações observadas em portadores de anoftalmia congênita clínica e a ocorrência de associação com outras anormalidades oculares e extra-oculares. **Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional, avaliando-se 12 portadores de anoftalmia congênita clínica, atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, entre 1992 e 2005. Foram observadas as anormalidades oculares, gravidade, lateralidade, seguimento e alterações extra-oculares associadas. **Resultados:** A anoftalmia clínica esteve associada com graves alterações extra-oculares, principalmente quando a anoftalmia era bilateral, como agenesia do corpo caloso e outras alterações cranianas e defeitos cardíacos. Nos casos unilaterais, a alteração associada mais frequente foi a assimetria da face, mostrando a relação direta da microftalmia com o comprometimento no desenvolvimento da órbita e face. **Conclusão:** Existe relação entre anoftalmia clínica e anormalidades oculares e extra-oculares. Pacientes com anoftalmia bilateral apresentam alterações mais graves. A anoftalmia cursa com comprometimento no desenvolvimento da face.

Descritores: Anoftalmia/epidemiologia; Microftalmia; Anormalidades; Estudos retrospectivos

¹ Residente do departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP) – Brasil;

² Livre-docente do departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP) – Brasil;

³ Professor titular do departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP) – Brasil.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP) – Brasil

Recebido para publicação em: 03/04/06 - Aceito para publicação em 17/11/06

INTRODUÇÃO

Anoftalmia e microftalmia são condições oftalmológicas raras e que podem cursar com outras alterações congênicas associadas, com importante prejuízo no desenvolvimento crâniofacial e na qualidade de vida do paciente.

O exato sentido do termo anoftalmo corresponde à completa ausência dos tecidos do bulbo ocular, tanto de origem ectodérmica, como mesodérmica. Embriologicamente, as estruturas do olho são formadas de tecido neural, da parede da vesícula cerebral e, etiológicamente, o correto uso do termo anoftalmo corresponde à completa falha do crescimento da vesícula óptica primária, com completa ausência das estruturas do olho. Quando ocorrem anormalidades no desenvolvimento da vesícula óptica, com diminuição das dimensões do bulbo e alterações estruturais intra-oculares, o termo mais correto a ser utilizado é microftalmo. A diferença entre esta condição e a anoftalmia só pode ser feita através de exame histológico seriado da órbita, ou usando métodos de imagem de alta resolução. Entretanto, algumas vezes, não se chega a uma conclusão exata. Clinicamente, a diferença entre anoftalmo e microftalmo extremo é praticamente impossível de se verificar, sendo este um assunto ainda muito confuso. Por estas razões, é legítimo usar o termo anoftalmia clínica quando o olho, aparentemente, está ausente, ou seja, quando não há diagnóstico bem estabelecido entre microftalmia e anoftalmia.¹

A confusão também se dá porque, em alguns casos, se verifica a presença de sinais de degeneração ou inflamação congênita. Nestas situações é possível que a atrofia e um eventual desaparecimento do bulbo possam ter ocorrido subsequentemente ao desenvolvimento embrionário.

As alterações do bulbo ocular podem vir acompanhar de alterações outras, orbitárias, da face ou mesmo sistêmicas.²

Este estudo tem por objetivo descrever portadores de anoftalmia clínica, assim como a ocorrência de associação com outras alterações, oculares e extra-oculares, de indivíduos tratados no nosso serviço.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, observacional, avaliando-se 12 crianças portadoras de anoftalmia congênita clínica, atendidas na Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, entre 1992 e 2005.

Foram observadas as anormalidades oculares existentes no olho contralateral, gravidade, lateralidade, seguimento e alterações extra-oculares associadas.

RESULTADOS

No período estudado, houve uma média de ocorrência de 1 caso por ano de anoftalmia congênita clínica no serviço.

Os portadores de anoftalmia congênita clínica procuraram por tratamento entre 7 dias até 20 anos de idade; 58,3% (7/12) eram do sexo feminino.

Quanto a lateralidade, ambos os olhos foram acometidos na mesma proporção, sendo a afecção bilateral em 16,7% (2/12) das crianças avaliadas.

Alteração no olho contralateral foi vista em 41,7% (5/12), sendo a mais freqüente, o coloboma de íris, associado ao coloboma de coróide, presentes em 33,3% das crianças.

A cavidade foi classificada como grau IV, ou seja, com retração de todos os fundos-de-saco em 66,7% dos casos; grau 3 em 8,3% e grau 1 em 25%.

Considerando-se o grau de contração com relação a classificação da cavidade, 71,4% (5/7) dos indivíduos menores de 5 anos, apresentavam cavidade tipo IV.

Assimetria óssea da face foi constatada em 33,3% (4/12), dos quais 75% (3/4) haviam feito uso de expansores.

Na amostra estudada, 41,7% haviam feito algum tipo de cirurgia prévia, realizada em crianças maiores e que já apresentavam contração importante da cavidade, sem possibilidade de colocação de expansores ou de prótese externa, quando se optou pelo enxerto dermo adiposo.

As alterações encontradas em outras localizações estiveram presentes em 41,7% da amostra estudada. Na face observou-se: tricomelia (83,3%), sinofre (16,7%), deformidade óssea da face (16,7%), Alteração do sistema nervoso central (25%), implantação baixa do pavilhão auricular (25%), defeitos em membros (16,7%), apêndice pré-auricular (8,3%) e alteração cardíaca (8,3%) também foram observadas.

A grande maioria dos casos (83,3%) apresentava a anoftalmia congênita como malformação primária. Em 16,6% havia história de infecção congênita intra-uterina. Um deles era filho de mãe diabética juvenil.

DISCUSSÃO

A anoftalmia congênita clínica é uma entidade rara, o que se confirma no presente levantamento que mostrou média de ocorrência de 1 caso por ano, número

semelhante ao observado por outros⁽³⁾. Porém, estatística baseada em registro de casos do país como um todo, revelou que, na Inglaterra, o número anual de anofthalmia congênita clínica está por volta de 74,8 casos por ano⁽⁴⁾. A diferença grande entre os percentuais apresentados pode ser decorrente do fato de que nossas observações foram feitas em portadores que sobreviveram e os casos da Inglaterra foram baseados no total de nascimentos, tendo vários deles resultado em óbito.

Avaliando-se a prevalência populacional desta afecção encontrou-se 1.18/10.000 na China⁽⁵⁾, semelhante ao observado na Inglaterra, com prevalência de 1.0/10.000 nascimentos⁽⁴⁾.

Na casuística aqui apresentada, não houve predomínio com relação ao sexo, embora outros tenham achado maior prevalência no sexo feminino.⁽⁵⁾

Em nossos casos, foram encontradas alterações no olho contralateral em 41.6% (5/12), mostrando a importância de avaliação adequada de ambos os olhos.

Embora o anoftalmo unilateral tenha sido aqui mais freqüente, para outros, a bilateralidade é tida como mais comum, ocorrendo em até 88% dos casos⁽³⁾.

Quando bilaterais, as alterações extra-oculares estavam presentes em apenas 50% dos casos, diferentemente do observado por outros, quando as anormalidades cerebrais ocorreram em 71% e as sistêmicas em 58% dos portadores de anoftalmo bilateral⁽³⁾.

Conforme aqui constatado, os portadores de anofthalmia bilateral formam um grupo distinto dos com microftalmia unilateral. Usando-se exames de imagem (tomografia e ressonância), os casos bilaterais tiveram alterações como agenesia de corpo caloso, além de outras alterações cerebrais. Outros observaram a agenesia ou disgenesia do corpo caloso e também associação com ausência de quiasma óptico e diminuição do trajeto do nervo óptico⁽⁶⁾.

Alterações extra-oculares foram observadas em 41.6% (5/12) dos pacientes, fato que ampara uma investigação diagnóstica extensa nos portadores de anofthalmia congênita. Em outra casuística, a associação de microftalmia ou anofthalmia com outras malformações foi ainda maior, da ordem de 87.7% dos casos, mais freqüentemente com as anomalias faciais, seguidas por osteomuscular e do sistema nervoso central⁽⁵⁾. A microftalmia unilateral também pode apresentar severas anormalidades craniofaciais, com prejuízo da estética facial⁽⁶⁾.

Dos que tinham microftalmia grave, 51% a apresentavam bilateralmente, estando outras anormalidades oculares presentes em 72% dos casos e malformações extra-oculares presentes em 65%. Se-

tenta e cinco por cento dos casos gravemente afetados sobreviveram à infância, sendo a maioria atribuída à etiologia não conhecida.⁽⁴⁾

Não se pesquisou dentre os casos de nosso estudo sobre a origem da afecção – se genética ou esporádica –, tendo sido encontrado ocorrência entre irmãos em apenas um caso, um dos quais, bilateral. Porém, em comunidade européia, há indícios de que a maioria dos casos seja decorrente de desordem genética⁽⁷⁾. Os casos esporádicos podem ter associação com agentes teratogênicos, por ingestão materna de drogas, infecção materna, febre ou irradiação⁽⁷⁾. Desta forma, ressalta-se a presença da afecção em filho de mãe diabética juvenil, já observado aqui em um caso.

Houve uso do expansor em 75% (9/12) dos pacientes, desses 66.6% tinham cavidade tipo IV e 22.2%, cavidade tipo I. De todos os pacientes com cavidade do tipo I, apenas 33.3% tinham usado expansor. Achados que não mostram relação entre o uso do expansor e bons resultados no crescimento da cavidade. Dos 33.3% (4/12) de indivíduos com assimetria óssea da face, 75% (3/4) haviam feito uso do expansor.

Desta forma, observando os nossos resultados, é possível sugerir que a conduta na anofthalmia congênita deve ser repensada, a fim de que se consiga melhora no aspecto final do paciente.

Um maior conhecimento das características relacionadas à evolução, alterações congênitas associadas, complicações, opções de conduta clínica e cirúrgica, ajudam em um melhor entendimento da anofthalmia clínica. A partir disso, pode-se melhor conduzir os casos, com adequada e precoce investigação de patologias associadas, com menor morbidade e possibilidade de atingir um bom desenvolvimento crâniofacial e uma melhor qualidade de vida para o paciente.

CONCLUSÃO

Existe relação entre anofthalmia clínica e anormalidades oculares e extra-oculares. Pacientes com anofthalmia bilateral apresentam alterações mais graves. A anofthalmia cursa com comprometimento no desenvolvimento da face.

SUMMARY

Purpose: To describe alterations observed in patients with congenital clinical anophthalmia and the occurrence of association with other ocular and extra ocular abnormalities. **Methods:** An observational retrospective study was conducted evaluating 12 patients with congenital

*clinical anophthalmia at Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, between 1992 and 2005. In those patients it was observed the ocular abnormalities, severity, laterality, follow-up and to systemic abnormalities associated. The congenital clinical anophthalmia have been associated to major severity abnormalities extra-oculars, mainly when the anophthalmia was bilateral, such agenesis of corpus callosum, others craniofacial anomalies and cardiac defects. In the cases unilateral, the alteration associated more frequently was the facial asymmetry, showing the direct correlation between anophthalmos and development of orbit and face. **Conclusion:** There was relation between congenital clinical anophthalmia and ocular abnormally and extra-ocular abnormally. Patients with bilateral anophthalmos disease have more severe alterations. anophthalmia congenital attends a course with abnormalities of development of the face.*

Keywords: Anophthalmos/epidemiology; Microphthalmos; Abnormalities; Retrospective studies

REFERÊNCIAS

1. Sun Lee SH, Chiang J, Matayoshi S. Anoftalmia clínica. In: 32º. Congresso Brasileiro de Oftalmologia, 2003, Salvador (BA); 2003.
2. Smith BC. Ophthalmic plastic and reconstructive surgery. New York: Mosby; 1987. p.1328-30.
3. Jacquemin C, Mullaney PB, Bosley TM. Ophthalmological and intracranial anomalies in patients with clinical anophthalmos. Eye. 2000;14 (Pt 1): 82-7.
4. Busby A, Dolk H, Collin R, Jones RB, Winter R. Compiling a national register of babies born with anophthalmia/microphthalmia in England 1988-94. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1998;79(3):168-73.
5. Zhu J, Wang Y, Zhou G, Liang J, Dai L. [A descriptive epidemiological investigation of anophthalmos and microphthalmos in China during 1988 - 1992]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2000;36(2):141-4.
6. Albernaz VS, Castillo M, Hudgins PA, Mukherji SK. Imaging findings in patients with clinical anophthalmos. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18(3):555-61.
7. Warburg M. Update of sporadic microphthalmos and coloboma. Non-inherited anomalies. Ophthalmic Paediatr Genet. 1992;13(2):111-22.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Silvana Artioli Schellini

Faculdade de Medicina da Universidade Estadual
Paulista "Júlio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu
(SP) – Brasil

CEP 18618-000 - Botucatu - São Paulo

E-mail:sartioli@fmb.unesp.br

Comportamento do implante contendo bone morphogenetic protein (bmp) associado ao plasma rico em plaquetas na reparação de fraturas orbitárias

Bone morphogenetic protein (bmp) implant associated with platelet rich plasma in orbit fracture repair – experimental study

Fábio Henrique da Silva Ferraz¹, Silvana Artioli Schellini², Cláudia Helena Pellizzon³, Ricardo de Campos Schellini⁴, Carlos Roberto Padovani⁵.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o implante de BMP (*Bone Morphogenetic Protein*) e o implante de BMP associado ao PRP (Plasma Rico em Plaquetas) para tratamento de fratura orbitária. **Métodos:** Estudo experimental, utilizando 36 coelhos, submetidos à fratura do assoalho da órbita e divididos em 3 grupos: G1, composto por animais que receberam implante de BMP; G2, implante de BMP associado ao PRP; G3, animais do grupo controle, nos quais foi apenas feita a fratura. Os animais foram avaliados radiologicamente 7 dias após a cirurgia e no momento de sacrifício que ocorreu 7, 30, 90 e 180 dias após a cirurgia. Após o sacrifício, o material orbitário foi removido e preparado para exame morfológico e morfométrico. **Resultados:** A reação inflamatória foi semelhante no G1 e no G2, do tipo linfomononuclear, mais intensa 7 dias após o início do experimento, com redução após 30 dias. Ocorreu ossificação do tipo intramembranosa e cavitação progressiva, sem redução das dimensões do implante e com sinais de deposição cálcica, sugeridos pelo exame radiológico e confirmados pelo exame histológico. A associação do PRP ao BMP não acelerou a indução óssea. **Conclusão:** O implante de BMP pode ser uma alternativa adequada para a reconstrução de fraturas orbitárias, dada a reação inflamatória pouco importante, capacidade de indução óssea, integração no local da fratura, não sendo necessário o uso do PRP.

Descritores: Fraturas orbitárias; Proteínas morfogenéticas ósseas/uso terapêutico; Remodelação óssea; Plasma; Plaquetas

¹ Mestre pela Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP) – Brasil;

² Livre-docente do departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP) – Brasil;

³ Professora assistente do departamento de Morfologia e Histologia do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP) – Brasil;

⁴ Médico assistente do departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP) – Brasil;

⁵ Professor titular do departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP) – Brasil.

Parte do trabalho “Comportamento do implante contendo BMP associado ao plasma rico em plaquetas na reparação de fraturas orbitárias - estudo experimental.”

Vencedor na Categoria Senior do 34º Prêmio Varilux - 2005

Recebido para publicação em: 25/10/06 - Aceito para publicação em 25/10/06

INTRODUÇÃO

O trauma facial encontra-se intimamente relacionado com acidentes automobilísticos, agressões físicas em geral, quedas e outras causas externas. Em meio a este panorama, são as agressões físicas que predominam com 51,2% dos casos. No entanto, quando estão associadas a lesões oculares, a participação dos acidentes automobilísticos aumenta para 39 %, equiparando-se com as agressões físicas (43%). Na presença de trauma facial com lesão ocular, as fraturas orbitárias estão associadas em 18% dos casos, sem contar as fraturas de assoalho orbitário que são incluídas nas fraturas zigomáticas ou complexas ⁽¹⁾.

As fraturas do tipo *blow-out* é um tipo específico dentre as fraturas incidentes na órbita. O sexo masculino é o mais afetado, com 81 % a 96% dos casos e a faixa etária mais atingida encontra-se entre 20 e 29 anos, embora possam ser atingidos indivíduos entre 15 a 88 anos de idade ⁽²⁾. O mecanismo do trauma pelo qual ocorre esse tipo de fratura inicia-se com uma força externa que atinge a órbita, causando uma fratura nos pontos de maior fraqueza do cone orbitário, ou seja, a lâmina papirácea do etmóide na parede medial e o assoalho orbitário ⁽³⁾.

Em se tratando de fratura *blow-out*, as causas mais frequentes são, em ordem decrescente, agressões físicas (60% dos casos), quedas (21 %) e acidente automobilístico (9%) ⁽⁴⁾.

Os sinais e sintomas associados à fratura *blow-out* incluem diplopia horizontal, retração orbitária e enoftalmo (Figura 1). Em caso de encarceramento do músculo reto medial, pode haver limitação importante da ducção para o lado oposto ⁽⁵⁾.

O defeito no assoalho orbitário pode também levar à queda do bulbo ocular em direção ao seio maxilar, com enoftalmo, aprofundamento do sulco palpebral superior e diplopia associada ⁽⁶⁾.

Alguns autores advogam a necessidade de instituir o tratamento cirúrgico tão logo seja possível, a fim de reduzir totalmente o conteúdo deslocado e, principalmente, prevenir a formação de adesões provocadas por tecido cicatricial ⁽⁷⁾.

Quando está indicado o tratamento cirúrgico, a fratura orbitária deve ser reparada, utilizando enxertos autólogos ou implantes aloplásticos, a fim de restaurar a anatomia orbitária, devolvendo a função às estruturas lesadas e à estética para o paciente.

Existe, ainda, controvérsia com relação ao material ideal a ser utilizado na reparação orbitária pós-fratura. Diversas técnicas já foram aventadas e vários tipos de implantes testados, cada qual com suas característi-



FIGURA 1: Paciente com fratura do assoalho orbitário, mostrando enoftalmo e hipotropia do olho direito

cas específicas, sejam eles autólogos, sintéticos, alógenos, xenógenos ou combinações ⁽⁸⁾. Alguns materiais dos descritos estão listados a seguir (Tabela 1).

O uso de osso autólogo é defendido por alguns autores por não apresentar risco de rejeição ou extrusão. No entanto, a morbidade do procedimento é alta e o tempo cirúrgico maior ⁽⁹⁾. Além do mais, a porcentagem do enxerto que será absorvido é imprevisível ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Outra alternativa é o enxerto cartilaginoso retroauricular ou nasoseptal, porém com resultados estéticos e funcionais muito imprecisos, além do risco de deformidades no sítio doador ^(12,13).

Devido a esses fatores, a busca de materiais alternativos para a reparação de fraturas orbitárias torna-se necessária. O implante ideal deve ser biocompatível, quimicamente inerte, não carcinogênico, fácil de ser cortado, moldado, posicionado, fixado e associado com poucas complicações ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

O silicone, inicialmente utilizado, promove a aproximação de polimorfonucleares e células fibroblásticas no local, com formação de uma cápsula ao redor do material ⁽⁸⁾. As complicações observadas com o implante de silicone são: a infecção, a extrusão (uma vez que não existe aderência aos tecidos adjacentes) e a dacriocistite. São descritos também casos de deformidade palpebral, devido a ex-

Tabela 1

Materiais utilizados na reconstrução do assoalho orbitário

Osso autógeno	Polietileno poroso
Polietileno sólido	Supramyd
Lã de vidro	Fascia lata
Dura-máter liofilizada	Cartilagem homóloga
Gordura dérmica	Poli-L-lactídeo
Silicone	Tela de Marlex
Gelfilm	Teflon
Osso homólogo	Tela de titânio
Cartilagem autógena	Metil-metacrilato
Periósteo	Poliglactina

posições recorrentes do implante. A taxa de extrusão ligada ao silicone encontra-se em torno de 10% ⁽¹⁶⁾.

O polietileno poroso é um material que tem sido largamente utilizado como implante em perdas de tecido em todo o segmento craniano. Sua estrutura com microporos facilita o crescimento fibroblástico em seu interior, com formação de tecido e vasos sanguíneos, promovendo uma maior integração, processo esse que acontece após cerca de 3 semanas. Isso reduz as chances de migração e rejeição do implante devido a sua maior adesão aos tecidos ao redor. Contudo, até que haja a vascularização, o polietileno poroso está sujeito a maior risco de infecção, uma vez que os poros podem albergar microorganismos ⁽⁸⁾. Ainda, a forte adesão que ocorre após a integração dificulta bastante uma reintervenção onde seja necessária uma revisão das estruturas locais ⁽¹⁴⁾.

O BMP é um fator de crescimento e diferenciação óssea, formado por dímeros interconectados por sete ligações dissulfídicas ⁽¹⁷⁾. É derivado do *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) que corresponde a uma família de fatores de crescimento que atuam naturalmente na formação e diferenciação dos tecidos. Foram identificados 15 tipos diferentes de BMP que podem ser divididos de acordo com a similaridade de sua sequência de aminoácidos. O primeiro subgrupo é formado pelos BMPs 2 e 4, o segundo pelos BMPs de 5 a 8 e o terceiro pelo BMP 3 e GDF-10. Membros de todos os grupos são implicados na osteoindução, ao contrário do BMP 1 que não apresenta essa característica ⁽¹⁸⁾.

A diferenciação do estágio de maturação das células multipotentes parece ter importância no processo de osteoindução. Células mioblásticas expressam a característica de diferenciação óssea quando submetidas ao BMP, o mesmo não ocorrendo com células osteoblásticas maduras. O mesmo insucesso acontece quando são estimulados fibroblastos maduros. Tais resultados limitam a influência do BMP a células imaturas e multipotentes ⁽¹⁹⁾.

Diversos estudos experimentais já foram realizados com o intuito de demonstrar a eficácia do BMP em produzir a osteoindução. Defeitos vertebrais em cães mostraram correção após 3 meses da implantação de rhBMP-2. Já, em coelhos, o fechamento de lesões ulnares grandes ocorreu dentro dos dois primeiros meses, com formação de osso lamelar e elementos de medula óssea. Apesar da diferença entre espécies, o reparo ósseo ocorre dentro dos 3 primeiros meses, na maioria dos casos ⁽¹⁹⁾.

O BMP também tem sido usado em humanos, no auxílio à correção de defeitos ósseos grandes ou no incremento de enxertos ósseos. É empregado no tratamento de atrofia mandibulares e como preparo para implantes dentários ⁽²⁰⁾.

Plasma rico em plaquetas é um componente autólogo que pode ser preparado através da coleta sanguínea. A alta concentração plaquetária pode ser atingida usando o processo de centrifugação com incremento significativo da concentração de plaquetas, em torno de 338% ⁽²¹⁻²²⁾.

Utilizado como adjuvante de enxertos, apresenta atividade osteocondutora, atua facilitando a compactação e a aglomeração do enxerto particulado, aumentando sua estabilidade na área receptora e evitando sua dispersão no sítio de implantação ⁽²³⁾. Os defeitos tratados com o PRP parecem apresentar melhor epiteliação e deposição de osso trabeculado ⁽²⁴⁾.

O PRP funciona como um aglomerado de fatores de crescimento nativos e concentrados em meio a um veículo constituído de fibrina, fibronectina e vitronectina, que é o coágulo ⁽²²⁾. As plaquetas sanguíneas são uma fonte importante de fatores de crescimento, onde os mais importantes são: *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor β1* (TGF-β1) e *transforming growth factor β2* (TGF-β2). Esses constituintes apresentam a propriedade de acelerar o processo de maturação óssea, através do aumento da impregnação e densidade óssea ⁽²¹⁾.

O PRP não apresenta atividade osteoindutora, não sendo capaz de estimular a produção de osso novo, característica essa atribuída ao BMP ⁽²²⁾.

Os objetivos deste estudo foram: estudar a evolução da reação inflamatória frente ao implante de BMP, associado ou não ao PRP em fraturas orbitárias de coelhos, bem como avaliar a indução óssea promovida, o papel do PRP como incremento do processo de remodelação óssea, e finalmente o comportamento do BMP como uma possível alternativa para reconstrução de fraturas da órbita.

MÉTODOS

O estudo realizado apresentou caráter experimental, prospectivo e casualizado. Foram utilizados 36 coelhos albinos da raça Norfolk (*Oryctolagus cuniculus*), linhagem Botucatu, com média de peso de 2500 gramas (variando entre 2200 e 2800 gramas), e média de idade de 50 semanas (variando de 48 a 53 semanas). Os animais foram fornecidos pelo Biotério Central da UNESP – Campus de Botucatu.

Os animais foram divididos por sorteio em três grupos experimentais: animais que receberam uma placa de matriz óssea descalcificada, associada à BMP (IBM – BMP) para recobrir o defeito ósseo provocado na parede da órbita (G1), animais que receberam a placa de

IBM – BMP envolta por uma camada de PRP (G2) e animais do grupo controle sem interposição de implante no local da fratura (G3). Os animais foram sacrificados com 7, 30, 90 e 180 dias a partir do implante do material.

Procedimento anestésico-cirúrgico

Os animais foram anestesiados com 1ml/kg de Pentobarbital sódico 3% (*Fontoveter, divisão veterinária da Cristália*) por via endovenosa associado à aplicação peribulbar de 1ml de cloridrato de lidocaína 2% (*Hypofarma*) e epinefrina 0,005mg/ml (*Hypofarma*), à frente do olho direito do animal.

Após assepsia, procedeu-se a abertura transconjuntival, no fórnice anterior, posteriormente à terceira pálpebra do animal, utilizando-se uma tesoura de argola, acessando-se a periórbita e observando-se o tecido adiposo e a musculatura extrínseca do bulbo ocular. A periórbita foi incisada expondo a parede orbitária anterior. Com o auxílio da mesma lâmina 15 e de um osteótomo tipo Citelli, produziu-se uma fratura na parede anterior com dimensão de 10 mm de comprimento e 6 mm de largura, defeito suficiente para permitir o posicionamento da placa a ser implantada.

No G1, foi posicionada no defeito ósseo, uma placa de IBM/BMP. A placa foi fixada na posição com 2 pontos simples, utilizando-se fio monofilamentar, o Mononylon 6-0 (*Ethicon, Johnson e Johnson*). A sutura foi feita passando-se o fio na placa e no perióstio das margens do defeito ósseo provocado, com o intuito de impedir que o implante sofresse migração. No G2, a placa de IBM/BMP foi revestida por uma camada de PRP, sendo, em seguida, posicionada e fixada, da mesma forma que o realizado nos animais de G1. No grupo controle, o mesmo procedimento anestésico-cirúrgico foi realizado, porém sem interposição de implantes.

O conteúdo orbitário foi, então, reposicionado e a conjuntiva fechada com sutura contínua utilizando-se um fio trançado absorvível 7-0 de poliglactina (Vicryl - Ethicon, Johnson & Johnson).

Terminado o procedimento, cada animal recebeu uma dose de 0,1 ml/kg intramuscular de Enrofloxacin 10 % (*Mogivet, produtos agroveterinários*) e instilação de 0,1 ml de solução oftálmica de Ciprofloxacina 3 % (*Ciloxan, Alcon Laboratórios do Brasil*). Os animais foram mantidos em gaiolas separadas, sob condições ideais de temperatura, umidade e iluminação e receberam água e ração própria para a espécie *ad libitum*. Foram avaliados semanalmente, atentando-se para sinais de reação inflamatória, exposição, extrusão ou infecção no local do implante ou dos tecidos vizinhos.

Placa de IBM-BMP

Foi utilizada uma placa de matriz óssea descalcificada, impregnada com BMP (IBM-BMP), com 10 mm de comprimento, 6 mm de largura e 2 mm de espessura. A placa foi fornecida pela Mackron Biotecnologia – São Paulo – Brasil.

As placas eram constituídas por um veículo de grânulos de osso cortical descalcificado, de origem bovina e de tenra idade, a 82%, onde foi acrescido o BMP extraído de osso bovino de tenra idade, na proporção de 1:8. O material desenvolvido apresentava porosidade de 100 a 400 μ .

Os implantes aqui empregados estão ainda em fase de licenciamento junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.

Gel de PRP

O plasma rico em plaquetas foi produzido seguindo-se o modelo proposto por Anitua (1999) ⁽²⁴⁾, segundo o qual são retirados do próprio animal que será submetido ao procedimento, 5 ml de sangue, por meio de acesso venoso da veia auricular. O conteúdo é coletado e introduzido em um tubo de ensaio, contendo 1,26 ml de agente anticoagulante, o citrato de sódio a 10% (*Belliver Industrial Estate*). O tubo é, então, introduzido em uma centrífuga (*Fanem, modelo 208 N*) e submetido à 500 rotações por minuto, durante 3 minutos, em temperatura ambiente. Obtém-se, a partir daí, 3 frações distintas: o plasma pobre em plaquetas (PPP), o plasma rico em plaquetas (PRP) e células sangüíneas.

Após, 0,3 ml do PRP são extraídos e adicionados a 0,3 ml de gluconato de cálcio a 10% (*Halex Istar*), juntamente com a placa de IBM-BMP.

Preparação do material

Os animais foram sacrificados de acordo com o momento padronizado com sobredose de Pentobarbital sódico a 3%. Após o sacrifício, procedeu-se a retirada da pele e tecido subcutâneo do crânio com lâmina de bisturi nº 23 e feita a desarticulação do crânio com tesoura de Metsembaum. O crânio foi fixado em solução de ácido acético a 10%, permanecendo por 3 semanas na solução para descalcificação. Retirou-se então, um paralelepípedo do crânio abrangendo a órbita direita e o fragmento retirado foi mergulhado novamente em solução descalcificadora, permanecendo por mais 3 semanas. Após esse período, cada fragmento foi segmentado no plano coronal, em cortes sequenciais de 0,3 mm de espessura. O corte abrangendo o implante foi, então, introduzido em um pequeno

cassete e permaneceu em álcool absoluto por 48 horas sendo submetido a cortes seriados com intervalos de 4 µm e coloração com Hematoxilina e Eosina.

Parâmetros Avaliados

Os parâmetros foram analisados através de estudo radiológico e histológico que, por sua vez foi dividido em avaliação morfológica e morfométrica. O estudo radiológico procedeu-se através de 2 radiografias retiradas de cada animal sob sedação, sendo a primeira no 7º pós-operatório e a segunda no momento do sacrifício. A técnica empregada foi através do posicionamento do animal em decúbito dorsal horizontal e a cabeça em hiperflexão, utilizando-se um aparelho da marca PHILIPS modelo DR3-T1000, pertencente a Faculdade de Medicina Veterinária – UNESP, Campus de Botucatu, e parâmetros de 50 Kilovolts e 6,6 miliAmperes por segundo.

A avaliação morfológica analisou a estrutura microscópica do implante, sua interação com as estruturas vizinhas, a reação inflamatória e suas células constituintes, bem como a formação de neovasos e tecido osteogênico na região próxima e dentro dos implantes. Já o estudo morfométrico utilizou o programa analisador de imagens Leica Qwin V2.4 acoplado ao microscópio Leica modelo DMLB e a uma câmera digital (marca JVC, modelo CCD) analisando-se a espessura do tecido inflamatório induzido pelo procedimento cirúrgico e pela presença do implante, bem como sua evolução, dentro dos momentos estudados. As imagens capturadas foram as referentes à interface do implante com o tecido ao redor, em aumento de 20 vezes. Os valores obtidos no exame morfométrico foram submetidos à análise estatística por meio de Análise de Variância para experimentos inteiramente casualizados, optando-se pela Análise de Variância não Paramétrica para o modelo com dois fatores⁽²⁵⁾.

RESULTADOS

Todos os animais apresentaram-se ativos, alimentando-se normalmente e sem alterações de comportamento durante todo o período experimental. Quatro animais desenvolveram processo infeccioso com formação de abscessos intra-orbitários e em outras partes do corpo. Os animais que desenvolveram a infecção apresentaram secreção purulenta, queda de pêlos ao redor das pálpebras e aumento de volume orbitário. Os demais animais apresentaram apenas discreta secreção nos primeiros 15 dias, com melhora após, coincidente com o período de absorção do fio de polilactina.

Análise Morfológica

Momento 1

Após 7 dias da implantação do material na órbita do coelho, este é visto como uma placa retangular eosinofílica, homogênea e acelular, envolta por uma camada de tecido inflamatório, com um grande número de células e vasos sanguíneos, dentre as quais predominam os fibroblastos, linfócitos, neutrófilos, macrófagos e células com núcleo evidente e formato estrelado, possivelmente células mesequimais. Nessa região pode-se notar a presença de células com a cromatina frouxa e nucléolo evidente, morfologia indicativa de uma grande atividade de síntese protéica nesta região (Figura 2A).

Nas adjacências do implante encontra-se uma considerável concentração de macrófagos e eosinófilos, juntamente com grande número de neovasos. O número de eosinófilos é maior, quanto mais próximo do BMP.

Já no grupo submetido ao implante de BMP + PRP os achados morfológicos apresentaram-se semelhantes ao dos animais do mesmo período com BMP. Observa-se a presença de um grande número de células ao redor do implante, sendo estas, predominantemente, eosinófilos e pequenos linfócitos. Porém, a quantidade de eosinófilos é notoriamente maior neste grupo, quando comparado com o G1.

Assim como, no grupo contendo apenas BMP, as células mesenquimais dispostas em paliçada são uma característica, presentes já nesta fase. Apresentam-se com a cromatina frouxa e o nucléolo bastante evidente, demonstrando sinais morfológicos de franca atividade metabólica. Em meio a todo o infiltrado inflamatório e envolvendo o implante, uma trama eosinofílica, amorfa e homogênea pode ser identificada, provavelmente correspondendo ao plasma rico em plaquetas associado. O mesmo componente pode ser visto no interior do implante. A presença de macrófagos associados a esta trama de fibrina é outra característica desta fase. Algumas células contendo grânulos são observadas na camada basofílica, sendo que parte deles apresenta aspecto de de granulação, lembrando mastócitos em atividade.

Neste mesmo momento, o grupo controle apresentou uma resposta inflamatória formada, principalmente por linfócitos e tecido conjuntivo frouxo, disposto em paliçadas presente no foco de fratura e envolvendo o fio de sutura (Mononylon). Ainda, entremeando blocos e ilhas de tecido adiposo orbitários, observa-se um tecido fibroso em organização, formado basicamente de fibroblastos em meio a uma matriz colágena abundante. Não são vistas células mesenquimais.

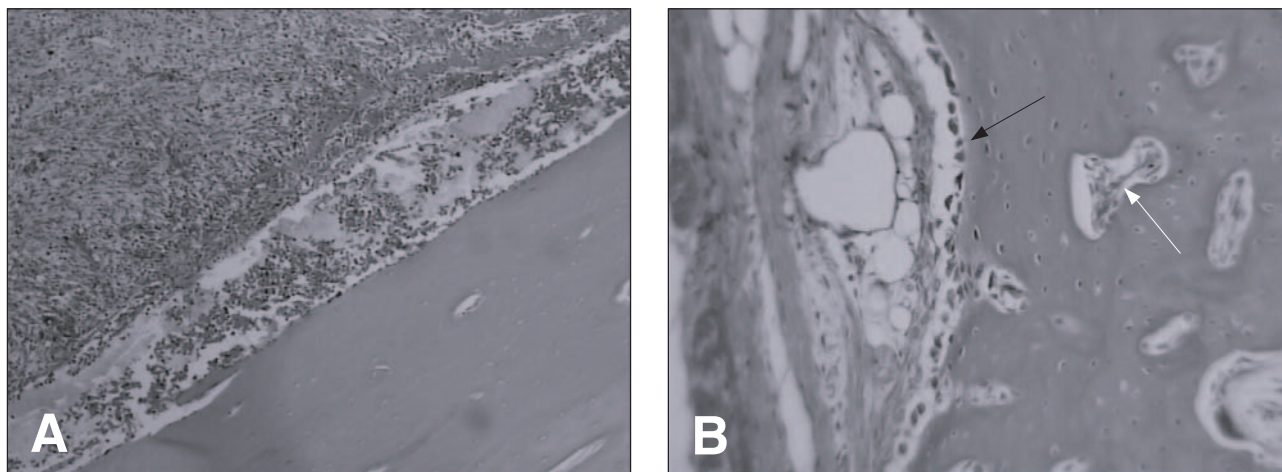


FIGURA 2: Implante de BMP com 7 dias, apresentando infiltrado inflamatório adjacente importante (A); após 30 dias o implante apresenta cavitações (seta branca), passa a ser povoado por osteoblastos e revestido por periósteo (seta preta) (B)

Tabela 2

Mediana e semi-amplitude total da espessura do tecido inflamatório e conectivo, segundo grupo e momento de avaliação

Grupo	Momento da avaliação				Resultado do teste estatístico de momento
	7 dias	30 dias	90 dias	180 dias	
BMP	477,52 ± 44,92 a B*	51,09 ± 7,21 a A	58,64 ± 13,49 a A	53,56 ± 9,34 a A	P < 0,05
BMP + PRP	359,05 ± 98,32 a B	62,96 ± 6,42 a A	54,94 ± 11,26 a A	47,45 ± 0,17 a A	P < 0,05
Resultado do teste estatístico de grupo	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	

* As letras minúsculas expressam a análise comparativa entre os grupos estudados. As letras maiúsculas expressam a análise entre os momentos estudados. Letras diferentes dentro de cada análise separadamente significam diferença estatística, ao passo que letras iguais exprimem o inverso

Momento 2

Após 30 dias da implantação do material BMP, observa-se redução da espessura do tecido inflamatório ao redor do implante. Pode-se notar ainda, que existe uma maior cavitação do material implantado, possivelmente focos de reabsorção da matriz, onde é possível notar a presença de células no interior dessas cavidades. Existe uma grande quantidade de células com formato estrelado, com morfologia semelhante a células mesenquimais. Esboçam o início de um processo de organização e diferenciação e alguns osteoblastos podem ser vistos povoando o implante. As cavidades maiores são revestidas por uma camada de células com aspecto epitelial. O periósteo nesse período aparece organizado e com aspecto clássico (Figura 2B).

Ainda, a condensação do núcleo observado nas células inflamatórias remanescentes fala a favor de redução na sua atividade metabólica.

Aqui, também a morfologia do grupo 2 se assemelha bastante com a do grupo 1. Além da organização das células no interior das cavidades em formação semelhante ao endósteo pode-se notar a presença de osteoclastos, redução importante do infiltrado inflamatório e a formação de uma monocamada de células osteoblásticas ao redor do implante, semelhante ao periósteo.

No grupo controle, nota-se uma fibrose importante nesta fase e alguns fragmentos ósseos isolados, provavelmente resultantes da osteólise produzida.

Momento 3

Após 3 meses da implantação do BMP, observa-se no interior do implante maior quantidade de cavidades, com dimensões mais amplas, e formação de septos. Algumas cavidades são revestidas pelo endósteo e por tecido conjuntivo frouxo, enquanto outras são preenchidas por tecido adiposo unilocular.

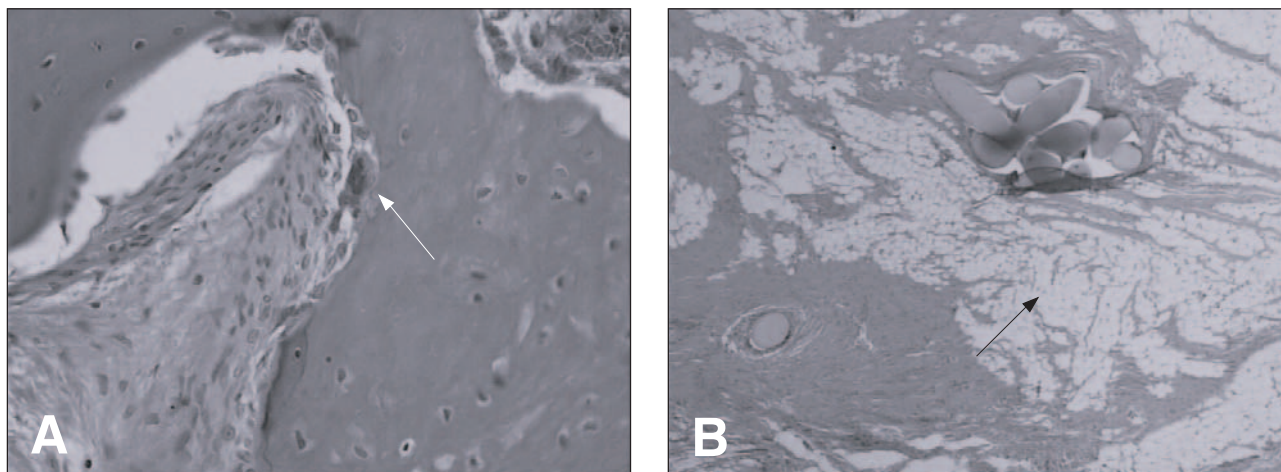


FIGURA 3: Implante com 90 dias, mostrando aumento das dimensões das cavidades, preenchidas por tecido conectivo. Presença de osteoclasto na cavidade (seta branca) (A); controle apresentando tecido fibroso associado a tecido adiposo unilocular (seta preta) (B).

Também não se observa mais sinais de atividade inflamatória, predominando uma camada de células fusiformes, com núcleo condensado.

A porção mais compacta do material apresenta arquitetura melhor organizada, mais densa e semelhante ao osso original. A quantidade de células ósseas dentro do implante é notoriamente maior que nas fases anteriores.

A camada de tecido conjuntivo, envolvendo o implante, também apresenta sinais de estabilização, com manutenção de sua espessura, predomínio de fibroblastos e ausência de células inflamatórias. Nesta fase, o implante apresenta maior aderência aos tecidos adjacentes que emitem prolongamentos de tecido conectivo em direção ao interior da placa. Vasos sanguíneos também são observados no interior do implante, reforçando a incorporação do material ao hospedeiro.

No grupo 2, as células mesenquimais, presentes nas fases anteriores, não são mais observadas. Ao redor do implante estão presentes apenas os fibroblastos e depósitos de colágeno. Não há mais indícios de resposta inflamatória ao redor do material. O processo de cavitação parece se manter em andamento, visto que podem ser identificados osteoclastos ao redor e no interior do implante, aumentando a formação de espaços e septações. De maneira semelhante ao observado em fases anteriores, esses espaços são preenchidos por tecido adiposo unilocular, tecido conjuntivo frouxo e endósteo (Figura 3A).

O grupo controle apresenta nesta fase uma estabilização com tecido fibroso associado a tecido adiposo unilocular, sem atividade inflamatória, preenchendo todo o espaço da fratura (Figura 3B).

Momento 4

Após 6 meses da implantação do BMP, poucas mudanças ocorrem em relação à fase anterior. Uma maior cavitação do material é observada, sendo que essas cavidades são preenchidas por tecido adiposo unilocular e envoltas por endósteo. O interior do implante é totalmente povoado com osteócitos, em meio a uma matriz óssea, com disposição semelhante ao osso cortical maduro, com canais de Havers e vasos sanguíneos intra-ósseos. Contudo, semelhante ao observado após 30 dias, existem alguns focos de menor densidade da matriz que parecem estar em reabsorção, demonstrando indícios ainda de atividade, com ampliação das cavidades. Observa-se uma maior eosinofilia nos limites com as cavidades internas, provavelmente significando deposição de cálcio.

Da mesma forma, no grupo 2 o implante apresenta poucos sinais diferentes da fase anterior. A estrutura óssea do material se apresenta bem organizada, com aspecto de osso maduro. A matriz óssea ainda apresenta alguns focos de reabsorção, contrastando com áreas de osso bastante compacto.

Neste momento é possível notar que não há diferenças expressivas entre os processos de ossificação de G1 e G2, no que tange à quimiotaxia de células multipotentes, sua diferenciação para osteoblastos, deposição óssea e cavitação. De acordo com o observado, o revestimento de PRP parece não ter influenciado no momento e intensidade da osteoindução, promovida pelo BMP.

No grupo controle, apenas tecido fibroso pode ser evidenciado no local da fratura, com predomínio de fibrócitos.

Análise Morfométrica

A espessura do tecido inflamatório e conectivo ao redor dos implantes está apresentada na Tabela 2, podendo-se observar a evolução destes parâmetros, nos diversos momentos estudados.

Analisando-se o G1, submetido ao implante contendo BMP e observado com 7 dias da implantação, evidencia-se um tecido inflamatório inicial bastante espesso ($477,52 \mu\text{m} \pm 44,92$). Contudo, com 30 dias houve redução importante do tecido inflamatório ($51,09 \mu\text{m} \pm 7,21$). Após os 30 dias e até o final do experimento, essa espessura se manteve constante. A avaliação estatística destes resultados mostrou que houve diferença estatística significativa entre as medidas de M1 e M2 ($P < 0,05$). Porém, não houve diferença estatística entre os momentos M2, M3 e M4 (de 30, 90 e 180 dias, respectivamente).

No grupo contendo BMP associado ao PRP, o tecido inflamatório se comporta de maneira semelhante. Inicialmente, com 7 dias, uma camada espessa de células basofílicas é observada ($359,05 \mu\text{m} \pm 98,32$). Porém, sofre redução importante aos 30 dias ($62,96 \mu\text{m} \pm 6,42$), se mantendo constante após este momento e até o final do experimento. Novamente, houve diferença, estatisticamente significativa, apenas entre M1 e M2 ($P < 0,05$), o mesmo não ocorrendo entre os momentos M2, M3 e M4.

Por outro lado, comparando-se o G1 (BMP) e o G2 (BMP+PRP), não houve diferença, estatisticamente significativa, entre as espessuras do tecido inflamatório de ambos, em todos os momentos em questão ($P > 0,05$).

Análise Radiológica

Avaliando-se comparativamente as radiografias 7 dias após o procedimento e aquelas realizadas imediatamente antes do sacrifício, observa-se não haver sinais expressivos de deposição óssea no local correspondente à área de fratura. A comparação do local operado com o seu correspondente contralateral também não mostrou diferenças de densidade radiológica. Essa característica pode ser evidenciada nos três grupos e nos quatro momentos estudados.

No entanto, em dois animais (um do G1 em M2 e outro do G2 em M3), nota-se um nítido aumento de densidade no contorno do material implantado, quando comparado com a radiografia inicial e também com a órbita contralateral. Há uma maior densidade apenas no contorno do implante, porém o centro do mesmo apresenta-se com uma densidade radiologicamente menor. O contorno apresenta-se homogêneo, porém com limites borrados, principalmente em sua porção superior e inferior.

Apesar de esses dois casos apontarem favora-

velmente para uma deposição cálcica, principalmente na periferia do implante, o mesmo não ocorreu com os demais animais e momentos.

DISCUSSÃO

Dentre as modalidades terapêuticas utilizadas para a correção de fratura do assoalho orbitário, a implantação de materiais aloplásticos tem um papel bem definido, com o objetivo de corrigir soluções de continuidade, devolvendo ao paciente uma melhora da simetria facial e da função perdida.

Em detrimento dos enxertos autólogos, associados a um maior tempo de cirurgia, pela necessidade de realização de um duplo procedimento, bem como uma maior morbidade a que o paciente é submetido, sem contar a possibilidade de reabsorção parcial do enxerto, os implantes aloplásticos oferecem uma alternativa bastante interessante⁽⁹⁾.

No entanto, com o uso dos implantes, complicações outras, agora relacionadas com as características físico-químicas de cada material, podem ser enumeradas, sendo as mais comuns: extrusão do implante com formação de fístula para a pele ou fórnice conjuntival⁽²⁶⁾, migração do implante⁽²⁷⁾, restrição da motilidade ocular, infecção e hemorragia ao redor do implante, levando a diplopia e proptose⁽²⁸⁾.

A pobre aderência de determinados materiais, como o silicone que não permite uma osteointegração satisfatória, faz com que extrusões sejam comumente observadas, mesmo após longos períodos de seguimento. Wolfe relata um caso em que uma paciente apresentou infecção, seguida de extrusão do implante de silicone para dentro do seio maxilar, após 8 anos da primeira cirurgia. A mesma paciente foi submetida a duas novas intervenções que cursaram com novas extrusões⁽¹⁶⁾.

Mesmo com uma melhora da integração do material, como o observado com o polietileno poroso que oferece uma integração maior do implante, complicações estão relacionadas com o risco inicial de infecção do material. Enquanto os microporos não são preenchidos por tecido fibrovascular, estes podem albergar microorganismos que, conseqüentemente, podem se multiplicar e iniciar um quadro infeccioso a partir da placa de polietileno⁽⁸⁾.

A substituição de materiais inertes ou integráveis, porém não absorvíveis, por um implante que possa induzir a formação de osso autólogo, reduzindo os riscos de extrusão ou infecção a médio e longo prazo, parece oferecer uma alternativa interessante no capítulo das fraturas orbitárias.

Poucos estudos versam a respeito desse tipo de implante orbitário. O BMP tem sido muito utilizado no campo da Odontologia e Cirurgia buco-maxilo-facial, associando-o a implantes dentários, outras fraturas de face e defeitos congênitos de formação craniana, como a craniossinostose⁽²⁹⁻³³⁾.

As características do BMP de induzir a formação de osso novo em substituição da matriz implantada, oferecem a possibilidade de uma reconstrução mais aceitável por parte do organismo receptor, haja vista que a consolidação com osso autólogo, ao invés de material aloplástico, seja capaz de diminuir as chances de infecção e extrusão.

Estas foram as características que nos levaram a optar pelo estudo do BMP, uma substância que poderia, com o passar do tempo, ser substituída pela resposta do próprio indivíduo, evitando as extrusões e expulsões, que são frequentes com outros tipos de materiais.

Um fator interessante e que mais uma vez favoreceu a utilização do coelho como modelo experimental foi o fato de que o BMP produzido pelo coelho não é espécie-específico, facilitando a receptividade do BMP bovino pelo animal⁽³⁴⁾.

Há necessidade de se utilizar o BMP ligado a um carreador, substância que deve ser liberada paulatinamente, à medida que o BMP vai se incorporando ao tecido do hospedeiro. Diversas substâncias já foram indicadas como prováveis carreadores para o BMP como colágeno, polímeros biodegradáveis, ácido poliglicólico, matriz óssea descalcificada e alginato⁽³⁵⁾.

Neste estudo, foi utilizada a matriz óssea descalcificada devido às suas características que favorecem o processo de formação óssea. Jiang et al. estudaram *in vitro* a osteoindução decorrente da matriz óssea descalcificada. Quando introduzida em cultura de células embrionárias de ratos, a matriz funciona como excelente substrato para a adesividade de células mesenquimais e fornece suporte adequado para o crescimento de osteoblastos. Ainda, a matriz óssea, quando associada a fatores de crescimento, promove absorção desses fatores até sua saturação. Isto faz com que a concentração dos fatores de crescimento seja crescente, até o limite em que a matriz fique saturada, não absorvendo mais a partir deste ponto⁽³⁶⁾.

Por gradiente, quando a matriz é colocada na cultura de células, promove uma liberação lenta destes fatores. Segundo Jiang et al., com 10 dias do experimento cerca de 50% do fator de crescimento é liberado⁽³⁶⁾.

Embora, no presente estudo, não tenham sido evidenciadas alterações radiológicas expressivas, foram

detectados em dois animais indícios de maior densidade no local correspondente ao sítio de implantação, coincidente com o contorno do material, com rarefação no seu interior. Este sinal radiológico poderia significar deposição óssea, com maior calcificação na periferia do implante, fato comprovado mais tarde com maior clareza pelo exame histológico.

Trabalhos avaliando a osteoindução do BMP em sítios ectópicos fizeram uso da análise radiográfica com o objetivo de estudar a deposição de osso novo no local. Foram introduzidos no interior do músculo esternocleidomastoideo de ovelhas, implantes contendo BMP que foram avaliados após 3 meses do procedimento cirúrgico, através de estudo radiológico e histológico. Não foram evidenciadas alterações, comparando-se as radiografias imediatamente após o implante do BMP e no momento do sacrifício. Por outro lado, também não foi detectada uma ossificação expressiva após esse período em todos os animais⁽³⁷⁾.

Entretanto, outros autores como Li et al. observaram o crescimento ósseo ectópico em implantes de BMP em ratos através de análise histológica e radiográfica⁽³⁸⁾.

Logo na primeira semana após a implantação do material na parede orbitária do coelho, foi possível observar uma intensa reação inflamatória ao redor do BMP. Após 30 dias da colocação do implante, a população celular caiu dramaticamente. Tanto no grupo contendo BMP isolado, como naquele contendo BMP associado ao PRP, o infiltrado basofílico não foi mais observado de forma expressiva.

O exame morfométrico reforçou vários pontos que foram observados no exame histológico subjetivo. Utilizando este meio quantitativo, foi possível reforçar que a celularidade e o infiltrado inflamatório, em ambos os grupos (G1 e G2), foram semelhantes, não havendo diferença estatística entre eles.

Este mesmo tipo de reação inflamatória foi observado por outros, usando outros sítios de implantação, assim como outros materiais. Alberius et al. implantaram uma placa de BMP sobre a caixa craniana de ratos em três posições distintas: subperiosteal, submuscular e intramuscular, estudando o seu comportamento com relação aos tecidos vizinhos e sua integração. Observaram que, já com 30 dias, a reação inflamatória ao redor do implante era pouco pronunciada e, em alguns casos, já se observava sinais de deposição óssea⁽³⁹⁾.

Em estudo preliminar, utilizando cobaias, foram implantadas placas com 1 cm², constituídas de matriz óssea bovina contendo BMP no subcutâneo dorsal dos animais. O mesmo processo de cavitação foi observado

no interior daquele material, com aumento da porosidade do material e da superfície de contato, porém, sem comprometer as dimensões do implante. A reação inflamatória contendo predominantemente macrófagos e linfócitos apresentou-se bastante expressiva no início, mas evoluiu com rápida redução de sua atividade já após 15 dias do experimento, dando lugar a uma camada de tecido colágeno fina. No entanto, não foram observados sinais de formação óssea local, o que foi atribuído à possível incompatibilidade entre a espécie estudada e o veículo de origem bovina e, principalmente à topografia do implante, uma vez que o contato com tecido muscular ou esquelético, e não apenas tecido subcutâneo, pareça ser importante. Apesar de não ter sido detectada a formação óssea, o implante induziu a uma resposta inflamatória linfocitária pouco duradoura, com boa aceitação pelo hospedeiro e sem sinais de rejeição ou extrusão⁽⁴⁰⁾.

No presente estudo, um grande número de células mesenquimais de aspecto estrelado e cromatina frouxa podem ser observado ao redor do implante de BMP, associado ou não ao PRP. Essas células estavam presentes já no momento de 7 dias, porém de forma dispersa e sem uma organização definida. No entanto, após 30 dias, o tecido inflamatório dá lugar a uma população grande de células mesenquimais e fibroblastos, ambas agrupadas em feixes ao redor do implante. Essas células apresentavam-se em início de organização, procurando manter um sentido único. Ainda, algumas células osteoblásticas foram observadas no interior do implante, como sinal de diferenciação.

Murata et al. demonstraram em experimento utilizando ratos da raça Wistar, nos quais foram implantadas placas de BMP associado à matriz óssea que, logo nos primeiros cinco dias após o procedimento, já era possível identificar o mesênquima indiferenciado invadindo os espaços e trabéculas do implante. Descrevem, também, a presença de eosinófilos associados aos feixes de células mesenquimais, sem sinais de diferenciação em células ósseas ou cartilaginosas. No entanto, já com 14 dias se podia identificar a deposição de “osso novo” e osteoblastos no local e, com 21 dias, observaram a formação de tecido hematopoiético. Acrescentam ainda que, no grupo contendo apenas a matriz óssea, não foi observado crescimento ósseo, mas apenas o infiltrado inflamatório contendo neutrófilos e eosinófilos em grande quantidade⁽⁴¹⁾.

O PRP não possui propriedades osteoindutoras, isto é, não é capaz de produzir a diferenciação e a formação de novo osso, como o BMP. Apresenta sim, propriedade osteocondutora, estimulando as células

osteocompetentes, presentes no enxerto, em virtude da trama de fibrina desenvolvida pelo PRP⁽²¹⁾.

Por isso, quando utilizado no processo de reparação ou de aumento de volume ósseo, o PRP deve ser associado a enxerto autólogo, a fim de promover a regeneração óssea através de uma maior compactação do enxerto e da maior concentração dos fatores de crescimento^(22,24). No entanto, aventa-se a possibilidade do PRP acelerar o processo de formação óssea do BMP, uma vez que atua de maneira expressiva na primeira fase da reparação óssea⁽²²⁾.

No presente estudo, foi observada uma semelhança importante entre os processos de ossificação do implante de BMP, associado ou não ao PRP, mesmo nos primeiros dias do experimento. Com exceção da presença da trama de fibrina e dos grânulos observados no grupo contendo PRP, não existem diferenças significativas na intensidade da resposta inflamatória induzida, na presença e disposição das células mesenquimais, na invasão do implante pelos osteoblastos, no processo de deposição óssea e cavitação do material e na atividade dos osteoclastos. Dado ao fato da implantação de um material de origem bovina em um receptor de outra espécie, a incompatibilidade do PRP leporino com o implante pode ser um fator determinante no resultado observado. Além disso, o período de atuação do PRP mostra-se muito curto, não exercendo mais influência após a segunda semana do implante do material.

Em suma, os nossos achados apontam para semelhança entre o implante contendo BMP e a associação deste ao PRP. A resposta inflamatória em ambos os grupos é maior logo após a implantação e se reduz depois dos 30 dias da implantação. Estas características fazem pensar na proposição do BMP como material a ser utilizado na reconstrução de fraturas orbitárias.

CONCLUSÃO

Em suma, foi possível observar que:

A resposta inflamatória frente ao implante contendo BMP ou implante de BMP associado ao PRP é semelhante, do tipo linfomononuclear, mais importante inicialmente e com regressão espontânea após 30 dias da implantação.

Os implantes orbitários de BMP ou de BMP associado ao PRP promovem ossificação do tipo intramembranosa, com a diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos e posteriormente osteócitos, após 30 dias da implantação. Concomitantemente, ocorre a formação de cavidades no interior do implante, revelando uma atividade constante de remodelação óssea.

O PRP associado ao implante orbitário contendo BMP não acelerou a ossificação, quando comparado com o implante contendo apenas BMP.

Os resultados obtidos no presente estudo permitem afirmar que o implante de BMP pode ser uma alternativa adequada para a reconstrução de fraturas orbitárias, dada a reação inflamatória pouco importante, capacidade de indução óssea e integração no local da fratura, não havendo necessidade de uso do PRP.

SUMMARY

Purpose: This study intends to evaluate BMP (Bone Morphogenetic Protein) implant and BMP implant plus PRP (Platelet Rich Plasma) in rabbit orbital fractures, searching for tissue reaction, by radiological and morfometrical analysis. **Methods:** Third six white rabbits were submitted to orbital floor fracture and distributed in three groups: G1, with rabbits receiving a plate containing decalcified bone matrix and BMP; G2, with rabbits receiving the implant with BMP wrapped by PRP; G3, the control group where it was made the fracture only. The animals were evaluated radiologically after surgery and at sacrifice time in 7, 30, 90 and 180th day after surgery. After sacrifice, a block containing the right orbital tissue was extracted and prepared to morphological and morphometrical analysis. **Results:** An intensive linfomononuclear inflammatory reaction was observed at 7th day in G1 e G2, witch decreased after the 30th day; mesenchimal cells, osteoblasts, "new bone" and progressive cavitation of the implant were also observed, besides signs of calcium deposition by radiological study. In the control group fibrosis at the site of fracture was identified only. **Conclusion:** BMP seemed a good orbital implant producing "new bone" at the implant site and correcting bone defect. There was not observed acceleration of osteoinduction when the implant was associated with PRP.

Keywords: Orbital fractures; Bone morphogenetic proteins/therapeutic use; Bone remodeling; Plasma; Blood platelets

REFERÊNCIAS

1. Lim LH, Lam LK, Moore MH, Trott JA, David DJ. Associated injuries in facial fractures: review of 839 patients. *Br J Plast Surg.* 1993; 46(8):635-8.
2. Shere JL, Boole JR, Holtel MR, Amoroso PJ. An analysis of 3599 midfacial and 1141 orbital blowout fractures among 4426 United States Army Soldiers, 1980-2000. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(2):164-70.
3. Jones DE, Evans JN. "Blow-out" fractures of the orbit: an investigation into their anatomical basis. *J Laryngol Otol.* 1967; 81(10):1109-20.
4. Burm JS, Chung CH, Oh SJ. Pure orbital blowout fracture: new concepts and importance of medial orbital blowout fracture. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103(7):1839-49.
5. Maisel RH, Acomb TE, Cantrell RW. Medial orbital blow-out fracture: a case report. *Laryngoscope.* 1975; 85(7):1211-5.
6. Converse JM, Smith B. Reconstruction of the floor of the orbit by bone grafts. *Arch Ophthalmol.* 1950; 44(1):1-21.
7. Putterman AM, Stevens T, Urist MJ. Nonsurgical management of blow-out fractures of the orbital floor. *Am J Ophthalmol.* 1974;77(2): 232-9.
8. Dougherty WR, Wellisz T. The natural history of alloplastic implants in orbital floor reconstruction: an animal model. *J Craniofac Surg.* 1994;5(1):26-32; discussion 33.
9. Young VL, Schuster RH, Harris LW. Intracerebral hematoma complicating split calvarial bone-graft harvesting. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 86(4):763-5.
10. Lin KY, Bartlett SP, Yaremchuk MJ, Fallon M, Grossman RF, Whitaker LA. The effect of rigid fixation on the survival of onlay bone grafts: an experimental study. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86(3): 449-56.
11. Gruss JS. Complex nasoethmoid-orbital and midfacial fractures: role of craniofacial surgical techniques and immediate bone grafting. *Ann Plast Surg.* 1986;17(5):377-90.
12. Herrera NA, Lara RC, Herrera G. Fracturas de piso de órbita: utilización de material autólogo. *Rev Asoc Odontol Argent.* 1998;86(4):311-3.
13. Kraus M, Gatot A, Fliss DM. Repair of traumatic inferior orbital wall defects with nasoseptal cartilage. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(12):1397-400; discussion 1400-1.
14. Rubin PA, Bilyk JR, Shore JW. Orbital reconstruction using porous polyethylene sheets. *Ophthalmology.* 1994;101(10):1697-708.
15. Scales JT. Tissue reactions to synthetic materials. *Proc R Soc Med.* 1953;46(8):647-52.
16. Wolfe SA. Correction of a lower eyelid deformity caused by multiple extrusions of alloplastic orbital floor implants. *Plast Reconstr Surg.* 1981;68(3):429-32.
17. Wozney JM. Bone morphogenetic proteins. *Prog Growth Factor Res.* 1989;1(4):267-80.
18. Celeste AJ, Iannazzi JA, Taylor RC, Hewick RM, Rosen V, Wang EA, Wozney JM. Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87(24):9843-7.
19. Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142(1):9-21.
20. Howell TH, Fiorellini J, Jones A, Alder M, Nummikoski P, Lazaro M, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1997; 17(2): 124-39.
21. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85(6):638-46.
22. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(3):297-300; discussion 300-1.

23. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55(11):1294-9.
24. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999; 14(4):529-35.
25. Norman GR, Streiner DL. *Biostatistics : the bare essentials.* St. Louis: Mosby; c1994.
26. Jordan DR, St Onge P, Anderson RL, Patrinely JR, Nerad JA. Complications associated with alloplastic implants used in orbital fracture repair. *Ophthalmology.* 1992;99(10):1600-8.
27. Kohn R, Romano PE, Puklin JE. Lacrimal obstruction after migration of orbital floor implant. *Am J Ophthalmol.* 1976; 82(6): 934-6.
28. Mauriello JA Jr, Flanagan JC, Peyster RG. An unusual late complication of orbital floor fracture repair. *Ophthalmology.* 1984;91(1):102-7.
29. Boyne PJ. Application of bone morphogenetic proteins in the treatment of clinical oral and maxillofacial osseous defects. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A Suppl 1 (Pt 2):S146-50.
30. Lindsey WH. Osseous tissue engineering with gene therapy for facial bone reconstruction. *Laryngoscope.* 2001;111(7):1128-36.
31. Stelnicki EJ, Vanderwall K, Hoffman WY, Harrison MR, Glowacki J, Longaker MT. A new in utero sheep model for unilateral coronal craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101(2):278 -86.
32. Sailer HF, Kolb E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) preparations in cranio-maxillo-facial surgery. Reconstruction in craniofacial malformations and post-traumatic or operative defects of the skull with lyophilized cartilage and BMP. *J Craniomaxillofac Surg.* 1994;22(4):191-9.
33. Ripamonti U, Petit JC, Moehl T, van den Heever B, van Wyk J. Immediate reconstruction of massive cranio-orbito-facial defects with allogeneic and alloplastic matrices in baboons. *J Craniomaxillofac Surg.* 1993;21(7):302-8.
34. Harakas NK. Demineralized bone-matrix-induced osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;(188):239-51. Review.
35. Suzuki Y, Tanihara M, Suzuki K, Saitou A, Sufan W, Nishimura Y. Alginate hydrogel linked with synthetic oligopeptide derived from BMP-2 allows ectopic osteoinduction in vivo. *J Biomed Mater Res.* 2000; 50(3):405-9.
36. Jiang D, Dziak R, Lynch SE, Stephan EB. Modification of an osteoconductive anorganic bovine bone mineral matrix with growth factors. *J Periodontol.* 1999;70(8):834-9.
37. Wildemann B, Kandziora F, Krummrey G, Palaschies N, Haas NP, Raschke M, Schmidmaier G. Local and controlled release of growth factors (combination of IGF-I and TGF-beta I, and BMP-2 alone) from a polylactide coating of titanium implants does not lead to ectopic bone formation in sheep muscle. *J Control Release.* 2004; 95(2):249-56.
38. Li RH, Bouxsein ML, Blake CA, D'Augusta D, Kim H, Li XJ, et al. rhBMP-2 injected in a calcium phosphate paste (alpha-BSM) accelerates healing in the rabbit ulnar osteotomy model. *J Orthop Res.* 2003;21(6):997-1004.
39. Alberius P, Gordh M, Lindberg L, Johnell O. Influence of surrounding soft tissues on onlay bone graft incorporation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82(1):22-33.
40. Ferraz FH, Schellini SA, Hoyama E, Marques MEA, Padovani CR, Rossa R . Avaliação da resposta inflamatória ao implante subcutâneo de matriz óssea associada à BMP [abstract]. *Arq Bras Oftalmol.* 2002; 65(Supl 4): 7-128. [Tema Livre apresentado no XV Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e Reabilitação Visual].
41. Murata M, Inoue M, Arisue M, Kuboki Y, Nagai N. Carrier-dependency of cellular differentiation induced by bone morphogenetic protein in ectopic sites. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998;27(5):391-6.

Comportamento endotelial no transplante de córnea em portadores de ceratocone e ceratopatia bolhosa: follow-up de 3 anos

Endothelial cell loss after keratoplasty – 3 years follow-up

Fernando Moro¹, Caroline Antunes², Karine Moysés³, Éderson Engel⁴, Victor Coronado Antunes⁵, Tadeu Cvintal⁶

RESUMO

Objetivo: Avaliar e comparar a perda endotelial no pós-operatório do transplante de córnea em 3 anos de seguimento de portadores de ceratocone e ceratopatia bolhosa. **Métodos:** Estudo longitudinal observacional retrospectivo de 300 transplantes realizados no serviço por um único cirurgião. Desta amostragem foram selecionados os grupos de portadores de ceratocone e ceratopatia bolhosa. A microscopia especular destes dois grupos foi analisada retrospectivamente desde o pré-operatório, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos de pós-operatório. Retransplantes precoces, olhos contralaterais de casos bilaterais e transplantes sem acompanhamento especular suficiente para análise estatística foram excluídos. O comportamento endotelial através da microscopia especular no pós-operatório foi estudado em 112 pacientes e submetido aos testes estatísticos. **Resultados:** Aplicando-se o Teste de Mann-Whitney tanto para o ceratocone como para a ceratopatia bolhosa, observou-se entre o sexto mês e primeiro ano de pós-operatório do transplante penetrante uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), quanto à intensidade da perda endotelial, mais intensa nos pacientes cujo diagnóstico foi ceratopatia bolhosa, parecendo haver uma desaceleração das perdas endoteliais nos pacientes com diagnóstico de ceratocone, o que não foi observado na ceratopatia bolhosa. **Conclusão:** Apesar da perda de células endoteliais no transplante de córnea depender de inúmeros fatores pré-operatórios, intra-operatórios e pós-operatórios bem conhecidos, a patologia original do receptor parece exercer influência na curva de perda celular endotelial. O comportamento endotelial no pós-operatório da ceratoplastia penetrante nos portadores de ceratocone parece ser diferente dos portadores de ceratopatia bolhosa.

Descritores: Transplante de córnea; Endotélio da córnea/fisiopatologia; Ceratocone; Doenças da córnea; Estudos retrospectivos

¹ Assistente do departamento de córnea do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal – São Paulo (SP) – Brasil;

² Residente do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal – São Paulo (SP) – Brasil;

³ Assistente do departamento de Córnea do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal – São Paulo (SP) – Brasil;

⁴ Residente do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal – São Paulo (SP) – Brasil;

⁵ Assistente do departamento de Córnea do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal – São Paulo (SP) – Brasil;

⁶ Diretor do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal – São Paulo (SP), Brasil.

Recebido para publicação em: 03/04/06 - Aceito para publicação em 01/11/06

INTRODUÇÃO

As células endoteliais em olhos transplantados permanecem viáveis por anos após um procedimento bem-sucedido. As células endoteliais que morrem não são repostas, pois as mesmas só se dividem em circunstâncias excepcionais. No entanto, a perda celular após uma ceratoplastia penetrante ou até mesmo após uma cirurgia de catarata bem-sucedida ocorre de maneira muito mais intensa do que em um olho normal. Em olhos transplantados, o comportamento endotelial no pós-operatório parece ser diferente, dependendo da patologia do receptor. A periferia endotelial do receptor parece ter influência crucial na perda de células endoteliais no pós-operatório de ceratoplastias penetrantes^(1,2). O presente trabalho tem por objetivo estudar o comportamento do endotélio no pós-operatório do transplante de córnea, em dois grupos distintos de patologias que diferem primordialmente, na população de células endoteliais, observando se existe uma correlação entre a periferia endotelial do receptor e o comportamento do endotélio no pós-operatório do transplante de córnea.

MÉTODOS

Realizamos a revisão aleatória e retrospectiva de 300 casos de transplante de córnea, realizados pelo mesmo cirurgião, no período entre 1998 e 2002. O endotélio dos transplantes foi documentado e analisado através de microscopia especular realizada no pré-operatório (botão doador) e pós-operatório de três meses, seis meses, um ano, dois anos e três anos. Retransplantes precoces e olhos contralaterais de casos bilaterais foram excluídos. Desta amostragem inicial, analisamos em separado o grupo de pacientes com diagnóstico de ceratocone e o grupo de pacientes com diagnóstico de ceratopatia bolhosa. A diferença a ser considerada entre os grupos estudados foi a celularidade endotelial do leito receptor; enquanto no ceratocone encontramos grandes populações endoteliais, nas ceratopatias bolhosas temos populações endoteliais pequenas. Foram excluídos do estudo os transplantes com diagnóstico de ceratocone e com diagnóstico de ceratopatia bolhosa, que não tinham o seguimento da microscopia especular satisfatório para análise estatística. Analisamos assim, o comportamento endotelial no pós-operatório do transplante de córnea nos dois grupos. Os dados foram submetidos à análise estatística através do Teste de Mann-Whitney.

A microscopia especular foi realizada na córnea

central. O microscópio especular é de contato (Bioptics LSM-2000 C, com sistema Bambi de análise de imagens ver. 6.07).

Os transplantes foram realizados com a mesma técnica cirúrgica com oito pontos isolados e sutura contínua. O diâmetro doador mais utilizado foi 8.5 mm e o diâmetro receptor mais utilizado foi 8.0mm. As córneas doadoras foram preservadas em meio optisol. Todas as cirurgias foram realizadas com anestesia geral e seguiram o mesmo protocolo pós-operatório.

RESULTADOS

Do total de 300 pacientes submetidos ao transplante penetrante, 65,17% tinham diagnóstico de ceratocone, 14,28% de ceratopatia bolhosa pós-facectomia, 9,82% de distrofia endotelial de Fuchs', 5,35% seqüela de ceratite herpética e 5,35% de falência endotelial tardia (Tabela 1).

Foram selecionados dois grupos (portadores de ceratocone e portadores de ceratopatia bolhosa) que totalizaram 112 pacientes.

Destes pacientes, 52 (46,42%) eram do sexo feminino e 60 (53,57%) do masculino. A idade média em que estes pacientes foram submetidos à cirurgia variou significativamente entre os dois grupos prevalentes: 31,2 anos no ceratocone e 69 anos na ceratopatia bolhosa.

A densidade endotelial pré-operatória média no ceratocone foi de 2654,4 células/mm² (DP 392,9) e 1482,8 células/mm² (DP 614,3) no terceiro ano de pós-operatório (Tabela 2). A densidade endotelial pré-operatória média na ceratopatia bolhosa foi de 2940 células/mm² (DP 474,7) e 1163,2 células/mm² (DP 517,1) no terceiro

Tabela 1

Patologias primárias dos pacientes submetidos ao transplante de córnea

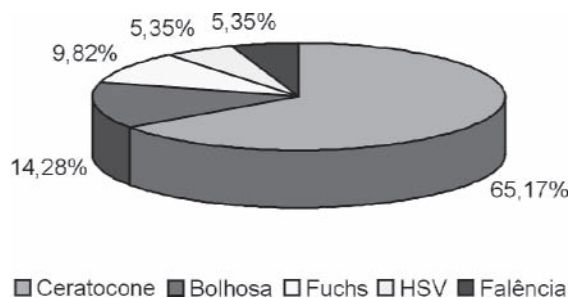
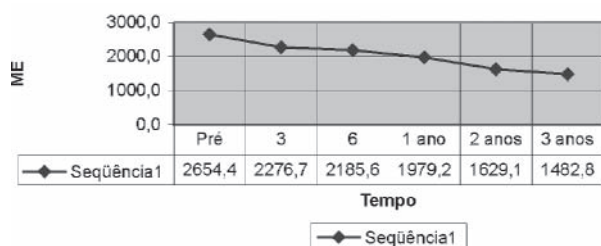
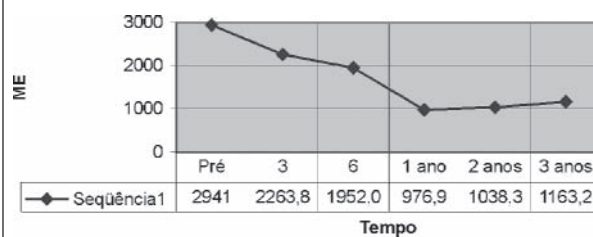


Tabela 2**Perda endotelial nos transplantes de córnea por ceratocone****Tabela 3****Perda endotelial nos transplantes de córnea por ceratopatia bolhosa****Tabela 4****Aplicação do teste de Mann-Whitney no grupo de pacientes com ceratocone e no grupo de pacientes com ceratopatia bolhosa**

Teste estatístico de Mann-Whitney

Test Statistics^b

	PRE	MES3_POR (delta%)	MES6_POR (delta%)	ANO1_POR (delta%)	ANO2_POR (delta%)	ANO3_POR (delta%)
Mann-Whitney U	65,000	10,00	5,000	5,000	4,00	2,000
Wilcoxon W	255,000	25,000	11,000	15,000	10,000	8,000
Z calculado =	-1,701	,000	1,878	-2,006	-1,633	-1,091
Asymp. Sig. (2-tailed) p=	,089	1,000	,060	,045	,102	,275
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,094 ^a	1,000 ^a	,070 ^a	,050 ^a	,133 ^a	,400 ^a

a. Not corrected for ties

b. Grouping Variable: GRUPO

Tabela 5**Desvios padrão nos grupos 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, 3 anos no grupo de pacientes com ceratocone e no grupo de pacientes com ceratopatia bolhosa**

Grupo	Pré-operatório	3 meses (delta%)	6 meses (delta%)	1 ano (delta%)	2 anos (delta%)	3 anos (delta%)
Bolhosa						
Média	2940,6	-15,4	-36,6	-50,2	-56,8	-46,4
Desvio padrão	474,7	20,0	4,4	21,2	23,9	21,9
Ceratocone						
Média	2654,4	-13,3	-14,8	-23,9	27,1	-29,0
Desvio padrão	392,9	17,5	17,5	19,6	-31,0	17,2

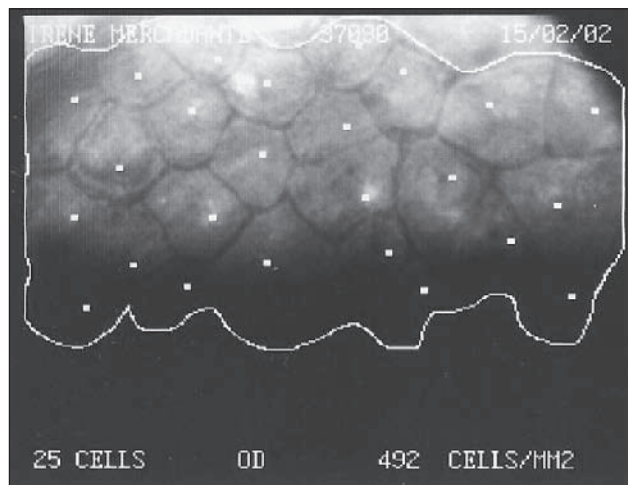


Figura 1: Microscopia especular de um transplante de córnea por ceratocone demonstrando pleomorfismo e polimegatismo

ano de pós-operatório (Tabela 3). A perda endotelial, avaliada pela microscopia especular central, desde o pré-operatório até o terceiro ano do pós-operatório foi de 29% no ceratocone e de 46,4% na ceratopatia bolhosa.

Aplicando-se o Teste de Mann-Whitney, tanto para o ceratocone como para a ceratopatia bolhosa, observou-se entre o sexto mês e primeiro ano de pós-operatório do transplante penetrante uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), quanto à intensidade da perda endotelial, mais acentuada nos pacientes com ceratopatia bolhosa, parecendo haver uma desaceleração das perdas endoteliais nos pacientes com ceratocone, o que não foi observado na ceratopatia bolhosa (Tabelas 4 e 5). No entanto, uma observação mais prolongada se faz necessária para confirmar esta hipótese.

DISCUSSÃO

A porção mais interna da córnea é formada por uma única camada de células conhecida como endotélio. Esta camada é composta por células poligonais, em sua maioria hexagonais, dispostas de maneira regular. Sua integridade funcional é imprescindível para manutenção da deturgescência e transparência corneana. Em casos de dano endotelial incluindo o trauma cirúrgico, a hexagonalidade diminui e o tamanho celular aumenta³ (Figura 1).

Similarmente às células do tecido nervoso, as células do endotélio corneano não sofrem mitose após o nascimento. No entanto, estas células têm uma extraordinária capacidade de aumentar seu tamanho e manter uma função normal apesar da redução de seu número, como é observado durante o crescimento corneano pós-natal, com o processo de envelhecimento natural e após

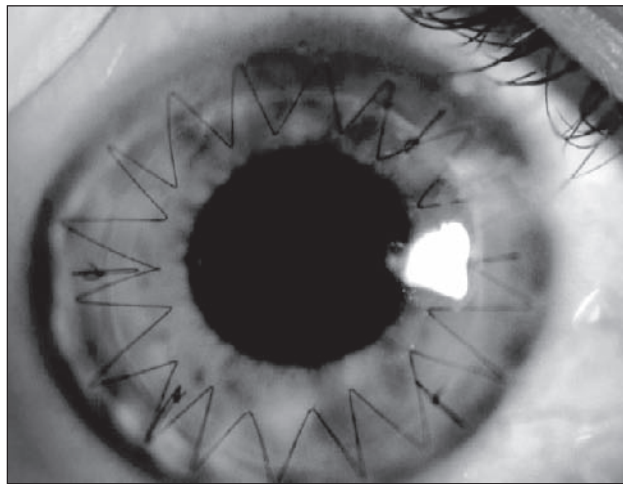


Figura 2: Transplante de córnea por ceratocone com 2 anos de pós-operatório

cirurgias intra-oculares e trauma⁽³⁾. Em pacientes sem história de doenças corneanas ou cirurgias oftalmológicas, Bourne relatou uma redução de 0,6% ao ano da densidade celular endotelial central⁽¹⁾.

Além de ter uma densidade celular adequada para manter suas funções, o endotélio corneano necessita ser formado por células de tamanho e conformação relativamente uniformes. O aumento do tamanho das células é conhecido como polimegatismo; a redução do número de células hexagonais e concomitante aumento de células com mais ou menos do que seis superfícies é conhecida como pleomorfismo. Ambos são sinais indicativos de estresse endotelial. Um mínimo de 400 a 700 células/mm² é necessário para manter uma função corneana adequada² (Figura 2).

Segundo Abib, ao longo da vida, algumas córneas perdem mais células por apoptose e esta perda se acentua à medida que as décadas de vida passam⁽³⁾. A elevação do desvio padrão da densidade endotelial, à medida que a idade aumenta, pode ser justificada por uma gama de padrões de comportamento de vida da célula endotelial: algumas córneas, com determinadas densidades endoteliais, dentro da mesma faixa etária, perdem mais células por apoptose; outras perdem menos, e entre estes dois extremos existem padrões intermediários de comportamento de perda endotelial. Crê-se serem estes padrões de comportamento durante a vida, determinados pelo código genético⁽³⁻⁴⁾.

Os efeitos das cirurgias oftalmológicas sobre a morfologia endotelial já foram amplamente documentados. Em humanos, a cirurgia ceratofrática pelo método LASIK, não apresentou efeitos significativos sobre a densidade celular endotelial ou a porcentagem de cé-

lulas hexagonais após três anos de acompanhamento ⁽⁵⁾.

Nas facectomias, em pacientes submetidos à facoemulsificação, com implante de lente intra-ocular sem intercorrências, observou-se uma redução das células endoteliais centrais de 8,5% após um ano da cirurgia.⁶

Moller-Pedersen relata que pacientes submetidos à extração extracapsular de catarata, com ou sem implante de lente intra-ocular, apresentam um incremento na perda endotelial de 2,5% ao ano, observando-se uma perda ainda mais significativa naqueles submetidos ao transplante penetrante de córnea ⁽⁷⁾.

As células endoteliais que sobrevivem após o transplante penetrante dependem diretamente da adequada preservação da córnea doadora e do grau de trauma sofrido durante a cirurgia. Após a preservação e o subsequente transplante, até o segundo mês de pós-operatório, a córnea doadora perde aproximadamente 10% das células endoteliais. O trauma cirúrgico indiscutivelmente tornou-se menos importante com o uso de substâncias viscoelásticas ao prevenir o contato da íris com o endotélio.⁸

Matsuda et al. e Bourne et al. constataram que mesmo a partir do quinto ano de pós-operatório as células não voltam ao normal, indicando que ainda há instabilidade endotelial. Entre cinco e 10 anos, transplantes não complicados perdem 5,7% de endotélio ao ano ^(6,9).

Bourne et al. demonstraram uma perda endotelial de 7,8% ao ano entre o terceiro e quinto ano do transplante penetrante, treze vezes superior ao observado em córneas normais ¹. Este estudo de 500 pacientes submetidos ao transplante penetrante, reavaliados através da microscopia especular aos dois meses, um, três e cinco anos de pós-operatório, sem episódios de rejeição, observou uma perda endotelial progressiva de 7,8% ao ano entre o terceiro e quinto ano do transplante, muito superior ao esperado de 0,5% ao ano em olhos não submetidos à cirurgia com córnea normal ⁽¹⁰⁾. A porcentagem de células hexagonais não retoma aos valores pré-operatórios nos cinco anos após o transplante, sugerindo uma instabilidade endotelial continuada ⁽⁹⁾.

No entanto, a explicação mais aceita para a perda endotelial acelerada e continuada no pós-operatório tardio seria de cunho imunológico. O enxerto é um tecido estranho ao organismo e as células alogênicas persistem. Porém, estudos não confirmaram a presença desta espécie de rejeição endotelial subclínica. A perda endotelial em córneas auto-enxertadas, que não podem sofrer ação imunológica de rejeição, foi semelhante ao observado nos aloenxertos. Estes achados sugerem que o processo imunológico não pode ser responsabilizado pelas perdas endoteliais aceleradas da maioria dos transplantes. A causa

continua desconhecida ⁽²⁾.

A cicatriz incisional do transplante parece funcionar como uma fonte contínua de perda celular, onde a capacidade da célula endotelial de aumentar seu tamanho e de se redistribuir ao longo de toda superfície posterior corneana, equilibra a população endotelial do leito receptor e doador, corroborando com a diminuição, às vezes intensa da população endotelial central ⁽¹¹⁾. Sendo assim, a população de células da periferia receptora teria influência decisiva no número de células endoteliais a longo prazo ⁽¹²⁾.

Segundo Musch et al. e Chang et al. existe correlação entre idade do receptor, idade do doador e contagem endotelial do doador, com a porcentagem de perda endotelial no pós-operatório do transplante de córnea ⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Reinhard et al. acreditam que ocorre migração celular e o potencial de migração depende da patologia de base e, principalmente do leito receptor periférico. Segundo eles, a migração periférica de células endoteliais limita o prognóstico das ceratoplastias por ceratopatia bolhosa, sendo assim aconselhado a realização de transplantes grandes com grandes populações endoteliais do doador ¹⁵.

Seria possível prevenir ou postergar a falência endotelial tardia, a principal causa de falência dos transplantes através do incremento do número das células endoteliais das córneas transplantadas. A melhora dos métodos de preservação e das técnicas cirúrgicas promovem um aumento da densidade celular endotelial limitado de até 10%. Um avanço maior poderá ser alcançado aumentando-se o número de células endoteliais através do uso de fatores do crescimento, cultura de células humanas ou terapia genética ⁽⁸⁾. No entanto, enquanto não for possível o total controle da proliferação endotelial é imprescindível que conheçamos o comportamento endotelial no pós-operatório do transplante de córnea.

CONCLUSÃO

Apesar da perda de células endoteliais no transplante de córnea depender de inúmeros fatores pré-operatórios, intra-operatórios e pós-operatórios bem conhecidos, a patologia original do receptor parece exercer influência na curva de perda celular endotelial. Em nossos resultados, parece haver entre o sexto mês e o primeiro ano de pós-operatório do transplante penetrante uma diferença quanto a intensidade da perda endotelial, mais acentuada nos pacientes com ceratopatia bolhosa. Parece ocorrer uma desaceleração das perdas endoteliais para os pacientes com ceratocone, o que não foi observado na ceratopatia bolhosa.

SUMMARY

Purpose: To evaluate endothelial cells loss and behavior in cornea transplant in 3 years follow up. **Methods:** A retrospective study of 112 cornea transplants, realized by one surgeon, harvested of random form, separate in 2 groups of patients: keratoconus and bullous keratopathy. Specular microscopy was carried through before surgery, 3 months, 6 months, 1 year, 2 years and 3 years after surgery in both groups. Early retransplants and fellow eyes of bilateral cases had been excluded. The endothelial behavior after surgery was studied and the specular microscopy data had been submitted to a statistical test. **Results:** Applying the test of Mann-Whitney in keratoconus group and bullous keratopathy it was observed between sixth month and first postoperative year of penetrating keratoplasty a significant statistical difference ($p < 0,05$) such as endothelial loss intensity, more accentuated in the patients with bullous keratopathy, seeming to have a deceleration of the endothelial's losses for patients with keratoconus. It was not observed in the bullous keratopathy. It was observed a difference in the intensity of endothelial loss, bigger in patients whose diagnosis had been bullous keratopathy, being statistically significant ($p < 0,005$) between the 6th month and the 1st year following the surgery of cornea transplant. **Conclusions:** Despite the endothelial cells loss in cornea transplant depending on innumerable factors before surgery, during surgery and as well known after surgery. The original pathology of cornea receiver seems to exert influence in the curve of endothelial cellular loss. The endothelial cells behavior in penetrating keratoplasty postoperative in carriers of keratoconus seems to be different of the bullous keratopathy carriers.

Keywords: Corneal transplantation; Endothelium, corneal/physiopathology; keratoconus; Corneal diseases; Retrospective studies

REFERÊNCIAS

- Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38(3):779-82.
- Munarin MA, Moro F, Marazato F, Cvintal T. Falência endotelial tardia no transplante de córnea. In: Cvintal T. Complicações do transplante de córnea. São Paulo: Livraria Santos; 2004. p. 379-93.
- Abib FC, Almeida VL. Densidade endotelial durante a vida. In: Abib FC, editor. Microscopia especular de córnea: manual e atlas. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p. 25-8.
- Sharif KW, Casey TA. Penetrating keratoplasty for keratoconus: complications and long-term success. Br J Ophthalmol. 1991; 75(3):142-6.
- Collins MJ, Carr JD, Stulting RD, Azar RG, Waring GO, Smith RE, et al. Effects of laser in situ keratomileusis (LASIK) on the corneal endothelium 3 years postoperatively. Am J Ophthalmol. 2001; 131(1):1-6.
- Matsuda M, Suda T, Manabe R. Serial alterations in endothelial cell shape and pattern after intraocular surgery. Am J Ophthalmol. 1984; 98(3):313-9.
- Moller-Pedersen T. A comparative study of human corneal keratocyte and endothelial cell density during aging. Cornea. 1997; 16(3): 333-8.
- Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. Cornea. 2001; 20(6): 560-9.
- Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR. Corneal endothelium five years after transplantation. Am J Ophthalmol. 1994; 118(2): 185-96.
- Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol. 2005; 139(2):311-9.
- Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium - XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol. 1982; 93(1):1-29.
- Obata H, Murao M, Miyata K, Sawa M. Corneal endothelial cell damage in penetrating keratoplasty. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1992; 96(3):346-51. Id: Jpn.
- Musch DC, Meyer RF, Sugar A. Predictive factors for endothelial cell loss after penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol. 1993; 111(1):80-3.
- Chang SD, Peccego JG, Zadnik K, Danneffell MB, Mutti DO, Mannis MJ. Factors influencing graft clarity. Cornea. 1996; 15(6): 577-81.
- Reinhard T, Bohringer D, Huschen D, Sundmacher R. [Chronic endothelial cell loss of the graft after penetrating keratoplasty: influence of endothelial cell migration from graft to host]. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2002; 219(6):410-6. German.

Agradecimentos aos funcionários do Instituto, Celito Manoel de Azevedo e Fábio Valadares Salvi que tanto colaboraram para a aquisição das imagens.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Fernando Moro

Rua Saul Navarro, 240 – Praia do Canto

CEP 29057-240 - Vitória – ES - Brasil

E-mail: fmoro@uol.com.br

Análise topográfica e ceratométrica do astigmatismo na incisão corneana temporal

Topographic and keratometric analysis in temporal clear corneal incision

Edison Ferreira e Silva¹, Fernando Cançado Trindade²

RESUMO

Objetivos: Comparar a ceratometria computadorizada e a topografia corneana no estudo do astigmatismo induzido pela incisão corneana temporal de 2,8 mm na cirurgia de catarata. **Métodos:** Estudamos 94 olhos operados de catarata, com incisão corneana temporal de 2,8 mm, utilizando a ceratometria computadorizada e a topografia corneana para mensurar o astigmatismo no pré e pós-operatório e a análise vetorial para calcular a indução causada por essa incisão no primeiro e sexto mês após a cirurgia. Dividimos os pacientes em dois grupos, conforme o astigmatismo encontrado no pré-operatório. **Resultados:** Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os valores dos astigmatismos no pré e pós-operatório nos dois grupos estudados e nos dois métodos utilizados. No grupo a favor da regra, a indução foi de $0,08 \pm 0,86$ dioptrias e no contra-regra foi de $0,15 \pm 0,68$ dioptrias utilizando a topografia. Na ceratometria a indução foi de $0,12 \pm 0,75$ no grupo a favor da regra e $0,16 \pm 0,67$ dioptrias no grupo contra-regra. **Conclusão:** Tanto a ceratometria como a topografia são métodos precisos para acompanhamento do astigmatismo na cirurgia de catarata. A incisão corneana temporal de 2,8 mm é neutra em relação à indução de astigmatismo corneano.

Descritores: Astigmatismo; Extração de catarata; Topografia da córnea, Biometria; Córnea/anatomia & histologia

¹ Doutorado em Oftalmologia pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) – Brasil; Diretor médico da Oftalmoclínica Icarai-Niterói (RJ) – Brasil;

² Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) – Brasil; Chefe do serviço de córnea, catarata, doenças externas oculares e cirurgia refrativa do Hospital São Geraldo – Belo Horizonte (MG) – Brasil.

Recebido para publicação em: 04/08/06 - Aceito para publicação em 20/10/06

INTRODUÇÃO

O estudo da superfície corneana, no que se refere a sua curvatura, é atualmente estudado pela ceratometria manual e computadorizada, e pela ceratoscopia computadorizada ou topografia da córnea. A partir da década de 80, a utilização dos topógrafos na clínica oftalmológica tornou-se usual, principalmente para o estudo pré-operatório dos pacientes candidatos à cirurgia refrativa. As grandes vantagens da ceratoscopia computadorizada em relação a ceratometria manual ou computadorizada são a melhor precisão nas medidas ceratométricas e a análise qualitativa da superfície da córnea⁽¹⁾.

Na atualidade, outra importante utilização da topografia corneana é no estudo do astigmatismo pré-existente em pacientes que vão ser submetidos à cirurgia de catarata. Com a técnica da facoemulsificação, melhores materiais, lentes intra-oculares dobráveis e multifocais, maior precisão na biometria e conseqüentemente, um melhor cálculo do poder dióptrico destas lentes, o astigmatismo pré-operatório, assim como o induzido pela própria cirurgia são fatores importantes que limitam a obtenção de um bom resultado visual final.

Estudos anteriores⁽²⁻¹⁹⁾ demonstraram a influência da incisão, sua localização, construção e desenho, na indução do astigmatismo pós-operatório.

O objetivo desse trabalho é comparar as duas técnicas de medida da curvatura corneana (a ceratometria automatizada e a topografia corneana) no astigmatismo induzido pela incisão corneana de 2,8 mm de largura e localização temporal em uma série de 94 pacientes submetidos à cirurgia de facoemulsificação e implante de lentes intra-oculares dobráveis, no período de junho de 2004 e janeiro de 2006.

MÉTODOS

Estudamos 94 olhos submetidos à cirurgia de catarata no período de junho de 2004 a janeiro 2006. Todos os pacientes foram submetidos ao exame oftalmológico completo, incluído a ceratometria computadorizada e a topografia corneana (Atlas-Humphrey-Zeiss). Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião (EFS), utilizando a mesma técnica cirúrgica. Realizamos 65% das cirurgias sob anestesia tópica e sedação e no restante utilizamos bloqueio peribulbar e sedação. A técnica utilizada foi a facoemulsificação (aparelhos utilizados: Legacy Alcon e Sovereign AMO) por incisão corneana, em um plano, descrita por I. H. Fine⁽²⁰⁾, utilizando bisturi de diamante de

2,8 mm de extensão. A facoemulsificação do núcleo foi endocapsular com ponteiras de 2,6 mm. O implante da lente intra-ocular (Alcon Acrysof SA e SN e Sensar AMO) ocorreu sem o aumento da incisão através do uso de injetor. Todas as lentes intra-oculares foram implantadas no saco capsular com as alças na posição horizontal. Todas as incisões foram auto-selantes sem sutura.

O poder dióptrico das lentes intra-oculares foi calculado, aplicando a fórmula SRKII e utilizando-se a ceratometria média obtida pelo exame de ceratometria computadorizada (Humphrey-Zeiss).

Os pacientes foram divididos em dois grupos no pré-operatório: astigmatismo a favor da regra (meridiano mais curvo, compreendido entre 46 e 135 graus), com 32 pacientes e contra a regra (meridiano mais curvo compreendido entre zero e 45 graus e entre 136 e 180 graus), com 59 pacientes.

Para acompanhamento da indução do astigmatismo utilizamos a ceratometria computadorizada (Humphrey-Zeiss) e a topografia corneana, após o 1º mês e 6º mês do pós-operatório.

A análise estatística foi realizada comparando-se a média do astigmatismo pré-operatório com a média obtida no final do 1º mês e com a média do final do 6º mês, na ceratometria e na topografia e entre os resultados dos dois exames.

Utilizamos o teste de t de *student* para as análises estatísticas.

Utilizamos o método de Alpíns⁽²¹⁻²³⁾ para o cálculo da indução do astigmatismo no pós-operatório e comparamos essa indução entre o 1º e 6º mês de cirurgia em cada grupo e subgrupo e entre a ceratometria e a topografia.

RESULTADOS

Foram estudados 36 (39,5%) olhos de pacientes do sexo masculino e 55 (60,5%) olhos do sexo feminino. A idade média foi de $71,9 \pm 10,8$ anos (45 a 89 anos).

O método de Alpíns utilizado para avaliação do astigmatismo induzido pela incisão corneana de 2,8 mm, mostrou que a indução é sempre a favor da regra quando a incisão é realizada no meridiano de 180°. Ocorre aplanamento no meridiano horizontal e aumento da curvatura no meridiano vertical.

A análise com todos os pacientes apresentou no pré-operatório astigmatismo médio de $1,52 \pm 0,53$ dioptrias, $1,44 \pm 0,47$ no 1º mês e $1,50 \pm 0,58$ dioptrias no pós-operatório após seis meses na topografia e $1,51 \pm 0,64$ dioptrias no pré-operatório, $1,40 \pm 0,55$ no 1º mês e $1,37 \pm 0,62$ dioptrias no pós-operatório após seis meses, medidos pela ceratometria

computadorizada. Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas, entre os valores topográficos entre si, entre os valores ceratométricos entre si e também quando comparamos os valores dos dois métodos de medida (Tabela 1). O astigmatismo induzido foi de $0,24 \pm 0,78$ dioptrias no 1º mês e $0,14 \pm 0,77$ dioptrias no 6º mês na topografia e $0,22 \pm 0,68$ dioptrias no 1º mês e $0,17 \pm 0,69$ dioptrias no 6º mês, medida pela ceratometria computadorizada. Também não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, entre os valores topográficos e ceratométricos no 1º e 6º e também entre os valores obtidos pelos dois exames no 1º e 6º mês de pós-operatório (Tabela 2).

O grupo a favor da regra apresentou no pré-operatório astigmatismo médio de $1,46 \pm 0,57$ dioptrias, $1,33 \pm 0,44$ no 1º mês e $1,44 \pm 0,57$ no pós-operatório após seis meses na topografia e na ceratometria computadorizada apresentou no pré-operatório $1,56 \pm 0,57$ dioptrias, $1,40 \pm 0,38$ no 1º mês e $1,47 \pm 0,57$ no pós-operatório após seis meses. Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas, entre os valores topográficos entre si, entre os valores ceratométricos entre si e também quando comparamos os valores dos dois métodos de medida (Tabela 3). A indução foi de $0,09 \pm 0,64$ dioptrias no 1º mês e $0,08 \pm 0,86$ dioptrias no 6º mês na topografia e $-0,16 \pm 0,50$ dioptrias no 1º mês e $0,12 \pm 0,75$ dioptrias no 6º mês, medida pela ceratometria automática.

O grupo contra a regra apresentou no pré-operatório astigmatismo médio de $1,53 \pm 0,49$ dioptrias, $1,46 \pm 0,48$ no 1º mês e $1,51 \pm 0,57$ dioptrias no pós-operatório após seis meses na topografia e na ceratometria computadorizada apresentou no pré-operatório $1,47 \pm 0,66$ dioptrias, $1,43 \pm 0,61$ no 1º mês e $1,29 \pm 0,59$ dioptrias no pós-operatório após 6 meses. Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas, entre os valores topográficos entre si, entre os valores ceratométricos entre si e também quando comparamos os valores dos dois métodos de medida. A indução foi de $0,44 \pm 0,74$ dioptrias no 1º mês e $0,15 \pm 0,68$ dioptrias no 6º mês na topografia e $0,39 \pm 0,66$ dioptrias no 1º mês e $0,16 \pm 0,70$ dioptrias no 6º mês medida pela ceratometria computadorizada (Tabela 4).

Comparando a indução entre os grupos a favor da regra e contra a regra na topografia e na ceratometria computadorizada não foram encontradas diferenças, estatisticamente significativas, tanto no primeiro mês como no sexto mês em ambos os exames. (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Koch⁽²⁴⁾ definiu normas para os estudos sobre a indução do astigmatismo. Como padrão citou a necessidade do estudo das médias aritméticas e desvios padrão entre

Tabela 1

Astigmatismo médio em dioptrias no pré-operatório, primeiro e sexto mês de acompanhamento em todos os pacientes na topografia corneana e na ceratometria computadorizada

	Topografia	Ceratometria	p
Pré-oper	$1,52 \pm 0,53$	$1,51 \pm 0,64$	0,88
1º mes	$1,44 \pm 0,47$	$1,40 \pm 0,55$	0,45
6º mes	$1,50 \pm 0,58$	$1,37 \pm 0,62$	0,09
p	0,84	0,10	

Teste t *student*

Tabela 2

Indução do astigmatismo no primeiro e sexto mês de pós-operatório em todos os pacientes na topografia corneana e na ceratometria computadorizada

	Topografia	Ceratometria	p
1º mês	$0,24 \pm 0,78$	$0,22 \pm 0,68$	0,85
6º mês	$0,14 \pm 0,77$	$0,17 \pm 0,69$	0,77
p	0,07	0,23	0,07

Teste t de *student*

Tabela 3

Astigmatismo no pré-operatório, primeiro e sexto mês de acompanhamento no grupo a favor da regra na topografia corneana e na ceratometria computadorizada

	Topografia	Ceratometria	p
Pré -op	$1,46 \pm 0,57$	$1,56 \pm 0,57$	0,88
1º mes	$1,33 \pm 0,44$	$1,40 \pm 0,38$	0,66
6º mes	$1,44 \pm 0,57$	$1,47 \pm 0,57$	0,85
p pré x 6º mes	0,93	0,53	

Teste t *student*

Tabela 4

Astigmatismo no pré-operatório, primeiro e sexto mês de acompanhamento no grupo contra a regra na topografia corneana e na ceratometria computadorizada

	Topografia	Ceratometria	p
Pré -op	$1,53 \pm 0,49$	$1,47 \pm 0,66$	0,59
1º mes	$1,46 \pm 0,48$	$1,42 \pm 0,61$	0,49
6º mes	$1,51 \pm 0,57$	$1,30 \pm 0,59$	0,93
p pré x 6º mes	0,85	0,12	

Teste t *student*

Tabela 5

Indução do astigmatismo no primeiro e sexto mês de pós-operatório na topografia corneana e na ceratometria computadorizada nos grupos a favor da regra e contra a regra

	A favor da regra			Contra a regra		
	Topografia	Ceratometria	<i>p</i>	Topografia	Ceratometria	<i>p</i>
1º mês	0,09 ± 0,64	-0,16 ± 0,50	0,91	0,44 ± 0,74	0,39 ± 0,66	0,78
6º mês	0,08 ± 0,86	0,12 ± 0,75	0,45	0,15 ± 0,68	0,16 ± 0,70	0,98
<i>p</i>	0,65	0,89		0,07	0,07	

Teste *t student*

os astigmatismos pré e pós-operatório, com acompanhamento mínimo de seis meses, a divisão em grupos (a favor da regra, contra a regra e oblíquo) e principalmente a análise vetorial dos resultados obtidos. O valor absoluto entre o pré e pós-operatório não representa a mudança real do astigmatismo ocorrida após o procedimento cirúrgico. O astigmatismo é um vetor formado por intensidade (potência) e orientação⁽²⁵⁾. Se somente estudado o seu valor absoluto, não obteremos o valor correto da indução. Dentre as opções para o estudo vetorial do astigmatismo o método de Alpíns⁽²¹⁻²³⁾ e Holladay, Cravy e Koch⁽²⁶⁾ possuem a mesma praticidade e resultados reprodutíveis. Utilizamos no nosso estudo o método de Alpíns.

Utilizamos a ceratometria computadorizada e a topografia corneana para a medida do astigmatismo no pré e pós-operatório, por serem atualmente exames acessíveis a maioria dos oftalmologistas e necessários não só para o cálculo da lente intra-ocular a ser implantada (ceratometria), mas também para a avaliação do tipo e localização precisa do astigmatismo corneano (topografia corneana).

Estudos anteriores^(6-8,13) avaliaram a indução do astigmatismo após incisões corneanas temporais sem sutura, variando de 3.0 a 3.5 mm, encontrando induções menores que 0,5 dioptrias após 6 meses de acompanhamento. Todos os autores descreveram a diminuição da curvatura no eixo horizontal, induzindo astigmatismos a favor da regra e a diminuição da indução diretamente proporcional ao tamanho da incisão. Nesses trabalhos não foram estudadas separadamente a indução segundo o eixo do astigmatismo no pré-operatório. No nosso trabalho, avaliamos separadamente a indução nos grupos de astigmatismo a favor da regra e contra a regra e obtivemos induções, estatisticamente semelhantes, nos dois grupos e também semelhantes nos dois exames estudados.

Obtivemos induções menores do que os trabalhos anteriores, demonstrando também que quanto menor a incisão menor será a indução. Também obtivemos uma aplanção maior no meridiano horizontal com indução de astigmatismo a favor da regra. Este fato pode ser ex-

plicado pela cicatrização da incisão durante este período e a menor ação da pálpebra superior na incisão temporal. Entretanto, a comparação estatística não foi significativa entre os valores dos astigmatismos no pré e pós-operatório nos dois grupos estudados.

Estudos anteriores^(2,12,27) mostraram a diminuição progressiva da indução do astigmatismo no decorrer do processo de cicatrização. Oshika⁽⁵⁾, estudando seis incisões de tamanhos variando entre 11 mm e 3,2 mm, mostrou que quanto maior a incisão maior é a indução e maior é o tempo para a estabilização da indução do astigmatismo. Obtivemos resultado semelhante com diminuição da indução entre o primeiro e o sexto mês de pós-operatório em ambos os grupos estudados.

A comparação entre os valores ceratométricos e topográficos não apresentaram diferenças estatísticas significativas em nenhuma comparação realizada neste trabalho.

A ceratometria é utilizada para o cálculo da lente intra-ocular, ficando a topografia como exame importante para a localização precisa e classificação do astigmatismo pré-existente. Com as novas lentes intra-oculares dobráveis e multifocais o estudo do astigmatismo e sua correção no ato da cirurgia de facoemulsificação, faz com que o estudo topográfico seja obrigatório nos casos de astigmatismo corneano acima de uma diopia. Nesse estudo, também mostramos que a incisão corneana temporal de 2,8 mm é neutra em relação à indução do astigmatismo, não sendo possível utilizá-la para correção de astigmatismos maiores que 0.50 dioptrias. Nos astigmatismos pré-operatórios maiores que uma diopia deve ser considerada a realização de outro método de correção do astigmatismo, para minimizá-lo no pós-operatório.

CONCLUSÃO

A ceratometria computadorizada e a topografia corneana apresentam precisão no estudo e acompanhamento do astigmatismo corneano pré e pós-operatório, não havendo diferença entre as duas técnicas de exame.

O astigmatismo corneano induzido pelas incisões corneanas temporais não foi, estatisticamente significativo, tanto no grupo a favor como no grupo contra a regra.

SUMMARY

Purpose: To compare automated keratometry and corneal topography concerning the astigmatism induced by 2,8mm temporal clear corneal incision in cataract surgery.

Methods: The author used automated keratometry and corneal topography to measure corneal astigmatism at the preoperative and 1 and 6 months postoperatively and vectorial analysis was applied to access the induced astigmatism, in 94 eyes of 94 patients who underwent cataract surgery through a 2,8mm temporal clear corneal incision, divided in two groups (with-the-rule and against-the-rule astigmatism), and studied separately. **Results:** There was no statistical significant change between the measures obtained in the preoperative and the postoperative in neither of the two groups nor in the two methods observed. The author observed a change of $0,08 \pm 0,86D$, and $0,15 \pm 0,68D$ at the against-the-rule group when the Topography was used and $0,12 \pm 0,75D$ at the against-the-rule and $0,16 \pm 0,67D$ at the against-the-rule group when the automated keratometry was used. **Conclusion:** Automated keratometry and computerized corneal topography are precise methods to diagnose and do the follow-up of corneal astigmatism in eyes submitted to cataract surgery. The 2,8mm temporal clear corneal incision used in cataract surgery is neutral in inducing astigmatism, thus it is not an adequate tool to correct previously existing corneal astigmatism.

Keywords: Astigmatism; Cataract extraction; Corneal topography; Biometry; Cornea/anatomy & histology

REFERÊNCIAS

- Polisuk P. Topografia da cornea: atlas clínico. 2a ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2004.
- Gimbel HV, Sun R. Postoperative astigmatism following phacoemulsification with sutured vs. unsutured wounds. Can J Ophthalmol. 1993; 28(6): 259-62.
- Levy JH, Pisacano AM, Chadwick K. Astigmatic changes after cataract surgery with 5.1 mm and 3.5 mm sutureless incisions. J Cataract Refract Surg. 1994; 20(6): 630-3.
- Pfleger T, Scholz U, Skorpik C. Postoperative astigmatism after no-stitch, small incision cataract surgery with 3.5 mm and 4.5 mm incisions. J Cataract Refract Surg. 1994; 20(4): 400-5.
- Oshika T, Tsuboi S. Astigmatic and refractive stabilization after cataract surgery. Ophthalmic Surg. 1995; 26(4):309-15.
- Kohnen T, Dick B, Jacobi KW. Comparison of the induced astigmatism after temporal clear corneal tunnel incisions of different sizes. J Cataract Refract Surg. 1995; 21(4): 417-24.
- Masket S, Tennen DG. Astigmatic stabilization of 3.0 mm temporal clear corneal cataract incisions. J Cataract Refract Surg. 1996; 22(10):1451-5.
- Pfleger T, Skorpik C, Menapace R, Scholz U, Weghaupt H, Zehetmayer M. Long-term course of induced astigmatism after clear corneal incision cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 1996; 22(1):72-7.
- Dam-Johansen M, Olsen T. Induced astigmatism after 4 and 6 mm scleral tunnel incision. A randomized study. Acta Ophthalmol Scand. 1997; 75(6):669-74.
- Oshika T, Nagahara K, Yaguchi S, Emi K, Takenaka H, Tsuboi S, et al. Three year prospective, randomized evaluation of intraocular lens implantation through 3.2 and 5.5 mm incisions. J Cataract Refract Surg. 1998; 24(4):509-14.
- Simsek S, Yasar T, Demirok A, Cinal A, Yilmaz OF. Effect of superior and temporal clear corneal incisions on astigmatism after sutureless phacoemulsification. J Cataract Refract Surg. 1998; 24(4): 515-8.
- Huang FC, Tseng SH. Comparison of surgically induced astigmatism after sutureless temporal clear corneal and scleral frown incisions. J Cataract Refract Surg. 1998; 24(4):477-81.
- Crema AS, Walsh A, Yamane R. Astigmatismo induzido após facoemulsificação através de incisões auto-selantes escleral superior e corneana temporal. Arq Bras Oftalmol. 1998; 61(1):96-9.
- Roman SJ, Auclin FX, Chong-Sit DA, Ullern MM. Surgically induced astigmatism with superior and temporal incisions in cases of with-the-rule preoperative astigmatism. J Cataract Refract Surg. 1998; 24(12):1636-41.
- Rainer G, Menapace R, Vass C, Annen D, Findl O, Schmetterer K. Corneal shape changes after temporal and superolateral 3.0 mm clear corneal incisions. J Cataract Refract Surg. 1999; 25(8):1121-6.
- Vass C, Menapace R, Rainer G, Findl O, Steineck I. Comparative study of corneal topographic changes after 3.0 mm beveled and hinged clear corneal incisions. J Cataract Refract Surg. 1998; 24(11):1498-504.
- Lyhne N, Krogsager J, Corydon L, Kjeldgaard M. One year follow-up of astigmatism after 4.0 mm temporal clear corneal and superior scleral incisions. J Cataract Refract Surg. 2000; 26(1): 83-7.
- Oshika T, Sugita G, Tanabe T, Tomidokoro A, Amano S. Regular and irregular astigmatism after superior versus temporal scleral incision cataract surgery. Ophthalmology. 2000; 107(11): 2049-53.
- Matsumoto Y, Hara T, Chiba K, Chikuda M. Optimal incision sites to obtain an astigmatism-free cornea after cataract surgery with 3.2 mm sutureless incision. J Cataract Refract Surg. 2001; 27(10): 1615-9.
- Fine IH. Self-sealing corneal tunnel incision for small-incision cataract surgery. Ocul Surg News. 1992; 1(5): 38-9.
- Carvalho M, Higashitani S. Astigmatismo em cirurgia de catarata. In: Padilha MA, editor. Catarata. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003. p.329-36.
- Alpins NA. A new method of analyzing vectors for changes in astigmatism. J Cataract Refract Surg. 1993; 19(4): 524-33.
- Alpins NA. New method of targeting vectors to treat astigmatism. J Cataract Refract Surg. 1997; 23(1):65-75.
- Koch DD. How should we analyze astigmatic data? J Cataract Refract Surg. 2001; 27(1):1-3.
- Oliveira ICE, Boulos P. Geometria analítica: um tratamento vetorial. São Paulo: MacGraw-Hill; 1986.
- Holladay JT, Cravy TV, Koch DD. Calculating the surgically induced refractive change following ocular surgery. J Cataract Refract Surg. 1992; 18(5): 429-43.
- Gills JP, Sanders DR. Use of small incisions to control induced astigmatism and inflammation following cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 1991; 17 Suppl: 740-4.

Análise do astigmatismo ceratométrico induzido pela incisão corneana temporal de 2,8 mm após a facoemulsificação

Analysis of the induced keratometric astigmatism due to 2,8mm temporal corneal incision after phacoemulsification

Edison Ferreira e Silva¹, Fernando Cançado Trindade²

RESUMO

Objetivos: Estudar o astigmatismo induzido pela incisão corneana temporal de 2,8 mm na cirurgia de facoemulsificação. **Métodos:** Foram estudados 319 olhos de 290 pacientes operados de catarata pela facoemulsificação, com incisão corneana temporal de 2,8 mm, sendo utilizada a ceratometria computadorizada como método de medida do astigmatismo no pré e pós-operatório. Os pacientes foram divididos conforme o astigmatismo encontrado no pré-operatório (astigmatismo a favor da regra, contra a regra e oblíquo) e pela sua magnitude (de zero a 0,50 dioptrias; de 0,75 a 1,00 dioptrias; de 1,25 a 1,75 dioptrias e de astigmatismo maior que 1,75 dioptrias) e estudando-os separadamente. **Resultados:** Não obtivemos diferenças, estatisticamente significativas, entre os valores dos astigmatismos no pré e pós-operatório nos três grupos estudados. Verificou-se uma indução de $-0,05 \pm 0,51$ dioptrias no grupo de astigmatismo a favor da regra, $-0,19 \pm 0,57$ dioptrias no grupo de astigmatismo contra a regra e $-0,17 \pm 0,62$ no grupo de astigmatismo oblíquo. **Conclusão:** A incisão corneana temporal de 2,8 mm é neutra em relação a indução de astigmatismo, não sendo possível utilizá-la para a correção de astigmatismo presente no pré-operatório.

Descritores: Astigmatismo; Extração de catarata; Topografia da córnea, Biometria/métodos; Córnea/anatomia & histologia

¹ Doutorando em Oftalmologia pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) – Brasil; Diretor médico da Oftalmoclínica Icaraí-Niterói (RJ) – Brasil;

² Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) – Brasil; Chefe do serviço de córnea, catarata, doenças externas oculares e cirurgia refrativa do Hospital São Geraldo, Belo Horizonte (MG) – Brasil.

Recebido para publicação em: 04/08/06 - Aceito para publicação em 06/12/06

INTRODUÇÃO

A evolução da cirurgia de catarata, com a técnica da facoemulsificação, melhores materiais e lentes intra-oculares, maior precisão na biometria e conseqüentemente melhor cálculo do poder dióptrico destas lentes vêm propiciando resultados visuais bons e previsíveis.

Entretanto, o astigmatismo pré-operatório, assim como o induzido pela própria cirurgia, são fatores importantes que limitam a obtenção de um bom resultado visual final.

Estudos anteriores⁽¹⁻¹⁸⁾ demonstraram a influência da incisão, sua localização, construção e desenho, na indução do astigmatismo pós-operatório.

Com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre esta variável (incisão corneana temporal), e orientar cirurgiões em formação sobre os resultados obtidos, estudamos prospectivamente o astigmatismo corneano induzido por essa técnica incisional em 329 olhos de 290 pacientes operados de catarata pela facoemulsificação, utilizando-se incisão corneana temporal de 2,8mm.

MÉTODOS

Estudamos 329 olhos submetidos à cirurgia de catarata, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2004.

Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião (EFS), utilizando a mesma técnica cirúrgica. Realizamos 48% das cirurgias sob anestesia tópica e sedação e no restante utilizamos bloqueio peribulbar e sedação. A técnica utilizada foi a facoemulsificação (aparelhos utilizados: Legacy Alcon e Sovereign AMO) por incisão corneana descrita por I. H. Fine⁽¹⁹⁾: paracentese da câmara anterior com bisturi de diamante de 30° graus de 0,5mm de largura localizada entre 60 a 80 graus de distância da incisão principal, confecção de túnel corneano retangular biplanar de 2,8 x 2,0 mm utilizando bisturi de diamante de 2,8 mm de extensão. A facoemulsificação do núcleo foi endocapsular com ponteiros de 2,6 mm. O implante da lente intra-ocular (Alcon Acrysof SA e SN e Sensar AMO) ocorreu sem o aumento da incisão através do uso de injetor. Todas as LIOs foram implantadas no saco capsular com as alças na posição horizontal. Todas as incisões foram auto-selantes sem sutura.

Os pacientes foram divididos em três grupos no pré-operatório: astigmatismo a favor da regra (meridiano mais curvo, compreendido entre 90 ± 30 graus), com 120

pacientes; contra a regra (meridiano mais curvo, compreendido entre 180 ± 30 graus), com 162 pacientes; e oblíquos (meridiano mais curvo, compreendido entre 31 e 60 graus e 121 e 150 graus)⁽²⁰⁾, com 47 pacientes.

Cada grupo foi ainda dividido em 4 subgrupos: de zero a 0,50 dioptrias de 0,75 a 1,00 dioptrias, de 1,25 a 1,75 dioptrias e de astigmatismo maior que 1,75 dioptrias.

Para acompanhamento da indução do astigmatismo, utilizamos a ceratometria computadorizada (Humphrey-Zeiss), exame realizado no pré-operatório para o cálculo da LIO e o mesmo exame no 1° mês e no 6° mês do pós-operatório.

A análise estatística foi realizada comparando-se a média do astigmatismo pré-operatório com a média obtida no final do 1° mês, e com a média do final do 6° mês.

Utilizamos os teste de t de *student* para o estudo intra-grupo, a análise de variância (ANOVA) para o estudo intragrupos e entre os grupos e a regressão linear para avaliar se a idade é fator determinante na indução do astigmatismo. O nível de significância foi de 5% para todos os testes estatísticos.

Utilizamos o método de Alpíns⁽²¹⁻²²⁾ para o cálculo da indução do astigmatismo no pós-operatório e comparamos essa indução entre o 1° e 6° mês de cirurgia em cada grupo e subgrupo.

RESULTADOS

Foram estudados 105 (31,9%) olhos de pacientes do sexo masculino e 224 (68,1%) olhos do sexo feminino. A idade média foi de $71,7 \pm 8,8$ anos (37 a 89 anos).

O grupo a favor da regra apresentou no pré-operatório astigmatismo médio de $0,90 \pm 0,53$ dioptrias, $0,93 \pm 0,57$ no 1° mês e $0,91 \pm 0,61$ dioptrias no pós-operatório após 6 meses. A indução foi de $+0,16 \pm 0,42$ dioptrias no 1° mês e $-0,05 \pm 0,51$ dioptrias no 6° mês. A idade média foi de $67,7 \pm 9,27$ anos. Na regressão linear o astigmatismo induzido e a idade, não apresentaram associação, estatisticamente significativa, (coeficiente de regressão = 0.0039 com IC 95% -0.862 a 0.390).

O grupo contra a regra apresentou no pré-operatório astigmatismo médio de $0,99 \pm 0,67$ dioptrias, $0,80 \pm 0,54$ no 1° mês e $0,89 \pm 0,66$ dioptrias no pós-operatório do 6° mês. A indução foi de $-0,26 \pm 0,49$ dioptrias no 1° mês e $-0,19 \pm 0,57$ dioptrias no 6° mês. A idade média foi de $74,8 \pm 7,25$ anos. Na regressão linear, o astigmatismo induzido e a idade não apresentaram associação, estatisticamente significativa (coeficiente de regressão = 0.0085 com IC 95% -1.246 a 0.436).

Tabela 1

Astigmatismo no pré e pós-operatório nos grupos a favor da regra, contra a regra e oblíquo em dioptrias

Astigmatismo	A favor da regra n=120	Contra a regra n=162	Oblíquo n=47
Pré-operatório	0,90 ± 0,53	0,99 ± 0,67	,80 ± 0,55
1º mês pós-op	0,93 ± 0,57	0,80 ± 0,54	0,81 ± 0,44
6º mês pós-op	0,85 ± 0,60	0,89 ± 0,54	0,82 ± 0,63
p intragrupo	0,185	0,314	0,304

ANOVA

Tabela 2

Indução do astigmatismo no 1º e 6º mês de pós-operatório nos grupos a favor da regra, contra a regra e oblíquo em dioptrias

Pós-operatório	A favor da regra n=120	Contra a regra n=162	Oblíquo n=47
1º mês pós-op.	0,16 ± 0,42	-0,26 ± 0,49	-0,13 ± 0,56
6º mês pós-op.	-0,05 ± 0,51	-0,19 ± 0,57	-0,17 ± 0,62
p intragrupo	0,04	0,18	0,41

Teste t student

Tabela 3

Indução do astigmatismo no 1º e 6º mês de pós-operatório entre os grupos a favor da regra, contra a regra e oblíquo em dioptrias

Pós-operatório	A favor da regra n=120	Contra a regra n=162	Oblíquo n=47	p
1º mês pós-op.	0,16 ± 0,42	-0,26 ± 0,49	-0,13 ± 0,56	0,0014
6º mês pós-op.	-0,05 ± 0,51	-0,19 ± 0,57	-0,17 ± 0,62	0,0097

ANOVA (entre grupos)

Tabela 4

Indução em dioptrias do astigmatismo após o 6º mês de pós-operatório nos grupos a favor da regra, contra a regra e oblíquo subdivididos por dioptrias

Subgrupos (dioptrias)	A favor da regra n=120	Contra a regra n=162	Oblíquo n=47
≤ 0,50	-0,08 ± 0,48	-0,13 ± 0,55	-0,06 ± 0,70
0,75 – 1,00	-0,03 ± 0,48	-0,15 ± 0,47	-0,07 ± 0,52
1,25 – 1,75	-0,17 ± 0,45	-0,42 ± 0,63	-0,44 ± 0,54
≥ 1,75	-0,20 ± 0,45	-0,27 ± 0,67	
p (intragrupo)	0,278	0,342	0,974

ANOVA

O grupo oblíquo apresentou no pré-operatório astigmatismo médio de 0,80±0,55 dioptrias, 0,81± 0,44 no 1º mês e 0,82±0,63 dioptrias no pós-operatório no 6º mês. A indução foi de -0,13 ± 0,56 no 1º mês e -0,17 ± 0,62 dioptrias no 6º mês. A idade média foi de 71,3± 8,2 anos. Na regressão linear o astigmatismo induzido e a idade, não apresentaram associação estatisticamente significativa (coeficiente de regressão= 0.075 com IC 95% - 1.258 a 2.037).

A comparação entre o astigmatismo médio no pré e pós-operatório não apresentou diferenças significativas nos três grupos (Tabela 1).

A indução do astigmatismo entre o 1º e o 6º mês de pós-operatório não apresentou diferenças estatísticas nos grupos contra regra e oblíquo (p= 0,18 e 0,41 respectivamente). O grupo a favor da regra apresentou diferença, estatisticamente significativa, entre o 1º e 6º mês (p= 0,04) (Tabela 2).

A comparação entre a indução no 1º e no 6º mês entre os três grupos foi estatisticamente significativa (p= 0,0014 e 0,0097). O grupo a favor da regra apresentou a menor indução e o grupo contra a regra a maior indução do astigmatismo (Tabela 3).

A comparação dos subgrupos por grau de astigmatismo não demonstrou diferenças, estatisticamente significativas, nos três grupos estudados (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Koch⁽²³⁾ definiu normas para os estudos sobre a indução do astigmatismo. Como padrão citou a necessidade do estudo das médias aritméticas e desvios padrão entre os astigmatismos pré e pós-operatório, com acompanhamento mínimo de seis meses, a divisão em grupos (na regra, contra a regra e oblíquo) e subgrupos (divisão por dioptrias) e, principalmente a análise vetorial dos resultados obtidos. O valor absoluto entre o pré e pós-operatório não representa a mudança real do astigmatismo ocorrida após o procedimento cirúrgico. O astigmatismo é um vetor formado por intensidade (potência) e orientação⁽²⁴⁾, se somente estudado o seu valor absoluto, não obteremos o valor correto da indução. Dentre as opções para o estudo vetorial do astigmatismo, o método de Alpíns⁽²¹⁻²²⁾ e Holladay, Cravy e Koch⁽²⁵⁾ possuem a mesma praticidade e resultados reprodutíveis. Utilizamos no nosso estudo o método de Alpíns.

Utilizamos a ceratometria para a medida do astigmatismo no pré e pós-operatório, por ser o exame acessível a maioria dos oftalmologistas e necessário para

o cálculo da lente intra-ocular a ser implantada.

Estudos anteriores^(5-7,12) avaliaram a indução do astigmatismo após incisões temporais em córnea clara sem sutura, variando de 3.0 a 3.5 mm, encontrando induções menores que 0,5 dioptrias após seis meses de acompanhamento. Todos os autores descreveram a diminuição da curvatura no eixo horizontal, induzindo astigmatismos a favor da regra e a diminuição da indução diretamente proporcional ao tamanho da incisão. Nesses trabalhos não foi estudada separadamente a indução segundo o eixo do astigmatismo no pré-operatório. No nosso trabalho, avaliamos separadamente a indução nos grupos de astigmatismo a favor da regra, contra a regra e oblíquo e obtivemos induções de 0,05, 0,19 e 0,17 dioptrias, respectivamente. A indução maior ocorreu nos astigmatismos contra a regra seguindo os astigmatismos oblíquos e por último os astigmatismos na regra. Esse resultado sugere que o efeito de aplanção da incisão diminui em direção contrária a mesma (o que ocorre no astigmatismo na regra).

Obtivemos induções menores do que os trabalhos anteriores, demonstrando também que quanto menor a incisão menor será a indução. Também obtivemos uma aplanção maior no eixo horizontal com indução de astigmatismo a favor da regra. No grupo a favor da regra, obtivemos uma mudança, estatisticamente significativa, entre o 1º e o 6º mês de pós-operatório, com uma diminuição acentuada da indução a favor da regra causada pela incisão temporal. Este fato pode ser explicado pela cicatrização da incisão durante este período e a menor ação pálpebra superior na incisão temporal.

A comparação estatística não foi significativa entre os valores dos astigmatismos no pré e pós-operatório nos três grupos estudados.

A regressão linear mostrou não haver associação entre idade do paciente e astigmatismo induzido, o que nos leva a concluir que o processo de cicatrização que poderia ser modulado pela idade do paciente não é influenciado na incisão de 2,8 mm.

Estudos anteriores^(1,11,26) mostraram a diminuição progressiva da indução do astigmatismo no decorrer do processo de cicatrização. Oshika⁽⁴⁾, estudando seis incisões de tamanhos variando entre 11 mm e 3,2 mm mostrou que quanto maior a incisão maior é a indução e maior é o tempo de estabilização da indução do astigmatismo. Obtivemos resultado semelhante com diminuição da indução entre o primeiro e o sexto mês de pós-operatório, porém estatisticamente significativa somente no grupo a favor da regra.

CONCLUSÃO

Nossos achados mostram que a incisão corneana temporal de 2,8 mm é neutra em relação à indução do astigmatismo. Nos astigmatismos pré-operatórios maiores que uma dioptria deve ser considerada a realização de outro método de correção do astigmatismo, para minimizá-lo no pós-operatório.

SUMMARY

Purpose: To access the astigmatism induced by 2,8mm temporal clear corneal incision in cataract surgery with phacoemulsification. **Methods:** The author used automated keratometry to measure the corneal astigmatism before and after the surgery in 319 eyes of 290 patients. They were divided in groups according to the astigmatism (with the rule, against the rule and oblique) and the power of the astigmatism (zero to 0,50 diop., 0,75 to 1,00 diop., 1,25 to 1,75 diop. and bigger than 1,75 diop.) the groups were studied separately. **Results:** There was no statistical significant change between preoperative and postoperative in the astigmatism in neither of the three groups. The changes obtained were $-0,05 \pm 0,51D$ in the with-the-rule group; $-0,19 \pm 0,57D$ in the against-the-rule group; and $-0,17 \pm 0,62D$ in the oblique group. **Conclusion:** The 2,8mm temporal clear corneal incision is neutral concerning astigmatism induction, thus it is not adequate to use it as a tool to correct previous corneal astigmatism.

Keywords: Astigmatism; Cataract extraction; Corneal topography, Biometry/methods; Cornea/anatomy & histology

REFERÊNCIAS

1. Gimbel HV, Sun R. Postoperative astigmatism following phacoemulsification with sutured vs. unsutured wounds. Can J Ophthalmol. 1993; 28(6): 259-62.
2. Levy JH, Pisacano AM, Chadwick K. Astigmatic changes after cataract surgery with 5.1 mm and 3.5 mm sutureless incisions. J Cataract Refract Surg. 1994; 20(6): 630-3.
3. Pfleger T, Scholz U, Skorpik C. Postoperative astigmatism after no-stitch, small incision cataract surgery with 3.5 mm and 4.5 mm incisions. J Cataract Refract Surg. 1994; 20(4): 400-5.
4. Oshika T, Tsuboi S. Astigmatic and refractive stabilization after cataract surgery. Ophthalmic Surg. 1995; 26(4):309-15.
5. Kohnen T, Dick B, Jacobi KW. Comparison of the induced astigmatism after temporal clear corneal tunnel incisions of different sizes. J Cataract Refract Surg. 1995; 21(4): 417-24.
6. Masket S, Tennen DG. Astigmatic stabilization of 3.0 mm temporal clear corneal cataract incisions. J Cataract Refract Surg. 1996; 22(10):1451-5.

7. Pflieger T, Skorpik C, Menapace R, Scholz U, Weghaupt H, Zehetmayer M. Long-term course of induced astigmatism after clear corneal incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22(1):72-7.
8. Dam-Johansen M, Olsen T. Induced astigmatism after 4 and 6 mm scleral tunnel incision. A randomized study. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997; 75(6):669-74.
9. Oshika T, Nagahara K, Yaguchi S, Emi K, Takenaka H, Tsuboi S, et al. Three year prospective, randomized evaluation of intraocular lens implantation through 3.2 and 5.5 mm incisions. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24(4):509-14.
10. Simsek S, Yasar T, Demirok A, Cinal A, Yilmaz OF. Effect of superior and temporal clear corneal incisions on astigmatism after sutureless phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24(4): 515-8.
11. Huang FC, Tseng SH. Comparison of surgically induced astigmatism after sutureless temporal clear corneal and scleral frown incisions. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24(4):477-81.
12. Crema AS, Walsh A, Yamane R. Astigmatismo induzido após facoemulsificação através de incisões auto-selantes escleral superior e corneana temporal. *Arq Bras Oftalmol.* 1998; 61(1):96-9.
13. Roman SJ, Auclin FX, Chong-Sit DA, Ullern MM. Surgically induced astigmatism with superior and temporal incisions in cases of with-the-rule preoperative astigmatism. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24(12):1636-41.
14. Rainer G, Menapace R, Vass C, Annen D, Findl O, Schmetterer K. Corneal shape changes after temporal and superolateral 3.0 mm clear corneal incisions. *J Cataract Refract Surg.* 1999; 25(8):1121-6.
15. Vass C, Menapace R, Rainer G, Findl O, Steineck I. Comparative study of corneal topographic changes after 3.0 mm beveled and hinged clear corneal incisions. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24(11):1498-504.
16. Lyhne N, Krogsager J, Corydon L, Kjeldgaard M. One year follow-up of astigmatism after 4.0 mm temporal clear corneal and superior scleral incisions. *J Cataract Refract Surg.* 2000; 26(1): 83-7.
17. Oshika T, Sugita G, Tanabe T, Tomidokoro A, Amano S. Regular and irregular astigmatism after superior versus temporal scleral incision cataract surgery. *Ophthalmology.* 2000; 107(11): 2049-53.
18. Matsumoto Y, Hara T, Chiba K, Chikuda M. Optimal incision sites to obtain an astigmatism-free cornea after cataract surgery with 3.2 mm sutureless incision. *J Cataract Refract Surg.* 2001; 27(10): 1615-9.
19. Fine IH. Self-sealing corneal tunnel incision for small-incision cataract surgery. *Ocul Surg News.* 1992; 1(5): 38-9.
20. Carvalho M, Higashitani S. Astigmatismo em cirurgia de catarata. In: Padilha MA. editor. *Catarata.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003. p.329-36.
21. Alpíns NA. A new method of analyzing vectors for changes in astigmatism. *J Cataract Refract Surg.* 1993; 19(4): 524-33.
22. Alpíns NA. New method of targeting vectors to treat astigmatism. *J Cataract Refract Surg.* 1997; 23(1):65-75.
23. Koch DD. How should we analyze astigmatic data? *J Cataract Refract Surg.* 2001; 27(1):1-3.
24. Oliveira ICE, Boulos P. *Geometria analítica: um tratamento vetorial.* São Paulo: MacGraw-Hill; 1986.
25. Holladay JT, Cravy TV, Koch DD. Calculating the surgically induced refractive change following ocular surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1992; 18(5): 429-43.
26. Gills JP, Sanders DR. Use of small incisions to control induced astigmatism and inflammation following cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1991; 17 Suppl: 740-4.

Estudo comparativo de técnicas para diagnóstico de descolamento do corpo vítreo posterior

Comparative study of techniques for diagnosis of posterior vitreous detachment

João J. Nassaralla Jr.¹, Belquiz A. Nassaralla², Fernando Oréfice³

RESUMO

Objetivo: Determinar qual o método diagnóstico mais eficaz para identificar o descolamento do corpo vítreo posterior (DVP). **Métodos:** Quatrocentos olhos de 200 pacientes consecutivos foram divididos em três grupos, de acordo com a faixa etária, e seis grupos de acordo com a ametropia. As condições vítreas foram avaliadas através da oftalmoscopia binocular indireta (OBI), biomicroscopia do segmento posterior do olho e ecografia B. **Resultados:** Os resultados obtidos através da ecografia B foram, significativamente melhores, para o diagnóstico do DVP, quando comparados àqueles obtidos utilizando-se a biomicroscopia de fundo de olho ($p=0,0002$) ou OBI ($p=0,0005$). **Conclusões:** Os resultados do presente estudo sugerem que a ecografia B é superior à biomicroscopia de fundo de olho e à OBI para diagnóstico de DVP.

Descritores: Descolamento do vítreo/diagnóstico; Ultra-sonografia/métodos; Erros de refração; Grupos etários; Oftalmoscopia; Microscopia/métodos

¹ Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) – Brasil; Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) – Brasil; Professor de Pós-graduação da Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) – Brasil; Médico do Departamento de Retina, Vítreo e Uveítes do Instituto de Olhos de Goiânia – IOG – Goiânia (GO) – Brasil;

² Doutora em Oftalmologia pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) – Brasil; Médica do Departamento de Córnea, Catarata e Cirurgia Refrativa do Instituto de Olhos de Goiânia – IOG – Goiânia (GO) – Brasil;

³ Professor titular do departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) – Brasil;

Trabalho realizado no departamento de retina e vítreo do Instituto de Olhos de Goiânia – IOG – Goiânia (GO) – Brasil. Apresentado como parte da tese de doutorado na Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Recebido para publicação em: 02/08/06 - Aceito para publicação em 10/10/06

INTRODUÇÃO

O corpo vítreo normal é uma estrutura gelatinosa que ocupa quase 80% do volume ocular. Sua função é ajudar a manter a pressão intraocular e servir de suporte para os tecidos do olho, além de permitir a passagem de metabólitos através de sua estrutura, o que é fundamental para o funcionamento normal da retina e do cristalino⁽¹⁾.

O corpo vítreo esférico tem volume comum de cerca de 4 ml e ocupa quatro quintos do bulbo ocular. Anteriormente, o corpo vítreo tem uma discreta cavidade central, a fossa patelar, e é preso ao cristalino pelo ligamento hialóideo-capsular de Wieger⁽²⁾. O rompimento desse ligamento, uma condição conhecida como descolamento do corpo vítreo anterior, expõe a fossa patelar do gel cortical anterior para o aquoso⁽³⁾.

O descolamento do corpo vítreo posterior (DVP)⁽⁴⁻⁵⁾ ocorre de forma aguda, quando o córtex do corpo vítreo se desprende da região foveal. Forma-se, então, um pertuito na hialóide, por onde o corpo vítreo, que sofre um processo de sinérese, passa para o espaço subhialóideo. O DVP é geralmente assintomático, mas em 10% dos casos ocorre uma aderência tão forte entre o corpo vítreo e a retina, que, ao se descolar, o corpo vítreo traciona a retina, que, por sua vez, se descola⁽⁴⁻⁵⁾.

É difícil examinar o corpo vítreo posterior. Segundo Pischel⁽⁶⁾, “quanto mais a pessoa olha, menos a pessoa vê”. A sínquise vítrea predispõe ao descolamento do corpo vítreo: da cápsula posterior do cristalino, levando as separações vítreas anteriores; e a sua separação da membrana limitante interna da retina que se denomina descolamento de corpo vítreo posterior (DVP)⁽⁶⁾.

Alguns autores elegeram a biomicroscopia de fundo de olho^(5,7-8), a oftalmoscopia binocular indireta (OBI)⁽⁸⁻¹¹⁾ e a ecografia B⁽⁹⁻¹¹⁾ como métodos propedêuticos eficazes para o diagnóstico de DVP.

MÉTODOS

Amostra

Para este estudo foram selecionados 200 pacientes adultos, 100 homens e 100 mulheres, com idade entre 20 e 75 anos, portadores de ametropia, com ou sem sintomatologia de DVP. Todos os olhos foram submetidos à OBI, biomicroscopia do segmento posterior do olho e ecografia B. Um dos critérios de classificação dos olhos foi a ametropia, outro critério de classificação dos olhos foi a idade.

Critérios de inclusão e de exclusão dos pacientes:

Foram incluídos, neste estudo, pacientes adultos, com idade entre 20 e 75 anos, portadores de ametropia, com ou sem DVP.

Foram excluídos deste estudo pacientes: (a) que apresentassem história de doença neurológica; (b) que tivessem sido submetidos a procedimentos cirúrgicos oculares prévios; (c) portadores de doença ocular crônica para a qual tenham sido utilizadas medicações tópicas por tempo prolongado; (d) que manifestassem acometimento ocular secundário à doença sistêmica, como diabetes ou doenças do colágeno.

Todos os pacientes foram detalhadamente informados sobre a natureza e os riscos do procedimento. Após tal explanação, foi-lhes solicitado que assinassem o termo de consentimento informado, livre e esclarecido.

Avaliação

Todos os pacientes foram examinados no Instituto de Olhos de Goiânia, por um mesmo médico oftalmologista, sendo, em seguida, submetidos aos seguintes procedimentos: acuidade visual, sem e com correção; biomicroscopia, inclusive com a observação do fundo de olho (SL-7E Topcon, Japão); tonometria (Haag-Streit, Suíça); refração dinâmica e estática (VT-10 Topcon, Japão); ceratometria (KR-3000 Topcon, Japão); oftalmoscopia binocular indireta (Heine Omega 150, Alemanha) e ecografia do tipo B (Ecógrafo Alcon Ultra scan digital B 4000, EUA).

Oftalmoscopia binocular indireta (OBI)

Todos os olhos foram examinados pelo mesmo médico oftalmologista, especialista em retina, com o oftalmoscópio binocular indireto (Omega 150 – Heine – Suíça) e com uma lente de 20D (Volk – Alemanha), usando depressão escleral. Os exames foram realizados antes da ecografia.

A técnica para o exame requer a obediência a algumas etapas, que foram seguidas com zelo e rigor⁽¹²⁾.

A depressão escleral é um recurso que se utiliza para examinar as regiões da retina que ficam fora do alcance da OBI. Faz-se compressão sobre a pálpebra e identando-se a esclera, colocando-se ao alcance da luz do oftalmoscópio regiões mais periféricas da retina. Para isso, o paciente deve olhar no sentido no qual se faz a depressão⁽¹²⁾.

Cada paciente participante deste estudo foi previamente informado sobre o método, a natureza, o objetivo e a inocuidade do exame a que seria submetido.

Biomicroscopia do segmento posterior do olho (BIO)

Os pacientes foram examinados, antes da ecografia, pelo mesmo médico oftalmologista subespecialista em retina através do biomicroscópio (SL-7E Topcon, Japão), usando uma lente de três espelhos de Goldmann (Ocular Instruments – EUA).

A lente oftalmológica de três espelhos deve ser posicionada com a ajuda de um lubrificante, solução de metilcelulose a 2% (farmácia Ophthalmos, Brasil). O ambiente deve ser inteiramente escuro. Ao ser girada, essa lente dá a observação de toda a retina e do corpo vítreo através do biomicroscópio. Destina-se a observar o pólo posterior, a região intermediária e a periferia da retina, bem como o corpo vítreo⁽¹³⁾.

Avaliação com ecografia B

Uma avaliação topográfica adequada depende da habilidade do ecografista para projetar a imagem tridimensionalmente, quando examina o bulbo ocular com instrumentos que só têm uma dimensão ou duas dimensões. Convém ressaltar que a ecografia bidimensional (ecografia B) é a modalidade de escolha na avaliação das lesões, por que determina a topografia da lesão realizando-se o exame com cortes ultra-sonográficos em várias posições, de modo sistemático. Assim, o ecografista pode construir um quadro tridimensional imaginário da topografia de uma lesão⁽¹⁴⁾.

A sonda do ecógrafo B contém um transdutor que se move rapidamente de um lado para outro. A face da sonda é freqüentemente oval. Cada sonda tem um marcador que indica a direção do corte ultra-sonográfico, na porção superior da tela do ecógrafo B. É essencial que o examinador saiba como são orientados a sonda e o marcador durante o exame. Isto o habilita a reconstituir a imagem tridimensional e assegura resultados comparáveis a vários exames⁽¹⁴⁾.

Neste estudo, a ecografia foi realizada sempre pelo mesmo oftalmologista, especialista em ultra-sonografia ocular. O paciente posicionava-se em decúbito dorsal, com os olhos fechados. O aparelho utilizado foi um ecógrafo Ultra scan digital B 4000 produzido pela Alcon (USA).

Análise estatística

Após o exame refracional de todos os pacientes, os olhos foram separados por grupo, com o intuito de classificar cada um dos olhos dos pacientes quanto à existência ou não de DVP. Foram efetuados três exames

distintos, a saber: OBI, biomicroscopia do segmento posterior do olho e ecografia B. Neste estudo consideramos, estatisticamente significativo, valores de $p < 0,05$.

Análise comparativa

Para avaliar o grau de coincidência de resultados por tipo de exame, foi utilizado o teste da proporção. Este teste comprova se a quantia de não-coincidência de resultados é ou não significativamente maior que zero. Caso seja significativo, indica que os dois exames não se equivalem; se, no entanto, não for significativo, indicará semelhança entre os dois exames. Neste estudo, consideramos, estatisticamente significativos, valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os pacientes foram divididos por idade: no Grupo A (20 a 40 anos), 76 pacientes (38 %); no Grupo B (41 a 60 anos), 85 pacientes (42,5 %); e no Grupo C (acima dos 61 anos), 39 pacientes (19,5%)

Os grupos foram equiparados para que o estudo estatístico pudesse ser realizado. O Grupo 1 (-0,25 D a -3,00D) contou com 96 olhos (48%), o Grupo 2 (-3,25D a -6,00D) com 74 olhos (37%), o Grupo 3 (-6,25D) com 42 olhos (21%), o Grupo 4 (+0,25D a +3,00D) com 98 olhos (49%), o Grupo 5 (+3,25D a 6,00D) com 68 olhos (34%) e o Grupo 6 (+6,25D) com 22 olhos (11%).

Comparados os resultados entre a biomicroscopia do segmento posterior do olho e a OBI, nota-se que o DVP foi diagnosticado 7,56% a mais dos casos no primeiro exame do que no segundo, resultado este que é, estatisticamente significativo ($p=0,0001$), considerando todos os grupos estudados (Tabela 1).

O mesmo aconteceu quando foram comparados os resultados entre a biomicroscopia do segmento posterior do olho e a ecografia B. O DVP foi diagnosticado em 22,02% a mais dos casos no segundo exame do que no primeiro, resultado este que é estatisticamente significativo ($p=0,0002$).

Também foram comparados os resultados entre a OBI e a ecografia B. O DVP foi diagnosticado em mais 35,12% dos casos no segundo exame do que no primeiro, resultado estatisticamente significativo ($p=0,0005$).

Quando comparamos o resultado de cada um dos três exames e o sexo do paciente, não encontramos resultado estatisticamente significativo. Os achados não foram, estatisticamente significativos, para a OBI

Tabela 1

Resultados obtidos em cada exame por grupo de refração

Grupo de Refração	OBI		Biomicroscopia de fundo		Ecografia B	
	Normal	DVP	Normal	DVP	Normal	DVP
Grupo 1	80 (27,49%)	16 (14,68%)	74 (27,51%)	22 (16,79%)	64 (27,59%)	32 (19,05%)
Grupo 2	42 (14,43%)	32 (29,36%)	34 (12,64%)	40 (30,53%)	28 (12,07%)	46 (27,38%)
Grupo 3	19 (6,53%)	23 (21,10%)	18 (6,69%)	24 (18,32%)	12 (5,17%)	30 (17,86%)
Grupo 4	77 (26,46%)	21 (19,27%)	75 (27,88%)	23 (17,56%)	69 (29,74%)	29 (17,26%)
Grupo 5	58 (19,93%)	10 (9,17%)	53 (19,70%)	15 (11,45%)	48 (20,69%)	20 (11,90%)
Grupo 6	15 (5,15%)	7 (6,42%)	15 (5,58%)	7 (5,34%)	11 (4,74%)	11 (6,55%)

Tabela 2

Resultados de cada exame em relação à quantidade de olhos divididos por sexo

Sexo	OBI ¹		Biomicroscopia de fundo ²		Ecografia B ³	
	Normal	DVP	Normal	DVP	Normal	DVP
Masculino	147 (50,52%)	53 (48,62%)	132 (49,07%)	68 (51,91%)	76 (38,00%)	92 (46,00%)
Feminino	144 (49,48%)	56 (51,38%)	137 (50,93%)	63 (48,09%)	124 (62,00%)	108 (54,00%)

OBI por sexo

Z = 0,336 ; p = 0,737

Biomicroscopia por sexo

Z = 0,532 ; p = 0,595

Ecografia por sexo

Z = 1,619 ; p = 0,105

(p=0,737) nem para a biomicroscopia do segmento posterior do olho (p=0,595), como também não o foram para a ecografia (p=0,105) (Tabela 2).

Comparados os achados de DVP na ecografia B, que foi o exame com maior especificidade para a detecção de DVP, encontramos esta alteração em 25,66% dos olhos no Grupo A; 35,29% dos olhos no Grupo B e 88,75% dos olhos no Grupo C. Comparando os grupos entre si, encontramos resultados, estatisticamente significativos, entre os Grupos A e B (p=0,021); A e C (p=0,0002); B e C (p=0,0009). Os achados encontrados de acordo com o erro refracional estão descritos na Tabela 3.

DISCUSSÃO

O exame biomicroscópico do corpo vítreo é dificultado pela sua transparência. Além disso, a presença e extensão do descolamento do corpo vítreo podem não ser claras. Buzney et al.⁷ relataram que a biomicroscopia de fundo, utilizando a lente de contato de Goldmann, era o melhor exame da periferia do corpo vítreo e para ob-

Tabela 3

Frequência de DVP diagnosticado pela ecografia quanto ao erro refracional

Grupo de Refração	Avaliação do vítreo	
	Normal	DVP
Grupo 1	64 (27,59%)	32 (19,05%)
Grupo 2	28 (12,07%)	46 (27,38%)
Grupo 3	12 (5,17%)	30 (17,86%)
Grupo 4	69 (29,74%)	29 (17,26%)
Grupo 5	48 (20,69%)	20 (11,90%)
Grupo 6	11 (4,74%)	11 (6,55%)

servação de células, além de permitir melhor observação da relação vítreo-retiniana. Essa lente também foi utilizada, preferencialmente por Byer⁽⁵⁾, no estudo de vários aspectos da história natural de DVP. A biomicroscopia do segmento posterior do olho e o oftalmoscópio binocular indireto foram utilizados em

outro estudo⁸, para examinar o corpo vítreo posterior em 200 olhos consecutivos com DVP. Com a biomicroscopia do segmento posterior do olho, estes autores diagnosticaram DVP completo, DVP incompleto e nenhum anel de Weiss, em 102 (51%), 72 (36%), e 26 (13%) olhos, respectivamente. Com oftalmoscópio binocular indireto, mostraram o anel glial em 58 olhos (29%). Para eles, o diagnóstico do DVP requer a confirmação biomicroscópica.

Outros autores^(9-10,12,15-17) concluíram que a ecografia B seria um complemento diagnóstico importante, capaz de determinar o estado da interface vítreo-retiniana, utilizando a ecografia do tipo B, como exame de escolha, para determinar o DVP em seus estudos.

Alguns autores⁽¹¹⁾ relataram que a ecografia B faz diagnóstico de alterações vítreas, como o DVP, mais facilmente do que a biomicroscopia, apresentando resultados estatisticamente significativos.

A retinografia monocromática pode ser útil na documentação de distúrbios nas relações vítreo-retinianas na área posterior⁽¹⁸⁾, porém não é comumente utilizada com este propósito.

Segundo alguns autores, a melhor maneira de estudar o vítreo é com o auxílio da ressonância magnética, porém este método tem o inconveniente de ser muito dispendioso⁽¹⁹⁾. Sendo a ecografia B o método mais indicado e acessível para este tipo de estudo^(16,19).

Na literatura⁽²⁰⁾ a ecografia B é descrita como método propedêutico mais eficiente para determinação de sinérese, sínquise e DVP do que outros métodos propedêuticos, apesar de não ser determinante para o diagnóstico.

Em nosso estudo ficou evidente que a ecografia do tipo B é o método mais eficaz para o diagnóstico do DVP, quando comparada à OBI e à biomicroscopia do segmento posterior do olho. Também houve melhor especificidade da biomicroscopia do segmento posterior do olho em relação à OBI. Outros métodos, como a ressonância magnética e a tomografia de coerência óptica, além de requererem estudos mais aprofundados não são utilizados em nosso meio para esse fim.

A abordagem de pacientes com DVP agudo deve incluir um exame retiniano completo com depressão escleral para identificar possível rasgadura retiniana associada, particularmente em pacientes que têm hemorragia recente ou células pigmentares no vítreo. A lente de Goldmann pode ajudar no exame de retina periférica. Se nenhuma rasgadura for notada, o paciente deve ser

reexaminado dentro de 1 mês e, periodicamente durante 6 meses. Os pacientes devem ser orientados a repetir o exame imediatamente em caso de miopsias e/ou fotopsias aumentarem ou caso apresentem turvação visual.

Os resultados deste trabalho mostram que a ecografia B é mais eficaz que a biomicroscopia do segmento posterior do olho, que é ainda mais eficaz que a oftalmoscopia binocular indireta para o diagnóstico do descolamento do corpo vítreo posterior.

SUMMARY

Purpose: To determine the best diagnostic procedure to detect posterior vitreous detachment (PVD). **Methods:** Four hundred eyes of 200 consecutive patients were divided into 3 groups according to age and 6 groups according to ametropia. The vitreous status was examined by indirect ophthalmoscopy, posterior slit-lamp biomicroscopy and B-scan ultrasound. **Results:** The results obtained with B-scan ultrasound were significantly better for the diagnosis of PVD when compared to the results obtained by fundus biomicroscopy ($p=0.0002$) or by indirect ophthalmoscopy ($p=0.0005$). **Conclusion:** The results in this study suggest that ultrasound is better than fundus biomicroscopy and indirect ophthalmoscopy to identify PVD.

Keywords: Vitreous detachment/diagnosis; Ultrasonography/methods; Refractive errors; Age groups; Ophthalmoscopy; Microscopy/methods

REFERÊNCIAS

1. Simon AM, Royo SB, editores. Cirurgia del vítreo. 2a ed. Barcelona: Jims; 1985.
2. Szirmai JA, Balazs EA. Studies on the structure of the vitreous body. III. Cells in the cortical layer. *AMA Arch Ophthalmol*. 1958; 59(1):34-48.
3. Grabner G, Boltz G, Forster O. Macrophage-like properties of human hyalocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980; 19(4): 333-40.
4. Tolentino FI, Schepens CL, Freeman HM. Vitreoretinal disorders: diagnosis and management. Philadelphia: WB Saunders; 1976.
5. Byer NE. Natural history of posterior vitreous detachment with early management as the premier line of defense against retinal detachment. *Ophthalmology*. 1994; 101(9):1503-13; discussion 1513-4.
6. Pischel DK. Detachment of the vitreous as seen by slitlamp examination; with notes on the technique of slitlamp microscopy of the vitreous cavity. *Am J Ophthalmol*. 1953; 36(11):1497-1507.
7. Buzney SM, Weiter JJ, Furukawa H, Hirokawa H, Tolentino FI, Trempe CL, Rapp RE. Examination of the vitreous. A comparison of biomicroscopy using the Goldmann and El Bayadi-Kajiura lenses. *Ophthalmology*. 1985; 92(12):1745-8.

8. Kakehashi A, Schepens CL, de Sousa-Neto A, Jalkh AE, Trempe CL. Biomicroscopic findings of posterior vitreoschisis. *Ophthalmic Surg.* 1993; 24(12):846-50.
9. Fisher YL, Slakter JS, Friedman RA, Yanuzzi LA. Kinetic ultrasound evaluation of the posterior vitreoretinal interface. *Ophthalmology.* 1991; 98(7):1135-8.
10. Weber-Krause B, Eckardt U. [Incidence of posterior vitreous detachment in eyes with and without age-related macular degeneration. An ultrasonic study]. *Ophthalmologie.* 1996; 93(6): 660-5. German.
11. Arzabe CW, Akiba J, Jalkh AE, Quiroz MA, Trempe CL, McMeel JW, Celorio JM. Comparative study of vitreoretinal relationships using biomicroscopy and ultrasound. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991; 229(1):66-8.
12. Schepens CL. Clinical aspects of pathologic changes in the vitreous body. *Am J Ophthalmol.* 1954; 38(1:2):8-21.
13. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas colorido de clínica oftalmológica. 2a ed. São Paulo: Manole; 1995.
14. Byrne SF, Green RL. Ultrasound of the eye and orbit. St. Louis: Mosby Year Book; 1992. p. 53-88, 79-81, 421-3.
15. Nassaralla JJ Jr, Nassaralla BA. Vitreoretinal alterations following LASIK: clinical study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(4): 2969-B808.
16. Nassaralla Júnior JJ, Nassaralla BA. Importância da ecografia no pré-cirúrgico de catarata. *Rev Bras Oftalmol.* 2003; 62(7): 480-4.
17. Weber-Krause B, Eckardt C. [Incidence of posterior vitreous detachment in the elderly]. *Ophthalmologie.* 1997; 94(9):619-23. German.
18. Ortiz RG, Lopez PF, Lambert HM, Sternberg P Jr, Aaberg TM. Examination of macular vitreoretinal interface disorders with monochromatic photography. *Am J Ophthalmol.* 1992; 113(3):243-7.
19. Aguayo J, Glaser B, Mildvan A, Cheng HM, Gonzalez RG, Brady T. Study of vitreous liquifaction by NMR spectroscopy and imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985; 26(5):692-7.
20. Walton KA, Meyer CH, Harkrider CJ, Cox TA, Toth CA. Age-related changes in vitreous mobility as measured by video B scan ultrasound. *Exp Eye Res.* 2002; 74(2):173-80.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Dr. João Nassaralla

Rua L, n 53, 12 andar - Setor Oeste

CEP 74120-050 - Goiânia - GO

Tel: (62) 212-1666 / Fax: (62) 224-1590

E-mail: nassaral@terra.com.br

Resultados anátomo-funcionais da cirurgia do descolamento de retina ocorrido após capsulotomia posterior com Nd:Yag laser

Retinal detachment after Nd:Yag laser capsulotomy. Results

Juan Carlos Caballero¹, Augusto Cezar Lacava¹, Virgilio Centurion¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar resultados anatômicos e funcionais da cirurgia de descolamento de retina em olhos pseudofácicos previamente submetidos à capsulotomia posterior com Nd:Yag laser. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 20 olhos pseudofácicos de 20 pacientes submetidos à capsulotomia e que desenvolveram descolamento de retina. Pacientes foram submetidos à retinopexia com introflexão escleral, associado, quando necessário, à vitrectomia *pars plana*, com implante de óleo de silicone. O seguimento pós-operatório variou de 6 meses a 4 anos. **Resultados:** Obteve-se 100% de sucesso anatômico, sendo que em 15 olhos (75%) a retina permaneceu aplicada com uma única cirurgia. Em 5 olhos foram necessárias duas cirurgias. Em 4 olhos foi necessário infusão de óleo de silicone. Em 10 olhos (50%), obtivemos a manutenção da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) pré-operatória. Em 5 olhos houve perda de 2 linhas e em 5 olhos perda de 3 linhas da MAVC. **Conclusão:** Os resultados anatômicos da cirurgia de retina em olhos pseudofácicos, submetidos à capsulotomia com Nd:Yag laser são superiores aos resultados funcionais.

Descritores: Descolamento de retina ; Extração de catarata; Cirurgia a laser; Pseudofacia

¹ Oftalmologistas do IMO - Instituto de Moléstias Oculares – IMO – São Paulo (SP) – Brasil.

INTRODUÇÃO

O descolamento de retina regmatogênico (DR) pode acontecer de forma primária ou secundária (pós-cirurgia), existindo fatores predisponentes como alta miopia⁽¹⁾, cirurgia de catarata^(2,3), cirurgia refrativa⁽⁴⁾. O desenvolvimento do DR em olhos míopes é mais freqüente do que em olhos emétopes. A incidência de descolamento de retina (DR) em míopes varia de 0,71% a 3,20%⁽¹⁾.

A incidência de descolamento de retina depois de capsulotomia com Nd:Yag laser varia de 0 a 4%⁽³⁾. Jahn⁽³⁾ acredita que a miopia seja o fator de risco mais importante no desenvolvimento do descolamento de retina.

A cirurgia de catarata, elevada ao status de curativa (tratamento da catarata) e refrativa (correção de ametropias), apresenta índices de complicações per e pós-cirúrgicas extremamente baixos. O descolamento de retina no olho pseudofácico traz preocupação devido à possibilidade de comprometimento dos resultados funcionais.

A literatura relata aumento do risco de DR após capsulotomia posterior com Nd:Yag laser. A incidência de DR foi de 0,82% após um tempo médio de 32 meses entre a cirurgia da catarata e a capsulotomia e de 13,5 meses entre a capsulotomia e o DR⁽⁵⁾.

OBJETIVO

Avaliar resultados anatômicos e funcionais da cirurgia de descolamento da retina em olhos pseudofácicos previamente submetidos à capsulotomia posterior com Nd:Yag laser por apresentarem opacificação da cápsula posterior.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo em 20 olhos pseudofácicos, de 20 pacientes, submetidos à capsulotomia posterior com Nd:Yag laser que sofreram descolamento de retina.

As cirurgias de DR foram realizadas sob anestesia peribulbar. A técnica cirúrgica foi: retinopexia com introfusão escleral, cintamento 360° com faixa de silicone 240 – Labtician. Quando necessário foi realizado vitrectomia posterior via *pars plana* com o equipamento Accurus – Alcon, infusão de perfluorotano líquido – Okta Line Chauvin – Opsia, endofotocoagulação com diodo laser – Íris Medical, retirada de perfluorotano e, quando indicada, infusão de óleo de

silicone 5.700 CST – Oxane – Chauvin – Opsia na cavidade vítrea.

Os pacientes foram observados no 1° dia, 7° dia, 1° mês, 3° mês e a seguir submetidos a controles semestrais. O mínimo de seguimento foi de 6 meses e o máximo de 4 anos.

Analisamos os resultados anatômicos, a melhor acuidade visual corrigida (MAVC), número de cirurgias necessárias para a aplicação da retina, tempo do aparecimento do descolamento de retina pós-capsulotomia, uso ou não de óleo de silicone e tipo de lente intra-ocular implantada.

RESULTADOS

Todos os 20 olhos eram pseudofácicos e foram submetidos à capsulotomia posterior com Nd:Yag laser. A idade variou de 57 a 70 anos com média de 63 anos, sendo que 10 eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino.

O tempo do aparecimento do descolamento da retina após a capsulotomia variou de 1 mês a 24 meses, com média de 11 meses. (Tabela 1)

Em relação aos resultados anatômicos pós-cirurgia, 100% dos olhos tiveram sucesso, ou seja, ficaram com a retina aplicada, sendo 15 olhos (75,0%) em uma única cirurgia e 5 olhos (25,0%) em duas cirurgias. Em 4 olhos foi necessário infusão de óleo de silicone. (Tabela 2)

Ao analisarmos os resultados funcionais, observamos que 10 olhos mantiveram a MAVC, 5 olhos perderam 2 linhas na escala de Snellen e 5 olhos perderam 3 linhas, como podemos observar na tabela 3. A MAVC referida aqui é a mesma mensurada após facectomia.

Em relação ao material da LIO implantada, 8 olhos eram portadores de LIO de PMMA, 8 olhos eram LIO de silicone e 4 olhos eram LIO acrílica hidrofóbica. (Tabela 4)

Dos 20 olhos estudados, 10 olhos (50%) são considerados altos míopes com comprimento axial maior que 26,5mm, os outros 10 olhos apresentaram um comprimento axial que variou de 22mm a 24mm.

DISCUSSÃO

A literatura mostrou que uma diminuição do ácido hialurônico em olhos pseudofácicos autopsiados, tanto em olhos com cápsula íntegra como nos de cápsula rota. A redução do ácido hialurônico favorece a liquefação do vítreo, contribuindo para sua retração e desenvolvimento do descolamento do vítreo posterior que pode gerar roturas retinianas. A capsulotomia com

Nd:Yag laser provoca um desarranjo no vítreo devido às ondas de choque geradas pelo laser⁽⁵⁾.

Freitas⁽²⁾, analisando 1410 afácicos e pseudofácicos submetidos à capsulotomia com Nd:Yag laser, observou 0,92% de descolamento de retina, sendo que nos olhos com 26mm ou maior de comprimento axial esta incidência chegou a 2,1%.

Javitt⁽⁶⁾, analisando olhos submetidos à extração extracapsular da catarata, concluiu que a capsulotomia com Nd:Yag laser aumenta 4 vezes o risco de olhos afácicos e pseudofácicos desenvolverem descolamento de retina e também aumenta 2 vezes o risco de roturas retinianas, quando comparados com olhos submetidos à extracapsular sem subsequente capsulotomia.

Jahn³ afirma que, em olhos submetidos à facoemulsificação sem intercorrência, com implante de lente intra-ocular de câmara posterior, a incidência de descolamento de retina após capsulotomia com Nd:Yag laser varia de 0 a 4%. Acredita que os descolamentos de retina ou rupturas que aparecem em até 3 meses indicariam que a capsulotomia contribuiu para o desenvolvimento do descolamento da retina. Em contraste, um longo intervalo entre a capsulotomia e o descolamento da retina (34 a 85 meses) indicariam que a capsulotomia teria um papel secundário ao desenvolvimento do descolamento da retina.

No presente trabalho, destacamos como achados relevantes: a maior incidência de DR no grupo de 13 a 24 meses após a realização da capsulotomia, com somente 50% de manutenção de MAVC. Os resultados anatômicos expressivos, 100% de resultados anatômicos positivos, nos indicam que a técnica aplicada está correta, porém os resultados funcionais poderiam ser atribuídos a complexidade do descolamento de retina, ao número de cirurgias e ao tempo entre o DR e a cirurgia.

A redução da opacificação da cápsula posterior deve ser uma preocupação de todos cirurgiões da catarata.

Nishi⁽⁷⁾ sugere alguns pontos que devem ser observados para inibir a migração das células epiteliais do equador cristalino:

1. Boa técnica cirúrgica: que inclui uma capsulotomia curvilínea contínua de 4 a 4,5mm, com remoção de todas as células epiteliais cristalínicas;

2. Utilização de lente intra-ocular biconvexa, de bordas retangulares ou trucadas, de acrílico, dobrável;

3. Uso de antiinflamatório não hormonal para reduzir a inflamação pós-operatória.

Caso este objetivo não seja alcançado, devemos levar em conta também:

1. Antes da capsulotomia, examinar detalhadamente a periferia da retina;

Tabela 1

Tempo do aparecimento do DR após a capsulotomia posterior

Tempo	Olhos	%
até 6 meses	02	10
de 7 – 12 meses	05	25
de 13 – 24 meses	13	65
Total	20	100

Tabela 2

Resultados cirúrgicos anatômicos

Nº de cirurgias	Olhos	%
1	15	75
2	05	25
Total	20	100

Tabela 3

Resultados cirúrgicos funcionais

MAVC	Olhos	%
Mantiveram	10	50
Perderam 2 linhas	05	25
Perderam 3 linhas	05	25
Total	20	100

Tabela 4

Material da LIO implantada

Tipo de LIO	Olhos	%
PMMA	08	40
Silicone	08	40
Acrílica	04	20
Total	20	100

2. Nos pacientes com DR no olho contralateral, retardar o máximo possível a capsulotomia;

3. Nos altos míopes evitar capsulotomia antes do 6º mês pós-operatório;

4. Caso seja imprescindível a capsulotomia utilizar a menor quantidade possível de energia.

Ahmadieh⁽⁸⁾ mostrou que cintamento escleral (scleral buckle) e vitrectomia primária sem cintamento escleral têm resultados comparáveis no descolamento de retina do pseudofácico e afácico.

CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados, concluímos que o tratamento da opacificação capsular do olho pseudofácico com Nd:Yag laser traz como consequência a possibilidade do deslocamento da retina, cujo tratamento técnico é altamente efetivo do ponto de vista anatômico, porém não se equivalendo aos resultados funcionais.

SUMMARY

Objective: To evaluate anatomical and functional results of surgery for retinal detachment in pseudophakic eyes previously submitted to capsulotomy. **Methods:** Retrospective study of 20 pseudophakic eyes of 20 patients submitted to capsulotomy that developed retinal detachment. Patients were submitted to scleral buckling, associated when necessary to pars plana vitrectomy, with silicon oil tamponade. The post-op follow up varied between 6 months to 4 years. **Results:** 100% anatomical success, in 15 eyes (75%) retina remained applied with just one surgery. In 5 eyes two surgeries were necessary. In 4 eyes it was necessary silicon oil tamponade.

In 10 eyes (50%) we obtained the maintenance of pre-op best corrected visual acuity. In 5 eyes there was a loss of 2 lines and in 5 eyes the loss of 3 lines of best corrected visual acuity. **Conclusion:** Anatomical results of retinal surgery in pseudophakic eyes submitted to Nd:Yag laser capsulotomy are superior to functional results.

Keywords: Retinal detachment; Cataract extraction; Laser surgery; Pseudophakia

REFERÊNCIAS

1. Ruiz-Moreno JM, Perez-Santonja JJ, Alio JL. Retinal detachment in myopic eyes after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(5):588-94.
2. Freitas JAH, Provenzano J, Luca PE, Fernandes LSC. Descolamento da retina após capsulotomia posterior Nd:YAG Laser. *Rev Bras Oftalmol.* 1995;54(6):423-6.
3. Jahn CE, Richter J, Jahn AH, Kremer G, Kron M. Pseudophakic retinal detachment after uneventful phacoemulsification and subsequent neodymium: YAG capsulotomy for capsule opacification. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(5):925-9.
4. Aras C, Ozdamar A, Karacorlu M, Sener B, Bahcecioglu H. Retinal detachment following laser in situ keratomileusis. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000;31(2):121-5.
5. Abujamra S, Resende GP, Gomes AMV. Catarata e descolamento de retina. In: Padilha M. Catarata. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003. p.515-21.
6. Javitt JC, Tielsch JM, Canner JK, Kolb MM, Sommer A, Steinberg EP. National outcomes of cataract extraction. Increased risk of retinal complications associated with Nd:YAG laser capsulotomy. The Cataract Patient Outcomes Research Team. *Ophthalmology.* 1992;99(10):1487-97; discussion 1497-8.
7. Nishi O. Prevention of posterior capsule opacification after cataract surgery: theoretical and practical solution. In: Masket S, Crandall AS, editors. Atlas of cataract surgery. London: Martin Dunitz; 1999. p. 205-14.
8. Ahmadi H, Moradian S, Faghihi H, Parvaresh MM, Ghanbari H, Mehryar M, Heidari E, Behboudi H, Banaee T, Golestan B; Pseudophakic and Aphakic Retinal Detachment (PARD) Study Group. Anatomic and visual outcomes of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic and aphakic retinal detachment: six-month follow-up results of a single operation – report no. 1. *Ophthalmology.* 2005;112(8):1421-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Av. Ibirapuera, 624 - Ibirapuera
CEP: 04028-000 - São Paulo - SP
E-mail: centurion@imo.com.br

Síndrome de Wolfram

Wolfram Syndrome

Crésio Alves¹, Silvia Marins², Kalina Sento Sé², Patrícia Brunck²

RESUMO

Alertar os oftalmologistas sobre a necessidade de investigar atrofia do nervo óptico em todo paciente diabético com queixa de diminuição da acuidade visual para afastar a possibilidade da síndrome de Wolfram. Relato de caso, com exame oftalmológico e avaliações endócrinas, neurológicas, urológicas e audiométricas. Adolescente do sexo feminino, de 17 anos, com manifestações típicas da síndrome de Wolfram, acompanhada por um período de quatro anos, mostrando a dificuldade diagnóstica e a evolução progressiva dessa doença. A síndrome de Wolfram, ou DIDMOAD, consiste em diabetes melito, atrofia óptica bilateral, diabetes insipidus e perda auditiva neurosensorial. Outras manifestações clínicas são alterações do trato urinário, dismotilidade gastrointestinal, hipogonadismo, distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Por ser um distúrbio neurodegenerativo progressivo nem todos esses sintomas estão presentes quando do diagnóstico e a redução da visão pode ser erroneamente atribuída a retinopatia diabética ou pobre controle metabólico. A principal lesão oftalmológica, a qual está presente em 100% dos casos, é a atrofia óptica bilateral.

Descritores: Síndrome de Wolfram; Atrofia óptica; Diabetes mellitus; Diabetes insípido; Surdez; Acuidade visual; Relatos de casos [Tipo de publicação]

¹ Professor de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) – Brasil; Coordenador do Serviço de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Geral Roberto Santos – Salvador – Bahia (BA) – Brasil;

² Residente de Endocrinologia, Hospital Geral Roberto Santos – Salvador – Bahia (BA) – Brasil;

Recebido para publicação em: 02/09/05 - Aceito para publicação em 30/10/06

INTRODUÇÃO

O primeiro relato de diabetes melito e atrofia do nervo óptico foi publicado por Von Graefe et al., em 1858, pouco tempo após a introdução do oftalmoscópio na prática clínica⁽¹⁾. Oitenta anos depois, em 1938, é que Wolfram descreveu essa associação como a síndrome que leva seu nome¹. Porém, outros distúrbios como diabetes insipidus e surdez neuro-sensorial podem estar presentes, o que lhe faz ser conhecida também pelo acrônimo de DIDMOAD (*diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness*)⁽²⁻⁴⁾.

A herança genética é heterogênea. Alguns pacientes apresentam padrão de herança autossômico recessivo, outros apresentam mutações na região 4p16.1 do cromossomo 4 (gene WFS1 - OMIN-606201)⁽⁵⁾, ou na região 4q22-q24 (gene WFS2 - OMIN-604928)⁽⁵⁾, que codifica a proteína wolframina presente em vários tecidos, com predomínio no retículo endoplasmático de neurônios, interior de células auditivas e células beta pancreáticas^(2,4). Outros pacientes apresentam mutações no DNA mitocondrial (OMIN- 598500)⁽⁶⁻⁷⁾.

O diagnóstico da síndrome de Wolfram é eminentemente clínico, sendo imprescindível para a sua definição pelo menos a associação de diabetes melito e atrofia óptica bilateral. Devido a grande heterogeneidade e variabilidade de apresentação, ela pode, na realidade, estar sendo subdiagnosticada⁽⁸⁾.

O relato de caso descrito a seguir tem por objetivo alertar os oftalmologistas sobre a necessidade de investigar atrofia do nervo óptico em pacientes diabéticos com queixas de diminuição da acuidade visual.

Relato de caso

Adolescente, feminina, parda, filha de casal não consanguíneo, sem história familiar de diabetes ou doença psiquiátrica foi atendida pela primeira vez na idade de 10 anos. O diagnóstico de diabetes melito tipo 1 foi realizado na idade de 5 anos e 7 meses. Desde então, faz uso de insulina NPH e Regular, dieta, orientação multidisciplinar e acompanhamento ambulatorial. Apesar disso, mantém controle metabólico inadequado.

Na idade de 12 anos apresentou queixa de diminuição da acuidade visual sendo diagnosticado glaucoma de pressão normal. Interconsulta com neuroftalmologista diagnosticou atrofia bilateral do nervo óptico.

Aos 14 anos foi evidenciada redução da audição. Audiometria de tronco cerebral (BERA) revelou perda auditiva coclear bilateral de grau severo a profundo à esquerda e moderado a severo à direita.

Na idade de 15 anos, passou a apresentar episódios de diminuição do nível de consciência, sem associação com crises convulsivas ou com hipoglicemias. Investigação para síncope afastou causas cardiovasculares, e a ressonância magnética do crânio foi normal. O eletroencefalograma mostrou atividade cerebral simétrica, interrompida por atividade lenta irregular arritmica, em região frontotemporal anterior e ativada durante hiperpnéias.

Aos 15 anos e 3 meses, a criança desenvolveu amenorréia secundária. Extensa investigação afastou ooforite auto-imune, síndrome de Turner, doença tireoidiana e hiperprolactinemia.

Na idade de 16 anos, começou a ter dificuldade em iniciar o jato urinário requerendo manobras de Credê para esvaziamento vesical. Ultra-sonografia de rins e vias urinárias foi normal. Estudo urodinâmico evidenciou dificuldade de relaxamento esfinteriano com boa capacidade vesical.

Repetidos sumários de urina com densidade urinária normal, associado a sódio e uréia séricas normais e ausência de poliúria e polidipsia não explicadas pelo mau controle do diabetes melito excluíram o diagnóstico de diabetes insipidus.

Investigações para complicações crônicas do diabetes afastaram nefropatia, neuropatia e macroangiopatia diabética.

Avaliação oftalmológica aos 17 anos mostrou reflexo fotomotor levemente reduzido, com reflexo consensual e de acomodação preservados. Estrabológico normal. Acuidade visual: OD=20/400 e OE=20/800 sem correção e 20/200 em ambos olhos, quando corrigidos com -1.50D (Snellen). Não houve melhora com buraco estenopeico. A biomicroscopia nada evidenciou de relevante. Os achados campimétricos, método automatizado, apresentaram defeitos extensos, absolutos, compatíveis com atrofia óptica. Teste de visão de cores de Ishihara foi 10/12. A fundoscopia e retinografia (Figura 1) revelaram papilas levemente pálidas e escavadas, todavia sem características glaucomatosas, máculas e reflexo foveal preservados. Angiografia fluoresceínica mostrou apenas retardo no enchimento papilar (Figura 2). Eletroretinograma apresentou diminuição difusa das amplitudes de fases escotópicas (escuras) e fotópicas (claras), caracterizando comprometimento difuso retiniano por provável alteração circulatória comprometendo mais o seguimento externo da retina (Figura 3). O potencial evocado visual apresentava F 100 com discreto aumento da latência caracterizando comprometimento de vias ópticas (Figura 3).

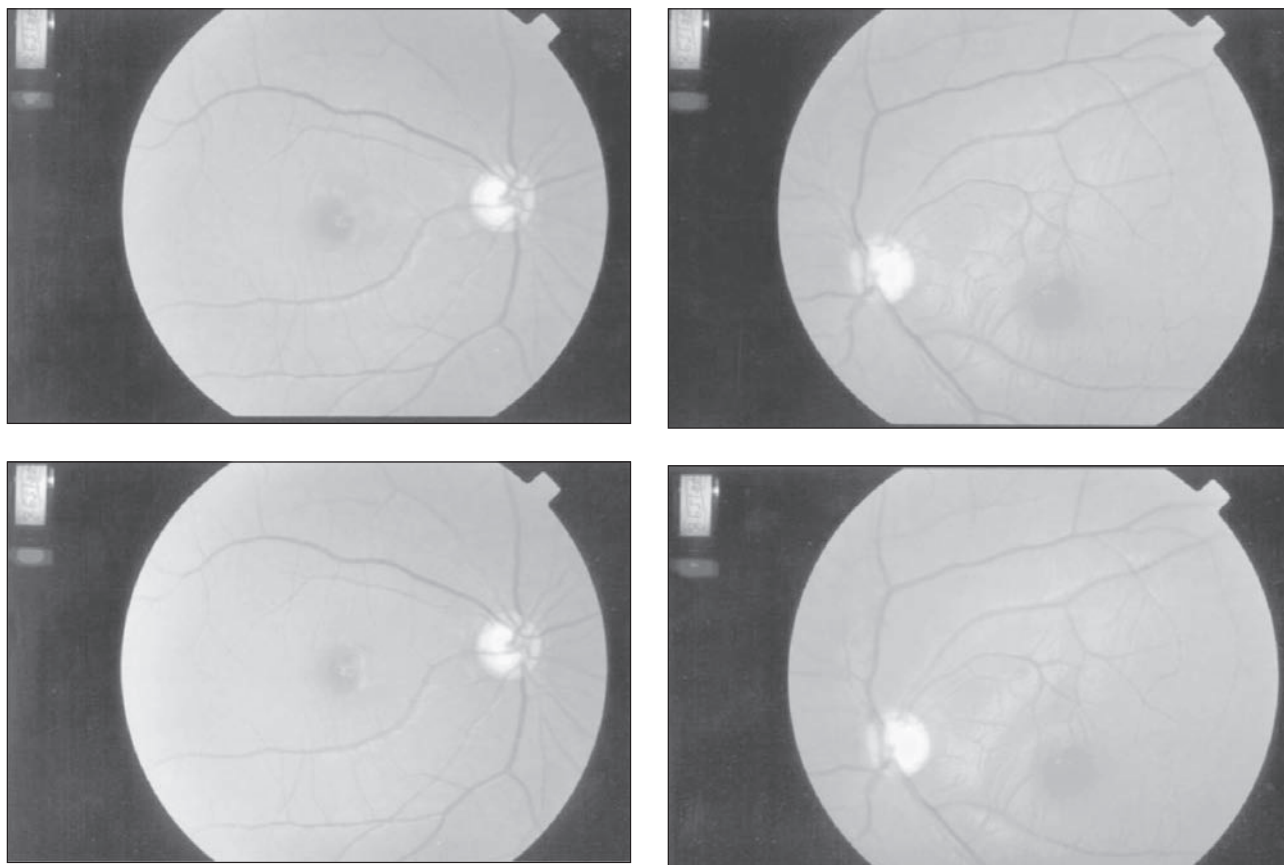


Figura 01: Retinografia colorida evidenciando atrofia óptica de ambos os nervos ópticos

DISCUSSÃO

A síndrome de Wolfram é rara. Até 2003, haviam sido descritos pouco mais de 270 casos ⁽⁹⁾. No Brasil, nos últimos vinte anos, foram relatados apenas dez pacientes ^(8, 10, 11, 12, 13, 14).

A incidência é de 1: 770.000 recém-nascidos vivos e a mortalidade é de 60% aos 35 anos ⁽¹⁵⁾. As principais causas de óbito são atrofia cerebral, falência respiratória e insuficiência renal.

A síndrome de Wolfram necessita para o seu diagnóstico pelo menos a associação de diabetes melito e atrofia óptica bilateral ⁽¹⁾. Esses dois critérios fornecem um valor preditivo positivo de 83% e um valor preditivo negativo de 1% ⁽¹⁶⁾. O diabetes melito e a atrofia óptica surgem na primeira década de vida, o diabetes insipidus e a hipoacusia na segunda, os distúrbios do trato urinário na terceira e as alterações neurológicas na quarta década ⁽¹⁶⁾.

O diabetes insipidus é do tipo central, parcial ou total, e responsivo ao DDAVP, a não ser quando existir insuficiência renal crônica ⁹. O diagnóstico clínico é difí-

cil porque na maioria das vezes a poliúria e a polidipsia são atribuídas ao descontrole glicêmico. O quadro clínico é variável a depender da severidade da hiposecreção do hormônio antidiurético (ADH). Desse modo, todo paciente diabético com poliúria e polidipsia não explicadas por um mau controle da glicemia devem ser submetidos ao teste de privação de água para investigar a possibilidade de diabetes insipidus.

O diabetes melito é a primeira manifestação da síndrome de Wolfram. Ele é do tipo insulino-dependente, de início precoce, com 70% dos casos sendo diagnosticados na idade média de 6 anos ⁽³⁾. Entretanto, difere do diabetes melito tipo 1 clássico pela ausência de anticorpos anti-insulina, anti-ilhota e antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD), pela menor tendência ao desenvolvimento de cetose, e pela baixa frequência ou ausência de retinopatia ⁽⁹⁾.

A atrofia bilateral do nervo óptico tem início na idade média de 10 anos e está presente em todos os pacientes ⁽¹⁷⁾. Na maioria das vezes, sucede o diabetes, porém em alguns casos, pode surgir concomitantemente ou, mais raramente, precedê-lo ^(3,12). O potencial evocado

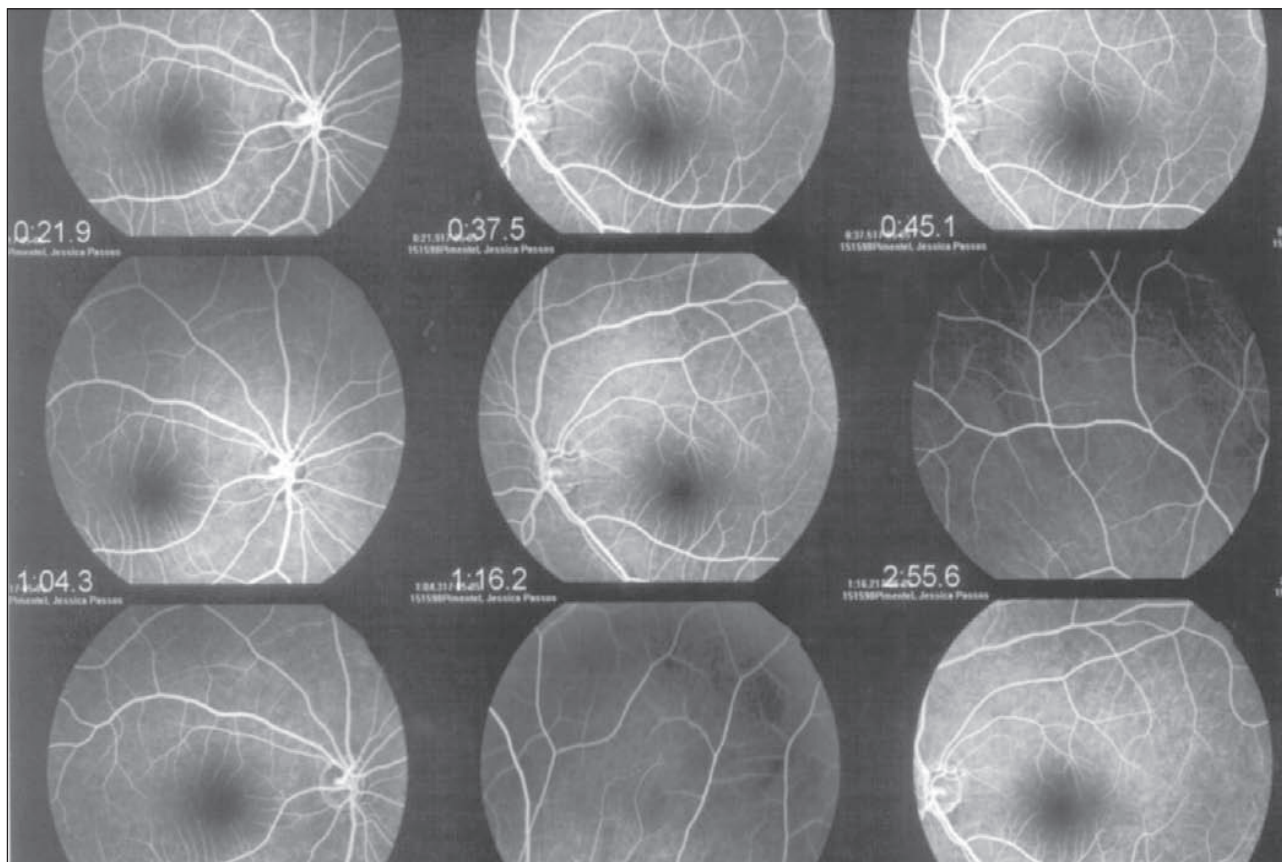


Figura 02: Angiofluoresceinografia demonstrando a ausência de retinopatia diabética

visual mostra anormalidades que indicam a presença da desmielinização do nervo óptico com atrofia das fibras visuais de graus variados⁽⁹⁾. A redução da acuidade visual é progressiva⁽⁹⁾. A visão de cor também está prejudicada, variando de 0/12 a 7/12 na escala de Ishihara⁽⁹⁾. A pressão intra-ocular geralmente é normal⁽³⁾. Contração concêntrica ou periférica do campo visual ocorre em alguns pacientes⁽⁹⁾. Outros achados menos comuns são, catarata bilateral, glaucoma, nistagmo, pigmentação retiniana, miopia, diminuição da secreção lacrimal, anisocoria, ceratocone e ptose palpebral⁽¹²⁻¹⁴⁾.

A retinopatia diabética é praticamente ausente, embora possa ocorrer em alguns casos^(12,17). A perda de visão na maioria desses pacientes se deve ao distúrbio neurodegenerativo secundário a desmielinização e atrofia das fibras ópticas⁽¹⁾. Porém, nem sempre a associação de diabetes melito e atrofia óptica são patognomônicas de DIDMOAD. Nesses casos é importante afastar outras causas como rubéola congênita e a atrofia óptica hereditária de Leber (LOHN)⁽⁸⁾. Nossa paciente não apresentava quadro clínico compatível com nenhuma delas.

A perda auditiva neurosensorial é progressiva, com início na idade média de 16 anos. Inicialmente, ocorre acometimento dos sons de baixa frequência, evoluindo para médias frequências e alcançando, na quarta década, comprometimento para sons de alta frequência^(1,9,12,16). Raramente ocorre surdez completa. Um diagnóstico diferencial importante é a anemia tiamino-responsiva com diabetes melito e surdez.

Dilatação assintomática do trato urinário já pode estar presente por muito tempo, quando o paciente é diagnosticado como tendo DIDMOAD^(9,16). Os achados mais frequentes no trato urinário inferior são bexiga atônica, associada à dissinergia do esfíncter detrusor externo e dificuldade de esvaziamento vesical⁽⁹⁾. No trato urinário superior a patologia mais frequente é hidroureteronefrose bilateral⁽⁹⁾.

As alterações neurológicas mais frequentes são ataxia truncal, disartria cerebelar, perda do senso de olfato, anosmia, perda do reflexo do vômito, neuropatia autonômica, epilepsia e distúrbios cognitivos^(1,9). A ressonância magnética do crânio pode mostrar atrofia cerebral, sela vazia, redução do sinal da hipófise posterior

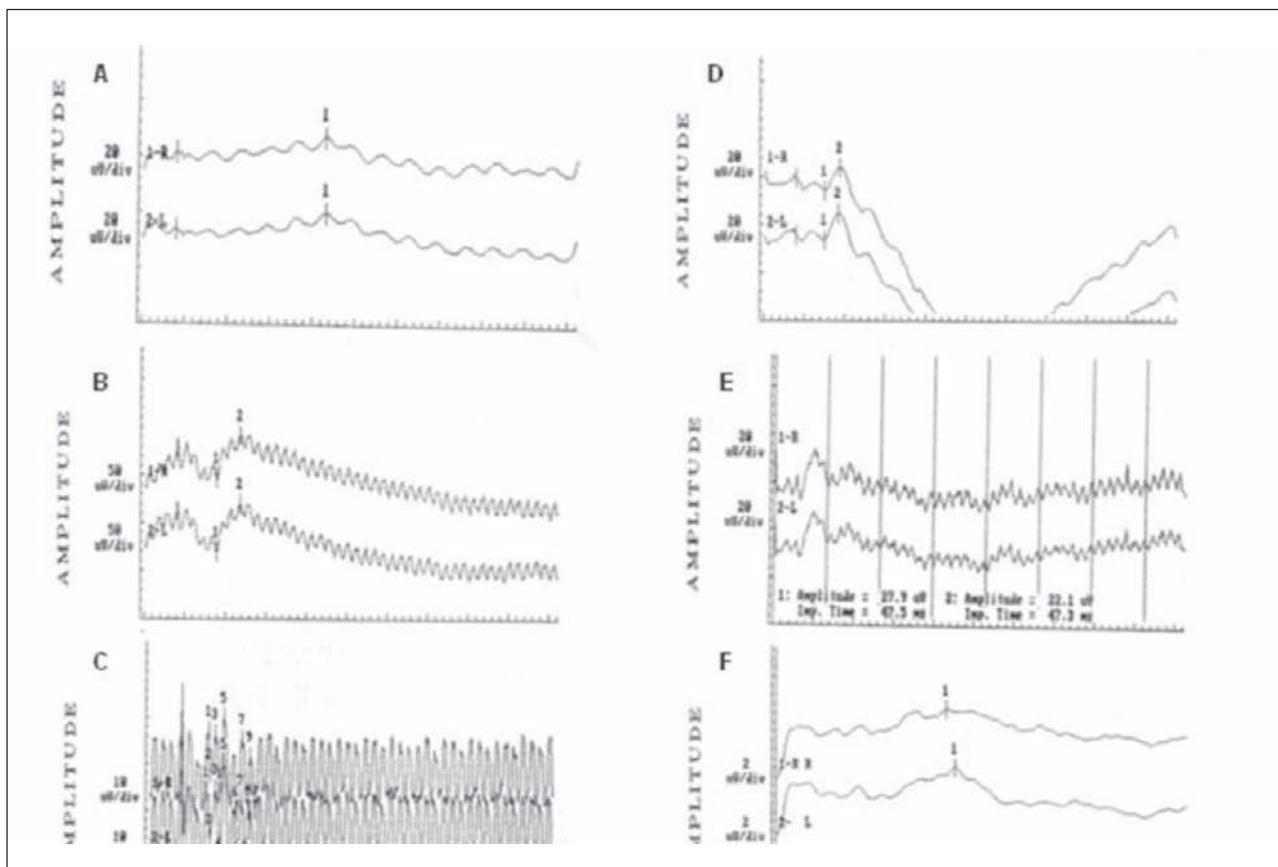


Figura 03: Gráficos A-E: Eletrorretinograma demonstrando comprometimento difuso da retina. Gráfico F: potencial evocado evidenciando comprometimento das vias ópticas

e do sinal proveniente do nervo óptico^(9,18). A progressão e gravidade dessas manifestações são diretamente relacionadas a uma maior morbimortalidade. O diagnóstico diferencial deve incluir as doenças mitocondriais como a miopatia, encefalomiopatia, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS)^(1,9).

Há relatos de hipogonadismo hipogonadotrófico⁽⁹⁾ e hipergonadotrófico⁽¹⁹⁾, como também existem relatos de gravidez resultando no nascimento de crianças normais⁽¹⁶⁾. Defeitos na secreção do hormônio de crescimento são tardios, o que explica ausência severa na estatura⁽⁹⁾. Os portadores heterozigóticos da síndrome de Wolfram apresentam maior frequência de distúrbios psiquiátricos⁽²⁰⁾.

CONCLUSÃO

O presente relato de caso alerta os oftalmologistas para estarem atentos ao diagnóstico da síndrome de Wolfram, sempre que avaliarem pacientes com associação de diabetes melito e atrofia inexplicável do nervo óptico. A ausência de sinais de retinopatia diabética re-

força a suspeita e a exclusão de sintomatologia sugestiva de rubéola congênita e atrofia óptica de Leber praticamente confirmam o diagnóstico. Os estudos moleculares são úteis para refinamento diagnóstico e aconselhamento genético. Se a mutação for nos genes WFS1 ou WFS2 o risco de recorrência é de 25%, enquanto o risco nas mutações mitocondriais não é facilmente quantificado.

O diagnóstico precoce é fundamental para se iniciar o acompanhamento clínico em longo prazo tendo em vista a natureza neurodegenerativa progressiva dessa patologia, a qual se associa a alta morbidade e mortalidade. Além disso, o diagnóstico precoce permite a investigação de familiares de primeiro grau que são mais propensos a desenvolverem diabetes melito e doenças psiquiátricas.

SUMMARY

To alert ophthalmologists about the necessity of investigate optic nerve atrophy in diabetic patients with complaints of decreased visual acuity in order to

investigate the possibility of Wolfram syndrome. Case report with ophthalmologic examination and endocrine, neurological, urological and audiometric evaluations. 17 years-old adolescent female with Wolfram syndrome, followed during a four-year period, demonstrating the diagnostic difficulties and the progressive nature of this disorder. The Wolfram syndrome, or DIDMOAD, consists of diabetes mellitus, bilateral optic nerve atrophy, diabetes insipidus and sensorineural hearing loss. The patients can also present associated disease such as urinary tract, gastrointestinal, gonadal, neurological and psychiatric disorders. Not all abnormalities are present at the diagnosis because this syndrome is a progressive neurodegenerative disorder. The reduction in vision acuity may be mistakenly attributed to the diabetic retinopathy or poor metabolic control. Bilateral optic nerve atrophy, present in 100% of the patients, is the major ophthalmologic abnormality.

Keywords: Wolfram Syndrome/diagnosis; Optic atrophy; Diabetes mellitus; Diabetes insipidus; Deafness; Visual acuity; Case reports [Publication type]

REFERÊNCIAS

- Minton JA, Rainbow LA, Ricketts C, Barrett TG. Wolfram syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4(1): 53-9. Review.
- Domenech E, Gomez-Zaera M, Nunes V. Study of the WFS1 gene and mitochondrial DNA in Spanish Wolfram syndrome families. *Clin Genet.* 2004; 65(6): 463-9.
- Lin CH, Lee YJ, Huang CY, Shieh JW, Lin HC, Wang AM, Shih BF. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: report of two patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17(10): 1461-4.
- Smith CJ, Crock PA, King BR, Meldrum CJ, Scott RJ. Phenotype-genotype correlations in a series of wolfram syndrome families. *Diabetes Care.* 2004; 27(8): 2003-9.
- OMIM –Online Mendelian Inheritance in Man [homepage on the Internet]. Bethesda: NCBI; c 2003. [updated 2006 Oct 30; cited 23 Aug 2006]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>
- Barrett TG, Scott-Brown M, Seller A, Bednarz A, Poulton K, Poulton J. The mitochondrial genome in Wolfram syndrome. *J Med Genet.* 2000; 37(6): 463-6.
- El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet.* 2000; 66(4): 1229-36.
- Zen PRG, Pinto LLC, Schwartz IVD, Paskulin G. Relato de um paciente brasileiro com síndrome de Wolfram. *J Pediatr (Rio de J).* 2002; 78(6): 529-32.
- Simsek E, Simsek T, Tekgul S, Hosal S, Seyrantepe V, Aktan G. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature. *Acta Paediatr.* 2003; 92(1): 55-61.
- Brust JR, Oliveira RB, Leite EH, Pereira MA, Dias JF, Oliveira RFC. Associação de diabetes mellitus, diabetes insipidus e atrofia do nervo óptico em dois irmãos gêmeos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1983; 27(4): 163-6.
- Pacini Neto L, Silva JA, Garcia O. Síndrome de Wolfram: relato de três casos. *Rev Bras Oftalmol.* 1993; 52(5): 49-53.
- Reis AF, Ferreira JG, Coifman R, Russo EMK, Moisés RCS, Dib SA. Síndrome de Wolfram: relato de um caso, revisão da literatura e caracterização do diabetes mellitus associado. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1996; 40(2): 106-12.
- Leite EM, Oliveira RBC. Acompanhamento oftalmológico a longo prazo da síndrome de Wolfram. *Rev Bras Oftalmol.* 1996; 55(3): 49-55.
- Fontes BM, Chen J, Príncipe AH, Sallum JMF, Chicani CF. Síndrome de Wolfram: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2004; 67(6): 961-4.
- Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet.* 1997; 34(10):838-41. Review.
- Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet.* 1995; 346(8988):1458-63.
- Barrett TG, Bunday SE, Fielder AR, Good PA. Optic atrophy in Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Eye.* 1997; 11(Pt 6): 882-8.
- Rando TA, Horton JC, Layzer RB. Wolfram syndrome: evidence of a diffuse neurodegenerative disease by magnetic resonance imaging. *Neurology.* 1992; 42(6): 1220-4.
- Homan MR, MacKay BR. Primary hypogonadism in two siblings with Wolfram syndrome. *Diabetes Care.* 1987; 10(5): 644-5.
- Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, Salti I, Loiselet J, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(4): 1656- 61.

Agradecimentos:

Os autores agradecem ao doutores Otoniel Neto e Ruy Cunha por suas valiosas contribuições na avaliação oftalmológica da paciente.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Dr. Crésio Alves
Rua Plínio Moscoso nº 222 - Apto. 601
CEP 40157-190 - Salvador - Bahia
Tel/Cel: (71) 9975-8220
E-mail: cresio.alves@uol.com.br

Antiangiogênicos : novo paradigma no tratamento da degeneração macular relacionada à idade

Antiangiogenics: a new paradigm in the treatment of age-related macular degeneration

Marcio B. Nehemy¹, Walter Takahashi², Raul N. G. Vianna

RESUMO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a principal causa de cegueira legal em indivíduos acima de 50 anos de idade. A DMRI apresenta-se de duas formas: uma forma “não exsudativa”, ou seca, e uma forma exsudativa, ou neovascular. Embora a forma seca seja mais prevalente, a maioria dos pacientes que apresenta baixa de acuidade visual acentuada tem a forma exsudativa da doença, que se caracteriza pelo crescimento de uma membrana neovascular (MNSR) no espaço sub-retiniano. Novos conhecimentos dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da MNSR criaram um novo paradigma no tratamento da DMRI, qual seja, a intervenção no processo de formação da membrana, por meio de substâncias antiangiogênicas. A utilização desses novos medicamentos reduz o risco de perda de visão e, em alguns casos, possibilita a melhora de acuidade visual. Alguns desses medicamentos já se encontram disponíveis e outros se encontram em fase final de avaliação, devendo ser liberados para uso clínico em um futuro próximo. A utilização desses medicamentos antiangiogênicos, como monoterapia ou associados a outras modalidades terapêuticas, cria uma perspectiva concreta de um melhor controle e tratamento dessa desafiadora e incapacitante doença.

Descritores: Inibidores da angiogênese/uso terapêutico; Degeneração macular/quimioterapia; Neovascularização coroidal/quimioterapia

¹ Professor e chefe do serviço de Retina e Vítreo da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte (MG) - Brasil

² Chefe do setor de Retina e Vítreo do departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP, São Paulo (SP) - Brasil.

³ Professor adjunto de Oftalmologia, chefe do setor de Uveítes, Retina e Tumores Intra-oculares, Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF, Niterói (RJ) - Brasil.

Recebido para publicação em: 28/06/06 - Aceito para publicação em 21/08/06

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a principal causa de cegueira legal, em indivíduos acima de 50 anos de idade⁽¹⁾. A dificuldade de se estabelecer a prevenção e o tratamento da DMRI reside, em grande parte, no desconhecimento da sua etiologia e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas diferentes fases da doença. A DMRI apresenta-se de duas formas: uma forma “não exsudativa”, ou seca, e uma forma exsudativa, ou neovascular. Inicialmente, a DMRI caracteriza-se pela presença de drusas e alterações do epitélio pigmentar da retina (EPR). Na forma seca há uma lesão progressiva do EPR, membrana de Bruch e coriocapilar, o que leva à atrofia secundária dos fotorreceptores e perda gradativa da visão⁽²⁾. Na forma exsudativa há o aparecimento de uma membrana neovascular sub-retiniana (MNSR), que altera a anatomia macular, incluindo a interface fotorreceptor-EPR. Esta alteração permite o extravasamento de soro e ou sangue e leva à perda irreversível dos fotorreceptores adjacentes, com consequente baixa de visão, geralmente mais rápida e acentuada do que a observada na forma seca. Embora a forma seca seja mais prevalente, cerca de 80% dos pacientes que apresentam baixa de acuidade visual acentuada têm a forma exsudativa da doença.

Novos conhecimentos dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da MNSR criaram um novo paradigma no tratamento da DMRI, qual seja, a intervenção no processo de formação da membrana. Trata-se de um grande avanço, na medida em que permite não apenas a ablação da membrana já formada, com suas inevitáveis seqüelas, mas também a inibição da sua formação.

Neste contexto, o uso de drogas antiangiogênicas surge como uma das mais promissoras opções terapêuticas no presente. Em condições fisiológicas, os vasos sanguíneos do olho encontram-se em um estado quiescente e não proliferante⁽³⁻⁴⁾. Este estado de homeostase é mantido por um equilíbrio permanente entre fatores pró-angiogênese e antiangiogênese.

Durante o processo dinâmico de neovascularização corioideana há um desequilíbrio entre os promotores e os inibidores da angiogênese que, em última análise, resulta no crescimento dos neovasos. A angiogênese é um processo dinâmico e complexo regulado por várias moléculas pró-angiogênicas e antiangiogênicas⁽⁵⁾. A cadeia angiogênica ocorre em etapas múltiplas e seqüenciais que incluem: 1) Liberação de fatores angiogênicos pelo tecido doente; 2) Ligação dos fatores angiogênicos a células do endotélio (CE) vascular adjacente; 3) Ativação das CE para produzir

moléculas específicas, incluindo enzimas; 4) Dissolução da membrana basal circunjacente pelas enzimas ativadas; 5) Proliferação e migração das CE; 6) Formação de uma trama que facilita o avanço das CE, com o auxílio de moléculas de adesão (integrinas); 7) Dissolução do tecido e remodelagem com o auxílio de matrix-metaloproteinases; 8) Formação de tubos vasculares pelas CE; 9) Formação de alças vasculares dos tubos das CE; 10) Estabilização dos neovasos por células do músculo liso e pericitos. As terapias antiangiogênicas atualmente em investigação inibem a angiogênese em diferentes fases desse processo⁽⁶⁾.

O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas diferentes etapas da angiogênese é essencial para o estabelecimento de intervenções terapêuticas específicas e efetivas. Existem várias moléculas pró- e antiangiogênicas, mas foge aos objetivos deste artigo abordá-las em profundidade. Cabe ressaltar, entretanto, que entre os fatores angiogênicos o Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) parece ter um papel central, e entre as moléculas antiangiogênicas o Fator Derivado do Epitélio Pigmentar (PEDF) parece desempenhar um papel, também, muito importante⁽³⁾ sendo, no presente, o fator antiangiogênico identificado mais potente⁽⁷⁾.

Agentes antiangiogênicos em uso ou em investigação

Vários agentes antiangiogênicos encontram-se em fase de investigação e alguns já estão liberados para uso clínico. Serão aqui apresentados apenas aqueles que já se mostraram efetivos para uso clínico, ou que se encontrem em fase avançada de avaliação, e tenham se mostrado promissores, até o presente.

Esteróides e outros imunomoduladores

Esteróides

Existem evidências clínicas e experimentais crescentes ligando o processo inflamatório à neovascularização. Sabe-se hoje que o aumento da permeabilidade vascular induzido pelo VEGF é mediado pela molécula de adesão intracelular 1 (I-CAM-1). A inibição da bioatividade da I-CAM-1 com anticorpos neutralizantes inibe a permeabilidade associada à *leucostasis*. Este fato sugere que moléculas com atividades antiinflamatórias, tais como os esteróides, incluindo a triancinolona (TA), podem exercer o seu efeito favorável sobre a quebra da barreira hemato-ocular por este mecanismo⁽⁸⁾. É também possível que essas moléculas, prevenindo a ativação de macrófagos, que é uma das fontes de VEGF, tenham um efeito antiangiogênico⁽⁸⁻⁹⁾.

Estudos em animais têm mostrado que a

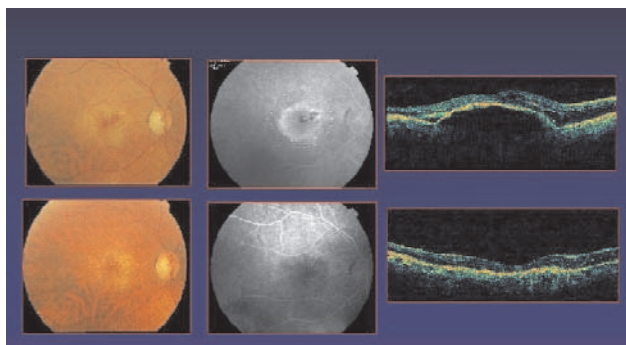


Figura 1: Retinografia, fluoresceinografia e tomografia de coerência óptica antes (linha superior) e após (linha inferior) o tratamento de proliferação angiomas da retina com PDT associada à triancinolona intravítrea. O tratamento possibilitou o fechamento da membrana neovascular e notável melhora do edema macular. Apesar da significativa melhora anatômica a acuidade visual permaneceu estável em 20/150.

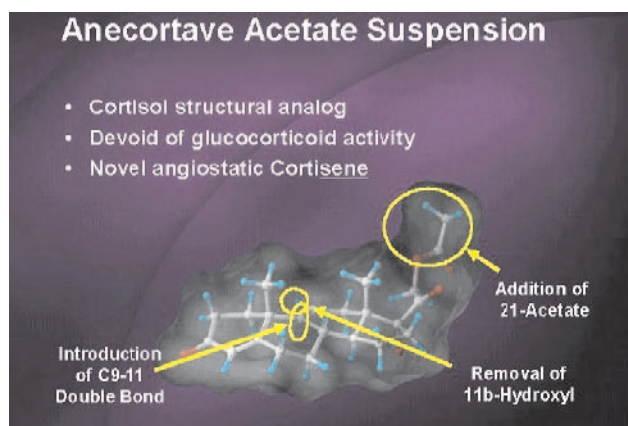


Figura 2: Fórmula estrutural do acetato de anecortave. As modificações na estrutura química retiraram da molécula a atividade glicocorticóide, que seria indesejável. (Copyright Alcon Research Ltd. Utilizado com permissão da Alcon)

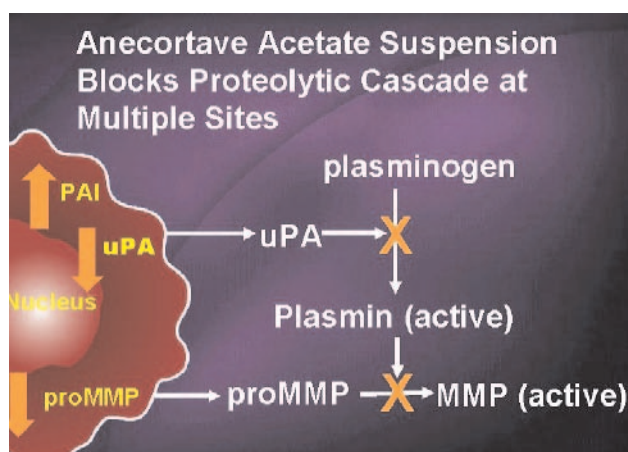


Figura 3: Figura esquemática mostrando a cadeia proteolítica e os locais de atuação do acetato de anecortave. PAI: Inibidor do ativador de plasminogênio. MMP: matrix - metaloproteinases; uPA: ativador de plasminogênio tecidual (Copyright Alcon Research Ltd. Utilizado com permissão da Alcon)

triancinolona é capaz de inibir a neovascularização induzida experimentalmente em ratos⁽¹⁰⁾. Embora estudos clínicos tenham sugerido que o uso da triancinolona por via intravítrea, como terapia isolada, poderia ser útil para o tratamento da neovascularização coroideana associada à DMRI, essa terapia não teve seu efeito comprovado, a médio e longo prazo, em estudos subsequentes. A utilização da triancinolona associada à terapia fotodinâmica (PDT) utilizando a verteporfirina tem, entretanto, mostrado resultados promissores em séries não comparativas⁽¹¹⁻¹²⁾. A combinação de agentes antiinflamatórios com a PDT parece interessante devido aos efeitos pró-inflamatórios da PDT⁽⁹⁾. Em nossa própria experiência, essa associação tem mostrado resultados superiores à PDT isolada. Temos utilizado a TA associada à PDT em casos de DMRI-E, tanto para membranas, predominantemente clássicas, como para membranas minimamente clássicas ou ocultas. Em nossas mãos, essa associação tem se mostrado também útil para o tratamento de um subtipo de DMRI-E, a proliferação angiomas da retina (RAP). A figura 1 mostra um caso de RAP tratado com essa associação.

Acetato de Anecortave

O acetato de anecortave (Retaane[®]) encontra-se em fase final de avaliação e os seus resultados terapêuticos parecem também promissores⁽¹³⁻¹⁴⁾. Trata-se de um cortiseno angiostático estruturalmente análogo ao cortisol, mas sem atividade glicocorticóide (Figura 2). Por não apresentar essa atividade esse medicamento não causa hipertensão ocular ou catarata.

A indução da cadeia proteolítica na matriz extracelular é essencial para a proliferação e migração da célula endotelial. O acetato de anecortave bloqueia a cadeia proteolítica em vários locais, induzindo à formação do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI). Essa protease endógena (PAI) contrabalança a ação do ativador de plasminogênio, que é um iniciador da proteólise da matriz extracelular. Reduz também a formação de matrix-metaloproteinases que permite o crescimento da membrana neovascular através dos planos dos tecidos (Figura 3).

O acetato de anecortave atua em fases mais tardias da cadeia formadora dos neovasos, inibindo a proteólise, proliferação e migração da célula endotelial, tendo assim um efeito angiostático, independente do estímulo gerador inicial. Este efeito do anecortave já foi confirmado em diversos modelos de neovascularização, tanto *in vitro* como *in vivo*⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Em estudo inicial de segurança e eficácia em humanos, determinou-se que, em portadores de

neovascularização coroideana subfoveal associada à DMRI, a administração justa-escleral posterior de 15mg de acetato de anecortave era segura, e resultava em melhores resultados funcionais, quando comparada com as doses de 3mg, 30mg e placebo. Após dois anos de seguimento, os pacientes tratados com a dosagem de 15mg continuaram a apresentar melhores resultados que os pacientes que receberam placebo (Figura 4).

Estudos recentes têm demonstrado que o acetato de anecortave apresenta resultados semelhantes à terapia fotodinâmica – PDT – para o tratamento de MNSR, predominantemente clássica associada à DMRI⁽¹⁹⁾. O anecortave tem a vantagem de ser administrado por via subtenoniana com intervalos de seis meses. É fundamental que a liberação da droga siga a técnica preconizada para que se assegure a sua deposição no espaço subtenoniano e para que se evite o seu refluxo, o que poderia reduzir a eficácia do tratamento. É também essencial que o intervalo de seis meses não seja ultrapassado para que não haja perda da eficácia terapêutica. A Figura 5 mostra a técnica de aplicação desse medicamento.

O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é um dos mais importantes mediadores das fases iniciais da angiogênese. Moléculas capazes de neutralizá-lo apresentam, assim, um grande potencial antiangiogênico. O VEGF tem também o efeito de aumentar a permeabilidade vascular e, conseqüentemente, a sua inibição resulta também na redução do extravasamento líquido da membrana, o que pode proporcionar uma melhora parcial da acuidade visual. Uma nova droga denominada pegaptanib (Macugen®) é um aptâmero que, administrado por via intravítrea, liga-se à isoforma VEGF-165 e impede a sua ligação ao seu receptor celular, o que resulta na inibição do seu efeito vasoproliferativo⁽²⁰⁻²¹⁾ (Figura 6).

O pegaptanib é utilizado na dose de 3mg e deve ser injetado a cada seis semanas. Essa droga vem sendo avaliada por estudos multicêntricos randomizados e tem se mostrado útil para o tratamento tanto de membranas clássicas como de membranas ocultas. Os resultados desses estudos mostraram que 70% dos olhos tratados perderam menos do que 15 letras de visão (considerada uma perda pequena), comparado com 55% dos olhos tratados de maneira usual. Estes últimos teriam, assim, um risco aumentado de apresentar perda mais significativa de visão. Mostraram também que 9,5% dos olhos tratados com pegaptanib perderam mais do que 30 letras de visão (considerada uma perda acentuada), comparado com 22% do grupo controle, ou seja, os pacientes tratados tiveram menor risco de apresentar baixa de visão acentuada. Entretanto, apenas 11% dos olhos tratados tiveram ganho de

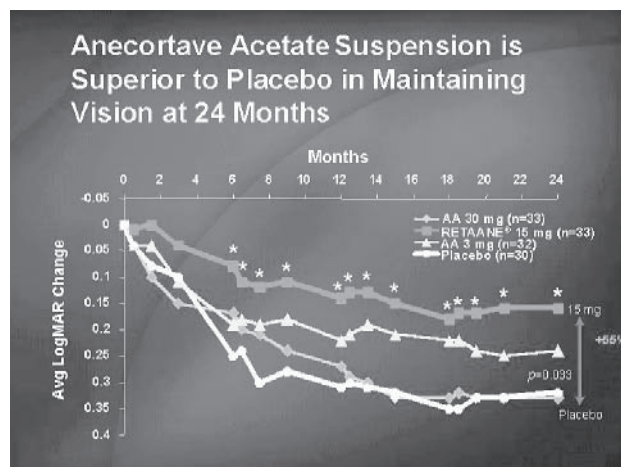


Figura 4: Gráfico mostrando os resultados do tratamento de membrana neovascular coroideana com acetato de anecortave na dose de 15 mg, comparado com as doses de 3mg, 30 mg e com placebo, ao longo de 24 meses. Houve um benefício de 55% para a manutenção da visão da dose de 15 mg, quando comparada com o placebo (o asterisco indica diferença estatisticamente significativa - $p < 0,05$). Dados compilados de todos os tipos de membranas, incluindo as predominantemente/minimamente clássicas e ocultas (Copyright Alcon Research Ltd. Utilizado com permissão da Alcon)

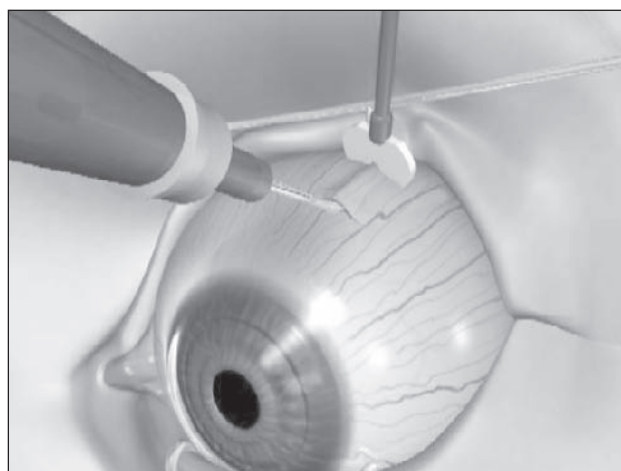


Figura 5: Técnica de liberação justa-escleral posterior do anecortave. O dispositivo de contrapressão auxilia na prevenção do refluxo do medicamento (Copyright Alcon Research Ltd. Utilizado com permissão da Alcon)

visão superior a duas linhas de Snellen comparado com 5% do grupo controle (Dados não publicados, apresentados no *American Academy of Ophthalmology Meeting - 2005*). Esse novo tratamento, já liberado para uso clínico, tem, entretanto, algumas limitações, tais como o custo, relativamente elevado, e a necessidade de injeções repetidas, com intervalos de seis semanas.

Um outro agente anti-VEGF, denominado ranibizumab (Lucentis®), vem sendo testado em estudos

multicêntricos com resultados igualmente promissores. Trata-se de um fragmento de anticorpo humanizado, contra o VEGF, que é derivado de um dos braços da molécula do bevacizumab (Figura 7).

Diferentemente do pegaptanib, que inibe apenas a isoforma VEGF-165, o ranibizumab inibe todas as isoformas do VEGF e é administrado a cada quatro semanas⁽²²⁻²³⁾. Este medicamento tem também se mostrado efetivo para o tratamento de membranas clássicas e ocultas. Para membranas minimamente clássicas ou ocultas 95% dos olhos tratados apresentaram perda de visão menor do que 15 letras, comparado com 62% dos olhos do grupo controle, após um ano de seguimento. Por outro lado, 24,8% dos olhos tratados apresentaram ganho de visão superior a 15 linhas comparado com 4,6% do grupo controle, após um ano de seguimento (Dados não publicados, apresentados no *American Academy of Ophthalmology Meeting - 2005*). Resultados também favoráveis vêm sendo obtidos no tratamento de membranas, predominantemente clássicas, e os seus percentuais serão publicados nos próximos meses.

O bevacizumab foi a primeira droga anti-VEGF aprovada pelo FDA (Food and drug administration), agência que controla o uso de medicamentos nos Estados Unidos. Este medicamento foi aprovado para o tratamento de câncer colo-retal metastático⁽²⁴⁾. Os bons resultados observados com o uso do ranibizumab despertaram o interesse pelo uso do bevacizumab, já que ambas as moléculas provêm do anti-VEGF-A murino. Embora as indicações desse medicamento não previssem o seu uso para essa finalidade, ele foi utilizado para o tratamento da DMRI-E, inicialmente por via sistêmica⁽²⁵⁾ e posteriormente, por via intravítrea⁽²⁶⁾, com resultados semelhantes aos observados para o ranibizumab. Esses resultados, associados ao seu baixo custo, têm ensejado um grande interesse no bevacizumab, que entretanto necessita de estudos adicionais para uma melhor avaliação dos seus efeitos terapêuticos e eventuais efeitos indesejáveis. Nossa experiência inicial com esse medicamento tem mostrado resultados bastante promissores (Figura 8).

Esses resultados, associados ao seu baixo custo, têm ensejado um grande interesse no bevacizumab, que entretanto necessita de estudos adicionais para uma melhor avaliação dos seus efeitos terapêuticos e eventuais efeitos indesejáveis.

As substâncias antiangiogênicas até aqui abordadas atuam no VEGF já formado. Uma nova tecnologia está em curso, aquela que atua na produção do VEGF. O VEGF é uma proteína, e como tal, segue a cadeia de produção de qualquer proteína, dentro da célula, pro-

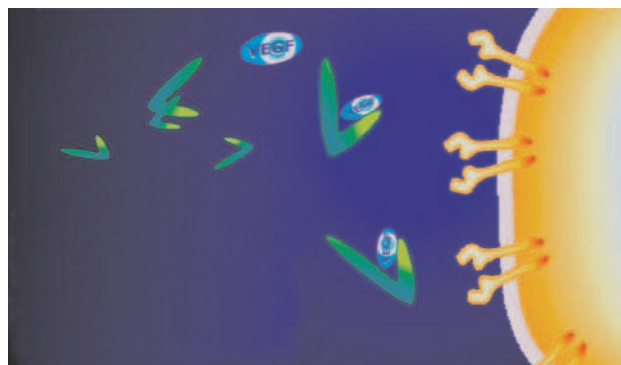


Figura 6: Ilustração do mecanismo de ação do pegaptanib neutralizando o VEGF₁₆₅ extracelular (Cortesia Eyetech)

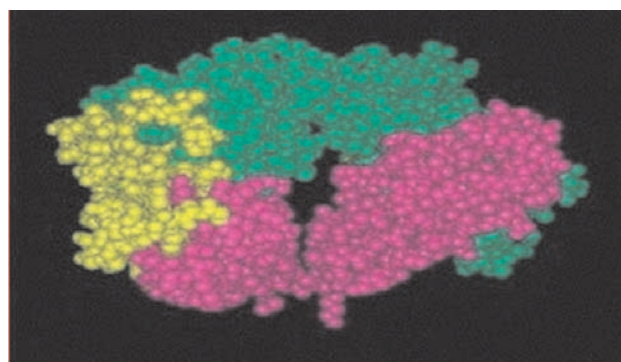


Figura 7: Molécula do ranibizumab (Cortesia Novartis AG - Basel, Switzerland)

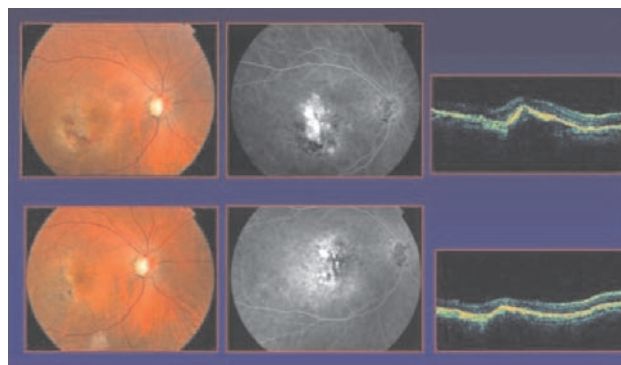


Figura 8: Linha superior: retinografia, fluoresceinografia e tomografia de coerência óptica de paciente submetida previamente à PDT, sem sucesso. Observa-se membrana neovascular sub-retiniana associada à hemorragia sub-retiniana e vazamento ativo do corante. Linha inferior: mesmos exames realizados 4 meses após o tratamento com uma sessão de PDT associada a 3 injeções, com intervalos mensais, de bevacizumab. A acuidade visual melhorou de 20/800 para 20/50.

gramada geneticamente. O DNA localizado no núcleo é transcrito no RNA mensageiro (mRNA) que vai para o citoplasma e a mensagem é decodificada no ribossoma para a produção final do VEGF.

O SIRNA (small interference RNA) atua sobre o mRNA, inativando-o. O SIRNA é formado por uma du-

pla cadeia que é incorporado pelo complexo RNA indutor de silêncio (RISC) onde o SIRNA é quebrado. UM RISC pode inativar múltiplos mRNA^{(27),(28)} num processo catalítico.

Tolentino et al.⁽²⁹⁾, induziram inibição de membranas neovasculares coroidianas induzidas experimentalmente em macacos, após injeção intra-vítrea de SIRNA. Algumas empresas farmacêuticas estão testando o SIRNA, por meio de estudos, atualmente em fase 1 ou 2. Entre elas, Cand 5 (Acuity Pharmaceuticals), Alnylan RNAi (Alnylan Pharmaceutics e SIRNA-027 (SIRNA Therapeutics)). Todas elas estão sendo testadas em injeções intravítreas.

Em síntese, este artigo apresenta, de maneira sucinta, uma modalidade terapêutica inovadora e inédita para o tratamento da DMRI. Mais que uma evolução, trata-se de uma revolução no tratamento dessa devastadora e incapacitante doença. Sua contribuição é muito significativa, mas é necessário que se reconheça que, embora notáveis progressos tenham sido alcançados nos últimos anos, ainda não há, no presente, um tratamento ideal para a DMRI. A combinação dos tratamentos disponíveis provavelmente possibilitará melhores resultados terapêuticos do que a monoterapia.

Outras modalidades de tratamento encontram-se em avaliação, e esperamos que possam ser adicionadas ao nosso arsenal terapêutico nos próximos anos. Nós realmente esperamos que, em um futuro próximo, estejamos avaliando o tratamento da DMRI não apenas em termos da redução do risco ou da velocidade de perda da visão, mas também, e principalmente, pela melhora da acuidade visual e da qualidade de vida dos nossos pacientes.

SUMMARY

Age-related macular degeneration (ARMD) is a major source of legal blindness in individuals older than 50 years. ARMD can be divided into two main forms: dry and exudative (or neovascular). Neovascular ARMD is characterized by the growth of fibrovascular tissue from the choroidal circulation and is responsible for most of the cases that present severe visual loss caused by ARMD. With our current understanding of the pathobiology of choroidal neovascularization (CNV), various pharmacologic agents are now being studied. Antiangiogenic substances represent a new paradigm in the treatment of CNV associated with ARMD as they are thought to inhibit the angiogenesis cascade that results in CNV development. Some of these substances have been proved to be useful in clinical experience, and others will

be available soon. The use of these antiangiogenic agents, both as monotherapy or associated to other therapeutic approaches, offers a consistent perspective for a better management of this challenging and incapacitating disease.

Keywords: *Angiogenesis inhibitors/therapeutic use; Macular degeneration/drug therapy; Choroidal neovascularization/drug therapy*

REFERÊNCIAS

1. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36(1):182-91.
2. Dunaief JL, Dentschev T, Ying GS, Milam AH. The role of apoptosis in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(11):1435-42.
3. Yong TA, Miller JW. Intraocular neovascularization. In: Ryan SJ, Wilkinson CP, editors. *Retina: surgical retina – Complicated forms of retinal detachment.* 4th ed. New York: Elsevier Mosby; 2006. v.3, sect. 4, cap.141, p.2403-11.
4. Denekamp J. Vascular endothelium as the vulnerable element in tumours. *Acta Radiol Oncol.* 1984; 23(4):217-25.
5. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilecim M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2006; 26(3):257-61.
6. Blumenkranz MS, Moshfeghi DM. Pharmacotherapy of age-related macular degeneration. In: Ryan SJ, Schachar AP, editors. *Retina: medical retina – macular disease.* 4th ed. New York: Elsevier Mosby; 2006. v.2, sect. 4, cap.65, p.1111-239.
7. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, Bouck NP. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science.* 1999; 285(5425):245-8.
8. Grossniklaus HE, Ling JX, Wallace TM, Dithmar S, Lawson DH, Cohen C, et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis.* 2002; 8:119-26.
9. Singerman LJ, Brucker AJ, Jampol LM, Lim JJ, Rosenfeld P, Schachar AP, Spaide RF. Neovascular age-related macular degeneration: roundtable. *Retina.* 2005; 25(7 Suppl):S1-S22.
10. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, Hill TE. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119(3):399-404.
11. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2005; 112(2):301-4.
12. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006; 113(1):14-22.
13. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, Robertson SM, Russel S, Singerman L, Slakter JS, Yannuzzi L, Ziliox P; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology.* 2003; 110(12):2372-83; discussion 2384-5.

14. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger S, Luna S, Robertson SM, Russel S, Singerman L, Slakter JS, Sullivan EK, Yannuzzi L, Ziliox P; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy. *Retina*. 2003; 23(1):14-23.
15. McNatt LG, Weimer L, Yanni J, Clark AF. Angiostatic activity of steroids in the chick embryo CAM and rabbit cornea models of neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999; 15(5):413-23.
16. BenEzra D, Griffin BW, Maftzir G, Sharif NA, Clark AF. Topical formulations of novel angiostatic steroids inhibit rabbit corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38(10):1954-62.
17. Clark AF, Mellon J, Li XY, Ma D, Leher H, Apte R, et al. Inhibition of intraocular tumor growth by topical application of the angiostatic steroid anecortave acetate. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40(9):2158-62.
18. Penn JS, Rajaratnam VS, Collier RJ, Clark AF. The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(1):283-90.
19. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, Marks B, Jerdan J, Sullivan EK, Robertson SM, Sullins G, Ziliox P; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113(1):3-13.
20. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004; 351(27):2805-16.
21. Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology*. 2003; 110(5):979-86.
22. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(2):726-33.
23. Schachar AP. New treatments for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005; 112(4):531-2.
24. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
25. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005; 112(6):1035-47.
26. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005; 36(4):331-5.
27. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21- nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*. 2001; 411 (6836): 494-8.
28. Manoharan M. RNA interference and chemically modified small interfering RNAs. *Curr Opin Chem Biol*. 2004; 8(6) 570-9.
29. Tolentino MJ, Brucker AJ, Fosnot J, Ying GS, Wu IH, Malik G, et al. Intravitreal injection of vascular endothelial growth factor small interfering RNA inhibits growth and leakage in a nonhuman primate, laser-induced model of choroidal neovascularization. *Retina*. 2004; 24(1): 132-8. Retraction in: Tolentino MJ, Brucker AJ, Fosnot J, Ying GS, Wu IH, Malik G, Wan S, Reich SJ. *Retina*. 2004; 24(4):660.