Sumário - Contents

Editorial	Editorial	Miguel Ângelo Padilha	457
Retinopatia diabética. Estudo ultraestrutural e morfométrico do epitélio pigmentar de ratos normais e aloxônicos	Diabetic retinopathy: ultrastructural and morphometric study of the pigmentary epithelium of normal and aloxanic rats	Eliane Chaves Jorge, José Carlos Souza Trindade	461
Estudo clínico e ultra-estrutural da ceratoplastia lamelar inversa em coelhos	Clinical and ultrastructural study of inverse lamelar keratoplasty in rabbits	Simone Andrade de Pinho	483
Ceratocone. Estudo comparativo entre pacientes adaptados com lente de contato e pacientes com indicação de transplante de córnea	A comparative study between patients adapted to contact lenses and patients with indications for corneal graft	Marcelo C. da Cunha, Ana Luisa Hofling de Lima	495
Prevalência de tracoma em pré-escolares e escolares no Município de Duque de Caxias - RJ	Trachoma prevalence in preschool and school children of Duque de Caxias - State of Rio de Janeiro, Brazil	Abelardo de Souza Couto Júnior, Marinho Jorge Scarpi, Tânia Guidugli	515
Atualização	Fibrinogen Glue as an Aid in Ophthalmic Surgery. Lens Repair	Werner Buschmann	525
Educação Médica Continuada: Antibióticos em Oftalmologia		Dantas Coutinho	535
Soc. Brasileira de Oftalmologia			539

Editorial

Através dos séculos, civilizações transmitiram suas tradições, hábitos e culturas a sucessivas gerações por meio da manifestação oral, mas somente aquelas que gravaram sua trajetória em paredes das cavernas, em pedra, papiro, pergaminho ou em qualquer outro material que se prestasse a tal tipo de registro, conseguiram perpetuar-se na memória da humanidade.

Graças às inscrições deixadas por Hammurabi (1792?-1750? a.C.) tomamos conhecimento de como os antigos povos da região da Mesopotâmia, hoje Iraque, desfrutavam de uma avançada legislação que envolvia o direito de família, casamento, divórcio, comércio, tarifas, leis civis e criminais, predominando, nesta última, o princípio para punição baseado no *lex talionis*, ou seja, a lei da retaliação.

Através de antigos manuscritos legados pelos hindus, revela-se como Susruta (1500 a.C.) praticava a extração da catarata pela técnica da declinação: o cristalino opacificado era simplesmente empurrado com um estilete para dentro do vítreo, deixando a área pupilar livre.

Entre os árabes, provavelmente o mais importante médico foi Avicenna, que tendo vivido no início do século II nos legou seu monumental "Cânones da Medicina", um extenso trabalho em cinco volumes onde ensina terapêutica médica. Como a doutrina islâmica proibia a dissecação e estudo de cadáveres, os cirurgiões árabes se valiam de textos gregos para aprender anatomia. Entretanto, somente muitos séculos mais tarde tais conhecimentos seriam desvendados, como por exemplo em 1628, quando William Harvey publica um tratado onde descreve, pela primeira vez, como ocorre a circulação do sangue no corpo humano, mas sem conseguir explicar como o sangue passava das artérias para as veias. Tal fato só veio a ser comprovado pouco tempo após sua morte por Marcello Malpighi, quando descobre, identifica e descreve a presença dos capilares.

A partir de antigos manuscritos gregos e hebreus, preciosas traduções foram feitas pelos frades do Monastério de Montecatini, alimentando até hoje nossos espíritos com passagens da vida de Jesus pela Galiléia.

Das caravelas empenhadas em afrontar mares nunca dantes navegados em busca de novos mundos, sabemos que tanto as que chegaram ao Brasil, comandadas por Pedro Álvares Cabral, quanto as que aportaram na Colômbia, chefiadas pelo militar espanhol Francisco Pizarro, saudaram tais descobertas através de cartas enviadas por fiéis escrivães a seus respectivos reis com mensagens muito similares: "*encontramos terras tão ricas e dadivosas, que em se plantando tudo dá*". Nada mal para justificar perante os patrocinadores coroados os altos custos que tais viagens oneravam aos cofres reais!

A forma escrita também permite definir pioneirismos. Apesar de ter utilizado a técnica do *divide-and-conquer* na cirurgia da catarata pela primeira vez, já em 1967, Charles Kelman nunca a publicou! Coube a Howard Gimbel, após descrever esta técnica muitos anos mais tarde no Journal of ASCRS, o mérito de ser reconhecido como seu autor. Do mesmo modo cabe a Helmholtz os louros de ser considerado o pai do oftalmoscópio, quando na verdade sete anos antes o desconhecido cirurgião inglês Charles Babbage já havia desenvolvido este instrumento que revolucionou a oftalmologia, mas que não soube deixar registrada a autoria desta invenção.

Cada vez mais torna-se patente o interesse de muitos pesquisadores em verem publicados seus trabalhos: por razões puramente científicas, por razões acadêmicas, pela necessidade de serem reconhecidos pelo pioneirismo, e também por interesses comerciais.

Na área de publicações médicas em oftalmologia, o Brasil vem demonstrando sinais de profícuo crescimento. Felizmente dispomos de importantes instrumentos para registrar nossos avanços: os **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, fundado em 1937 por Waldemar Belfort Mattos e a **Revista Brasileira de Oftalmologia**, fundada em 6 de junho de 1942, por Evaldo Campos, Jonas Arruda, Lincoln Caire e Oswaldo Barbosa, os quais, sem dúvida alguma, representam duas instituições de que podemos nos orgulhar.

Neste ano, quando tanto os **ABO** quanto a **RBO** chegam aos 60 e 55 anos, respectivamente, só temos a agradecer a seus inspirados fundadores e aos colegas que ao longo destas décadas têm sido incansáveis no seu empenho pelo aperfeiçoamento das duas publicações. A todos eles, nossa eterna gratidão por legar-nos instrumentos valiosos que difundem conhecimentos, registram novos fatos, perpetuam nossa memória científica, unem toda a classe espalhada por rincões tão distantes deste país continente e, mais que tudo, engrandecem a oftalmologia nacional.

Dr. Miguel Ângelo Padilha
Presidente da SBO

Retinopatia diabética. Estudo ultraestrutural e morfométrico do epitélio pigmentar de ratos normais e aloxônicos *

Eliane Chaves Jorge **, José Carlos Souza Trindade ***

RESUMO

Estudamos 20 ratos da raça Wistar, normais e diabéticos, distribuídos em quatro grupos experimentais. O diabetes foi induzido pela droga Aloxana i.v. na dose de 42 mg/kg com o objetivo principal de analisar o epitélio pigmentar da retina.

Em todos os animais foram avaliados parâmetros clínicos, bioquímicos e morfológicos. Isto foi feito comparando-se ratos normais e diabéticos de diferentes idades e estágios da doença, visando a caracterizar os grupos experimentais durante o acompanhamento, a estudar a ultraestrutura do epitélio pigmentar da retina e a mensurar as invaginações da membrana plasmática basal, por meio de dois métodos morfométricos distintos.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy: ultrastructural and morphometric study of the pigmentary epithelium of normal and aloxanic rats

We studied 20 normal and diabetic Wistar breed rats distributed in four experimental groups. Diabetes was induced by a intravenous 42 mg/kg Alloxan dosage to analyse retinal pigment epithelium.

* Trabalho vencedor do Prêmio Varilux 1996 na categoria Master.
* Este trabalho é parte da Tese apresentada à FMB - UNESP.
** Professora Assistente, Mestre do Departamento de Oftalmologia/ORL/CCP e responsável pelo setor de Vítreo-Retina da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP).
*** Professor Titular da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP).
Recebido para publicação em 11/06/1997.

Clinical, biochemical and morphological parameters were analysed for all the animals. This was done comparing normal to diabetic rats, different in age and steps of the disease, aiming experimental group characterization during the following period and to study retinal pigment epithelium ultrastructure and to measure basal plasmatic membrane invaginations by two distinguished morphometric methods.

INTRODUÇÃO E LITERATURA

Desde a antiguidade o homem luta contra a cegueira. Uma das principais causas deste mal, que priva milhões de pessoas da visão, é o *diabetes melito*. Esta doença, que atinge todas as faixas etárias e classes sociais, é um desafio para a ciência. A etiopatogenia da retinopatia diabética, uma das complicações oculares da doença, continua pouco conhecida, apesar de todas as pesquisas que têm sido realizadas. O epitélio pigmentar da retina vem sendo considerado um dos pontos chave para o entendimento da quebra da barreira hemato-retiniana que parece ser uma das primeiras alterações que ocorrem na retina do diabético[29,39,59].

Durante muitos anos, o epitélio pigmentar da retina foi considerado pelos antigos anatomistas como parte da coróide. Este conceito perdurou até 1861, quando Kölliker demonstrou que a origem embrionária do epitélio pigmentar e a da retina é a mesma[25].

O posicionamento estratégico do epitélio pigmentar entre a retina externa e a coriocapilar, bem como a presença dos complexos juncionais entre as suas células, impõem sobre esta camada celular um papel importante no transporte seletivo de nutrientes da coróide para a retina[34]. Este processo é facilitado pelas invaginações da membrana plasmática basal e pelas microvilosidades apicais que aumentam a superfície de troca de nutrientes e resíduos[13].

O *diabetes melito* é uma doença caracterizada por perturbações metabólicas múltiplas, destacando-se a intolerância a hidrocarbonados e acompanhada de doença vascular específica, afetando pequenos vasos[44].

A origem do diabetes remonta à gênese da humanidade. O "Papiro de Ebers", documento médico egípcio escrito há cerca de 1.500 anos antes de Cristo, faz referência a uma doença caracterizada pela perda de grandes quantidades de urina[6].

O diabetes hoje é um grande problema de saúde pública. No Brasil, estudo multicêntrico coordenado por Franco[15], encontrou uma prevalência de 5,6% de indivíduos diabéticos na faixa etária de 30 a 69 anos. Este primeiro censo nacional do *diabetes melito* mostrou que a média geral de prevalência encontrada em nove capitais brasileiras foi superior à observada nos EUA, estando a cidade de São Paulo entre elas com uma prevalência de 9,66%.

O diabetes, além de catastrófico do ponto de vista médico, é também uma doença de elevado custo sócio-econômico. O gasto anual da saúde pública americana com o diabetes foi estimado em oito bilhões de dólares em 1985. Os custos indiretos devidos à perda da capacidade de trabalho em anos produtivos da vida giram em torno da mesma quantia[11]. Esta situação agrava-se no caso dos pacientes diabéticos juvenis, cujas complicações ocorrem numa fase mais precoce da vida, coincidindo em geral com o início da fase produtiva. A retinopatia é uma das complicações tardias do *diabetes melito*.

Segundo Duke-Elder & Dobree (1967)[24], a retinopatia diabética é uma das maiores tragédias da oftalmologia. Doença que consiste em microangiopatia[43], representa ainda hoje um grande desafio para a ciência, já que pouco se conhece sobre os seus mecanismos fisiopatogênicos. Sua incidência está aumentando no mundo todo[19], tornando-a uma das principais causas de cegueira adquirida[18,53].

A existência de alterações retinianas específicas do diabetes foi demonstrada pela primeira vez por Von Jager em 1856. Em 1890

estas manifestações da retinopatia diabética foram compiladas num clássico trabalho de Hirschberg[24].

Nos anos 60, Cogan *et al.* (1961)[14] publicaram os resultados de seus trabalhos com vasos retinianos de pacientes diabéticos usando digestão com tripsina. Eles descreveram as primeiras lesões anatômicas na retinopatia diabética que seriam a perda dos pericitos intramurais dos capilares e o aparecimento de microaneurismas. Com o advento da angiofluoresceinografia, foi possível demonstrar a quebra da barreira hemato-retiniana nos olhos de pacientes diabéticos[29].

O conhecimento atual da fisiopatogenia da retinopatia diabética demonstra as seguintes lesões na retina: formação de microaneurismas; desaparecimento dos pericitos intramurais dos capilares; não perfusão e obliteração de capilares e pequenas arteríolas; espessamento gradual da membrana basal; alteração da permeabilidade vascular com formação de edema, exsudatos e hemorragias; quebra da barreira hemato-retiniana; e neovascularização retiniana.

A quebra da barreira hemato-retiniana ocorre precocemente no curso da retinopatia diabética[48], sendo observada mesmo na ausência de outros sinais da doença na retina[4]. Trabalhos feitos com pacientes diabéticos sem retinopatia por Cunha-Vaz *et al.* (1975)[20] e por Waltman *et al.* (1978)[59] atestaram este fenômeno, mostrando o vazamento precoce de fluoresceína para o vítreo através da fluorofotometria. Estudos com ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina[35,40] e aloxana[36] confirmaram estes achados.

As alterações morfológicas do epitélio pigmentar da retina têm sido muito estudadas[43]. Os primeiros trabalhos, mostrando aumento da sua permeabilidade, surgiram na década de 80[39,55]. As invaginações basais da membrana plasmática foram as primeiras estruturas a despertar o interesse dos pesquisadores por serem as responsáveis por grande parte das trocas feitas entre o epitélio pigmentar e a coróide. Grimes & Laties (1980)[32] relataram o aumento das invaginações basais em ratos com cinco semanas de diabetes induzido por estreptozotocina. Grimes *et al.* (1984)[33] observaram que ratos com diabetes de longa duração exibiam número menor de invaginações em comparação com o aumento encontrado no início da doença. Todas estas alterações sugerem que o defeito de permeabilidade na retinopatia diabética pode estar no epitélio pigmentar[10] e que o aumento da superfície da membrana plasmática basal pode ser este defeito alterando a função de transporte destas células[33].

Modelo Experimental

Os estudos ultraestruturais sobre a retinopatia diabética começaram a ser feitos na década de 60 com o cão[27] e depois com o rato, na década de 70[2,23]. Outros animais foram testados nos anos seguintes, mas o rato tornou-se o animal mais utilizado nas pesquisas sobre o diabetes ocular. Esta preferência deveu-se especialmente à semelhança anatômica entre o olho do rato e o do homem e à rapidez com que estes roedores desenvolvem as primeiras lesões diabéticas na retina. Para o estudo do epitélio pigmentar, a grande maioria dos trabalhos experimentais utiliza o rato, induzindo o diabetes por meio de drogas como a estreptozotocina e a aloxana.

Objetivos do Trabalho

Tendo em vista a importância do epitélio pigmentar da retina na gênese da retinopatia diabética e o fato de que ainda existem aspectos do seu papel a serem elucidados, nos propusemos a realizar este trabalho experimental em ratos, com os seguintes objetivos:

1 - estudar os parâmetros clínico-laboratoriais no acompanhamento dos ratos aloxânicos, comparando-os com os normais;

2 - estudar a ultraestrutura do epitélio pigmentar da retina de ratos normais e diabéticos, de diferentes idades e em diferentes estágios da doença;

3 - estudar as invaginações da membrana plasmática basal do epitélio pigmentar da retina de ratos normais e diabéticos de diferentes idades e em diferentes estágios da doença, por meio de

estudo morfométrico realizado por dois métodos diferentes;

4 - comparar os métodos morfométricos: teste *Grid* de linhas paralelas e Mini-Mop, no estudo das invaginações da membrana plasmática basal.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 90 ratos adultos da raça Wistar, com aproximadamente três meses de idade, sadios ao exame clínico, de ambos os sexos, pesando entre 200 g e 300 g. Dentre eles, 10 animais foram selecionados aleatoriamente para, oportunamente, constituírem os grupos controle. Os 80 ratos restantes foram submetidos à indução do diabetes por aloxana (Alloxan). Destes, 35 desenvolveram diabetes experimental grave após 15 dias de seguimento e foram distribuídos por sorteio em dois grupos experimentais, sendo que os 10 ratos normais foram distribuídos da mesma forma nos grupos controle. A constituição dos grupos se deu conforme o tempo de acompanhamento: Grupo Controle de 1 mês (GC1), composto por cinco ratos sadios, não diabéticos, sacrificados após um mês de acompanhamento; Grupo Diabético de 1 mês (GD1), composto por cinco ratos diabéticos, sacrificados após um mês de acompanhamento da doença; Grupo Controle de 12 meses (GC12), composto por cinco ratos sadios, não diabéticos, sacrificados após 12 meses de acompanhamento; Grupo Diabético de 12 meses (GD12), composto por cinco ratos diabéticos, sacrificados após 12 meses de acompanhamento da doença.

Momentos Experimentais

M_0 - Correspondeu ao dia do sorteio para todos os grupos experimentais, que foi realizado 15 dias após a indução do diabetes; **M_1** - Um mês após M_0 - sacrifício dos animais do grupo controle de 1 mês (GC1) e do grupo diabético de 1 mês (GD1); **M_2** - Doze meses após M_0 - sacrifício dos animais do grupo controle de 12 meses (GC12) e do grupo diabético de 12 meses (GD12).

O estudo envolveu, a partir de M_0:

Avaliação Clínica - Foram avaliados diariamente em cada animal: comportamento, atividade, aspecto geral, peso corporal (g), ingestão hídrica (ml/24 horas), ingestão alimentar (g/24 horas) e diurese (ml/24 horas); Avaliação Bioquímica - Procedeu-se periodicamente à pesquisa dos seguintes parâmetros laboratoriais: glicosúria, cetonúria, glicemia de jejum (mg%) e glicose urinária (mg%); Avaliação Morfológica - Compreendendo exame histológico no olho direito de todos os ratos para avaliação do epitélio pigmentar da retina à microscopia óptica; exame ultraestrutural no olho esquerdo para estudo das células do epitélio pigmentar da retina à microscopia eletrônica, e exame morfométrico, realizado nos olhos submetidos a exame ultraestrutural, quantificando os seguintes atributos por meio de dados obtidos pelo teste *Grid* de Linhas Paralelas e pelo aparelho Mini-Mop: - comprimento da membrana plasmática basal por unidade de comprimento da membrana de Bruch (L_C/L_B); - área da membrana plasmática basal por unidade de área da membrana de Bruch $(L_C/L_B)^2$; - densidade superficial da membrana plasmática basal (Sv); - área referencial da célula do epitélio pigmentar (AR); - comprimento das invaginações (CI); - área das invaginações (AI) e área do polígono (AP).

Indução do Diabetes Experimental:

Para a indução do diabetes, os animais receberam injeção i.v. de aloxana (tetraoxohexahydropyrimidine) a 2%, na dose de 42 mg/kg, após jejum de 12 horas.

Os animais que apresentaram perda de peso, aumento relevante da ingestão hídrica e do volume urinário, associados a alterações laboratoriais em duas determinações sucessivas (sete e 14 dias após a indução) de glicemia de jejum acima de 200 mg%, glicose urinária superior ou igual a 3000 mg% e glicosúria positiva (3+) no teste de fitas reagentes foram considerados diabéticos. Aqueles que não preencheram estes critérios foram excluídos.

Sacrifício dos Animais

Os animais foram anestesiados utilizando-se éter sulfúrico por via inalatória até a perda dos

reflexos. Procedeu-se então à toracotomia, seguida de punção cardíaca para obtenção de amostras sanguíneas destinadas aos exames laboratoriais. A enucleação dos olhos foi feita imediatamente após o sacrifício, conforme técnica habitual.

Estudo Morfológico

O exame histopatológico foi realizado em microscópio óptico utilizando-se filme Fujicolor Reala CS 135 ISO 100/21°.

O exame ultraestrutural foi realizado em microscópio eletrônico de transmissão Philips modelo EM 301.

Foram feitas quatro microfotografias do epitélio pigmentar para cada um dos 20 animais, abrangendo quatro campos seqüenciais do pólo posterior da retina, totalizando 80 campos. O aumento utilizado foi de 16.500 vezes, documentando-se com filme Eastman 5302.

Exame Morfométrico

Foi utilizado o teste *Grid* de Linhas Paralelas no espaçamento de 1 cm. Para compensar a orientação anisotrópica das invaginações basais, as linhas do *Grid* foram direcionadas a 45° e 135° em relação ao plano da base da célula, na membrana de Bruch[52,61]. Para a quantificação dos atributos morfométricos, foram aplicadas fórmulas segundo Weibel & Elias (1965)[62] e Weibel (1989)[61].

Utilizamos também o aparelho Mini-Mop-Kontron-Bildanalyse, com cursor linear sobre prancha digitalizadora para a realização de exame por sistema semi-automático de análise de imagem.

A análise estatística dos resultados foi realizada por: média e desvio padrão; coeficiente de variação; técnica da análise de variância (ANAVA); teste de comparações múltiplas de Bonferroni, e coeficiente de correlação linear de Pearson, conforme descrito em Vieira (1991)[56] e Padovani (1995)[47]. O nível de significância adotado foi de 0,05 ou 5%. Considerou-se ainda o nível descritivo entre 0,05 e 0,10 para a discussão biológica de indicativo de diferença.

RESULTADOS

Avaliação Clínica

Os animais dos grupos controle apresentaram boa evolução clínica durante todo o experimento. Os animais dos grupos diabéticos apresentaram evolução clínica compatível com a forma grave da doença, caracterizada por queda progressiva do estado geral, irritabilidade e dor à manipulação, alteração da pelagem, aumento da circunferência abdominal, episódios de infecção e de infestação, perda do hábito de fazer o "ritual" de limpeza, perda de peso, ingestão aumentada de água e ração, e aumento da diurese.

A evolução clínica do peso, da ingestão hídrica (ING.HI.), da ingestão alimentar (ING.AL.) e da diurese, assim como as médias dos valores da glicemia de jejum e glicose urinária (GLIC. UR.) estão exemplificadas nas tabelas 1 e 2.

Avaliação Morfológica

- Exame Histológico

Observou-se à microscopia óptica que o epitélio pigmentar consistia de uma camada uniestratificada de células, dispostas paralelamente à esclera, contendo pigmento melânico que confere ao citoplasma coloração acastanhada em hematoxilina-eosina (HE). Não foram detectados diferenças entre os grupos controle e diabético por este exame.

- Exame Ultraestrutural

Grupo Controle de 1 Mês:

Observou-se que as células do epitélio pigmentar tinham formato retangular, contendo núcleo ovóide grande e central (Figura 1a). A cromatina nuclear era mais condensada próximo à carioteca, evidenciando-se, em algumas células, nucléolo.

A porção basal das células repousava sobre a membrana basal do epitélio pigmentar, que fazia parte da membrana de Bruch. Ela era retilínea e não acompanhava as invaginações da membrana plasmática (Figura 1a-c).

A membrana plasmática, na porção basal da célula, apresentava inúmeras invaginações em "dedo de luva" que se aprofundavam no citoplasma (Figura 1a-c).

Na face apical da célula existiam projeções citoplasmáticas, também chamadas de processos apicais, que envolviam o segmento externo dos fotorreceptores (Figura 1a, b, e). No citoplasma adjacente ao início destas projeções notou-se a presença de uma faixa escura e densa, formada por microfilamentos, que é a barreira terminal (Figura 1b). Observou-se, na região apical, a presença de vesículas pinocitóticas cobertas (Figura 1d).

Nas margens laterais, as membranas plasmáticas apresentavam interdigitações discretas e desmossomos que uniam as células de modo contínuo da base até o ápice da célula, onde existia junção íntima (Figura 1e).

No citoplasma notou-se abundância de organelas, principalmente de retículo endosplasmático liso, distribuídos homogeneamente na porção basal, se estendendo até os processos apicais. Também o retículo endoplasmático rugoso, muito escasso, e os ribossomos, apresentaram distribuição homogênea (Figura 1b-d). As mitocôndrias eram numerosas, com formato ovóide ou alongado, contendo cristas tubulares. Localizaram-se, predominantemente, próximo à base celular e ao longo das paredes laterais da célula (Figura 1a-c, e). O complexo de Golgi apareceu com freqüência na porção perinuclear (figura 1b-d).

Os grânulos de pigmentos de tamanho e forma variáveis concentraram-se na porção apical da célula (Figura 1a, b, e). Seu conteúdo era denso e homogêneo (Figura 1a, b, d, e).

Evidenciou-se, também, a presença de inúmeros corpos densos, de conteúdo heterogêneo, alguns contendo figuras de mielina (Figura 1a). Raramente foram observadas gotas lipídicas, bem como corpos multivesiculares.

Grupo Controle de 12 Meses:

Os ratos deste grupo não apresentaram diferenças em relação aos animais do grupo controle de 1 mês, no tocante ao formato das células, do núcleo e das organelas citoplasmáticas (Figura 2a-e).

As invaginações basais eram pronunciadas e mais profundas no citoplasma, na maioria dos campos examinados (Figura 2c).

A membrana de Bruch mostrou-se levemente espessada, de modo uniforme, nestes animais (Figura 2a, b, e).

Os grânulos de pigmento e os corpos densos eram mais numerosos, mantendo a distribuição preferencial no ápice da célula (Figura 2a, b, d). A presença de gotas lipídicas foi marcante nestes animais (Figura 2b, c).

Grupo Diabético de 1 Mês:

Neste grupo as invaginações basais da membrana plasmática se mostraram levemente alargadas e bem pronunciadas, apresentando áreas focais de proliferação (Figura 3b).

A membrana de Bruch apresentou-se com áreas de espessamento focal bem evidentes, fazendo protrusão para dentro da coróide, em alguns campos (Figura 3a).

Não observou-se mudança no padrão de adesão intercelular (Figura 3e). A barreira terminal foi observada com menor freqüência (Figura 3a). Microfilamentos em feixe foram observados dentro do citoplasma em muitos animais (Figura 3d).

Os grânulos de pigmento e os corpos densos eram bem numerosos e se agrupavam tanto no ápice celular (Figura 3c, f), como também na altura do núcleo e porção basal da célula (Figura 3a, c). As gotas lipídicas foram encontradas com freqüência (Figura 3a, c, e). Detectou-se vacúolos de tamanho e conteúdo variáveis, concentrados no citoplasma apical das células (Figura 3f). Os corpos multivesiculares foram vistos com freqüência (Figura 3a).

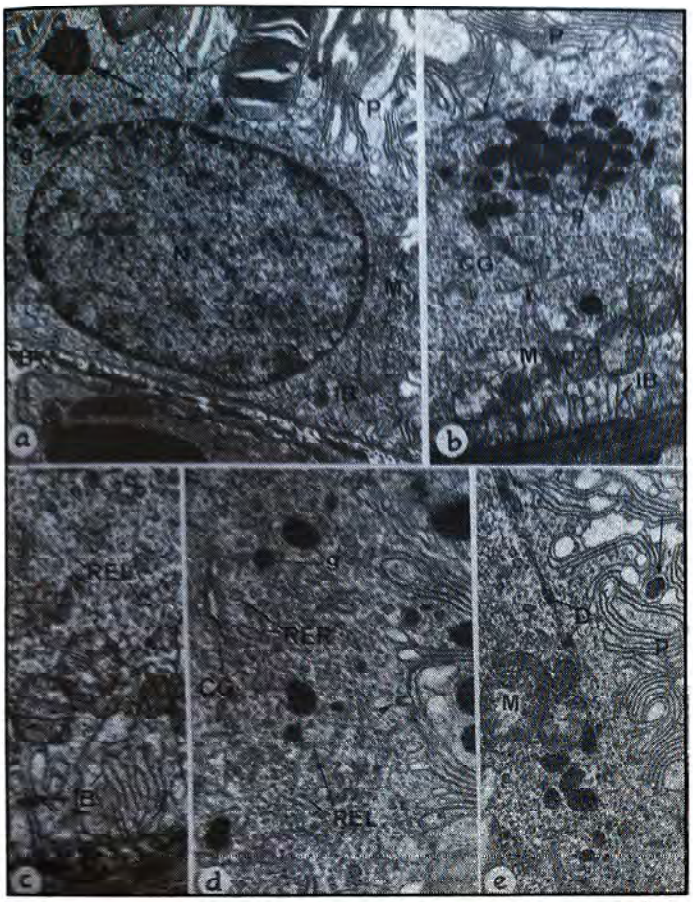


Figura 1 - Epitélio pigmentar da retina de rato normal do grupo controle de 1 mês (GC1).
a) - Núcleo (N) com cromatina condensada próximo à carioteca. Na porção basal da célula, membrana plasmática emitindo invaginações (IB), mais escassas na região subjacente ao núcleo; Mitocôndrias (M); Grânulos de pigmento (g) e corpos densos (seta reta), no ápice celular; Processos apicais (P) e fotorreceptores (F); Capilar (C). X 13.000.
b) - Invaginações basais (IB); Mitocôndrias (M) com cristas tubulares; Complexo de Golgi (CG); Grânulos de pigmento (g); Barreira terminal (seta); Processos apicais (P); feixes de microfilamentos (ponta de seta). X 23.100.
c) - Detalhe da região basal da célula, com suas invaginações (IB); Membrana de Bruch (B); Retículo endoplasmático liso (REL). X 27.500.
d) - Detalhe da porção apical da célula. Vesículas pinocitóticas cobertas (ponta de seta); Complexo de Golgi (CG); Retículo endoplasmático rugoso (RER); Retículo endoplasmático liso (REL); Grânulos de pigmento (g). X 26.400.
e) - Detalhe da região apical da célula. Desmossomos (D); Projeções apicais (P); Mitocôndrias (M); Corpos densos (seta reta); Notar grânulos de pigmento. X 21.500.

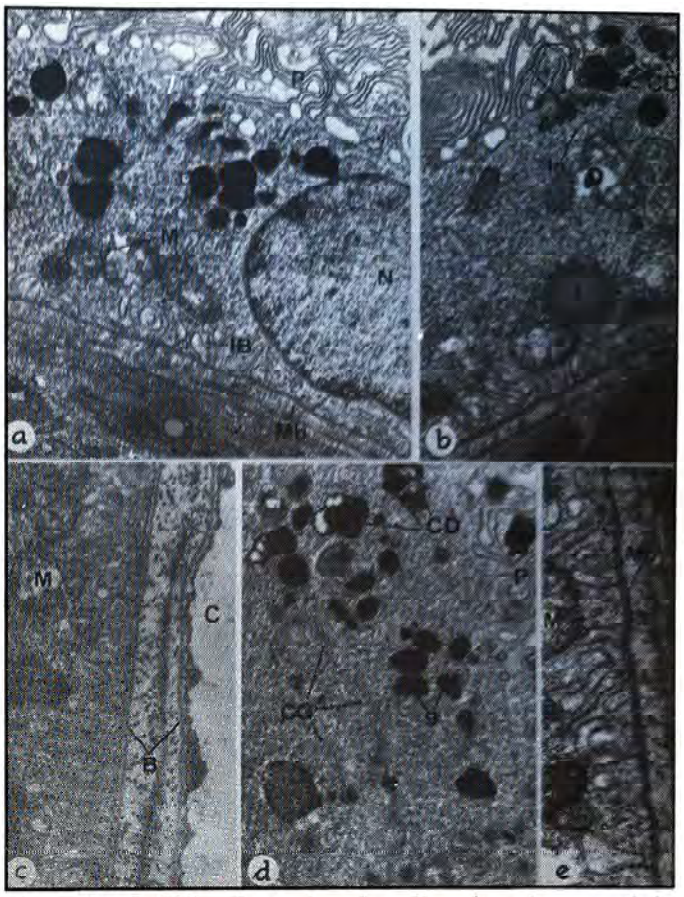


Figura 2 - Epitélio pigmentar da retina de rato normal do grupo controle de 12 meses (GC12).
a) - Espessamento discreto da membrana basal (MB) e demais camadas da membrana de Bruch. Invaginações basais(IB); Mitocôndrias (M): Núcleo (N); Acúmulo de corpos densos e grânulos de pigmento na região apical; Processos apicais (P). X 18.200.
b) - Região de junção entre duas células pigmentares com junção íntima (seta reta), junções aderentes (A) e interdigitações (In). Corpos densos (CD); Gota lipídica (L). X 19.800.
c) - Base celular mostrando espessamento da membrana de Bruch (B). Notar as invaginações basais mais evidentes e profundas no citoplasma. Mitocôndrias (M); Capilar (C). X 18.200.
d) - Porção apical da célula com acúmulo de grânulos de pigmentos (g) e corpos densos (CD). Complexos de Golgi (CG). X 18.150.
e) - Detalhe da porção basal da célula, mostrando o espessamento da membrana basal (Mb); Mitocôndrias (M). X 27.500.

Grupo Diabético de 12 Meses:

O formato celular manteve-se inalterado. O núcleo apresentou inúmeros grumos de heterocromatina, não somente próximo à carioteca (Figura 4a).

Observou-se invaginações basais dilatadas, porém mais achatadas (Figura 4a, c, d). Em alguns campos notou-se escassez das invaginações (Figura 4d).

A membrana de Bruch mostrou-se difusamente espessada com áreas de grande protrusão para a coróide (Figura 4a, c, d). Evidenciou-se aumento na quantidade de fibrilas colágenas e um grande desarranjo na sua orientação (Figura 4c).

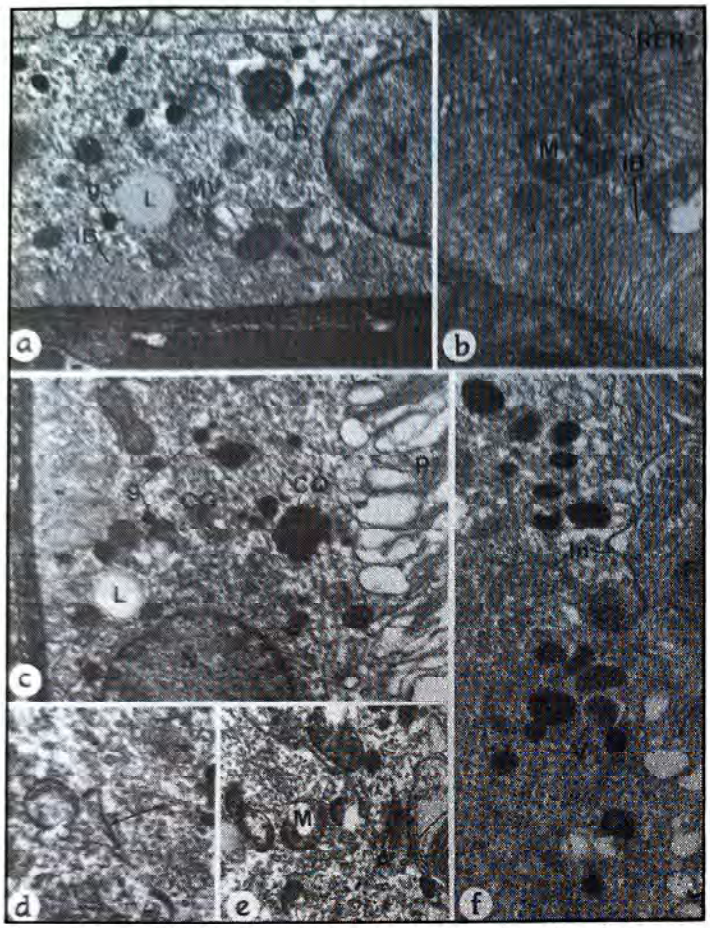


Figura 3 - Epitélio pigmentar da retina de rato do grupo diabético de 1 mês (GD1).
a) - Aspecto geral da célula. Espessamento da membrana de Bruch, fazendo protrusão para dentro da coróide (seta reta); Invaginações basais (IB); Processos apicais (P); Barreira terminal (seta curva); Grânulos de pigmento (g) espalhados pelo citoplasma; Corpos densos (CD); Gota lipídica (L); Provável corpo multivesicular (MV); Núcleo (N). X 16.500.
b) - Detalhe da região basal da célula. rea de proliferação das invaginações basais (IB) que se aprofundam no citoplasma; Mitocôndrias (M); Retículo endoplasmático rugoso (RER). X 23.100.
c) - Núcleo (N); Gota lipídica (L); Grânulos de pigmento (g) e corpos densos (CD); Complexo de Golgi (CG); Processos apicais (P); Notar membrana de Bruch espessada. X 16.500.
d) - Detalhe do citoplasma mostrando feixes de microfilamentos (seta reta) X 23.100.
e) - rea de junção entre duas células. Junção aderente (A) integra. 16.500.
f) - Detalhe da região apical da célula. Fotorreceptor (F); abundância em grânulos de pigmento e corpos densos; Vacúolos com conteúdo heterogêneo (V); Interdigitações da membrana plasmática (In). X 24.800.

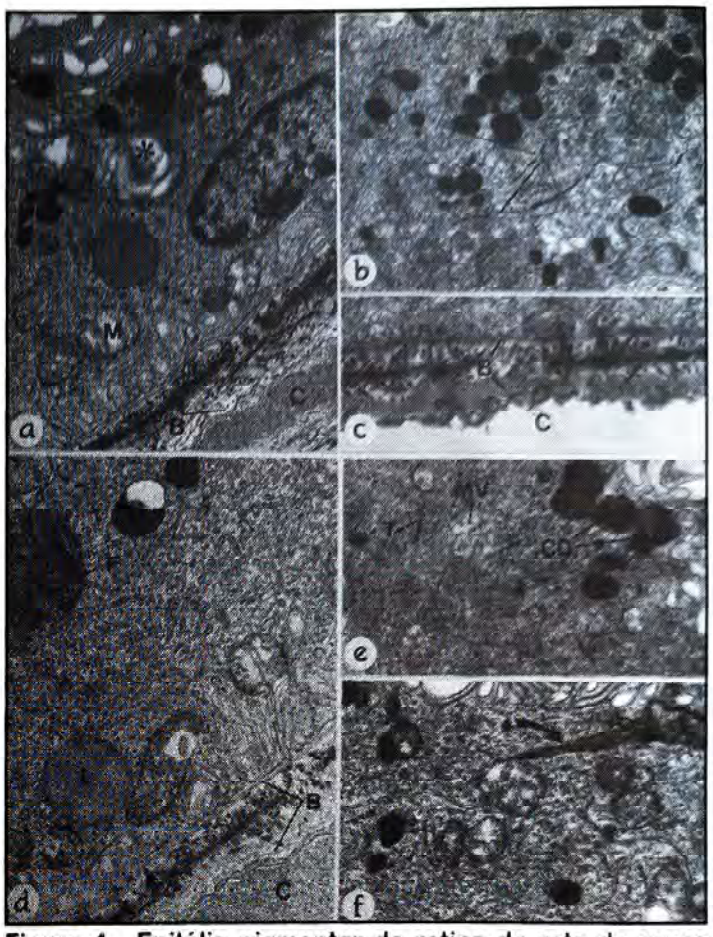


Figura 4 - Epitélio pigmentar da retina de rato do grupo diabético de 12 meses (GD12).
a: - Núcleo (N) com condensação irregular da cromatina ; Membrana de Bruch (B) muito espessada; invaginações basais mais rasas; Grânulos de pigmento e corpos densos com figuras de mielina (*); Gotas lipídicas (L); Mitocôndrias (M). X 16.500.
b: - Feixes de microfilamentos (f) dispersos no citoplasma; grânulos de pigmento e corpos densos; Processos apicais desorganizados (P). X 16.500.
c: - Detalhe da membrana de Bruch (B) mostrando grande espessamento e aumento de fibrilas colágenas; Capilar (C). X 19.800.
d: - Membrana de Bruch (B); Invaginações basais mais escasssas; Gota lipídica (L); Fotorreceptor (F) englobado no citoplasma. X 23.100.
e: - Região apical da célula com corpos densos (CD); Corpo multivesicular (MV); Microfilamentos (f). X 19.800.
f: - Área de junção entre duas células mostrando junção íntima (seta reta); Junção aderente (A) com os microfilamentos da barreira terminal (seta curva). X 23.100.

Na face apical das células, observou-se vesículas pinocitóticas com menor freqüência (Figura 4a, b, f). As projeções apicais, em algumas áreas focais, mostraram-se desorganizadas, alargadas e rasas (Figura 4b). A presença de microfilamentos em feixe no citoplasma foi freqüentemente observada (Figura 4b, e). O padrão de adesão intercelular se manteve neste grupo (Figura 4f).

A grande quantidade de grânulos de pigmento e também de corpos densos chamou atenção nestes animais, encontrando-se dispersos por toda a célula (Figura 4a, b, e). Em algu-

mas células observou-se pedaços de fotorreceptores englobados no citoplasma (Figura 4d). As figuras de mielina (Figura 4a) e os corpos multivesiculares (Figura 4e) foram vistos com freqüência. As gotas lipídicas eram numerosas e estavam presentes em quase todos os campos examinados (Figura 4a, d).

Exame Morfométrico

As tabelas 3, 4 e 5 mostram as médias dos valores e análise estatística por grupo, referentes às seguintes variáveis: LC/LB, $(LC/LB)^2$, densidade superficial (Sv), área referencial da célula (AR) (teste *Grid*), comprimento das invaginações (CI), área das invaginações (AI) e área do polígono (AP) (Mini-Mop).

DISCUSSÃO

A observação dos animais foi feita em dois períodos diferentes. Nos grupos GC1 e GD1, os ratos foram sacrificados um mês após a indução do diabetes com o intuito de serem analisadas as lesões iniciais no epitélio pigmentar. Alguns trabalhos afirmavam que o rato manifesta as lesões retinianas somente após 2 meses de diabetes[1,41]. Mais recentemente Caldwell *et al.* (1987)[10] encontraram alterações na retina de ratos diabéti-

Tabela 1 - Média, desvio-padrão e resultado do teste de comparação de médias das variáveis clínicas e bioquímicas dos quatro grupos experimentais no momento um (M_1) da avaliação.

VARIÁVEL	GRUPOS				RESULTADO DO TESTE ESTATÍSTICO (NÍVEL DESCRITIVO)	C V%
	GC1	GD1	GC12	GD12		
PESO (g)	373,00 ±32,71	230,00 ±32,59	338,80 ±56,88	261,80 ±47,49	11,53 (p<0,01)	14,50
(1)ING.HL	50,60 ±2,60	109,20 ±28,45	39,00 ±18,62	111,40 ±55,62	6,82 (p<0,01)	42,06
(2)ING.AL.	23,00 ±11,51	37,00 ±9,74	26,40 ±11,39	25,60 ±2,60	2,09 (p>0,05)	34,07
DIURESE (ml/24h)	10,40 ±6,65	75,20 ±24,13	8,80 ±5,31	70,80 ±37,00	13,27 (p<0,01)	54,47
GLICEMIA (mg%)	120,00 ±21,31	403,60 ±119,84	107,20 ±9,83	363,00 ±81,24	22,82. (p<0,01)	29,51
(3)GLIC.UR.	14,60 ±9,68	4573,40 ±686,41	21,60 ±22,28	6193,60 ±2313,22	34,46 (p<0,01)	44,67

(1) Ingestão hídrica (ml/24h); (2) Ingestão alimentar (g/24h); (3) Glicose urinária (mg%)

Tabela 2 - Média, desvio-padrão e resultado do teste de comparação de médias das variáveis clínicas e bioquímicas dos grupos experimentais no momento dois (M_2) da avaliação.

VARIÁVEL	GRUPOS		RESULTADO DO TESTE ESTATÍSTICO (NÍVEL DESCRITIVO)	C V%
	GC12	GD12		
PESO (g)	399,00 ±50,44	229,60 ±25,36	45,01 (p<0,01)	12,70
(1)ING.HI.	40,00 ±18,11	77,00 ±31,55	5,17 (0,05<p<0,10)	43,98
(2)ING.AL.	19,20 ±10,75	18,80 ±3,34	0,01 (p>0,05)	41,92
DIURESE (ml/24h)	14,60 ±11,05	53,60 ±17,84	17,26 (p<0,01)	43,52
GLICEMIA (mg%)	110,20 ±36,91	360,00 ±83,65	37,31 (p<0,01)	27,50
(3)GLIC.UR.	11,00 ±12,44	4159,80 ±2087,73	19,74 (p<0,01)	70,79

(1) Ingestão hídrica (ml/24h); (2) Ingestão alimentar (g/24h); (3) Glicose urinária (mg%)

cos três semanas após a indução. Grimes *et al.* (1984)[33], examinando o epitélio pigmentar de ratos, encontraram lesões decorrentes do diabetes com 3 a 5 semanas de doença.

Os grupos GC12 e GD12 foram sacrificados após 12 meses, tempo este demonstrado na literatura como suficiente para produzir alterações crônicas significativas secundárias ao diabetes produzido experimentalmente[8,49]. Por outro lado, a expectativa de vida do rato é de 3 anos ou menos e quando eles se tornam diabéticos fica difícil mantê-los vivos por mais de um ano e meio[30].

O diabetes experimental pode ser provocado por vários métodos. Dentre eles, os que produzem diabetes por indução química têm sido empregados com maior freqüência para o estudo da retinopatia diabética. As drogas mais utilizadas para este fim são a aloxana e a estreptozotocina, que têm efeito tóxico sobre as células beta-pancreáticas, causando insuficiência insulínica permanente[46].

A aloxana é um derivado do ácido úrico e encontra-se, em geral, na forma de mono-hidrato de aloxana. Foi descoberta por Dunn *et al.* (1943)[26] que, durante estudo sobre os efeitos do ácido úrico em rins de coelhos, observaram que a mesma causava destruição das células beta pancreáticas.

Os mecanismos pelos quais ela exerce o seu efeito citotóxico não é conhecido. Sabe-se, porém, que interage com grupos sulfidrilas (SH)

Tabela 3 - Média e desvio-padrão das variáveis morfométricas estudadas e resultado estatístico da comparação dos grupos experimentais.

VARIÁVEL	GRUPOS				RESULTADO DO TESTE ESTATÍSTICO (NÍVEL DESCRITIVO)	C.V%
	GC1	GD1	GC12	GD12		
(1)L_C/L_B	77,07±18,05	105,20±19,45	105,68±27,46	109,21±6,91	F=2,96(0,05<p<0,10)	19,54%
(2)$(L_C/L_B)^2$	6607,23±2700,57	11535,68±4407,62	11897,16±5754,29	12102,80±1504,92	F=2,23(p>0,05)	37,40%
(3)S_V	23,10±5,71	28,60±7,74	24,71±3,09	28,62±4,53	F=1,28(p>0,05)	21,08%
(4)AR	20,98±2,40	23,41±4,52	26,57±6,30	23,60±3,02	F=1,40(p>0,05)	18,13%
(5)CI	22,25±5,47	31,02±6,25	28,87±11,05	27,81±5,47	F=1,27(p>0,05)	27,03%
(6)AI	1,07±0,22	1,67±0,24	1,50±0,54	1,37±0,25	F=2,78(0,05<p<0,10)	24,29%
(7)AP	20,66±2,74	22,77±4,48	25,57±5,75	22,83±3,11	F=1,16 (p>0,05)	18,25%

(1) Comprimento da membrana plasmática basal por unidade de comprimento da membrana de Bruch; (2) Área da membrana plasmática basal por unidade de área da membrana de Bruch; (3) Densidade superficial da membrana basal (mm^2/mm^3); (4) Área referencial da célula (mm^2); (5) Comprimento das invaginações (mm); (6) Área das invaginações (mm^2); (7) Área do polígono (mm^2)

Tabela 4 - Resultado do teste estatístico da comparação entre os grupos experimentais em cada uma das variáveis morfométricas estudadas.

COMPARAÇÃO DE INTERESSE	VARIÁVEL						
	L_C/L_B(1)	$(L_C/L_B)^2$(2)	S_V(3)	AR(4)	AI(5)	CI(6)	AP(7)
GC1 vs GD1	0,05<p<0,10	NS	NS	NS	0,05<p<0,10	NS	NS
GC12 vs GD12	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
GD1 vs GD12	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

(1) Comprimento da membrana plasmática basal por unidade de comprimento da membrana de Bruch; (2) Área da membrana plasmática basal por unidade de área da membrana de Bruch; (3) Densidade superficial da membrana basal; (4) Área referencial da célula; (5) Área das invaginações; (6) Comprimento das invaginações; (7) Área do polígono

e que estes são parte importante da sua toxicidade[16].

A evidência dos danos causados pela aloxana começa 2 a 5 minutos após sua administração e, com uma hora, são observadas lesões estruturais irreversíveis nas células beta[51]. Uma dose única, intraperitoneal ou intravenosa, preferencialmente em jejum, é capaz de induzir diabetes experimental em ratos. Estes animais podem ser mantidos com diabetes por um a dois anos[64].

A aloxana administrada por via intravenosa, na dose de 42 mg/Kg de peso corporal,

Tabela 5 - Coeficiente de Correlação Linear de Pearson conforme grupo experimental estudado e total das observações.

ASSOCIAÇÃO	GRUPO				TOTAL
	GC1	GD1	GC12	GD12	
$^{(1)}L_C/L_B$ vs $^{(2)}CI$	0,93 ($p < 0,05$)	0,95 ($p < 0,05$)	0,98 ($p < 0,01$)	0,72 ($p > 0,05$)	0,90 ($p < 0,01$)
$^{(3)}(L_C/L_B)^2$ vs $^{(4)}AI$	0,78($0,05<p<0,10$)	0,72 ($p > 0,05$)	0,99 ($p < 0,01$)	0,20 ($p > 0,05$)	0,82 ($p < 0,05$)
$^{(5)}AR$ vs $^{(6)}AP$	0,99 ($p < 0,01$)	0,99 ($p < 0,01$)	0,99 ($p < 0,01$)	0,98 ($p < 0,01$)	0,99 ($p < 0,01$)

(1) Comprimento da membrana plasmática basal por unidade de comprimento da membrana de Bruch; (2) Comprimento das invaginações; (3) Área da membrana plasmática basal por unidade de área da membrana de Bruch; (4) Área das invaginações; (5) Área referencial da célula; (6) Área do polígono

produziu em nossos animais diabetes importante, com desenvolvimento de alterações clínicas e laboratoriais bem definidas.

A resposta à administração é variável. Notou-se que alguns ratos que receberam a droga não desenvolveram a doença. A intensidade do diabetes também variou em cada animal, tendo sido descartados aqueles que não alcançaram os parâmetros estabelecidos neste estudo.

Com relação aos parâmetros utilizados para acompanhar a evolução clínica dos animais, notou-se que os ratos dos grupos diabéticos apresentaram, durante o experimento, valores médios sempre inferiores aos dos grupos controle (Tabelas 1 e 2). A perda de peso em animais diabéticos foi resultante do aumento do catabolismo protéico e tem sido relatada em trabalhos semelhantes[49,54].

A respeito da ingestão hídrica, notou-se que os animais dos grupos diabéticos apresentaram valores médios mais altos do que os animais dos grupos controle em todos os tempos do experimento. Isto pode ser explicado pelo fato destes animais apresentarem um desequilíbrio osmótico devido à hiperglicemia, que leva à desidratação intracelular e estímulo dos osmorreceptores cerebrais, desencadeando sede intensa[17].

A ingestão alimentar apresentou valores médios maiores nos animais dos grupos diabéticos do que nos animais dos grupos controle durante todos os tempos do experimento. Apesar disto, esta diferença não foi significativa (Tabelas 1 e 2).

Os valores médios de diurese foram evidentemente maiores nos ratos diabéticos que nos controles em todo o experimento. A poliúria é uma das características do estado hiperglicêmico e é decorrente da elevada concentração de glicose no filtrado glomerular que excede à capacidade das células tubulares em reabsorvê-la[5].

Os resultados das médias dos parâmetros bioquímicos (glicemia de jejum e glicose urinária) e dos testes de glicosúria e cetonúria refletiram o padrão esperado para ratos diabéticos e ratos normais. O estudo clínico laboratorial dos animais foi importante para a caracterização dos grupos experimentais ao longo do experimento.

Exame Estrutural e Ultraestrutural:

O epitélio pigmentar dos animais do grupo GC1 apresentou características ultraestruturais semelhantes ao descrito para ratos normais e sadios[22]. No grupo GC12, as invaginações da membrana plasmática basal mostraram-se mais

profundas e evidentes que no grupo GC1. Um estudo de Katz e Robison (1985)[38] com ratos revelou que no processo de envelhecimento a extensão da membrana basal do epitélio pigmentar aumenta, sua distribuição fica irregular e a profundidade média das invaginações cresce.

No grupo GD1, as mudanças no padrão das invaginações basais foram notórias, porém setoriais. Em alguns campos, elas aumentaram em número e tamanho, tornando-se mais profundas e dilatadas que no grupo controle. Na literatura, muitos autores, trabalhando com ratos diabéticos, já observaram alterações semelhantes. Assim, Kirber *et al.* (1980)[39] encontraram aumento da extensão das invaginações em ratos com um mês de diabetes, induzido por estreptozotocina. Grimes & Laties (1980)[32], usando a mesma droga para induzir o diabetes, relataram proliferação focal e progressiva das invaginações após cinco semanas da indução. Em um estudo mais recente, Grimes *et al.* (1984)[33] confirmaram seus achados e excluíram a possibilidade das alterações encontradas em seu primeiro estudo serem decorrentes do efeito tóxico da estreptozotocina. Segundo estes autores, o aumento das invaginações basais poderia indicar um incremento na função de transporte das células do epitélio pigmentar.

O grupo GD12 comportou-se diferentemente tanto em relação ao seu grupo controle de 12 meses (GC12), como em relação ao grupo diabético de 1 mês (GD1). As invaginações basais eram dilatadas, porém rasas, havendo regiões onde elas eram escassas, entremeadas por áreas planas. O caráter focal das alterações se manteve neste grupo. A variabilidade regional também tem sido descrita nos vasos da coriocapilar e da retina em doenças microvasculares[3], inclusive no diabetes[7]. A diminuição das invaginações basais, bem como a sua dilatação, parecem estar relacionadas ao tempo de evolução do diabetes. Grimes *et al.* (1984)[33] observaram que os animais diabéticos há seis meses apresentavam menor proliferação das invaginações que os que tinham apenas um mês de evolução da doença. Vinores *et al.* (1988)[57] relataram dilatação das invaginações basais em ratos diabéticos, principalmente naqueles com mais de sete meses de doença, relacionando-a com o tempo de evolução e sugerindo que esta alteração pode indicar mudança no citoesqueleto das células do epitélio pigmentar. Acredita-se que a diminuição da superfície da membrana plasmática basal nos animais com longa duração do diabetes possivelmente prejudica as trocas entre o epitélio pigmentar e a coriocapilar.

Observou-se espessamento uniforme da membrana de Bruch nos animais do grupo GC12. Segundo Mishima *et al.* (1978)[45], no processo de senescência, a membrana de Bruch acumula numerosas fibrilas colágenas, estruturas tubulares e vesiculares, que aumentam a sua espessura. Nos grupos diabéticos, a membrana basal mostrou-se mais espessada ainda, especialmente no grupo GD12. No grupo GD1, a membrana de Bruch apresentou-se focalmente espessada, enquanto que no grupo GD12 este espessamento foi difuso, chamando atenção a quantidade de fibrilas colágenas existentes. A condensação de colágeno não é comum nos ratos normais, mesmo nos idosos. Segundo Vinores *et al.* (1988)[57], ela é decorrente do estado diabético crônico. A desorganização da arquitetura e o espessamento da membrana de Bruch, inclusive da membrana basal do epitélio pigmentar, agrava muito a dificuldade na passagem de substâncias da coróide para as células do epitélio pigmentar, podendo no diabetes de longa duração contribuir para a descompesação destas.

Nas faces laterais apicais da célula do epitélio pigmentar há junções íntimas que exercem importante papel na manutenção da integridade da barreira hemato-retiniana. Em nosso estudo, não foram encontradas alterações no padrão de adesão intercelular, apesar de não terem sido utilizados traçadores para evidenciar a integridade destas junções. Na literatura existe consenso de que a barreira hemato-retiniana se altera muito precocemente no diabetes, precedendo a retinopatia clinicamente detectável[20,40,59]. O epitélio pigmentar é apontado como o local preferencial de quebra da barreira, sugerindo-se que o defeito seja focal, envolvendo a permeabilidade da membrana plasmática e não as junções íntimas[4,9,58].

No ápice das células do epitélio pigmentar existem projeções citoplasmáticas que envolvem os fotorreceptores. Nos animais do grupo GD12, notou-se, em alguns campos, desorganização e alargamento destas microvilosidades. Poucos trabalhos enfocam estas estruturas da célula do epitélio pigmentar, apesar de sua importância na função de transporte e fagocitose. Grimes *et al.* (1984)[33] interrogam se os processos apicais não estariam alterados no diabetes assim como as invaginações basais.

Nas organelas citoplasmáticas, observou-se que as mitocôndrias distribuem-se preferencialmente na base celular e próximas às margens laterais da célula. Nos animais do grupo GD1 elas foram observadas com facilidade, dando a impressão de estarem em maior número, apesar de não ter sido feito exame morfométrico para comprovar este aumento, que já foi relatado anteriormente em ratos diabéticos, inclusive constatando-se aumento da atividade citocromo-oxidase[8]. O epitélio pigmentar retiniano gasta muita energia por sua intensa atividade metabólica. As mitocôndrias fazem parte das baterias intracelulares de produção energética e as alterações observadas nos ratos diabéticos podem sugerir aumento da atividade metabólica do epitélio pigmentar na descompensação diabética.

O retículo endoplasmático liso é exuberante nas células do epitélio pigmentar de ratos. Não foi observada alteração destas estruturas. Tso *et al.* (1980)[55] descreveram várias lesões do epitélio pigmentar de ratos diabéticos por estreptozotocina que denominaram epiteliopatia diabética. Uma destas alterações foi a dilatação do retículo endoplasmático liso. Blair *et al.* (1984)[4] referem também este achado em seu estudo com ratos diabéticos espontâneos.

Duas alterações interessantes encontradas nas células dos animais do grupo GD1 e GD12 foram a presença de microfilamentos em feixe, distribuídos pelo citoplasma, e a não observação da barreira terminal na maioria dos campos examinados. Os microfilamentos são constituídos por unidades protéicas. Participam da fagocitose, do movimento dos lisossomos, fluxo axônico, movimento de pigmentos, além de todos os fenômenos de endocitose, exocitose e síntese[42]. A barreira terminal faz parte do arcabouço de sustentação da célula. Estariam estes achados relacionados à maior atividade celular no diabetes? Haveria alteração do metabolismo protéico? Haveria um dessaranjo na estrutura do citoesqueleto? Estas são perguntas que deverão ser respondidas por estudos posteriores.

Nos animais normais dos grupos controles, foram observados no ápice das células, grânulos de pigmentos e corpos densos, mais numerosos no grupo GC12. Nos grupos diabéticos foi encontrada quantidade maior destas estruturas, que não se mantiveram somente na parte apical da célula mas distribuíram-se por todo o citoplasma, até a porção basal. No homem, a melanina é contida dentro de grânulos de pigmento também chamados melanócitos. Todavia, ao contrário dos melanossomos da úvea e dos melanócitos da pele que apresentam evidências de síntese contínua de melanina, os grânulos de pigmento do epitélio pigmentar são sintetizados intra-útero, adquirindo maturidade precocemente, e se tornam estruturas imutáveis no citoplasma das células[28]. O que acontece nos animais idosos é o acúmulo progressivo durante a vida de lipofuccina e substâncias resultantes da fagocitose e digestão de discos dos fotorreceptores, dentro de grânulos de lipofuccina e corpos densos[28,63]. O nítido aumento destas estruturas nos animais diabéticos resultaria da aceleração do processo degenerativo das organelas citoplasmáticas e dos fotorreceptores, que acontece com a evolução da doença[57].

As gotas lipídicas foram notadas nos animais do grupo GC12, provavelmente em virtude do processo de envelhecimento das células[50]. Nos animais diabéticos, a freqüência de aparecimento de lipídeos aumentou, o que poderia indicar alteração do metabolismo celular[43]. Ainda no citoplasma, notou-se a presença de corpos multivesiculares e vacúolos digestivos com freqüência nos grupos diabéticos. Estes achados foram relatados também por Vinores *et al.* (1988)[57], atribuindo-os à fagocitose defeituosa decorrente do processo degenerativo do diabetes.

Diante destes resultados, constatou-se que os animais mais velhos (GC12) apresenta-

ram alterações morfológicas devidas ao processo de senescência. Nos animais diabéticos, encontrou-se alterações precocemente, que progrediram com o tempo em intensidade e gravidade e somaram-se, no grupo GD12, às alterações senis.

Sugere-se que estudos adicionais são necessários para a elucidação do envolvimento do epitélio pigmentar no desenvolvimento da retinopatia diabética.

Exame Morfométrico:

O exame morfométrico foi realizado neste trabalho por meio de dois métodos distintos: o teste *Grid* de linhas paralelas e o aparelho Mini-Mop.

O teste *Grid* é um método com princípio estereológico para medidas de estruturas sólidas. Este teste deriva dos estudos feitos por Thomson em 1930 e por Glagolev em Moscou, em 1933, para estimar a densidade volumétrica em análises microscópicas quantitativas com aplicação em geologia. Foi Chalkley, no entanto, em 1943, quem propôs inicialmente a aplicação em biologia, como um método para análise morfológica quantitativa[61]. Este método foi aperfeiçoado posteriormente por Sitte (1965)[52] e Weibel (1967)[60], podendo ser utilizado para medidas morfológicas em epitélio pigmentar da retina, como nos trabalhos de Grimes & Laties (1980)[32], Grimes *et al.* (1984)[33] e Caldwell & Slapnick (1989)[6]. Ressalta-se a facilidade de execução do teste, sem necessidade de aparelhos sofisticados e o fato de ser praticamente isento de custos.

O Mini-Mop é um aparelho computadorizado de elevado custo, que se presta com perfeição para medidas em geral, especialmente morfometria em microfotografias. É um método em que os requisitos precisão e exatidão, no conceito de Germek (1980)[31], são muito elevados. Apesar de sofisticado, é de fácil manuseio e vem sendo utilizado em trabalhos morfométricos na literatura, inclusive em nossa instituição[9,21,37,49].

O elevado poder de resolução do microscópio eletrônico permitiu estudar as invaginações basais da membrana plasmática do epitélio pigmentar, com o propósito de verificar se existe variação na sua ultraestrutura em duas fases da evolução do diabetes.

O teste *Grid* forneceu resultados das seguintes variáveis: comprimento da membrana plasmática basal por unidade de comprimento da membrana de Bruch (L_C/L_B), área da membrana plasmática basal por unidade da membrana de Bruch $(L_C/L_B)^2$, densidade superficial da membrana plasmática basal da célula do epitélio pigmentar (Sv) e área referencial da célula (AR). A densidade superficial da membrana basal expressa o raio da área superficial da membrana plasmática basal pelo volume da célula.

Em relação à variável L_C/L_B, notou-se que os valores médios foram mais elevados nos grupos GD1, GC12 e GD12 que em GC1, tendo ocorrido o mesmo em relação à variável $(L_C/L_B)^2$ (Tabela 1). Apesar do teste estatístico não ter mostrado diferença significativa nas comparações de interesse GC1 com GD1, GC12 com GD12 e GD1 com GD12 (Tabela 2), houve tendência à diferença para a variável LC/LB na comparação entre os grupos GC1 e GD1 (0,05,10). Os trabalhos de GRIMES & LATIES (1980)[32] e Grimes *et al.* (1984)[33] mostraram aumento significativo no comprimento (L_C/L_B) e área $(L_C/L_B)^2$ das invaginações em ratos estreptozotocínicos e aloxânicos com 5 semanas de diabetes.

Em relação à variável Sv, notou-se que a densidade superficial da membrana plasmática basal da célula do epitélio pigmentar foi, em valores absolutos, maior nos grupos diabéticos que nos controles. Esta diferença, porém, não foi estatisticamente significativa [(F=1,28 (p>0,05)]; tampouco houve diferença significativa na variável área referencial da célula nas comparações de interesse (Tabelas 1 e 2).

As variáveis estudadas pelo Mini-Mop foram: comprimento das invaginações (CI), área das invaginações (AI) e área do polígono (AP).

Os valores absolutos dos parâmetros CI, AI e AP foram menores no grupo GC1 que nos demais grupos, (Tabela 1) tendo havido, porém, tendência à diferença para a área das invagi-

nações (AI) na comparação entre os grupos GC1 e GD1 ($0,05<p<0,10$).

Apesar de não se ter conseguido mostrar diferenças morfométricas entre os grupos diabéticos e os grupos controles, encontrou-se diferenças ultraestruturais importantes não só nas invaginações basais como nas demais estruturas da célula do epitélio pigmentar entre estes grupos. Segundo Caldwell & Fitzgerald (1991)[7], o caráter focal das lesões encontradas nos animais diabéticos, aliado ao fato de que estudos ultraestruturais são feitos por meio da análise de porções muito pequenas de tecido, faz com que seja difícil em estudos morfométricos mostrar diferenças significativas entre grupos diabéticos e controles.

São escassos trabalhos semelhantes a este, relativos à morfometria das invaginações da membrana plasmática basal do epitélio pigmentar, a não ser os já referidos de Grimes & Laties (1980)[32] e Grimes *et al.*, (1984)[33]. Caldwell *et al.* (1987)[10] estudaram morfometricamente as partículas internas da membrana plasmática basal do epitélio pigmentar de ratos estreptozotocínicos, sem terem feito, contudo, morfometria das invaginações. Eles encontraram aumento da profundidade das invaginações e áreas extensas onde a membrana plasmática basal era plana. Outros autores fizeram estudo ultraestrutural do epitélio pigmentar mas não morfométrico, relatando desarranjo, proliferação focal, dilatação e tendência à diminuição total destas estruturas no diabetes de longa duração[4,8,12,55,57].

Em relação aos métodos morfométricos utilizados, houve correlação positiva na aplicação do coeficiente de Pearson, significando que os dois métodos se equivalem. Quanto mais próximo de um for o valor encontrado, mais perfeita é a correlação, o que aconteceu com mais freqüência, com as variáveis AR e AP. Um fato interessante, porém, foi observado em relação à sensibilidade em apontar diferenças no teste *Grid* e no Mini-Mop. Entre os grupos GC1 e GD1, o teste *Grid* indicou tendência à diferença na variável LC/LB, o que não ocorreu com a sua correspondente CI do Mini-Mop. Ainda entre os grupos GC1 e GD1, o Mini-Mop apontou tendência à diferença na variável AI, o que não foi mostrado em $(L_C/L_B)^2$ do teste *Grid*. Parece ter havido diferença na sensibilidade dos dois métodos. Seriam eles complementares? Estes resultados abrem opções para os pesquisadores já que os dois métodos, apesar de muito diferentes com relação à técnica, ao custo e à disponibilidade, são práticos e apresentam resultados semelhantes.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitiram concluir que: a aloxana foi eficiente como droga indutora do diabetes; os animais mais velhos apresentaram alterações morfológicas decorrentes da idade; e os animais diabéticos apresentaram alterações de intensidade e gravidade progressivas com o tempo de evolução da doença.

Não foi possível demonstrar diferenças nas variáveis morfométricas entre os grupos diabéticos e seus respectivos controles pelos dois métodos utilizados que, no entanto, mostraram-se equivalentes na avaliação das variáveis estudadas.

Agradecimentos:

Ao Prof. Dr. Cesar Tadeu Spadella, coordenador do Grupo de Estudos de Diabetes da FMB-UNESP; à Profa. Dra. Silvana Artioli Schellini, pelo auxílio em várias fases deste trabalho; à Profa. Dra. Elisa Aparecida Gregório, pela orientação no exame ultraestrutural e ao Prof. Dr. Carlos Roberto Padovani, pela orientação da análise estatística.

Endereço para correspondência:
Rua Argeu Mauricio de Oliveira, 196
CEP 18610-420 Botucatu - SP

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BABEL,J. Rétinopathie diabétique expérimentale. Rev.Méd.Suisse Romande, v.102, p.519-25, 1982.
2. BABEL, J. LEUENBERGER, P., CAMERON, D. et al. Rétinopathie diabétique expérimentale chez le rat. Mod. Probl. Ophthalmol., v.10, p.577-86, 1972.

3. BENSON, W.E., BROWN, G.C., TASMAN, W. Diabetes and its ocular complications., Philadelphia: Saunders, 1988. 320 p.

4. BLAIR, N.P., TSO, M.O.M., DODGE, J.T. Pathologic studies of the blood-retinal barrier in spontaneously diabetic BB rat. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., v.25, p.302-11, 1984.

5. BONDY, P.K. Distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono. In: BEESON, P.B., MCDERNOTT, W. Tratado de medicina. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1973. v.1, p.1627-43.

6. CAHILL JR., G.F. Current concepts of diabetes. In: MARBLE, A., KRALL, L.P., BRADLEY, R.F. et al. Joslins diabetes mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985. p.1-11.

7. CALDWELL, R.B., FITZGERALD, M.E.C. The choriocapillaris in spontaneously diabetic rats. Microvasc. Res., v.42, p.229-44, 1991.

8. CALDWELL, R.B., SLAPNICK, S.M. Increased cytochrome oxidase activity in the diabetic rat retinal pigment epithelium. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., v.30/4, p.591-9, 1989.

9. CALDWELL, R.B., SLAPNICK, S.M., MCLAUGHLIN, B.J. Lanthanum and freeze-fracture studies of retinal pigment epithelial cell junctions in the streptozotocin diabetic rat. Curr. Eye Res., v.4, p.215-27, 1985.

10. CALDWELL, R.B., SLAPNICK, S.M., MCLAUGHLIN, B.J. Quantitative freeze - fracture and filipin - binding study of retinal pigment epithelial - cell basal membranes in diabetic rats. Exp. Eye Res., v.44, p.245-59, 1987.

11. CARTER CENTER OF EMORY UNIVERSITY: CLOSING THE GAP. The problem of diabetes mellitus in the United States. Diabetes Care, v.8, p.391, 1985.

12. CHAKRABARTI, S., PRASHAR, S., SIMA, A.A. Augmented polyol pathway activity and retinal pigment epithelial permeability in the diabetic BB rat. Diabetes Res. Clin. Pract., v.8, p.1-11, 1990.

13. CLARK, V.M. The cell biology of the retinal pigment epithelium. In: ADLER, R., FARBER, D. The retina: a model for cell biology. Orlando: Academic Press, 1986. p.140-51.

14. COGAN,D.G.,TOUSSAINT,D., KUWABARA, T. Retinal vascular patterns: IV.Diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol., v.66, p.366-78, 1961.

15. COMISSO COORDENADORA CENTRAL DO ESTUDO MULTICNTRICO DA PREVALNCIA DO DIABETES MELLITUS NO BRASIL. Estudo multicêntrico sobre a prevalência do diabetes mellitus no Brasil. Inf. Epidemiol. SUS, v.1, p.47-73, 1992.

16. COOPERSTEIN, S.J., WATKINS, D. Effect of sulfhydryl-binding reagents on islets tissue permeability: protection and reversal by D-glucose and phlorozin. J. Pharmacol. Exp. Ther., v.204, p.230, 1978.

17. COTRAN, R.D., KUMAR, V., ROBBINS, S.L. Diabetes mellitus. In:___. Pathologic basis of disease. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 1989. p.994-1010.

18. CULLIMAN, T.R. Diabetic retinopathy and visual disability. Diabetologia, v.23, p.504-6, 1982.

19. CUNHA - VAZ, J.G. Pathophysiology of diabetic retinopathy. Br. J. Ophthalmol., v.62, p.351-5, 1978.

20. CUNHA-VAZ, J.G., DE ABREU, F., CAMPOS, A.J. et al. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. Br. J. Ophthalmol., v.59, p. 649-56, 1975.

21. CUTHBERTSON, R.A., MANDEL, T.E. Anatomy of the mouse retina - capillary basement membrane thickness. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., v.27, p.1653-8, 1986.

22. DOWLING, J.E., GIBBONS, I.R. The fine structure of the pigment epithelium in the albino rat. Cell. Biol., v.14, p.459-74, 1962.

23. DUHAULT, J.,LEBON, F., BOULANGER, M. Microangiopathie diabetique-etude, comparative chez l'homme et l'animal. Biorheology, v.11, p.167-78, 1974.

24. DUKE-ELDER, S.,DOBREE, J.H. Diseases of the carbohydrate metabolism. In:___. System of ophthalmology: Diseases of the retina. London: Henry Kimpton, 1967. v.10, cap.4, p.408-47.

25. DUKE - ELDER, S., WYBAR, K.C. System of Ophthalmology: anatomy of the visual system. London: Henry Kimpton, 1961. v.2. 901p.

26. DUNN, J.S., SHEEHAN H.L., MCLETCHIE, N.G.B. Necrosis of islets of Langerhans produced experimentally. Lancet, v.1, p.484, 1943.

27. ENGERMAN, R.L., BLOODWORTH JR., J.M.B. Experimental diabetic retinophaty in dogs. Arch. Ophthalmol., v.73, p.205-10, 1965.

28. FEENEY, L. Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium fluorescence, enzyme cytochemical and ultrastructural studies. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., v.17, p.583-600, 1978.

29. FRANK, R.N. The mecanism of blood - retinal barrier breakdown in diabetes. Arch. Ophthalmol., v.103, p.1303-4, 1985.

30. FRANK, R.N. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. In: RYAN, S.J. Retina. St. Louis: Mosby, 1989. v.2, cap.70, p.301-26.

31. GERMEK, O.A. O exame complementar: sua natureza e contribuição para o diagnóstico, conduta, terapêutica e prognóstico. In:LIMA GONÇALVES, E., DE OLIVEIRA, H.L., KIEFFER, J. et al. Manual de clínica médica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1980. p.1641-56.

32. GRIMES, P.A., LATIES, M.A. Early morphological alteration of the pigment epithelium in streptozotocin - induced diabetes: Increased surface area of the basal cell membrane. Exp. Eye Res., v.30, p.631-9, 1980.

33. GRIMES, P.A., MCGLINN, A., LATIES, A.M. et al. Increase of basal cell membrane area of the retinal pigment epithelium in experimental diabetes. Exp. Eye Res., v.38, p.569-77, 1984.

34. HEWITT, A.T., ADLER, R. The retinal pigment epithelium and interphotoreceptor matrix: structure and specialized functions. In: RYAN, S.J. Retina. St Louis: Mosby, 1989. cap.6, v.1, p.57-64.

35. JONES, C.W., CUNHA -VAZ, J.G., ZWEIG, K.O. et al. Kinetic vitreous fluorophotometry in experimental diabetes. Arch. Ophthalmol., v.97, p. 1941-3, 1979.

36. JONES,C.W.,CUNHA-VAZ,J.G., RUSIN, M.M. Vitreous fluorophotometry in alloxan and streptozotocin - treated rat. Arch. Ophthalmol., v.100, p. 1141-5, 1982.

37. JORGE, E.N. Avaliação dos efeitos do ketoconazole tópico na regeneração do epitélio corneano -estudo experimental em coelhos. Botucatu, 1995, 169p. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

38. KATZ, M.L., ROBISON JR, W.G. Senescence and the retinal pigment epithelium: alterations in basal plasma membrane morphology. Mech. Ageing Dev., v.30, p.99-105, 1985.

39. KIRBER, W.M., NICHOLS, C.W., GRIMES, P.A. et al. A permebility defect of the retinal pigment epithelium. Occurrence in early streptozotocin diabetes. Arch. Ophthalmol., v.98, p.725-8, 1980.

40. KRUPIN,T.,WALTMAN,S.R.,SCHARP, D.W. et al. Ocular fluorophotometry in streptozotocin diabetes mellitus in the rat: effect of pancreatic islet isografts. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci, v.18, p.1185-90, 1979.

41. LEUENBERGER, P.M., CAMERON, D., STAUFFACHER, W. et al. Ocular lesions in rats rendered chronically diabetic with streptozotocin. Ophthalmic Res., v.2, p.189-204, 1971.

42. LIMA-PEREIRA, F.E., REIS LOPES, E., HIAL, W. Alterações elementares das subestruturas celulares. Degenerações. Alterações do interstício. Necroses e gangrenas. In: BOGLIOLO, L. Patologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1981. cap.1, p.1-27.

43. MACGREGOR, L.C., MATSCHINSKY, F.M. Experimental diabetes mellitus impairs the function of the retinal pigmented epithelium. Metabolism, v.35, (suppl 1), p.28-34, 1986.

44. MATTAR, E. Afecções das glândulas endócrinas - Pâncreas endócrino. In: LIMA GONÇALVES, E., OLIVEIRA, H.L., KIEFFER, J. et al. Manual de clínica médica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1980. cap.6, p.1369-92.

45. MISHIMA, H., HASEBE, H., KONDO, K. Age changes in the fine structure of the human retinal pigment epithelium. Jpn. J. Ophthalmol., v.22, p.476-85, 1978.

46. MORDES, J.P., ROSSINI, A.A. Animal models of diabetes mellitus. In: MATBLE, A., KRALL, L.P., BRADLEY, R.F. et al. Joslin's diabetes mellitus. Philadelphia:Lea & Febiger, 1985. p.110-137.

47. PADOVANI, C.R. Noções básicas de bioestatística. In: CAMPANA, A.O. Introdução à investigação clínica. São Paulo: Trianon, 1995. p.111-42.

48. PATZ, A., SCHALTZ, H., BERKOW, J.W. et al. Macular edema: an overlooked complication of diabetic retinopathy. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol., v.77, p.34-42, 1973.

49. SCHELLINI, S.A. Retinopatia diabética experimental. Estudo estrutural, ultraestrutural e morfométrico da retina de ratos normais, diabéticos e diabéticos tratados. Botucatu, 1992. 160p. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

50. SCHELLINI, S.A., MATTAR, L., MORENO, M.H. et al. Senile alterations of the rat retina. Acta Microsc., v.4, (suppl. A), p.100, 1995.

51. SHARMA, A.K., THOMAS, P.K. Animal models: Pathology and pathophysiology. In: DYCK, P.J., THOMAS, P.K., ASBURY, A.K. et al. Diabetic neuropathy. Tokyo: Saunders, 1987. 322p.

52. SITTE, H. Morphometriche untersuchungen an zellen. In: WEIBEL, E., ELIAS, H. Quantitative methods in morphology. New York: Springer Verlag, 1965. p.167-98.

53. SORSBY, A. Prevention of blindness: present prospects. Health Trends., v.5, p.7-15, 1973.

54. SPADELLA, C.T. Avaliação funcional do transplante pancreato-duodenal no rato diabético. Botucatu, 1989. 220p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadua Paulista.

55. TSO, M.O.M., CUNHA - VAZ, J.G., SHIH, C.Y. et al. Clinicopathologic study of blood - retinal barrier in experimental diabetes mellitus. Arch. Ophthalmol., v.98, p.2032, 1980.

56. VIEIRA, S. Introdução à bioestatística. 2. ed. Rio de Janeiro: Campus, 1991. 203p.

57. VINORES, A.S., CAMPOCHIARO, P.A., MAY, E.E. et al. Progressive ultrastructural damage and thickening of the basement membrane of the retinal pigment epithelium in spontaneusly diabetic BB rats. Exp. Eye Res., v.46, p.545-58, 1988.

58. VINORES, S.A., MCGEHEE, R., LEE, A. et al. Ultrastructural localization of blood-retinal barrier breakdown sites in diabetic and galactosemic rats and human diabetics. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., v.31 (suppl), p.196, 1990.

59. WALTMAN, S., KRUPIN, T., HANISH, S. et al. Alteration of the blood retinal barrier in experimental diabetes mellitus. Arch. Ophthalmol., v.96, p.878-9, 1978.

60. WEIBEL, E.R. Stereological principles for morphometric in electron microscopic cytology. Int. Rev. Cytol., v.26, p.235-302, 1967.

61. WEIBEL, E.R. Stereological methods. 3. ed. New York: Academic Press, 1989. 415p.

62. WEIBEL, E.R., ELIAS, H. Introduction to stereologic principles. In: WEIBEL, E.R., ELIAS, H. Quantitative methods in morphology. New York: Springer Verlag, 1965. p.60-98.

63. YOUNG, R.W., BOK, D. Participation of the retinal pigment epithelium in the rod outer segment renewal process. J. Cell. Biol., v.42, p.392, 1969.

64. ZEMP, C., BESTETTI, G., ROSSI, G.L. Morphological and morphometric study of peripheral nerves from rats with streptozotocin induced diabetes mellitus. Acta Neuropathol., v.53, p.95, 1981.

Estudo clínico e ultra-estrutural da ceratoplastia lamelar inversa em coelhos *

Simone Andrade de Pinho

RESUMO

Em 1985, Galvão propôs a utilização do disco corneano formado pelas camadas posteriores da córnea na realização da Ceratoplastia Lamelar, o que permitiria à córnea doadora fornecer dois enxertos lamelares. Galvão denominou a nova técnica de Ceratoplastia Lamelar Inversa. A autora realizou o estudo clínico e ultra-estrutural da Ceratoplastia Lamelar Inversa em coelhos. Dezessete coelhos foram operados e posteriormente quinze foram submetidos ao exame biomicroscópico periódico e ultra-estrutural. Os exames ultra-estruturais foram realizados imediatamente após a cirurgia e na primeira, segunda, quarta, oitava e décima-segunda semanas de pós-operatório.

A epitelização completa do enxerto ocorreu entre o oitavo e o décimo-quarto dia. A partir do quinto dia de pós-operatório todos os enxertos estavam transparentes. O endotélio do doador degenerou no per-operatório. A membrana de Descemet do doador permaneceu íntegra até a décima-segunda semana de pós-operatório e foi recoberta pelo epitélio corneano do receptor. O epitélio era morfologicamente normal. Hemidesmosomas associados a fragmentos de membrana basal foram evidenciados a partir da quarta semana.

Conforme proposto por Galvão, os resultados desta investigação experimental indicam que uma única córnea doadora propicia duas ceratoplastias lamelares - a Ceratoplastia Lamelar Inversa e a Ceratoplastia Lamelar Convencional - e sugerem a possibilidade de se utilizar a nova técnica em humanos. A realização da Ceratoplastia Lamelar Inversa duplica a oferta de enxertos lamelares, o que será de grande valor nos locais onde a oferta de córnea é insuficiente para atender a demanda.

* Trabalho vencedor do Prêmio Varilux 1996 na categoria Senior.
* Trabalho realizado no Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais sob a orientação do Prof. Paulo Gustavo Galvão e co-orientação da Prof. Virgínia Hora Rios Leite.
Recebido para publicação em 16/06/97.

ABSTRACT

Clinical and ultrastructural study of inverse lamelar keratoplasty in rabbits

In 1985, Galvão proposed the use of the posterior layers of the corneal disc for the Lamellar Keratoplasty, which gives to the donor cornea the possibility to provide two lamellar grafts instead of the conventional one. Galvão named the new technique of Inverse Lamellar Keratoplasty. The author performed the clinical and ultrastructural study of the Inverse Lamellar Keratoplasty in rabbits. Seventeen rabbits were operated on and fifteen were submitted to slit-lamp biomicroscopic examinations daily for the first fourteen days after surgery and then once a week. The rabbits were sacrified immediately after surgery and at the end of the first, second, fourth, eighth and twelfth postoperative weeks and the corneas were processed for transmission electron microscopy. The ultrastructural study was also performed in two eyes that had not been operated on. The completely graft epithelization occurred between the eighth and the fourteenth day. After the fourth postoperative day, all the grafts were clear. The donor endothelium degenerated during the surgery. The donor Descemet's membrane remained intact during this investigation and was covered by the receptor corneal epithelium. The epithelium was morphologically normal. Hemidesmosomes associated to basement membrane fragments were present since the fourth until the twelfth postoperative week. As was proposed by Galvão, the results of this experimental investigation indicates that the donor cornea can be used for two lamellar keratoplasties - the Inverse Lamellar Keratplasty and the Conventional Lamellar Keratoplasty - and suggests the possible use of this technique in humans. The Inverse Lamellar Keratoplasty double the lamellar grafts offer and this will be of great value where there is not enough donors to supply the demand.

INTRODUÇÃO

Em 1985, Galvão[1] propôs a utilização do disco corneano formado por estroma, membrana de Descemet e endotélio na realização da Ceratoplastia Lamelar. O disco seria suturado com a face endotelial voltada para a superfície. Galvão[1] denominou a nova técnica de Ceratoplastia Lamelar Inversa (Figura 1) para diferir da técnica tradicional que foi por ele denominada de Ceratoplastia Lamelar Convencional. Segundo Galvão[1], a utilização do enxerto lamelar formado pela porção posterior da córnea possibilitará à córnea doadora fornecer dois enxertos lamelares em vez de um, como convencionalmente ocorre, o que será de grande valor nos locais onde a disponibilidade de córneas doadoras é insuficiente para atender à demanda.

Dantas[2] e Marques[3] observaram que o enxerto lamelar inverso em coelhos permaneceu transparente nos trinta dias de observação e não apresentou alterações à microscopia óptica. A fim de ampliarmos o conhecimento desta técnica, realizamos o estudo ultra-estrutural e biomicroscópico da Ceratoplastia Lamelar Inversa, tendo-se em vista os seguintes aspectos: evolução clínica do enxerto, comportamento das células endoteliais, comportamento da membrana de Descemet, morfologia do epitélio que recobre o enxerto e a adesão do epitélio ao enxerto.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 26 coelhos albinos da espécie Oryctolagus cuniculus, com peso entre

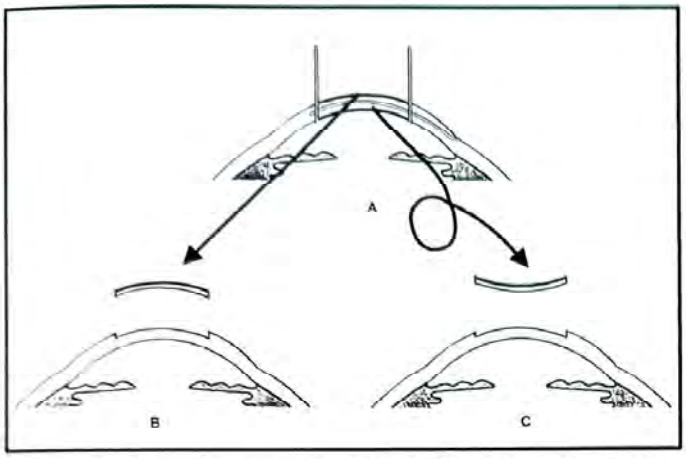


Figura 1 - Desenho esquemático mostrando a técnica da Ceratoplastia Lamelar Convencional (b) e da Ceratoplastia Lamelar Inversa (c) a partir de uma única córnea doadora (a). Fonte - Modificado de Galvão, 1991. p. 229.

1.900 e 2.900 g e idade entre dois e quatro meses. Nove coelhos serviram como doadores de córnea e dezessete foram submetidos à Ceratoplastia Lamelar Inversa no olho direito. O olho esquerdo de dois coelhos foi submetido ao exame ultra-estrutural de controle.

A anestesia dos coelhos receptores constou da injeção intra-muscular de uma associação de clorpromazina (Amplictil; 25mg/ 5ml) e prometazina (Fenergan; 50 mg/ 2ml), na proporção de 1:1 ml, na dosagem de 1 ml/ kg de peso.Vinte minutos depois, aplicou-se cloridrato de quetamina (Ketalar), via intra-muscular, na dosagem de 75 mg/kg de peso. Metade desta dose era repetida caso o coelho começasse a se movimentar antes do término da cirurgia.Cloridrato de proparacaína 0.5% (Anestalcon) foi utilizado para anestesia tópica, tomando-se o cuidado de instilá-lo no fornix.

A córnea receptora foi preparada como para a Ceratoplastia Lamelar Convencional. A córnea doadora foi mantida em câmara úmida durante uma a duas horas e posteriormente delaminada com uma espátula de Bangerter, através de uma incisão límbica não perfurante. A seguir, a córnea foi removida do globo ocular juntamente com uma aba escleral, colocada no suporte de teflon e trepanada. O disco lamelar formado por estroma, membrana de Descemet e endotélio foi fixado no receptor, com o endotélio voltado para a superfície, e suturado com mononylon 9.0.

O olho operado foi submetido à injeção subconjuntival de sulfato de gentamicina (Garamicina), 20 mg, e aplicação de pomada de sulfato de gentamicina a 0,3% e fosfato dissódico de betametasona a 0,1% (Garasone unguento oftálmico) no pós-operatório imediato e foi instilado com uma gota de sulfato de gentamicina a 0,3% e fosfato dissódico de betametasona a 0,1% (Garasone Solução Oto-oftalmológica), duas vezes ao dia, até a enucleação.

Quinze animais foram submetidos à biomicroscopia para avaliação da epitelização (com o auxílio de fluoresceína sódica a 2% - Fluoresceína Colírio) transparente e possível vascularização do enxerto. O estudo ultra-estrutural foi realizado no pós-operatório imediato (n=2) e com uma, duas, quatro, oito e doze semanas de pós-operatório (n=15). O material foi fixado com aldeído glutárico a 3% em tampão fosfato 0.1M, pH 7.4, a 4°C e pós-fixado em tetróxido de ósmio a 1%, desidratado e incluído em resina epon-araldite. Cortes ultrafinos foram contrastados e examinados ao microscópio eletrônico.

RESULTADOS

ESTUDO CLÍNICO

Epitelização: Como podemos observar na tabela 1, os enxertos epitelizaram entre o oitavo e o décimo-quarto dias e permaneceram epitelizados até o dia da enucleação.

Transparência: a tabela 2 e as figuras 2, 3 e 4 mostram a evolução da transparência do enxerto na Ceratoplastia Lamelar Inversa. Todos os olhos apresentaram boa tranparência do quinto dia de pós-operatório até o dia do sacrifício.

Vascularização: Só um coelho evoluiu com vascularização na periferia do quadrante superior da córnea do receptor.

ESTUDO ULTRA-ESTRUTURAL

A figura 5 mostra a ultra-estrutura da córnea normal dos coelhos. As células basais apresentavam membrana basal contínua, com

Tabela 1 - Epitelização do enxerto na Ceratoplastia Lamelar Inversa em coelhos

	DIA													
COELHO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	--	--	--	--	--	--	--	0						
2	--	--	--	--	--	--	--	0						
3	--	--	--	--	--	--	--	0						
4	--	--	--	--	--	--	--	+	+	+	+	+	+	+
5	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	+	+	+
6	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	+
7	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	+
8	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	+	+	+
9	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	+	+	+	+
10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	+	+	+
11	--	--	--	--	--	--	--	+	+	+	+	+	+	+
12	--	--	--	--	--	--	--	+	+	+	+	+	+	+
13	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+
14	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+
15	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	+

Legenda: - desepitelizado; + epitelizado; 0 - animal sacrificado.

Tabela 2 - Transparência do enxerto na primeira semana de pós-operatório da Ceratoplastia Lamelar Inversa em coelhos

	DIA							
COELHO	1	2	3	4	5	6	7	8
1	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
6	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
8	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
9	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
11	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
13	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
14	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
15	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Legenda: + má transparência (não se vêem as criptas irianas)
++ transparência diminuída (criptas irianas são vistas com dificuldade)
+++ boa transparência

lâmina lúcida, lâmina densa e hemidesmosomas bem evidentes.

No pós-operatório imediato, o enxerto estava desprovido de células endoteliais e com membrana de Descemet e estroma íntegros.

Na primeira e na segunda semana, a membrana de Descemet do doador não mostrava alterações ultra-estruturais e estava recoberta por epitélio estratificado, pavimentoso e não ceratinizado, com aspecto ultra-estrutural idêntico ao do epitélio dos animais-controle. As célu-



Figura 2 - Primeira semana de pós-operatório da Ceratoplastia Lamelar Inversa. Iluminação difusa.



Figura 3 - Segunda semana de pós-operatório da Ceratoplastia Lamelar Inversa. Iluminação difusa.



Figura 4 - Oitava semana de pós-operatório da Ceratoplastia Lamelar Inversa. Iluminação difusa.

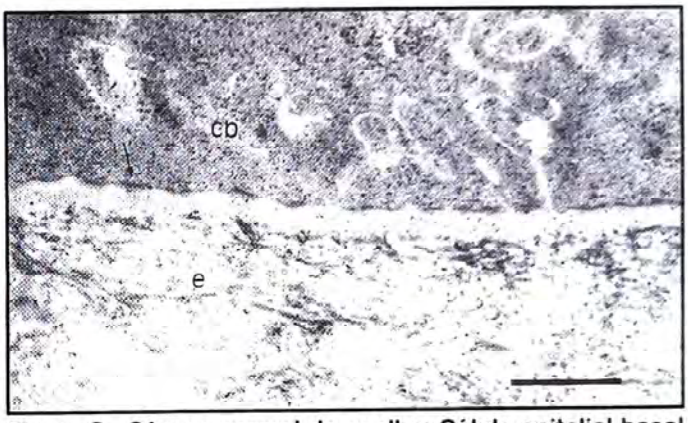


Figura 5 - Córnea normal de coelho: Célula epitelial basal (cb) com numerosos hemidesmosomas (seta) e com membrana basal contínua, apresentando lâmina lúcida e lâmina densa bem evidentes. Estroma (e) mostrando fibrilas colágenas orientadas em vários sentidos (Barra = 0,5 μm).

las basais eram desprovidas de membrana basal, de hemidesmosomas e de fibrilas de ancoragem (Figura 6).

Na quarta semana viam-se esboços de formação de hemidesmosomas e de segmentos de membrana basal enquanto que as células epiteliais e a membrana de Descemet permaneciam íntegras (Figura 7).

Na oitava semana, o epitélio estratificado, pavimentoso e não ceratinizado mantinha-se íntegro, com membrana basal descontínua e com grande número de hemidesmosomas de variadas extensões. A membrana de Descemet permanecia inalterada.

Na décima-segunda semana, o epitélio apresentava características iguais ao anteriormente descrito. Os hemidesmosomas estavam em maior número e eram mais regulares em extensão. A membrana basal era descontínua, porém, menos segmentada. A membrana de Descemet permanecia inalterada. (Figura 8)

DISCUSSÃO

Apesar do coelho não ter membrana de Bowman, a adesão do epitélio ao estroma subjacente é tão complexa quanto a encontrada no homem[4].

Os tempos de epitelização completa do enxerto foram muito variáveis neste experimento. No entanto, eles foram sempre maiores do que aqueles existentes na literatura sobre

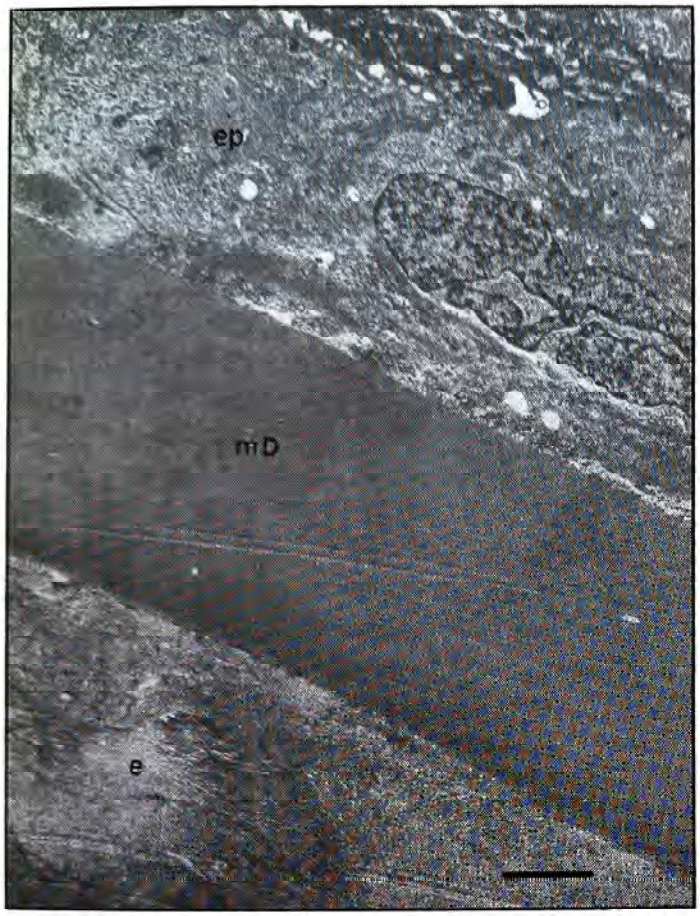


Figura 6 - Córnea de coelho na primeira semana de pós-operatório da Ceratoplastia Lamelar Inversa. Epitélio corneano do receptor (ep) revestindo a membrana de Descemet (mD) do doador e apresentando aspecto morfológico normal. Membrana de Descemet (mD) e estroma (e) íntegros. (Barra = 2,5 μm).

epitelização corneana em coelhos submetidos à abrasão epitelial[5-10], ceratectomia manual[4-13], fotoceratectomia com YAG laser[14] e com excimer laser[13,15-17] e transplante lamelar de enxerto formado por estroma e membrana basal epitelial[18].

Nosso trabalho difere dos demais acima citados pelo uso tópico, duas vezes ao dia, de sulfato de gentamicina a 0,3% e de fosfato dissódico de betametasona a 0,1% e, exceção feita ao trabalho de Khodadoust & Silverstein[18], pela presença de uma incisão circundando a lesão. Os trabalhos sobre o efeito da gentamicina tópica[19-21] e dos corticosteróides tópicos [22-25] na reepitelização corneana demonstraram que estas drogas, na dosagem por nós utilizada no pós-operatório, são insuficientes para causar o retardo observado na epitelização do enxerto na Ceratoplastia Lamelar Inversa. O trabalho realizado por Khodadoust & Silverstein[18], por sua vez, mostrou que a epitelização de um enxerto lamelar formado por estroma e membrana basal epitelial ocorreu em cinco dias. Em síntese, nossos resultados indicam que a epitelização da membrana de Descemet é mais lenta que a epitelização do estroma revestido ou não de membrana basal epitelial.

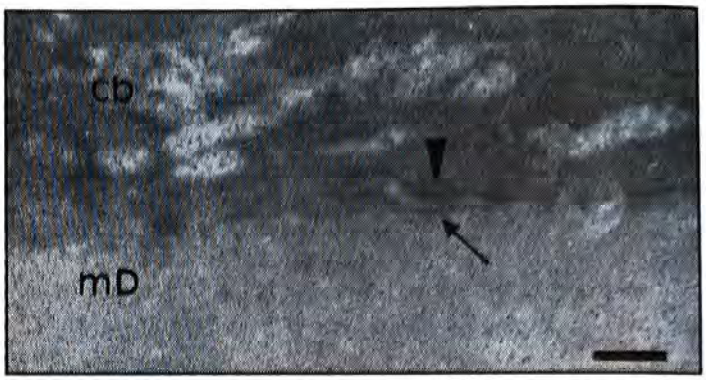


Figura 7 - Córnea de coelho na quarta semana de pós-operatório da Ceratoplastia Lamelar Inversa. Parte de uma célula epitelial basal (cb) sobre a membrana de Descemet (mD) apresentando hemidesmossomos (cabeça de seta) e fragmentos de membrana basal (seta). (Barra = 0,3 μm).

A transparência do enxerto e a cicatrização entre o estroma do receptor e do doador permitiram o exame detalhado da superfície iriana através do enxerto em todos os olhos, a partir do quinto dia. Estas observações confirmam os achados de Dantas[2] e Marques[3]. O fato do estroma permanecer transparente a partir do quinto dia, apesar da córnea ainda estar desepitelizada, sugere que a membrana de Descemet exerça uma função de barreira à livre passagem da água do filme lacrimal para o interior do estroma. Esta hipótese é corroborada pela formação de pseudocâmaras entre o estroma do receptor e a membrana de Descemet do doador nos casos de ceratoplastia lamelar de espessura total[26-27].

As bordas do transplante apresentaram boa coaptação com a córnea do receptor. As suturas foram mantidas até o final do experimento a fim de se evitar traumatismo local no momento de sua remoção. A sutura afrouxou em todos os olhos a partir do primeiro mês. O baixo índice de vascularização corneana em nosso trabalho, apesar da presença de pontos frouxos na córnea induzir a vascularização, pode ser expli-

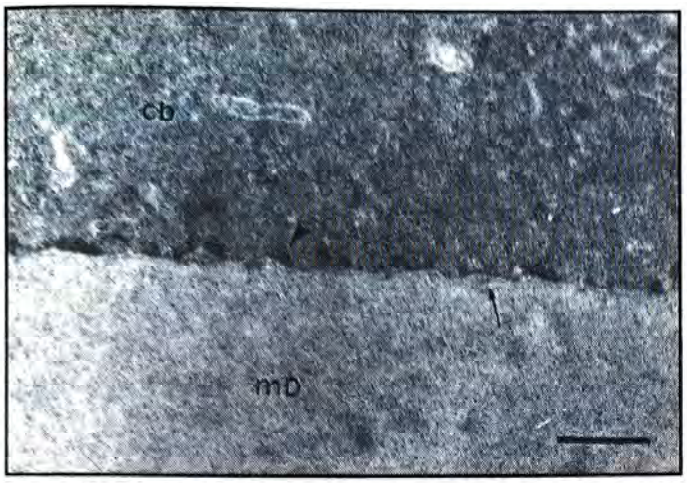


Figura 8 - Córnea de coelho na décima-segunda semana de pós-operatório da Ceratoplastia Lamelar Inversa. Parte de uma célula epitelial basal (cb) sobre a membrana de Descemet (mD). Observar a menor irreularidade e diversidade morfológica dos hemidesmosomas (cabeça de seta) e a menor fragmentação da membrana basal (seta). (Barra = 0,5 μm).

cado pelo conhecido efeito anti-angiogênese dos corticóides[22-24].

O exame ultra-estrutural do enxerto da Ceratoplastia Lamelar Inversa, realizado no pós-operatório imediato, mostrou que o endotélio do doador havia desaparecido da superfície do disco e que a membrana de Descemet e o estroma permaneceram intactos. Estes resultados não nos surpreendem uma vez que a preservação do endotélio requer cuidados especiais e que o uso do ar na câmara anterior causou alterações do endotélio corneano de coelhos[28-29].

Os exames ultra-estruturais realizados na primeira, segunda, quarta, oitava e décima-segunda semanas mostraram enxerto formado pela membrana de Descemet e estroma, sem qualquer evidência de reação inflamatória ou degenerativa e recoberto por epitélio morfologicamente semelhante ao da córnea normal de coelho[30,31].

A preservação da membrana de Descemet, colocada em posição anterior, também foi observada por Dantas[2] e Marques[3] em estudos experimentais da Ceratoplastia Lamelar Inversa e por Ohlrich [32] em um caso humano de inversão inadvertida de enxerto perfurante. A membrana de Descemet é relativamente elástica e resistente à autólise, tem excepcional resistência tensional, e funciona como barreira à penetração de vasos e células[33]. Tais características explicam a permanência ectópica da membrana de Descemet, seja em enxertos de córnea extra-corneanos [34], seja na Ceratoplastia Lamelar Inversa[2,3], e conferem ao enxerto dessa técnica cirúrgica maior resistência do que a encontrada no enxerto da Ceratoplastia Lamelar Convencional.

A epitelização da membrana de Descemet, também relatada por Dantas[2] e Marques[3] em estudos experimentais de Ceratoplastia Lamelar Inversa, advém da já conhecida facilidade com que o epitélio cresce sobre superfícies lisas (fios cirúrgicos, lentículos de epiceratofacia) e depressões. A epitelização da membrana de Descemet também foi observada, *in vivo*, em um enxerto perfurante que foi suturado com o endotélio voltado para a superfície[32] e *in vitro*[35-38].

A regeneração epitelial da córnea não está completa até que o epitélio recém-formado se ancore firmemente ao substrato[39]. A rapidez com que a adesão normal é restabelecida depende do tamanho e da regularidade da superfície da lesão, da presença da membrana basal epitelial e da espécie animal[5,7]. A abrasão epitelial deixa a membrana basal e a rede de fibrilas de ancoragem intactos e os novos hemidesmosomas se formam sobre a membrana basal pré-existente. Após a ceratectomia superficial, o novo epitélio sintetiza todas as estruturas de adesão a partir da periferia da lesão. Nos coelhos, as células epiteliais formam adesões fortes e permanentes em três a sete dias após abrasão do epitélio[5,7] e em seis a sete semanas após ceratectomia[5].

Após a Ceratoplastia Lamelar Inversa, segmentos de membrana basal associados a hemidesmosomas foram observados na quarta, oitava e na décima-segunda semanas. Apesar da membrana de Descemet constituir a membrana basal do endotélio, o epitélio recém-formado sintetizou a sua própria membrana basal sobre a membrana de Descemet, tanto *in vitro*[36], como na Ceratoplastia Lamelar Inversa, corroborando a importância da membrana basal epitelial na adesão celular[5].

O tempo necessário para a formação de hemidesmosomas e de membrana basal após a Ceratoplastia Lamelar Inversa foi maior do que

todos os tempos já descritos na literatura a respeito da epitelização corneana em coelho, tanto *in vitro* como *in vivo*. Nossos resultados, juntamente com os existentes na literatura[36,40,41], sugerem que aspectos inerentes à membrana de Descemet levam à formação tardia das estruturas de adesão após a Ceratoplastia Lamelar Inversa.

Assim como foi demonstrado em outros trabalhos[8,12,36,42], os hemidesmosomas também apareceram associados a fragmentos de membrana basal após a Ceratoplastia Lamelar Inversa. A ausência das fibrilas de ancoragem não impediu a síntese destas estruturas, demonstrando que elas não são imprescindíveis a esta etapa do desenvolvimento da adesão celular. Apesar das evidências de que as fibrilas de ancoragem sejam produto do epitélio[11], nossos resultados sugerem que a ausência de contigüidade na superfície da membrana de Descemet e/ou a maior resistência desta à ação das enzimas proteolíticas impeçam ou retardem a sua síntese. A membrana basal estava descontínua, porém menos segmentada e mais regular na décima-segunda semana após a Ceratoplastia Lamelar Inversa. A descontinuidade da membrana basal também foi observada por Gipson *et al.*[12] um ano depois da ceratectomia manual enquanto que Pülhorn *et al.*[43], Hirst *et al.*[7] e Peyman *et al.*[14] encontraram membrana basal com aspecto morfológico normal três semanas após ceratectomia manual, quatro semanas após ceratectomia manual e oito semanas após fotoceratectomia com YAG laser, respectivamente.

A síntese tardia das estruturas de adesão após a Ceratoplastia Lamelar Inversa não resultou em erosão epitelial durante os três meses de observação.

Diante da ausência de anormalidades ultra-estruturais do epitélio que revestiu o enxerto na Ceratoplastia Lamelar Inversa, podemos concluir que a interposição de uma segunda membrana de Descemet entre o epitélio e o humor aquoso não interferiu, significativamente, com o metabolismo epitelial.

Concluindo, nossos resultados indicam que uma única córnea doadora propicia duas ceratoplastias lamelares em coelhos - a Ceratoplastia Lamelar Inversa e a Ceratoplastia Lamelar Convencional - e sugerem a possibilidade de se realizar esta nova técnica cirúrgica em humanos. Conforme proposto por Galvão, a realização da Ceratoplastia Lamelar Inversa duplica a oferta de enxertos lamelares, o que será de grande valor nos locais onde a oferta de córnea é insuficiente para atender a demanda.

Agradecimentos

Ao Prof. Paulo Gustavo Galvão, criador da Ceratoplastia Lamelar Inversa e diretor do Instituto Hilton Rocha, e à Profa. Virgínia Hora Rios Leite, chefe do Serviço de Microscopia Eletrônica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; verdadeiros mestres a quem eu devo a realização deste trabalho.

Endereço para correspondência:
Rua Aimore, 2441/302
CEP 30140-072 Belo Horizonte - MG

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GALVÃO, P. G. Icera de córnea - diagnóstico e tratamento. N. & F. Informática Belo Horizonte, p. 229, 1991.
2. DANTAS, R. Ceratoplastia Lamelar "Inversa" em coelho. Estudo biomicroscópico e histopatológico com Alcian blue e azul de toluidina. Monografia. Instituto Hilton Rocha. 1985.
3. MARQUES, A. C. L. Ceratoplastia Lamelar "Inversa" em coelho. Estudo biomicroscópico e histopatológico com hematoxilina-eosina e ácido periódico de Schiff. Monografia. Instituto Hilton Rocha. Belo Horizonte. 1985
4. GIPSON, I. K., SPURR-MICHAUD, S. J. e TISDALE, A. S. Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea . Invest Ophthalmol Vis Sci 28:212-220, 1987.
5. KHODADOUST, A. A. et al. Adhesion of regenerating corneal epithelium. The role of basement membrane. Am J Ophthalmol 65: 339-348, 1968.
6. PFISTER, R.R. & BURSTEIN, N. The alkali burned cornea . 1- Epithelial and stromal repair. Expl Eye Res 23: 519-535, 1976.
7. HIRST, L.W. et al. Comparative studies of corneal surface injury in the monkey and rabbit. Arch Ophthamol 99: 1966-1073, 1981.
8. FUJIKAWA, L.S. et al. Basement membrane components in healing rabbit corneal epithelial wounds: immunofluo-

rescence and Ultrastructural studies. J Cell Biol 98:128-138, 1984.

9. LANCE, S. E. et al. Diamond burring and surgical keratectomy. Morphologic comparison in the rabbit. Arch Ophthalmol 106: 830-834, 1988.

10. ESSEPIAN, J. P. et al. Comparison of corneal epithelial wound healing rates in scrape vs. lamellar keratectomy injury. Cornea 9: 294-298, 1990.

11. GIPSON, I. K., SPURR-MICHAUD, S. J. e TISDALE, A. S. Hemidesmosomes and anchoring fibril collagen appear synchronously during development and wound healing. Dev Biology 126: 253-262, 1988.

12. GIPSON, I. K. et al. Reassembly of the anchoring structures of the corneal epithelium during wound repair in the rabbit. Invest Ophthalmol Vis Sci 30: 425-434, 1989.

13. HANNA, K. D. et al. Corneal stromal wound healing in rabitts after Excimer Laser surface ablation. Arch Ophthalmol 107: 895-901, 1989.

14. PEYMAN, G. A., BADAR, R. M., e KHOOBEHI, B. Corneal ablation in rabbits using an infrared (2,9. m) Erbium: YAG Laser. Ophthalmology 96:1160-1170, 1989.

15. MARSHALL, J. et al. Photoablative reprofiling of the cornea using an Excimer Laser: Photorefractive keratectomy. Lasers Ophthalmol 1: 21-48, 1986.

16. GASTER, R. N. et al. Corneal surface ablation by 193 nm Excimer Laser and wound healing in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 30: 90-98, 1989.

17. GOODMAN, G. L et al. Corneal healing following laser refractive keratectomy. Arch Ophthalmol, 107: 1799-1803, 1989.

18. KHODADOUST, A. A. & SILVERSTEIN, A. M. Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 8:180-195, 1969.

19. STERN, G. A. et al. Effect of topical antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. Arch Ophthalmol 101: 644-647, 1983.

20. PETROUTSOS, G. et al. Antibiotics and corneal epithelial wound healing. Arch Ophthalmol, 101: 1775-1778, 1983.

21. ALFONSO, E. C. et al. Effects of gentamicin on healing of transdifferentiating conjunctival epithelium in rabbits eyes. Am J Ophthalmol 105:198-202, 1988.

22. DUKE-ELDER, S. & ASHTON, N. Action of cortisone on tissue reactions of inflamation and repair with special reference to the eye. Br J Ophthalmol 35: 695-707, 1951.

23. BASU, P. K. Effect of different steroids on the healing of nonperforating corneal wounds in rabbits. Arch Ophthalmol 59: 657-664, 1958.

24. SRINIVASAN, B. D. & KULKARNI P. S. The effect of steroidal and nonsteroidal anti-inflamatory agents on corneal re-epithelization. Invest Ophthalmol Vis Sci 20: 688-691, 1981.

25. PETROUTSOS, G. et al. Corticosteroids and corneal epithelial wound healing. Br J Ophthalmol 66: 705-708, 1982.

26. Mc CULLOCH, G., THOMPSON, G. A., BASU, P.K. Lamellar keratoplasty using full thickness donor material. Trans Am Ophthalmol Soc 61:154-180, 1963.

27. MORRISON, J. C. & SWAN, K. C. Full thickness lamellar keratoplasty. A histologic study in human eyes. Ophthalmology, 89:715-719, 1982.

28. VAN HORN, D. L. et al. In vivo effects of air and sulfur hexafluoride gas on rabbit corneal enndothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci, 11: 1028-1036, 1972.

29. LEE, D. A. et al. The ocular effects of gases when injected into the anterior chamber of rabbits eyes. Arch Ophthalmol, 109: 571-575, 1991.

30. PRINCE J. H. The Rabbbit in eye research. Springfield, Charles C. Thomas, p. 86-110, 1964.

31. TENG, C. C. The fine structure of the corneal epithelium and basement membrane of the rabbit. Am J Ophthalmol 51: 278-298, 1961.

32. OHLRICH, S. et al. Inadvertent Corneal Button inversion during penetrating keratoplasty. Cornea, 11: 586-588, 1992.

33. WARING, G. O.; LAIBSON P. R.; RODRIGUES M. Clinical and pathologic alterations of Descemet's membrane with emphasis on endothelial metaplasia. Surv Ophthalmol 18: 325-368, 1974.

34. BERAN, V. & DURA J. The fate of the graft after extracorneal keratoplasty. Graefe's Arch Clinl Exp Ophthal 220: 79-80, 1983.

35. SASSANI et al. Electron microscopic study of corneal epithelial-endothelial interactions in organ culture. Ophthalmology 91: 553-557, 1984.

36. GNADINGER, M. C. & LEUENBERGER, P. M. Zur Frage der Kollagensynthese durch corneales Epithel. II. Biochemische und elektronenmikroskopische untersuchungen an kultivierten Epithelzellen der Kaninchenhornhaut. Albrecht von Graefes Arch Klin exp Ophthal 187:183-200, 1973.

37. CAMERON, J. D., FLAXMAN B. A., YANOFF, M. In vitro studies of corneal wound healing: epithelial-endothelial interactions. Invest Ophthalmol Vis Sci 13: 575-579, 1974.

38. DAVANGER, M. & OLSEN, E. G. Experimental epithelial ingrowth. Epithelial / endothelial interaction through a corneal perforation, studied in organ culture. Acta Ophthalmologica 63: 443-448, 1985.

39. GIPSON, I. K. Adhesive mecanisms of the corneal epithelium. Acta Ophthalmologica 70 (suppl 202):13-17, 1992.

40. FRIEND, J. et al. Corneal epithelial cell cultures on stromal carriers. Invest Ophthalmol Vis Sci 23: 41-49, 1982.

41. GIPSON, I. K. et al. Hemidesmosome formation in vitro. J Cell Biol 97:849-857, 1983.

42. GIPSON, I. K., FRIEND, J., SPURR, S. J. Transplant of corneal epithelium to rabbit corneal wounds in vivo. Invest Ophthalmol Vis Sci 26: 425-433, 1985.

43. PÜLHORN, G. & THIEL, H.-J. Ultrastrukturelle Untersuchungen zur Regenerrtion der Basalmembran des Hornhautepithels. Albrecht von Graefes Arch Klin exp Ophthal 189: 24-32, 1974.

Ceratocone.
Estudo comparativo entre pacientes adaptados com lente de contato e pacientes com indicação de transplante de córnea *

Marcelo C. da Cunha **, Ana Luisa Hofling de Lima ***

RESUMO

Realizou-se estudo comparativo de 82 olhos de 50 pacientes, com diagnóstico de ceratocone, divididos em dois grupos, adaptados com lente de contato e com indicação de transplante de córnea.

As seguintes variáveis foram analisadas nos dois grupos: prevalência de idade e sexo; acuidade visual sem correção; sinais clínicos observados na córnea; medida da pressão intra-ocular; comprimento axial e profundidade da câmara anterior; medidas do meridiano mais plano e mais curvo da córnea; percentual da diferença entre estes meridianos; poder dióptrico do centro e do ápice da córnea e a razão entre estas medidas; localização do ápice do ceratocone em relação ao eixo horizontal da córnea; e classificação topográfica do ceratocone em função da localização do ápice.

Quanto à idade e sexo, não houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos, sendo a média de idade em anos completos no grupo adaptado com lente de contato de 28 anos e 27 anos no grupo com indicação de transplante de córnea.

A acuidade visual sem correção apresentou-se entre movimentos de mão a 20/100 em 87,8% do total de casos, não tendo sido analisada estatisticamente esta medida.

Estrias no estroma e cicatriz epitelial foram alterações biomicroscópicas mais freqüentes no grupo que iria realizar o transplante de córnea.

* Vencedor do Prêmio Varilux 1996 na categoria Incentivo a Pesquisa Clínica.
* Parte da tese apresentada para obtenção do título de Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de São Paulo - EPM

** Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de São Paulo - EPM
*** Professora Adjunta do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - EPM.

Recebido para publicação em 11/06/97.

A medida da pressão intra-ocular mostrou-se menor nas córneas com indicação de transplante, sendo o percentual de olhos com pressão menor que 10 mmHg significantemente maior no grupo que iria submeter-se à cirurgia.

As medidas do comprimento axial e da profundidade da câmara anterior nos dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significante.

As medidas ceratométricas do meridiano mais plano e mais curvo, além do poder dióptrico do centro e do ápice do ceratocone, foram maiores nas córneas com indicação de transplante.

O percentual da diferença entre o meridiano mais plano e mais curvo foi estatisticamente significante e menor no grupo de córneas adaptadas com lente de contato; a razão entre as medidas do poder central e do ápice do ceratocone foi estatisticamente menor nas córneas com indicação de transplante de córnea. Estes achados indicam que: córneas com superfícies mais regulares tendem a adaptar-se mais facilmente com lente de contato.

A localização do ápice do ceratocone inferiormente ao meridiano horizontal foi estatisticamente mais freqüente nas córneas adaptadas com lente de contato, sugerindo que ceratocones com ápice acima do meridiano horizontal apresentam maior dificuldade na adaptação de lente de contato.

Quanto à classificação topográfica do ceratocone, propõe-se que seja em função da localização do ápice do mesmo, visto que este seria o local de origem da doença na córnea. De acordo com a classificação proposta, notou-se que não houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos quanto à localização central e periférica do ápice do ceratocone.

ABSTRACT

A comparative study between patients adapted to contact lenses and patients with indications for corneal graft

A comparative study was conducted in 82 eyes of 50 patients presented with keratoconus. The patients were divided into two groups: individuals adapted to contact lenses and individuals with indications for corneal graft.

The following variables were analysed in both groups: prevalence of sex and age, visual acuity with no correction, clinical signs noted in the cornea, measures of intraocular pressure, axial lenght and depth of the anterior chamber of the eye, measures of the flattest and of the most curved meridian of the cornea, the percentage of the difference between such meridians, dioptric power of the center and of the apex of the cornea and the ratio between these measures, location of the apex of the keratoconus in relation to the horizontal axis of the cornea and the topographical classification of the keratoconus in terms of position of the apex.

As regard age and sex, there was no statistically significant difference between both groups. The average age in terms of years completed in the group adapted to contact lenses was 28 and 27 in the group with indications for corneal graft.

Visual acuity with no correction presented in hand motions at 20/100 in 87,8% of total cases. This measure was not statistically analysed.

Striae in the stroma and epithelial sear were the most frequent biomicroscopic changes noted in the group that would undergo corneal graft.

The measure of intraocular pressure proved to be lower in corneas with indications for transplant; the percentage of eyes with pressure inferior to 10 mmHg was significantly higher in the group that would undergo transplant.

Measures of axial length and depth of the anterior chamber in both groups showed no statistically significant difference.

Keratometric measures of the flattest and most curved meridian, in addition to the dioptric power of the center and apex of the keratoconus, were higher in the corneas with indications for transplant.

The percentage of the difference between the flattest meridian and the most curved one was statistically significant and lower in the group of corneas adapted to contact lenses and the rate between the measures of the power of the center and apex of the keratoconus was statistically lower in the corneas with indication for transplant. Such findings indicate that smooth-surfaced corneas tend to adapt more easily to contact lenses.

The location of the apex of the keratoconus below the horizontal meridian was statistically more frequent in the corneas adapted to contact lenses indicating that adaptation to contact lenses proves to be more difficult to keratoconus with the apex positioned over the horizontal meridian.

As regard the topographical classification of the keratoconus, we propose it should be carried out as a function of the location of the apex of the keratoconus, inasmuch as it is supposed to be the place where the condition originated. According to the recommended classification, a for central and peripheral localization, no statistically significant difference between both groups was noted.

INTRODUÇÃO

O ceratocone é uma alteração ectásica da córnea, descrita pela primeira vez por Nottingham (1854), **apud** Duke-Elder & Leigh (1965). É um termo clínico usado para designar a condição em que a córnea assume uma curvatura cônica, devido a um afinamento localizado, com conseqüente protrusão (Krachmer, Feder, Belin, 1984).

Caracteriza-se classicamente por 4 alterações corneanas: aumento da curvatura, afinamento, estiramento e aumento da superfície.

A freqüência de ceratocone na população varia desde 4 até 600 pessoas acometidas por 100.000 habitantes (Duke-Elder e Leigh, 1965). Esta grande variabilidade na incidência é atribuída principalmente às diferenças de critérios de diagnósticos entre os estudos publicados. A pesquisa mais completa sobre sua incidência é provavelmente a de Kennnedy, Bourne, Dyer (1986), que estudaram durante 48 anos a incidência de ceratocone em uma população, encontrando uma taxa de 54,5 casos por 100.000 habitantes.

Quanto ao sexo, alguns trabalhos mostraram que as mulheres são mais afetadas do que os homens. Nosé, Adam & Nosé (1989) encontraram uma proporção de 58% de mulheres em pacientes que se submeteram a transplante de córnea por ceratocone.

Vários estudos procuram correlacionar as variações da espessura corneana com a medida da pressão intra-ocular (PIO). Mark (1974) mostrou que a curvatura corneana parece também ter influência na medida da PIO, notando que para cada 3 dioptrias de aumento no poder dióptrico corneano há um acréscimo de 1 mmHg na PIO. Córneas com astigmatismos muito elevados produzirão uma área elíptica de contato corneano. Quando a ponta do tonômetro com o prisma duplo está posicionado no seu local de origem, a PIO será subestimada nas córneas com meridiano mais curvo no eixo vertical e superestimada quando for no eixo horizontal em aproximadamente 1 mmHg para cada 4 dioptrias de astigmatismo. Para minimizar este problema, Moses (1958) sugere que a ponta seja rodada até que a linha que divide os dois prismas esteja a 45 graus do maior eixo da elipse, já MARK (1974) preconiza que se tire a média das leituras feitas no meridiano horizontal e vertical.

Brooks, Roberston & Mahoney (1984), estudando 100 olhos com ceratocone, encontraram um diâmetro axial médio de 24,25 mm. Lanier, Bullington & Prager (1992), em 157 olhos com a mesma doença, encontraram 24,39 mm de comprimento. Tuft *et al.* (1992), ao medirem o diâmetro de 70 olhos, também com ceratocone, observaram o valor médio de 24,47 mm. Nenhum destes três valores foi significativamente diferente da média do diâmetro axial de olhos emétropes (24,2 mm) (Sorsby *et al.*, 1962). Entretanto, ao se comparar estas medidas com o diâmetro axial médio da população em geral (23,64 mm) (Holladay *et al.*, 1988), o comprimento axial dos olhos com ceratocone foi maior.

A câmara anterior é limitada anteriormente pelo endotélio corneano perifericamente pela malha trabecular, superfície anterior do corpo ciliar e raiz da íris e, posteriormente, pela superfície anterior da íris e a parte pupilar do cristalino. Sua profundidade é semelhante nos dois olhos (3,5 mm), medida a partir do centro da córnea (Spencer, 1985). Usualmente é mais profunda nos olhos míopes do que nos hipermétropes e diminui com a idade. Até o momento, nenhum estudo sobre ceratocone mostrou características volumétricas da câmara anterior nesta doença.

As diferenças topográficas entre córneas normais e com ceratocone foram estudadas por Rabinowitz & McDonnell (1989) utilizando videoceratografia computadorizada. Três diferenças quantitativas foram notadas: aumento da curvatura do poder corneano central; grande diferença do poder dióptrico corneano entre os dois olhos do mesmo paciente; e significante aumento da curvatura corneana inferior comparada com a superior.

A necessidade de um indivíduo com diagnóstico de ceratocone submeter-se a um transplante de córnea ocorre, segundo alguns estudos, somente entre 10 a 20% dos casos (Smiddy *et al.*, 1988; Lass *et al.*, 1990) principalmente porque a adaptação de lentes de contato apresenta resultados altamente satisfatórios (Kohopoulos & Tragaris, 1981; Fowler, Belin & Chambers, 1988).

Leça *et al.* (1995), ao realizarem estudo clínico sobre adaptação de lente de contato em pacientes com ceratocone, obtiveram insucesso na adaptação em apenas 9,5% dos casos.

O ceratocone, entretanto, ainda é uma das causas mais freqüentes de transplante de córnea em vários países (Morris & Bates, 1989; Damji *et al.*, 1990).

Levantamento realizado no Setor de Córnea do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - EPM, sobre as indicações de transplante de córnea durante os anos de 1993 e 1994, mostrou que em 535 cirurgias realizadas neste período, 169 (31,5%) foram por ceratocone (sendo esta a indicação de maior freqüência também neste estudo).

A análise comparativa do tipo de paciente e das características oculares em portadores de ceratocone adaptados com lente de contato e com indicação de transplante de córnea não apresenta dados na literatura, o que será objetivo de nosso estudo.

PACIENTES E MÉTODOS

Durante o período de 18 meses, compreendido entre junho de 1993 e dezembro de

1994, foram examinados 50 pacientes portadores de ceratocone, adaptados com lente de contato, regularmente atendidos no setor de Lente de Contato do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - EPM e pacientes com a mesma doença, que iriam submeter-se ao transplante de córnea por intolerância ao uso de lentes de contato, estando matriculados no setor de Córnea. Dos 82 olhos examinados, 41 estavam adaptados com lentes de contato (LC) e 41 iriam submeter-se a transplante de córnea (TX).

Critérios de inclusão:

Diagnóstico de ceratocone: os olhos deveriam apresentar medidas ceratométricas irregulares independentes da curvatura corneana e pelo menos uma alteração biomicroscópica típica de ceratocone, como: anel de Fleischer, dobras profundas no estroma (estrias de Vogt), nervos corneanos evidentes ou cicatriz epitelial. A observação dos nervos corneanos, apesar de não fazer parte das alterações clássicas do ceratocone, foi incluída na pesquisa dos achados corneanos por ocorrer com freqüência nesta doença.

Os olhos com ceratocone foram divididos em dois grupos: os que estavam adaptados com lentes de contato e os que iriam submeter-se ao transplante de córnea.

Adaptados com lente de contato: os pacientes deveriam estar adaptados há, pelo menos, 6 meses, com conforto suficiente para utilização das lentes por mais de 10 horas/dia. O exame biomicroscópico da córnea deveria mostrar o epitélio corneano íntegro. As córneas que apresentavam alterações do epitélio permaneceram sem o uso da lente até que o epitélio se regenerasse. Todos os pacientes ficaram, pelo menos, 48 horas sem o uso das lentes antes do exame oftalmológico.

Indicação de transplante de córnea: todos os olhos com indicação cirúrgica foram encaminhados pelo Setor de Lente de Contato para o Setor de Córnea, com o diagnóstico de insucesso na adaptação por desconforto ocular ou alteração da curvatura corneana incompatível com adaptação adequada de lente de contato.

O exame ocular consistiu na avaliação da acuidade visual sem correção, exame biomicroscópico da córnea e medidas de: pressão intraocular, diâmetro axial do olho, profundidade da câmara anterior e curvatura corneana.

O videoceratoscópio computadorizado EYESYS (EYESYS Laboratories - Houston, TX) foi utilizado para fornecer as seguintes medidas: meridiano mais plano (K1) e mais curvo (K2) nos 3 mm centrais da córnea, poder em dioptrias do centro da córnea (PCC) e do ápice do ceratocone (PAC).

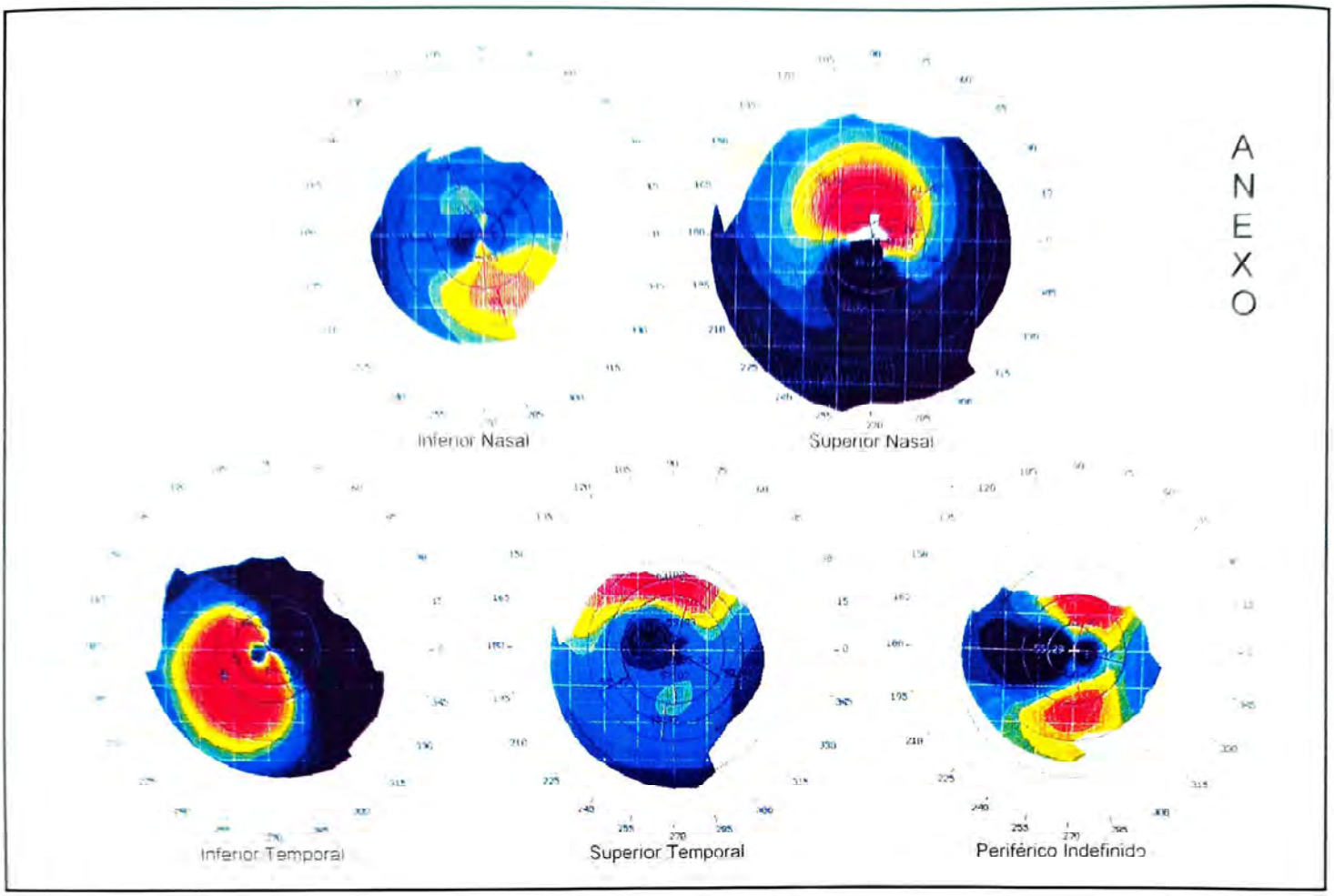
Foram criados e analisados dois índices para a avaliação do grau de assimetria da superfície corneana: o primeiro representava o percentual da diferença entre o meridiano mais plano e o mais curvo, calculado da seguinte maneira: (K1-K2)/K1; e o segundo, entre o valor do poder central da córnea (PCC) e do ápice do ceratocone (PAC), representado pela fórmula: PCC/PAC.

Através da topografia corneana, os ceratocones foram analisados e classificados de acordo com a sua forma e localização do seu ápice da seguinte maneira:

- CENTRAL
  - SIMÉTRICO
  - ASSIMÉTRICO
  - INDEFINIDO
- PERIFÉRICO
  - INFERIOR
    - NASAL
    - TEMPORAL
  - SUPERIOR
    - NASAL
    - TEMPORAL
  - INDEFINIDO

Classificou-se como ceratocone central quando o local de maior curvatura localizava-se dentro dos 3 mm centrais da córnea, e periférico quando situava-se fora desta área. Simétricos foram os ceratocones centrais de forma circular, assimétricos quando a representação topográfica no mapa colorido se assemelhava a uma "gravata borboleta" ("bow tie"), e a forma indefinida era aquela que não representava nenhuma das formas anteriores. A localização periférica

ANEXO



nasal ou temporal também foi escolhida em função do local de maior curvatura. Estas localizações foram fornecidas pelo mapa numérico do ceratômetro computadorizado. A forma periférica indefinida ocorreu quando não se conseguiu localizar com exatidão a área de maior curvatura (Anexo).

RESULTADOS

O exame de 50 pacientes mostrou que 20 utilizavam lentes de contato, dos quais 13 nos dois olhos e 7 em apenas um olho; 22 pacientes iriam realizar o transplante de córnea, 11 nos dois olhos e 11 em apenas um olho; 8 pacientes pertenciam aos dois grupos por estarem adaptados com lente de contato em um olho e necessitarem transplante de córnea no olho contra-la-teral.

Os dados obtidos referentes à idade mostraram uma semelhança nos resultados, não havendo diferença estatisticamente significante entre os grupos adaptados com lente de contato e com indicação de transplante de córnea, o mesmo acontecendo com relação ao sexo. Os resultados da idade encontram-se na Tabela I e os do sexo na Tabela II.

As medidas da Acuidade Visual, apresentadas na Tabela III, mostraram que, sem correção, em 72 olhos foi de movimentos de mão a 20/100. Não houve diferença estatisticamente significante na visão sem correção nos dois grupos em estudo.

Pelas restrições de Cochran, não pôde-se analisar a tabela III.

Os sinais clínicos observados na córnea pela Biomicroscopia em olhos portadores de ceratocone estão apresentados na Tabela IV. O sinal mais freqüente nos dois grupos foi o anel de Fleischer que se apresentou em 60 olhos (73,2%), seguido das estrias no estroma (50,0%)

Tabela I - Idade em anos completos de pacientes com ceratocone nos grupos estudados, médias e desvios padrão e resultado da análise estatística.

	IDADE		
	min.	Máx.	média
LC	12	60	28
TX	11	61	27

LC média 28 (± 10,52) (n=28)
TX média 27 (± 12,11) (n=30)
Teste t = 0,47 não significante

Tabela II - Pacientes segundo o sexo e o resultado da análise estatística.

	SEXO			
	FEMININO		MASCULINO	
	N	%	N	%
LC	19	67,8	9	32,2
TX	18	60,0	12	40,0

Teste do Qui-quadrado $X^2 = 0,38$ não significante

e cicatriz epitelial (42,7%). A observação dos nervos corneanos apareceu de forma similar nos dois grupos, bem como a presença do anel de Fleischer, não apresentando diferença estatisticamente significante nestes grupos. A presença de estrias no estroma e de cicatriz epitelial foi maior nos pacientes que iriam submeter-se ao transplante de córnea e, quando comparados com o grupo de adaptados com lente de contato, mostrou-se estatisticamente significante.

Na Tabela V são apresentados os resultados das medidas da pressão intra-ocular (PIO). A medida da PIO nos olhos com ceratocone através da tonometria de aplanação de Goldmann foi, em média, 11,1 mmHg. Os olhos que iriam submeter-se ao transplante de córnea apresentaram o valor médio de PIO (10,3 mmHg) menor do que os olhos adaptados com lente de contato (11,8 mmHg); esta diferença mostrou-se estatisticamente significante. Além disso, o percentual de olhos que apresentaram PIO menor que 10 mmHg foi maior no grupo que iria submeter-se à cirurgia (56,1%) do que no grupo com lente de contato (19,5%), diferença esta também estatisticamente significante

A Tabela VI mostra os resultados da medida axial dos olhos com ceratocone. Observamos variação do comprimento axial dos olhos entre 22,8 e 31,7 mm, com média de 24,6 mm. Não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os dois grupos.

Os resultados da medida da profundidade da câmara anterior estão apresentados na Tabela VII, onde se observa que as medidas variaram de 2,31 a 4,78 mm, com média de 3,57 mm, não havendo diferença estatisticamente significante entre os dois grupos estudados.

Tabela III - Medida da acuidade visual sem correção em olhos com ceratocone nos grupos estudados.

	LC		TX		TOTAL	
VISÃO	No	%	No	%	No	%
MM - 20/100	33	80,4	39	95,1	72	87,8
20/80 - 20/60	4	9,8	2	4,9	6	7,3
20/40 - 20/20	4	9,8	0	0,0	4	4,9
TOTAL	41	100,0	41	100,0	82	100,0

Tabela IV - Sinais clínicos observados na córnea em olhos portadores de ceratocone nos grupos estudados e estatísticas calculadas.

	LC		TX		TOTAL		
SINAL	No	%	No	%	No	%	
ANEL DE FLEISCHER	30	73,2	34	82,9	60	73,2	NS
ESTRIAS NO ESTROMA	13	31,7	28	68,3	41	50,0	S
CICATRIZ EPITELIAL	10	24,4	25	61,0	35	42,7	S
NERVOS CORNEANOS	17	41,5	14	34,1	31	37,8	NS
TOTAL	41 (RM)	100,0	41(RM)	100,0	82(RM)	100,0	

NS = não significante; S = significante; RM = respostas múltiplas

Teste do Qui-quadrado anel $x^2 = 1,97$ estrias $x^2 = 10,97$ * nervos $x^2 = 0,46$ cicatriz $x^2 = 11,21$ *

Através da videoceratoscopia computadorizada, as medidas da curvatura corneana foram analisadas e os ceratocones classificados.

O meridiano K1, em todas as córneas estudadas, apresentou medidas que variavam de 41,7 a 76,5 dioptrias, com média de 55,8 dioptrias. Em relação aos dois grupos, notou-se que nos usuários de lente de contato o valor encontrado no K1 variou de 41,7 a 61,5 dioptrias, com média de 50,2 dioptrias, enquanto que nos pacientes que iriam submeter-se a transplante de córnea, os valores variaram de 48,4 a 86,5 dioptrias, com média de 62,3 dioptrias. Os valores encontrados no meridiano K1 foram maiores nos pacientes que iriam submeter-se ao TX do que nos usuários de LC, sendo esta diferença estatisticamente significante.

A ceratometria no meridiano mais curvo (K2) mostrou valores que variaram de 43,3 a 85,7 dioptrias, com média de 60,5 dioptrias. Quanto aos dois grupos em estudo, notou-se os seguintes resultados: nos usuários de lente de contato os valores variaram de 43,3 a 66,3 dioptrias, com média de 54,2 dioptrias; nos pacientes que iriam submeter-se a transplante de córnea as medidas variaram de 51,9 a 85,7 dioptrias, com média de 67,9 dioptrias. Os valores encontrados no meridiano mais curvo (K2) foram maiores nos pacientes que iriam submeter-se ao transplante de córnea do que nos adaptados com lente de contato, sendo que a diferença entre eles mostrou-se estatisticamente significante.

Quanto ao índice (K1-K2)/K1 verificamos que o valor médio no grupo TX (0,10) foi maior

Tabela V - Pressão intra-ocular medida pelo tonômetro de aplanação em olhos portadores de ceratocone, médias, desvios padrão e análise estatística.

	LC		TX		TOTAL	
PIO (mmHg)	No	%	No	%	No	%
6,1 |--| 8,0	2	4,9	12	29,3	14	17,1
8,1 |--| 10,0	6	14,6	11	26,8	17	20,7
10,1 |--| 12,0	13	31,7	10	24,4	23	28,0
12,1 |--| 14,0	13	31,7	6	14,6	19	23,2
14,1 |--| 16,0	5	12,2	2	4,9	7	8,6
16,1 |--| 18,0	2	4,9	0	0,0	2	2,4
TOTAL	41	100,0	41	100,0	82	100,0
Média	11,8		10,3		11,1	
Desvio padrão	2,49		2,98		2,83	

Teste t = 2,45 *

Teste do Qui-quadrado

Teste < 10 mmHg (LC x TX): $X^2 = 9,01$ *

Tabela VI - Freqüência dos resultados da medida do comprimento axial dos olhos portadores de ceratocone nos grupos estudados, médias, desvios padrão e análise estatística.

	LC		TX		TOTAL	
BIOMETRIA (mm)	N	%	N	%	N	%
22,1 |--| 24,0	20	48,8	17	41,6	37	45,2
24,1 |--| 26,0	14	34,1	15	36,5	29	35,3
26,1 |--| 28,0	5	12,2	8	19,5	13	15,9
28,1 |--| 30,0	0	0,0	1	2,4	1	1,2
30,1 |--| 32,0	2	4,9	0	0,0	2	2,4
TOTAL	41	100,0	41	100,0	82	100,0
média	24,6		24,7		24,6	
Desvio padrão	2,03		1,67		1,84	

Teste t = 0,24 não significante

do que no grupo LC (0,06), sendo que a diferença entre eles foi estatisticamente significante (Z(u) = 2,15*).

Devemos lembrar que sendo K1 sempre menor do que K2, desprezamos o sinal negativo da diferença, o que em nada altera o valor do índice.

Os poderes do centro das córneas (PCC) em estudo apresentaram valores que variaram de 42,6 a 87,4 dioptrias, com média de 57,7 dioptrias. No grupo de córneas adaptadas com lente de contato, o valor médio foi de 53,00 dioptrias e, nas córneas com indicação cirúrgica, a média foi de 63,6 dioptrias. A diferença entre os valores do PCC nos dois grupos foi estatisticamente significante. Os valores do poder do ápice das córneas (PAC) variaram de 44,3 a 94,3 dioptrias, com média de 64,0 dioptrias. Nas

Tabela VII - Freqüência dos resultados da medida da profundidade da câmara anterior nos olhos portadores de ceratocone segundo os grupos estudados, médias, desvios padrão e análise estatística.

CÂMARA ANTERIOR (mm)	LC		TX		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
2,01 |--| 2,50	1	2,4	1	2,4	2	2,4
2,51 |--| 3,00	4	9,7	9	22,0	13	15,9
3,01 |--| 3,50	16	39,2	7	17,1	23	28,0
3,51 |--| 4,00	14	34,1	15	36,6	29	35,4
4,01 |--| 5,00	6	14,6	9	21,9	15	18,3
TOTAL	41	100,0	41	100,0	82	100,0
média	3,5		3,6		3,6	
desvio padrão	0,54		0,65		0,60	

Teste t = 0,45 não significante

córneas que utilizavam lente de contato, o valor médio foi de 56,8 dioptrias e no grupo com indicação cirúrgica, a média foi de 71,5 dioptrias. A diferença entre os valores do PAC nos dois grupos também foi estatisticamente significante.

Verificamos, que no grupo LC, a média (0,93) do índice PCC/PAC foi maior do que a média do grupo TX (0,90), sendo a diferença entre eles estatisticamente significante. Esses resultados demonstram que os valores PAC e PCC, no grupo LC, estão mais próximos entre si e, portanto, mais homogêneos do que no grupo TX, pois é fácil verificar que quanto mais esse índice se aproximar de 1 (um), maior a tendência deles serem iguais. Vale lembrar que dada a natureza da variável em causa, não foram apresentados nem calculados os valores dos desvios padrão.

O ápice do ceratocone localizou-se, com maior freqüência, abaixo do meridiano horizontal (57,1%). Entretanto, no grupo de olhos adaptados com lente de contato, o ápice localizou-se abaixo do meridiano horizontal em maior proporção do que nos olhos que iriam submeter-se ao transplante de olhos, sendo esta diferença estatisticamente significante. A tabela VIII mostra a localização em relação ao meridiano horizontal dos ápices do ceratocone.

As figuras a seguir mostram a distribuição esquemática na córnea dos locais do ápice do ceratocone nos dois grupos em estudo.

Os ceratocones foram classificados de acordo com a localização topográfica do ápice, notando-se que em 59 (72,0%) córneas localizava-se na região central e em 23 (28,0%) na periferia. No grupo de usuários de lente de contato, 26 (63,4%) ceratocones localizavam-se no centro da córnea e 15 (36,6%) na periferia. No grupo que iria submeter-se ao transplante de córnea, 33 (80,5%) localizavam-se no centro da córnea e 8 (19,5%) na periferia. A tabela IX mostra a localização dos ceratocones, de acordo com a classificação proposta.

Na Tabela X estão apresentados os resultados da localização topográfica central e periférica do ápice do ceratocone. Não houve diferença significante quanto à localização topográfica entre os dois grupos.

DISCUSSÃO

Nem todos os ceratocones progridem de maneira uniforme, sendo que vários autores têm procurado identificar os fatores que influenciariam na progressão da doença, com conseqüente intolerância ao uso de lente de contato e necessidade de transplante de córnea. Amsler

Tabela VIII - Localização do ápice do ceratocone em relação ao meridiano horizontal nos grupos em estudo e valor da análise estatística.

	LC		TX		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
INFERIOR	37	92,5	17	56,7	54	77,2
SUPERIOR	3	7,5	13	43,3	16	22,8
TOTAL	40	100,0	30	100,0	70	100,0

Teste do Qui-quadrado

$X^2 = 13,59^*$

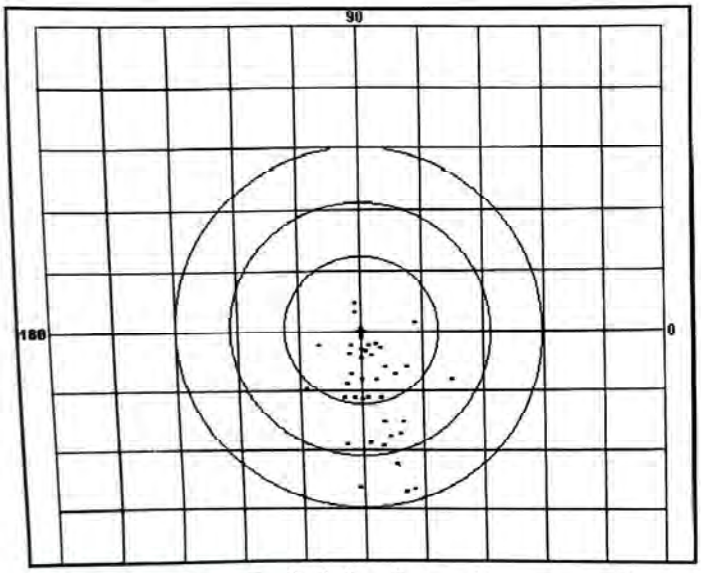


Figura I - Localização do ápice do ceratocone nas córneas adaptadas com lente de contato.

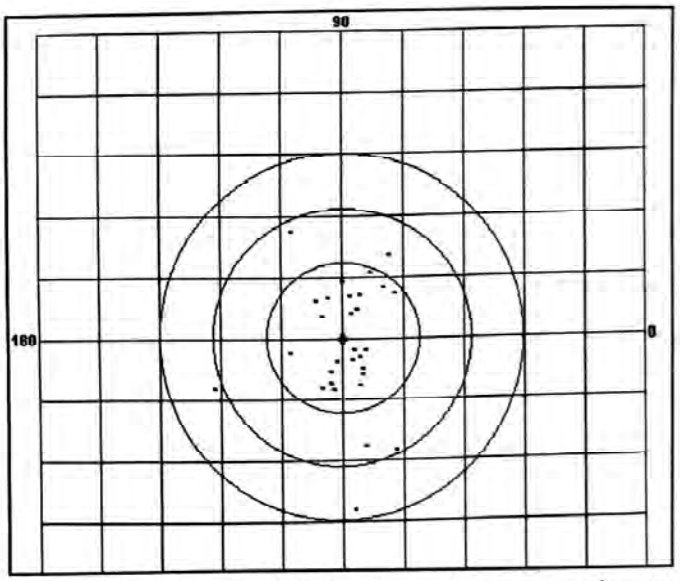


Figura II - Localização do ápice do ceratocone nas córneas com indicação de transplante de córnea.

(1961) acredita na importância da ceratometria do primeiro exame como meio de avaliação de progressão da doença, ao observar que a maioria dos pacientes jovens e com mínima distorção corneana não apresentavam evolução do ceratocone após 3 a 8 anos.

Lass *et al.* (1990), analisando os critérios usados para a indicação cirúrgica em 746 olhos de 417 pacientes com ceratocone, observaram que foram considerados fatores de alto risco para a indicação cirúrgica córneas com curvatura maior ou igual a 50 dioptrias e visão com correção menor que ou igual a 20/50. Foram considerados fatores de risco significativo: duração da doença de 10 anos ou mais, grau de cilindro corneano maior ou igual a 11 dioptrias e história prévia de uso de lente de contato. Notaram, entretanto, que sexo, idade ou história de atopia não foram fatores significantes.

Waisberg, Tanure & Santos (1990), estudando 142 pacientes com ceratocone, observaram idade média de 31,1 anos. Em 75 pacien-

Tabela IX - Localização topográfica do ápice do ceratocone nas córneas e tipo de tratamento nos grupos em estudo.

			LC		TX		TOTAL	
			N	%	N	%	N	%
CENTRAL		SIMÉTRICO	6	14.6	11	26.8	17	28.8
		ASSIMÉTRICO	20	48.8	13	31.7	33	55.9
		INDETERM.	0	0.0	9	22.0	9	15.3
SUB-TOTAL			**26**	**63.4**	**33**	**80.5**	**59**	**72.0**
PERIFÉRICO	INFERIOR	NASAL	10	24.4	3	7.3	13	72.2
		TEMPORAL	4	9.8	1	2.4	5	27.8
		SUB-TOTAL	**14**	**34.2**	**4**	**9.7**	**18**	**22,0**
	SUPERIOR	NASAL	0	0.0	1	2.4	1	1,2
		TEMPORAL	0	0.0	1	2.4	1	1,2
		SUB-TOTAL	**0**	**0.0**	**2**	**4.9**	**2**	**2,4**
	INDETERMINADO		1	2.4	2	4.9	3	3,6
		SUB-TOTAL	**1**	**2.4**	**2**	**4.9**	**3**	**3,6**
SUB-TOTAL			**15**	**36.6**	**8**	**19.5**	**23**	**28.0**
TOTAL			**41**	**100.0**	**41**	**100.0**	**82**	**100.0**

Tabela X - Localização topográfica do ápice do ceratocone em relação às posições central e periférica

	LC		TX		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
CENTRAL	26	63,4	33	80,5	59	72,0
PERIFÉRICO	15	36,6	8	19,5	23	28.0
TOTAL	41	100,0	41	100,0	82	100,0

Teste do Qui-quadrado $X^2 = 2,96$ não significante

tes estudados por Karseras & Ruben (1976), a idade média foi de 27,1 anos; dados semelhantes foram obtidos neste estudo, em que a média de idade dos pacientes foi de 28 anos completos.

A idade média no grupo com indicação cirúrgica de transplante de córnea foi de 27 anos completos, semelhante a de estudos realizados por Morris & Bates (1989), que ao analisarem 171 pacientes com ceratocone com indicação cirúrgica encontraram como idade média 27,8 anos; Smith *et al.* (1980) encontraram 27,2 anos como a idade média de indicação cirúrgica; e Eggink, Pinckers & Puyenbroek (1987), analisando a idade no momento da cirurgia em 226 pacientes com ceratocone, encontraram 28,6 anos como média.

A diferença das médias de idade nos dois grupos em estudo não foi significante, demons-

trando que outros fatores além do tempo de progressão da doença também levaram à necessidade do transplante de córnea.

Quanto ao sexo, houve maior prevalência no sexo feminino nos pacientes estudados (2:1), o mesmo foi observado em outros estudos (Krachmer, Feder, Belin, 1984; Kast, Doneis, Cole, 1987). Entretanto, maior prevalência no sexo masculino foi observada por Karseras & Ruben (1976) e Lass *et al.* (1990).

A causa da maior prevalência em mulheres neste estudo não pôde ser determinada já que não foi feito uma avaliação dos fatores que determinam a procura do tratamento. O predomínio do sexo feminino foi semelhante nos dois grupos em estudo, não parecendo ser o sexo um fator significante no número de pacientes com indicação cirúrgica.

A redução da acuidade visual tem sido associada com a severidade do ceratocone por alguns autores (Krachmer *et al.*, 1984; Smiddy *et al.*, 1988). A pesquisa da medida da acuidade visual foi realizada sem correção. Pudemos notar que 87,8% dos olhos apresentavam acuidade visual de movimentos de mão a 20/100. Ihalainen (1986), avaliando a acuidade visual sem correção em 140 olhos com ceratocone, observou que em 52,3% dos casos a visão era menor do que 20/100. Estes valores mostram que o ceratocone, independentemente do estágio de evolução, compromete de maneira importante a visão.

Os dois grupos em estudo não mostraram diferenças significantes quanto à qualidade da visão sem correção, não sendo, portanto, este um fator determinante na indicação ou não de transplante de córnea.

Swann & Waldron (1986), estudando 98 olhos com ceratocone em pacientes adaptados com lente de contato, encontraram anel de Fleischer em 25,3% dos casos. Em nosso estudo este foi o sinal clínico mais observado (73,2%), não havendo diferença significante entre os 2 grupos estudados.

A presença de estrias no estroma foi observada em 46% das córneas com ceratocone no estudo de Swann & Waldron (1986). A mesma ocorreu em 50,0% dos casos por nós estudados. Esta alteração foi maior nos pacientes que apresentavam intolerância ao uso de lente de contato, sendo esta diferença estatisticamente significante.

Bron (1988) observou a presença de nervos corneanos nas córneas com ceratocone em 33,1% e Swann & Waldron (1986) em 63,2% das córneas. A visibilidade dos nervos corneanos ocorreu em 37,8% do total de nossos casos. Comparativamente, este achado ocorreu em igual proporção entre os adaptados com lente de contato e os que iriam submeter-se ao transplante de córnea. Muitas vezes, esta alteração pode passar despercebida, sendo necessário um exame cuidadoso da córnea durante a biomicroscopia.

Swann & Waldron (1986) encontraram cicatriz epitelial em apenas 2,3% das córneas adaptadas com lente de contato. A presença de cicatriz epitelial foi encontrada neste estudo em 42,7% do total das córneas e em 61,0% dos casos de intolerância ao uso de lente de contato. Em nossa casuística esta alteração foi mais freqüente nos pacientes que iriam se submeter ao transplante de córnea, sendo a diferença entre os dois grupos estatisticamente significante.

A presença de estrias no estroma e cicatriz epitelial mostraram ser alterações corneanas importantes quanto ao modo de reabilitação visual nos pacientes com ceratocone.

O valor da medida da PIO nos pacientes com ceratocone deve ser considerada com cautela, pois a espessura da córnea tem mostrado possuir uma relação importante com essa medida. De acordo com Brooks *et al.* (1984), que relacionaram a medida da PIO em 106 córneas com ceratocone com os tonômetros de aplanação (Goldmann), indentação (Schiotz) e eletrônico (MacKay-Marg), com a espessura corneana mostraram que a diminuição da PIO passa a ocorrer a partir de 40% de diminuição da espessura corneana e concluíram que a rigidez corneana seria mais importante do que a escleral na determinação da PIO no ceratocone.

Apesar da medida da pressão intra-ocular não ser a real através do método utilizado, a PIO média na população em estudo foi de 11,1 mmHg, sendo que um grupo expressivo de olhos (65,8%) apresentou valores menores que 12,0 mmHg. As medidas da PIO foram menores no grupo de córneas com indicação cirúrgica e, quando comparadas com o grupo de córneas adaptadas com lente de contato, a diferença entre elas mostrou-se estatisticamente significante. Com este achado e se levarmos em consideração o estudo de Ehlers *et al.* (1975), que associam a menor espessura corneana com a diminuição da PIO medida pelo tonômetro de aplanação, podemos supor que as córneas que iriam se submeter ao transplante apresentavam espessura menor do que o grupo de adaptados com lente de contato.

Com relação ao diâmetro axial médio dos olhos com ceratocone, nosso estudo mostrou valor de 24,61 mm, achado semelhante aos de outros autores (Lanier *et al.*, 1992; Tuft, Fitzke & Buckley, 1992).

Ao comparar os resultados encontrados nos pacientes adaptados com lente de contato e com indicação de transplante de córnea, notou-se que no primeiro grupo o diâmetro axial médio foi de 24,28 mm e no segundo grupo 24,35 mm, não havendo diferença estatisticamente significante entre eles. Tuft *et al.* (1992) também não encontraram diferença significante ao comparar estes dois grupos. Através destes achados, concluíram que o diâmetro axial não apresenta relação com a gravidade da doença. Entretanto, o maior valor do diâmetro axial nos olhos com ceratocone em relação aos olhos emétropes, confirmado neste estudo, deve ser levado em consideração na escolha do tamanho da córnea doadora nos pacientes que irão submeter-se ao transplante, na tentativa de reduzir-se a miopia induzida pela doença.

Pôde-se observar nos pacientes deste estudo que a profundidade da câmara anterior foi em média de 3,57 mm, semelhante à profundidade dos olhos normais. Ao se compararem os olhos adaptados com lente de contato e os que iriam submeter-se à cirurgia, não se notou diferença estatisticamente significante.

É importante considerar que a medida do diâmetro axial e da profundidade da câmara anterior de olhos com ceratocone pode ser afetada pelo tipo de aparelho utilizado.

Neste estudo, as medidas ceratométricas do centro da córnea no meridiano mais plano (K1) foram analisadas separadamente do meridiano mais curvo (K2). A ceratometria média no meridiano mais plano foi de 55,8 dioptrias, com variações de 41,7 a 76,5 dioptrias. McMahon *et al.* (1991), analisando através da videoceratoscopia a variação do meridiano mais plano em 42 olhos com ceratocone, encontraram valores variando de 40,2 a 65,00 dioptrias.

No meridiano mais curvo a ceratometria média foi de 60,5 dioptrias, com variações de 43,3 a 85,7 dioptrias, semelhante aos nossos achados, McMahon *et al.* (1991), fazendo o mesmo estudo, encontraram variações de 43,0 a 72,0 dioptrias.

As médias das medidas dos meridianos K1 e K2 foram maiores nas córneas que iriam submeter-se ao transplante de córnea e, quando comparadas às do grupo de córneas adaptadas com lente de contato, a diferença entre elas mostrou-se estatisticamente significante. Estes resultados estão de acordo com a literatura ao considerarem ceratometrias maiores do que 55,0 dioptrias como um importante fator de risco na indicação de cirurgia.

Os valores apresentados para o índice (K2-K1)/K1, como já vimos, representam o percentual da diferença de K2 para K1 em função de K1 entre as medidas das córneas que estão adaptadas com lente de contato e que irão submeter-se ao transplante por intolerância ao uso das lentes. A análise estatística apresentou um resultado ($Z(u)=2,60^*$) que mostra uma diferença significante entre os dois grupos, sendo que diferenças percentuais menores estão associadas ao grupo de adaptados com lente de contato. Portanto, observamos através destes achados que as córneas adaptadas com lente de contato apresentaram os valores ceratométricos de K1 e K2 mais próximos do que as córneas com indicação cirúrgica.

O resultado da curvatura significantemente maior nas córneas com indicação cirúrgica e a profundidade da câmara anterior semelhante nos dois grupos nos faz acreditar que a técnica empregada para a medida da profundidade não nos oferece segurança para conclusões a respeito destes achados.

O poder em dioptrias do centro da córnea (PCC) e do ápice do ceratocone (PAC) passaram a ser medidos após o advento da videoceratoscopia computadorizada. Pudemos observar que o PCC nos pacientes estudados foi em média de 57,7 dioptrias, sendo maiores nas córneas que iriam realizar o transplante (63,6 dioptrias) do que nos olhos adaptados com lente de contato (57,7 dioptrias); a diferença entre eles mostrou-se estatisticamente significante. A média do PAC no grupo em estudo foi de 64,0 dioptrias, também maiores nos pacientes que seriam submetidos à cirurgia (71,5 dioptrias) quando comparados aos adaptados com lente de contato (56,8 dioptrias); a diferença entre os grupos foi estatisticamente significante. Estes resultados ratificam os achados biomicroscópicos das córneas estudadas, onde a presença de estrias no estroma e cicatriz epitelial, características de ceratocone avançado, também é maior nos casos com indicação cirúrgica.

O índice PCC/PAC, já considerado anteriormente, representa a razão entre o poder dióptrico central e do ápice das córneas. A estatística calculada apresentou um resultado (Z(u)= 2,56*) que mostra uma diferença significante entre os 2 grupos em estudo, sendo que razões maiores estão associadas ao grupo de adaptados com lente de contato. Portanto, segundo nossos resultados, observamos que quanto mais próximo o valor do PCC for em relação ao PAC, maior será a possibilidade da córnea adaptar-se com lente de contato.

Ao relacionar a localização do ápice do ceratocone com o meridiano horizontal que cruza o eixo visual, notamos que 54 córneas (77,2%) apresentaram o ápice abaixo do eixo visual e 16 córneas (22,8%) acima do mesmo eixo. Ao se confrontar os dois grupos, notamos que a presença do ápice acima do meridiano horizontal foi maior nas córneas com indicação cirúrgica (43,3%) e quando comparados com o grupo de córneas adaptadas com lente de contato (7,5%), a diferença entre elas foi estatisticamente significante. Estes achados sugerem que quando o ápice do ceratocone localiza-se acima do meridiano horizontal, a adaptação de lente de contato torna-se mais difícil.

A maior freqüência de localização inferior ao meridiano horizontal do ápice é relatada também em outras pesquisas; Zabala & Archila (1988)e Koster & Wagoner (1993) encontraram a localização inferotemporal como a mais freqüente em seus pacientes, enquanto que Maguire & Lowry (1991) e Feldman, Goldbaum & Horn (1994) notaram que o setor inferonasal foi o mais freqüente. Por outro lado, Edmund (1987) não encontrou diferença quanto à localização nestes dois setores em sua casuística. Finalmente, Krachmer *et al.* (1984) relacionaram a forma do ceratocone com a sua localização; assim, observaram que os ceratocones de forma circular são mais freqüentes no setor inferonasal e os de forma oval no setor inferotemporal. Em nossa casuística, independentemente da localização ser central ou periférica, notamos que em 36 olhos (51,4%) o ápice localizou-se mais freqüentemente no setor inferonasal. Não houve diferença estatisticamente significante entre o número de olhos adaptados com lente de contato e os que iriam ser operados.

Quanto à classificação topográfica do ceratocone, notamos que em 59 córneas (72%) o ceratocone localizava-se na região central, sendo a imagem topográfica central e assimétrica a mais freqüente. Levando-se em consideração apenas as formas centrais e periféricas, não houve diferença quanto à localização do ceratocone estatisticamente significante entre o grupo de pacientes adaptados com lente de contato e os que iriam sofrer o transplante de córnea.

A maior presença de ceratocones neste estudo, localizados na região central da córnea, foi devido provavelmente à forma de classificação utilizada, onde o ápice do ceratocone detectado pela videoceratoscopia representava para nós o local do início da doença.

Wilson *et al.* (1991), utilizando a videoceratoscopia para classificar 61 olhos com ceratocone, encontraram a forma periférica em 72% dos casos, mostrando que o ápice do ceratocone freqüentemente não correspondia ao centro geométrico do local mais curvo.

Os resultados apresentados neste estudo foram limitados, parcialmente, pelos efeitos a longo prazo causados na córnea pelo uso de lentes de contato rígidas. Wilson *et al.* (1989) mostraram alterações que ocorreriam na topografia central e periférica, mesmo três semanas após a remoção das lentes de contato, sendo ainda possível encontrar alguma alteração na topografia até seis meses após a descontinuidade do uso das lentes.

Entretanto, compreende-se a inviabilidade dos pacientes em permanecerem por um período maior que 48 horas sem utilizar lentes de contato, principalmente pela grande redução da acuidade visual sem correção, limitando, sobremaneira, qualquer atividade profissional.

Endereço para corrrespondência:
R. Gabriel Monteiro da Silva, 1000 - Jd. Paulistano
CEP 01442-000 São Paulo - SP

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMSLER, M. - Quelques données du problème du kératocône. Bull. Soc. Belge Ophthalmol., 129:331-54, 1961.

BROOKS, A.M.V.; ROBERSTON, I.F.; MAHONEY, A.M. - Ocular rigidity and intraocular pressure in keratoconus. Aust. J. Ophthalmol., 12:317-24, 1984.

DAMJI, K.F.; ROOTMAN, J.; WHITE, V.A.; DUBORD, P.J.; RICHARDS, J.S.F. - Changing indications for penetrating keratoplasty in Vancouver. Can. J. Ophthalml., 25:243-8, 1990.

DUKE-ELDER, S. & ABRAMS, D. - The dioptric imagery of the eye. In:DUKE-ELDER, S., ed.- System of ophthalmology. Ophthalmic optics and refraction. 2.ed. St. Louis, CV Mosby, 1970. v.5 p.93-152.

EDMUND, C. - Corneal apex in keratoconic patients. Am. J. Optom. Physiol. Optics., 64:905-8, 1987.

EGGINK, F.A.G.; PINCKERS, A.J.G.; PUYENBROEK, E.D. - Keratoconus, a retrospective study. Contact Lens J., 16:204-6, 1987.

EHLERS, N.; BRAMSEN, T.; SPERLING, S. - Applanation tonometry and central corneal thickness. Acta Ophthalmol., 53:34-43, 1975.

FELDMAN, S.T.; GOLDBAUM, M.H.: HORN, J. - Automated interpretation of computerized corneal topography by neuron networks. Ophthalmology, 101: 24-5, 1994.

FOWLER, W.C.; BELIN, M.W.; CHAMBERS, W.A. - Contact lenses in the visual correction of keratoconus. CLAO Journal, 14:203-5, 1988.

HOLLADAY, J.T.; PRAGER, T.C.; CHANDLER, T.Y. - A three-part system for defining intraocular lens power calculations. J. Cataract Refract. Surg. 14: 17-24, 1988.

IHALAINEN, A; SALO, T.; FORSIUS, H.; PELTONEN, L.- Increase in type I and type IV collagenylic activity in primary cultures of keratoconus cornea. Eur. J. Clin. Invest., 16:78-80, 1986.

KARSERAS, A.G. & RUBEN, M. - Aetiology of keratoconus. Br. J. Ophthamol., 60:522-5, 1976.

KAST, P.R.; DONEIS, P.B.; COLE, H.P.III. - A 20 years retrospective study of the use of contact lenses in keratoconus. CLAO Journal. 13:102-4, 1987.

KENNEDY, R.H.; BOURNE, W.M.; DYER, J.A. - A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. Am. J. Ophthalmol., 102:267-73, 1986.

KOHOPOULOS, J. & TRAGARIS, M.- Visual correction of keratoconus with soft contact lenses. Ann. Ophthalmol., 13:835-7, 1981.

KOSTER, H.R. & WAGONER, M.D.- Topographical analysis of keratoconus. Int. Ophthalmol. Clin., 33:261-9, 1993.

KRACHMER, J.H.; FEDER, R.S.; BELIN, M.W.- Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. Surv. Ophthalmol., 28:293-322, 1984.

LANIER, J.D.; BULLINGTON, R.H.; PRAGER, T.C.- Axial lenght in keratoconus. Cornea, 11:250-4, 1992.

LASS, J.H.; LEMBACH, R.G.; PARK, S.B., HOM, D.L.; FRITZ, M.E.; SVILAR, M.; NUAMAH, I.F.; REINHART, W.J.; STOCKER, E.G.; KEATES, R.H.; MORM, C.T.; COBO, M.L.; FOULKS, G.N. Clinical management of keratoconus: a multicenter analysis. Ophthalmology, 97:433-45, 1990.

LEÇA, R.G.; FUKOSHIMA, N.; GONZAGA, R.; LIPENER, C.; ZAMBONI, F.; LEWINSKY, R.; URAS, R. - Estudo clínico da adaptação de lentes de contato no ceratocone. Arq. Bras. Oftalmol., 58:149-51, 1995.

McMAHON, T.T.; ROBIN, J.B.; SCARPULLA, K.M.; PUTZ, J.L. - The spectrum of topography found in keratoconus . CLAO Journal, 17:198-204, 1991.

MAGUIRE, L.J. & LOWRY, J.C. - Identifying progression of subclinical keratoconus by serial topography analysis. Am. J. Ophthalmol., 112:41-5, 1991.

MARK, H.H.- Keratoconus appearing after contact lens wear. Eye Ear Nose Throat Mon., 53:225-6, 1974.

MORRIS, R.J. & BATES, A.K. - Changing indications for keratoplasty. Eye, 3:455-9, 1989.

MOSES, R.A. & BECKER, B. - Clinical tonography: the scleral rigidity correction. Am. J. Ophthalmol., 45:196-208, 1958.

NOSÉ, W.; BELFORT JR.; R.; GUIDULI, T.; NOVO, N.F.; JULIANO, Y. - Abnormal blood-aqueous barrier in keratoconus. Cornea, 5:11-3, 1986.

NOTTINGHAM - apud DUKE-ELDER, S. & LEIGH, A.G.- op. cit. (sem indicação bibliográfica)

RABINOWITZ, Y.S.& MCDONNELL, P.J.- Computer-assisted corneal topography in keratoconus. Refract. Corneal Surg., 5:400-8, 1989.

SMIDDY, W.E.; HAMBURG, T.R.; KRACHER, G.P.; STARK, W.J. - Keratoconus: contact lens or keratoplasty? Ophthalmology, 95:487-92, 1988.

SMITH, R.E.; McDONALD H.R.; NESBURNE, A.B.; MINCKLER, D.S. - Penetrating keratoplasty: changing indications, 1947-1978. Arch. Ophthalmol., 98:1226-9, 1980.

SORSBY,A; LEARY, G. A; RICHARDS, M.J. - Correlation ametropia and component ametropia. Vision Res., 2: 309-13, 1962.

SPENCER, W. H. - Cornea. In: _____ - Ophthalmic pathology: an atlas and textbook. 3.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1985. v.1 p 229-388.

SWANN, A.G. & WALDRON, H.E. - Keratoconus: the clinical spectrum. J. Amer. Optom. Assoc., 57:204-9, 1986.

TUFT, S.J.; FITZKE, F.W.; BUCKLEY, R.J. - Myopia following penetrating keratoplasty for keratoconus. Br. J. Ophthalmol., 76:642-5, 1992.

WAISBERG, Y.; TANURE, M.A.G.; SANTOS, V.R.dos - O hábito de coçar os olhos em pacientes com ceratocone. Rev. Bras. Ophthalmol., 49:342-8, 1990.

WILSON, S.E.; KLYCE, S.D.; INSLER, M.S.; LIN, D.T.C. - Contact lens induced changes in corneal topography. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 30(suppl):218-20, 1989.

ZABALA, M. & ARCHILA, E.A.- Corneal sensitivity and topogometry in keratoconus. CLAO J., 14:210-2, 1988.

Prevalência de tracoma em pré-escolares e escolares no Município de Duque de Caxias - RJ *

Abelardo de Souza Couto Junior **, Marinho Jorge Scarpi ***, Tânia Guidugli ****

RESUMO

No presente trabalho estudou-se a prevalência do tracoma no Município de Duque de Caxias - RJ, comparando-se seus 4 distritos. Foram examinados 1834 crianças e adolescentes proporcionalmente distribuídos entre estes distritos, encontrando-se uma prevalência de tracoma folicular (TF) de 8,78%, estatística e significativamente maior em zona rural.

O diagnóstico clínico de TF foi confirmado laboratorialmente em 71,43% dos casos, através da citologia pelo anticorpo monoclonal fluorescente para *Chlamydia trachomatis*.

Palavras-chave: Tracoma, Conjuntivite, Cegueira, Epidemiologia

ABSTRACT

Trachoma Prevalence in preschool and school children of Duque de Caxias - State of Rio de Janeiro, Brazil

In the present study, the prevalence of trachoma was determined in the municipality (administrative division) of Duque de Caxias, state of Rio de Janeiro, Brazil. One thousand eight hundred and thirty four children and teenagers were examined. This sample was proportionally distributed among

* Tese de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ. Trabalho Vencedor do 24° Prêmio Varilux - 1995. Categoria Incentivo à Pesquisa Clínica.
** Mestre em Oftalmologia pela UFRJ. Pós-graduando em Oftalmologia - Nível Doutorado - UFRJ. Responsável pelo Setor deCirurgia Plástica Ocular, Vias Lacrimais e Órbita da UFRJ.
*** Professor Adjunto - Doutor do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.
**** Bióloga do Laboratório de Microbiologia da UNIFESP.
Recebido para publicação em 03/06/97.

the four administrative parts of the county. The prevalence of follicular trachoma was 8,78%, significantly higher in rural areas.

The clinical diagnosis of follicular trachoma had laboratory confirmation in 71,43% of the cases. The laboratory technique chosen was direct smear fluorescent antibodies cytology for *Chlamydia trachomatis*.

Key-words: Trachoma, Conjunctivitis, Blindness, Epidemiology

INTRODUÇÃO

O tracoma é definido como uma ceratoconjuntivite folicular, de progressão geralmente crônica, podendo levar à formação de cicatrizes na conjuntiva e córnea, sendo seu agente etiológico a *Chlamydia trachomatis*. É considerado a causa mais comum de cegueira evitável no mundo[4].

Tradicionalmente, tem-se associado o tracoma aos sorotipos A, B, Ba e C da *Chlamydia trachomatis*. Paratracoma é o termo usado para designar infecções oculares, genitais ou óculogenitais, de transmissão sexual, causados pelos sorotipos D a K. Há, entretanto, casos de paratracoma determinados pelos sorotipos B e C e casos isolados de tracoma causados pelos sorotipos D e E. Ja linfogranuloma venéreo é determinado pelos sorotipos L1, L2, L3, sendo também de transmissão sexual. Entretanto, estudos mais recentes tendem a dissociar a correlação entre os diferentes sorotipos e a severidade da doença, minimizando o seu papel no desenvolvimento dos quadros de tracoma e paratracoma[8].

No Brasil, o mais antigo foco do tracoma se desenvolveu no Nordeste, com a chegada de levas de ciganos expulsos de Portugal no século XVIII (1718 a 1750) e localizados no sertão do Cariri, no Estado do Ceará[3].

Migrações internas, partindo do Nordeste e do Vale do São Francisco, contribuíram para extensão da endemia a outras regiões[7].

No Estado do Rio de Janeiro, a doença parece ter tido restrita importância. É oportuno, no entanto, relatar a referência de 2.600 casos de tracoma registrados no serviço de olhos da Policlínica Geral do Rio de Janeiro entre os anos de 1882 e 1925. Edilberto Campos, baseado em dados da Santa Casa, encontrou as seguintes proporções: 1,9% (1894-1895); 5,6% (1900-1901); 3,7% (1904-1905)[3]. Em inquérito epidemiológico escolar de avaliação do tracoma de 1974 a 1976, no Estado do Rio de Janeiro, a prevalência foi igual a zero[7].

A Campanha Federal do Tracoma foi estruturada em 1943, formando médicos tracomatologistas, realizando inquérito epidemiológico e instalando postos de tratamento de tracoma em áreas endêmicas[7].

Em 1966, a endemia tracomatosa deixou de representar um grande problema de saúde pública, havendo melhoria na sua evolução, tanto no seu aspecto clínico como epidemiológico[7].

Em 1982 novos casos de tracoma inflamatório foram primeiramente diagnosticados em pré-escolas, em Bebedouro, região nordeste de São Paulo. Entre 1984 e 1985, 749 casos de tracoma inflamatórios foram notificados[9].

Com a ocorrência dos novos focos de tracoma no Brasil, estudos de prevalência da doença foram realizados em determinadas áreas nos Estados de São Paulo, Bahia, Ceará, Pernambuco, Santa Catarina, Amazonas e Paraná[9,11,12,13,14,15,16].

Devido ao desconhecimento sobre a prevalência e morbidade do tracoma, atualmente, no Estado do Rio de Janeiro, realizou-se esta investigação em Duque de Caxias, importante município da Baixada Fluminense. O objetivo foi conhecer a prevalência do tracoma em pré-escolares e escolares nas zonas rural e urbana deste município para dar subsídios para planificação e implementação de programas efetivos de controle da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

No mês de setembro de 1993, foram examinados estudantes que freqüentavam, do pré-primário à 8ª série do 1º grau, de dezenove escolas públicas, distribuídas entre os quatro distritos do município de Duque de Caxias - RJ; a saber: Duque de Caxias, Campos Elíseos e Imbariê, zona urbana; Xerém, zona rural. Não foram incluídos, na amostra, moradores da zona rural de Campos Elíseos e Imbariê.

A amostra foi calculada a partir do universo de 98.528 crianças e adolescentes matriculados desde o pré-escolar até a 8ª série, distribuídos nos quatro distritos do município de Duque de Caxias.

A margem de erro de estimação foi fixada em 3%, para mais ou para menos, dentro de um intervalo de confiança de 99%.

Desta forma, a amostra seria constituída de 1795 escolares. Chegou-se a examinar 1834, ficando a amostra ainda mais significativa e continuando a ser distribuída proporcionalmente à densidade demográfica estudantil dos 4 distritos.

Todos os estudantes da amostra foram sorteados aleatoriamente e catalogados previamente em fichas, anotando-se o nome, o sexo e a idade.

Para avaliar a associação entre as variáveis pesquisadas e a doença em questão, utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson (x^2), exceto nos casos em que as freqüências esperadas na tabela apresentaram um valor menor que 5, o que invalida este teste. Com alternativa, foi utilizado o teste de Fisher. Para se concluir sobre o resultado do teste, comparou-se o valor observado para a probabilidade de significância (p*) com o nível 5%[6].

A avaliação clínica dos indivíduos foi realizada por dois oftalmologistas habituados com o esquema de gradação do tracoma da Organização Mundial de Saúde[18]. O exame da margem palpebral, conjuntiva tarsal superior e córnea de ambos os olhos foi efetuado à luz solar, com auxílio de lupa de quatro vezes de magnificação.

O diagnóstico de tracoma folicular (TF) foi feito quando havia 5 ou mais folículos na conjuntiva tarsal superior central exposta.

A existência de espessamento inflamatório pronunciado da conjuntiva tarsal superior (hiperplasia papilar), dificultando a observação de mais da metade dos vasos tarsais profundos normais, caracterizou o tracoma folicular intenso (TI).

A presença de cicatriz na conjuntiva tarsal superior (aparência fibrótica esbranquiçada, com bordas retas, angulares ou estreladas) foi classificada como cicatrização conjuntival tracomatosa (TS).

A presença de pelo menos um cílio atritando a superfície ocular ou a evidência de remoção recente de cílio invertido (epilação) caracterizou a triquíase tracomatosa (TT).

A evidência de opacificação corneana, de fácil observação, atingindo a área pupilar, foi classificada como opacificação corneana (CO).

De todos os casos de tracoma ativo, foram colhidos espécimes da conjuntiva tarsal superior, convencionalmente do olho esquerdo, para confirmação laboratorial, através da citologia corada pelo anticorpo monoclonal fluorescente "Microtrak(*)".

O intervalo entre a colheita do material e o término da leitura não ultrapassou duas semanas. A coloração e leitura das lâminas foram realizadas por uma microscopista experiente neste tipo de exame.

Considerou-se positiva a lâmina que apresentasse 5 ou mais corpúsculos clamidianos fluorescentes.

Concomitantemente, foi feito trabalho de educação sobre o tracoma, seu diagnóstico, prevenção e controle, através de palestras aos pais e professores das escolas municipais.

"Microtrak"-specimen collection kit, Syva company, Palo Alto, California 94304, USA.

Tabela 1 - Distribuição dos estudantes examinados, segundo a faixa etária, com e sem Tracoma Folicular (TF), no Município de Duque de Caxias-RJ, setembro/93

Grupo etário (anos)	TRACOMA FOLICULAR				Total	
	Ausente		Presente			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
3 ⊢ 6	24	(88,89)	3	(11,11)	27	(100,0)
6 ⊢ 9	385	(92,33)	32	(7,67)	417	(100,0)
9 ⊢ 12	522	(91,42)	49	(8,58)	571	(100,0)
12 ⊢ 15	532	(89,56)	62	(10,44)	594	(100,0)
15 ⊢ 18	199	(93,43)	14	(6,57)	213	(100,0)
18 ⊢ 21	11	(91,67)	1	(8,33)	12	(100,0)
TOTAL	**1673**	**(91,22)**	**161**	**(8,78)**	**1834**	**(100,0)**

Nota: $x^2 = 4,19$ $p^* = 0,52$

Os casos de tracoma ativo diagnosticados foram notificados às Secretarias Municipal e Estadual de Saúde para serem adequadamente tratados.

RESULTADOS

O total de estudantes examinados foi de 1834, com idade variando de 3 anos a 20 anos. Dentre estes, 862 (47%) eram do sexo masculino e 972 (53%) do sexo feminino. A faixa etária que abrangeu o maior número de estudantes examinados foi a de 9 a 15 anos (63,51%).

Encontrou-se tracoma folicular (TF) em 161 estudantes, correspondendo à prevalência total de 8,78%. Destes, 81 (50,31%) eram do sexo masculino e 80 (49,68%) do feminino. Não se encontraram crianças portadoras de tracoma inflamatório intenso (TI), tracoma cicatricial (TS), triquíase (TT) ou opacidade corneana (CO).

Em relação à idade, a maior prevalência de TF ocorreu nas faixas etárias de 3 a 6 anos (11,1%) e de 12 a 15 anos (10,4%) para todo o município (Tabela 1).

A ocorrência do tracoma folicular, segundo a procedência, mostrou diferenças significativas ($p^* = 0,00$) (Tabela 2). A presença da doença não chegou a 9% nos distritos de Duque de Caxias, Campos Elíseos e Imbariê, mas atingiu 16% no distrito de Xerém, considerado zona rural.

Foram colhidos espécimes para análise laboratorial de todas as 161 crianças portadoras de tracoma folicular, ao exame clínico. Considerando-se positivo o encontro de pelo menos 5 partículas clamidianas fluorescentes, observou-se 71,43% de positividade do exame (115 lâminas).

DISCUSSÃO

No presente trabalho, examinando população pré-escolar e escolar matriculada em escolas municipais e estaduais do município de Duque de Caxias, encontrou-se uma prevalência total de tracoma de 8,78%, sendo ela representada apenas por tracoma folicular.

A pesquisa em Duque de Caxias abrangeu estudantes de 3 a 20 anos de idade, onde a

Tabela 2 - Prevalência de Tracoma Folicular (TF) nos distritos do Município de Duque de Caxias RJ, setembro/93

Distrito	População Examinada	TRACOMA FOLICULAR	
		n	%
Duque de Caxias	732	61	8 ,33
Campos Elíseos	562	38	6,76
Imbariê	284	21	7,39
Xerém	256	41	16,02
TOTAL	1834	161	8,78

Nota: $x^2 = 20,46$ $p^* = 0,00$

prevalência de TF de 8,78% pode ser considerada elevada, se comparada à observada em outras regiões estudadas, em faixas etárias semelhantes, a saber: 7,40% em Palmares (PE)[16] e 7,94% em Joinville (SC)[13].Ela é baixa, se comparada à encontrada em diferentes regiões do Estado do Paraná, onde houve variação de 6,71% a 28,00% na prevalência de TF[12]. Outras investigações de prevalência de tracoma no Estado do Rio de Janeiro, utilizando diferentes metodologias, mostraram: 1,9% (1894-1895), 5,6% (1900-1901), 3,7% (1904-1905)[3] e 0% (1974-1976)[7].

A análise da prevalência do tracoma folicular, no Município de Duque de Caxias, mostrou dois picos: um entre 3 e 6 anos e outro entre 12 e 15 anos. Outros estudos realizados no Brasil, nos últimos anos, revelaram pico de prevalência de TF entre 1 a 4 anos de idade em Bebedouro (SP)[10]; 5 anos em Poço Redondo (BA)[14] e Mocambo (CE)[15]; 9 anos em Palmares (PE)[16]; 0 a 3 e 6 a 9 anos em Joinville (SC)[13]; 6 a 8 anos no Estado do Paraná[12].

Sabe-se que quanto menor a endemicidade do tracoma, mais elevada será a idade em que aparecerá o pico de prevalência de TF[1]. Portanto, a doença tracomatosa na cidade de Duque de Caxias tem uma endemicidade maior que a de Formosa, pico de TF entre 15 a 19 anos[1] e menor que a diagnosticada em Bebedouro (SP), Poço Redondo (BA), Mocambo (CE), Joinville (SC) e região Norte do Paraná[10,12,13,14,15]

A distribuição de TF em Duque de Caxias não mostrou diferença estatisticamente significante de acometimento entre os estudantes dos sexos masculino e feminino, nos diversos grupos etários. Também outros autores não encontraram esta diferença[11,12,13,16]

A relação entre a procedência e a prevalência de TF mostrou uma diferença significativa ($p<0,01$) entre a zona rural (distrito de Xerém) e a zona urbana (distritos de Duque de Caxias, Campos Elíseos e Imbariê) (Tabela 2).

Em estudo comparativo entre regiões no Paraná, observou-se, também, maior prevalência de TF em zona rural (região norte) que em zona urbana (Curitiba), sendo que a região norte foi considerada de alta endemicidade[12]. Possivelmente, a falta de saneamento básico e o menor nível sócio-econômico e cultural tenham parcela importante na maior prevalência de TF nessas populações rurais.

A citologia pela coloração com anticorpo monoclonal fluorescente é o teste preferencial para o uso em trabalhos de campo na investigação do tracoma, devido à sua alta especificidade e sensibilidade, além das vantagens no transporte e rapidez na leitura microscópica[4].

Entre as 161 lâminas colhidas (crianças portadoras de TF) encontraram-se 115 positivas (71,43%), considerando-se como critério de positividade a presença de pelo menos cinco corpúsculos clamidianos fluorescentes. O resultado pode ser considerado alto, uma vez que as manifestações clínicas da doença foram leves (apenas TF).

Sabe-se que tracoma de baixa intensidade fornece um número reduzido de microrganismos no material colhido, aumentando a ocorrência de resultados falsos-negativos[2]. Além disso, sabe-se que não apenas este exame laboratorial, mas também a cultura do agente etiológico e a sorologia subestimam a quantidade de indivíduos infectados na população[19]. Talvez o elevado resultado obtido se deva não somente ao método de colheita, mas também devido ao emprego do metanol como substância fixadora, em vez de acetona. Sabe-se que o metanol é recomendado por remover mais componentes de superfície que geralmente prejudicam o contato do anticorpo monoclonal com partículas clamidianas[5].

Para o adequado controle do tracoma é fundamental distinguir comunidades que apresentam a forma severa (tracoma que cega) daquelas que apresentam as formas moderada e leve (tracoma que não cega). A doença que cega está presente em uma comunidade quando se identificam nela pessoas com comprometimento da acuidade visual devido a opacidades corneanas e substancial prevalência de lesões tracomatosas, potencialmente incapacitantes, como triquíase, entrópio e outros defeitos palpebrais. Nas comunidades que apresentam tracoma que não cega observa-se baixa prevalência de inflamação conjuntival tracomatosa em crianças de menor idade, que tende a se resolver em 10 anos ou menos; poucas pessoas são encontradas com distorções palpebrais, mas sem qualquer caso de perda de visão decorrente do tracoma[4,8].

No presente trabalho foi dado o primeiro passo para o diagnóstico epidemiológico do tracoma na região, através do estudo da população em faixa etária considerada como principal reservatório da doença: as crianças. A prevalência do tracoma folicular no Município de Duque de Caxias, relativamente alta, e a presença de um pico de prevalência em crianças de baixa idade (pré-escolar - 3 a 6 anos) alertam para a necessidade de prosseguimento dos estudos de prevalência na região em amostra representativa de todas as faixas etárias, buscando lesões potencialmente incapacitantes e identificando e analisando os determinantes epidemiológicos (hábitos de higiene, condições sanitárias e sócio-econômicas).

Agradecimentos

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

Endereço para correspondência:
Abelardo de Souza Couto Junior
Av. N.S. Copacabana, 1120 / 901
CEP 22060-000 Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tel/fax: (021) 521-0645 (021) 287-8346

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASSAAD, F.A.; MAXWELL-LYONS, F.; SUNDARESAN, T. Use of local variations in trachoma endemicity in Taiwan to elucidate some of the clinical and epidemiological aspects of the disease. *Bull. World Health Organ.*, 39: 567-86, 1968.
2. BARSOUN, I.S.; MUSTAFA, M.S.E.; SHTHAB, A.A.; EL ALAMY, M.; HABIB, M.A.; COLEY, O.G. Prevalence of trachoma in school children and ophthalmological outpatients in rural Egypt. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 36: 97-101, 1987.
3. BURNIER, J.P.; LECH JNIOR, P. O tracoma no Brasil. *Arq. Inst. Penido Burnier.*, 6: 156-212, 1941.
4. DAROUGAR, S.; JONES, B.R. Trachoma., *Br. Med. Bull.*, 39: 117-22, 1983.
5. DAWSON, C.R.; SHEPPARD, J.; MONCADA, J.; COURTRIGHT, P.; HAFEZ, S.; SCHACHTER, J.; LORINEZ, A. Laboratory diagnosis of chlamydial infection in hiperendemic trachoma., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 29 (Suppl.).: 227, 1988. (Abstract 6). (ARVO abstracts).
6. EVERITT, B.S. Analysis of contingeney tables. London, Champman and Hall, 1989.
7. FREITAS, C.A. Prevalência do tracoma no Brasil. *Rev. Bras. Malariol. Doenças. Trop.*, 28: 227-50, 1976.
8. JONES, B.R. The prevention of blindness from trachoma. *Trans. Ophthal Soc. U. K.*, 95: 16-33, 1975.
9. LUNA, E.J.A.; MEDINA, N.H.; OLIVEIRA, M.B.; BARROS, O.M.; VRANJAC, A.; MILLER, H.H.; WEST, S.; TAYLOR, H.R. Epidemiology of trachoma in Bebedouro, state of São Paulo, Brazil: prevalence and risk factors. *Int. J. Epidemiol.*, 21(1):169-77, 1992.
10. MEDINA, N.H.; LUNA, E.; OLIVEIRA, M.; BARROS, O.; WEST, S.; TAYLOR, H. Epidemiology of trachoma in

São Paulo, Brazil. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 29 (Suppl.): 359, 1988. (Abstract 6). (ARVO abstracts).

11. MORSCHBACHER, R.; SCARPI, M. Prevalência do tracoma no parque indígena do Xingu. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 59(1): 83-87, 1996.
12. MOREIRA, A.T.R. *Prevalência do tracoma em pré-escolares e escolares das regiões sul, norte e oeste do Estado do Paraná, Brasil, 1990-1991*. Tese de Mestrado - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1993.
13. NOBREGA, M.J. *Estudo sobre tracoma em crianças pré-escolares e escolares da periferia da cidade de Joinville, Estado de Santa Catarina, Brasil*. Tese de Mestrado - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1992
14. SCARPI, M.J. *Aspectos do tracoma em três povoados do Estado da Bahia*. Tese de doutorado - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1989
15. SCARPI, M.J.; PLUT, R.C.A.; ARRUDA, H.O. Prevalência do tracoma no povoado de Mocambo, Estado do Ceará, Brasil. *Arq. Bras. Oftalmol.* 52: 177-79, 1989.
16. SCARPI, M.J.; SILVA, R.J.M.; FERREIRA, I.A.; BARBOSA, F.A.C.; PLUT, R.C.A. Prevalência de tracoma em bairro do município de Palmares, Estado de Pernambuco, Brasil. *Arq. Bras. Oftalmol.* 53: 171-4, 1990.
17. TAYLOR, H.R.; VELASCO, F.M.; SOMMER, A. The ecology of trachoma; an epidemiological study in southern Mexico. *Bull. World Health Organ* 63: 559-67, 1985.
18. THYLEFORS, B.; DAWSON, C.R.; JONES, B.R.; WEST, S.K.; TAYLOR, H.R. A simple system for the assessment of trachoma and its complications. *Bull. World Health Organ.* 65: 477-83, 1987.
19. WILSON, M.; MILLAN-VELASCO, F.; TIELSCH, J.M.; TAYLOR, H.R. Direct - smear fluorescent antibody citology as a field diagnostic tool for trachoma. *Arch. Ophthalmol.* 104: 688-90, 1986.

Atualização

Fibrinogen Glue as an Aid in Ophthalmic Surgery. Lens Repair

by Werner Buschmann, MD (Wuerzburg/Germany)

Various fibrinogen preparations have been tried for different tasks in ophthalmic surgery.

Markbreiter, in 1917, was the first author. However, routine use was not started before purified, concentrated fibrinogen became avaible. Abdominal surgery, urology, cardiovascular surgery, orthopaedic surgery, gynecology and ENT surgery were the fields in which its advantages were recognized before ophthalmic surgeons started to try it.

The attempts to produce a fibriogen glue from the patients own blood yielded unsatisfying results; the necessary high concentration was not achieved. Therefore, a commercially. produced, highly concentrated preparation from donor blood is needed. This, of course, raises the question whether it is safe, regarding infections (especially virus infections). Several longterm studies in other medical fields have proven, that the precautions of the producing company (starting alredy with careful donor selection and followed by several safety measures, including heating to 60° C for one hour) are efficient. The sale of the product (trade name Tissucol, Immuno Comp., Vienna) was then licensed in Germany, where we have a licensing institution just as rigid as the FDA in the States.

The glue consists of two components - fibrinogen, dissolved in an aprotinine solution, and thrombin, dissolved in a calcium chloride solution (two concentrations of thrombin are availabe - 500 IU/ml for fast clotting and 4IU/ml for delayed clotting). Clotting starts immediately after both components are brougt together. A solid clot is formed within 1 to 2 minutes.

The fibrinogen adhesive is avaliable either frozen in syringes (to be stored at - 20° C) or preferrable at least in countries with warm climate as lyophylized powder. A small heating and stirring device, called "Fibrinotherm", for easy dissolution of the powder is available.

In the past we had no technic to prevent the development of traumatic cataracts in case of lens capsule perforations. Important progress has been achieved in cataract surgery and implant lenses. However, it is against the general rules of trauma surgery to have "throw away"as the only way of treatment for an injured organ, and the patients own lens, with physiologic accommodation, is usually the best lens he can have. Would there really be no chance to save it? Our colleagues from the first half of this century already observed and described rare, but really existing cases in which healing of lens capsule perforations took place, without subsequent cataract development. Duke - Elder found these reports so interesting that he collected them in his marvellous "System of Ophthalmology".

Extended experimental research convinced us, that the enormous fibrinogen exsudation into the aqueous humour observed in rabbits would be the clue. And a retrospective 10 years analysis of all perforating injuries seen at our hospital revealed.

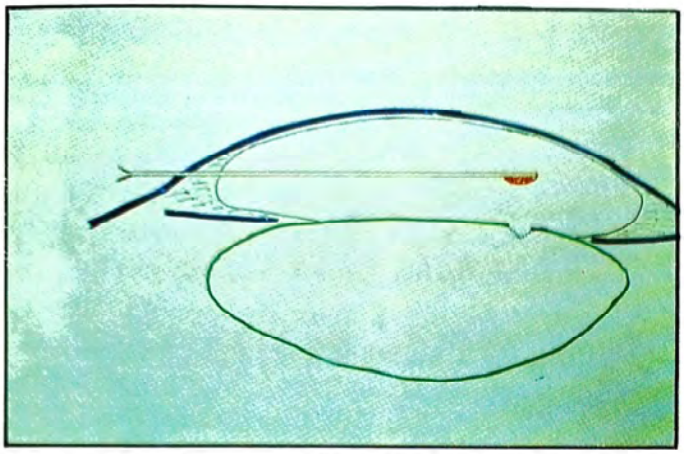


Fig. 1 - The half droplet of the fibrinogen glue can be seen best it the anterior chamber has been filled with air and the microscope was adjusted at an oblique angle (not vertical).

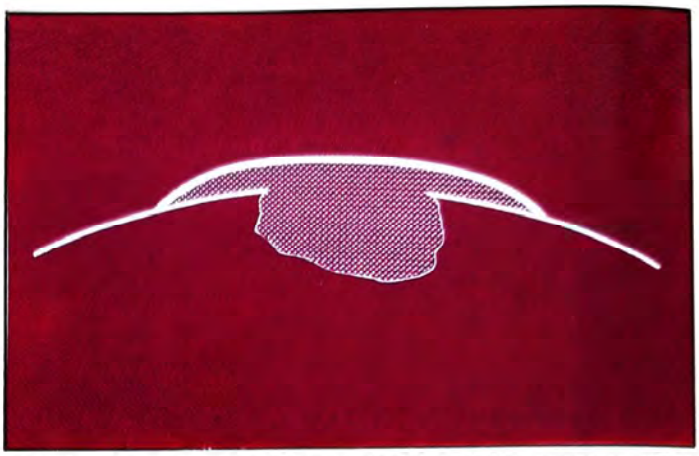


Fig. 2 - The glue should completely fill the groove, after removal of the degenerated cortex matter, and overlap the capsule wound edges.

that all patients who had no or very small iris trauma together with a lens capsule perforation developed traumatic cataract, whilst those with iris contusion, broken blood/aqueous barrier and high postraumatic protein content of the aqueous had a much better change for spontaneous healing with a localized scar and, apart from that, a clear lens. If that makes the difference, couldn't we substitute fibrinogen, if it is lacking in the aqueous after trauma? The white Wistar rats produced, in further experiments, a protein content of the aqueous after perforating injuries nearly as low as human beings, and developed also traumatic cataracts as a rule. Sealing of the capsule lesions with fibrinogen glue, however, prevented cataract development and provided healing with a localized scar, even after large rectangular lens capsule incisions.

We started application in patients in 1982. We beared in our mind, that we perhaps would have to do the sealing within the first hour after trauma, and might always be too late - our patients came in for admission five hours to 10 days after injury, some even later, often not aware that they had got a perforating eye injury. Fortunately, this time interval is important, but not prohibitive. Nearly all of the patients do get some faint postraumatic fibrinogen content of the aqueous humor - too low for spontaneous permanent sealing of the capsule wound, but sufficient to cover it with a thin fibrin membrane, which delays the deterioration of the lens and gives us some time. This thin membrane cannot provide really waterproof sealing. The cortex matter behind it is swelling, protruding the membrane and separating the capsule wound edges more and more until the membrane ruptures and traumatic cataract develops. In rare cases, however, the membrane is thick enough and waterproof, and instead of protrusion we can see a flat, contracting, dense membrane. The course of rosettes and vacuoles has to be followed as well. This way we can decide in the hours following admission of the patient, whether he would need surgical, fibrinogen - based sealing of the capsule wound, or not.

Surgical method:

The anterior chamber was filled with air, if the anterior lens capsule wound was located within the central two thirds of the lens diameter (fig.1; in peripheral wounds, an "underwater technic" had to be used). The insufficient, thin membrane covering the lesion site had to be removed, as well as all soft, degenerated cortex matter, using a syringe with a blunt needle. The groove was then filled with the fibrinogen glue, overlapping the capsule wound edges (fig.2). Clotting changes the clear glue fluid into a gray clot within 1 to 2 minutes. Then, the air could be replaced. Excessive irrigation was avoided.

The operation required a well dilated pupil. If, nevertheless, the clot got hold on parts of the pupil margin we had just to wait until this freed by resorption of the surplus fibrin within the following hours or days. Permanent synechias developed only between damaged capsule and damaged iris parts; this could happen if one would try to free the pupil surgically.

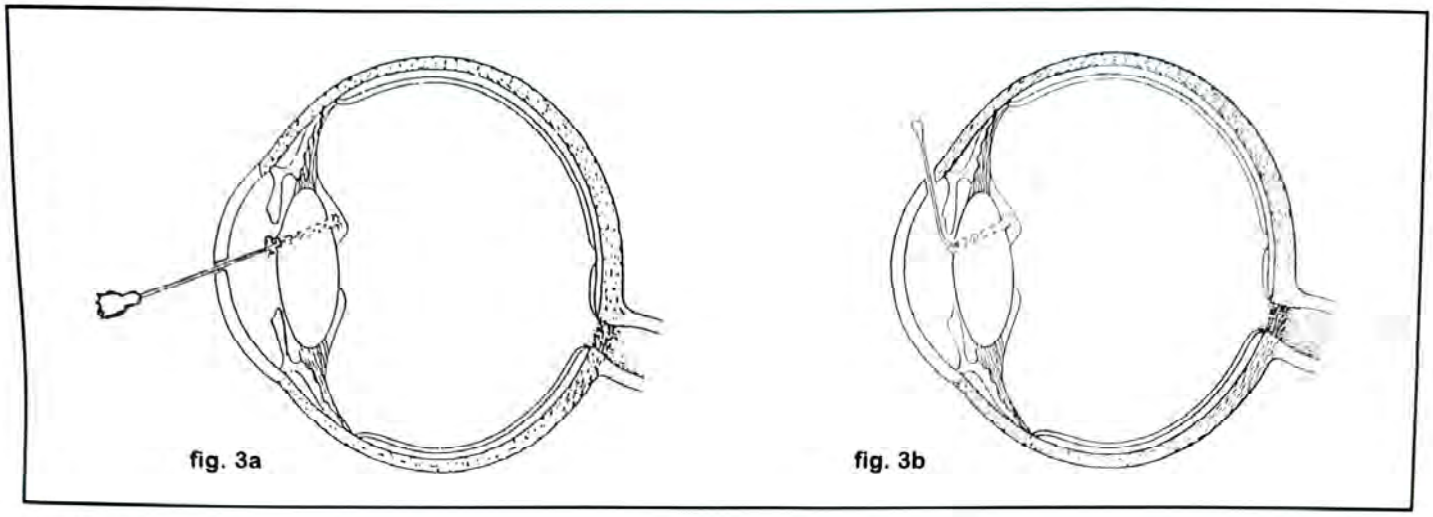


fig. 3a

fig. 3b

Fig. 3 - The posterior lens capsule wound was sealed using the foreign body pathway through the lens. If straight, blunt needle can be guided through the corneal wound into the anterior chamber own to the level of the anterior lens capsule wound and anterior lens cortex, this should be preferred (fig. 3a). A paracenthesis and a bent needle may be used, if the perforating wound of the cornea would be too small to pass the needle (fig. 3b).



Fig. 4 - "Microapplicator"for application of the accurate dose of the glue. It can be adjusted to deliver, each time the lever would be pressed down, 0.5 or 1.0, 1.5 .... up to 2.5 *microliters* of the fibrinogen glue.

Through - and - through perforations of the lens:

Sealing of the anterior capsule defect only was sufficient in a boy whose posterior capsule wound was located within Wieger's ligament, where formed vitreous protected it (fig. 6). We had to find a method to seal the posterior lens capsule wound in the other patients with through - and - through perforations of the lens. Best results were achieved using the f.b. pathway through the lens (fig. 3 and 7). The orifice of the blunt needle at the fibrinogen syringe was placed into the anterior capsule defect at the anterior lens cortex. With slight pressure on the piston we succeeded to get fibrinogen into the f.b. pathway through the lens. It pushed degenerated lens matter towards the posterior capsule wound. Finally, this and some surplus fibrinogen were extruded into the space between lens and vitreous and were absorbed there, whilst the posterior capsule defect was sealed.

The capsule edges were adapted shrinking of the clot. The anterior lesion wa subsequently sealed. The glue was suprisingly wel tolerated (even in repeated application). M. Mertz reported, that he found its application even helpfu in patients, in which traumatic cataract could not be avoided: Sealing of the capsule wound prevented phakogenic uveitis, the posttraumatic inflammation was markedly less, and lens surgery could be postponed and done later on at much better conditions than just after trauma.

A major problem was to apply just the small amount of the glue which was needed - 1.0 to 5.0 microliters. This requires such a small movement of the 1 ml syringe piston that one nearly cannot feel it. Thus we developed a "Microapplicator"(fig.4), which is now commercially available. It can be adjusted to deliver, each time lever would be pressed down, exactly the selected amount of the glue (0.5 / 1.0 / 1.5. ... to 2.5 mlerolitors).

Three of our patients may be shown here:

A women aged 51 was hit by a wire (fig.5). The large perforation of the anterior lens capsule was covered by a thin membrane, wich was progressively protruded by the swelling cortex

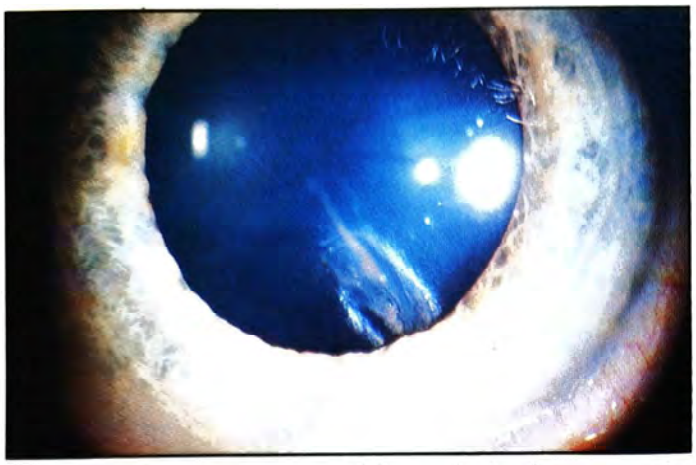


Fig. 5a - Large perforation of the anterior lens capsule, caused by a wire. A very thin, translucid membrane only covered the lesion site. Progressive protrusion and gaping of the lesion area.

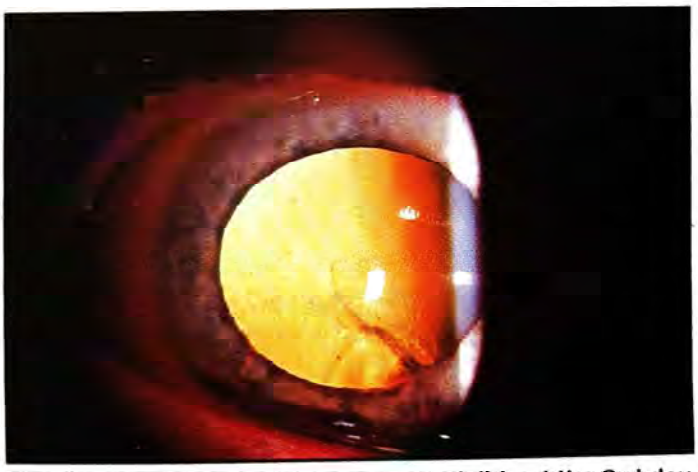


Fig. 5b - Some surplus fibrin was yet visible at the 3rd day after fibrin - based sealing of the capsule defect.

matter below. The gaping of the wound edges increased. We removed the insufficient membrane and the degenerated parts of the cortex, filled the groove with fibrinogen glue and achieved healing with a clear lens, a cicumscribed scar, a far and near visual acuity of 1.0 (20 / 20) and normal age - related accommodation, without change in the long run.

A 13 years old boy was hurt by an arrow, armed with a darning needle. This perforated his cornea, lens and retina. We took care for the retina and sealed the anterior capsule wound (the posterior capsule defect was not treated, see above). The traumatic rosette disappeared, a localized scar developed. He has now 0.8 far vision, 1.0 near vision and normal accommodation. These findings remained so up to now since 1982 (fig. 6).

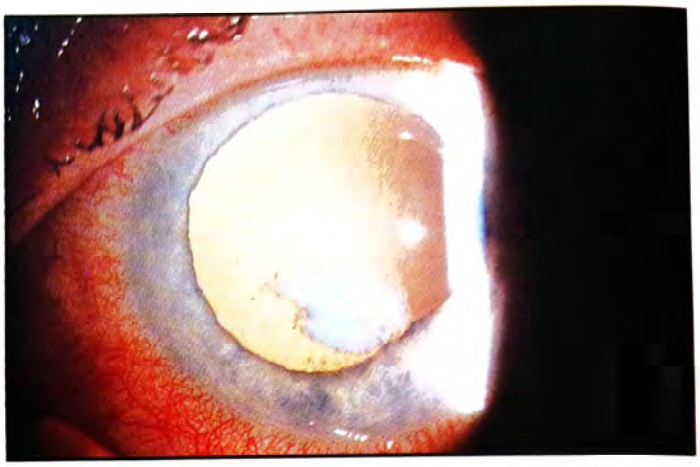


Fig. 5c - At the 8th postoperative day a solid, small scar in a clear lens was visible. No change in the further course, normal visual acuity was achieved.

A student aged 25 got an i.o. iron foreign body when working with hammer and chisel. We removed the steel splinter from the retina on a transscleral route and sealed the anterior and posterior capsule lesions as described above. He regained 1.2 far and near vision and normal accommodation; no change since 15 years (fig. 7).

As one can see in our patients (e.g. the abovementioned boy), rosettes are no reason to give up the lens. They disappeared if we succeeded to seal the capsule defects waterproof.

Postoperative care:

Close follow - up of the patients proved necessary to detect any leaking of the capsule wound early. Repeated sealing was well tolerated and successful. It was needed especially in patients who had a long interval (days, even weeks) between trauma and capsule sealing.

The indication for topical or systemic application of antibiotics depends on the trauma, not on the use of the glue. Aprotinine drops are not required, because of the very low proteases content of the aqueous humor. However, cycloplegia proved mandatory, in full extent for the first 1 to 2 weeks and incomplete for the next 4 to 6 months, depeding on the size of the lesion. Otherwise the capsule scar would not withstand the accommodation forces, and rupture again. The lens epithelium needs that time to rebuilt a new capsule at the lesion site. This way we could support sufficiently the healing process, and normal accommodation was regained later on.

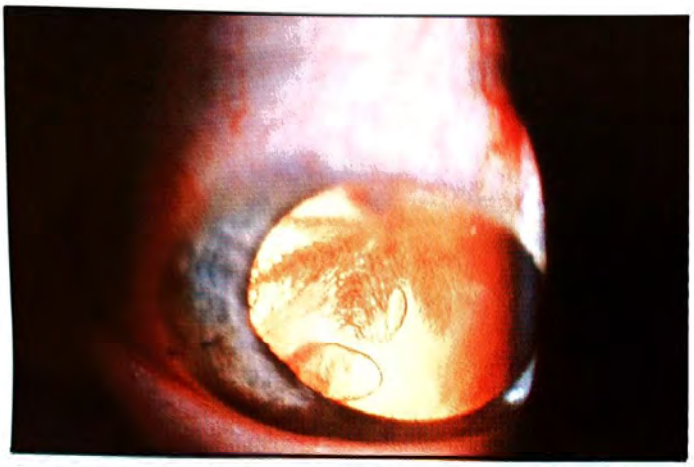


Fig. 6a - A darning needle, misused as tiip of an arrow, caused this perforation of cornea, lens and retina in a 13 years old boy. The posterior lens capsule wound was located within Wieger's ligament and did not need sealig.

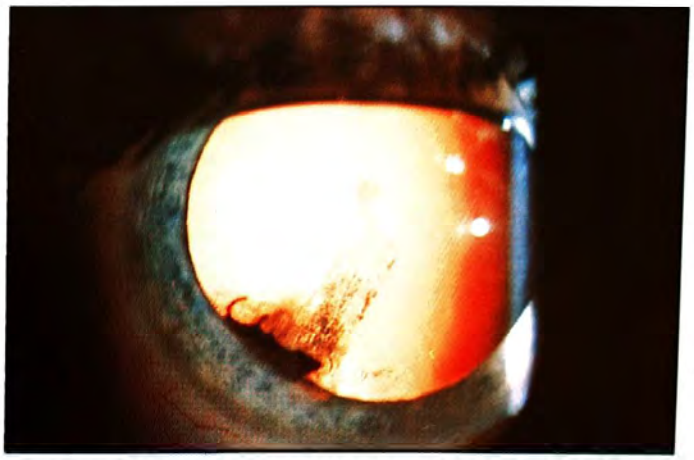


Fig. 6b - The traumatic rosette diminished, after sealing of the anterior capsule lesion, and a localized scar remained. Far vision 0.8, near vision and accommodation normal, no change up to now (15 years follow - up).

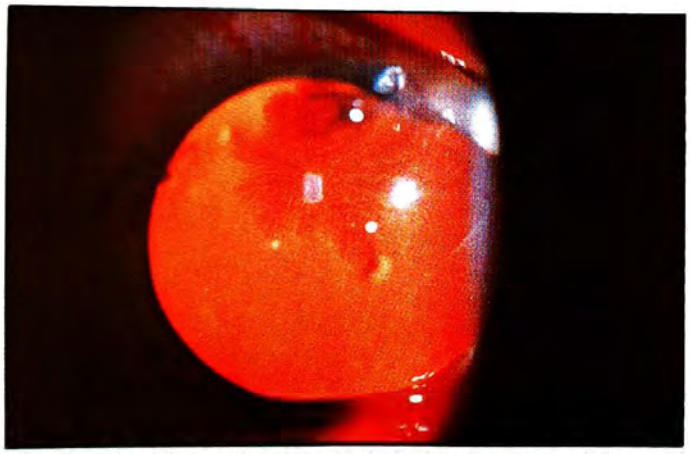


Fig. 7a - An irion splinter penetrated cornea, iris, lens and vitreous in this 25 years old student.

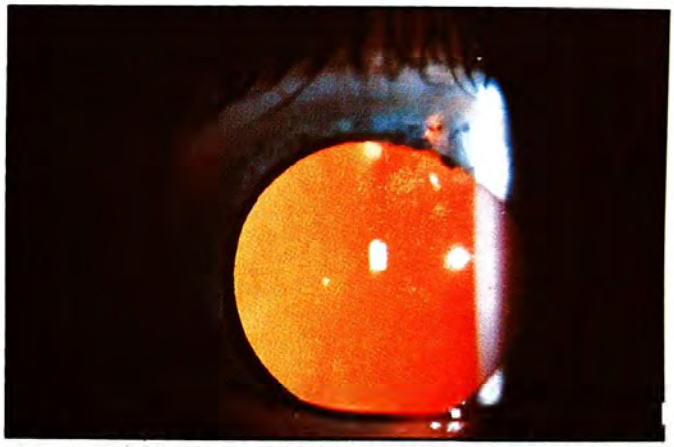


Fig. 7b - The foreign body was removed on a transscleral route, care was taker for the retina and the anterior and posterior lens capsule lesions were sealed. Visual acuity 1.2 (far and near) and normal accommodation were regained and the findings remained so since then (again, 15, years follow - up).

Each ophthalmic surgeon, familiar with microsurgery, will be able to use this method to save injured lenses, but we advice beginners to start with some training, using pig or cattle eyes from slaughtery or eye bank eyes. An annual one - day workshop on fibrinogen glue as an aid in ophthalmic surgery, with lectures and practical training (pig eyes) is offered in my country, organized by Immuno Germany at Heidelberg.

Statistic evaluation of our results in all patients treated, inclusive our beginner's errors, and a complete list of original literature can be found in our booklet (Buschmann and Mester, 1995), from which all of the figures were overtaken (Courtesy of Enke Verlag, Stuttgart).

The author has no financial interest in any products mentioned in this paper, nor is a paid consultant for companies mentioned.

Author's address:
Werner Buschmann, MD,
Assoc. Professor of Ophthalmology (ret),
Mohnstr. 11, D - 97080 Wuerzburg - Germany
(Fax 0049 931 97130)

LITERATURE

Buschmann, W., und U. Mester: Fibrinklebung in der Ophthalmochirurgie. Enke, Stuttgart 1995.

Buschmann, W., O. M. Gehrig, E. Vogt, H. Raab and Romer: Microsurgical treatment of lens capsule perforations, Ophthalmic Surgery 18 (1987), 276 - 282 and 731 - 737.

Gorman, C. A., R. R. Waller and J. A. Dyer, The eye and orbit in thyroid disease. Raven Press, New York 1984.

Scheele, J.: Fibrinklebung. New York 1984.

Schlag, G. and H. Redl: Fibrin sealant in operative medicine, vil. 2 - Ophthalmology, Neurosurgery.

Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1986

Schlag, G., P. W. Ascher, F. J. Steinkogler and H. Stammberger: Fibrin sealing in surgical and nonsurgical fields - Neurosurgery, Ophthalmic Surgery, ENT. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1994.

Educação Médica Continuada

Antibióticos em Oftalmologia

Prof. Dantas Coutinho

1 - Importância:

Prevenir ou tratar a infecção.

2 - Fundamentos gerais de antibioticoterapia:

A antibioticoterapia repousa numa série de fundamentos básicos:

- Diagnóstico
- Agente terapêutico
- Seleção do antibiótico
- Via de administração
- Dosagem
- Duração do tratamento
- Associações

3 - Seleção do antibiótico:

De modo em geral, podemos estabelecer alguns princípios práticos e úteis:

- Atividade bactericida
- Amplo espectro de ação
- Atividade seletiva sobre microrganismos
- Não comprometer o hospedeiro
- Não originar cepas resistentes
- Não ser inativado pelo organismo
- Atingir com rapidez níveis terapêuticos no foco infeccioso
- Ser de fácil administração
- Ser acessível a todas as camadas da população

4 - Endoftalmites:

Representa uma situação de extrema gravidade, cuja prevalência é da ordem de 0,1% a 0,4%. Alguns fatores representam um risco para a sua instalação e desenvolvimento. São eles: diabetes, alcoolismo, complicações cirúrgicas, manipulações excessivas, contaminação da LIO, número exagerado de instrumental, infecções prévias, anti-sepsia incorreta etc.

4.1 - O agente etiológico:

Nem sempre é possível, de pronto, atender a todas as informações relacionadas com o agende etiológico. É possível identificar pesquisa que oferece a seguinte orientação quanto às características do microrganismo:

- Gram positivos 76%
- Gram negativos 16%
- Fungos 5%

Entre os gram positivos, o *Estafilococo epidermidis* desponta como o mais freqüente em várias pesquisas.

4.2. Tratamento

Conhecimento de dois fatores são fundamentais para o sucesso do tratamento: o agente etiológico e sua sensibilidade aos antibióticos! Não esquecer a importância da bacterioscopia, da cultura e do antibiograma.

4.3. Abordagem inicial:

Devemos estabelecer uma terapêutica de pulso porque a endoftalmite é grave e não deixa alternativas. Na falta de um antibiograma e repousando nas informações acima, o tratamento é preconizado com os seguintes antibióticos: vancomicina, amicacina e uma cefalosporina de última geração. O primeiro pretende atingir as cepas gram positivas; o segundo os germens

gram negativos; e, o terceiro, reforçaria a atividade dos dois. O tratamento anti-fungo seria protelado por algumas horas e instituído no caso em que os exames bacteriológicos fossem positivados.

As administrações seriam feitas através de aplicações na câmara vítrea, no espaço subconjuntival, por via tópica, e através de infusões endovenosas: a saber:

A) Aplicações vítreas:

a) Vancomicina: **1000**μ diluídos em 0,1 ml.
b) Amicacina: **400**μ diluídos em 0,1 ml.

Observe que os valores estão expressos em **microgramas** e o volume a ser administrado é de apenas **0,1 ml**. Consulte as tabelas que estão anexadas a esta apresentação. Lá você encontrará como preparar estas diluições, e outras, caso não possa contar com a colaboração de um farmacêutico.

B) Aplicação subconjuntival:

a) Vancomicina: 25 mg diluída em 0,5 mll
b) Ceftazidima (Fortaz): 100 mg diluída em 0,5 ml

C) Aplicação tópica:

a) Vancomicina: 50 mg/ml a cada hora

b) Amicacina: 20 mg/ml a cada hora

Os dois antibióticos acima poderiam ser substituídos com vantagens pela ciprofloxacina ou ofloxacina, instiladas a cada hora ou mesmo com mais freqüência nas primeiras 3 horas.

D) Aplicação intravenosa (IV):

a) Amicacina: 250 mg dissolvidas em 500 ml do soro glicosado a 5%. A dose recomendada é de 7,5 mg/kg de peso a cada 12 horas.

b) Ceftazidima: 2g IV a cada 8 horas.

Um esquema terapêutico desta ordem envolve compromissos nem sempre fáceis de serem contornados. Tenho por hábito convocar a colaboração de um colega clínico ou infectologista.

4.4. Medicação complementar:

O processo inflamatório em caso de infecção intra-ocular é intenso e muitas substâncias liberadas no interior do olho são tóxicas para a retina e outras estruturas nobres. Por esta razão recomenda-se:

- Colírio de acetato de prednisolona a 1% instilado a cada hora ou colírio de dexametasona álcool a 0,1% instilado na mesma freqüência.

4.5. Conclusões:

As infecções pós-operatórias resultam da flora peri-ocular, da contaminação do instrumental cirúrgico ou hospitalar;

O tratamento tópico pré-operatório intensivo é um caminho efetivo para se reduzir a flora peri-ocular;

A anti-sepsia peri-ocular e conjuntival reduz a incidência de endoftalmites pós-operatórias;

A aplicação subconjuntival de antibióticos, no início do ato cirúrgico ou no final, registra níveis bactericidas na câmara anterior, reduzindo o número de microrganismos ali existentes.

As complicações do ato cirúrgico são fundamentais nas endoftalmites que sucedem a facectomia, principalmente aquelas relacionadas com manipulações do corpo vítreo.

Limite a um número necessário as pessoas na sala de cirurgia. A conversa desnecessária e a movimentação excessiva são fatores que favorecem as endoftalmites pós-operatórias.

5. Antibioticoterapia tópica:

O uso tópico de antibióticos é prática comum em Oftalmologia e sua eficiência é indiscutível. Contudo, nem sempre se aplicam aqui as boas normas da terapia. Recordemos algumas delas:

- O agente tópico deve ser um antibiótico bactericida;
- As associações bactericidas devem ser as preferidas; e,
- Os agentes escolhidos não devem ser de uso sistêmico.

É possível, ainda, encontrarmos no mercado associações que atendem aos requisitos acima. Entre elas temos aquela que reúne a neomicina e a polimixina B. A sua tolerabilidade é muito boa e permite que se aplique o colírio com muita freqüência a intervalos de minutos quando for o caso. Estas associações seriam muito vantajosas, evitando principalmente cepas resistentes.

Entre os fatores decisivos para o sucesso terapêutico estão a freqüência das aplicações e a maneira correta de aplicarmos o medicamento. Nos casos graves, as instilações se farão a intervalos de minutos e, a medida que registramos os primeiros resultados positivos, eles serão aumentados. A aplicação do colírio obedecerá a critério técnico que permita um maior tempo de contato do princípio ativo com as estruturas oculares. Sugerimos que ambos os olhos permaneçam fechados por dois a três minutos. Isto impedirá que o medicamento seja drenado com maior rapidez para as fossas nasais ou para o exterior. Outro modo de reforçarmos este princípio é usando a pomada.

A reação inflamatória que acompanha o processo infeccioso será combatida com corticóide. Lembremos que a infecção, quando instalada, apresenta uma reação imune avançada onde estão envolvidos elementos celulares. A este nível, os antiinflamatórios não esteróides são de pouca ou nenhuma valia. O corticóide milesimal é o mais recomendado: combate a inflamação e não suprime o sistema imune.

A Oftalmologia impôs a estas regras significativas exceções. Não se pode negar o sucesso do colírio de cloranfenicol que, aliado ao baixo custo, é muito popular nas prescrições. O advento dos aminoglicosídeos (gentamicina e tobramicina) fez crescer a lista. As quinolomas, com a ciprofloxacina e a ofloxacina, fecham, por enquanto, este ciclo. Os derivados das quinolonas, sob a forma de colírios, são muito bem tolerados pelo globo ocular e sua instilação freqüente não representa problema para o paciente.

SBO

A RBO na pujança dos 55 anos.

Um bom alicerce é fundamental!

Nossa revista, criada oficialmente em junho de 1942, e distribuída a partir de setembro daquele mesmo ano, nasceu pela necessidade que a Sociedade Brasileira de Oftalmologia, vencida sua adolescência, sentia de um veículo para a divulgação das suas atividades e da produção científica dos seus pares.

Foi a terceira iniciativa neste sentido, as duas primeiras anteriores à nova fase da SBO, e poderia também ter sido efêmera, não fosse, como disse, alicerçada na vontade férrea de homens como Evaldo Campos, Jonas Arruda, Lincoln Caire e Oswaldo Barbosa, que em seus ombros durante muitos anos a ampararam e impulsionaram em direção ao seu destino rico e pródigo.

Completando 55 anos continua enfrentando desafios, e nenhum maior do que ser eficiente e atual, além de manter este abraço fraterno que a SBO leva mensalmente a todos os oftalmologistas brasileiros em qualquer lugar deste nosso Brasil.

Detentora de um invejável acervo, a RBO é hoje, na América Latina, a única revista de uma especialidade médica a ter publicação mensal. Isto não só nos orgulha como nos compromete a um denotado esforço para renová-la sempre.

Comparando sua versão atual com aqueles números iniciais, sem dúvida notam-se diferenças importantes, e talvez a mais notável seja a difusão da cultura e da tecnologia, que conquistaram todo o nosso interior, quando antes nitidamente algumas capitais e, principalmente a faixa litorânea, contribuíam para a produção científica. Percebemos também que dia a dia os jovens participam mais da produção de trabalhos para a RBO, e, o que naqueles idos tempos era privilégio dos professores mais ilustres e chefes de serviços, agora democratiza-se num universo cada vez mais amplo, o que reflete as mudanças que estão ocorrendo em nosso país, e muito nos estimulam.

A RBO foi e continua sendo fruto de uma importante parceria entre os oftalmologistas e as indústrias farmacêuticas e de artefatos médicos. Desde o primeiro número o suporte financeiro através da propaganda inserida foi um dos pilares da sobrevivência e crescimento da RBO, e isto sempre foi realizado com total isenção, sem que se tenham imposto aos editores quaisquer constrangimentos em troca do apoio oferecido. Nos anos mais recentes, os prêmios aos melhores trabalhos publicados são um importante incentivo aos nossos autores, e traduzem o aperfeiçoamento desta sólida parceria.

Na emergência da mídia eletrônica talvez o papel das revistas tradicionais venha a sofrer importantes transformações, mas a RBO na sua maturidade continua plástica e dinâmica, e está trabalhando para adaptar-se e atender às melhores aspirações da sua clientela.

Parabéns pra você RBO! Obrigado a você nosso leitor, estímulo sempre presente por todos estes anos.

Curso de Pós-Graduação em Oftalmologia Clínica e Cirúrgica da Sociedade Brasileira de Oftalmologia em convênio com as Universidades do Rio de Janeiro (UNI-RIO), Gama Filho (UGF), Nova Iguaçu (UNIG) e Instituto Benjamin Constant (IBC)

Relatório de Atividades (1° Semestre de 1997)

O Curso de Pós-Graduação tem duração de quatro períodos letivos. São 2070 horas de atividades teóricas e práticas e são aprovados os alunos que obtiverem freqüência mínima de 75% das atividades e rendimento igual ou superior a 70% nas avaliações. São ainda obrigações do aluno a apresentação de monografia sobre tema das disciplinas do curso e participação mínima em 50 cirurgias, sendo 20 de grande porte e 30 de pequeno e médio portes. As atividades práticas ambulatoriais e cirúrgicas só são computadas quando realizadas nos hospitais e serviços credenciados pelo Curso.

Já concluíram o curso 2 turmas. A primeira com período de fevereiro de 1994 a janeiro de 1996 e a segunda de fevereiro de 1995 a janeiro de 1997.

Na primeira turma foram concluintes 33 alunos restando 10 alunos em dependência (1 por falta de registro no CRM, 3 por ainda não terem concluído a monografia, 4 por não terem sido aprovados em algum capítulo e 2 por dependência de capítulo e de monografia).

Na segunda turma foram concluintes 14 alunos restando 17 alunos em dependência (3 por não terem concluído a monografia, 5 por não terem sido aprovados em algum capítulo e 9 por dependência de capítulo e de monografia).

Foram portanto, no momento, 47 os alunos concluintes do curso (32 são do Estado do Rio de Janeiro, sendo 11 do interior; 2 do Pará, Espírito Santo e Goiás; 1 do Rio Grande do Sul, São Paulo, Acre, Pernambuco, Amazonas, Minas Gerais, Maranhão; 1 do Peru e 1 da Colômbia.

O curso atual tem 95 alunos: 34 cursando o 1° ano, 47 cursando o 2° ano e 14 dependentes de capítulo e/ou monografia. Destes, 62 são do Estado do Rio de Janeiro; 6 do Espírito Santo; 5 do Rio Grande do Sul; 4 do Pará; 3 do Maranhão; 2 de São Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Norte e Paraná; 1 de Alagoas, Pernambuco, Matro Grosso do Sul e Bahia; 2 da Bolívia e 1 da Colômbia.

A Sociedade Brasileira de Oftalmologia, através de seu Curso de Pós-Graduação, tem tentado levar a alunos de todo o Brasil e de países da América Latina a possibilidade de realizar um curso de alto nível em formação profissional exigindo freqüência e aproveitamento rigorosos. Seu objetivo, que vem sendo alcançado, é o de oferecer oportunidade de aprendizado sem no entanto jamais abrir mão da qualidade de ensino e treinamento.

Outro objetivo da Sociedade Brasileira de Oftalmologia, através de metas da sua Diretoria, é o de organizar plano de pesquisa de mercado de trabalho fora das grandes capitais, para orientar seus alunos quanto a chances profissionais em mercados emergentes e carentes de assistência médica e, em especial, a oftalmologia.

Oswaldo Moura Brasil
Diretor de Cursos

Marilza Tavares
Assessora Acadêmica