

Sumário - Contents

Editorial	Editorial	Celso Marra	647
Perfil epidemiológico das patologias oculares externas	<i>41p</i> Epidemiological profile of the external diseases of the eye	João Alberto Holanda de Freitas, João Edward Soranz, Márcia Lopes Barbosa, Eliani de Araújo, Maria do Carmo A.M. Meira, Regina de Fátima Boni	649
Avaliação do efeito da associação de colírios midriáticos e cicloplégicos no diâmetro pupilar	<i>3203</i> A study on the effects of the association of mydriatic and cycloplegic drugs on the pupillary diameter	Regina Cândido Ribeiro dos Santos, Procópio Miguel dos Santos, Marinho Jorge Scarpi, Paulo Augusto de A. Mello	657
Casos, Técnicas e Instrumentos Retinoblastoma Adulto	<i>2708</i> Adult retinoblastoma	Ásia Haidar, Leda Maria Buazar Saba, Miguel N. Burnier, Clélia Maria Erwenne	667
Casos, Técnicas e Instrumentos Uveíte anterior HLA B27 positivo com acometimento do segmento anterior	<i>2703</i> HLA B27 associated anterior uveitis posterior segment ocular manifestation	Márcia de Freitas Faria, Christian Campos, Marco Antônio Carvalho, Célia Araújo, Juliana L. Oréfice, Fernando Oréfice	673
Casos, Técnicas e Instrumentos Teratoma de conjuntiva. Relato de um caso	<i>344301</i> Conjunctival teratoma. Case report	Sandra Lúcia Dias Ramos de Abreu, Cristiano Dias da Silveira Ramos	683
1º Curso de Educação Médica Continuada Glaucoma: Terapia. Novos avanços no tratamento médico	Glaucoma: Therapy. New advances in medical management	<i>329101</i> Ronald L. Gross	689
Atualização Análise da imagem digital oftalmológica	<i>05</i> Analysis of digital ophthalmologic images	Luthero Dutra Martins, Eduardo Appel	705
Sociedade Brasileira de Oftalmologia Jornada Conjunta SBO e SCO Necrológio do Dr. Egeu Procopiak SBO 75 Anos		Mário Bomfim Edson Cavalcanti, Fernando Kayat Avvad	715

Editorial

Aos 75 anos. A SBO de sempre

Todos os dias somos apresentados aos mesmos desafios: sobreviver, uma questão fisiológica relativamente complexa; preservar nossas conquistas materiais e afetivas, que descuidadas facilmente desmoronam; e buscar aqueles objetivos que penduramos no horizonte.

Diríamos que a vida é uma guerra de incontáveis e intermináveis batalhas, que ora vencemos, ora perdemos. Nossa melhor disposição e capacitação não impedirão que se repitam algumas derrotas, mas sem dúvida contribuirão para um balanço positivo, em que o peso das vitórias seja mais expressivo e, principalmente, sustentarão a iniciativa de enfrentar os combates que se renovam.

Nos últimos confrontos que a SBO tem mantido em busca da justiça e dignidade nas relações com as empresas de medicina de grupo, os colegas convocados repetem, com frequência desconfortável: "Eu já vi esse filme antes"; "Estou cansado de lutar pelas mesmas coisas"; "Eles não vão mudar".

"Lutar todos os dias pelas mesmas coisas" tem sido o lema da Sociedade Brasileira de Oftalmologia nos seus 75 anos agora completados.

Se desfiássemos aqui os anais destes anos de existência da SBO, veríamos claramente que **todos os dias** foram de luta para informar, proteger e incentivar seus associados ao crescimento técnico e moral. Aqueles que assumiram sua liderança o fizeram conscientes de que as dificuldades se repetiriam diuturnamente, mas trouxeram seus ideais e lutaram por eles, e a SBO não só sobreviveu, como cresceu, modernizou-se e se fortaleceu.

Você é a SBO. O AMANHÃ, e o depois de amanhã trarão novos desafios, e talvez não possamos presenciá-los, mas HOJE estamos aqui, portanto, lutemos e comemoremos porque temos sido vencedores.

Dr. Celso Marra
Diretor de Publicações

Perfil epidemiológico das patologias oculares externas

João Alberto Holanda de Freitas *****, João Edward Soranz ****, Márcia Lopes Barbosa ***, Eliani de Araújo **, Maria do Carmo A.M. Meira *, Regina de Fátima Boni *

RESUMO

As doenças oculares externas agudas constituem parte significativa do atendimento de qualquer serviço oftalmológico. Através de um estudo prospectivo, os autores fizeram um levantamento epidemiológico das patologias oculares externas atendidas no serviço, ressaltando os resultados de cultura e de sensibilidade antibiótica.

Palavras-chave: Patologias oculares externas, cultura, antibiograma, antibiótico.

ABSTRACT

Epidemiological profile of the external diseases of the eye

Externs pathologies oculars are a group of conditions frequent in ophthalmic consulting - room. The authors developed a prospective study about these pathologies at Ophthalmology Service of H.R.S., to examine the results of culture and antibiotic sensibility.

Key-words: Externs pathologies oculars, culture, antibiotic, antibiogram.

INTRODUÇÃO

As doenças oculares externas agudas, de etiologia presumivelmente bacteriana, constituem parte significativa de atendimento de qualquer serviço de oftalmologia. Hordeólos, blefarites, conjuntivites e úlcera de córnea fazem parte de um arsenal de patologias

que comprometem as estruturas de proteção do conteúdo ocular.

Embora a grande maioria desses casos seja autolimitada, estudos controlados têm demonstrado que a terapêutica com antibióticos encurta significativamente a duração dos sintomas. Contudo, frente à crescente resistência

***** Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia da FCM-CCMB PUC-SP.
**** Auxiliar de Ensino da Disciplina de Oftalmologia da FCM-CCMB PUC-SP.
*** Médica Residente de Oftalmologia da FCM-CCMB PUC-SP.
** Pesquisadora Científica do Instituto Adolfo Lutz - Sorocaba.
* Assistente Tecn. Pesquisa Científica e Tecnológica - Sorocaba.
Recebido para publicação em 19/06/97.

Tabela I - Patologias oculares externas segundo faixa etária

Patologia/Idade (anos)	0 a 20	21 a 40	41 a 60	>60	Total
Conjuntivite aguda	59	67	22	16	164
Úlcera de córnea	07	12	12	03	34
Ceratite/Ceratoconjuntivite	07	14	07	02	30
Endoftalmite	01	03	02	04	10
Dacrioadenite aguda	03	---	02	---	05
Blefarite	03	01	---	01	05
Calázio/Hordéolo	02	---	---	---	02
Total	82	97	45	26	250

Tabela II - Número e percentual de microrganismos isolados nas culturas, destacando os microrganismos gram positivos como os maiores causadores de infecção

Microorganismo	Número	Percentual
Staphylococcus coag. negativo	74	36.6
Staphylococcus aureus	66	32.6
Staphylococcus epidermidis	25	12.3
Streptococcus sp	07	3.4
Streptococcus viridans	07	3.4
Enterococo	06	2.9
Pneumococo	02	0.9
Gram negativos	14	7.9
Total	201	100

p>0.1

Tabela III - Perfil patológico das infecções por microrganismos gram negativos

Agente	Idade	Patologia
Klebsiella	73	Conjuntivite aguda
	64	Ceratite
	75	Conjuntivite aguda
E. coli	41	Endoftalmite
	16	Conjuntivite aguda
	39	Conjuntivite aguda
Proteus	62	Úlcera de córnea
	59	Úlcera de córnea
	67	Blefarite
Pseudomonas	34	Ceratoconjuntivite
	50	Endoftalmite
	52	Endoftalmite
Serratia	53	Conjuntivite aguda
	61	Ceratoconjuntivite

P<0,01

microbiana à antibioticoterapia, as culturas e os estudos de sensibilidade antibiótica tornam-se cada vez mais importantes no tratamento adequado dessas condições.

O objetivo do trabalho é produzir um levantamento epidemiológico das patologias oculares externas atendidas no Serviço de Pronto Atendimento de Oftalmologia do Hospital Regional de Sorocaba.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito um estudo prospectivo dos pacientes examinados no serviço, no período compreendido entre janeiro 1995 e junho de 1996, com diagnóstico de patologia ocular externa aguda.

A amostra consistiu de pacientes de ambos os sexos, de qualquer faixa etária, com diagnós-

Tabela IV - Relação etiológica entre patologia de base e agente microbiano

Agente Patologia	Conjunt.	Úlc. corn.	Cerat.	Endof.	Dacrio.	Blef.	Hord/Cal.
Staphyl. patogênico	41	12	04	03	02	02	02
Staphyl. não patog.	71	16	07	02	03	--	--
Streptoc. patogênico	13	--	02	--	--	--	--
Streptoc. não patog.	06	--	01	--	--	--	--
Gram negativos	05	02	03	03	--	01	02
Total	136	30	17	08	05	03	02

Tabela V - Perfil da atividade fúngica de acordo com a etiologia de base e a idade do paciente

Agente Etiologia	Conjunt.	Úlc. corn.	Cerat.	Endof.	<40 anos	>40 anos
Aspergillus sp	03	04	00	00	03	04
Cladosporium sp	02	02	01	00	02	03
Candida sp	04	00	00	00	00	04
Penicillium sp	01	01	00	01	00	03
Rodotoxila	02	01	00	00	01	02
Aureobasidium	01	01	00	00	00	02
Fungo anemófilo	06	00	00	00	06	00

p<0,001

tico inicial de doença ocular externa aguda. Todos os pacientes foram submetidos à coleta de material exsudativo ocular em fundo de saco inferior, sendo excluídos os pacientes com história de tratamento prévio com antibióticos tópicos.

O material foi colhido através de swab estéril e semeado diretamente em ágar chocolate, sabouraud, ágar sangue e também em caldo de enriquecimento após o qual foi semeado em meios específicos para bactérias e fungos. As bactérias isoladas foram submetidas a teste de sensibilidade aos antimicrobianos pelo método de Kirby Bauer.

O método estatístico do qui-quadrado (X²) foi considerado significativo quando p menor que 0,01.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 250 pacientes, sendo 149 (59,6%) do sexo masculino, com idade

variando de 14 dias a 88 anos, sendo as conjuntivites infecciosas ou não infecciosas, a patologia responsável pelo maior número de consultas.

Do total de 250 culturas realizadas, 157 apresentaram crescimento de microrganismos; contudo, 22 apresentaram mais de um agente etiológico.

Apesar de não existir relação de dependência entre a patologia e o agente etiológico, os microrganismos gram negativos estiveram significativamente presentes nas patologias oculares infecciosas nos pacientes com idade superior a 50 anos.

É constantemente citado na literatura que a frequência das infecções bacterianas altera de acordo com as estações do ano. Apesar de 65% da prevalência de culturas positivas terem ocorrido nos meses quentes (Primavera e Verão), não foi constatada relação de dependência no presente estudo (p>0,1).

Nas últimas três décadas, o número de casos de patologias oculares externas por fungo

Tabela VI - Percentagem de colônias sensíveis dos dois microrganismos isolados com frequência nos casos de úlcera de córnea, endoftalmite e ceratoconjuntivite

Antibiótico	St. aureus	Strept. viridans
Amicacina	80%	28%
Tobramicina	85,4%	28,5%
Gentamicina	87,2%	28,5%
Cefoxitina	81,8%	42,8%
Teicoplanina	80%	28,5%
Eritromicina	38,1%	00
Oxacilina	76,3%	57,1%
Vancomicina	98,1%	57,1%
Clindamicina	85,4%	85,7%
Ampicilina	23,6%	14,2%

tem aumentado de forma importante, possivelmente atribuído ao incremento do uso tópico de corticosteróides e antibióticos de largo espectro. Do total de 250 culturas, observou-se crescimento fúngico em 30 culturas (12%), sendo importante ressaltar a relação de dependência encontrada entre o agente etiológico de base e a idade superior a 40 anos.

Apesar do caráter autolimitado de grande número das patologias oculares externas, a antibioticoterapia tópica causa importante alteração na evolução das mesmas. Contudo, a resistência microbiana aos antibióticos é um problema persistente e crescente, especialmente nas infecções hospitalares.

Dos 95 antibiogramas realizados, nenhum antibiótico teve a eficiência de 100% entre os microrganismos isolados, demonstrando a importância da resistência bacteriana. Tal quadro se agrava quando é estudada a sensibilidade do microrganismo específico.

A virulência do *Streptococcus viridans* é significativa, levando-se em conta, principalmente, sua maior incidência em pacientes de idade avançada.

DISCUSSÃO

Em virtude de sua localização, a conjuntiva fica exposta a inúmeros microrganismos e outras

substâncias nocivas. No hemisfério ocidental, a conjuntivite é a doença ocular mais comum, sendo um achado freqüente nos consultórios, ambulatorios e pronto socorros.

A conjuntiva é normalmente colonizada por uma flora bacteriana em equilíbrio dinâmico com as defesas do organismo humano. Quando este equilíbrio é perturbado, um processo de inflamação conjuntival inicia-se, dando origem à conjuntivite.

O *Staphylococcus aureus* continua sendo um dos agentes mais comuns das conjuntivites bacterianas. Trata-se de cocos aeróbicos gram positivos, capazes de produzir toxinas e enzimas. Caracterizam-se pelo desenvolvimento rápido de resistência a diversos agentes antimicrobianos. A conjuntivite aguda por *Staphylococcus aureus* pode curar de forma espontânea ou evoluir para um estado crônico de infecção, quase sempre associado à blefarite ou dacriocistite.

Apesar de citada na literatura a importância do *Haemophilus influenzae* como agente etiológico comum em conjuntivite em crianças, tal informação não foi confirmada neste estudo. De forma semelhante em trabalho publicado em literatura⁷, a presença do mesmo não foi significativa.

O *Streptococcus* é causa de conjuntivite em crianças e adultos jovens, freqüentemente autolimitada. Contudo, os agentes que apresentam capacidade hemolítica e alto nível de produção enzimática são microrganismos de alta virulência no tecido ocular, sendo causa de importantes quadros infecciosos. O mais comumente detectado é o *Streptococcus viridans*.

Os microrganismos gram negativos constituem grande parte da flora aeróbica normal do intestino; em geral não causam doenças. Neste estudo estiveram associados com pacientes que apresentavam defesa imunológica comprometida, seja de causa senil ou patológica.

Dentre as enterobactérias (*E. coli*, *Proteus* e *Serratia*) capazes de causar úlcera de córnea, os *Proteus sp* são os mais freqüentes e causam úlceras graves de evolução relativamente rápida, às vezes levando à perfuração.

A *Pseudomonas* sp é um dos mais importantes patógenos causadores de ceratoconjuntivites e úlceras de córnea⁸. Muitas cepas produzem enzimas proteolíticas que causam rápida destruição da córnea. São encontrados como contaminantes hospitalares, nas soluções de fluoresceína, soluções mal cuidadas de lentes de contato.

Como referido anteriormente, as doenças oculares externas são produzidas em função da virulência do germe e do estado imunológico do indivíduo. Assim, a infecção fúngica, de pouca frequência, geralmente responde pelos quadros complicados de úlcera corneana, ceratites e endoftalmite. Os agentes mais frequentes são aqueles considerados saprófitas, como o *Fusarium*, *Aspergillus* e *Penicillium*.

O diagnóstico laboratorial nas patologias oculares externas não é rotina. Entretanto, quando os achados clínicos são insuficientes para o diagnóstico confiável da etiologia da infecção, ou nos casos em que a reação é severa ou não tem resposta com a terapia empregada, o exame microscópico e a cultura são indicados.

As infecções oculares microbianas tipicamente respondem à terapia tópica. O tratamento baseado somente no diagnóstico clínico é feito tipicamente com antibióticos de amplo espectro.

Eritromicina ou bacitracina são eficientes somente nas infecções comuns causadas por gram positivos; contudo, quase 50% dos *Staphylococcus* são resistentes. No presente estudo, apenas 38% dos *S. aureus* mostraram-se sensíveis à droga.

Neomicina, polimixina e bacitracina são antibióticos de largo espectro; contudo, a sensibilidade alérgica limita seu uso.

A gentamicina ou tobramicina são agentes com boa atividade contra grande número de microrganismos, mas usualmente são reservados para agentes gram negativos. São pobremente efetivos contra algumas espécies de *Streptococcus*, por exemplo o *S. viridans*, e tem apresentado crescente resistência pelo *Staphylococcus*.

Atualmente, as quinolonas são de grande importância na prática epidemiológica. Representadas principalmente pela ciprofloxacina e ofloxacina, são drogas de amplo espectro e de potente atividade antibacteriana, com baixos níveis de resistência, como a *Pseudomonas aeruginosa*.

Embora as quinolonas tópicas sejam as drogas preferidas, o cloranfenicol é um agente de amplo espectro ativo contra gram positivos, tais como *Streptococcus* e *Staphylococcus* sensíveis à metilicina, apresentando também, boa atividade contra gram negativos, incluindo *E. coli*. Contudo, com o uso abusivo e indevido do mesmo, não respeitando a meia vida no meio ocular, incrementou-se a resistência microbiana ao mesmo. No trabalho apresentado, a resistência foi observada em 50% dos espécimes cultivados.

CONCLUSÃO

O estudo mostrou o perfil epidemiológico dos espécimes mais frequentes na região, ressaltando os resultados de cultura e de sensibilidade, a fim de evidenciar a necessidade de seleção racional dos agentes antimicrobianos, frente a processos infecciosos oculares agudos.

Endereço para correspondência:

Av. José de Souza Campos, 515 - Cambui
CEP 13025-320 Campinas - SP

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carta, F.; Zanetti, S.; Pinna, A.; Stogiu, M. & Fadda, G. the treatment and follow up of chlamydial ophthalmia. Br. J. Ophthalmol. 78(3):206-208, 1994.
2. Martinez Ruiz, M.T.; Ascaso Puyelo, F.J.; Navales Bertol, J.; Palomar Gomez, M.T.; Garcia, C.; Olivares Lopez, J.L. Neonatal conjunctivitis: microbiologic study and antibiotic sensitivity. An. Esp. Pediatr. 39(1):42-45, 1993.
3. Hwang, D.G. Systemic antibiotic therapy for relapsing Haemophilus influenzae conjunctivitis (letter). Am. J. Ophthalmol. 115(6):814-816, 1993.
4. Syed, N.A.; Hyndiuk, R.A. Infectious conjunctivitis. Infect. Dis. Clin. North Am. 6(4):789-805, 1992.

5. Miller, I.M.; Vogel, R.; Cook, T.J.; Wittreich, J. Topically administered norfloxacin compared with topically administered gentamicin for the treatment of external ocular bacterial infections. *Am. J. Ophthalmol.* 113(6):638-644, 1992.
6. Woodland, R.M.; Darougar, S.; Thaker, U.; Cornell, L.; Siddque, M.; Wania, J.; Shah, M. Causes of conjunctivitis and keratoconjunctivitis in Karachi, Pakistan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 86(3):317-320, 1992.
7. Lourdes, M.; Rodrigues Veronese. *Oftalmologia Clínica*. Editora Cultura Médica Ltda. Rio de Janeiro - RJ. Brasil, 1992.
8. Belfort JR., R.; Almada, A.T. & Tomimatsu, P. *Doenças Externas Oculares*. São Paulo, Livraria Roca, 109 p., 1981.

Avaliação do efeito da associação de colírios midriáticos e cicloplégicos no diâmetro pupilar

Regina Cândido Ribeiro dos Santos *, Procópio Miguel dos Santos *,
Marinho Jorge Scarpi **, Paulo Augusto de A. Mello ***

RESUMO

Foi estudado o efeito da associação de drogas midriáticas e ou cicloplégicas sobre o diâmetro pupilar de 20 pacientes portadores de GCS e 20 indivíduos sem glaucoma após 0:30 h, 1:00 h, 1:30 h, 2:00 e 3:00 h da instilação das referidas drogas.

As soluções testadas foram: tropicamida 1%, tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10%, tropicamida 1% mais cloridrato de ciclopentolato 1%.

A associação de tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10% provocou aumento do diâmetro pupilar, significativamente maior do que quando foi usado só tropicamida 1% nos olhos portadores de GCS, em todas as fases do experimento.

Não foi encontrada diferença significativa no tamanho do diâmetro pupilar após o uso das três soluções empregadas para dilatar a pupila de indivíduos sem glaucoma.

Palavras-chave: Glaucoma; cicloplégicos; midriáticos; pupila; dilatação.

* Trabalho realizado no Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Escola Paulista de Medicina.

** Mestre e Doutor pela Escola Paulista de Medicina e Assistente Superior de Saúde da FHDF.

*** Prof. Adjunto do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Escola Paulista de Medicina.

**** Prof. Adjunto e chefe do Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Escola Paulista de Medicina.

Recebido para publicação em 10/06/97.

ABSTRACT

A study on the effects of the association of mydriatic and cycloplegic drugs on the pupillary diameter

The effects of association of mydriatic and cycloplegic drugs on the pupillary diameter of 20 patients with open angle glaucoma and 20 normal individuals were studied 30, 60, 180 and 240 minutes after its instillation.

The following solutions were used: tropicamide at 1%, tropicamide at 1% plus phenylephrine hydrochloride at 10% and tropicamide at 1% plus cyclopentolate hydrochloride at 1%.

A statistically significant graded increase in the pupillary diameter of the glaucoma patients after the use of the association of tropicamide at 1% plus phenylephrine hydrochloride at 10% in comparison a single tropicamide at 1% in all the time.

No significant difference increase in the pupillary diameter of the normal individuals after the use of the three solutions studied.

INTRODUÇÃO

Drogas parassimpaticolíticas administradas topicamente são comumente usadas para se obter dilatação da pupila para exames de fundo de olho e testes de campo visual em população sem glaucoma e em portadores de glaucoma. Embora essas drogas quando usadas separadamente produzem adequada midríase, a experiência clínica e os estudos realizados têm mostrado que o uso da associação de drogas parassimpatocólicas e simpaticomiméticas produz midríase máxima, resistente a estímulos com luz intensa, como é o caso da oftalmoscopia indireta ou fotografia de fundo de olho^{6,2}.

O ciclopentolato foi introduzido em 1951; é um potente agente parassimpaticolítico de ação rápida. A cicloplegia inicia-se 5 a 20 minutos e alcança seu ponto máximo em 20 a 45 minutos⁶.

Segundo Gettes (1961) a tropicamida que está disponível desde 1959 é uma droga parassimpaticolítica de ação rápida que produz midríase e cicloplegia por um período de curta duração.

Davidson (1976) menciona que a midríase induzida pela fenilefrina que é uma droga simpaticomimética de ação direta, estimulante dos re-

ceptores alfa, é menor do que aquela alcançada com drogas cicloplégicas.

A dilatação da pupila da maioria dos olhos portadores de glaucoma crônico simples (GCS) pode ser realizada usando fenilefrina mais tropicamida³.

A associação de fenilefrina mais tropicamida geralmente produz midríase ampla enquanto diminui o risco potencial de elevação da pressão intra-ocular (Po)⁹.

Indivíduos idosos e crianças de tenra idade são predispostos à toxicidade sistêmica após a instilação destas drogas mencionadas anteriormente¹.

A dilatação pupilar ampla, sem toxicidade sistêmica, tem sido relatada em grupos de recém-nascidos quando se aplica uma gota, da associação de três drogas (ciclopentolato, tropicamida e fenilefrina), diferindo do que ocorre quando se aplica cada droga separadamente².

O objetivo desta investigação clínica é avaliar qual a associação de colírios midriáticos e/ou cicloplégicos promove mais ampla dilatação da pupila em portadores de GCS e em pacientes normais.

PACIENTES E MÉTODO

Foram estudados 40 pacientes no Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, no período de seis meses. Todos os pacientes eram voluntários e foram orientados quanto à proposta do trabalho.

Vinte pacientes (GI) eram portadores de GCS com ângulo da câmara anterior amplo e aberto, Grau I, segundo classificação gonioscópica de Scheie (1957). Estes pacientes faziam uso de medicação anti-glaucomatosa do tipo maleato de timolol 0,5%* (18 pacientes) ou maleato de timolol 0,5% mais cloridrato de pilocarpina 2%** (dois pacientes), sendo que o uso da pilocarpina não era superior a seis meses. As idades dos pacientes variaram entre 38 a 73 anos. Seis indivíduos eram do sexo masculino e 14 do sexo feminino. Todos eram da raça branca e possuíam íris marrom. Estes pacientes interromperam a medicação anti-glaucomatosa, por um período de três semanas, para realizarem a dilatação da pupila. Não foram incluídos no estudo casos de alto risco.

Os outros 20 pacientes (GII) também eram da raça branca e portadores de íris de cor marrom. Suas idades variaram entre 21 a 71 anos. Cinco eram do sexo masculino e 15 do sexo feminino. O diagnóstico de "normal" foi dado pelo exame oftalmológico incluindo: tonometria de aplanção 18 mmHg, gonioscopia e oftalmoscopia indireta sem alterações.

Os 40 pacientes foram submetidos à dilatação da pupila apenas no olho direito (OD), com três diferentes soluções medicamentosas, em três etapas com intervalo de uma semana entre cada procedimento.

Na primeira etapa utilizou-se tropicamida 1%*** para dilatar a pupila. Na segunda etapa foi usada a associação de tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10%****. Na terceira eta-

pa instilou-se a associação de tropicamida 1% mais cloridrato de ciclopentolato 1%*****.

Em todos os procedimentos foi instilada uma gota de cada droga no OD, de 10 em 10 minutos, três vezes.

O diâmetro horizontal da pupila foi medido antes da dilatação e nos intervalos de 0:30, 1:00, 1:30, 2:00 e 3:00 horas, após o início da instilação dos colírios. Foi utilizado o telescópio do perímetro de Goldmann para fazer a mensuração do diâmetro pupilar, observando-se o posicionamento correto do olho do paciente. Mediu-se o tamanho da pupila em milímetros através de uma escala milimetrada contida no visor do perímetro⁴.

A associação dos colírios foi obtida pela mistura em partes iguais, das soluções disponíveis comercialmente, há poucos instantes de sua utilização.

RESULTADOS

Da tabela I a V observa-se que nos casos de GCS, em todos os tempos analisados, a associação de colírios (tropicamida 1% mais fenilefrina 10%) produziu-se um aumento percentual no diâmetro pupilar significativamente maior do que quando se usou só a tropicamida 1%. Nota-se também que não houve diferença significativa no aumento percentual do diâmetro pupilar entre a associação de colírios (tropicamida 1% mais fenilefrina 10% e tropicamida 1% mais ciclopentolato).

Para os casos sem glaucoma, em todos os tempos analisados, não houve diferença significativa no aumento percentual do diâmetro pupilar entre as três drogas empregadas (Tabela I a V). Observa-se, nas tabelas citadas anteriormente, que não houve variação percentual significativa no tamanho do diâmetro pupilar, grupo I em relação ao grupo II, após a instilação dos colírios utilizados nesta pesquisa científica.

* Timoptol 0,5%: Chibret - Divisão Oftálmica Merck Sharp & Dohmé.

** Pilocarpina 2%: Laboratórios Frumtost S.A.

*** Mydracyl 1%: Alcon Laboratório do Brasil Ltda.

**** Fenilefrina 10%: Laboratórios Frumtost S.A.

***** Ciclopégico 1%: Laboratórios Frumtost S.A.

Tabela I - Casos de GCS (GI) e casos sem glaucoma (GII) segundo os valores das diferenças percentuais (Delta %) do diâmetro pupilar (mm) após 0:30 hora do início da instilação, calculadas para comparar o efeito da tropicamida 1% (D1), associação de tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10%(D2) e associação de tropicamida 1% mais cloridrato de ciclopentolato 1% (D3).

GI			GII		
D1	D2	D3	D1	D2	D3
133,3	200,0	200,0	100,0	80,0	166,7
100,0	100,0	100,0	133,3	125,0	100,0
125,0	166,7	200,0	100,0	125,0	133,3
75,0	75,0	100,0	125,0	125,0	75,0
75,0	166,0	75,0	33,3	100,0	50,0
50,0	200,0	166,7	100,0	133,3	50,0
40,0	166,7	100,0	75,0	100,0	100,0
75,0	133,3	133,3	75,0	166,7	75,0
40,0	166,7	100,0	166,7	166,7	100,0
75,0	100,0	33,3	133,3	100,0	133,3
100,0	166,7	166,0	100,0	133,3	133,3
200,0	133,3	75,0	100,0	100,0	100,0
133,3	133,3	75,0	133,3	50,0	133,3
100,0	75,0	100,0	75,0	125,0	75,0
100,0	133,3	166,7	100,0	166,7	66,7
100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	66,7
100,0	125,0	75,0	133,3	100,0	166,7
166,7	166,7	66,7	133,3	133,3	133,3
133,3	133,3	75,0	75,0	75,0	133,3
75,0	75,0	133,3	133,3	133,3	75,0
99,8	133,8	117,1	106,2	116,9	103,3

Análise de Variância de Friedman
(D1 X D2 X D3)
 χ^2 crítico = 5,99

GI

χ^2 calc = 6,10*

Teste de comparação múltiplas
D2 > D1

GII

χ^2 calc = 1,21

Teste de Mann-Whitney com aproximação à curva normal
(GI x GII)
z crítico = 1,96

D1

z calc = 0,83

D2

z calc = 1,60

D3

z calc = 0,94

Tabela II - Casos de GCS (GI) e casos sem glaucoma (GII) segundo os valores das diferenças percentuais (Delta %) do diâmetro pupilar (mm) após 1:00 hora do início da instilação, calculadas para comparar o efeito da tropicamida 1% (D1), associação de tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10%(D2) e associação de tropicamida 1% mais cloridrato de ciclopentolato 1% (D3).

GI			GII		
D1	D2	D3	D1	D2	D3
133,3	200,0	233,3	125,0	100,0	166,7
100,0	125,0	100,0	166,7	150,0	100,0
125,0	200,0	200,0	133,3	125,0	200,0
125,0	100,0	200,0	100,0	125,0	75,0
125,0	166,7	75,0	33,3	125,0	100,0
75,0	200,0	166,7	100,0	200,0	50,0
40,0	200,0	100,0	75,0	100,0	100,0
100,0	200,0	166,7	100,0	200,0	75,0
60,0	200,0	100,0	166,7	200,0	100,0
75,0	125,0	166,7	133,3	133,3	166,7
166,7	200,0	166,7	133,3	166,7	166,7
200,0	166,7	100,0	100,0	100,0	133,3
133,3	166,7	100,0	133,3	100,0	166,7
133,3	75,0	100,0	100,0	125,0	100,0
133,3	166,7	200,0	100,0	200,0	100,0
133,3	133,3	100,0	100,0	125,0	100,0
100,0	125,0	100,0	166,7	125,0	200,0
166,7	166,7	133,3	166,7	166,7	133,3
166,7	166,7	100,0	100,0	100,0	166,7
100,0	125,0	166,7	166,7	200,0	100,0
119,6	160,4	138,8	120,0	143,3	125,0
Análise de Variância de Friedman (D1 X D2 X D3) χ^2 crítico = 5,99					
GI		GII			
χ^2 calc = 7,34*		χ^2 calc = 2,56			
Teste de comparação múltiplas D2 > D1		Teste de Mann-Whitney com aproximação à curva normal. (GI x GII) z crítico = 1,96			
D1	D2		D3		
z calc = 0,05	z calc = 1,42		z calc = 0,85		

DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se que nos casos de GCS, em todos os tempos analisados, a associação de tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10% produziu-se um aumento percentual no diâmetro pupilar significativamente

maior do que quando se usou só a tropicamida 1% (Tabela I a V).

Os resultados citados anteriormente são concordantes com dados da literatura. Sabe-se que a dilatação da maioria dos olhos portadores de GCS deve ser realizada usando-se fenilefrina sozinha ou em combinação com a tropicamida³ e

Tabela III - Casos de GCS (GI) e casos sem glaucoma (GII) segundo os valores das diferenças percentuais (Delta %) do diâmetro pupilar (mm) após 1:30 hora do início da instilação, calculadas para comparar o efeito da tropicamida 1% (D1), associação de tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10% (D2) e associação de tropicamida 1% mais cloridrato de ciclopentolato 1% (D3).

GI			GII		
D1	D2	D3	D1	D2	D3
133,3	166,7	200,0	125,0	100,0	133,3
100,0	100,0	100,0	166,7	100,0	100,0
100,0	166,7	100,0	100,0	100,0	200,0
100,0	125,0	200,0	100,0	100,0	100,0
125,0	166,7	75,0	33,3	125,0	100,0
75,0	166,7	166,7	133,3	200,0	50,0
40,0	200,0	100,0	100,0	100,0	100,0
100,0	200,0	166,7	100,0	200,0	75,0
40,0	200,0	100,0	166,7	200,0	100,0
75,0	125,0	166,7	133,3	166,7	166,7
166,7	200,0	166,7	133,3	166,7	166,7
250,0	166,7	100,0	75,0	100,0	133,3
133,3	166,7	100,0	133,3	100,0	166,7
133,3	100,0	100,0	125,0	125,0	100,0
133,3	200,0	200,0	100,0	200,0	100,0
166,7	200,0	100,0	100,0	125,0	100,0
100,0	100,0	100,0	166,7	125,0	200,0
166,7	166,7	133,3	166,7	166,7	133,3
166,7	200,0	100,0	100,0	125,0	166,7
100,0	125,0	166,7	166,7	200,0	100,0
120,2	162,1	135,4	121,2	141,3	124,6

Análise de Variância de Friedman (D1 X D2 X D3)
 χ^2 crítico = 5,99

GI	GII
χ^2 calc = 9,48*	χ^2 calc = 2,84

Teste de comparação múltiplas
 D2 > D1

Teste de Mann-Whitney com aproximação à curva normal.
 (GI x GII)
 z crítico = 1,96

D1	D2	D3
z calc = 0,27	z calc = 1,51	z calc = 0,69

Tabela IV - Casos de GCS (GI) e casos sem glaucoma (GII) segundo os valores das diferenças percentuais (Delta %) do diâmetro pupilar (mm) após 2:00 horas do início da instilação, calculadas para comparar o efeito da tropicamida 1% (D1), associação de tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10% (D2) e associação de tropicamida 1% mais cloridrato de ciclopentolato 1% (D3).

GI			GII		
D1	D2	D3	D1	D2	D3
133,3	166,7	166,7	100,0	100,0	133,0
75,0	100,0	100,0	166,7	100,0	100,0
100,0	133,0	133,3	100,0	100,0	166,7
75,0	125,0	200,0	75,0	100,0	100,0
100,0	166,7	100,0	33,3	125,0	100,0
75,0	166,7	166,7	166,7	200,0	50,0
60,0	166,7	100,0	100,0	100,0	100,0
75,0	200,0	166,7	100,0	200,0	75,0
60,0	166,7	100,0	133,3	166,7	100,0
75,0	125,0	133,3	133,3	166,7	166,7
166,7	200,0	133,3	133,3	133,3	166,7
200,0	166,7	100,0	75,0	100,0	100,0
133,3	166,7	100,0	133,3	100,0	166,7
133,3	100,0	100,0	125,0	125,0	100,0
133,3	166,7	166,7	100,0	200,0	100,0
166,7	200,0	100,0	100,0	100,0	100,0
100,0	100,0	100,0	133,3	125,0	200,0
166,7	133,3	133,3	166,7	166,7	133,3
166,7	200,0	100,0	100,0	100,0	166,7
100,0	125,0	166,7	166,7	200,0	100,0
114,8	153,8	128,3	117,3	135,4	121,2

Análise de Variância de Friedman (D1 X D2 X D3)
 χ^2 crítico = 5,99

GI	GII
χ^2 calc = 9,62*	χ^2 calc = 2,39

Teste de comparação múltiplas
 D2 > D1

Teste de Mann-Whitney com aproximação à curva normal.
 (GI x GII)
 z crítico = 1,96

D1	D2	D3
z calc = 0,43	z calc = 1,56	z calc = 0,64

que a associação de tropicamida mais fenilefrina geralmente produz midríase ampla quando usada para dilatar a pupila de portadores de glaucoma⁹.

Para os casos sem glaucoma, em todos os tempos analisados, não houve diferença significativa no tamanho do diâmetro pupilar entre as três diferentes drogas estudadas (Tabela I a V).

Estes resultados são reforçados pelo estudo de Leonard & Henrick (1980) no qual os autores, usando a associação de drogas parassimpaticolíticas mais simpaticomiméticas em indivíduos normais, não encontraram diferença significativa no efeito sobre a dilatação da pupila destes pacientes quando eles usaram a combinação de

Tabela V - Casos de GCS (GI) e casos sem glaucoma (GII) segundo os valores das diferenças percentuais (Delta %) do diâmetro pupilar (mm) após 3:00 horas do início da instilação, calculadas para comparar o efeito da tropicamida 1% (D1), associação de tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10% (D2) e associação de tropicamida 1% mais cloridrato de ciclopentolato 1% (D3).

GI			GII		
D1	D2	D3	D1	D2	D3
100,0	166,7	166,7	100,0	100,0	133,0
50,0	75,0	100,0	166,7	100,0	100,0
75,0	133,0	133,3	100,0	100,0	166,7
50,0	100,0	166,7	75,0	100,0	100,0
50,0	166,7	100,0	33,3	100,0	100,0
75,0	166,7	166,7	166,7	200,0	50,0
40,0	166,7	100,0	75,0	100,0	100,0
100,0	166,7	166,7	100,0	166,7	75,0
40,0	166,7	100,0	133,3	166,7	100,0
75,0	100,0	133,3	133,3	133,3	166,7
166,7	166,7	133,3	133,3	133,3	166,7
200,0	133,3	100,0	75,0	75,0	100,0
133,3	166,7	100,0	133,3	100,0	166,7
133,3	75,0	100,0	100,0	100,0	100,0
133,3	166,7	166,7	100,0	166,7	100,0
133,3	200,0	100,0	100,0	100,0	100,0
50,0	75,0	100,0	133,3	100,0	200,0
166,7	133,3	133,3	166,7	133,3	133,3
166,7	166,7	100,0	100,0	100,0	166,7
100,0	100,0	166,7	166,7	166,7	75,0
101,9	139,6	126,7	114,6	122,1	120,0

GI			GII		
Análise de Variância de Friedman (D1 X D2 X D3) χ^2 crítico = 5,99			χ^2 calc = 6,68* Teste de comparação múltiplas D2 > D1		
Teste de Mann-Whitney com aproximação à curva normal. (GI x GII) z crítico = 1,96			χ^2 calc = 2,17		
D1	D2	D3	D1	D2	D3
z calc = 0,97	z calc = 1,38	z calc = 0,70			

fenilefrina mais tropicamida em comparação com outras combinações de soluções estudadas.

Nota-se, neste estudo, que não foi encontrada diferença significativa no aumento percentual do diâmetro pupilar no grupo de portadores de glaucoma e no grupo sem glaucoma, quando empregou-se a associação de tropicamida 1%

mais cloridrato de ciclopentolato 1% para dilatar a pupila (Tabela I a V). Estes resultados também concordam com os de Leonard & Henrick (1980).

Embora a associação de tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10% seja capaz de produzir midríase ampla, significativamente maior nos portadores de GCS do que nos indivíduos sem glaucoma, não existe trabalhos na literatura pesquisada (INDEX e EXCERPTA MÉDICA) analisando o efeito desta associação de drogas sobre a Po em indivíduos portadores de GCS.

Santos, Mello, Scarpi (1994) estudando o efeito da associação de drogas midríáticas e ou cicloplégicos sobre a Po, em portadores de GCS, sugeriram que a associação de tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10% não deve ser usada como primeira escolha na prática rotineira para dilatar a pupila de pacientes glaucomatosos porque no estudo realizado por estes autores foi verificado que após 1:30 hora da instilação, no fundo de saco conjuntival da associação da solução tropicamida 1% mais cloridrato de fenilefrina 10%, ocorreu um aumento significativamente maior da Po nos portadores de GCS em relação aos indivíduos sem glaucoma.

Endereço para correspondência:
 Regina Cândido Ribeiro dos Santos
 SHLS - Qd. 716 - Cj. 208
 Centro Clínico Oswaldo Cruz
 CEP 70.390 -700 - Brasília - DF

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apt, L. & Henrick, A. - Pupillary dilation with single eye drop mydriatic combinations. Am. J. Ophthalmol. 89:553-9, 1980.
2. Caputo, A.R. & Schnitzer, R. E. - Systemic response to mydriatic eye drops in neonates: mydriatics in neonates. J. Pediatr. Ophthalmol. 15:109-22, 1978.
3. Davidson, S. I. - Mydriatic and cycloplegic drugs. Trans. Ophthalmol. Soc. V. K. 96:327-29, 1976.
4. Dias, J. F. P. - Instrumentos de perimetria e campimetria. In: DIAS, J. F. P. & IMAMURA, P. M. - Campo Visual. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1992. p. 13-35.
5. Gettes, B. C. - Tropicamide, a new cycloplegic mydriatic. Acta Ophthalmol. 65:48-51, 1961.
6. Havener, W.H. - Synopsis of Ophthalmol. St. Louis, C.V. Mosby Co., 4:490-4, 1975.

7. Leonard, A. & Henrick, A. - Pupillary dilation with single eye drop mydriatic combinations. *Am. J. Ophthalmol.* 89:553-9, 1980.
8. Santos, R.C.R.; Mello, P. A. A.; Scarpi, M. J. - Associação de colírios midriáticos e cicloplégicos: Efeito na pressão intra-ocular em portadores de glaucoma crônico simples. *Arq. Bras. Oftalmol.* 57(1), 1994.
9. Shaffer, R. N. - problems in the use of autonomic drugs in ophthalmology. In: LEOPOLD, I. H. - *Ocular therapy complications and management*. St. Louis, C.V. Mosby Co., 1967. p. 18-23.
10. Scheie, H. G. - Width and pigmentation of the angle of the anterior chamber: a system of grading by gonioscopy. *Arch. Ophthalmol.* 58:510-12, 1957.

Casos Técnicas Instrumentos

Retinoblastoma adulto

Ásia Haidar *, Leda Maria Buazar Saba **, Miguel N. Burnier ***, Clélia Maria Erwenne ****

RESUMO

Reportamos um caso de retinoblastoma intraocular em um paciente do sexo feminino com 21 anos de idade. Os autores discutem o rápido crescimento do tumor constituído por células extremamente indiferenciadas.

Palavras-chaves: Retinoblastoma, tumor ocular, adulto.

ABSTRACT

Adult retinoblastoma

A case of a twenty-one years old female with an intraocular retinoblastoma is reported. The authors discuss the rapid growth of the tumor which is composed by extremely undifferentiated cells.

Key-words: Retinoblastoma, ocular tumor, adult.

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma foi descrito inicialmente por Virchow¹¹ em 1864, que o considerou derivado das células gliais da retina. Es-

tudos recentes seguem, entretanto, que esse tumor tenha origem em uma célula neuro-ectodérmica primitiva.

Raro em adultos^{7,8}, o retinoblastoma ocupa o 4º lugar em frequência na faixa etária de 0-14

* Oftalmologista Estagiária do Setor de Tumores do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP, São Paulo.

** Patologista do Centro de Pesquisas do Hospital A.C. Camargo - Fundação Antonio Prudente, São Paulo - Brasil.

*** Patologista do Instituto de Patologia das Forças Armadas. Professor do Departamento de Oftalmologia da McHill University - Canadá, Washington D.C., U.S.A.

**** Oftalmologista Chefe do Setor de Tumores do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP e do Serviço de Oftalmologia do Hospital A.C. Camargo - Fundação Antonio Prudente de Moraes, São Paulo - Brasil.

Recebido para publicação em 10/06/97.

anos², segundo dados histopatológicos do estudo da distribuição percentual do câncer no Brasil. Aceita-se, atualmente, duas formas de retinoblastoma: congênita e esporádica. Em ambas, ocorreriam dois eventos mutacionais. Na forma congênita, a primeira mutação estaria presente tanto em células germinativas como em células somáticas e a segunda mutação ocorreria em células somáticas. No retinoblastoma esporádico, os dois eventos mutacionais ocorreriam apenas nas células somáticas⁵. Estudos de pacientes com retinoblastoma e alterações cromossômicas demonstram uma mutação gênica localizada no braço longo do cromossomo 13¹². O conhecimento da etiologia gênica do retinoblastoma é de fundamental importância para compreender suas características biológicas, permitindo diagnóstico precoce, tratamento apropriado e planejamento familiar, principalmente no que se refere a orientação dos pais quanto à repetição do evento em gerações futuras¹.

DESCRIÇÃO DO CASO

E.F.P., feminino, 21 anos, natural do Rio Grande do Sul - Brasil, examinado inicialmente em 06.11.89, com história de diminuição abrupta de acuidade visual e perda de brilho no olho esquerdo. Ao exame apresentava olho direito normal com acuidade visual 20/20 e no olho esquerdo visão de vultos. A pressão intraocular era de 12/19 mmHg. A oftalmoscopia binocular indireta do olho esquerdo observou uma massa vascularizada e elevada na metade inferior da retina com pequeno número de células vítreas em sua superfície e pequeno descolamento de retina na borda posterior. Na 4ª semana de evolução, a pressão intraocular era de 24 mmHg no olho esquerdo e a oftalmoscopia binocular indireta revelou um aumento da massa tumoral e de células vítreas e a paciente passou a referir dor. Exames complementares incluíram: **ecografia**, que mostrava massa tumoral sólida ocupando a cavidade vítrea (17 x 16 x 15 mm) sem sinais de calcificação com descolamento de retina e opacidade vítrea. Repetido em 3 semanas mostrou evidente crescimento da lesão (de 1/3 para 1/2 da câmara vítrea); a **angiofluo-**

resceinografia mostrava massa tumoral vascularizada; e a **tomografia computadorizada** mostrava uma massa intraocular sem sinais de extensão extraocular e de calcificações, sendo decidido a enucleação em 07.12.89.

Ao exame macroscópico do olho enucleado observamos tumor esbranquiçado de 17 mm de comprimento axial ocupando mais da metade da câmara vítrea. A microscopia revelou deslocamento da retina (Fig. 3) por uma massa de células indiferenciadas com núcleos volumosos, basófilos e irregulares (Fig. 4) evidenciando-se invasão focal da coróide (Fig. 5). Não havia sinais de extensão extraocular. A revisão histológica, realizada no Instituto de Patologia das Forças Armadas, Washington, D.C. USA, confirmou os dados acima e demonstrou um pequeno foco de tumor bem diferenciado com evidência de fotorreceptores nos cortes seqüenciais, firmando o diagnóstico de retinoblastoma. O estudo imuno-histo-químico utilizando anticorpos contra enolase neurônio específica demonstrou a expressão dessa enzima. Não foi indicado tratamento radioterápico ou quimioterápico após a cirurgia em virtude de tratar-se de retinoblastoma intraocular Reese V. A última revisão feita no paciente data de 1995, não tendo sido evidenciadas recidiva local e metástases à distância.

DISCUSSÃO

De acordo com Gallie e col.³, os retinoblastomas do adulto são ativações de retinomas pré-existent. Os retinomas são descritos como lesões congênitas da retina, brancas, translúcidas ou de aspecto calcificado e avascular, semelhantes a retinoblastomas, porém inativos. São geneticamente idênticos ao retinoblastoma e considerados variantes benignas do mesmo. Às vezes são denominados de retinoblastoma estadio zero. Gallie considera que retinomas podem entrar em atividade desenvolvendo massas tumorais a qualquer tempo e, portanto, portadores de retinomas devem ser acompanhados por oftalmoscopia durante toda sua vida. Os retinomas são ainda referidos como retinoblastomas extremamente bem diferenciados. Por-



Fig. 1 - Fotografia mostrando uma massa sobrelevada não pigmentada com células em sua superfície.

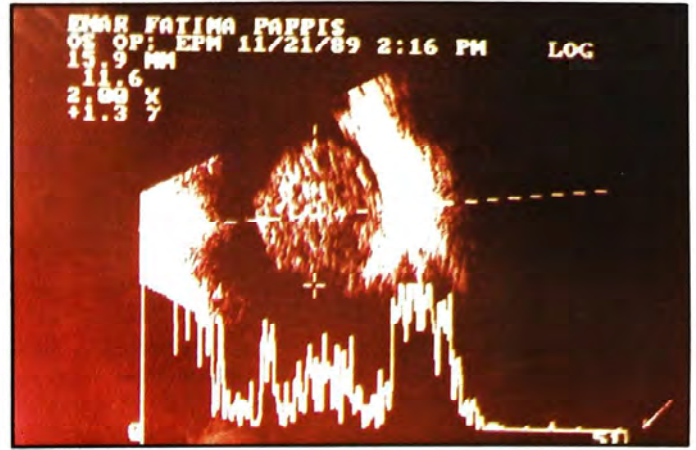


Fig. 2 - Ecografia mostrando uma massa intraocular sem calcificação.

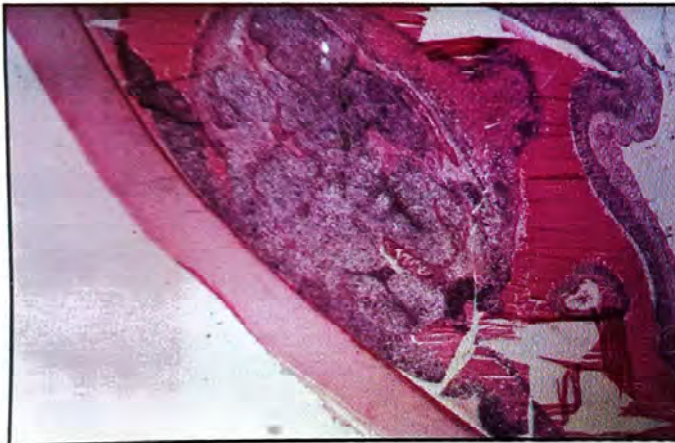


Fig. 3 - Corte histológico do olho mostrando descolamento da retina por tumor constituído por células redondas (HE - 10x).

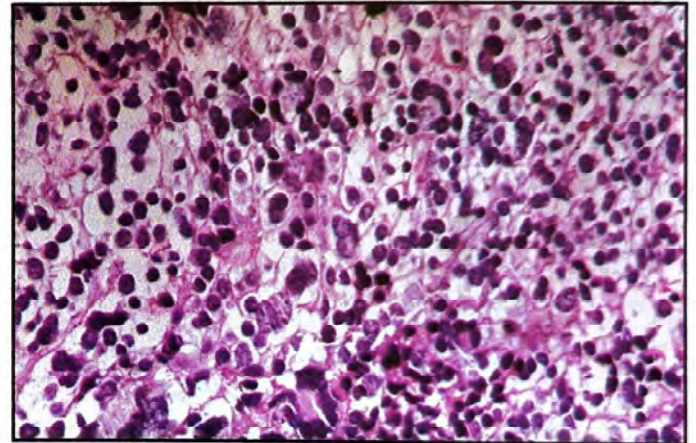


Fig. 4 - Células extremamente indiferenciadas com acentuada variação na forma e tamanho dos núcleos (HE - 40x).

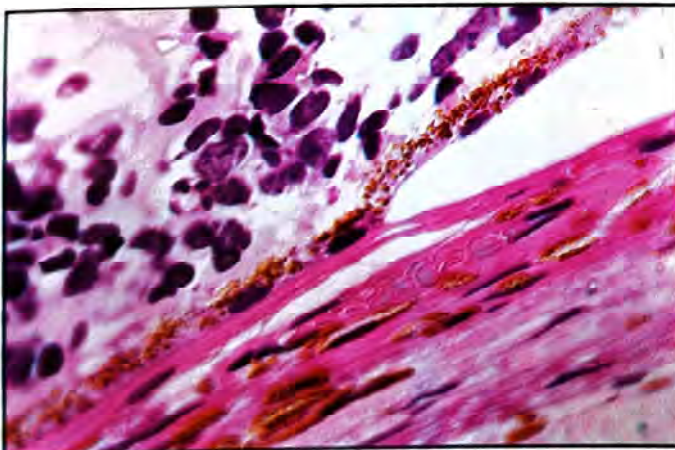


Fig. 5 - Invasão focal da coróide por células com mascarado pleomorfismo nuclear (HE - 40x).

tadores de retinomas são considerados portadores de formas hereditárias de retinoblastomas e, portanto, multifocais. Para a mesma autora a idade média de diagnóstico dos retinocitomas reportados na literatura é de 18 anos

com variação de 3 a 29 anos. Shields e Shields⁶ descreveram um caso de transformação maligna de retinocitoma em criança de 8 anos de idade.

O presente caso nos chama a atenção pelo fato do paciente já ter passado por outros exames oftalmológicos previamente, sem que fosse diagnosticada lesão retiniana e apresentar ao exame anátomo-patológico, tumor de extrema indiferenciação celular. Este exame comprovou ainda que o tumor era unilateral e unifocal. Estes fatos falam contra a hipótese de reativação de um retinoma pré-existente nesse caso, sugerindo que seja devido à mutação somática tardia em célula retiniana. A expressão de enolase neu-rônio específica, observada nas células indiferenciadas, confirma dados da literatura que demonstram a presença dessa enzima glicolítica principalmente nos retinoblastomas indiferenciados^{6,10}.

Endereço para correspondência:

Áisa Haidar
Rua Rui Barbosa, 495
CEP 18400-000 Itapeva - SP

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bishop, J.O. & Madsen, E.C. Retinoblastoma: Review of current status. *Surv. Ophthalmol.* 19:342-366, 1975.
2. Brumini, R. e col. Cancer in Brazil: histopathological data 1976-1980. Rio de Janeiro. Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, Brasil, p.16, 1982.
3. Ellsworth, R.M. The practical management of Retinoblastoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 67:462-534, 1969.
4. Gallie, B.L.; Phillips, R.A.; Ellsworth, R.M. et al. Significance of retinoma and phthisis bulbi for retinoblastoma. *Ophthalmology* 89:1393-1399, 1982.
5. Knudson, A.G. Mutation and cancer. A statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68:820-23, 1971.
6. Moenar, M.L. e col. Immunohistochemistry of retinoblastoma in humans. *Am. J. Ophthalmol.* 97:301-307, 1984.
7. Shields, J.A.; Michelson & Leonard, B.C. Retinoblastoma in an 18 years old male. *J. Pediatr. Ophthalmol.* 13:274-277, 1976.
8. Shields, C.L.; Shields, J.A. & Shah, P. Retinoblastoma in older children. *Ophthalmology* 98:395-399, 1991.
9. Shields, J.A. & Shields, C.L. Intraocular tumors/A text and Atlas, 1 st. Edition. W.B. Saunders Company, 1992. pg. 305-332.
10. Terenghi, G. e col. Immunocytochemistry of neuronal and glial markers in retinoblastoma. *Virchow's Arch. (A)* 404:61-73, 1984.
11. Virchow, R. Die Kranhaften Geschwueste, vol. 2 Berlin: August Hirschwald 151, 1864.
12. Yunis, J.J. e col. The chromosomal basis of human neoplasia. *Science* 221:227-236, 1983.

Casos Técnicas Instrumentos

Uveíte anterior HLA B27 positivo com acometimento do segmento posterior

Márcia de Freitas Faria *, Christian Campos **, Marco Antônio Carvalho ***,
Célia Araújo ****, Juliana L. Oréfice ****, Fernando Oréfice *****

RESUMO

Os autores descrevem três casos de uveíte anteriores associadas às espondiloartropatias e ao HLAB27. Comenta-se a ocorrência do envolvimento do segmento posterior (vitreíte, edema e buraco macular, membranas epirretinianas, papilite, vasculite), sua gravidade e dificuldade de tratamento.

Palavras-chave: Uveíte anterior aguda; espondiloartropatias; HLAB27; envolvimento do segmento posterior.

ABSTRACT

HLA B27 associated anterior uveitis posterior segment ocular manifestation

The authors describe three patients with anterior uveitis related with spondiloartropathy and HLAB27. They discusses the damage of posterior

* Residente (R3) da Clínica de Olhos - Santa Casa de Belo Horizonte - FCMMG

** Residente (R2) do Hospital São Geraldo - Hospital das Clínicas - UFMG

*** Professor Assistente da Clínica Reumatológica da Fac. de Medicina - UFMG

**** Assistente do Serviço de Uveíte da Santa Casa de Belo Horizonte. Assistente do Serviço de Uveíte do Hospital São Geraldo (FM - UFMG)

***** Estagiária do Serviço de Uveíte (FM-UFMG). R3 do Centro Oftalmológico de Belo Horizonte.

Recebido para publicação em 11/06/97.

segments (vitritis, macular edema, hole, epiretinal membrane, papillitis, vasculitis) and also its severity and treatment.

Key-words: Acute anterior uveitis, spondyloarthropathy; HLAB27; posterior segment damage.

INTRODUÇÃO

As espondiloartropatias constituem um grupo inter-relacionado de doenças, composto pela espondilite anquilosante, artrites reativas e a síndrome de Reiter, artrite psoriásica, artrites das enteropatias, espondiloartropatias indiferenciadas e as espondiloartropatias juvenis.

Entre os dados clínicos que caracterizam este grupo estão: 1) acometimento das articulações sacroilíacas e coluna vertebral, principalmente a lombar; 2) envolvimento articular periférico, geralmente assimétrico e acometendo as grandes articulações; 3) presença de processos inflamatórios no nível das ênteses; 4) pesquisa de fator reumatóide negativa; 5) ausência de nódulos reumatóides subcutâneos; 6) agregação familiar; 7) tendência a sobreposição clínica entre as diversas patologias.

Outro fator que caracteriza este grupo é a positividade para o HLAB27, presente em até 90 a 95% dos caucasianos. Bewerton e cols. (1973), na Inglaterra, verificaram em pacientes com uveíte anterior não-granulomatosa positividade para o HLAB27 em 55% dos pacientes e, quando se associa a espondiloartropatia soronegativa, em 87% dos casos; enquanto encontrava-se presente em 4% do grupo controle. Após este trabalho, vários outros semelhantes foram realizados em diversos países, com a maioria dos dados concordantes. Atualmente, considera-se que a associação com o HLAB27 depende da presença desse antígeno de histocompatibilidade na população geral de cada país.

No Brasil, Moraes (1996) encontrou correlação entre uveíte anterior e HLAB27 na ordem de 66,6%, comparado a 3,5% do grupo controle. A faixa etária predominante foi dos 20 aos 30 anos, com predominância do sexo masculino na proporção de duas vezes e meia em relação ao sexo feminino e maior incidência na raça branca.

O mesmo trabalho mostra a incidência de cerca de 61% de espondilite anquilosante nos pacientes HLAB27 e com uveíte anterior aguda⁹.

O acometimento ocular ocorre em cerca de 30% dos portadores de espondiloartropatias soronegativas. Oréfice e Carvalho (1985), estudando 45 pacientes portadores de espondilite anquilosante, encontraram 10 (22,9%) pacientes portadores de uveíte.

O quadro ocular pode ser agudo, quando se caracteriza por ser unilateral com ptose mecânica, olho vermelho, dor, fotofobia, lacrimejamento, *flare* intenso e presença de células em grande quantidade ao humor aquoso, íris tumefeita, cristalino geralmente normal, corpo vítreo com várias células; hiperemia de disco óptico e edema macular são raros. Classicamente esses quadros cursam com recidivas de frequência variável, levando a complicações - forma crônica com formação lenta de sinéquias posteriores, seclusão pupilar, catarata complicada, glaucoma secundário e edema macular cistóide.

Conjuntivite papilar bilateral, conjuntivite folicular, ceratite superficial, epiesclerite, esclerite e úlcera corneana são outras manifestações oculares possíveis.

Neste relato, trazemos três casos de uveíte anterior com HLAB27 e acometimento do segmento posterior (vitrite, edema macular, membrana epirretiniana, buraco de mácula), que são dados incomuns nesta patologia.

Caso 1

JPC, masculino, 26 anos de idade, apresentou-se em 01/08/1995 devido à dor e hiperemia em olho esquerdo, com dois dias de evolução. Relatou episódio prévio de uveíte no OD em fevereiro de 1994, quando foi diagnosticada espondilite anquilosante, de acordo com os

critérios de New York⁸. A época das manifestações oculares atuais vinha sendo acompanhado pelo Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas, sendo que fazia uso de antiinflamatórios não hormonais. Nesta época não apresentava queixas de dor articular, seja axial ou periférica.

Ao exame, apresentava visão de 0.8 em ambos os olhos, pressão intra-ocular 9 mmHg no OD e 11 mmHg no OE. O exame biomicroscópico de olho direito evidenciava pigmento em cristalóide anterior, o do olho esquerdo, hiperemia de conjuntiva bulbar grave, células 2+ / 4+, *flare* 1+/4+ na câmara anterior e corpo vítreo em AO normal. À fundoscopia do OD observamos branco sem pressão temporal inferior; OE sem alterações. Instituído tratamento com corticóide tópico e midríático.

Em 11/08/1995, queixava-se de dor ocular intensa, acompanhada de cefaléia; visão do OE 0.7 e a pressão ocular menor que 6 mmHg. À biomicroscopia do OE, foi observada manutenção da hiperemia, coagulação do humor aquoso, câmara anterior com células 4+/4+ e *flare* 4+/4+, sinéquia posterior. Aumentou-se a dose do corticóide tópico, protelada a prescrição de corticoterapia oral pelo episódio anterior de hemorragia digestiva; prescrito diclofenaco; resultado do HLAB27, positivo.

Em 14/08/95: a acuidade OE era de 0.1; a hiperemia, a reação de câmara anterior e a pressão permaneciam inalterados, o corpo vítreo anterior tinha 2+/4+ de células. Fundoscopia aparentemente normal. Manteve-se a medicação.

Em 22/08/95: sem percepção de luz no OE, manutenção do quadro biomicroscópico do segmento anterior, corpo vítreo com células 4+/4+; opacidade vítrea total inviabilizou o exame fundoscópico. A ecografia demonstrou retina aplicada, opacidades vítreas moderadas e espessamento de coróide. Foram prescritos 40 mg de prednisona e ranitidina. Mantendo-se o quadro em 29/08, foi feita tomografia computadorizada de órbita e crânio a fim de descartar neurite óptica, não se verificaram alterações.

A turvação vítrea não permitiu que se efetuasse a angiofluoresceinografia. Realizou-

se acompanhamento semanal juntamente com o reumatologista, e, em quinze dias, constatou-se visão de movimento de mãos a 1m no OE. Gradativamente, houve melhora da visão e da reação de câmara, mantendo-se o acometimento vítreo e a hipertensão. Em outubro, iniciou-se uma melhora da vitreíte dando a impressão fundoscópica de normalidade. Repetida a ecografia, evidenciou-se apenas opacidades vítreas moderadas. Feita angiografia com resultado normal. Lentamente, foi sendo retirada a prednisona e a medicação tópica, observando-se melhora da acuidade visual, da vitreíte e da câmara. Houve melhora da vitreíte no eixo visual, permitindo visão de 0.9 OE. O campo visual manual foi normal no OD e, no OE, observou-se contração de isóptera nasal superior com exclusão de mancha cega.

Em maio de 1997, retorna com visão de 0.6 no OD, secundária à catarata complicada, sem atividade inflamatória em câmara anterior ou posterior. Apresenta pigmentos em cristalóide anterior e organização vítrea anterior periférica. A fundoscopia não demonstrou alterações.

Caso 2

RSP, 22 anos de idade, branco, natural de Ibirapuã. Em 25/04/96 queixava-se de hiperemia, sensação de corpo estranho, prurido, baixa de visão, fotofobia e dor ocular, que se intensificava com a movimentação no OD. Relatou sintomas semelhantes no OE em agosto de 1995. Relatou ainda que no dia 24/04/96 passou a apresentar dor lombar, nas articulações coxofemorais e nos joelhos. Dor de ritmo inflamatório, acompanhada por edema, calor e efusão em ambos os joelhos.

Ao exame, visão de conta dedos a 1m no OD e 0.9 no OE. Pressão ocular 04 mmHg OD e 12 mmHg OE. Reflexo pupilar imóvel no OD e normal no OE. A biomicroscopia do olho direito mostrava hiperemia conjuntival, PK's finos, pigmentados múltiplos, câmara anterior com células 4+/4+, *flare* 4+/4+ e coágulos de fibrina em grande quantidade, íris tumefeita com vasos dilatados, sínquise irido-cristaliniana 360°, cristalóide anterior com deposição de pigmento, corpo vítreo com opacidade 3+ e células 4+. OE



FIG.1 - Espessamento de coróide (1.8 mm) e ecos puntiformes no corpo vítreo em OD.



FIG.2 - Acentuação do espessamento de coróide (2.5 mm) e ecos em grande quantidade no corpo vítreo em OD.



FIG.3 - Buraco macular em OD

normal. A fundoscopia foi inviável no OD e normal no OE.

A ecografia B do OD (fig. 1) mostrava corpo vítreo com vários ecos puntiformes, retina aplicada, coróide muito espessada (1,8 mm), nervo óptico aparentemente normal. Exames não reator, fator reumatóide negativo, FAN - + 1/80, padrão puntiforme, HLAB27 positivo RX de sacroilíacas: esclerose suspeita grau I - New York. Pesquisa para *Chlamydia trachomatis*: imunofluorescência direta negativa. Prescrito prednisona 40 mg/dia, antiinflamatório não esteróide oral, corticóide, midriáticos e cicloplégicos tópicos.

Em 20/05/96: alívio dos sintomas oculares e regressão da inflamação dos joelhos, sem melhora da acuidade visual. Células 1+/4+, flare 3+/4+ na câmara, sinéquias posteriores, cristalino com esclerose nuclear e opacificação cap-

sular posterior. Fundoscopia demonstrando vitreíte intensa, vasos tortuosos e ingurgitados.

Em 11/06/96, em uso de 10 mg/dia de prednisona. À biomicroscopia, não mais se observavam células na câmara anterior e o flare era 2+/4+, mantendo a sinéquia e a alteração cristaliniana. A ecografia (fig.2), em 12/06/96, evidenciada ecos em grande quantidade no corpo vítreo, acentuação do espessamento de coróide (2,5 mm) e área de calcificação do complexo parietal, região temporal superior.

Em 20/08/96, usando 5 mg/dia de prednisona. Visão de 0.1 no OD e 1.0 no OE. Células 1+/4+, flare 2+/4+ na câmara anterior, sinéquias periféricas, catarata subcapsular posterior, opacificação do corpo vítreo 3+/4+ e células 3+/4+. A ecografia revela descolamento do corpo vítreo posterior parcial e área de fixação discal, espessamento de coróide:

	OD	OE
Peridiscal	1.9 mm	0.9 mm
Periférica	1.2 mm	0.9 mm

O eletrorretinograma do OD demonstrou ondas presentes com amplitude subnormais e latências aumentadas, principalmente na fase escotópica. No OE, resposta e latência normais. Potenciais oscilatórios discretamente diminuídos (influência das opacificações do cristalino e vítreo?).

Em janeiro de 1997 apresentava-se assintomático; há 3 meses sem medicação oral ou tópica. Ao exame, acuidade visual no OD era 0.4 cc. A biomicroscopia mostrou apenas pigmento na cristaloide anterior, vítreo com células pigmentadas 3+/4+. A pressão ocular foi de 6 mmHg no OD e fundoscopia normal. O exame ultrassonográfico estava inalterado (espessamento de coróide de 2mm).

Caso 3

MLVS, 46 anos de idade, feminina, branca. Apresentou-se em 1989 com OD irritado, sem embaçamento visual. No mesmo ano apresentou mais uma crise no OD, com hiperemia, BAV e sinéquias. Fez tratamento com cicloplégico, corticoide tópico, Voltaren e Indocid, conforme informou a paciente.

Em 17/07/91 teve nova crise no mesmo olho, a qual se repetiu em 26/08/91, quando compareceu à clínica com visão de 0.3 cc no OD e 1.0 sc no OE. A biomicroscopia do OD mostrava finos PK endoteliais, câmara anterior com 3+ / 4+ de células e *flare* 2+ / 4+, coagulação do humor aquoso, sinéquias posteriores, cristalino com presença de precipitados finos, corpo vítreo com 2+ / 4+ de células; a do OE era normal. A pressão ocular era de 14 mmHg em ambos os olhos. A fundoscopia do OD evidenciou disco óptico com drusas e edema de mácula e a do OE revelou drusas do disco óptico. Foi tratada com Meticorten, Mydracil, Fenilefrina e Maxitrol.

Em 02/09/1991, à biomicroscopia do OD observou-se ausência de PK e de reação de câmara anterior, com corpo vítreo com 1+ / 4+ de células. A pressão ocular era de 14 mmHg em ambos os olhos. A fundoscopia com lente de Volk 78D foi normal no OD. Em 09/09/1991, a visão no OD era de 0.6 sc e no OE, de 1.0 sc. A biomicroscopia do OD demonstrou o aspecto de drusas do disco óptico e mácula normal.

Em 22/05/1995, retorna à clínica relatando ter tido várias crises no OD neste período de tempo com remissão espontânea. Informou crise branda no OD em 03/1995 e piora do quadro com correção de 0.2 no OD e 1.0 no OE. A biomicro-

scopia do OD mostrou PK finos, câmara anterior com hipópio, sem sinéquias posteriores, corpo vítreo com 3+/4+ de células. O exame com a lente de Volk 78D demonstrou um edema macular. Instituído tratamento com Maxitrol, Cicloplégico e Meticorten.

Em 29/05/95, a biomicroscopia do OD mostrava células 1+/4+, *flare* 1+/4+, corpo vítreo com 1+ / 4+ de células e íris normal; com a lente de Volks 78D, mácula com reliquat de edema macular cistoide.

Em 21/06/1995, a visão era de 0.6 sc no OD e 1.0 sc no OE. A biomicroscopia do OD mostrava câmara anterior normal, corpo vítreo com 2+/4+, exsudato opaco no vítreo; com a lente de Volk 78D, estrias na membrana limitante interna na região macular. A avaliação reumatológica não foi conclusiva em relação à espondilite anquilosante ou outro processo reumático. Apresentou HLAB27 positivo; radiografia de sacroilíacas com rarefação óssea na porção ilíaca da extremidade inferior da sacroilíaca esquerda. A angiografia foi compatível com drusas de disco óptico em ambos os olhos. Campo visual do OD com contração concêntrica das isópteras, escotoma paracentral com exclusão de mancha cega e, do OE, foi normal.

Em 13/07/1995, a visão mantinha-se inalterada, à biomicroscopia a câmara anterior era normal e o corpo vítreo tinha opacidade 1+/4+. O exame com a Tela de Amsler e o teste de cores (HHR) resultou normal em ambos os olhos.

Em 07/11/1996 retorna à clínica em uso de Meticorten devido à crise no mesmo olho em 09/1996. Apresentava visão no OD de 0.4 sc e 1.0 sc. A pressão ocular era 14mmHg. A biomicroscopia do OD demonstrava córnea normal, corpo vítreo com células 2+/4+ e opacidades vítreas 1+/4+; com a lente de Volk 78D, observou-se buraco macular (fig.3). A angiofluoresceinografia demonstrou drusas de disco óptico em AO, membrana epirretiniana no OD com pseudo *hole* (sinal de Watzke-Allen negativo). O campo visual computadorizada do OD evidenciou escotoma importante no hemisfério superior, envolto por área de baixa sensibilidade retiniana além de

presença de escotoma relativo paracentral inferior; o do OE era normal.

Em 28/11/1996, a visão do OD era de 0.6 - 3 sc e a do OE, 1.0 sc. A biomicroscopia mostrava câmara anterior normal, corpo vítreo com 2+/4+ e buraco macular com a lente de VOLK 78D. O campo visual manual do OD demonstrou contração das isópteras, degrau nasal, exclusão de mancha cega. No OE, exclusão da mancha cega. Nova avaliação reumatológica não trouxe novos subsídios para compreensão da etiologia da uveíte pois todos os exames clínicos e laboratoriais da esfera radiológica foram negativos.

Em 20/01/1997, apresentou os exames reumatológicos normais.

Em 03/1997, apresentou um quadro de artrite, entesite e conjuntivite, associados à uveíte atualmente em propedêutica. Foram decorridos dez anos do início da patologia ocular até a manifestação da enteroartropatia.

DISCUSSÃO

As espondiloartropatias são enfermidades que envolvem, com frequência, as articulações sacroilíacas, a coluna vertebral e as articulações periféricas, especialmente as grandes articulações dos membros superiores e inferiores. Ocorre ainda, de forma comum, o acometimento das ênteses, isto é, os sítios cartilaginosos onde tendões e ligamentos unem-se ao osso.

Em sua maioria, relacionam-se ao HLA-B27; 90⁷ a 96%⁶ na espondilite anquilosante; 70%⁶ na síndrome de Reiter, 50⁷ a 70%⁶ na espondilite psoriásica. Entretanto, quando são estudados pacientes não caucásicos, como ocorre na amostragem brasileira, estes índices caem para próximo de 61⁹ a 65%⁸.

Várias são as possibilidades de manifestações viscerais nessas patologias, podendo-se citar os distúrbios de condução do ritmo cardíaco, a insuficiência aórtica, a pericardite e a fibrose pulmonar apical, a nefropatia por depósitos de IgA, a síndrome de cauda equina, as

lesões mucocutâneas que ocorrem na síndrome de Reiter e uveíte⁸.

A uveíte é caracterizada por ser anterior, não granulomatosa e unilateral. Quando o envolvimento é bilateral, este se faz habitualmente de forma alternante^{4,5,7,8}. Pode ser complicado por catarata, glaucoma secundário, sinéquias e edema macular cistóide.

As manifestações de uveíte anterior nem sempre se correlacionam com a atividade da artrite⁸ como ocorreu nos pacientes n° 1 e 3. Portanto, podem ocorrer manifestações viscerais da doença sem que ocorra, concomitantemente, atividade de artrite⁸.

O acometimento do segmento posterior é incomum. As principais manifestações clínicas posteriores incluem: vitreíte intensa - 63³ a 93.1%⁶; papilite - 17.4⁴ a 37.9%⁶; vasculite retiniana - 24.1%⁶; edema macular cistóide - 21.7³ a 37.9%⁶; membrana epirretiniana - 17.2%⁶; e exsudato na *pars plana* - 6.8%⁶. Observamos no caso n° 3 a presença de buraco macular.

A frequência de edema macular cistóide pode ser atribuída à severidade e duração prolongada da atividade inflamatória e se relaciona a pior prognóstico visual.

O tratamento inicial com cicloplégicos tópicos, corticoterápicos tópicos ou subconjuntivais^{3,6} tem boa resposta terapêutica. Em casos resistentes, deve-se avaliar a necessidade de corticoterapia sistêmica. 32% dos pacientes com HLAB27 associado à uveíte anterior requerem injeções subconjuntivais de esteróides em associação com o tópico para o controle da inflamação⁶.

Em 58.6% dos casos, durante algum período da doença, utiliza-se corticóide sistêmico. Em pequena proporção é necessário o uso de imunossupressores⁶. Nos casos em que a visão se mantém inferior a 20/400, apesar da terapêutica clínica^{3,5}, associada a edema macular cistóide, membrana retiniana e hialite severa, faz-se necessária a vitrectomia^{3,6}.

No primeiro e segundo casos, o quadro reumático foi concomitante ao quadro articular.

No terceiro, o quadro reumatológico surgiu 10 anos após o início do quadro ocular.

Nos casos relatados, evidenciou-se o acometimento do segmento posterior principalmente na forma de vitreíte severa, acompanhados de importante baixa acuidade visual. Ambos tratados clinicamente, com resultados satisfatórios.

Coloca-se em questão o conceito da localização anterior na uveíte das espondiloartropatias. A observância de critérios clínicos ao se indicar intervenção cirúrgica deve ser levada em consideração pelos riscos de deslocamento tracional de retina e formação de catarata³.

Torna-se de suma importância a observação das manifestações clínicas do segmento posterior relacionadas ao HLAB27, nos casos de uveíte anterior aguda, para que haja a intervenção mais precoce possível a fim de evitar piores sequelas⁶.

Agradecimento

Ao Dr. Breno Lino,
pela colaboração com os exames ecográficos.

Endereço para correspondência:

Rua Lua, 339 - Santa Lúcia
CEP 30360-600 Belo Horizonte - MG

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beckingsale, A.; Davies, J.; Gibson, J.M.; Rosenthal A. R. *Acute anterior uveitis ankylosing spondylitis, black pain and HLAB27*. Brit. J. Ophthalmol. 68:741-745, 1984.
2. Brewerton, DA, Caffey, M., Hart, FD. James, DCO, Nicholls, A, Sturrock, RD. *Ankylosing spondylitis and HLAB27*. Lancet I:904-907, 1973.
3. Bayer, H.; Bayer, M.C.; Curzon, P.; Espinasse-Berrod, M.A.; Manderieux, N.; Furia, M.; Campinchi, R. *Altéintes du segment postérieur de l'oeil dans les iridocyclites HLAB27 (+). Fréquence Intérêt du traitement chirurgical*. J. FR. Ophthalmol. 10 (8/9):561-566, 1988.
4. Mapstone, R, Woodrow, JC. *HL-A27 and acute anterior uveitis*. Brit. J. Ophthalmol. 59:270-275, 1975.
5. Belmont, JB, Michelson, JB. *Vitrectomy in uveitis associated with ankylosing spondylitis*. Am. J. Ophthalmol. 94:300-304, 1982.
6. Rodrigues, A.; Akova, Y.A.; Pedroza-Seres, M.; Foster, C.S. *Posterior segment ocular manifestations in patients with HLAB27 - associated uveitis*. Ophthalmology 101:1267-1274, 1994.
7. Oréfice, F.; Carvalho, M.A.P. *Uveítes e artrites*. Arq. Bras. Oftalmol. 48(4):123-129, 1985.
8. Moreira, C.; Carvalho, M.A. P. *Noções práticas de reumatologia*. Belo Horizonte: Livraria e Editora Health, 1996.
9. Moraes, Haroldo; Carvalho, M.A.P. *Uveíte anterior aguda e HLAB27. Valor diagnóstico e prognóstico*. Rev. Bras. Oftalmol. 55(5):53-62, 1996.

Casos Técnicas Instrumentos

Teratoma de conjuntiva. Relato de um caso

Sandra Lucia Dias Ramos de Abreu *, Cristiano Dias da Silveira Ramos **

RESUMO

Os autores descreveram um paciente portador de teratoma benigno da conjuntiva, cujo diagnóstico definitivo ocorreu após o exame histopatológico.

Relatam a importância do tratamento precoce nos tumores conjuntivais, evitando-se danos irreparáveis ao globo ocular.

Palavras-chaves: Teratoma, Histopatologia, Tratamento cirúrgico.

ABSTRACT

Conjunctival teratoma. Case report

The authors describe the clinical evaluation of a patient with benign conjunctival teratoma, whose final diagnosis only was possible after histopathological study.

The importance of early treatment of those patients is shown as essential in order to avoid irreparable damage in the ocular globe.

Key-words: Teratoma, Histopathology, Surgical treatment.

* Médica Oftalmologista da Universidade Federal de Juiz de Fora - MG (UFJF). Mestre em Oftalmologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ (UFRJ). Ex-Residente e Ex-Staff do Hospital dos Servidores do Estado - RJ (HSE)

** Acadêmico do décimo primeiro período de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora - MG (UFJF)
Recebido para publicação em 16/08/97.

INTRODUÇÃO

Os teratomas são tumores que podem ser encontrados em diversos locais do organismo, tendo preferência pela linha mediana do corpo (ovários, testículos, mediastino anterior, região retroperitoneal, pré-sacral e cocigena)¹⁰.

São considerados neoplasias constituídas por diversos tipos de tecidos provenientes dos 3 folhetos embrionários: ectoderma (pele, dentes e tecido nervoso), mesoderma (tecido conjuntivo e cartilagem) e endoderma (epitélio respiratório e digestivo)⁸. Estão dispostos em forma desorganizada e situam-se em locais anormais ao que deveriam ser encontrados.

Os teratomas de órbita não são frequentes, sendo na sua maioria congênitos ou se manifestam nos primórdios da vida extra-uterina¹⁰.

O objetivo deste estudo é enfatizar a importância do diagnóstico precoce nos tumores conjuntivais, do qual dependem seu prognóstico e tratamento.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 14 anos, negro, natural do Rio de Janeiro, procedente da FUNABEM (Fundação Nacional do Bem Estar do Menor); foi atendido no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital dos Servidores do Estado (HSE) - Rio de Janeiro - RJ, em janeiro de 1983.

Apresentava tumoração conjuntival no olho direito. Estava acompanhado pelo funcionário da instituição em que estava interno desde os 7 anos de idade. Não sabia especificar o início da lesão ocular. Negava antecedentes oftalmológicos e familiares (sic!).

Ao exame oftalmológico apresentava:

- Ectoscopia: hiperemia com presença de nódulo conjuntival na região temporal no olho direito;
- Reflexos fotomotores direto e consensual normais;

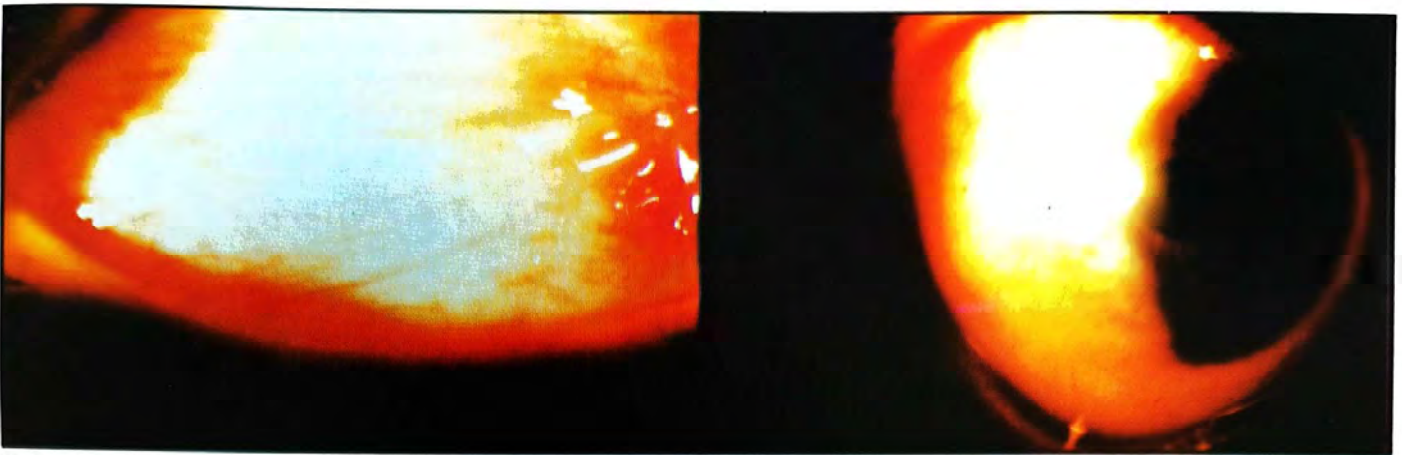
- Motilidade ocular: sem alterações;
- Acuidade visual: s/c- OD = contava dedos a 1 metro - OE = 1,0. Não foi observada melhora da acuidade visual no olho comprometido após refração com cicloplegia e estenopecico;
- Biomicroscopia: presença de nódulo tumoral no olho direito, medindo 4,5 mm de diâmetro aproximadamente, elevado, não aderido à esclera, situado a 4 mm do limbo, às 10:30 horas no quadrante temporal superior. Superfície lisa, uniforme, hiperemiada, indolor, parecia móvel. Lesão lobulada, seguia em direção à órbita, onde apresentava outro nódulo sem conexão com o anterior. Apresentava uma proliferação fibrosa invadindo a córnea e estendendo-se de 6:00 às 12:00 horas, atingindo parcialmente a área pupilar. Propagava-se como uma rede vascular fina comprometendo o eixo visual. Aumento do calibre venoso na região temporal superior. Sensibilidade corneana mantida. (fotos 1 e 2).

Olho esquerdo sem alterações.

- Tonometria de aplanção às 10:15 horas: 14 mmHg em ambos os olhos;
- Fundoscopia direta: dentro da normalidade;
- Mapeamento da retina: sem alterações;
- Exames laboratoriais de rotina (hemograma completo, coagulograma, uréia, glicose, ceratina, EAS e parasitológico): dentro da normalidade;
- Ultrassonografia B-scan de órbita normal;
- Paciente foi submetido à excisão total da tumoração na conjuntiva associada à ceratectomia epitelial sob anestesia geral.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Foi enviado ao Serviço de Anatomia Patológica do HSE, um fragmento de tecido com coloração avermelhada, consistência amolecida, medindo 1x1 cm, aproximadamente.



Fotos 1 e 2: Aspecto pré-operatório do teratoma de conjuntiva na região temporal superior no olho direito.

O exame histopatológico evidenciou uma neoplasia constituída por áreas císticas, revestidas por epitélio pavimentoso estratificado (fotos 3 e 4), alternadas por epitélio cilíndrico ciliado (foto 5) ao lado de estruturas glandulares semelhantes aos ácinos pancreáticos, tecido cartilaginoso maduro (foto 6), fibras musculares lisas e tecido nervoso. A conclusão diagnóstica foi de teratoma benigno da conjuntiva.

Podem ser sólidos ou císticos, benignos (maduros) ou malignos (imatuross), falsos ou verdadeiros.

Os teratomas verdadeiros possuem elementos dos 3 folhetos embrionários. Existem os falsos teratomas (cistos dermóides), constituídos apenas pelos elementos do ectoderma (pêlos, glândulas sebáceas e dentes).

O paciente descrito é portador de teratoma verdadeiro, porque possui os 3 folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma)^{5,10}. Sua tumoração é cística e benigna pelo achado de focos maduros no tecido tumoral.

Quando ocorre comprometimento orbitário, com grande desenvolvimento do tumor, a exenteração da órbita é realizada por alguns autores^{1,10}. Na presença das características benignas do tumor, esta é desaconselhada em determinados pacientes. O teratoma deve porém ser totalmente retirado, caso contrário, continuará progredindo, com danos ao nervo óptico e globo ocular^{2,3,6,7,8,9}. Nas descrições em que a evolução foi fatal, havia comprometimento intracraniano, portanto, o tumor não era apenas orbitário⁸.

Em alguns tumores conjuntivais recidivados, como o carcinoma epidermóide, os autores preconizam a excisão do globo ocular, a exenteração com conservação das pálpebras ou à novas cirurgias, dependendo da frequência de recidiva do tumor⁴.

DISCUSSÃO

Os teratomas são neoplasias que apresentam a capacidade de diferenciação histológica dos 3 folhetos embrionários: ectoderma, mesoderma e endoderma^{5,8}.

São na maioria tumores congênitos ou que se manifestam nos primórdios da vida extra-uterina¹⁰.

Podem ser encontrados em diversos locais do organismo¹⁰. A localização conjuntival é rara.

Realiza-se o diagnóstico através do exame histopatológico.

Torna-se importante para o patologista, cortes seriados do material, porque o achado de focos com componentes imaturos modifica o prognóstico do paciente. A malignidade do tumor não depende apenas da invasão para estruturas vizinhas e presença de metástases ganglionares. É evidenciada também pela presença de componentes imaturos no meio do tecido tumoral.



Foto 3: Visão panorâmica mostrando áreas císticas revestidas por epitélio pavimentoso estratificado (origem ectodérmica) e por epitélio cilíndrico ciliado (origem endodérmica). (H.E. 40 vezes).

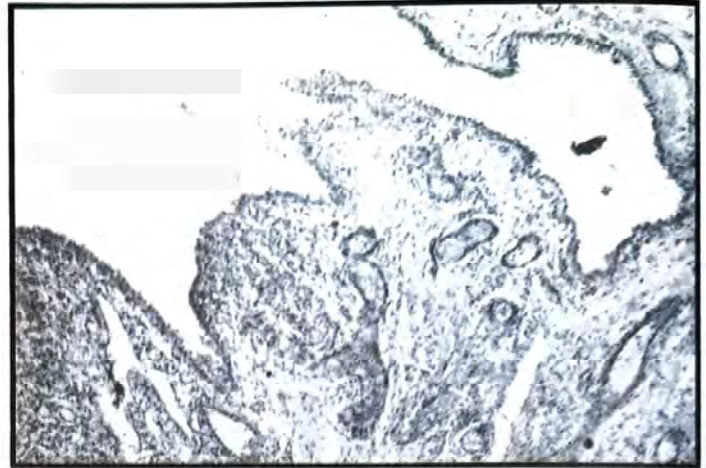


Foto 4: Corte histológico da parede do cisto revestida por epitélio cilíndrico ciliado, semelhante ao epitélio de revestimento das vias respiratórias. (H.E. 100 vezes).

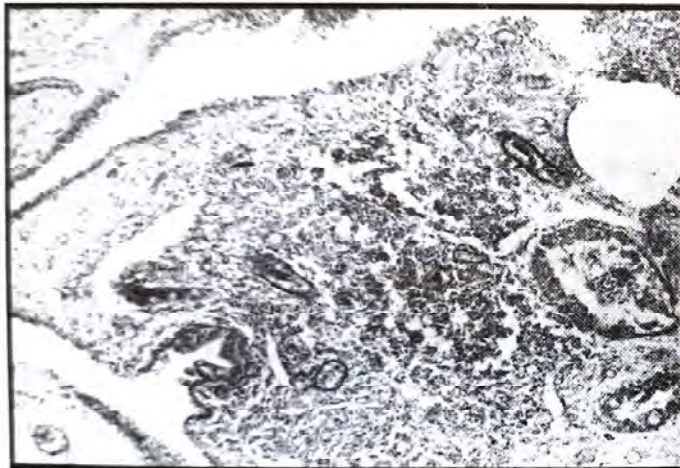


Foto 5: Maior aumento evidenciando a transição entre o epitélio pavimentoso estratificado e o epitélio cilíndrico ciliado que revestem a parede do cisto. Ao lado notam-se estruturas glandulares revestidas por epitélio pseudoestratificado. (H.E. 200 vezes)

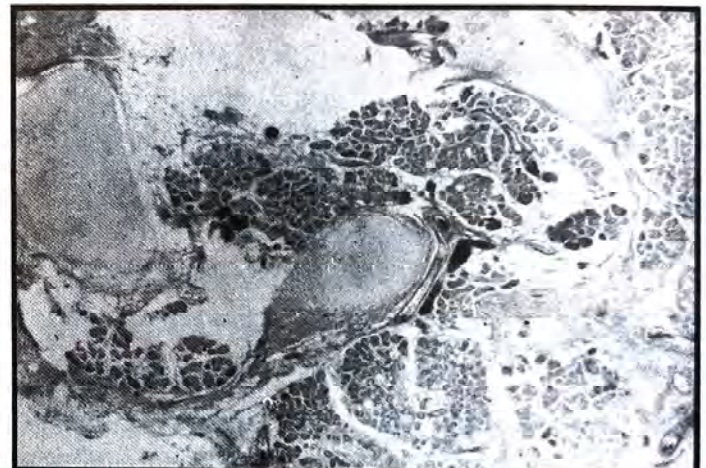


Foto 6: Áreas de tecido cartilaginoso maduro (origem mesodérmica) e estruturas glandulares semelhantes aos ácinos pancreáticos. (H.E. 100 vezes).

Realiza-se na maioria dos tumores de conjuntiva a excisão com crioterapia ou excisão simples, como no nevus conjuntival.

O paciente em estudo não apresentava comprometimento orbitário e foi realizada excisão total da área tumoral.

Optou-se pela conduta expectante, devido as suas características benignas e pela presença de focos maduros no tecido comprometido.

Paciente não compareceu às consultas subseqüentes para a realização do controle pós-operatório.

Ressalta-se a importância do diagnóstico histopatológico precoce dos tumores conjuntivais, pois o aspecto da lesão cística não evidencia a presença do teratoma. A conduta tardia poderia, com o crescimento rápido do tumor, comprometer estruturas nobres do globo ocular, exigindo uma terapêutica cirúrgica mais agressiva.

Agradecimentos:

Dr. José Guilherme Pecego,
pelas fotografias e orientação do paciente.
Dra. Flávia de Paola Chequer, médica do Serviço de Anatomia Patológica do HSE, pelo diagnóstico histopatológico de fotos cedidas para a documentação deste relato.

Endereço para correspondência:

Sandra L.D. Ramos de Abreu
Rua Espírito Santo, 1115 sala 1909 - Centro
CEP 36016-200 - Juiz de Fora - MG

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrier, John C.; Barber, Letha F., Guerry III, D. et al.: Congenital obbital teratoma. Arch. Ophthal. 91:45-8, 1974.
2. Guthoff, R.; Schmelze, R.; Schafer, H.J.: Das orbitataratom mikrochirurgische therapie moglichkeiten. Klin. Monatsblater Four Augenheilkunde (Germany) 200(4):294-8, 1992.
3. Herzau, V.; Steuhl, K.P. et al.: Das zystischl teraton der orbita. Klin. Monatsblater fur Augenheilkunde (Germany) 190(5):431-5, 1987.
4. Kato, Eduardo T.; Macruz, Eduardo; Morais, Lúcio et al.: Tumores Conjuntivais: ocorrência na Clínica Oftalmológica da Faculdade de Ciencias Médicas da Unicamp (SP) no ano de 1995. Rev. Bras. Oftal. 55(12):921-5, 1996.
5. Kivela, T.; Merenmies, L.; Ilveskoski, I., et al.: Congenital intraocular Teratomas. Ophthalmology 100(5):782-91, 1993.
6. Levin, M.L.; Leone, C.R. Jr.; Kincaid, M.C.: Congenital Orbital Teratomas. Am. J. Ophthal. 102(4):476-81, 1986.
7. Majak, M.B.; Soler, R.A.; Bonnici, M.R. et al.: An orbital teratoma operated on the 2nd day after birth - A case report. West Afr. J. Med. Nigeria 10(3):266-9, 1991.
8. Perotti, Luiz Antonio; Silva, Maria Rosa B.M.; Schellini, Silvana A.: Teratoma congênito de órbita. Arq. Bras. Oftal. 46:111-15, 1983.
9. Schaal, S.T.; Kampik, A.; Hasenfratz, G. et al.: Teratoma orbitae in neugeborenenalter. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. (Germany) 193(3):295-300, 1988.
10. Velloso, L., Doles Jr. Teratoma da órbita. Rev. Bras. Oftal. 21:329-36, 1962.

Glaucoma: Therapy

New advances in medical management

Glaucoma: Terapia

Novos avanços no tratamento médico

Ronald L. Gross, M.D.

INTRODUCTION

The medical treatment of glaucoma has recently experienced an unprecedented expansion of available agents within its armamentarium. At first, there were limited choices with only miotics, epinephrine, and oral carbonic anhydrase inhibitors. The introduction of topical beta-blockers in the 1970s was a great step forward and they quickly became overwhelmingly the first and the most commonly prescribed class of agents to lower intraocular pressure (IOP). They were generally the most effective medications in lowering IOP, and well tolerated by most patients. However, with greater experience it was recognized that side effects, both locally and systemically, could occur and it was important to identify those patients at risk for these problems. More recently, with the introduction of topical carbonic anhydrase inhibitors, alpha adrenergic agonists, and prostaglandins, additional agents are available which are effective in lowering intraocular pressure while possessing side effect profiles which appear advantageous in many patients.

Given the variety of medications available, it is important to recognize that there is no single perfect medication which can be used in all

patients in all circumstances. Each of the available drugs have advantages and disadvantages compared to the other classes of agents. Since there currently are six separate classes of anti-glaucoma drugs available, it is necessary to individualize each patient's treatment regimen to maximize benefits while limiting undesirable effects. It is not realistic to anticipate using all of the available types of drugs available in any single patient. Rather, it is vital to attempt to select the best agent available for that particular patient's needs. The first step toward accomplishing this is to educate the patient about glaucoma, specifically including their situation. Then the patient can participate in an educated way in the important decisions involving their care. Not only will this improve drug selection, but hopefully when they better understand their disease and its treatment, compliance with their medical regimen will improve. Compliance in glaucoma patients is difficult to assess, but the effective medical treatment of their disease is dependant upon the patient or their care giver actually delivering the therapy; in many cases several agents multiple times per day, every day. By selecting an appropriate agent, intraocular pressure lowering, ocular tolerability and safety can be maximized which will not only treat glaucoma the most

Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

effectively, but also minimize the impact of treatment on the patient's quality of life.

Historically, the effectiveness of a medication in treating glaucoma has been measured by its ability to lower intraocular pressure. However, more recently the impact of other factors on glaucoma and glaucomatous optic neuropathy have been recognized. These factors have included the blood supply of the nerve, local mechanical factors affecting the optic nerve, and neuroprotection of the optic nerve. Although the clinical importance of these variables is not yet understood, it is anticipated that increasingly the efficacy of the treatment of the glaucoma may include assessment of these parameters.

Once the decision to begin medical treatment is made, two specific techniques can enhance the therapeutic index of any topical ophthalmic agent. First, patients should be encouraged to perform nasal-lacrimal occlusion and/or forced eyelid closure following the instillation of all topical ophthalmic drops. These maneuvers can be very effective in decreasing systemic absorption of drugs while increasing intraocular levels, thus improving the therapeutic index¹. In patients on multiple topical agents, this also reinforces the need for separating the time of drop installation of the agents to allow for absorption of the first agent prior to dilution by installation with the subsequent one. Second, with the increased number of choices it is important to prove to the patient and the doctor that the drug is effective and well tolerated. To prove efficacy in lowering IOP, a one - eyed therapeutic trial can be performed. This involves beginning (or discontinuing) a single agent in only one eye while leaving the fellow eye on the previous regimen to act as a control. Since no drug is effective in lowering IOP in all patients, this will allow their identification so that other classes of drugs can be tried, thus preventing exposure to potential side effects without therapeutic benefit. If the agent is ineffective or not tolerated, it should be discontinued and an alternative drug evaluated. The trial period will vary depending on the agent tested, but should take into account efficacy as well as side effects.

A period of two weeks is generally adequate. An additional application of this maneuver is when a patient has been using a drop for a time and there is a question as to its continued efficacy. To resolve this, a reverse one-eyed therapeutic trial can be performed where the drug is discontinued in one eye with subsequent comparison of effectiveness with the eye which has been continued to be treated. Again, this reaffirms the importance of maximizing benefit from a particular medical regimen.

Finally, it is important to instruct the patient how and when to instill their medications. By discussing the preferred technique of instilling the drop in the inferior cul-de-sac with subsequent nasal-lacrimal occlusion or forced eyelid closure, there is the greatest likelihood of greatest benefit. It is often helpful to ask the patient to demonstrate their technique of drop instillation on a subsequent visit to confirm correct use. Concerning timing of administration, compliance studies have suggested that compliance is reduced when frequency of administration is greater than daily. Therefore this may be an important factor in designing the patient's regimen. It is critical that the regimen be one that patient can realistically perform.

BETA-BLOCKERS

Since their introduction, beta-blockers have become a mainstay of medical glaucoma therapy. Over time, we have come to understand the importance of patient selection in instituting therapy with these agents. The most important differentiation among the available topical ophthalmic beta-blockers is receptor selectivity: non-selective agents which block both beta-1 and beta-2 receptors, and the beta-1 selective agent which is more selective agent which is more selective for the beta-1 receptors. This has implications both efficacy and safety.

Efficacy

The current treatment of glaucoma currently primarily centers around lowering of intraocular pressure. This is the one risk factor

which can be consistently manipulated with an anticipated slowing or stoppage of disease progression. Other factors such as ocular anatomy, mechanical structure, or blood flow may well be important, but their impact on the disease process is not sufficiently understood to allow application in general patient care. Unfortunately, at present, there is no means to directly measure optic nerve blood flow in humans or the effects of drugs which may affect it. Therefore, the information available is based on indirect measures which suggest that there may be a difference between selective and non-selective beta-blockers, and also a difference between normal tension and high tension glaucoma². Additionally, some studies have suggested that when visual fields are used as the determinant of glaucoma treatment rather than IOP, although not as effective in lowering IOP, the beta-1 selective betaxolol may be potentially superior to non-selective agents³. It is important to emphasize that these are preliminary findings, the exact significance of which is not fully understood.

As far as IOP lowering is concerned, beta-blockers are very effective topical agents with mean peak IOP lowering of at least 25% and mean trough of 20% with non-selective agents^{4,5}. In general, all of these non-selective agents are equally effective in lowering IOP with data supporting timolol (Timoptic, Timoptic XE, Betimol), levobunolol (betagan), metipranolol (Optipranolol), and carteolol (Ocupress) equivalence^{4,5,6}. IOP reduction can be slightly less with the beta-1 selective agent betaxolol (Betoptic, Betoptic S)⁷. When beta-blockers alone are not adequate to control the patient's glaucoma, other classes of agents are added. Although the supporting data is not complete, it appears that other agents add to all beta-blockers with the exception of epinephrine-like drugs which have greater effect when added to the selective agent, betaxolol, than to non-selective agents⁸. Given the small additive effect, the addition of these agents to beta-blockers is less commonly used than previously due to the availability of the newer agents.

All beta-blockers are used at most twice daily and should not be used more frequently.

Some non-selective agents, including timolol maleate and levobunolol can be used once daily in some patients. Timoptic XE once daily is essentially equivalent to timolol solution twice daily. With other agents, duration of action should be confirmed by checking peak and trough levels of IOP. Once daily instillation may be convenient for the patient, enhancing compliance as well as reducing the amount of drug used. Also, many agents are available in more than one concentration. It is preferable to use lower concentration, as it is as effective in the majority of patients. Unfortunately there have been no studies to prove that the lower concentration has a lower incidence or severity of side effects. It is possible that both concentrations are above the threshold on the dose response curve.

Beta-blockers reduce IOP by decreasing aqueous humor production by the ciliary body^{9,10}. Some evidence suggests that this occurs only during the day, and not during sleep¹¹. This may be important in some patients in whom some of the systemic side effects may be present at night (lowered blood pressure and pulse) resulting in the potential for disease progression on this basis, without therapeutic IOP lowering. At present, the implications of this potential problem are not well understood.

Side Effects

The treatment of glaucoma must not only look at efficacy, but also potential side effects because of risk to the patient and patient non-compliance. Therefore, it is vital to select the proper patients who will benefit from the drug. Absolute contraindications to beta-blocker use include:

- Asthma
- Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- Bradycardia
- Second or Third Degree Heart Block
- Congestive Heart Failure.

Clinically, it is prudent not to use this class of drugs (selective or non-selective) in any patient on breathing medications, with a heart rate of less than sixty, heart failure in the present or past, a history of present or past use of anti-depressant medications or impotence. A positive history of cardiac problems or symptoms is usually in patients with than first degree heart block.

Although cardiac and pulmonary side effects are the most obvious, in a large review, central nervous system problems were the most frequent^{12,13}. These can range from hallucinations to depression to general feeling of malaise. As a result they may be much more difficult to identify. It is simpler to identify a patient wheezing or a pulse less than sixty as a side effect from their eyedrop than if a patient lacks energy or just doesn't feel right. This non-specific symptomatology may be due to a myriad of other potential causes. In the majority of patients, if you feel the drug could be causative or exacerbating, stop it and find out if the symptoms improve. The elderly, whom are the majority of our glaucoma patients, appear to be at the greatest risk for beta-blocker side effects and a conscious effort needs to be made to identify them in keeping with the overall philosophy of individualization of therapy with specific assessment of drug effects. Other systemic side effects of topical beta-blockers are rare, although dermatological problem of alopecia has been described^{14,15}.

There is a difference between the non-selective and selective beta-blockers with regard to incidence and severity of side effects^{16,19}. The beta-1 selective agent is much SAFER in appropriate patients, but not completely SAFE. The same complications, such as diminished pulmonary function or decreased exercise-induced tachycardia can occur with its use, but they occur less frequently and are of less severity. The decision as to which class of beta-blockers is appropriate for a specific patient can be distilled to a simple question. For this particular patient, is efficacy the overriding concern where a non-selective agent is appropriate with some sacrifice of the safety profile, or is safety the primary concern with

limitation of potential side effects justifying the slight reduction in efficacy with the use of a beta-1 selective drug. There are patients who fit both these scenarios, with clinical information determining which is appropriate.

Other problems with these drugs are less frequent. Locally they are generally well tolerated although corneal hypesthesia and epithelial changes have been reported^{20,21}. Additionally, some feel their use should be avoided in diabetic patients since the symptoms of hypoglycemia may be masked, and myasthenia gravis may be exacerbated^{22,23}. It has also been suggested that patients who are undergoing allergy testing or desensitization should not use beta-blockers of any kind, topical agents, since beta-blockers could make resuscitation more difficult should anaphylaxis occur. The use of beta-blockers in neonates should be avoided since apnea has been reported with use²⁴. Less well understood is the implication that beta-blockers may have an undesirable effect on plasma lipids. Systemic beta-blockers are known to result in undesirable changes in plasma lipid profiles. However, they are actually protective when the clinical outcome of elevated plasma lipids, that is, heart attack and stroke, are considered due to their positive effect on cardiovascular function. Topical timolol, and to a lesser extent carteolol have been shown to reduce high-density lipoproteins (HDL) by nine and three percent respectively, however there is no data to support that this results in a higher risk of cardiovascular disease^{25,26}. The difference between drugs may be to the intrinsic sympathomimetic activity (ISA) which carteolol possesses. The mechanism and significance of ISA is not completely understood. Theoretically, the partial agonist activity should cause less vasoconstriction and cardiopulmonary effects but clinically it does not result in an appreciable difference in safety or efficacy compared to other non-selective agents²⁷.

ADRENERGIC AGENTS

This class of agents comprises two types of drugs. Epinephrine was one of the earliest topical agents used to treat glaucoma. Subsequently the prodrug dipivnyl epinephrine was introduced

which allowed a much lower concentration of drug to be administered which was then metabolized to the active agent. In this case, a 17-fold reduction was affected due to the better ocular penetration of the prodrug²⁸. Their use as adjunctive therapy is limited by their minimal additivity to non-selective beta-blockers in most patients²⁹. However, they are slightly more additive to selective beta-blockers⁸. Overall, they provide approximately a 10% additional pressure lowering.

The pharmacology of these drugs show that they increase uveoscleral outflow with little net effect on aqueous production³⁰. Administration is twice daily. These agents are usually well tolerated systemically with rare problems such as hypertension and headaches. Locally they can cause stinging and irritation with an allergic rate of at least 15% which often includes conjunctival and periocular effects.

ALPHA - ADRENERGIC AGONISTS

More recently, the more specific alpha-agonists have become available. Initially, introduced was apraclonidine a relative selective alpha adrenergic agonist. It has less central nervous system effects and also produces less systemic adverse reactions such as reduction of the systemic blood pressure than its parent compound clonidine³¹.

The mechanism of action of apraclonidine is basically decreasing aqueous production³². It has been also associated with an increase of the outflow facility and decrease of the episcleral venous pressure³³.

The first clinical use of apraclonidine was in a 1.0% concentration to decrease IOP in short term situations such as the prevention of pressure spikes following anterior segment laser surgery. It was shown to be very effective for this purpose argon laser trabeculoplasty^{34,35}, argon laser iridotomy³⁵, Nd: YAG laser iridotomy³³, Nd: YAG laser capsulotomy³⁴, and even after cataract surgery and trabeculectomy³⁶. It was also used successfully in cases of acute angle - closure

glaucoma³⁷ and as prophylaxis against IOP spikes after cyclopegia³⁸.

In addition to its use in acute situations, apraclonidine has also been used in the chronic treatment of glaucoma. It has also been used successfully as an adjunct of beta blockers, including timolol³⁹. Chronic use of apraclonidine is sometimes limited by the potential for allergic reaction, which can be severe and that the drug can effect over time. Previous studies done with apraclonidine 1% have reported a variable incidence of allergic reaction of up to 48%⁴⁰, although the rate with the 0.5% was initially reported as 15%. Systemically, this drug is well tolerated with the primary effect being dry mouth, not unexpected with an alpha - agonist. Brimonidine is 23 - times more alpha - 2 selective than apraclonidine and 12 - times more selective than clonidine⁴¹. Its mechanism of action includes both a reduction of aqueous formation as well as an increase in uveoscleral outflow⁴².

Concerning efficacy, brimonidine 0.5% compared to vehicle prevented postoperative IOP rise following laser trabeculoplasty. Spikes 10 mm Hg occurred in 1-2% with brimonidine vs 23% were vehicle⁴³. Comparing brimonidine 0.2% with timolol 0.5% BID in a 12 month study, both were equally effective at 2 hour peak. Mean IOP decrease was 6.7 mm Hg (26.3%) with brimonidine 6.2 mm Hg (24.4%) with timolol. No tachyphylaxis was seen with either drug over the 12 months of the study. IOP at trough (12 hours) was 3.7-5.0 mm Hg brimonidine compared with 5.8-6.6 mm Hg with timolol. There were no difference between groups in optic disc or visual fields which were unchanged in 94% of patients⁴⁴. Brimonidine 0.2% compared to betaxolol 0.25% BID in a 3 month study demonstrated that brimonidine 0.2% at peak decreased IOP 5.5 to 6.2 mm Hg which was greater than betaxolol which decreased IOP 3.5 to 4.1 mm Hg compared to baseline ($p < 0.001$). Overall mean IOP decrease greater with brimonidine (4.8 mm Hg) than betaxolol (3.8 mm Hg) ($p = 0.004$). There was no difference between drugs at trough and no tachyphylaxis with either drug⁴⁵. It is used B.I.D.⁴⁶.

Systemic safety shows no effect on mean heart rate, mean blood pressure or pulmonary

function⁴⁴. In the longer term six and twelve month studies, compared to timolol, adverse events included dry mouth occurred in 30% of patients and fatigue / drowsiness which occurred in 15.8% (resulting in 2.5% of patients exiting the study), compared with 13.6% ($p=0.342$) in the timolol group⁴⁴. Compared to betaxolol, there were no statistically significant differences in systemic parameters studied⁴⁵. There has been no suggestion of reduction in exercise induced tachycardia.

Ocular effects included conjunctival blanching in 11-17% (vehicle 9%) and burning / stinging in 24% (timolol 41%). The frequency and severity of the allergic response appears less brimonidine with a rate of approximately 5% at 3 months and 12% at 12 months^{44,45}.

The introduction of brimonidine has also introduced an important new concept into clinical glaucoma therapy: neuroprotection. That is the concept that a drug can reduce subsequent damage to the optic nerve following an initial insult. Although very early in development, with limited direct clinical impact, in an animal model, the use of brimonidine has demonstrated this capability⁴⁷. As more is understood about neuroprotection, it should become a vital component of drug evaluation in the future.

MIOTICS

Miotic agents have long been an important class of agents used in the treatment of glaucoma. As of late, their use appears to have declined due the availability of alternative agents with more desirable side effect profiles. In spite of this, these drugs remain useful particularly in patients in whom cost is an overriding concern, or in eyes which are not phakic.

They increase facility of outflow of aqueous through the effects on trabecular meshwork⁴⁸. Although effective in lowering intraocular pressure, the clinical use of these drugs is often limited by their local ocular tolerability. From a systemic standpoint, they are quite safe. Although they can result in cholinergic effects such as increased gastrointestinal motility,

increased salivation, and others, these are quite rare⁴⁹.

The local undesirable effects associated with these drugs include pupillary miosis, brow ache and headache after beginning use of the drops, shift of refractive error, and exacerbation of symptoms from crystalline lens opacity with the pupillary constriction. Use of miotics has also been associated with the development of retinal detachments and cicatricial pemphigoid⁵⁰. Sustained release pilocarpine in the form of Ocuserts theoretically is the most desirable delivery system. The semi-permeable membrane delivers very low dose drug continuously with replacement needed only approximately every seven days⁵². This maintains the therapeutic effect, and improves tolerability, however its usefulness is limited by the manual dexterity necessary for replacement. Many patients can not insert them, thus they are better suited for younger patients.

CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS

Becker demonstrated that orally administered acetazolamide lowered intraocular pressure, and since that time, oral carbonic anhydrase inhibitors have been an important part of the medical regimen of the treatment of glaucoma⁵³. They were found to be effective, however, their use was often limited by systemic side effects which had a relatively high incidence and severity. Because of this intrinsic problem of the oral carbonic anhydrase inhibitors, it was believed that if a topical route of administration could be developed, this would result in the maintenance of efficacy in lowering intraocular pressure with a greatly improved side-effect profile. However because of the unique requirements of a topically applied carbonic anhydrase inhibitor, including corneal penetration, carbonic anhydrase inhibitory activity, and pigment binding, progress towards a clinically useful drug was limited until 1998 when a potential agent to fulfill these criteria was identified. Subsequently, with further refinement, there has been the development and introduction of doxolamide (Trusopt) in 1995. This agent combines high activity against carbonic

anhydrase and resulting efficacy with the anticipated vastly improved safety profile compared to oral agents.

Carbonic anhydrase is an enzyme which catalyzes the reaction of H_2O and CO_2 in equilibrium with H^+ and HCO_3^- . The enzyme is located in the cell membranes of the pigmented and nonpigmented ciliary epithelium⁵⁴. The net effect of the for aqueous production is to generate bicarbonate ions which are transported across the ciliary epithelial membrane into the posterior chamber. Sodium is the primary accompanying cation. This establishes an osmotic gradient. Water then passively follows due to the presence of the gradient, resulting in fluid production. It has been shown that this enzyme results in decreased intraocular pressure due to decreased aqueous production of approximately 50% or more⁵⁵, with little or no effect on aqueous outflow or episcleral venous pressure.

Oral Carbonic Anhydrase Inhibitors

Since the first description of this class of agents, until the introduction of dorzolamide, the mainstay of therapy has been oral administration. These are very effective in lowering intraocular pressure, however their use in the chronic treatment of glaucoma is limited by the frequency and severity of side effects. The most common problem associated with use is a constellation of symptoms including malaise, fatigue, anorexia, and depression⁵⁷.

Gastrointestinal discomfort including nausea, a metallic taste, and diarrhea is also frequent. It is the less common, but more severe complications that are most worrisome and limit the use of these agents on a chronic basis. Metabolic acidosis, and an eleven to fifteen fold increase in the incidence of renal calculi⁵⁸ can occur. However, the greatest concern surrounds the potential mortality which can occur due to blood dyscrasias. Through 1989, 139 cases of possible carbonic anhydrase inhibitor related hematological adverse effects had been reported with fatalities attributed to oral carbonic anhydrase use⁵⁹. Aplastic anemia, which is frequently fatal usually occurs within the first six

months and appears to be an idiosyncratic reaction which is neither dose nor time dependant⁶⁰. In acute situations, for maximum intraocular pressure lowering, 500 mg of acetazolamide given orally as tablets (250 mg x 2, not sustained release Sequels) has been shown to have the most rapid onset⁶¹. In many cases, oral administration is not possible due to nausea and vomiting. In that case the intravenous route is preferred as peak effect by this route in 10 to 15 minutes⁶².

Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors

Dorzolamide was developed and is different from the structure of the oral agents with increased aqueous solubility and corneal penetration allowing effective topical application. It is the most potent of the carbonic anhydrase inhibitors. Aqueous humor flow was reduced by 38% with dorzolamide 2.0% with no effect on outflow⁶³.

Dorzolamide 2% statistically significantly reduces IOP ($p \leq 0.01$) compared to placebo⁶⁴. Three times daily dosing was more effective than twice daily.

Controlled clinical trials demonstrated the after six weeks, dorzolamide 2% T.I.D. lowered intraocular pressure 13% at morning trough, and 16% at morning peak which was statistically significant when compared to placebo ($p \leq 0.01$). In a 12-month study dorzolamide T.I.D. was compared to timolol 0.5% B.I.D. or betaxalol 0.5% B.I.D. In this study, at peak intraocular pressure measured at two hours after instillation, there was no statistically difference between the three medications regimens (21%, 23%, and 25% respectively). Although at troughs, five (18%, 19%, and 22%) and eight hours (17%, 15%, and 20%) following instillation the timolol was more effective than dorzolamide or betaxalol. There was no statistically significant difference between the dorzolamide and the betaxalol at twelve months⁶⁵. As a treatment arm in the above study, if dorzolamide T.I.D. was not adequate to control intraocular pressure, 0.5% timolol B.I.D. was added. In this subset of 95 patients, intraocular

pressure was reduced with dorzolamide alone from a mean of 29.3 mmHg at base line to 25.2 mmHg (14%). When timolol 0.5% was added, intraocular pressure was reduced from a mean of 25.2 mmHg to 18.9 mmHg, an overall 34% reduction with combination of the two medications, thus supporting the additive effects. A pilot study was also performed in which 2% dorzolamide was added to 0.5% timolol in patients with elevated intraocular pressure. The addition of the topical carbonic anhydrase inhibitor was found to decrease intraocular pressure an additional 13% to 21%⁶⁶. In another study, the additive effect of dorzolamide 2% BID was compared with pilocarpine 2% Q.I.D. in a prospective manner in 261 patients over six months. Patients were randomized to receive placebo, dorzolamide, or pilocarpine in addition to timolol 0.5%. Additional mean intraocular pressure reductions at morning trough were 13% and 10% for dorzolamide 2% and pilocarpine 2% respectively. Patients receiving pilocarpine had the highest rate of discontinuation due to adverse clinical experience⁶⁷. Therefore, it appears that dorzolamide 2% is a reasonable choice for concomitant therapy.

SAFETY

As with any medication, it is important to not only look at efficacy but also tolerability. In the controlled clinical trials only 5% of patients discontinued the drug due to drug-related adverse events; the majority of those are due to ocular adverse effects⁶⁸. There was no evidence of any hematologic or urinary disturbances including acid-basic or electrolyte changes⁶⁸. Dorzolamide is present in red blood cells and binds to the carbonic anhydrase present in these cells with a half-life of several months however, the significance of this as far as a risk factor for blood dyscrasias is not known⁶⁹. However, dorzolamide does not appear to inhibit sufficient carbonic anhydrase enzyme elsewhere to result in systemic effects⁵⁶. There was also minimal or no effect on blood pressure or heart rate. The only frequent side effects systemically involved a bitter taste reported in approximately 25% of patients.

Concerning ocular adverse events, approximately one third of patients experienced some level of ocular burning, stinging or discomfort. The overall allergic rate was approximately 10%. In general, this is a very well tolerated agent.

Concerning the potential for sulfonamide allergy, due to its difference in structure, based on the pharmacology, the portion of the sulfonamide molecule which is most responsible for eliciting the energetic response is not present in dorzolamide. However, there still is not adequate experience looking at this specific question as to the incidence or severity of allergic response, and caution should be used when sulfonamide allergy is a possible problem.

The use of dorzolamide in children was retrospectively reviewed in one study which identified no significant health problems with acute or chronic use of this drug⁷⁰.

PROSTAGLANDINS

The most recent class of drugs added to the armamentarium of glaucoma medications are the prostaglandins, specifically latanoprost which was approved for use in glaucoma or ocular hypertension in patients who are intolerant or insufficiently responsive to other intraocular pressure lowering agents. This new agent possesses characteristics which potentially are advantageous. However, because latanoprost and isopropyl unoprostone (not yet FDA approved) are the first topical ophthalmic prostaglandins available for the treatment of glaucoma, caution should be exercised since it is only with greater time and patient experience will the proper use of this agent be known. As with any approved agent, experience is primarily limited to results of controlled clinical trials which do not include all patients who might potentially benefit from their use. It will be better understood when it has been used in other patient populations including the young patient, the women of child-bearing potential, early postoperative patients, and those with many forms of secondary glaucoma.

Prostaglandins are a class of agents derived from arachidonic acid. They display a wide range of biologic functions. Initially in their ocular effects were due to the observation that prostaglandins can mediate inflammation. At that time, high doses of prostaglandins were actually found to increase intraocular pressure. Subsequently, through further testing, the 17-phenyl substituted PGF_{2α} ester analog latanoprost was identified as providing the best combination of efficacy and side effect profiles.

Mechanism of Action: Animal studies suggested that prostaglandins reduced intraocular pressure by increasing uveoscleral outflow since there did not appear to be any effect on fluorophotometrically measured aqueous flow or on tonographic outflow facility⁷¹. Further studies suggest that uveoscleral outflow is increased due to relaxation of the ciliary body muscle and dilated spaces between ciliary muscle bundles as well as altered metabolism of the extracellular matrix surrounding the ciliary muscle cells⁷². The exact mechanism by which this occurs has not been completely determined, but current available data in humans supports uveoscleral outflow as the primary mechanism. This has clinical implications since there is some concern that drugs which focus on decreasing aqueous production to decrease intraocular pressure could result in undesirable effects on the anterior segment. Additionally, since uveoscleral outflow does not end in the episcleral venous circulation, it is possible to obtain intraocular pressures less than episcleral venous circulation, it is possible to obtain intraocular pressures less than episcleral venous pressure (9 to 11 mm Hg) which may be very desirable, particularly in normal tension glaucomas⁷³.

Efficacy: In three large multi center trials comparing the efficacy of latanoprost 0.005% once daily with timolol 0.5% twice daily for six months, latanoprost reduced intraocular pressure by 25% to 34% in each study which was statistically more effective than timolol in two of the three studies^{74,76}. It was also shown that administration of latanoprost in the evening was significantly more effective than morning administration with its peak effect occurring

approximately 12 hours after instillation⁷⁴. Additionally, it has been shown that latanoprost reduced intraocular pressure in patients equally during day and night. There was no upward drift suggesting no loss of effect during the study treatment period.

Additivity: Latanoprost 0.005% once daily appears to be additive to twice daily timolol 0.5%. In two studies it was shown to further reduced intraocular pressure 13% in one study and 30-35% in the other^{77,78}. Animal experiments suggested that prostaglandins and pilocarpine would not be additive. In one study it was shown that a 14%-18% further reduction in intraocular pressure could be obtained from adding latanoprost to pilocarpine 2% three times daily⁷⁹.

Side Effects: Reported side effects in controlled clinical trials involving latanoprost 0.005% once daily have common effects such as conjunctival hyperemia (36%), burning, stinging (25%), blurred vision (17%), itching (15%), foreign body sensation (33%), tearing, and eye pain (13%).

Latanoprost did not effect the blood-aqueous barrier in controlled trials⁸⁰. However, because prostaglandins mediate inflammation, there is the possibility of increased intraocular inflammation with use, probably in eyes which are predisposed or possess abnormal blood-aqueous barrier permeability.

Latanoprost has resulted in increased iris pigmentation in 11-23% of patients^{74,76}. In most cases in the controlled clinical trials, the eyes with iris color changes have a characteristic concentric heterochromia prior to treatment with greater pigmentation surrounding the pupil than in the periphery. In patients with pure blue gray, green, or brown eyes the risk of increased iris pigmentation is estimated to be 4%. In patients with mixed blue / gray-brown eyes the estimated risk is 20% at two years, and patients with green-brown or yellow-brown irides the estimated risk is 50% at one year. This increased pigmentation occurs slowly but may be noticeable as early as three months, with 6.8-11.6% by six months, 15.5-22.9% at months, or required 18

months or longer to become manifest. Iris nevi do not appear to be affected. This change in pigmentation does not increase or decrease after cessation of latanoprost use⁸⁰. Animal data suggests that this may be due to increased production of melanin within the iris melanocytes rather than cellular proliferation⁸¹. The term consequences of this finding are not known.

Systemic Safety: Latanoprost 0.005% has a plasma half-life of only 17 minutes. Therefore, with the very low concentration delivered systemic side effects were anticipated to be minimal. There was no effect on resting heart rate, blood pressure, or blood and urine laboratory values. The most reported potential systemic effects reported with use include an upper respiratory tract syndrome (24%), headache (9%), back, muscle, or joint pain (6%), and fatigue^{74,76}. The use of latanoprost in young patients has not been evaluated.

The Medical Armamentarium of Glaucoma Treatment

As we gain more experience with any drug, its place in the decision making process becomes more clear. Based upon current practice, the beta-blockers remain the most common first-line agents used in the medical treatment of glaucoma. However, we are coming to understand that many of our patients should not receive these drugs due to the potential for pulmonary, cardiovascular, or central nervous system side effects. In these patients some of the more recently introduced medications such as dorzolamide, brimonidine, and potentially latanoprost may be excellent alternatives with good efficacy as initial therapy and potentially enhanced safety profiles compared to the beta blockers. In general, these agents are very well tolerated by most patients with a low rate of discontinuation attributable to the drug.

Since about one-half of glaucoma patients are taking more than one class of agents, these same agents are often preferred in the additive regimen as a second line agents. Given their additivity with timolol safety, and tolerability, they provide advantages compared to the agents

historically used for this purpose. Compared to the epinephrine-like drugs and the miotics there is greatly enhanced tolerability. All three drugs have a much lower allergy rate than the former and appears to have greater efficacy when added to non-selective beta-blockers. Of no surprise is the much better ocular profile of dorzolamide compared to pilocarpine resulting in much greater patient preference and hopefully compliance. These newer agents have yet to possess adequate clinical experience to define their role(s). Unfortunately there insufficient controlled clinical trials yet completed to aid us in this process.

Therefore, when using medications to treat a patient's glaucoma it is imperative that the individual needs of that particular patient be considered. It is important to include the patient in the decision making process through education about their disease, as well as the specific positives and negatives of the treatment options. Then the best regimen for that patient can be selected, tried using the one-eyed therapeutic trial with proper technique of instillation. This will provide the best means to attempt to maximize compliance, which often is very difficult and a limiting factor in effective glaucoma therapy.

Inquiries to:

Ronald L. Gross, M.D.

Associate Professor of Ophthalmology
Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine
6501 Fannin NC200, Houston TX 77030
Phone: (713) 798 - 4538 - Fax: (713) 798 - 3782
E - mail: rgross@bcm.tmc.edu

REFERENCES

1. Zimmerman, TJ, et al: Improving the therapeutic index to topically applied ocular drugs. *Arch. Ophthalmol.* 102:551, 1984.
2. Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, et al. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 120:168-175, 1995.
3. Kaiser, HJ, Flammer, J, Messmer, C, et al. Thirty-month visual field follow-up of glaucoma patients treated with beta-blockers. *J. Glaucoma* 1:153-155, 1992.

4. Levobunolol Study Group T: Levobunolol: A beta adrenoceptor antagonist effective in the long-term treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 92:1271-1276, 1985.
5. Serle JB, Lustgarten JS, Podos SM: A clinical trial of metipranolol, a noncardioselective beta-adrenergic antagonist in ocular hypertension. *Am. J. Ophthalmol.* 112:302-307, 1991.
6. Seconville B, Mueller B, White BG, Krieglstein GK: A double-masked comparison of carteolol and Timol in ocular hypertension. *Am. J. Ophthalmol.* 105:150-154, 1988.
7. Berry DP, Van Buskirk EM, Shields MB: Betaxolol and Timolol: a comparison of efficacy and side effects. *Arch. Ophthalmol.* 102:42-45, 1984.
8. Allen RC, Epstein DL: Additive effect of betaxolol and epinephrine in primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 104:1178, 1986.
9. Dailey, RA, Brubaker RF, Bourne WM: The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal subjects. *Am. J. Ophthalmol.* 93:232-237, 1983.
10. Coakes RL, Brubaker RS: The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. *Arch. Ophthalmol.* 96:2045-2048, 1978.
11. Reiss GR, Lee DA, Topper JE, Brubaker RF: Aqueous humor flow during sleep. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 25:776-778, 1984.
12. Fraunfelder FT, Meyeler SM: Systemic adverse reactions to glaucoma medications [review]. *International Ophthalmology Clinics* 29:143-146, 1989.
13. Van Buskirk EM, Fraunfelder FT: Ocular beta blockers and systemic effects. *Am. J. Ophthalmol.* 98:623-624, 1984.
14. Van Buskirk EM: Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology* 87:447-450, 1980.
15. Fraunfelder FT, Meyer SM, Menacker SJ: Alopecia possibly secondary to topical ophthalmic beta-blockers [letter]. *JAMA* 263 (11): 1493-1494, 1990.
16. Lynch MG, Whitson JT, Brown RH, Nguyen H, Drake MM: Topical betablocker therapy and central nervous system side effects: a preliminary study comparing betaxolol and timolol. *Arch. Ophthalmol.* 106:908-911, 1988.
17. Schoene RB, Abuan T, Ward RL, Beasley CH: Effects of topical betaxolol, timolol and placebo on pulmonary function in asthmatic bronchitis. *Am. J. Ophthalmol.* 97:86-92, 1984.
18. Van Buskirk EM, Weireb RN, Berry DP, Lustgarten JS, Podos SM, Drake MM: Betaxolol in patients with glaucoma and asthma. *Am. J. Ophthalmol.* 101:531-534, 1986.
19. Weinberg RV, Van Buskirk EM, Cherniack R, Drake M: Long term betaxolol therapy in glaucoma patients with pulmonary disease. *Am. J. Ophthalmol.* 106:162-167, 1988.
20. Van Buskirk EM: Corneal anesthesia after timolol maleate therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 88:739-743, 1979.
21. Wilhelmus KR, McCulloch RR & Gross RL: Dendritic Keratopathy associated with beta-blocker eyedrops. *Cornea* 9:335-337, 1990.
22. Velde TM, Kaiser FE: Ophthalmic timolol treatment causing altered hypoglycemic response in a diabetic patient. *Arch. Inter. Med.* 143:1627, 1983.
23. Coppeto JR: Timolol associated myasthenia gravis. *Am. J. Ophthalmol.* 98:244-245, 1984.
24. Olson RJ, Bromberg BB, Zimmerman TJ: Apneic spells associated with timolol therapy in a neonate. *Am. J. Ophthalmol.* 88:120-122, 1979.
25. Coleman AL, Diehl DLC, Sampel HD, Bachorik PS, Quigley HA: Topical timolol decreases plasma high density lipoprotein cholesterol level. *Arch. Ophthalmol.* 108:1260-1263, 1990.
26. Freedman SF, Freedman NJ, Shields MB, Lobaugh B, Samsa GP, Keates KU, Ollie A: Effects of ocular carteolol and timolol on plasma high density lipoprotein cholesterol level. *Am. J. Ophthalmol.* 116:600-611, 1993.
27. Stewart WC: Carteolol, an ophthalmic beta-blocking agent with intrinsic sympathomimetic activity. *J. Glaucoma* 3:339-345, 1994.
28. Mandell AI, Stenz F, Kitabchi AE: Dipivnyl epinephrine: a new pro-drug in the treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 85:268, 1978.
29. Thomas JV, Epstein DL: Timolol and epinephrine in primary open angle glaucoma: Transient additive effects. *Arch. Ophthalmol.* 99:91, 1981.
30. Sears ML, Neufeld AH: Adrenergic modulation of the outflow of aqueous humor. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 14:83, 1975.
31. Coleman AL, Robin AL, Pollack IP: Apraclonidine hydrochloride. *Ophthalmology Clinics of North America* 2:97-108, 1989.
32. Gharagozloo NZ, Rely SJ, Brubaker RF: Aqueous flow is reduced by the alpha-adrenergic agonist, apraclonidine hydrochloride (ALO2145). *Ophthalmology* 95:1217-1220, 1988.
33. Toris CB, Lafoya ME, Camras CB, Yablonski ME: Effects of apraclonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 102:456-461, 1995.
34. Brown RH, Stewart RH, Lynch MG, Crandall AS, Mandell AI, Wilensky JT, Schwartz AL, Gaasteland DE, Defaller JM, Higginbotham EJ: ALO2145 reduces the intraocular pressure elevation after anterior segment laser surgery. *Ophthalmology* 95:378-384, 1988.
35. Krupin T, Stak T, Feitl MR: Apraclonidine pretreatment decreases the acute intraocular pressure rise after laser trabeculoplasty or iridotomy. *Glaucoma* 1:79-86, 1992.
36. Robin AL: Effect of topical apraclonidine on the frequency of intraocular pressure elevations after combined extracapsular cataract extraction and trabeculectomy. *Ophthalmology* 100:628-633, 1993.
37. Krawitz PL, Podos SM: Use of apraclonidine in the treatment of acute angle closure glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 108:1208, 1990.
38. Hill RA, Minckler DS, Lee M, Heuer DK, Baerveldt G, Martone JF: Apraclonidine prophylaxis for postcycloplegic intraocular pressure spikes. *Ophthalmology* 98:1083-1086, 1991.
39. Stewart WC, Ritch R, Shin DH, Lehmann RP, Shalder CE, Van Buskirk EM, and the Adjunctive Therapy Study GROUP: The efficacy of apraclonidine as an adjunct to timolol therapy. *Arch. Ophthalmol.* 113:287-292, 1995.

40. Butler P, Mannschreck M, Lin S, Hwang I, Alvarado J: Clinical experience with the long-term use of 1% apracnidine. *Arch. Ophthalmol.* 113:293-296, 1995.
41. Burke J, Schwartz M: Preclinical evaluation of brimonidine. *Surv. Ophthalmol.* (Suppl 1) 41:S9-S18, 1996.
42. Toris CB, Gleason ML, Camras CB, Yablonski ME: Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch. Ophthalmol.* 113:1514-1517, 1995.
43. Brimonidine-alt Study Group: Effect of brimonidine 0.5% on intraocular pressure spikes following 360° argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmic Surg. Lasers* 26:404-409, 1995.
44. Schuman JS: Clinical experience with brimonidine 0.2% and timolol 0.5% in glaucoma and ocular hypertension. *Surv. Ophthalmol.* (Suppl 1) 41:S27-S37, 1996.
45. Searle JB, Brimonidine Study Group III: A comparison of the safety and efficacy of twice daily brimonidine 0.2% versus betaxolol 0.25% in subjects with elevated intraocular pressure. *Surv. Ophthalmol.* 41:S39-S47, 1996.
46. Rosenthal AL, Walters T, Berg E, et al: A comparison of the safety and efficacy of brimonidine 0.2% BID versus TID in subjects with elevated intraocular pressure (abstract). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37 (Suppl) S831, 1996.
47. Yoles E, Muler S, Schwartz M, et al: Injury-induced secondary degeneration of rat optic nerve can be attenuated by alpha-2 adrenoceptor agonists AGN 191103 and brimonidine (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* (suppl) S114, 1996.
48. Gaasterland D, Kupfer C, Ross K et al: Studies of aqueous humor dynamics in man. IV. Effects of pilocarpine upon measurements in young normal volunteers. *Invest. Ophthalmol.* 14:848, 1975.
49. Greco JJ, Kelman CD: Systemic pilocarpine toxicity in the treatment of angle closure glaucoma. *Ann. Ophthalmol.* 5:57, 1973.
50. Shields MB. Cholinergic Stimulators. In: *Textbook of Glaucoma*, third edition (1992). Baltimore: Williams & Wilkins; 446-461.
51. March WF, Stewart RM, Mandell AI, Bruce LA: Duration of effect of pilocarpine gel. *Arch. Ophthalmol.* 100:1270, 1982.
52. Quigley HA, Pollack IP, Harbin TGS Jr: Pilocarpine Ocuserts: Long-term clinical trials and selected pharmacodynamics. *Arch. Ophthalmol.* 93:771, 1975.
53. Becker B: Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Am. J. Ophthalmol.* 37:13, 1994.
54. Lutjen-Drecoll E, Lonnerholm G, Eichorn M: Carbonic anhydrase distribution in the human and monkey eye by light and electron microscopy. *Graefes Arch. Ophthalmol.* 220-285, 1983.
55. Dailey RA, Brubaker RF, Bourne WM: The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects. *Am. J. Ophthalmol.* 93:232, 1982.
56. Maren, T.H.: The relation between enzyme inhibition and physiological response in the carbonic anhydrase system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 139:140, 1963.
57. Epstein, D.L., Grant, W.M.: Carbonic anhydrase inhibitor side effects. Serum chemical analysis. *Arch. Ophthalmol.* 95:1378, 1977.
58. Kass, M.A. et al: Acetazolamide and urolithiasis. *Ophthalmology* 88:261, 1981.
59. Fraunfelder, F.T., Bagby, G.C.: Possible hematologic reactions associated with carbonic anhydrase inhibitors. *JAMA* 261:2257, 1989.
60. Fraunfelder, F.T., Meyer SM, Bagby GC JR, Dreis MW: Hematologic reactions to carbonic anhydrase inhibitors. *Am. J. Ophthalmol.* 100:79, 1985.
61. Lichter PR, Musch DC, Medzihradsky F, Standardi CL: Intraocular pressure effects of carbonic anhydrase inhibitors in primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 107:11, 1989.
62. Linner E, Wistrand PJ: The initial drop of the intraocular pressure following intravenous administration of acetazolamide in man. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1959; 37: 209.
63. Wang, R.F. et al: MK-507 (L-671,152) a topically active carbonic anhydrase inhibitor reduces aqueous humor production in monkeys. *Arch. Ophthalmol.* 109:1297, 1991.
64. Lippa, E.A. et al: Dose-response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch. Ophthalmol.* 100:495, 1992.
65. Strahlman, E.R. et al: A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol and betaxolol. *Arch. Ophthalmol.* 113:1009, 1995.
66. Parfitt, A.M.: Acetazolamide and sodium bicarbonate-induced nephrocalcinosis and nephrolithiasis: relationship to citrate and calcium excretion. *Arch. Intern. Med.* 124: 736, 1969.
67. Strahlman, E.R. et al: The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 103: 1283, 1996.
68. Strahlman ER et al: A six-week dose-response study of the ocular hypotensive effect of dorzolamide with a one-year extension. *Am. J. Ophthalmol.* 122:183, 1996.
69. Kitazawa Y, Shimizu U, Ido T: MK-417 and MK-507, topical carbonic anhydrase inhibitors: the effect of lowering intraocular pressure and the pharmacokinetics in normal volunteers. Paper presented at the International Glaucoma Symposium, Jerusalem, August 20, 1991.
70. Donohue EK, Wilensky JT. Clinical use of trusopt in infants and children: a case series. Paper presented at the American Glaucoma Society Meeting Vancouver, BC, July 1996.
71. Toris CB, Yablonski ME, Camras CB, Brubaker RF: Mechanism of the ocular hypotensive effect of latanoprost and the maintenance of normal blood-aqueous barrier function. *Surv. Ophthalmol.* (Suppl 2) S69-S75, 1997.
72. Bill A: Uveoscleral drainage of aqueous humor: Physiology and pharmacology. *Prog. Clin. Biol. Res.* 312:417-427, 1989.
73. Kaufman PL, Crawford K: Aqueous humor dynamics: How PGF_{2α} lowers intraocular pressure. *Prog. Clin. Biol. Res.* 312:387-416, 1989.
74. Alm A, Stjernschantz J, and the Scandinavian Latanoprost Study Group: Effects on intraocular pressure and

- side effects of 0.005% latanoprost once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Ophthalmology* 102:1743-1752, 1995.
75. Watson, P, Stjernschantz J, and the Latanoprost Study Group: A six month randomized double-masked study comparing latanoprost to timolol in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 103: 126-137, 1996.
 76. Camras CB and the United States Latanoprost Study Group: Comparison of Latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. A six month, masked, multi-center trial in the United States. *Ophthalmology* 1996; 103: 138-147.
 77. Alm A, Wiedergard I, Kjellgren D, et al: Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol. *Br. J. Ophthalmol.* 79:12-16, 1995.
 78. Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF: Additive effect of Latanoprost, a prostaglandin $\text{PGF}_{2\alpha}$ and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br. J. Ophthalmol.* 78: 899-902, 1994.
 79. Fristrom B, Nilsson SEG: Interaction of PhXA41, a new prostaglandin analogue, with pilocarpine. A study on patients with elevated intraocular pressure. *Arch. Ophthalmol.* 111:662-665, 1993.
 80. Wistrand PJ, Stjernschantz J, Ossoon K: The Incidence and Time-Course of Latanoprost-Induced Iridial Pigmentation as a Function of Eye Color. *Surv. Ophthalmol.* (Suppl 2) 41:S129-138, 1997.
 81. Selen G, Stjernschantz J, Resul B: Prostaglandin-Induced Pigmentation in Primates. *Surv. Ophthalmol.* (Suppl 2) S125-S128, 1997.

Atualização

Análise da imagem digital oftalmológica

Luthero Dutra Martins *, Eduardo Appel **

RESUMO

Quando olhamos uma imagem oftalmológica, nós a vemos através do nosso aparelho visual. Quando esta mesma imagem é analisada pelo computador, ele utiliza parâmetros diferentes de avaliação e o seu resultado gráfico revela uma outra face da imagem oculta a visão convencional. O nosso trabalho procura mostrar essa outra parte da imagem. Realizamos exames de fundoscopia em 300 casos, sendo 42% destes casos considerados normais e estabelecemos um gráfico de normalidade. Os casos patológicos mostraram alterações deste gráfico. Sinteticamente utilizamos o seguinte material: CR5 - 45 NM Canon - retinal camera non-mydrilatic; video câmera Sony 3CCD; placa digital de captura MIRO DC 20 (captura a imagem do flash); software para estudo de imagens: N.I.H. (National Institute of Health U.S.A.), utilizado para pesquisa por mais de dez mil pesquisadores em diversos países.

ABSTRACT

Analysis of digital ophthalmologic images

When we look at an ophthalmologic image we see it through our visual system. When the same image is analysed by a computer it uses different parameters of evaluation, and its graphic outcomes reveal another feature of the image, hidden to the conventional vision.

* Professor Titular da Cadeira de Oftalmologia da Faculdade de Medicina - Universidade de Passo Fundo.

** Professor na Faculdade de Engenharia e Arquitetura - Departamento de Engenharia Elétrica - Universidade de Passo Fundo.
Recebido para publicação em 07/07/97.

We have carried out tests of funduscopy in 500 patients, 42% of the case-studies were considered normal ones, so we established a normality graphic. The pathological cases showed alteration in its graphic. In synthesis we used the following equipment: CR5-45MN Canon - Non-Mydriatic Retinal Camera; video camera Sony 3CCD; digital frame grabber Miro Motion DC-20 (it acquires the flash image); software for image analysis: N.I.H. (National Institute of Health, USA), used for research by more than ten thousand researchers in several countries.

INTRODUÇÃO

Ao início do nosso trabalho utilizávamos filmes (vídeo imagem), mas a impossibilidade de construir um arquivo de imagens, onde pudéssemos na hora da consulta ter as imagens do paciente disponíveis e acompanhar melhor sua evolução, nos conduziu para a digitalização de imagens analógicas, e a construção de arquivos digitais, onde as imagens podiam ser facilmente encontradas e identificadas. Passamos a conviver mais intensamente com o computador, *softwares* e *internet*. O passo seguinte foi dado quando importamos o *software* N.I.H., através da *internet*, e o utilizamos no estudo de imagens oftalmológicas. Tínhamos conseguido o *software* ideal. A imagem era obtida através de exame em lâmpada de fenda com a lente de biomicroscopia e metilose. A imagem obtida pela filmadora é capturada através da placa digitalizadora do computador (*Macintosh*). Para obtermos uma boa resolução, era necessário aumentar muito a intensidade de luz. A própria lente e digitação são procedimentos incômodos e demorados que necessitavam uma solução mais confortável para o paciente. Houve uma evolução natural para a aquisição de uma Retinal Camera Non-Mydriatic CR5-45NM, que eliminou a dilatação pupilar e o uso da lâmpada de fenda e lentes para biomicroscopia com metilose.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Camera Retinal Non-Mydriatic - CR5-45NM.

Um dos componentes que tivemos dificuldade de conseguir foi o adaptador para fil-

madora do retinógrafo (retinal camera). Os modelos existentes vem equipados para fotos 35 mm ou tipo polaróide. Nós queríamos a filmadora, não para filmes, mas para conduzir o sinal em SVHS para a placa digitalizadora. Na última Academia Americana de Oftalmologia (A.A.O.) conseguimos que este adaptador viesse junto com o retinógrafo e o nosso sinal pudesse ser introduzido na placa digitalizadora instantaneamente e com a pupila normal.

2. Filmadora Sony 3CCD 960MD

Possui um cabo especial com saída RGB e SVHS. A saída RGB é para o circuito analógico e a SVHS para a placa digitalizadora; os dois funcionam simultaneamente.

3. Computador *Power Macintosh* 7500

O de melhor configuração de imagens.

4. Placa digitalizadora Miro Motion DC-20

É uma placa de alta resolução, que captura imagens a 30 frames por segundo, substituindo a placa do *Macintosh*.

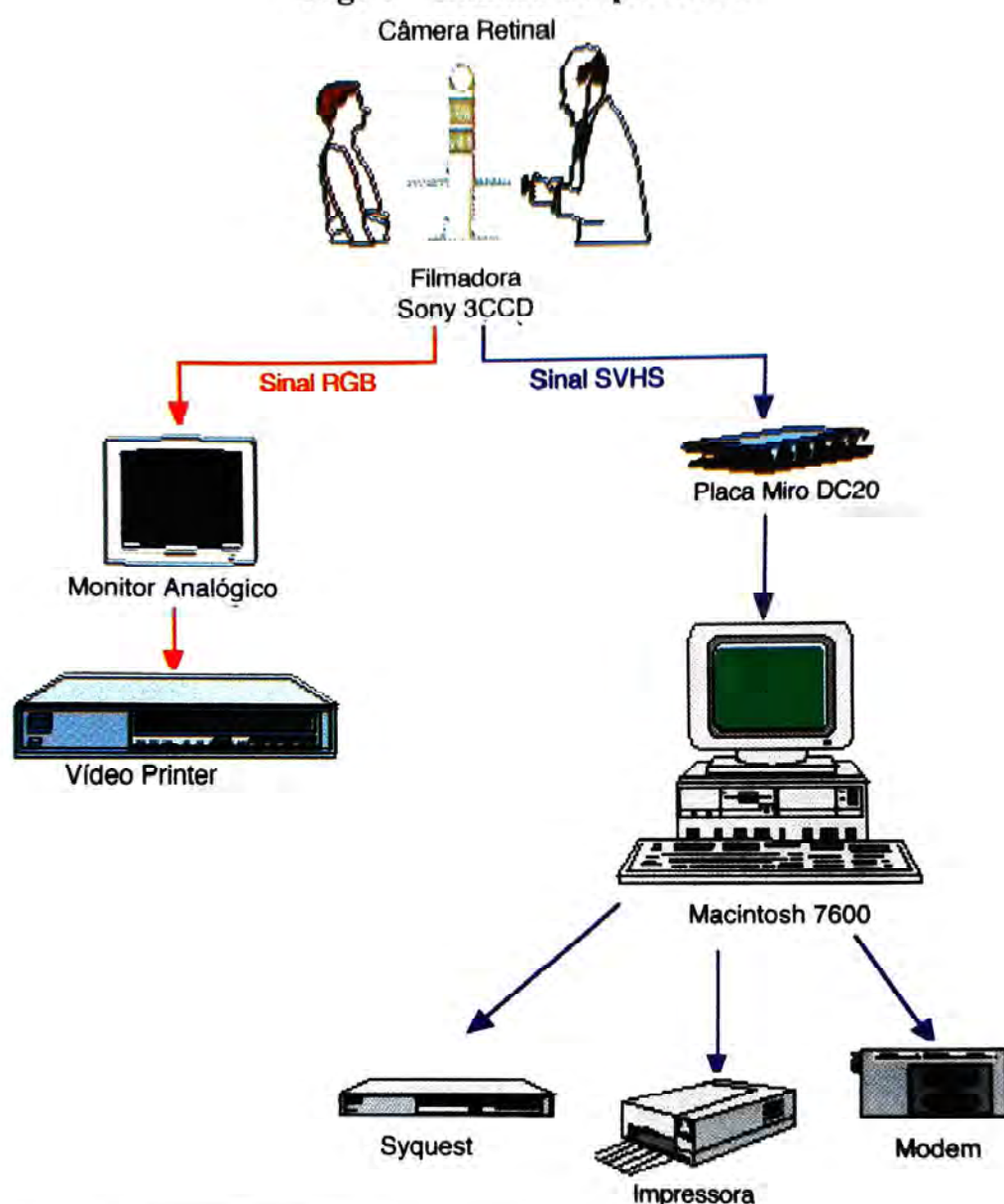
Esta é uma placa profissional com preço acessível. A placa própria do *Macintosh* não tem boa resolução e forma um granulado na imagem na hora da digitalização.

5. *Softwares*

5.1. *Adobe Photoshop*:

Para trabalho de imagens estáticas, é o mais completo *software* do gênero. Ele trabalha

Fig. 1 - Exame do paciente



as imagens, fornece dados, mas não tem condições de análise das imagens.

6. N.I.H.:

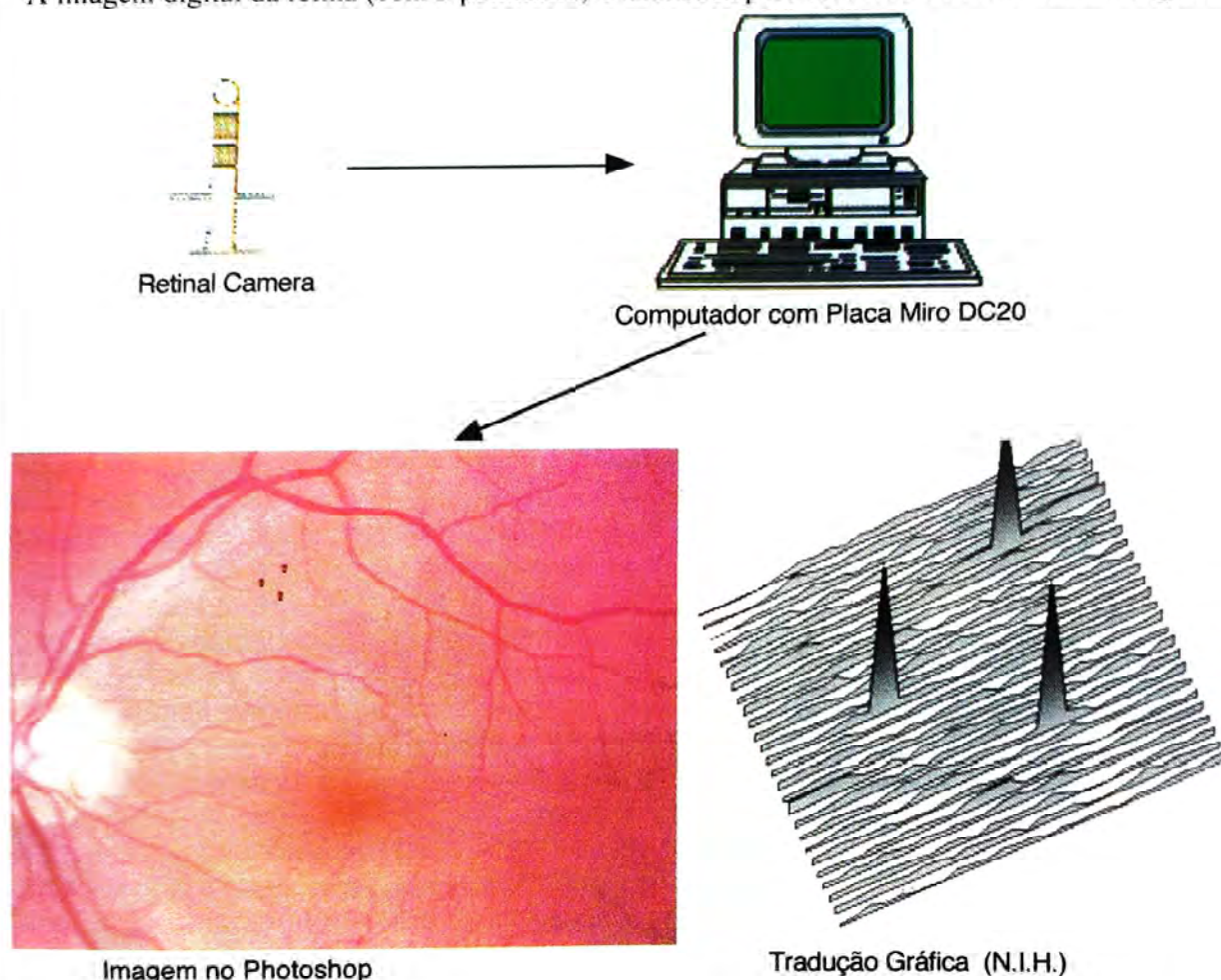
É um *software* utilizado para analisar e pesquisar a imagem. Sendo muito complexo e extenso, selecionamos apenas os aplicativos que mais serviam ao nosso estudo. Procuramos referências as suas aplicações em imagens oftalmológicas mas não encontramos, o que dificultou obtermos mais informações, e explica a ausência de referências bibliográficas. Este *software* pode ser encontrado no seguinte endereço:

5.2. Adobe Premiere:

É utilizado juntamente com a placa Miro Motion para imagens em movimento ou não. Este *software* quando acionado (*record*) fica sempre disponível e captura a imagem quando o *flash* é disparado.

Fig. 2 - Exame da imagem

A imagem digital da retina (com 3 pontinhos) é analisada pelo software N.I.H. e traduzida graficamente



<http://www.nih.gov> (software de domínio público nos E.U.A.).

Devemos ressaltar que o nosso procedimento de exame tem duas etapas bem definidas: em primeiro lugar, obtemos a imagem digital (ver fig. 1) e, em segundo, examinamos a imagem digital através do software N.I.H. que a traduz graficamente (ver fig. 2).

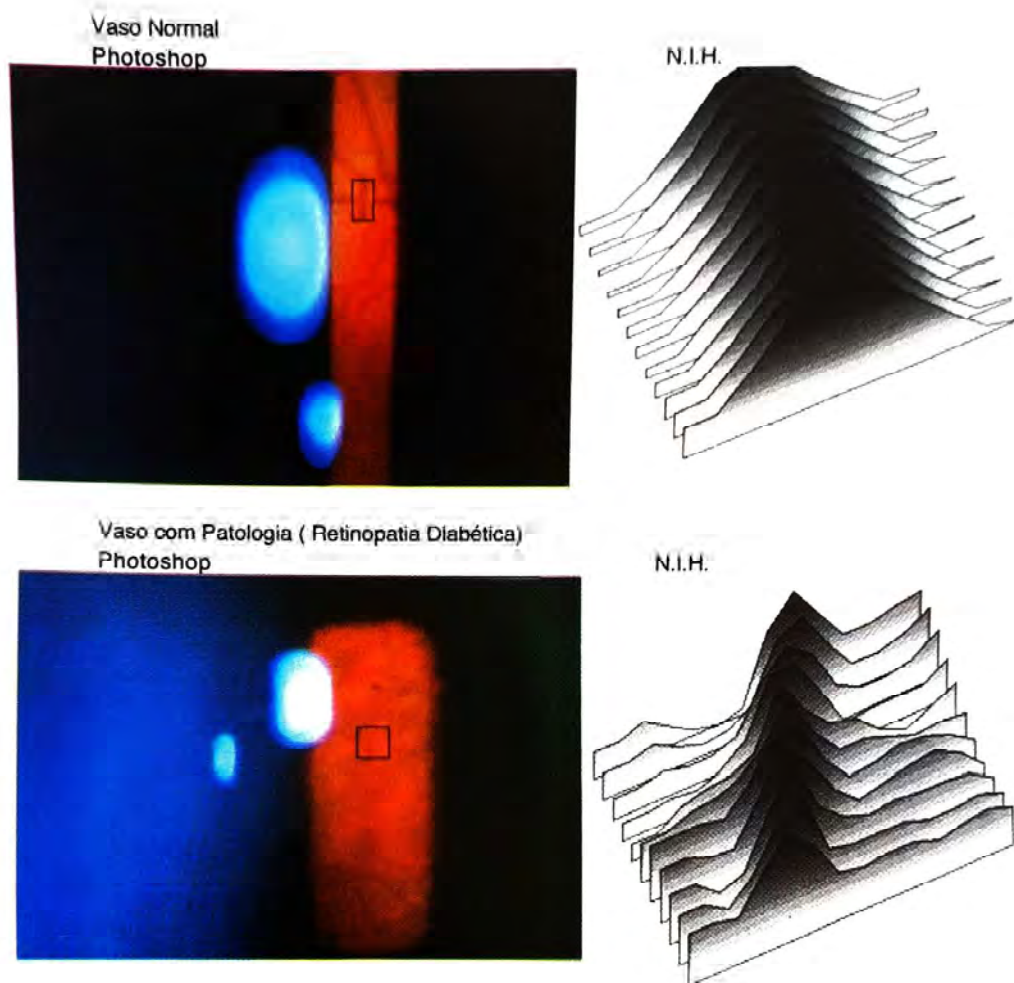
As imagens digitais podem seguir os seguintes caminhos:

1. arquivo (*winshester* e/ou *sysquest*);
2. Análise digital;
3. Transporte da imagem via *internet* (*e-mail* ou grupos de estudos).

MÉTODO DE EXAME DO PACIENTE

O método de exame, feito com a *Retinal Camera Non-Mydriatic*, é simples. A sala é deixada com luminosidade diminuída. Nós focamos a pupila através de raios infra-vermelhos (o paciente não percebe a luz) e acionamos o *flash*. Antes do *flash* ser acionado, a placa de captura (software *Adobe Premiere*) é acionada em *record* e fica capturando as imagens do *flash*. As imagens são salvas em formato *.tiff*, próprio do N.I.H., ou no formato *pict*, próprio do *Photoshop*, e arquivadas numericamente.

Fig. 3 - Análise de Vasos

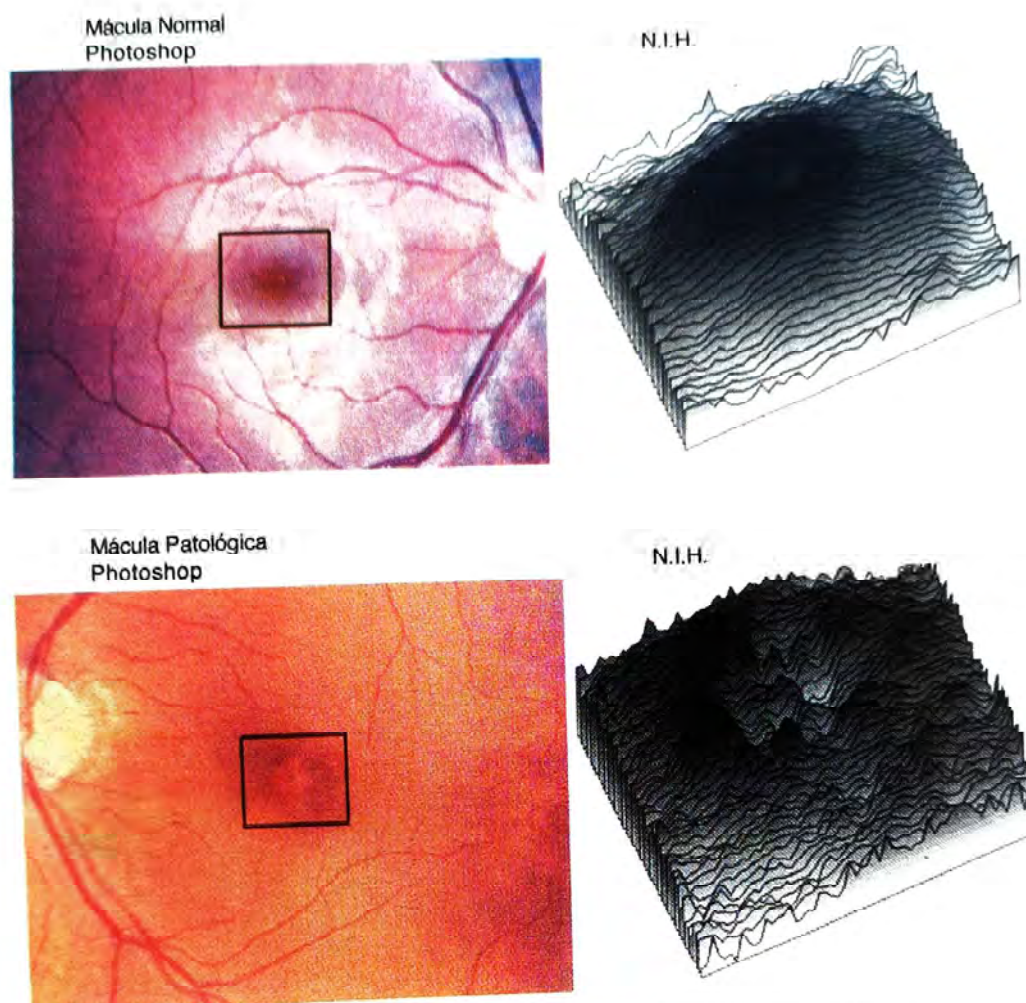


MÉTODO DE EXAME DA IMAGEM

- delimitamos a área a ser estudada (seleção de área);
- aplicamos o *enhance contrast* realçando as características da imagem. Observamos que o aumento do contraste permite um gráfico mais definido e fácil de ser examinado;
- aplicamos o *surface plot*, para análise da superfície que pode ser sobre a forma de *ware-frame* ou *grayscale/color*. Um traçado de relevo apresenta as áreas mais claras como planas e as mais escuras salientes.

Quando trabalhávamos com a lâmpada de fenda, a imagem obtida era diferente da imagem do retinógrafo. Este apresenta muito barulho (*noise*). Precisamos lançar mão de um filtro de alisamento *Smoth* (que diminui o ruído da imagem através de alisamento), para melhor análise. No caso de análise de vasos ou papila, no *Edit*, utilizamos um aplicativo que permite girar a imagem para o ângulo definido por você, onde temos oportunidade de analisar todos os ângulos da imagem, se necessário.

- *Análise Menu*: todos os parâmetros analisados vão aparecer no *Show Results*, imagem por imagem, com seus respectivos resultados para futuras comparações.

Fig. 4 - Análise de Mácula

CONCLUSÃO

O material e o método apresentado permitem, em nível de consultório sem dilatação pupilar, a captura e a digitalização da imagem oftalmológica.

A digitalização da imagem retiniana permite a formação de arquivos digitais, onde as imagens podem ser facilmente encontradas e investigadas a qualquer momento.

A digitalização da imagem abre caminho para a aplicação de softwares de pesquisa, tipo N.I.H., que analisa a estrutura digital da imagem.

Em termos de resolução da imagem, os softwares passarão a ter um lugar de destaque no futuro, como se vê na figura 2.

Agradecimentos:

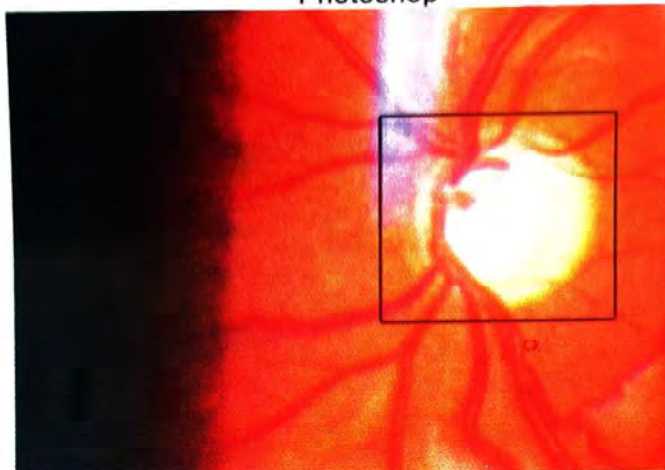
À Carla Tassiana Hahn, estudante de Ciência da Computação - Universidade de Passo Fundo, pela orientação redatorial e conhecimentos de informática (e-mail: hahn@pas.matrix.com.br)

Endereço para correspondência:

Rua Coronel Chicuta, 175
CEP 99020-050 Passo Fundo - RS
Fone (054)313-1344 - Fax (054)313-4789
<http://www.ofthalmologia-digital.com>
e-mail: luthero@pro.via-rs.com.br

Fig. 5 - Análise da papila (escavação)
papila examinada em diversas posições da imagem

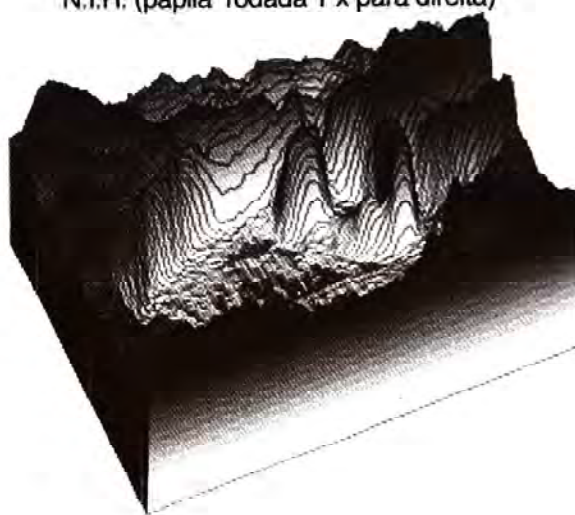
Photoshop



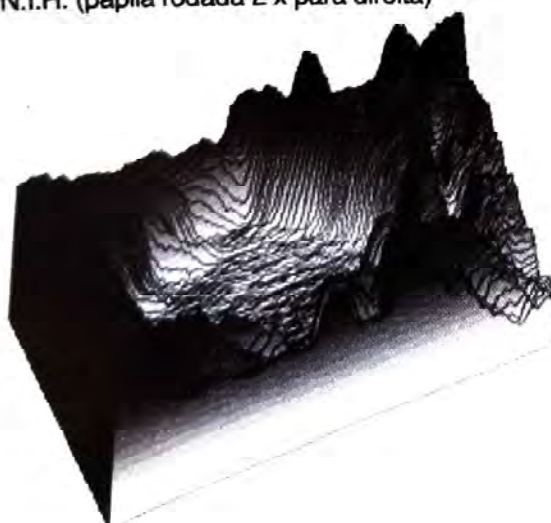
N.I.H. (papila na posição normal)



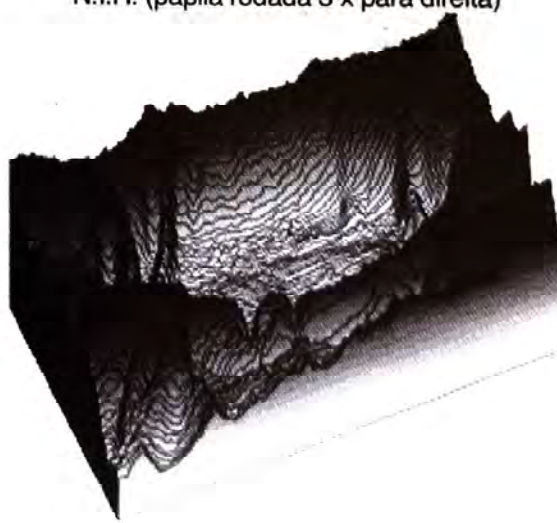
N.I.H. (papila rodada 1 x para direita)



N.I.H. (papila rodada 2 x para direita)



N.I.H. (papila rodada 3 x para direita)



SBO 75 Anos

No decorrer dos seus setenta e cinco anos de existência, a SBO sempre procurou meios para difundir conhecimentos e muitas outras informações de utilidade para o dia-a-dia dos oftalmologistas brasileiros, dessa maneira promovendo uma coesão bastante significativa dentro da nossa especialidade.

A Revista Brasileira de Oftalmologia, sem dúvida nenhuma, ao completar 55 anos, ancora em base sólida o relacionamento da SBO com todos os seus associados nas mais diversas localidades do país, tendo uma tiragem mensal de 6.000 exemplares. Este ano conseguimos iniciar a formação de um expressivo corpo editorial internacional, que com certeza projetará ainda mais a nossa revista.

Temos também o Jornal Brasileiro de Oftalmologia, com uma tiragem de 8.000 exemplares bimestrais, que proporciona uma abordagem livre de diversos assuntos e atualidades pertinentes a nossa especialidade.

A todo esse esforço editorial podemos unir a organização e o apoio a múltiplos eventos por todo o país, que enriquecem a vida científica da nossa especialidade e promovem a união e a confraternização de colegas por todo o Brasil, de maneira quase que sem paralelo em muitas das outras especialidades médicas.

Com a extrema rapidez com que as novas tecnologias e a necessidade constante de informação vêm se infiltrando em todas as áreas da medicina, e da nossa própria vida, com certeza se faz necessária a utilização de novos meios de integração entre a SBO e seus associados, que correspondam ao novo horizonte que está se abrindo, no limiar do século XXI.

Com esse objetivo, a SBO está iniciando um projeto de formação de seu site na INTERNET, que não se limitará a ser apenas uma *home page* com informações genéricas, mas terá como objetivo proporcionar uma integração "ON LINE" 24 horas por dia, sete dias por semana, dos oftalmologistas brasileiros com a própria sociedade e todas as suas facilidades (biblioteca, vídeos, reuniões científicas, etc.).

A SBO firmou contrato com a empresa Micrologos, que vem organizando e mantendo o nosso sistema, para ampliar sua atuação até a área da Internet.

O provedor indicado pela Micrologos é a Nutec-net que tem uma rede bastante ampla, cobrindo praticamente todo o território nacional.

Cada sócio da SBO interessado em se integrar a essa rede receberá gratuitamente um kit de acesso. Naturalmente terá uma mensalidade que lhe assegurará um determinado número de horas livres acrescido de horas extras que ultrapassem esta quota. Estas condições serão ampla e previamente divulgadas pela SBO. Os sócios que desejarem terão sua *personal page*, que será feita gratuitamente pela Micrologos e com a qual poderão ser localizados na Internet.

Com isto, teremos o cadastro dos oftalmologistas do Brasil e do exterior, facilitando a comunicação direta não só com a SBO, mas também com outras organizações afins e com outros colegas dos diversos pontos do país e do mundo.

Quem já estiver na rede e vir a conveniência de trocar de provedor, poderá fazê-lo ou poderá simplesmente divulgar o seu endereço através da *home page* da SBO, se assim o desejar.

Desculpem-nos os já iniciados - para os iniciantes informamos que pelo "bate papo" (*chat*) poderemos participar de "reuniões", em que alguns colegas estejam debatendo um assunto, intervindo para fazer perguntas, contestar afirmações feitas ou contribuir com algum esclarecimento adicional.

Melhor equipados, poderemos em breve ter a vídeo-conferência em que se poderá ver ao vivo seus participantes e suas apresentações.

Para facilitar o acesso a outros centros de nosso interesse, teremos na tela ligações diretas (*links*) que nos abrirão as portas de grandes entidades, associações e universidades.

Naturalmente não se esgotam aqui as possibilidades da Internet e não desejamos correr o risco de escrever sobre coisas já sabidas. Nossa intenção é apenas atrair o maior número possível de colegas em todos os níveis de familiaridade com a Internet.

Entre em nossa rede. Seja bem-vindo.

**Drs. Edson Cavalcanti e
Fernando Kayat Avvad**