

Sumário - Contents

Editorial	Editorial	Jacó Lavinsky	387
Tratamento de membrana neovascular sub-retiniana secundária à degeneração macular relacionada à idade pela terapia fotodinâmica	Treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration by photodynamic therapy	Márcio Nehemy, Elke Passos, Marcelo N. Teixeira, Rochelle P. Rodrigues, Paulo J. R. Saunders, Eduardo V. Souza, Christian Campos	391
Reprodutibilidade e perfil da minicurva da pressão intra-ocular em um hospital universitário	Reproducibility and characteristics of intraocular pressure phasing in an university hospital	Mário César Araujo, Maria Elisa Katayama, Mara Fontes, Riuitiro Yamane	402
Correlação entre os picos pressóricos da curva tensional diária e do teste de sobrecarga hídrica <i>Estudo em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto em uso de timolol e dorzolamida</i>	Correlation between intraocular pressure peaks in the diurnal tension curve and in the water-drinking provocative test. <i>A study in primary open-angle glaucoma patients using timolol and dorzolamide</i>	Felipe Andrade Medeiros, Cristiane Almeida Leite, Remo Susanna Jr.	418
O uso de soro autólogo no tratamento de lesões corneanas agudas	Autologous serum application in the treatment of acute epithelial defects	Mônica de Cássia Alves, Eduardo Raskin, David Groismann Raskin, Giovana Carla Eredia, Raimundo Marcos de Faria	426
Hipertensão intra-ocular após facoemulsificação e implante de lente intra-ocular	Intraocular hypertension following phacoemulsification and intraocular lens implantation	Mônica de Cássia Alves, Raimundo Marcos de Faria, Eduardo Raskin, David Groismann Raskin, Giovana Carla Eredia, Breno Barth Amaral de Andrade	432
Retinocoroidopatia de Birdshot - relato de dois casos	Birdshot retinochoroidopathy - report of two cases	Eduardo Morizot, Ilzinete da Silva Queiroz, Nilo Filipe Filho, Claudio Guensei Shinzato, Lisandra Dalla Lana Carrión	439
Osteoma de coróide	Choroidal osteoma	Augusto Adam Netto, Gladimir Dalmoro	447
Mucormicose rino-orbito-cerebral. Relato de caso e revisão da literatura	Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. A case report	Marco A. Lana-Peixoto, Irene Reis Souza, Luciana Barbosa Carneiro	453

Degeneração Macular Relacionada à Idade e a Terapia Fotodinâmica

Independentemente da área da Oftalmologia a que cada um se dedica, todos têm necessidade de conhecer os avanços nas doenças prevalentes. A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é uma destas doenças e tem sido alvo da atenção de todos por comprometer a visão central de um grupo populacional crescente pela maior longevidade.

A importância deste tema é reforçada por ser uma doença evolutiva, bilateral, e pela sua alta prevalência, pois ocorre em 27% dos idosos acima de 75 anos de idade.

Tanto a forma seca, onde predominam os fenômenos degenerativos do epitélio pigmentar e dos fotorreceptores, como a forma exsudativa, onde além destes achados ocorrem os neovasos sub-retinianos, têm como consequência o comprometimento da acuidade visual central.

Nos últimos anos, a terapia fotodinâmica com verteporfirina (Visudyne/ Cibavision Corp.) ocupou a atenção de todos os que se dedicam à patologia. O princípio deste tratamento consiste em utilizar uma droga que pode ser ativada pela luz em doenças associadas com o crescimento rápido de tecidos, inclusive a formação de neovasos.

O processo consiste na administração da droga fotossensibilizadora, por injeção endovenosa. Na circulação, a droga se une a lipoproteínas e quando a sua concentração atinge níveis desejáveis nos neovasos, é ativada com uma dose pré-calculada de luz em um comprimento de onda específico não térmico, portanto, sem gerar os danos que os lasers térmicos provocam na retina suprajacente.

A droga ativada causa uma conversão do oxigênio normal encontrado nos tecidos a uma forma altamente energizada. A fotoativação do tecido neovascular corado seletivamente resulta em dano nas células endoteliais vasculares, seguido por ativação das plaquetas, trombose e, finalmente, oclusão vascular.

A terapia fotodinâmica foi aprovada há cerca de um ano pelo FDA (EUA) e, desde então, vem sendo amplamente aplicada também no Brasil. Esta forma de tratamento foi analisada por estudos multicêntricos que deixaram bem caracterizado que é melhor indicado para membranas predominantemente clássicas em relação às ocultas e que 90% dos pacientes necessitavam retratamento em 3 meses.

A experiência nos ensinou que devemos ser cautelosos com as expectativas dos pacientes, explicando que este tratamento apenas diminui o risco de perda visual e não cura a degeneração macular em si, e que a DMRI não leva à cegueira total porque permanece a visão periférica.

Temos que avançar muito no estudo da Degeneração Macular Relacionada à Idade, mas as novas técnicas nos trazem perspectivas que justificam os esforços consideráveis que têm sido feitos no sentido de dar a estes pacientes uma possibilidade terapêutica, onde antes não havia nenhuma, já com resultados animadores em alguns casos.

Prof. Dr. Jacó Lavinsky
Titular de Oftalmologia da UFRGS

Tratamento de membrana neovascular sub-retiniana secundária à degeneração macular relacionada à idade pela terapia fotodinâmica

Márcio Nehemy*, Elke Passos**, Marcelo N. Teixeira***, Rochelle P. Rodrigues****, Paulo J. R. Saunders***, Eduardo V. Souza***, Christian Campos*****

RESUMO

Objetivo: Avaliar a terapia fotodinâmica (PDT) no tratamento de membrana neovascular sub-retiniana (MNSR) subfoveal, predominantemente clássica, secundária à Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI), por meio de um estudo prospectivo.

Local: Instituto da Visão e Hospital São Geraldo da UFMG, Belo Horizonte, MG.

Pacientes e métodos: Trinta pacientes (31 olhos) apresentando MNSR predominantemente clássica, subfoveal, secundária à DMRI, foram submetidos à PDT com verteporfirina e foram avaliados longitudinalmente.

Resultados: Três meses após a PDT, a análise da retinografia fluoresceínica mostrou progressão da exsudação em 36% e ausência de exsudação em 7%. A exsudação remanescente foi considerada moderada em 43% e mínima em 14%. A acuidade visual melhorou em 36%, manteve-se nos valores pré-tratamento em 43% e piorou em 21%. Não foram observadas complicações oftalmológicas ou clínicas relacionadas ao tratamento, três meses após a sua implementação.

Conclusão: A terapia fotodinâmica com verteporfirina para o tratamento da MNSR secundária à DMRI proporcionou melhora ou manutenção da acuidade visual em 79% dos casos, três meses após o tratamento, mostrando-se um tratamento seguro e efetivo.

*Chefe do Serviço de Cirurgia de Retina e Vítreo do Hospital São Geraldo da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Instituto da Visão, Belo Horizonte, MG. Prof. Adjunto da Faculdade de Medicina da UFMG.

**Oftalmologista do Dep. de Retina e Vítreo do Instituto da Visão. Doutora em Oftalmologia pela UFMG. Research fellow, Tulane University School of Medicine – Ophthalmology. Pós-Doutorado, Louisiana State University - Eye Center, New Orleans, LA, USA (bolsista CNPq).

***Fellow do primeiro ano do Departamento de Retina e Vítreo do Instituto da Visão.

****Fellow do segundo ano do Departamento de Retina e Vítreo do Instituto da Visão.

*****Pós-graduando (nível Doutorado) em Medicina (Oftalmologia) pela Faculdade de Medicina da UFMG. Ex-fellow de Retina e Vítreo do Hospital São Geraldo da UFMG.

Recebido para publicação em 17/04/01.

ABSTRACT

Treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration by photodynamic therapy

Purpose: To evaluate, in a prospective study, the photodynamic therapy with verteporfin for predominantly classic choroidal neovascularization from age-related macular degeneration.

Patients and methods: Thirty-one eyes of thirty patients with subfoveal choroidal neovascularization predominantly classic, caused by age-related macular degeneration were treated by photodynamic therapy with verteporfin.

Results: Three months after PDT, it was observed progression of leakage in 36%, moderate leakage in 43% and minimal leakage in 14% of patients. Absence of leakage was noted in 7% of patients. Visual acuity improved in 36%, remained stable in 43%, and decreased in 21% of patients. No ocular or systemic complications were observed.

Conclusion: PDT with verteporfin for the treatment of choroidal neovascularization from age-related macular degeneration showed improvement or stabilization in visual acuity in 79% of the treated cases, three months after treatment. This treatment was shown to be safe and effective.

INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma modalidade terapêutica introduzida recentemente para o tratamento de neovascularização sub-retiniana.¹⁻⁶ Essa terapêutica baseia-se no uso de pigmentos fotossensibilizadores, que são ativados pela luz em comprimentos de onda específicos, produzindo uma reação fotoquímica.⁷⁻⁸ Nessa reação ocorre absorção de fótons pelas moléculas do pigmento fotossensibilizador, que se liga ao endotélio vascular, lesando-o.⁷ A lesão endotelial estimula a agregação plaquetária, que culmina na trombose vascular, ocluindo, dessa forma, os neovasos que crescem da coróide para o espaço sub-retiniano.⁸

A PDT foi inicialmente utilizada para o tratamento de tumores.^{9,10} Baseando-se no mesmo princípio de oclusão vascular, essa modalidade foi introduzida como alternativa terapêutica para a membrana neovascular sub-retiniana (MNSR).¹⁻⁶ Como essa oclusão vascular é realizada por um mecanismo fotoquímico, ao contrário do mecanismo térmico da fotocoagulação a laser convencional, há preservação da retina sobrejacente, sendo essa uma importante vantagem para o tratamento de membranas subfoveais.^{5,7}

Dados epidemiológicos apontam a MNSR como a principal causa de baixa de acuidade visual acentuada em pacientes com Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI), ocorrendo em aproximadamente 8 a 10% dos pacientes com essa patologia.¹¹⁻¹³ Para o tratamento da MNSR subfoveal secundária à DMRI, várias modalidades terapêuticas foram desenvolvidas, apresentando, entretanto, algumas limitações.¹¹ Recentes resultados de um estudo multicêntrico do Grupo de Tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade com a Terapia Fotodinâmica (TAP), avaliando a PDT com a verteporfirina como fotossensibilizador, sugerem que esse tratamento reduz o risco de perda visual em pacientes com MNSR subfoveal, predominantemente clássica, em um período de dois anos.⁵

Baseados nesses resultados promissores, iniciamos um estudo de avaliação desse tratamento no nosso meio.

O objetivo deste trabalho é relatar o uso da Terapia Fotodinâmica com Verteporfirina em Membrana Neovascular Sub-retiniana Secundária à Degeneração Macular Relacionada à Idade, em uma amostra da população brasileira.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados, prospectivamente, 273 pacientes portadores de DMRI e/ou MNSR, que consecutivamente procuraram o Instituto da Visão e/ou Hospital São Geraldo, no período de janeiro a dezembro de 2000. Realizou-se a Terapia Fotodinâmica com a verteporfirina (Visudyne®) em trinta e um olhos de trinta pacientes que apresentavam MNSR subfoveal, predominantemente clássica, secundária à DMRI. Desses pacientes, quatorze retornaram para reavaliação três meses após o tratamento. Para a definição de membrana clássica à retinografia fluoresceínica, utilizaram-se os critérios do *Macular Photocoagulation Study Group* (MPS).¹⁴

Os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo - incluindo biomicroscopia de retina e vítreo - e a exames complementares que incluíram retinografia em cores e retinografia fluoresceínica (RF). Esses exames foram realizados no máximo 72 horas antes do tratamento pela PDT e três meses após a sua implementação.

Para a realização do procedimento, quinze minutos antes da aplicação do laser, era injetada, durante 10 minutos, uma solução contendo 6mg de verteporfirina por metro quadrado de superfície corporal, por meio de uma bomba de infusão. A injeção foi cuidadosamente monitorada para prevenir eventual extravasamento. Todos os pacientes permaneceram sob observação de um anestesiológico durante a infusão e até trinta minutos após o seu término. Para o cálculo da área de superfície corporal, utilizou-se o método de Mosteller, baseado no peso e altura do paciente no dia do tratamento.

A PDT foi realizada utilizando-se um laser infravermelho de diodo modificado, de comprimento de onda 689nm (Coherent Inc., Palo Alto, CA, USA), montado em uma lâmpada de fenda (Topcon Co., Walnut Creek, CA). A aplicação do laser foi realizada sob anestesia tópica, utilizando-se o colírio de cloridrato de proximetacaína 0,5%. Para a realização do laser, uma lente de contato de Mainster standard OMRA-S (Ocular Instruments, Bellevue, WA) ou lente quadrasférica de Volk (Volk optical, Mentor, OH), com filtro, eram preenchidas por colírio de metilcelulose e posicionadas na córnea.

A área a ser tratada foi mapeada, previamente ao tratamento, utilizando-se o sistema IMAGEnet-640 (Topcon Co., Walnut Creek, CA). A lesão a ser tratada era mapeada na retinografia fluoresceínica e, pela sobreposição de imagens, seus limites eram transferidos para a fotografia em anetrtra. O sistema de digitalização de imagens permite, também, a medida do maior diâmetro da membrana, que era utilizado como base para o cálculo da mira a ser utilizada. Utilizou-se uma mira cujo diâmetro ultrapassasse o maior diâmetro da membrana em 1000mm. Todos os tratamentos foram realizados por um mesmo especialista (MBN). Após a aplicação, era prescrito colírio lubrificante (Lacrima®) três vezes ao dia, durante quatro dias. Os pacientes eram orientados a evitar a luz solar e a luz dicróica por um período de 48 horas após o tratamento e estabelecer contato imediato se houvesse qualquer piora da acuidade visual, fotopsia, dor ou hiperemia ocular.

Na análise dos resultados considerou-se, assim como no TAP, ganho ou perda de visão, variações de uma linha ou mais da tabela de Snellen.

Na retinografia fluoresceínica considerou-se progressão da MNSR qualquer extravasamento além da área observada no exame inicial e ausência de MNSR, quando houve desaparecimento completo do extravasamento inicial. A exsudação remanescente foi classificada como moderada quando a área de exsudação se manteve em 50% ou mais da área inicial e mínima quando foi menor de 50% da área inicial.

RESULTADOS

Os resultados estão sumariados na TABELA.

Vinte pacientes eram do sexo feminino (67%) e dez pacientes eram do sexo masculino (33%). A idade dos pacientes variou entre 60 e 83 anos (média 74; mediana 75). Desses pacientes, vinte apresentavam hipertensão arterial sistêmica (67%).

A acuidade visual (AV) pré-tratamento variou de 20/40 a 20/800. A AV variou entre 20/30 e 20/800 em quatorze olhos de treze pacientes que completaram três meses de seguimento.

TABELA

Dados relativos aos pacientes submetidos à Terapia Fotodinâmica

PACIENTE	SEXO	IDADE	HAS	tamanho do maior diâmetro da MNSR (mm)	AV PRÉ-PDT	AV PÓS-PDT	RF 3 MESES Exsudação
1	F	76	+	4,4	20/800	20/800	Progressão
2	F	81	+	2,9	20/60	...	...
3	F	75	+	2,5	20/400	...	...
4	F	78	+	4,0	20/800	...	...
5	M	78	-	3,3	20/800	20/800	Moderada
6	F	73	+	3,0	20/800	20/800	Progressão
7	F	82	-	4,0	20/150	20/400	Moderada
8	M	70	+	1,1	20/800	...	...
9	M	72	+	3,7	20/80	...	...
10	F	75	-	5,6	20/40	...	...
11	M	75	+	2,5	20/400	...	...
12	M	81	+	3,8	20/50	...	...
13	F	74	+	4,2	20/100	20/300	Progressão
14	F	68	-	2,6	20/50	...	...
15	M	74	-	1,7	20/100	...	...
16	M	76	+	3,8	20/200	...	...
17	F	83	+	5,4	20/800	20/800	Moderada
18	F	62	+	1,8	20/800	20/800	Moderada
19	F	73	-	1,0	20/300	...	...
20	F	70	+	4,0	20/800	20/60	Mínima
21	F	77	-	2,6	20/60	20/40	Mínima
22	F	65	+	1,1	20/60	...	...
23	F	60	-	1,5	20/60	20/60	Moderada
24	F	74	-	3,2	20/800	...	...
25	F	76	+	3,5	20/100	20/400	Moderada
26 / OD	F	81	+	5,2	20/800	20/300	Progressão
26 / OE			4,3	20/800	20/80	Progressão	
27	M	77	+	1,6	20/800	...	...
28	M	69	-	1,0	20/50	...	...
29	F	77	+	3,7	20/200	...	...
30	M	76	+	3,8	20/200	20/30	Ausência

Legenda: HAS: hipertensão arterial sistêmica; MNSR: membrana neovascular sub-retiniana; AV: acuidade visual; PDT: terapia fotodinâmica; RF: retinografia fluoresceínica; + : presença; - : ausência; OD: olho direito; OE: olho esquerdo; M: masculino; F: feminino.

Três meses após a PDT a análise da retinografia fluoresceínica mostrou progressão da exsudação em cinco olhos (36%) e ausência de exsudação em um olho (7%). A exsudação remanescente foi considerada moderada em seis olhos (43%) e mínima em dois olhos (14%). A AV melhorou uma ou mais linhas em cinco olhos (36%), manteve-se nos valores pré-tratamento em seis olhos (43%) e piorou uma a quatro linhas em três olhos (21%). A FIG. 1 mostra a RF de um paciente com melhora da exsudação e da AV.

Não foram observadas complicações oftalmológicas relacionadas ao tratamento. Nenhum dos pacientes tratados apresentou extravasamento da verteporfirina ou reações adversas no sítio da injeção. Reações clínicas adversas significativas

também não foram observadas em qualquer paciente. Dois pacientes referiram discreto desconforto na região lombar durante a infusão.

DISCUSSÃO

O crescimento de neovasos da coróide para o espaço sub-retiniano é a principal causa de baixa acuidade visual acentuada em pacientes com DMRI.^{12,13}

Entre as várias modalidades terapêuticas propostas para a MNSR, apenas a fotocoagulação a laser e a terapia fotodinâmica mostraram-se efetivas, por meio de estudos multicêntricos e randomizados, para o tratamento de MNSR

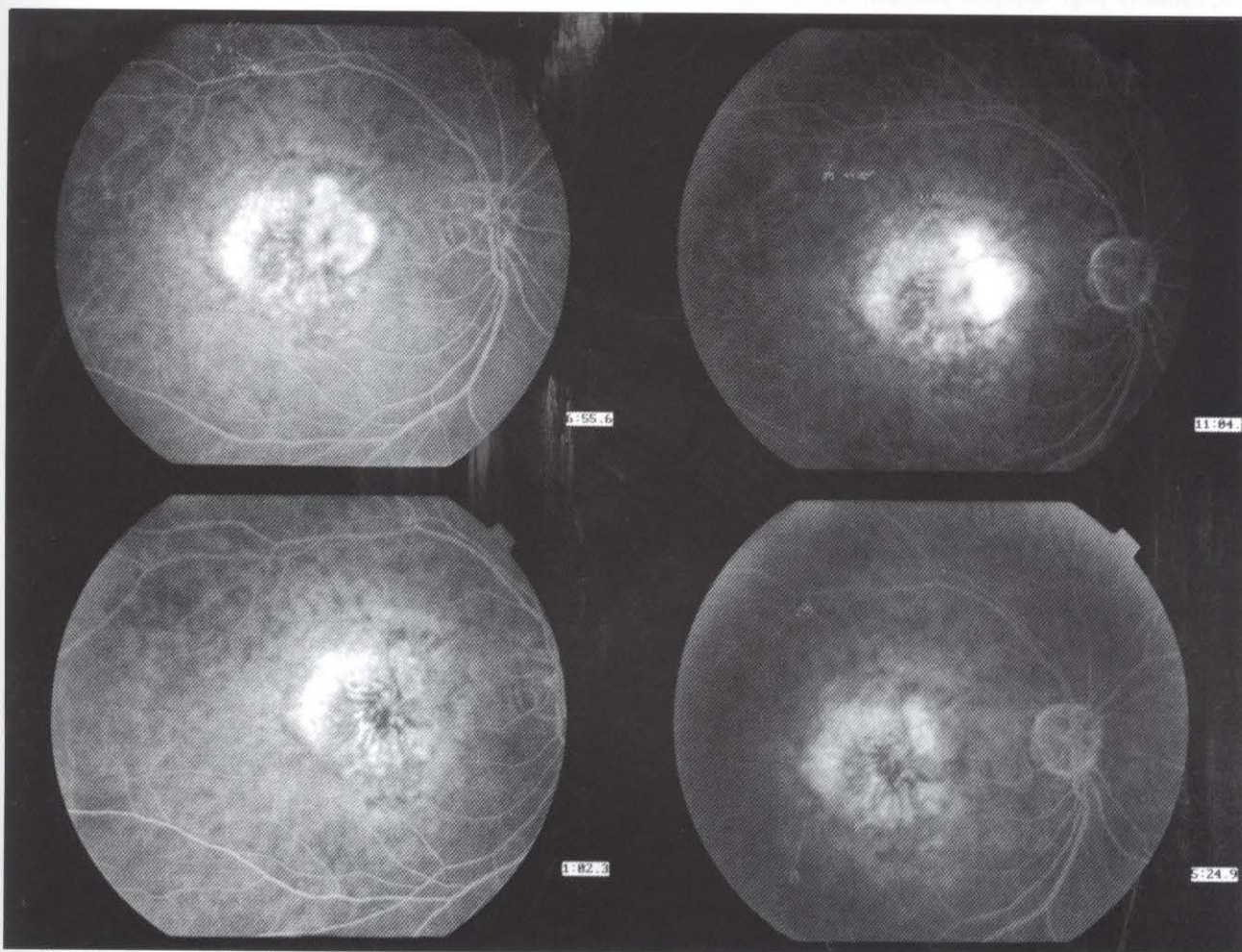


Fig. 1: Impressão fotográfica de Retinografia fluoresceínica, mostrando MNSR, com diminuição da exsudação e melhora da acuidade visual após a PDT.

Fotos superiores: Pré-tratamento: MNSR clássica, nas fases precoce e tardia.

Fotos inferiores: Pós-tratamento: Fases do exame fluoresceinográfico correspondentes às das fotos superiores, mostrando diminuição da área de exsudação. Esse paciente (Nº 20) cursou com melhora da acuidade visual de 20/800 para 20/60.

associado à DMRI.^{1-3,14} A fotocoagulação a laser é indicada para um grupo restrito de pacientes, especificamente os portadores de MNSR clássicas, de pequeno tamanho e com bordas bem definidas pela angiofluoresceinografia.^{4,14} A fotocoagulação a laser convencional de pulso curto provoca necrose térmica dos tecidos fotocoagulados.¹⁵ O tratamento na área subfoveal, portanto, determina uma baixa de acuidade visual imediata e irreversível.¹⁴ A energia liberada pelo laser, na PDT, é menor do que a liberada pela fotocoagulação a laser convencional. Enquanto nesta última ocorre um aumento de temperatura tissular de 40 a 60°C acima da temperatura normal do corpo, estima-se que, na PDT, o aumento térmico determinado no epitélio pigmentário da retina seja da ordem de 2°C.¹⁵ Esse aumento de calor gerado pelo laser na PDT não é suficiente para causar dano térmico à retina sobrejacente, preservando, dessa forma, os fotorreceptores.

Contrariamente à destruição térmica induzida pelo laser, o mecanismo de ação da PDT é fotoquímico.^{16,17} Acredita-se que o dano celular e tissular determinado por essa reação fotodinâmica envolva uma combinação de mecanismos celulares, vasculares e imunológicos.^{4,7-10} A PDT envolve a injeção de um contraste fotossensível que, ativado por uma fonte luminosa de comprimento de onda coincidente com o pico de absorção desse contraste, libera moléculas reativas de oxigênio - oxigênio no primeiro singlete - e ânion superóxido.^{4,16,17} Essas espécies reativas de oxigênio causam lesão endotelial pela peroxidação de ácidos graxos não saturados, proteínas e aminoácidos, substâncias estas importantes para a integridade da membrana celular das células endoteliais do lúmen vascular.^{18,19} A lesão endotelial estimula a ativação e a agregação plaquetárias, culminando na trombose vascular.^{7,16-19} O mecanismo de lesão das células endoteliais pode-se fazer por apoptose ou por necrose. O tipo de lesão é determinado tanto pelo tipo de corante utilizado quanto pelo tecido que está sendo tratado. Parece que no caso de fotossensibilizadores como a verteporfirina, o

dano vascular e a êstase do fluxo sangüíneo são os principais mecanismos determinantes da reação de oclusão fotodinâmica. Além desses mecanismos celulares e vasculares descritos, a liberação de mediadores imunológicos e a destruição de células inflamatórias podem ser outros mecanismos de ação auxiliares da PDT na destruição do tecido neovascular sub-retiniano.⁴

Preservando a retina sobrejacente, a terapia fotodinâmica oferece vantagens no tratamento das membranas neovasculares sub-retinianas, especialmente as subfoveais.

A PDT está indicada para MNSR predominantemente clássicas, não sendo, entretanto, efetiva para MNSR ocultas. Outras modalidades terapêuticas têm sido propostas para o tratamento dessas MNSR ocultas, e estudos pilotos com a termoterapia transpupilar apontam resultados promissores.²⁰⁻²²

Embora experimentalmente vários contrastes estejam sendo estudados para a PDT,²³⁻²⁵ apenas a verteporfirina foi estudada por meio de estudos multicêntricos e randomizados para o tratamento da MNSR.¹⁻³

Em 1999 foram publicados os primeiros resultados do estudo multicêntrico, envolvendo mais de 400 pacientes tratados com a PDT com verteporfirina e acompanhados durante um ano.² Esse estudo demonstrou que a verteporfirina é segura e bem tolerada pelos pacientes. Efeitos adversos, entretanto, foram relatados e incluíram distúrbios visuais transitórios (18%) tais como dor, edema, inflamação ou hemorragia no local da injeção (13%) e reações de fotossensibilidade transitória (3%). Baixa de acuidade visual acentuada na primeira semana após o tratamento foi observada em 1 a 4% dos pacientes.⁶ O uso da verteporfirina é contra-indicado em pacientes com história de porfiria e deve ser evitada em pacientes com disfunção hepática. No presente trabalho, apenas dois pacientes relataram desconforto na região lombar após a injeção do corante. Interessantemente, nenhum dos nossos pacientes apresentou qualquer dos efeitos adversos relatados acima.

Nesse estudo multicêntrico houve um benefício terapêutico estatisticamente significativo da PDT com verteporfirina, em pacientes portadores de MNSR subfoveais, predominantemente clássica, quando comparada com o placebo.¹ A acuidade visual dos pacientes tratados pela PDT com verteporfirina, ao final de três meses, foi significativamente melhor do que no grupo-controle. Aproximadamente 18% dos pacientes submetidos a tratamento obtiveram melhora da acuidade visual, comparado com 12% do grupo-controle. Nos pacientes tratados houve, também, menor perda de acuidade visual que no grupo-controle. Um ano após o tratamento, 16% dos pacientes tratados obtiveram melhora da acuidade visual em comparação com 6% dos pacientes do grupo-controle. Houve diminuição de acuidade visual em 61% dos pacientes tratados e em 75% dos pacientes do grupo-controle. A diminuição da acuidade visual também foi mais severa nos pacientes do grupo controle, com 23% dos pacientes perdendo seis ou mais linhas de acuidade visual ao final de um ano, enquanto, no grupo submetido a tratamento, apenas 14% perderam o mesmo número ou mais linhas nesse período de observação. Além disso, quando as características angiofluoresceinográficas de ambos os grupos foram analisadas, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa da exsudação nos pacientes do grupo submetido a tratamento. No presente trabalho, houve melhora da acuidade visual em cinco dos quatorze olhos (36%), com seguimento de três meses. Destes, três apresentaram uma melhora de seis linhas ou mais, e dois, melhora de uma a três linhas. A acuidade visual manteve-se nos valores pré-tratamento em seis olhos (43%) e em três olhos (21%) houve piora da acuidade visual de uma a quatro linhas.

A análise e comparação das características angiográficas da lesão antes e após o tratamento revelou progressão da exsudação em 36% e ausência de exsudação em 7% dos olhos tratados. A exsudação remanescente manteve-se em 50% ou mais da área inicial em 43% e foi menor do que 50% da área inicial da lesão em 14%.

Embora nosso acompanhamento tenha sido feito em um período de tempo curto, já foi demonstrado, em publicação recente, que os efeitos benéficos da terapia fotodinâmica em MNSR secundária à DMRI se mantêm, também, após dois anos de acompanhamento.³ Deve-se ressaltar, no entanto, que a PDT não é uma terapêutica definitiva, podendo ser necessárias aplicações adicionais. No primeiro ano de acompanhamento após a PDT, a média de tratamento por paciente do estudo multicêntrico (TAP) foi de 3,4.¹ O índice de retratamento, neste mesmo estudo, diminuiu no segundo ano de acompanhamento, caindo para 2,2 tratamentos por paciente.³ Três meses após a PDT, o TAP aponta 91% de retratamento.¹ No presente estudo, três meses após a instituição da terapêutica, 43% dos olhos tratados necessitaram de retratamento.

PEYMAN et al. (2000) demonstraram, em um estudo experimental em coelhos, que a pigmentação do *fundus* pode interferir nos resultados da terapia fotodinâmica. É possível, assim, que a realização desse tratamento em diferentes amostras raciais possa apresentar resultados diferentes, mesmo sendo utilizados os mesmos parâmetros e o mesmo fotossensibilizador.²⁶

Embora a pequena amostra analisada neste estudo não permita uma comparação destes resultados com os do estudo multicêntrico, esses resultados preliminares mostram que a nossa população, com características raciais diferentes da analisada pelo estudo multicêntrico, também pode ser beneficiada por essa terapêutica. Deve-se ressaltar, entretanto, que todos os pacientes deste estudo eram leucodérmicos e, conseqüentemente, não são representativos do padrão racial brasileiro. Acreditamos, dessa forma, que estudos adicionais envolvendo um maior número de pacientes e com um maior tempo de seguimento se fazem necessários para a nossa população.

Os resultados do presente trabalho concordam com os dados da literatura, e mostram que o risco de complicações dessa

terapêutica é baixo, e que a PDT pode reduzir o risco de acentuada perda de visão em pacientes com membrana neovascular sub-retiniana predominantemente clássica, associada à Degeneração Macular Relacionada à Idade.

Endereço para correspondência:

Prof. Márcio Nehemy
Rua dos Otoni, 882 - 13º andar
Belo Horizonte - MG - CEP: 30150-270

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1329-45.
2. Miller, J. W.; Schmidt-Erfurth, U.; Sickenberg, M. et al. - Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1161-73.
3. Bressler, N. M. - Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. Arch Ophthalmol 2001; 119: 198-207.
4. Schmidt-Erfurth, U.; Hasan, T. - Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 2000; 45: 195-214.
5. Bressler, N. M. - Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trial (TAP) report 2. Arch Ophthalmol 2001; 119(2): 198-207.
6. American Academy of Ophthalmology - Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration. Ophthalmology 2000; 107: 2314-7.
7. Henderson, B. W.; Bellnier, D. A. - How does photodynamic therapy work? Photochem Photobiol 1992; 55: 145-57.
8. Finger, V. H. - Vascular effects of photodynamic therapy. J Clin Laser Med Surg 1996; 14: 323-8.
9. Gomer, C. J. - Photodynamic therapy in the treatment of malignancies. Semin Hematol 1989; 26: 27-34.
10. Roberts, W. G.; Hasan, T. - Role of neovasculature and vascular permeability on the tumor retention of photodynamic agents. Cancer Res 1992; 52: 924-30.
11. Bressler, N. M.; Bressler, S. B.; Fine, S. L. - Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1988; 32: 375-413.
12. Klein, R.; Klein, B. E.; Linton, K. L. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992; 99: 933-43.
13. Vingerling, J. R.; Dielemans, I.; Hofman, A. et al. - The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. Ophthalmology 1995; 102: 205-10.
14. Macular Photocoagulation Study Group - Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1220-31.
15. Mainster, M. A.; Reichel, E. - Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. Ophthalmic Surg Lasers 2000; 31: 359-73.
16. Pooler, J. P.; Valenzano, D. P. - The role of singlet oxygen in photooxidation of excitable cell membranes. Photochem Photobiol 1979; 30: 581-4.
17. Pooler, J. P.; Valenzano, D. P. - Dye-sensitized photodynamic inactivation of cells. Med Phys 1981; 8: 614-28.
18. Passos, E. - Uso do fator tecidual ativador de plaminogênio intravítreo em obstrução venosa retiniana experimental em coelhos. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG, 1999. 128p. (Tese, Doutorado em Medicina, área de Oftalmologia).
19. Passos, E.; Nehemy, M. B.; Bambirra, E. A. - Achados ultramicroscópicos e fluoresceinográficos da obstrução venosa experimental pelo método da fototrombose. Rev Bras Oftalmol 2000; 59: 216-24.
20. Reichel, E.; Berrocal, A. M.; Ip, M.; et al. - Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 1999; 106: 1908-14.
21. Nehemy, M.; Campos, C.; Rodrigues, R. P. et al. - Termoterapia transpupilar para o tratamento de membrana neovascular sub-retiniana oculta secundária à degeneração macular relacionada à idade. Rev Bras Oftalmol. No prelo.

22. Nehemy, M.; Passos, E.; Campos, C.; et al. - Indocianina verde como adjuvante da termoterapia transpupilar em membrana neovascular sub-retiniana secundária à degeneração macular relacionada à idade. *Rev Bras Oftalmol*. No prelo.
23. Kazi, A. A.; Peyman, G. A.; Unal, M.; et al. - Threshold power levels for NPe6 photodynamic therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31: 136-42.
24. Peyman, G. A.; Moshfeghi, D. M.; Moshfeghi, A.; et al. - Photodynamic therapy for choriocapillaris using Tin Ethyl Etiopurpurin (SnET2). *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 409-17.
25. Obana, A.; Gohto, Y.; Kanai, M.; et al. - Selective photodynamic effects of the new photosensitizer ATX-S10(Na) on choroidal neovascularization in monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 650-8.
26. Peyman, G. A.; Kazi, A. A.; Unal, M.; Khoobehi, B.; et al. - Problems with and pitfalls of photodynamic therapy. *Ophthalmology* 2000; 107: 29-35.

Reprodutibilidade e perfil da minicurva da pressão intra-ocular em um hospital universitário

Mário César Araujo*, Maria Elisa Katayama**, Mara Fontes***, Riuitiro Yamane****

RESUMO

Objetivos: Verificar a reprodutibilidade da minicurva da pressão intra-ocular entre dois examinadores diferentes, assim como estudar o perfil desse exame dentro de um Hospital Universitário.

Local: Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Método: Estudo prospectivo de 95 olhos de 48 pacientes com indicação para o exame de minicurva da pressão intra-ocular. Dois examinadores (A e B) realizaram a tonometria de aplanção de Goldmann de cada paciente e a reprodutibilidade do exame foi avaliada através do cálculo do Coeficiente de Reprodutibilidade, definido pela British Standard Institution. O perfil do exame foi avaliado pelo estudo das indicações do exame, horário médio das medidas, aderência, comportamento da curva e distribuição percentual dos valores mais altos da curva.

Resultados: O coeficiente de reprodutibilidade do exame entre dois examinadores foi altamente significativo: 96,4%. As indicações do exame compreenderam: terapêutica - 68,42%, diagnóstica - 23,15%, com medicação suspensa - 4,12%, indeterminada - 4,12%. O horário médio da 1ª, 2ª, 3ª e 4ª medida foi respectivamente às 8:55, 10:45, 13:00 e 15:30 horas, sendo a duração média do exame de 6:34 horas. O comportamento da curva obedeceu a um padrão descendente ao longo do dia. A aderência ao exame foi de 77%. Cinquenta e quatro por cento das medidas mais altas da minicurva foram encontradas na 1ª medida, 19% na 2ª, 14% na 3ª e 13% na 4ª.

Conclusão: O exame da minicurva da pressão intra-ocular mostrou-se reprodutível entre dois examinadores diferentes dentro de uma rotina de um Hospital Universitário. Apesar de não terem sido achadas publicações sobre esse tipo de exame, ele tem sido bastante utilizado na prática oftalmológica em diversos serviços, visando a melhor avaliação do paciente com glaucoma ou hipertensão ocular. Se feito de uma forma lógica e racional, pode constituir importante auxílio para o oftalmologista, não esquecendo da importância de exaustiva explicação para os pacientes sobre o procedimento (importância, duração etc) evitando, assim, a não aderência ao exame.

*Residente do 1º ano do Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ.

**Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ.

***Médica do Setor de Glaucoma do Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ.

****Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ.

Recebido para publicação em 12/03/01.

ABSTRACT

Reproducibility and characteristics of intraocular pressure phasing in an university hospital

Purpose: To verify the reproducibility of intraocular pressure phasing done by two different examiners and also to study the characteristics of this exam in an university hospital.

Place: Pedro Ernesto University Hospital.

Methods: A prospective study of 95 eyes out of 48 patients who have had the intraocular pressure phasing test indicated. Two examiners (A and B) realized Goldmann applanation tonometry in each patient and the reproducibility was calculated using the Reproducibility Coefficient defined by the British Standard Institution. Indications, schedules, adherence, curve format and the peak values of the curve were studied to determine the characteristics of the exam.

Results: The Reproducibility Coefficient was highly significant: 96,4%. The Major indication of the exam was Therapeutics (68,42%). The median time of the exam was 6 hours and 34 minutes. The curve format was descendent, similar to other described results. Adherence was 77%. The peak value was found at the first measurement in 54% of the patients.

Conclusions: This exam showed a good reproducibility when done by two different examiners. There is a lack of publications about this issue, although this is an exam that is frequently realized at different institutions. It can be very useful to help ophthalmologists in glaucoma management.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O exame da medida da pressão intra-ocular (Po) constitui-se numa importante arma propedêutica para avaliação do glaucoma. Vários trabalhos demonstram a variação diária da Po, tanto de pacientes glaucomatosos quanto normais (SUSANNA Jr. et al., 1980)¹. Devido a este fato, muitos serviços adotam a curva diária de pressão intra-ocular, onde o paciente fica internado por 24 horas e sucessivas medidas da Po são feitas ao longo do dia, para uma melhor avaliação (CALIXTO, 1967)². No Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) é realizada a curva diária de pressão intra-ocular simplificada (minicurva): quatro medidas são realizadas em regime ambulatorial evitando, assim, a internação do paciente e diminuindo os custos do exame.

Os objetivos deste estudo são: 1 - verificar a reprodutibilidade do exame da minicurva da Po

feito por examinadores diferentes devido ao fato de ser o exame realizado dentro da rotina do ambulatório geral, onde não é possível dispor de um único examinador para tal; 2 - analisar o perfil do exame de minicurva da Po quanto às indicações, os horários em que as medidas são realizadas, o comportamento da variação tensional, a aderência ao exame e os maiores valores da curva.

MATERIAIS E MÉTODOS

Durante o período de abril a junho de 2000 foram examinados, prospectivamente, 95 olhos de 48 pacientes no ambulatório de oftalmologia do HUPE-UERJ. Os pacientes eram informados que permaneceriam um longo tempo no hospital, devendo chegar às 7:40 horas da manhã e que só seriam definitivamente liberados no final da tarde, provavelmente às 16:00. Durante esse período eram realizadas quatro medidas da Po (medidas 1, 2, 3 e 4) e

entre cada medição os pacientes eram autorizados a sair próximo do hospital com atenção para não perder o horário das medições e evitar qualquer tipo de exercício para não alterar a Po (STAMPER et al. 1994)³. As medições foram realizadas com um tonômetro de aplanção de Goldmann acoplado à uma lâmpada de fenda Topcon OS 60 A, após instilação de uma gota do anestésico cloridrato de proximetacaína e 1 gota de fluoresceína a 2%. Todas as medições foram realizadas na mesma lâmpada e com o mesmo tonômetro.

Para avaliar a reprodutibilidade do exame, foram analisados 43 olhos de 27 pacientes que tiveram o exame de minicurva indicado pelo seu médico. Foram excluídos desse estudo pacientes com alterações corneanas que dificultassem a tonometria (ceratocone, leucomas), cirurgias recentes e pacientes pouco cooperativos ao exame. Em cada horário estabelecido para as quatro medidas, cada olho era submetido à tonometria duas vezes, uma por cada examinador imediatamente um após o outro, sem que o paciente mudasse de posição na Lâmpada de Fenda. A ordem de aferição era alternada: nas medições 1 e 3 o examinador A fazia a tonometria primeiro e nas medições 2 e 4 o examinador B fazia primeiro. Isso para compensar a variação normal que pode existir entre duas medidas subseqüentes. Os examinadores não tinham conhecimento dos valores encontrados pelo outro, para não influenciar no resultado.

Método Estatístico - Com o intuito de analisar a reprodutibilidade do exame, utilizou-se a definição Coeficiente de Reprodutibilidade (CR) adotado pela British Standard Institution, na qual um método de exame é considerado reprodutível (dois examinadores diferentes obtêm resultados semelhantes) quando 95% (CR) das diferenças entre os resultados do examinador A e do examinador B é menor do que dois desvios padrões (BLAND & ALTMAN, 1987)⁴.

Exemplo: se o Desvio Padrão das diferenças entre cada medida desses examinadores for 1mmHg, esperamos para esse exame ter sido reprodutível que em 100 tonometrias realizadas

por eles, apenas 5 tenham tido uma diferença maior que 2mmHg (2 vezes o DP) achando, assim, um CR $\geq$ 95%.

A segunda parte do estudo compreende a totalidade dos pacientes (95 olhos de 45 pacientes) com indicação do exame de minicurva, não havendo nenhuma exclusão. A mesma técnica e aparelhagem descritas acima foram utilizadas para o exame. Foram estudadas indicações do exame, horários das medidas, comportamento da curva tensional, aderência ao exame e picos de pressão.

As indicações do exame foram identificadas através do pedido do médico requisitante ou através do prontuário e foram classificadas em 4 grupos distintos: Grupo 0 - Indeterminada (quando o médico não expressava claramente a indicação no pedido e não era encontrada nenhuma referência ao exame no prontuário), Grupo 1 - Terapêutica (pacientes com diagnóstico de glaucoma em uso de medicação no momento do exame), Grupo 2 - Diagnóstica (pacientes com suspeita clínica de glaucoma sem nunca ter feito uso de medicação antiglaucomatosa) e Grupo 3 - Medicação suspensa (Paciente em uso de medicação antiglaucomatosa que suspende a medicação para realizar o exame). No grupo 3 o tempo de interrupção da medicação variava de acordo com a orientação do médico requisitante.

Cada horário de medida foi anotado para o cálculo do horário médio de cada uma das quatro medidas. Observou-se o tempo médio de exame, ou seja, o tempo médio que os pacientes ficavam no serviço (intervalo médio entre a primeira e a última medida).

Avaliou-se, também, o comportamento da curva tensional ao longo do período de tempo estudado através do cálculo da média das medidas 1, 2, 3 e 4 e construção de uma curva com esses resultados.

A aderência ao exame foi avaliada através do cálculo da porcentagem de pacientes que realizaram as quatro medidas.

Os valores da Po mais altos foram distribuídos percentualmente entre as medidas 1, 2, 3 e 4.

RESULTADOS

Parte 1

A idade média dos pacientes estudados foi de 60,3 $\pm$ 10,2 anos, sendo 52% do sexo masculino e 48% do feminino.

O Coeficiente de Reprodutibilidade (CR) encontrado foi de 96,4% considerando-se o total de 141 medidas totais. Se calcularmos esse coeficiente só em relação a medida 1 encontramos o valor de 93,2%, em relação a medida 2 – 95,4%, em relação a medida 3 – 95,4% e em relação a medida 4 – 92%. O número de medidas 4 foi menor do que as outras devido às faltas nesse horário.

Parte 2

A idade média dos pacientes foi de 61,4 $\pm$ 12 anos, 60% dos pacientes eram do sexo feminino e 40% do masculino.

Indicações: A principal indicação do exame foi terapêutica (68,42%), seguida da diagnóstica com 23,15% (gráfico I).

Horário: Quatro medidas da Po eram realizadas para o exame da minicurva ao longo do dia. A primeira aferição teve o horário médio de 8,9 horas (8 horas e 55 min) $\pm$ 0,53 horas (31 min). A segunda aferição teve o horário médio de 10,75 (10 horas e 45 min.) $\pm$ 0,63 (37 min). A terceira de 12,97 (13 horas) $\pm$ 0,87 (52 min). A quarta de 15,54 (15 horas e 30 min.) $\pm$ 1,18 (1 hora e 11 min). (Gráfico II).

A duração média do exame foi de 6,6 horas (6 horas e 34 min) $\pm$ 0,75 horas (45 min).

O estudo descritivo dos horários das medições 1, 2, 3 e 4 encontra-se detalhado na tabela I.

Comportamento da curva: A média de todas as medidas 1, de todas as medidas 2, de todas medidas 3 e todas medidas 4 foram calculadas, assim como suas variações estatísticas (Tabela II). A média das medidas 1 foi 18,1 $\pm$ 4,4mmHg, das medidas 2 foi 17 $\pm$ 4,4mmHg, das medidas 3 foi 16,4 $\pm$ 4mmHg, das medidas 4 foi 16,5 $\pm$ 5mmHg.

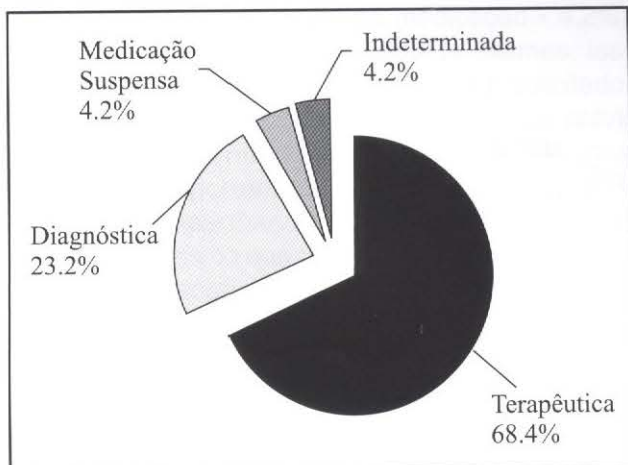


Gráfico I: Distribuição das indicações do exame de minicurva da pressão intra-ocular no HUPE-UERJ, demonstrando o percentual de cada um dos quatro grupos de indicações.

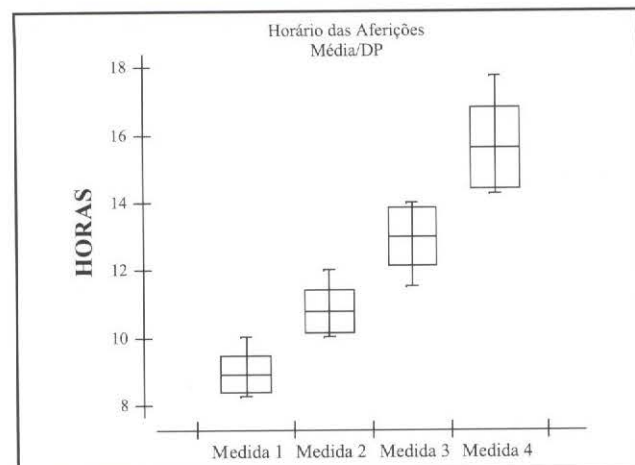


Gráfico II: Distribuição dos valores médios e DP dos horários em que foram realizadas as medidas.

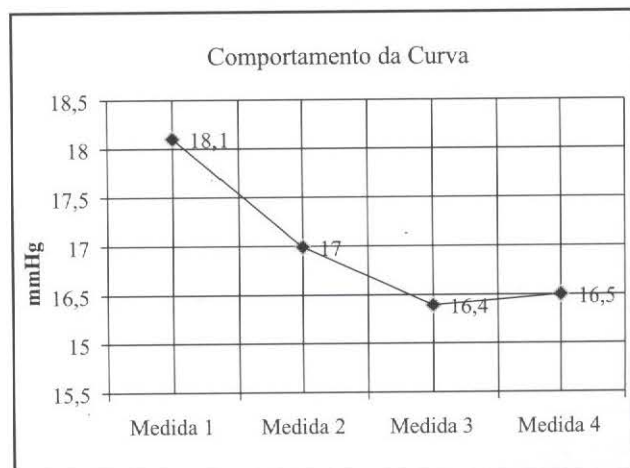


Gráfico III: Comportamento da curva média de pressão intra-ocular ao longo dos horários estudados.

Tabela I

Descrição estatística dos horários de medição

MEDIDA	1	2	3	4
Nº de olhos	95	95	95	73
Horário mais cedo	8.25	10	11.5	14.25
Horário mais tarde	10	12	14	17.75
Amplitude Total	1.75	2	2.5	3.5
Média Aritmética	8.9053	10.7579	12.9737	15.5469
Variância	0.2808	0.3995	0.7666	1.4065
Desvio Padrão	0.5299	0.6321	0.8755	1.186
Erro Padrão	0.0544	0.0649	0.0898	0.1482
Coeficiente de Variação	5.95%	5.88%	6.75%	7.63%

Todos os valores acima são dados em horas decimais. Ex.: 10,5 = 10 horas e 30 minutos.

Tabela II

Cálculo das médias encontradas em cada uma das quatro medidas com suas variações estatísticas

MEDIDA	1	2	3	4
Nº de olhos	95	95	95	73
Po mínimo	10	9	8	9
Po máximo	34	34	25	32
Amplitude Total	24	25	17	23
Média Aritmética	18.0947	17.0105	16.3579	16.5156
Variância	19.3633	19.3935	16.3599	25.5236
Desvio Padrão	4.4004	4.4038	4.0447	5.0521
Erro Padrão	0.4515	0.4518	0.415	0.6315
Coeficiente de Variação	24.32%	25.89%	24.73%	30.59%

Todos os valores acima são dados em mmHg.

Foi construído, também, um gráfico do comportamento da curva em relação às médias obtidas em cada medida separadamente (Gráfico III).

Ao calcular a distribuição percentual entre as 4 medidas na qual ocorria o valor mais elevado da Po durante o exame, encontrou-se 54% dos

maiores valores da curva na primeira aferição, 19% na segunda, 14% na terceira e 13% na quarta (Gráfico IV).

Aderência: 77% dos pacientes completaram as 4 medidas, sendo que 100% dos casos do abandono ocorreram devido a não aferição da medida 4.

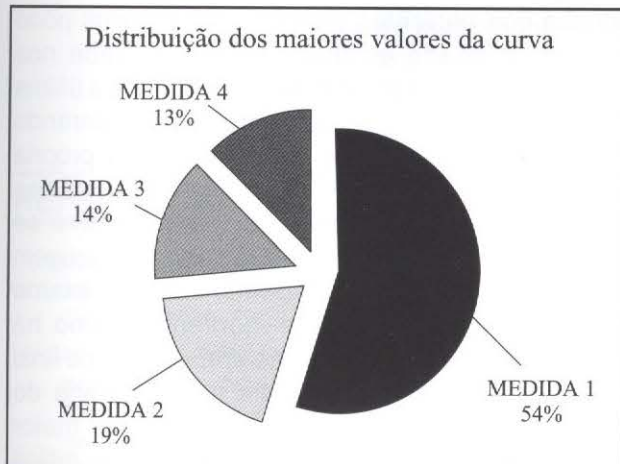


Gráfico IV: Distribuição percentual dos mais altos valores encontrados no exame avaliando-se cada medida separadamente – “Picos de pressão”.

CONCLUSÃO

Quando analisamos o Coeficiente de Reprodutibilidade geral (comparação entre as 141 aferições do primeiro examinador e as 141 do segundo examinador), o resultado é muito significativo (96,4%) sendo superior ao valor considerado satisfatório (95%) pela British Standard Institution. Analisando separadamente cada uma das 4 aferições encontramos valores menores do que esse CR geral. Isso talvez possa ser explicado pelo fato de que, quando analisamos as medidas separadamente, não é possível eliminar o viés da variação da pressão após tonometrias consecutivas. Logo, a segunda aferição já sofre uma variação independente da mudança do examinador. Quando incluímos todas as aferições para o cálculo do CR, possivelmente eliminamos esse viés ao alternar a cada medida a ordem dos examinadores: nas medidas 1 e 3 o examinador A fazia o exame em primeiro lugar, não estando sujeito às alterações de uma tonometria prévia e nas medidas 2 e 4 o mesmo fato ocorria com o examinador B. O CR de 92% encontrado, quando analisada somente a medida 4, possivelmente se explica pelo fato de um número amostral menor do que o das outras medidas, o que é importante para o cálculo do CR.

Na segunda parte do estudo encontramos um resultado interessante: 68,4% das indicações foram terapêuticas, e se somadas à indicação 2

(exame com a suspensão da medicação - 4,2%), atinge o valor de 72,6% do total de exames. Isso reflete que quase $\frac{3}{4}$ dos exames foram solicitados quando o paciente já tinha um diagnóstico prévio de glaucoma, sendo então o exame de minicurva muito mais importante no serviço do HUPE-UERJ para o acompanhamento clínico dos pacientes glaucomatosos do que para auxílio diagnóstico, que representou apenas 23,1% das indicações. Como os pacientes eram provenientes de dois setores diferentes, sendo a maioria do setor de Glaucoma do HUPE-UERJ (58% comparado com 42% do ambulatorio geral), essas indicações poderiam estar influenciadas pelo tipo de paciente que é atendido em cada setor. Um setor específico de glaucoma visa mais o tratamento e o acompanhamento de casos mais complicados, cirúrgicos ou com diagnóstico suspeito, enquanto um ambulatorio geral é a porta de entrada dos pacientes, tendo um perfil diagnóstico muito maior. Porém, os dois setores dispõem da mesma liberdade para solicitar o exame, não sendo provável esse fato por si só explicar essa diferença tão grande entre as indicações. É possível, então, que a minicurva tenha um valor maior para os oftalmologistas em acompanhar o tratamento de seus pacientes do que para o diagnóstico, reforçando a tendência atual de que a Po não se mostre tão importante isoladamente para o diagnóstico, sendo hoje considerada como principal fator de risco para o glaucoma e não como diagnóstico de glaucoma como antigamente. Porém, ainda é o ponto chave para o tratamento da maioria dos tipos de glaucoma (WILENSKY et al., 1993; STAMPLER et al., 1994)^{5,3}.

O valor de 4,2% de indicações indeterminadas é muito alto, refletindo que ou os médicos indicaram o exame erroneamente ou que está havendo uma falha no preenchimento da requisição do exame e do prontuário do paciente.

A hora média de cada medida mostrou um DP e uma variância grandes, demonstrando a dificuldade operacional do exame ser realizado num ambulatorio geral onde a cada momento um médico tem que ser deslocado da sua atividade habitual, a consulta, para realização da tonometria, não podendo ele interromper um exame para cumprir o horário pré-estabelecido para a medida. Porém, é importante ressaltar que não há como definir qual seria o horário ideal para

cada medida, pois a variação da Po ao longo do dia não é regular, inclusive não sendo reprodutível o exame no mesmo paciente quando feito em dias diferentes, consecutivos (SUSANNA et al., 1979)⁶ ou alternados (TAKAHASHI et al., 1979)⁷. Portanto, esse fato não compromete o exame, apesar de ser um incômodo para o paciente. O horário médio de permanência no hospital para o exame foi de 6 horas e 34 minutos, o que corresponde a um longo tempo de espera, porém, que pode ser amenizado a partir do momento em que os pacientes são autorizados a sair da sala de espera para lancha, almoçar, passear nas redondezas ou qualquer outra coisa que não interfira com o exame de maneira significativa. Com isso ainda há uma simulação mais real do que cotidianamente ocorre com a Po desses pacientes do que quando eles estão internados em repouso no leito.

A variação da minicurva com valores matinais mais elevados foi compatível com a encontrada em outros trabalhos (SUSANNA et al., 1980, STAMPLER et al., 1994, WILENSKY et al., 1993, DUKE-ELDER, 1968)^{1,3,5,8}. Os valores mais elevados do exame foram encontrados na seguinte proporção: medida 1 - 54% das vezes, medida 2 - 19%, medida 3 - 14% e medida 4 - 13%. Com essa distribuição podemos verificar que não basta apenas uma aferição realizada de manhã cedo, método defendido por aqueles que dizem ser apenas a medida da manhã importante. Assim, em quase 50% das vezes, a pressão mais alta do dia seria ignorada. Alguns autores defendem a realização do exame apenas durante o período da manhã, entre 8:00 e 12:00, onde aproximadamente 80% dos picos de pressão seriam detectados, fato esse que não concorda com os resultados expostos. O que também deve ser considerado é que o tipo do traçado da curva em si não tem muito valor para as decisões clínicas, pois se ela é ascendente, descendente ou paralela, não tem valor isoladamente. Vale sim é para aumentar a chance de descobrir uma Po acima do normal que poderia estar causando danos às fibras nervosas ou denunciar um mau controle da Po ou mau uso dos colírios.

Vinte e três por cento dos pacientes não realizaram as 4 medidas, sendo que todos esses pacientes deixaram de realizar a medida 4. Vários fatores podem estar contribuindo para essa não

adesão dos pacientes ao exame. Um deles pode estar relacionado ao fato da irregularidade nos horários, o que faz o paciente acreditar que a última medida também será fora de hora, não tolerando mais a espera. Um outro fator inerente à própria rotina do ambulatório é quando em várias ocasiões os médicos escalados para o exame se encontram atarefados, com pacientes que exigem mais cuidados e que não podem ter seu exame clínico interrompido nesse momento. Como há menos médicos disponíveis no ambulatório no final da tarde (por força da própria grade horária do HUPE), é nessa medida 4 que ocorre a maior dificuldade para o exame, sendo mais difícil deslocar um médico para sua realização. Essa dificuldade para a medida 4 é exemplificada, também, pelo grande DP dessas medidas, +- 1 hora e 18 min.

Não foi encontrada, pelos autores desse trabalho, nenhuma referência nacional ou internacional sobre o exame da minicurva ou algo similar. Porém, o exame da minicurva da Po tem sido utilizado de rotina há bastante tempo no HUPE, assim como em vários outros serviços importantes, sendo bastante útil no acompanhamento e diagnóstico dos pacientes com glaucoma.

De uma forma geral, mesmo com todas as dificuldades apresentadas em realizar o exame da minicurva dentro da rotina do ambulatório geral, podemos aceitar que o exame de minicurva possa ser realizado por examinadores diferentes ao longo do dia sem que altere o resultado do exame. Isso é de extrema importância para viabilizar esse tipo de exame, principalmente em serviços com grande demanda de pacientes com glaucoma e que não dispõem de uma pessoa que possa ficar exclusivamente responsável pelo exame. Dessa forma, adaptando o exame de minicurva dentro da rotina ambulatorial, esse pode ser solicitado com frequência pelos oftalmologistas, que terão uma avaliação da Po de seus pacientes muito melhor do que através de uma única medida da Po e sem tantos empecilhos relacionados à medida da Po ao longo das 24 horas. O que é preciso é tentar ser mais rígido em relação aos horários, nem tanto devido à validade do exame, mas sim pela aderência ao mesmo, pois a falta de previsibilidade pode fazer com que os pacientes desistam de esperar, principalmente pela última medida.

Endereço para correspondência:

Dr. Mário César Moreira de Araujo
Rua Bom Pastor, 64/901 - Tijuca
Rio de Janeiro - RJ - CEP: 20521-060

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Susanna Jr., R.; Sunaga, A. H.; Graziano, R. M. - Curva tensional diária em indivíduos normais. Rev. Bras. Oftalmol. 1980; 39(3): 91.
2. Calixto, N. S. - Pressão intra-ocular, curva diária de pressão intra-ocular, rigidez parietal e coeficiente tonográfico. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG, 1967 51p. Tese de Livre Docência, 1967.
3. Robert, L.; Stamper, Suketu S. Sanghvi - Intraocular Pressure: Measurement, Regulation, and Flow Relationships. In: Duane, Foundation Volume 2 Chapter 7. 1994.
4. Bland, J. M.; Altman, D. G. - Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. The Lancet: 1987; 8: 307.
5. Wilensky, J. T.; Gieser, D. K.; Dietsche, M. L.; Mori, M. T.; Zeimer, R. - Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. Ophthalmology 1993; 100: 940.
6. Susanna Jr., R.; Takahashi, W. Y.; Betinjane, A. J. - Reproducibilidade da curva tensional diária em dias consecutivos. Arq. Bras. Oftalmol., 1979; 42: 275.
7. Takahashi, W. Y.; Susanna Jr., R.; Betinjane, A. J. - Reproducibilidade da curva tensional diária em dias não consecutivos. Arq. Bras. Oftalmol., 1979; 42: 277.
8. Duke-Elder, S. - The physiology of the eye and vision. System of ophthalmology, vol 4. London, Henry Kimpton, 1960.

Correlação entre os picos pressóricos da curva tensional diária e do teste de sobrecarga hídrica

Estudo em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto em uso de timolol e dorzolamida

Felipe Andrade Medeiros*, Cristiane Almeida Leite*, Remo Susanna Jr.**

RESUMO

Objetivo: Avaliar a correlação entre o pico de pressão intra-ocular (PIO) obtido durante a curva tensional diária (CTD) e o pico pressórico do teste de sobrecarga hídrica (TSH) em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) em tratamento com timolol e dorzolamida.

Local: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Métodos: Treze pacientes (24 olhos) com GPAA, em uso de Timolol 12/12h e Dorzolamida 12/12h, foram submetidos a CTD (6h-20h) seguida pelo TSH. Foi avaliada a correlação entre os picos pressóricos dos dois testes.

Resultados: Houve correlação estatisticamente significativa ($p = 0,0003$) entre os picos pressóricos da CTD e do TSH. A média $\pm$ desvio-padrão da diferença entre os picos foi de $0,25 \pm 4,00$ mmHg, e não diferiu significativamente da média ideal de zero.

Conclusão: Há correlação significativa entre os picos pressóricos obtidos na curva tensional diária e no teste de sobrecarga hídrica, o que pode ser valioso no acompanhamento de alguns pacientes com glaucoma.

*Médicos residentes do Departamento de Oftalmologia do HCFMUSP.

**Livre-Docente, Chefe do Serviço de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia do HCFMUSP.

Recebido para publicação em 17/04/01.

ABSTRACT

Correlation between intraocular pressure peaks in the diurnal tension curve and in the water-drinking provocative test.

A study in primary open-angle glaucoma patients using timolol and dorzolamide

Purpose: To determine if the water-drinking provocative test is of value in predicting the peak of intraocular pressure (IOP) of a diurnal tension curve in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) using timolol and dorzolamide.

Methods: Thirteen patients (24 eyes) with POAG, currently using timolol and dorzolamide, were submitted to a diurnal tension curve (6h-20h) followed by a water-drinking test. We evaluated the peak of IOP in both tests.

Results: There was a statistically significant correlation between the peak diurnal tension and the tension provoked by a water-drinking test ($p=0.003$). The difference between the two peaks was $0.25 \pm 4.00\text{mmHg}$, which did not differ significantly from zero.

Conclusion: There is a significant correlation between the maximal IOP in the diurnal tension curve and that of a water-drinking test. This may be important in selected glaucoma patients.

INTRODUÇÃO

Desde o início do século sabe-se que a pressão intra-ocular (PIO) de um indivíduo pode apresentar variações ao longo do dia¹, fato que levou diversos investigadores a tentar correlacionar o comportamento da PIO com o dano glaucomatoso.^{2,3} A observação de que picos pressóricos não detectados em medidas de rotina no consultório estariam associados à progressão de campo visual⁴, levou à grande valorização da curva tensional diária (CTD) no manuseio de pacientes com glaucoma. No entanto, sua realização na prática diária é considerada trabalhosa para o médico, e incômoda para o paciente.

O teste de sobrecarga hídrica (TSH) foi um teste muito utilizado no passado na tentativa de identificação de pacientes glaucomatosos.⁵ Contudo, sua baixa sensibilidade e especificidade levaram ao abandono deste teste como ferramenta diagnóstica na prática clínica atual.⁶ Miller⁷, em 1964, sugeriu que o pico de pressão obtido durante o teste de sobrecarga hídrica estaria relacionado à pressão máxima obtida numa curva tensional diária. Este fato, associado à fácil execução e resultados imediatos obtidos com o TSH, levaram a idéia da utilização deste teste como

substituto da CTD. Porém, a literatura não é clara quanto ao valor desta associação em pacientes com glaucoma mantidos sob tratamento medicamentoso, o que seria de grande valia no seguimento destes pacientes.

Assim, o objetivo deste estudo foi o de verificar a correlação entre o pico pressórico da curva tensional diária e o pico do teste de sobrecarga hídrica, em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto em uso de timolol e dorzolamida.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes foram recrutados do Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todos os pacientes apresentavam diagnóstico de glaucoma primário de ângulo aberto, em uso atual de maleato de timolol 0,5%, 12/12h, associado à dorzolamida, 12/12h.

Glaucoma primário de ângulo aberto foi definido como:

- Antecedente de PIO maior que 21mmHg em pelo menos um olho, antes do início do tratamento;

- Presença de defeitos glaucomatosos típicos de campo visual ou nervo óptico;
- Ângulo aberto e de aspecto normal à gonioscopia;
- Ausência de qualquer outra doença ocular relacionada ao aumento da pressão intra-ocular.

Foram excluídos do estudo pacientes submetidos a tratamento prévio com cirurgia filtrante ou trabeculoplastia a laser.

Os pacientes foram internados e submetidos à curva tensional diária, com primeira medida de PIO realizada às 6h, e medidas subseqüentes em intervalos de 3h. A última medida foi feita às 20h, a qual imediatamente se seguiu a realização do teste de sobrecarga hídrica. Este teste consistiu na ingestão de 1 litro de água, em temperatura ambiente, em período de até 5 minutos, seguido por 4 medidas de PIO em intervalos de 15 minutos. Não foi recomendado jejum antes do teste, tendo em vista as evidências na literatura de que isto não influencia o teste.⁸ Todas as medidas de PIO foram feitas com tonômetro de aplanção de Goldmann.

Para análise estatística foram utilizados os testes t de Student e correlação linear de Pearson.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 24 olhos de 13 pacientes. A média $\pm$ desvio-padrão (DP) dos picos pressóricos na curva tensional diária e teste de sobrecarga hídrica foram $20,8 \pm 3,81$ mmHg e $21,1 \pm 5,46$ mmHg, respectivamente (Gráfico I). Houve correlação estatisticamente significativa entre os valores dos picos de pressão (correlação linear de Pearson, $r = 0,68$, $p = 0,0003$). Quando um olho de cada paciente foi randomizado para análise estatística, a correlação se manteve (correlação linear de Pearson, $r = 0,71$, $p = 0,0061$).

Em outra abordagem calculamos a diferença entre o pico de PIO no teste de sobrecarga hídrica e o pico de pressão na CTD para cada paciente. A média destas diferenças foi comparada a uma média ideal de zero, que seria a esperada caso os picos de pressão não diferissem um do outro. Teste t de student com amostra única (*one-sample t test*) foi utilizado para comparação. A média $\pm$ DP da diferença entre os picos pressóricos foi $0,25 \pm 4,00$ mmHg com intervalo de confiança de 95% de

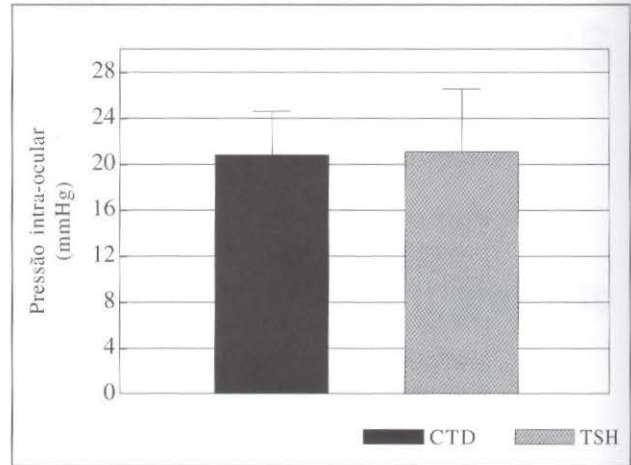


Gráfico I: Média e desvio-padrão dos picos de pressão intra-ocular obtidos na curva tensional diária (CTD) e no teste de sobrecarga hídrica (TSH).

-1,44 a 1,94mmHg. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias ($p = 0,7624$). Quando um olho de cada paciente foi randomizado para análise estatística, o resultado se manteve ($p = 0,8372$).

A seguir, analisamos o poder do teste de sobrecarga hídrica na detecção dos escapes de PIO caso os pacientes fossem submetidos a medidas de pressão isoladas em horários de rotina da prática clínica. Considerando PIO controlada para fins deste estudo como um valor menor ou igual a 21mmHg, caso os pacientes fossem submetidos apenas a uma medida pressórica às 9h, 8 olhos de 7 pacientes apresentariam PIO aparentemente controlada na medida deste horário e, contudo, teriam escapes (PIO > 21mmHg) detectados pela CTD. O teste de sobrecarga hídrica seria eficaz em mostrar a presença destes escapes (pico de PIO no TSH > 21mmHg) nos 8 olhos (100%). Caso o horário de medida fosse às 12h, 7 olhos de 5 pacientes apresentariam PIO aparentemente controlada, mas com picos detectados na CTD. Nestes pacientes, em 6 dos 7 olhos (85%) o TSH seria eficaz em mostrar a existência de PIO > 21mmHg. Considerando apenas uma medida isolada de pressão às 15h, esta mesma análise mostraria poder de detecção de 85%. Considerando as medidas realizadas no mesmo dia nos 3 horários citados, em 4 olhos picos de pressão maiores que 21mmHg não seriam detectados. O TSH seria eficaz em mostrar a presença destes picos nos 4 olhos (100%).

Considerando os pacientes com PIO controlada ($\leq 21\text{mmHg}$) em todas as medidas da curva tensional diária, o teste de sobrecarga hídrica só sugeriria PIO não controlada (pico de PIO no TSH $> 21\text{mmHg}$) em apenas 1 de 13 olhos (7,7%).

DISCUSSÃO

O benefício da redução da pressão intra-ocular no tratamento do glaucoma foi bem estabelecido por diversos estudos. Contudo, um número substancial de pacientes continua a apresentar progressão da doença apesar de pressões aparentemente controladas. Isto poderia ocorrer por causa de uma falha na detecção de picos de pressão intra-ocular em medidas de rotina feitas no consultório. A importância das variações de PIO foi estabelecida por Drance⁹, que mostrou que aproximadamente um terço dos pacientes com PIO aparentemente satisfatória em medidas de rotina na realidade apresentavam picos de pressão em medidas feitas ao longo das 24h do dia.

Zeimer *et al.*⁴, por sua vez, estudaram o efeito dos picos de PIO na progressão de defeitos de campo visual no glaucoma. Estes autores encontraram que 29% dos pacientes com perda progressiva de campo apresentavam picos pressóricos, comparado com 5% dos pacientes com campos estáveis. Outros autores também relacionaram a presença de picos de pressão, não detectados em medidas de rotina, com a progressão do glaucoma.¹⁰ Isto confirma a importância das medidas de pressão intra-ocular feitas em vários horários ao longo do dia, na chamada curva de tensão diária.

No entanto, a realização de uma CTD em 24 horas é de difícil realização, tanto para o médico quanto para o paciente, o que levou a procura de outros métodos que pudessem detectar os picos pressóricos. Helal-Jr¹¹ mostrou que o pico de PIO obtido com o teste de sobrecarga hídrica correspondia à pressão máxima obtida na CTD, como sugerido anteriormente por Miller⁷. Frankelson¹² estudou 242 olhos de 125 pacientes com curvas tensionais diárias e prova d'água. Este autor encontrou uma correlação estatisticamente significativa entre os dois testes, embora não tenha creditado grande importância ao achado.

Yoshikawa *et al.*¹³, estudando pacientes com glaucoma de pressão normal, mostraram que os níveis pressóricos máximos obtidos no TSH em pacientes com progressão de campo visual foram significativamente maiores do que os níveis vistos no grupo sem progressão. Assim, a positividade desta correlação poderia ser de grande valor no seguimento de pacientes com glaucoma.

Em nosso estudo, observamos uma correlação significativa entre os picos pressóricos obtidos numa CTD e no TSH, em pacientes com glaucoma sob tratamento com timolol e dorzolamida. A diferença entre os picos pressóricos nos dois exames não foi significativamente diferente de zero, e variou de -1,4 a 1,9mmHg, dentro de um intervalo de confiança de 95%, mostrando uma grande proximidade entre os valores. Além disso, o TSH se mostrou eficaz em prever a presença de escapes de pressão intra-ocular não detectados durante medidas feitas em horários de rotina da prática clínica. No dia-a-dia, os pacientes em seguimento por glaucoma são freqüentemente submetidos a apenas uma medida de PIO durante a consulta. Nossos resultados mostram que uma medida isolada de PIO feita nos horários de 9h, 12h ou 15h deixa de detectar os picos pressóricos em número substancial de pacientes. Nestes mesmos pacientes, o TSH se mostrou eficaz em detectar a presença dos escapes de pressão. Além disso, em apenas 1 de 13 olhos (7,7%) o TSH sugeriu erroneamente que picos de pressão maiores que 21mmHg estivessem presentes, quando na verdade a CTD não os demonstrou.

Os nossos achados podem ter importância particularmente grande para alguns subgrupos de pacientes. David *et al.*¹⁴, analisando 690 curvas diárias de pressão, mostraram que medidas isoladas de PIO feitas ao final da tarde ou início da noite podem não detectar os picos pressóricos em 97% dos pacientes. Como estes horários são muitas vezes os preferidos por alguns pacientes para as consultas médicas (por ex., por indisponibilidade de tempo), a utilização do teste de sobrecarga hídrica poderia ser valioso nestes casos.

O mecanismo de elevação da PIO após o TSH não foi ainda esclarecido com precisão. Estudos iniciais sugeriram que a mudança na osmolaridade sanguínea seria a responsável

pela elevação na PIO.⁵ A hemodiluição, após ingestão de água, poderia levar a aumento na hidratação do volume vítreo e conseqüente elevação pressórica. A variação diária da pressão intra-ocular de um indivíduo, por sua vez, parece estar a cargo do sistema nervoso central (SNC) e sistema endócrino. Foi sugerido que alterações na osmolaridade sangüínea causadas pela ingestão de alimentos e líquidos, bem como pela perda hídrica, poderiam ser o motivo da variação da PIO ao longo das 24h do dia.¹⁵ Desta forma, as pressões obtidas no TSH poderiam estar relacionadas às variações da PIO ao longo do dia, por um mecanismo similar. Warter e Jeannenot¹⁶ sugeriram que variações transitórias da PIO que ocorrem durante a ingestão de líquidos às refeições poderiam ser fatores agravantes de lesão do nervo óptico no glaucoma. Contudo, Spaeth¹⁷ sugeriu que outros mecanismos, além de alterações na osmolaridade, deveriam estar envolvidos na gênese da elevação pressórica após a prova d'água. Estudo recente também não encontrou relação entre a pressão colóido-osmótica e a variação da PIO no TSH.¹⁸ Diestelhorst¹⁹ sugeriu que a elevação na pressão venosa episcleral conseqüente a aumentos reflexos do tônus venoso, após ingestão de água, poderia explicar o aumento na PIO visto após o teste, por reversão do fluxo de humor aquoso através do trabeculado. Se a correspondência entre os picos de pressão na CTD e TSH é devida a mecanismos semelhantes ou não, é de pouca importância, desde que consigamos demonstrar o valor do TSH na reprodução da pressão máxima vista ao longo do dia.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O pequeno número da amostra torna difícil a avaliação do real poder do teste de sobrecarga hídrica em prever a presença de escapes da PIO nos pacientes. Além disso, o pequeno número de pacientes não nos possibilitou a avaliação da influência da idade nos resultados. Em tese, o TSH pode ser influenciado pela idade do indivíduo e isto poderia interferir com as correlações observadas.⁶ Também não realizamos curva completa de PIO ao longo das 24h do dia, o que poderia ter resultado em falha na obtenção de picos pressóricos em alguns pacientes. Contudo, como observado por outros autores, o protocolo

de medidas da CTD usado em nosso trabalho é suficiente para a obtenção das pressões máximas na grande maioria dos indivíduos.^{1,20} Com relação à metodologia de execução do teste de sobrecarga hídrica, não variamos o volume de água a ser ingerido, de acordo com o peso do paciente, como sugerido em alguns relatos na literatura.⁵ Contudo, o uso de 1 litro de água como padrão foi o utilizado em diversos outros estudos, inclusive naqueles que avaliaram a correlação entre os picos de pressão no TSH e CTD.^{7,11,12}

Em conclusão, a correlação observada entre os picos pressóricos vistos no teste de sobrecarga hídrica e na curva tensional diária pode ser de valia no seguimento de pacientes com glaucoma sob tratamento. Mais estudos são necessários para estabelecer a validade destes achados em pacientes em uso de outros tipos de medicações, bem como em outros tipos de glaucoma.

Endereço para correspondência:

Dr. Felipe Andrade Medeiros
Av. Brigadeiro Luís Antônio, 3030/905
São Paulo - SP - CEP: 01402-000
E-mail: fmedeiros@uol.com.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Waisberg, Y. - Considerações sobre a curva de pressão intraocular realizada em sete medidas. Proposta de simplificação do exame. Belo Horizonte, 1978. [Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais].
2. Smith, J. - Diurnal intraocular pressure: correlation to automated perimetry. *Ophthalmology* 1985; 92: 858-861.
3. Horie, T.; Kitazawa, Y. - The clinical significance of diurnal pressure variation in primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 1979; 23: 310-333.
4. Zeimer, R. C.; Wilensky, J. T.; Gieser, D. K. et al. - Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. *Ophthalmology* 1991; 98: 64-69.
5. Leydhecker, W. - The water-drinking test. *Br J Ophthalmol* 1950; 34: 457-479.
6. Susanna Jr., R.; Campagna, C. M. - Sobrecarga hídrica - sua importância no diagnóstico do glaucoma. *Rev Bras Oftalmol* 1988; 47: 27-27-28.
7. Miller, D. - The relationship between diurnal tension variation and the water-drinking test. *Am J Ophthalmol* 1964; 58: 243-247.

8. Roth, J. A. - Inadequate diagnostic value of the water-drinking test. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 55-61.
9. Drance, S. M. - Diurnal variation of IOP in treated glaucoma: significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1963; 70: 302-311.
10. Bergeå, B.; Bodin, L.; Svedbergh, B. - Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 997-1005.
11. Helal, J. - Contribuição ao estudo da pressão intra-ocular: picos de pressão intra-ocular na curva diária de pressão e na prova de sobrecarga hídrica. *Rev Bras Oftalmol* 1988; 47: 75-80.
12. Frankelson, E. N. - The role of the water test in evaluation of glaucoma control. *Canad J Ophthalmol* 1974; 9: 408-410.
13. Yoshikawa, K.; Inohue, T.; Inohue, Y. - Normal tension glaucoma: The value of predictive testes. *Acta Ophthalmol* 1993; 71: 463-470.
14. David, R.; Zangwill, L.; Briscoe, D. et al. - Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Brit J Ophthalmol* 1992; 76: 280-283.
15. De Roeth, A. - Effect of changes in osmotic pressure of blood on aqueous humor dynamics. *Arch Ophthalmol* 1954; 52: 571-582.
16. Warter, G.; Jeannenot, N. - Elévation tensionnelle oculaire provoquée par un test à l'eau. *Ophthalmologica* 1991; 202: 75-80.
17. Spaeth, G. L. - The water-drinking test: indications that factors other than osmotic considerations are involved. *Arch Ophthalmol* 1967; 77: 50-58.
18. Bruculeri, M.; Hammel, T.; Harris, A. et al. - Regulation of intraocular pressure after water drinking. *J Glaucoma* 1999; 8: 111-116.
19. Diestelhorst, M.; Krieglstein, G. K. - The effect of the water-drinking test on aqueous humor dynamics in healthy volunteers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 145-147.
20. Saccà, S. C.; Rolando, M.; Marletta, A. et al. - Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica* 1998; 212: 115-119.

O uso de soro autólogo no tratamento de lesões corneanas agudas

Mônica de Cássia Alves*, Eduardo Raskin**, David Groismann Raskin**, Giovana Carla Eredia*, Raimundo Marcos de Faria**

RESUMO

Objetivo: Avaliar o tratamento de lesões corneanas agudas com aplicações de soro autólogo em pacientes com superfície ocular hígida e produção lacrimal normal.

Local: Departamento de Córnea, Clínica Raskin, Campinas - São Paulo.

Métodos: Estudo prospectivo randomizado onde foram avaliados 32 olhos com lesões epiteliais agudas, divididos em dois grupos de tratamento; grupo 1: soro autólogo, e grupo 2: tratamento convencional.

Resultados: Pacientes com defeitos epiteliais tratados com aplicações de soro autólogo apresentaram benefícios no tempo de cicatrização dessas lesões quando comparados com tratamento convencional.

Conclusão: Aplicações de soro autólogo promovem maior aporte à córnea de substâncias que beneficiam a cicatrização de lesões epiteliais.

ABSTRACT

Autologous serum application in the treatment of acute epithelial defects

Purpose: Evaluate the treatment of acute corneal defects by autologous serum application, in patients with no previous ocular surface disorders and normal lachrymal production.

Setting: Department of Cornea, Clínica Raskin, Campinas - São Paulo.

Methods: Prospective randomized study of 32 eyes divided in two groups, Group 1: autologous serum application, Group 2: conventional treatment.

Results: Patients with corneal acute defects treated by serum application had some benefits on the time of healing the defect in comparison to the conventional treatment.

Conclusion: Applications of autologous serum provide to the cornea substances that can benefit the healing of epithelium defects.

*Médicas residentes.

**Médicos oftalmologistas.

Recebido para publicação em 12/01/01.

INTRODUÇÃO

A reconstrução da superfície epitelial lesada requer vários eventos, que de forma sincrônica promovem mobilização de substâncias, mitose e diferenciação celular. Fatores de crescimento e vitamina A apresentam comprovada ação na manutenção da integridade da superfície ocular, promovendo proliferação, diferenciação e maturação de células epiteliais.^{1,6,8}

Colírios a base de soro autólogo têm se mostrado importantes no tratamento de lesões persistentes da superfície ocular, tais como pacientes com Síndrome Sicca ou com úlceras neurotróficas.^{1,2,3} Olhos com alteração na superfície ocular, na produção e distribuição lacrimal apresentam uma deficiência de substâncias moduladoras do crescimento epitelial. A falta de suprimento lacrimal adequado promove ressecamento da superfície ocular, além de privá-la de importantes substâncias, tais como fatores de crescimento, vitamina A, fibronectina e citocinas.^{1,2} O uso do soro autólogo colabora com a hidratação adequada da superfície ocular, fornecendo grande parte destes fatores, ausentes em outras formulações oftálmicas convencionais.^{1,2}

O objetivo deste trabalho é avaliar o tratamento com soro autólogo em pacientes portadores de lesões epiteliais agudas, que apresentavam superfície ocular previamente íntegra e produção lacrimal adequada.

MÉTODOS

Foram avaliados, prospectivamente, 32 olhos de pacientes que apresentavam lesões epiteliais compreendidas entre 0,20 e 1,50mm em seu maior diâmetro, decorrentes de remoção de corpo estranho metálico em córnea, randomizados em dois grupos de tratamento.

Os pacientes foram questionados em relação a sintomas indicativos de alteração prévia de superfície ocular, tais como irritação, dor, epífora, hiperemia conjuntival, sensação de corpo estranho, presença de secreções ou fotofobia. Procedeu-se a remoção de corpo estranho em córnea após instilação de colírio anestésico composto de cloridrato de tetracaína. As lesões remanescentes foram coradas com solução de fluoresceína sódica e medidas em seu maior diâmetro.

Em 16 olhos utilizou-se oclusão compressiva com instilação prévia de pomada epitelizante,

constituída de acetato de retinol 10.000UI, aminoácidos 25mg, metionina 5mg e cloranfenicol 5mg. No segundo grupo constituído por 16 pacientes, foi utilizado curativo oclusivo compressivo associado a instilações de colírio de soro autólogo a 20%, mantido sob refrigeração e instilado no olho afetado em intervalos de duas horas.

Para a preparação oftálmica de soro autólogo foram utilizados 2ml de soro, obtidos de sangue colhido por punção venosa periférica, centrifugado a 1500 rotações por minuto durante cinco minutos, acrescidos a 8ml de soro fisiológico 0,9%.

A desepitelização corneana foi medida com intervalo de vinte quatro horas após o início do tratamento.

Dados obtidos foram avaliados através da análise de variância de medidas repetidas (ANOVA).

RESULTADOS

A idade média dos pacientes locados no grupo 1 foi $33,7 \pm 11,00$ anos (15-55 anos), e no grupo 2 foi $30,8 \pm 12,23$ anos (15-54 anos) ($p = 0,487$). As lesões epiteliais iniciais mediam no maior diâmetro, em média, $0,83 \pm 0,382$ mm no grupo 1 (0,20-1,50mm) e $0,894 \pm 0,399$ mm no grupo 2 (0,50-1,50mm) ($p = 0,612$).

Após vinte e quatro horas de início do tratamento os pacientes do grupo 1 apresentavam lesões medindo, em média, $0,18 \pm 0,217$ mm (0,00-0,60mm) e no grupo 2, $0,44 \pm 0,224$ mm (0,00-1,00mm) ($p = 0,002$). (tabela 1).

DISCUSSÃO

O uso de colírios à base de soro autólogo tem se mostrado eficaz no tratamento de defeitos epiteliais persistentes decorrentes de deficiência de substâncias moduladoras da manutenção da integridade da superfície ocular presentes na lágrima.¹ O presente estudo demonstra benefício de sua utilização em lesões epiteliais agudas cuja superfície ocular encontrava-se previamente hídrica. Tais pacientes apresentaram cicatrização epitelial significativamente mais rápida do que aqueles que utilizaram tratamento convencional.

Tsubota e colaboradores identificaram e quantificaram, em seus estudos, alguns dos componentes do soro autólogo, importantes nos

Tabela 1

Diâmetro da lesão	Grupo 1 (n=16)	Grupo 2 (n=16)	
Média inicial	0,83 (0,20-1,50)	0,89 (0,50-1,50)	p=0,612
Média após 24 horas	0,18 (0,00-0,60)	0,44 (0,00-1,00)	p=0,002

mecanismos de preservação e manutenção da superfície ocular. Dentre estes, destacam-se o fator de crescimento epitelial, vitamina A e TGF β . Demonstraram, ainda, que tais componentes apresentam-se estáveis durante 30 dias se conservados sob refrigeração a 4°C e por até 3 meses se congelados a -20°C, e que o soro autólogo acelera a migração de células epiteliais corneanas *in vitro*.² Fibronectina, substância P e fator de crescimento insulín-like analisados em outros estudos também desempenhariam algum papel no controle dos mecanismos reparadores do epitélio corneano.^{1,5,6,7}

O fator de crescimento epitelial (EGF) é um polipeptídeo que participa na proliferação, diferenciação e migração de células epiteliais em vários tecidos.^{2,8} O efeito mitogênico do EGF induz hiperplasia celular através da estimulação da síntese de DNA, RNA e proteínas. Além disso, parece modular a adesão de células epiteliais, através de um aumento em sua expressão de receptores para fibronectina.^{2,6} O TGF- β , entre outras funções, controla a proliferação epitelial e mantém as células em estágios de indiferenciação, e em altas concentrações suprime a cicatrização epitelial.² A vitamina A é sabidamente fundamental para a manutenção da integridade do epitélio corneano.⁹ A fibronectina fornece uma matriz extracelular para a adesão e migração de células epiteliais.^{5,10}

O soro autólogo contém ainda IgG, lisozimas e componentes do complemento que podem exercer um efeito bacteriostático protetor sobre a córnea, além de contribuir para minimização da contaminação de sua preparação oftálmica.²

CONCLUSÃO

Aplicações de soro autólogo em pacientes com lesões corneanas agudas mostram benefícios pois promovem maior aporte de substâncias moduladoras de crescimento epitelial. Entretanto, sua utilização deve ser ponderada pela complexidade de sua preparação oftálmica e rigor de conservação.

Endereço para correspondência:

Dra. Mônica de Cássia Alves
Rua Mário Siqueira, 301 - Guanabara
Campinas - SP - CEP: 13020-210
e-mail: monicalves1@uol.com.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsubota, K.; Goto, E.; Shimmura, S.; Shimazaki, J. - Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmol* 1999; 106: 1984-89.
2. Tsubota, K.; Fujita, H.; Ono, M.; Inoue, H.; Saito, I.; Shimmura, S. - Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 390-395.
3. Fox, R.; Chan, R.; Michelson, J. et al. - Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 459-461.
4. Singh, G.; Foster, S. - Growth factor in treatment of nonhealing corneal ulcers and recurrent erosions. *Cornea* 1989; 8: 45-53.
5. Nishida, T.; Nakagawa, S.; Takashi, A.; Tani, Y.; Manabe, R. - Fibronectin eyedrops for traumatic recurrent corneal erosion. *Lancet* 1983; 2: 521-2.
6. Nishida, T.; Nakamura, M.; Murakami, J.; Mishidma, H.; Otori, T. - Epidermal growth factor stimulates cell attachment to fibronectin through a fibronectin receptor system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2464-69.
7. Nishida, T.; Nakamura, M.; Ofuji, K. et al. - Synergistic effects of substance P with insulin-like growth factor-1 on epithelial migration of the cornea. *J Cell Physiol* 1996; 169: 159-66.
8. Wilson, S. - Lacrimal gland epidermal growth factor production and ocular surface. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 763-5.
9. Retinol secretion by the lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 1261-9.
10. Nakagawa, S.; Nishida, T.; Kodama, Y.; Itoi, M. - Spreading of culture corneal epithelial cells on fibronectin and other extracellular matrices. *Cornea* 1990; 9: 125.

Hipertensão intra-ocular após facoemulsificação e implante de lente intra-ocular

Mônica de Cássia Alves*, Raimundo Marcos de Faria**, Eduardo Raskin**, David Groismann Raskin**, Giovana Carla Eredia*, Breno Barth Amaral de Andrade***

RESUMO

Objetivo: Avaliar picos de pressão intra-ocular após facoemulsificação e implante intra-ocular de câmara posterior comparando três regimes pós-operatórios.

Local: Departamento de Catarata, Clínica Raskin, Campinas - São Paulo.

Métodos: Estudo prospectivo randomizado compreendendo pacientes submetidos a facoemulsificação e implante de lente intra-ocular de câmara posterior. Os pacientes foram randomizados em três grupos de acordo com a estratégia terapêutica empregada; grupo 1: aplicação pós-operatória imediata de timolol 0,5% gel; grupo 2: 500mg de acetazolamida oral; grupo 3: pacientes que não receberam drogas anti-hipertensivas. A pressão intra-ocular (PIO) foi medida 24 horas após o ato cirúrgico e comparada entre os grupos.

Resultado: Foi verificado aumento da pressão intra-ocular nos pacientes do grupo 3. Ambas as drogas utilizadas no pós-operatório mostraram-se eficazes no controle da hipertensão intra-ocular após a extração de catarata e implante de lente intra-ocular.

Conclusão: Foi verificado aumento da pressão intra-ocular após extração de catarata através de facoemulsificação. Ambas as drogas utilizadas neste estudo apresentam efetividade no controle da PIO.

*Médicas residentes.

**Médicos oftalmologistas.

***Pós-graduando, nível Doutorado, da Universidade de São Paulo.

Recebido para publicação em 12/01/01.

ABSTRACT

Intraocular hypertension following phacoemulsification and intraocular lens implantation

Purpose: To evaluate the pressure spikes after uncomplicated phacoemulsification and posterior chamber lens implantation comparing three post-operative regimens.

Setting: Department of Cataract, Clínica Raskin, Campinas - São Paulo.

Methods: Prospective randomized study comprising patients with uncomplicated phacoemulsification with posterior chamber lens implantation. The patients were randomized in three groups according to the therapeutic strategy employed: group one, postoperative immediate application of timolol 0,5% gel, group two, 500mg oral acetazolamide and group three, patients received no anti-hypertensive drugs. Intraocular pressure (IOP) was measured 24 hours postoperatively and compared between the groups.

Results: A considerable rise in the intraocular levels was noted in group 3. Both drugs used post-operatively were effective in controlling the intraocular pressure after the procedures of cataract extraction and intraocular lens implantation.

Conclusion: The rise of intraocular pressure following the extraction of cataract through phacoemulsification procedures was confirmed. Both drugs used in this study showed effectiveness in controlling the IOP.

INTRODUÇÃO

O aumento significativo da pressão intra-ocular (PIO) em períodos precoces do pós-operatório da facoemulsificação com implante de lente intra-ocular em câmara posterior é um evento conhecido na literatura.^{1,2,3,4} O bloqueio ao fluxo normal de humor aquoso promovido pela retenção de substâncias viscoelásticas utilizadas durante o procedimento é considerado importante fator na etiologia da hipertensão ocular induzida nestes pacientes. Alterações de permeabilidade vascular associadas ao aumento da concentração protéica no aquoso, danos na malha trabecular, hifema e as reações inflamatórias desencadeadas pelo ato cirúrgico também estariam envolvidos neste processo.^{1,2,3}

Níveis elevados na PIO causam dor ocular, edema de córnea e possíveis danos no tecido nervoso, principalmente naqueles com história pregressa de glaucoma.³

Estudos têm analisado a eficácia de medicações, tanto orais quanto tópicas, no controle dos picos hipertensivos pós-operatórios. Destacam-se os inibidores da anidrase carbônica oral ou tópico, betabloqueadores, pilocarpina e latanoprost tópicos, além de instilações intracamerais de acetilcolina e carbacol.^{1,3,5,7,13,14}

Os agentes viscoelásticos são comumente utilizados durante os procedimentos de extração de catarata e implante intra-ocular. Estas substâncias mantêm a câmara anterior formada facilitando abertura da cápsula anterior, promovendo a expansão do saco capsular para implante da lente intra-ocular e protegendo as células endoteliais durante o ato operatório. Em contrapartida, obstruem o fluxo de humor aquoso pela malha trabecular, quando atingem esta via para serem excretados. Mesmo utilizando sistemas de irrigação e aspiração, a remoção total dessas substâncias nem sempre é possível, especialmente as localizadas dentro do saco capsular, atrás da lente intra-ocular.¹⁻⁶

Outros fatores como as reações inflamatórias mediadas pelas prostaglandinas, dano mecânico à malha trabecular e retenção protéica na câmara anterior, desencadeados durante o ato cirúrgico, são também relacionados ao aumento dos níveis pressóricos pós-operatórios.¹⁻³

Os inibidores da anidrase carbônica, representados pela acetazolamida oral, têm sido preconizados para profilaxia rotineira da hipertensão intra-ocular após facoemulsificação em alguns estudos.^{1,10} Entretanto, são também associados a alguns efeitos adversos como distúrbios no metabolismo ácido-básico e reações de hipersensibilidade.^{3,8,9}

O maleato de timolol gel é um potente betabloqueador não seletivo de longa duração, que administrado uma vez ao dia promove diminuição satisfatória do nível pressórico.^{3,10} Devido a sua ação não cardio-seletiva é contra-indicado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e bloqueio cardíaco.^{3,11,12}

MÉTODOS

Foram avaliados 45 pacientes, randomizados em três grupos: grupo 1, 1 gota de maleato de timolol 0,5% gel; grupo 2, acetazolamida 500mg via oral dividida em duas doses com intervalo de 6 horas, ambos utilizados imediatamente após a cirurgia; e o grupo 3, com pacientes que não receberam tratamento anti-hipertensivo.

Como critérios de exclusão considerou-se: história pregressa de glaucoma, uveíte, procedimento ocular prévio, descolamento de retina ou complicações per-operatórias, resultando em perda vítrea.

Na avaliação pré-operatória de cada paciente incluído no estudo foram registrados dados pessoais como idade, sexo, histórico de patologias pregressas, especialmente afecções oculares padronizadas para critério de exclusão ou distúrbios sistêmicas que contra indicassem as drogas propostas. Os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico que constava de biomicroscopia, fundoscopia sob midríase e tonometria de aplanção de Goldmann. Para midríase pré-operatória foram utilizadas três

instilações consecutivas de tropicamida 1% e fenilefrina 10%, com intervalos de quinze minutos uma hora antes da cirurgia. Os pacientes foram divididos aleatoriamente para a realização da anestesia, buscando-se amostragem semelhante para cada grupo. Metade dos pacientes de cada grupo foi submetida a bloqueio peribulbar com cloridrato de lidocaína 2% e o restante anestesia tópica com colírio anestésico de cloridrato de tetracaína. Por fim, todos os pacientes recebiam instilações de povidona 1,67% colírio, antes do início do ato operatório.

Um único cirurgião (RF) realizou os procedimentos de facoemulsificação em todos os pacientes através de incisão "clear cornea", injeção de metilcelulose 4% para realização de capsulorrexis e facoemulsificação, técnica "stop-chop". O material cortical foi removido com sistema de irrigação/aspiração automatizado utilizando-se técnica bimanual.

Foram implantadas lentes intra-oculares de câmara posterior de polimetilmetacrilato com diâmetro de 5,2mm, dentro do saco capsular ("in the bag"), após injeção de metilcelulose 2%. A substância viscoelástica foi removida com sistema de irrigação/aspiração automatizada, a câmara anterior refeita com substância salina balanceada, verificando por fim o caráter auto selante da incisão e instilação de preparações oftálmicas de ciprofloxacina 3%.

Imediatamente após a cirurgia os pacientes recebiam a medicação proposta e oclusão nos casos operados sob bloqueio peribulbar.

A pressão intra-ocular no olho operado foi avaliada em todos os pacientes 24 horas após a intervenção cirúrgica com tonômetro de aplanção de Goldmann da Haag-Streit.

A análise estatística dos dados foi feita utilizando-se análise de variância de medidas repetidas (ANOVA) e teste de Bartlett para homogeneidade de variância.

Nosso estudo analisa, de forma prospectiva e randomizada, o aumento da pressão intra-ocular nos pacientes submetidos à facoemulsificação com implante intra-ocular e compara a eficácia de dois grupos de drogas utilizadas para profilaxia.

RESULTADOS

Este estudo incluiu 45 pacientes (19 mulheres e 26 homens) que foram operados entre fevereiro e junho de 2000 no setor de catarata do Instituto de Olhos F Raskin.

A média de idade dos pacientes variou de $63,40 \pm 8,12$ anos no grupo 1; $62,06 \pm 7,45$ anos no grupo 2; e $67,20 \pm 11,68$ anos no grupo 3 ($p = 0,30$).

A pressão intra-ocular aferida no período pré-operatório não apresentou diferença estatística entre grupos analisados, tendo média de $13,60 \pm 1,92$ mmHg no grupo 1; $14,40 \pm 1,84$ mmHg no grupo 2; e $14,53 \pm 2,32$ mmHg no grupo 3 ($p = 0,64$).

O tempo de facoemulsificação em cada grupo apresentou média de $1,32 \pm 0,45$ minutos no grupo 1; $1,5 \pm 0,49$ no grupo 2; e $1,74 \pm 0,73$ no grupo 3. (Tabela 1).

Houve controle satisfatório dos níveis pressóricos no período pós-operatório nos pacientes sob tratamento profilático nos grupos 1 e 2 com os seguintes valores: grupo 1, $13,06 \pm 1,28$ mmHg; no grupo 2, $14,47 \pm 1,81$ mmHg; e no grupo 3, a pressão intra-ocular média aferida 24 horas após o procedimento cirúrgico foi de $21,73 \pm 2,81$ mmHg ($p = 0,015$). (Tabela 1).

Tabela 2

Anestesia	PIO pós-operatória (mmHg)	Tempo de facoemulsificação (minutos)
Bloqueio	$17,00 \pm 4,81$	$1,58 \pm 0,54$
Tópica	$15,82 \pm 3,80$	$1,46 \pm 0,63$
	$p = 0,36$	$p = 0,50$

O tipo de anestesia não influenciou no tempo de facoemulsificação ou na pressão intra-ocular pós-operatória. (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Os pacientes submetidos à cirurgia de catarata são, em sua maioria, idosos e apresentam comprometimento do suprimento sangüíneo no nervo óptico e retina; torna-se relevante o controle profilático de picos hipertensivos que possam ocorrer no pós-operatório imediato, minimizando possíveis danos a esses tecidos.

Vários agentes hipotensores foram estudados com a finalidade de promover controle profilático adequado da hipertensão intra-ocular. Entretanto, uma droga ideal que atingisse tal objetivo sem apresentar efeitos colaterais ainda não foi efetivamente padronizada.

A acetazolamida é um inibidor da anidrase carbônica que apresenta potente ação hipotensora ocular através da diminuição da formação de humor aquoso. Vários autores têm analisado, com resultados satisfatórios, a sua eficácia no controle dos picos hipertensivos desencadeados pelos procedimentos cirúrgicos utilizados para extração de catarata.^{1,5,10} Entretanto, pode desencadear acidose metabólica, principalmente naqueles que apresentam disfunção renal ou hepática. Este efeito adverso surge mais freqüentemente quando utilizadas doses excessivas e por períodos prolongados.^{8,9}

O maleato de timolol é um antagonista não seletivo dos receptores beta adrenérgicos indicado para tratamento da hipertensão intra-ocular. Apresenta contra-indicação em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva e

Tabela 1

Grupo	Idade (anos)	PIO pré-operatório (mmHg)	Tempo de facoemulsificação (minutos)	PIO pós-operatório
1	$63,40 \pm 8,12$	$13,60 \pm 1,92$	$1,32 \pm 0,45$	$13,06 \pm 1,28$
2	$62,06 \pm 7,45$	$14,40 \pm 1,84$	$1,51 \pm 0,491$	$14,47 \pm 1,81$
3	$67,20 \pm 11,68$	$14,53 \pm 2,32$	$1,74 \pm 0,73$	$21,73 \pm 2,81$
	$p = 0,30$	$p = 0,41$	$p = 0,14$	$p = 0,015$

bloqueio cardíaco, nos quais sérios efeitos adversos foram relatados.^{11,12} A formulação gel apresenta maior tempo de ação com concentração relativamente menor, sendo administrada uma vez ao dia, garantindo controle da pressão intra-ocular de forma adequada e até mais eficaz que outros agentes utilizados com tal finalidade.^{1,3,10}

Em nosso estudo foi observado aumento da PIO no pós-operatório imediato de pacientes submetidos à cirurgia de extração de catarata por facoemulsificação com implante intra-ocular e ambas as drogas analisadas promoveram controle adequado desses níveis.

Uma vez que o aumento dos níveis pressóricos acontece de maneira transitória, a utilização desses agentes sendo feita por períodos curtos pode ser responsável pelos baixos índices de efeitos adversos apresentados.

CONCLUSÃO

A análise dos dados apresentados permite concluir que a PIO aumenta no pós-operatório imediato da cirurgia de catarata em concordância com dados de estudos anteriores.¹⁻⁷ Ambas as drogas utilizadas controlam, de maneira eficaz, esse evento e devido aos efeitos colaterais relatados seu uso deve ser criterioso atentando-se, principalmente, para os grupos mais susceptíveis a cada uma delas. O timolol gel apresenta maior facilidade de administração e garantia de adesão ao tratamento.

Endereço para correspondência:

Dra. Mônica de Cássia Alves
Rua Mário Siqueira, 301 - Guanabara
Campinas - SP - CEP: 13020-210
E-mail: monicalves1@uol.com.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Byrd, S.; Singh, K. - Medical control of intraocular pressure after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1493-1497.
2. Rows, J. R. - Postoperative IOP in cataract surgery. *Ophthalmic Surg* 1989; 20: 145.
3. Lai, S. M.; Leung, A. T.; Lam, D. S. - Latanoprost versus timolol gel to prevent ocular hypertension after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 386-391.
4. Kooner, K. S.; Cooksey, J. C.; Perry, P.; Zimmermann, T. J. - Intraocular pressure following ECCE, phacoemulsification and PC-IOL implantation. *Ophthalmic Surg* 1988; 19: 643-646.
5. Fry, L. L. - Comparison of the postoperative intraocular pressure with Betagan, Betopic, Timoptic, Iopidine, Diamox, Pilopine gel and Miostat. *J Cataract Refract Surg* 1992; 18: 14-19.
6. Hollands, R. H.; Drance, S. M.; House, P. H.; Schulzer, M. - Control of intraocular pressure after cataract extraction. *Can J Ophthalmol* 1990; 25: 128-132.
7. Wedrich, A.; Menapace, A. - Effect of acetylcholine on intraocular pressure following small-incision cataract surgery. *Ophthalmologica* 1992; 205: 125-130.
8. Cowan, R. A.; Hartnell, G. G.; Lowdell, C. P. - Metabolic acidosis induced by carbonic anhydrase inhibitors and salicylates in patients with normal renal function. *Br Med J* 1984; 289: 347-348.
9. Chapron, D. J.; Gomolin, I. H.; Sweeney, K. R. - Acetazolamide blood concentrations are excessive in the elderly: propensity for acidosis and relationship to renal function. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 348-353.
10. Kanellopoulos, A. J.; Perry, H. D.; Donnenfeld, E. D. - Timolol gel versus acetazolamide in the prophylaxis of hypertension after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23: 1070-1074.
11. Van Buskirk, E. M. - Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology* 1980; 87: 447-450.
12. Nelson, W. L.; Fraunfelder, F. T.; Sills, J. M. - Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978-1985. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 606-611.

Retinocoroidopatia de Birdshot - relato de dois casos

Eduardo Morizot*, Ilzinete da Silva Queiroz**, Nilo Filippe Filho***, Claudio Guensei Shinzato****, Lisandra Dalla Lana Carrión*****

RESUMO

Objetivo: Discutir os aspectos clínicos, angiofluoresceinográficos e imunológicos da retinocoroidopatia de birdshot, além de apresentar dois novos casos brasileiros dessa doença, rara em nosso país.

Local: Hospital do Olho, Rio de Janeiro, Brasil.

Método: Os autores relatam dois novos casos dessa patologia, ambos em mulheres com 46 e 53 anos de idade e diagnóstico firmado nos achados fundoscópicos, angiofluoresceinográficos e tipagem HLA-A29 positiva.

Resultados: Em ambos os casos encontramos as típicas lesões múltiplas, profundas, bilaterais, de cor creme e distribuição radial a partir da papila óptica. A angiofluoresceinografia demonstrou a presença de edema de papila, vasculite e edema macular, as lesões se mostraram hipofluorescentes nas fases iniciais e hiperfluorescentes nas fases finais do exame. A segunda paciente descrita também apresentava retinopatia diabética associada e já havia sido submetida à fotocoagulação por laser de argônio em todos os quadrantes do olho esquerdo e apenas em quadrante nasal inferior do olho direito, permitindo evidenciar melhor as lesões da retinocoroidopatia de birdshot nas outras regiões desse último olho. As cicatrizes pela fotocoagulação puderam, ainda, ser diferenciadas pela presença de hiperpigmentação nas bordas e pelo aspecto à angiofluoresceinografia.

Conclusão: Atipagem HLA apresentou o antígeno A29 em ambos os casos. Não encontramos outros relatos dessa patologia com positividade para esse exame em pacientes brasileiros na nossa pesquisa bibliográfica.

*Chefe do Setor de Retina e Vítreo do Hospital do Olho - RJ e da Policlínica de Botafogo.

**Oftalmologista da Policlínica de Botafogo.

***Oftalmologista, "ex-fellow" do Setor de Retina e Vítreo do Hospital do Olho - RJ, Retinólogo do Hospital Universitário do Espírito Santo.

****Oftalmologista, "fellow" do Setor de Retina e Vítreo do Hospital do Olho - RJ.

*****Oftalmologista, "ex-fellow" do Setor de Retina e Vítreo do Hospital do Olho - RJ.

Recebido para publicação em 12/03/01.

ABSTRACT

Birdshot retinochoroidopathy - report of two cases

Objective: To discuss the clinicals, angiofluoresceinographics and immunologic aspects of birdshot retinochoroidopathy and also to present two new brazilians cases of this disease, rare in our country.

Place: Hospital do Olho, Rio de Janeiro, Brasil.

Method: The authors present two new cases, both in women with 46 and 53 years old and diagnoses based on their fundoscopic findings, angiofluoresceinography and positive HLA-A29 test.

Results: In both cases we found the tipicals multiples, bilateral, deep and cream-colored lesions with radial distribution from the optic disc. The angiofluoresceinography showed optic disc edema, vasculitis and macular edema, the lesions described were hipofluorescent at the begining and hiperfluorescent at the end of the exam. The second patient described also had diabetic retinopathy associated and had already been submitted to argon laser photocoagulation in all quadrants of her left eye, and only in the nasal inferior quadrant of her right eye, allowing a better identification of the birdshot retinochoroidopathy's lesions in the others regions of this last eye. The laser photocoagulations' scars could also be diferentiated because of their hiperpigmented borders and angiofluoresceinographic aspect.

Conclusion: The HLA test was positive for the presense of the A29 antigen in both cases. We did not find others reports of this disease with positive HLA-A29 test in brazilians patients, according to our bibliographical research.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição da retinocoroidopatia de birdshot (R.B.) data de 1949 por Franceschetti e Babel: "la corio - retinite en tâches de bougie"² e teve várias denominações como "salmon patch choroidopathy"¹⁰, "choriorétinopathie en grains de riz"¹ e "vitiliginous chorioretinitis"³. O termo mais conhecido e aceito mundialmente, na atualidade, é retinocoroidopatia de birdshot, dado por Ryan e Maumenee¹⁰ em 1980, descrevendo um quadro de pequenas lesões hipocrômicas, múltiplas, bilaterais, com tamanho médio de 1/4 de diâmetro de disco, de etiopatogenia desconhecida, associada ao antígeno HLA-A29 e de predominância entre mulheres caucasianas de 25 a 70 anos de idade. Outros achados clínicos dessa suposta nova entidade foram vitreíte, vasculite retiniana, edema macular cistóide e reação de segmento anterior mínima ou mesmo ausente.

Em 1982, Nussenblatt e cols.⁶ associaram esta patologia à presença do antígeno HLA-A29, presente em cerca de 80% de seus pacientes, acrescentando à mesma o caráter da predisposição genética. Priem e cols.⁹, em um estudo mais amplo e recente, acharam uma correlação de 95,9%, comparados com os 7,2% da população de controle. Esta associação de Birdshot com HLA da classe 1 é a mais fortemente encontrada.

A R.B. é uma doença rara. Nos Estados Unidos, sua incidência entre as uveítes é de 1.2%¹⁰. Na Europa, num estudo feito em quatorze clínicas, foram diagnosticados 102 casos em 6 anos^{5,6}. Em nosso meio não encontramos, em nossa pesquisa bibliográfica, outros relatos de casos com a presença do antígeno HLA-A29 confirmada em pacientes brasileiros.

RELATO DOS CASOS

1º caso

Paciente V. L. P. R., feminina, 46 anos, parda, natural do Rio de Janeiro, há 2 (dois) anos iniciou quadro de cefaléia retro-orbitária, baixa de acuidade visual, moscas volantes, fotopsia e nictalopia, e relata que o quadro inicial teve como fator precipitante o estresse emocional. Neste período foi encaminhada a um retinólogo, sendo então solicitado o exame de angiografia fluoresceínica, o qual apontou vasculite difusa e papiledema bilateral, sendo aventada a hipótese diagnóstica de doença de "Eales". Seu quadro evoluiu com períodos de exacerbações e remissões. Foi submetida a tratamento oral com prednisona e colírios de dexametasona de forma simultânea durante 6 (seis) meses, abandonou o tratamento por não perceber melhora significativa e devido ao surgimento de efeitos colaterais (obesidade etc). Ao exame clínico, apresentava, na ectoscopia: injeção ciliar discreta e bilateral, reflexos fotomotor direto e consensual sem alterações, e a motilidade ocular apresentava insuficiência de convergência. Acuidade visual com e sem correção em ambos os olhos de: 20/30. Na biomicroscopia apresentava conjuntivas com hiperemia discreta e bilateral, injeção ciliar presente, "flare" discreto e raras células em câmara anterior. Ao teste de Ishihara apresentava-se sem alterações em ambos os olhos. Tonometria de aplanção: OD: 15mmHg - OE: 17mmHg às 10h. A tipagem do HLA total teve um resultado positivo para o A29. Na fundoscopia e biomicroscopia de retina e vítreo foram encontrados vitreíte moderada (++) e bilateral, com evidente espessamento em região macular principalmente em olho direito traduzindo edema macular cistóide. Lesões ovóides, esbranquiçadas, profundas, difusas e bilaterais, com diâmetro variando de 1/4 a 3/4 do disco óptico, não contíguas (fig. 1), algumas de aspecto raiado, e áreas com embainhamento vascular bilateral.

No exame atual de angiofluoresceinografia observa-se difusão de contraste através dos capilares retinianos (fig. 2) de forma difusa (perivasculite). Áreas inicialmente hipofluorescentes, que no decorrer do exame tornam-se normofluorescentes e algumas hiperfluorescentes, além de impregnação de corante em disco óptico e mácula (fig. 2) de ambos os olhos.

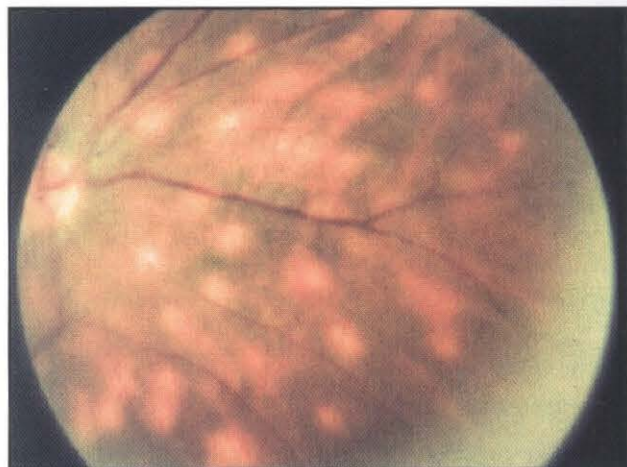


Figura 1: Retinografia do primeiro caso mostrando as típicas lesões hipocrômicas de distribuição radial a partir do nervo óptico.



Figura 2: Angiofluoresceinografia do primeiro caso mostrando a presença de vasculite, edema macular cistóide e difusão de contraste na região do disco óptico.

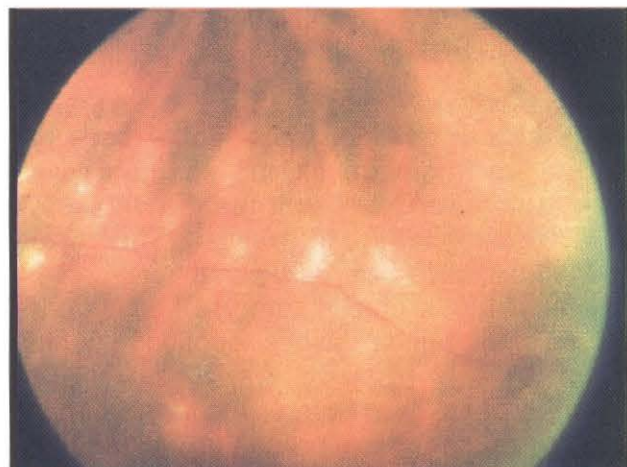


Figura 3: Retinografia do segundo caso: Lesões hipocrômicas características da retinocoroidopatia de birdshot.

2º caso

Paciente M. L. A. S., feminino, 53 anos, branca, natural do E.S. e residente no Rio de Janeiro há 32 anos, iniciou quadro com "floaters" e baixa progressiva da acuidade visual há cerca de quatro anos, bilateral, acompanhada de episódios recorrentes de hiperemia conjuntival, sem outros sintomas associados. Refere Diabetes Melito com diagnóstico há, aproximadamente, dez anos. Está em uso de Daonil e relata tratamento com laser em ambos os olhos.

Ao exame apresentou reflexos fotomotor direto e consensual preservados e motilidade ocular extrínseca sem alterações. A acuidade visual com correção foi de CD a 4m em OD e CD a 2m em OE, a pressão intra-ocular por tonometria de aplanção às 13h era de 18/17mmhg. O exame de segmento anterior mostrou pterígeo nasal bilateral, e córnea, câmara anterior e cristalino não apresentavam alterações. Na biomicroscopia de retina e vítreo com lente de Volk observamos vitreíte moderada (++)/4+, disco óptico com escavação fisiológica, microaneurismas e hemorragias intrarretinianas mais evidentes em região macular de AO. Apresentava, ainda, lesões ovóides, amareladas, de 1/4 a 3/4 de diâmetro de papila, profundas, distribuídas na região entre as arcadas vasculares e média periferia (fig. 3). Encontramos, também, cicatrizes de laser em todos os quadrantes do OE e apenas em quadrante nasal inferior de OD, sendo diferenciadas pela presença de hiperpigmentação nas suas bordas. Os vasos retinianos encontravam-se atenuados.

Na angiofluoresceinografia, as lesões amareladas se apresentaram hipofluorescentes (fig. 4) no início do exame e algumas se tornaram hiperfluorescentes ao final. As cicatrizes de laser, diferentemente, eram hipofluorescentes com halo hiperfluorescentes, sem alterações com o decorrer do exame. Encontramos, ainda, lesões hipofluorescentes por bloqueio devido às hemorragias intrarretinianas, hiperfluorescência perivascular discreta denotando a presença de vasculite (fig. 4) e difusão de corante na região do disco óptico nas fases finais do exame (fig. 5).

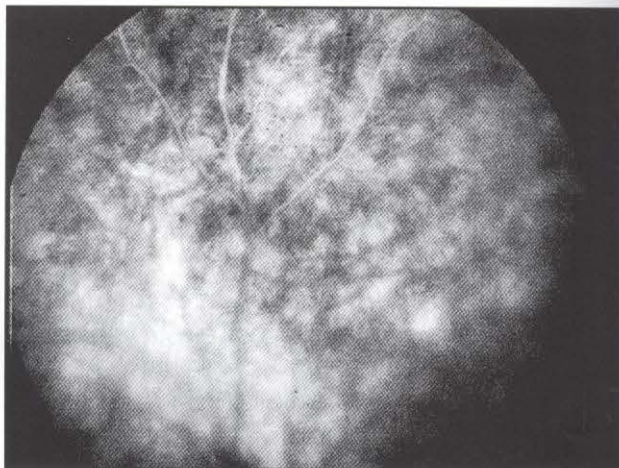


Figura 4: Angiofluoresceinografia de segundo caso mostrando a hipofluorescência das lesões nas fases iniciais do exame e hiperfluorescência da parede vascular, denotando a presença de vasculite.

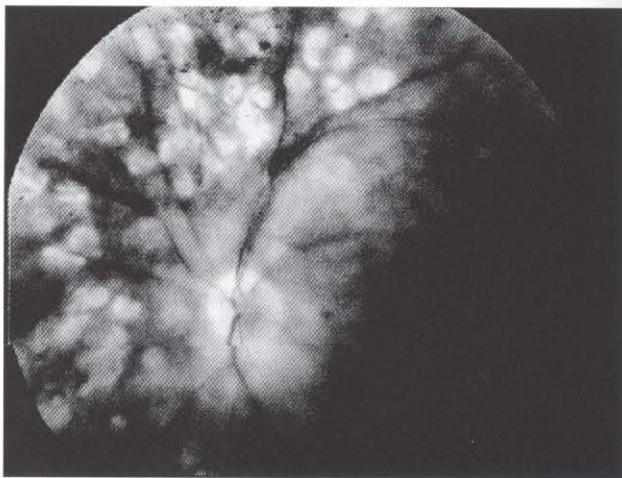


Figura 5: Fase final da angiofluoresceinografia do segundo caso mostrando difusão de contraste pelo disco óptico.

DISCUSSÃO

Os achados relatados estão de acordo com os da literatura mundial sobre R.B., com exceção da cor parda da primeira paciente que contrasta com os pacientes caucasianos norte-europeus diagnosticados, talvez a explicação para a baixa prevalência de R.B. no Brasil, onde o componente de miscigenação racial é presente. Os principais parâmetros para diagnósticos dessa doença⁸ são: discreta ou ausente reação de câmara anterior, vitreíte difusa, ausência de "snowbanking", edema em região macular normalmente associado a "leakage" vascular retiniano, edema ou atrofia do disco óptico e as características manchas

coriorretinianas branco-amareladas e de aspecto profundo, bilaterais, acometendo geralmente de pólo posterior até meia periferia, sem hiperpigmentação reativa, com diâmetro variável entre 1/4 e 3/4 do disco óptico, além da presença do antígeno HLA-A29.

Quatro tipos de distribuição das lesões foram descritos⁴ e assim denominados: (1) difuso, (2) sem acometimento macular, (3) com acometimento predominantemente macular e (4) assimétrico. Nesse último modelo há uma maior concentração das lesões na região íntero nasal com relativa preservação da região macular.

Na resposta imunológica o HLA controla a apresentação e seleção de antígenos dentro da célula apresentadora. O mecanismo pelo qual o HLA-A29 confere suscetibilidade à doença permanece incerto, mas sabe-se que existe forte associação entre ele e esta patologia^{6,9} (presente em 80 a 96% dos acometidos), apresentando o teste positivo uma especificidade de 93% e uma sensibilidade de 96%, ao passo que se a tipagem tiver um resultado negativo a probabilidade diagnóstica cai para 8,5%.

Fazem parte dos sintomas mais freqüentes a diminuição da acuidade visual, "floaters", nictalopia e a discromatopsia. Apesar de ser um teste incompleto, foi realizado o teste de Ishihara como parâmetro de discromatopsia. Com exceção da discromatopsia, todos os outros se faziam presentes. Não havia presença de "snowbanking" ou "snowballs". A R.B. tem como seqüelas mais freqüentes o edema macular cistóide e as membranas epirretinianas, as mais temíveis são a neovascularização sub-retiniana e atrofia do nervo óptico. O diagnóstico diferencial deve incluir sífilis, tuberculose e sarcoidose, e testes apropriados para exclusão dessas doenças foram solicitados (PPD, VDRL, FTA-ABS, radiografias de tórax e teste de função pulmonar) sem qualquer resultado positivo. Epiteliopatia placóide posterior multifocal aguda pode ser diferenciada por apresentar mínima vitreíte e suas lesões placóides são de formato distinto e de resolução em 6 semanas, apresentando à angiofluoresceinografia bloqueio inicial com hiperfluorescência tardia. A síndrome de múltiplos pontos brancos evanescentes é usualmente unilateral, e suas lesões são de aspecto distinto, resolução em 6 semanas, e incluiu faixa etária mais jovem. A coroidite multifocal difere pelo fato da inflamação ser mais proeminente, apresentar menores lesões e mais definidas, além de costumar apresentar hiperpigmentação ao redor do disco

óptico e lesões em diferentes fases de evolução. Outras doenças podem ser confundidas e fazem parte do diagnóstico diferencial como doença de Harada, oftalmia simpática, síndrome de histoplasmoze ocular presumida, pneumocistose e, principalmente, pars planite que apresentaria, além de vitreíte, "snowbanks".

A positividade do HLA-A29, associado aos outros achados já relatados, confirma a hipótese aventada, sepultando qualquer dúvida de que se tratam de dois novos casos de retinocoroidopatia de birdshot em nosso meio.

Endereço para correspondência:

Dr. Eduardo Morizot
Rua Capitão Salomão, 23, Humaitá
Rio de Janeiro - RJ - CEP 22271-040

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amalric, P.; Cuq, G. - Une forme très particulière de coriorétinopathie en grains de riz. Bull. Soc. Ophthalm. Fr. 1981; 81: 131-4.
2. Franceschetti, A.; Babel, J. - La chorioretinite taches de bougie manifestation de la maladie de Besnier-Boeck. Ophthalmologica 1949; 118: 701-710.
3. Gass, J. D. - Vitiliginous chorioretinitis. Arch. Ophthalmol. 1981; 99: 1778-87.
4. Gash, A. T.; Smith, J. A.; Whitcup, S. M. - Birdshot retinochoroidopathy. Br. J. Ophthalmol. 1999; 83: 241-249.
5. Henderly, D. E.; Genstier, M.; Smith, R. E. - Changing patterns of uveitis. Am. J. Ophthalmol. 1987; 103: 131-6.
6. Nussenblatt, R. B.; Mittal, K. K.; Ryan, S. J.; Green, W. R.; Maumenee, A. E. - Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen. Am. J. Ophthalmol. 1982; 94: 147-158.
7. Priem, H. A. - Birdshot chorioretinopathy. Drukkerij Cultura, pp. 1988; 1-78.
8. Priem, H. A.; Oosterhuis, J. A. - Birdshot chorioretinopathy: clinical characteristic and evolution. Br. J. Ophthalmol. 1988; 72: 646-659.
9. Priem, H. A.; Kijlstra, A.; Noens, L.; Baarsma, G. S.; De Laey, J. J.; Oosterhuis, J. A. - HLA typing in birdshot chorioretinopathy. Am. J. Ophthalmol. 1988; 105: 182-185.
10. Ryan, S. J.; Maumenee, A. E. - Birdshot retinochoroidopathy. Am. J. Ophthalmol. 1980; 89: 31-45.
11. Vasconcellos, A. F. B.; Oréfice, F.; Siqueira, R. C. - Retinocoroidopatia de Birdshot - Relato de um caso brasileiro. Revista Bras. de Oftalmol. 1994; 53(3): 39-45.
12. Vianna, R. N. G.; Serop, S.; Priem, H. A. - Coriorretinopatia tipo Birdshot atípica. Revista Bras. de Oftalmol. 1994; 53(5): 77-81.

Osteoma de coróide

Augusto Adam Netto*, Gladimir Dalmoro**

RESUMO

Objetivo: Descrever um caso de uma doença rara, o osteoma de coróide, no olho esquerdo de uma paciente com 41 anos de idade.

Local: Clínica Prof. Augusto Adam Netto, Florianópolis (SC), Brasil.

Método: Relato de caso.

Resultado: A apresentação clínica e as características oftalmoscópicas, angiográficas e ecográficas possibilitaram diagnosticar a doença.

Conclusão: O osteoma de coróide é uma forma incomum de ossificação benigna intra-ocular, que acomete principalmente mulheres jovens saudáveis, nas segunda e terceira décadas de vida.

ABSTRACT

Choroidal osteoma

Purpose: Report a rare case of choroidal osteoma, in the left eye of a 41 years old female patient.

Place: Clínica Prof. Augusto Adam Netto, Florianópolis (SC), Brasil.

Method: Case report.

Results: The clinical presentation and fundoscopic, fluorescein angiogram and ultra-sonographic findings were related to the disease.

Conclusion: The choroidal osteoma is an uncommon form of benign intraocular ossification, which occur frequently in young healthy women, in their second or third decade of life.

*Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia do Departamento de Clínica Cirúrgica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina. Chefe do Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

**Médico Oftalmologista da Clínica Prof. Augusto Adam Netto - Florianópolis - SC.

Recebido para publicação em 01/02/01.

INTRODUÇÃO

Osteoma de coróide é um tumor raro, com características benignas, que acomete preferencialmente mulheres jovens, nas segunda ou terceira décadas de vida. Foi inicialmente apresentado por Henry Van Dyk, em 1975, após estudo histopatológico de um olho enucleado por suspeita de melanoma amelanótico de coróide, num encontro da Sociedade Verhoeff, e descrito em duas publicações de 1978^{1,2}.

Manifesta-se normalmente como uma lesão sub-retiniana peripapilar, pouco elevada, com coloração branco-amarelada ou alaranjada, e com bordas bem definidas. Geralmente é unilateral, provoca alterações no epitélio pigmentar da retina sobre a tumoração, e a perda visual ocorre devido à extensão do tumor até a região macular e à associação com descolamento neurosensorial de retina e membrana neovascular sub-retiniana³.

Por ser uma forma incomum de ossificação intra-ocular, apresenta características típicas na apresentação clínica, oftalmoscopia, angiofluoresceinografia e ultrassonografia ocular.

Descreveremos neste trabalho um caso de osteoma de coróide e discutiremos diversos aspectos relacionados com esta rara enfermidade ocular.

RELATO DO CASO

Paciente A. S., 41 anos, sexo feminino, procurou o nosso serviço para um exame oftalmológico de rotina. Constatou-se refração de -0,50 DC a 180, com adição de +1,25 DE em ambos os olhos (AO). A acuidade visual com a correção óptica era de 1,0 (J1) em AO. Apresentava-se, ainda, com reflexos pupilares normais, ortofórica, exame biomicroscópico sem alterações e pressão intra-ocular de 16,0 mmHg em AO. Na oftalmoscopia observou-se uma lesão branco-amarelada de um diâmetro papilar na região peripapilar inferior do olho esquerdo (OE), discretamente elevada (Figura 1). Na angiofluoresceinografia verificou-se a hiperfluorescência precoce com impregnação tardia da região peripapilar inferior, ocupada pelo tumor no olho esquerdo.

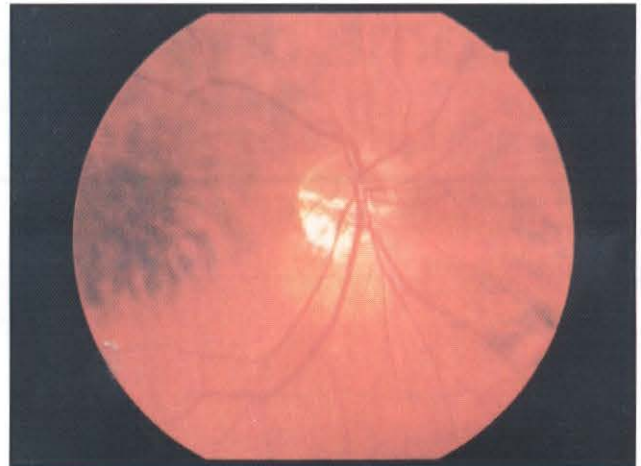


Fig. 1: OE com lesão peripapilar inferior bem delimitada.

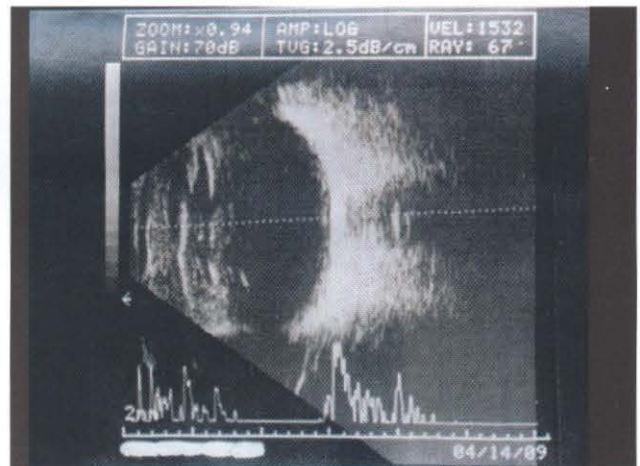


Fig. 2: OE: Ultrassonografia mostrando pico de alta refletividade na região tumoral.

A ultrassonografia do OE mostrou aumento da refletividade da parede ocular na região da lesão, formando uma placa peripapilar, que persistiu mesmo quando se promoveu a diminuição da sensibilidade do aparelho, e também a presença de uma sombra acústica na porção orbitária posterior ao tumor (Figura 2).

DISCUSSÃO

A ossificação é um processo que ocorre onde há abundante suprimento sangüíneo, o que explica porque a coróide e o epitélio pigmentar da retina são as regiões oculares mais freqüentes em formação óssea, principalmente nos processos inflamatórios crônicos e em associação com *phthisis bulbi* e membranas cicatriciais^{4,5}.

O osteoma de coróide é uma forma incomum de ossificação intra-ocular, classificado como tumor ósseo benigno, com incidência maior em olhos sadios de mulheres jovens nas segunda e terceira décadas de vida, e que apresenta-se ao exame oftalmoscópico como uma lesão sub-retiniana peripapilar ou justapapilar, arredondada ou ovalar, pouco elevada, com margens bem definidas e muitas vezes com aspecto geográfico. Ocasionalmente o tumor se estende à mácula e a localização macular isolada é rara⁶.

A cor do tumor é inicialmente alaranjada, e na medida em que há despigmentação do epitélio pigmentar da retina e aumento da espessura da tumoração, a lesão torna-se branco-amarelada. Esta última coloração foi a que pudemos observar à oftalmoscopia do olho esquerdo do caso aqui descrito (Figura 1).

Freqüentemente a vascularização do tumor é visível, principalmente nas regiões onde o epitélio pigmentar da retina está mais afinado e despigmentado. Acredita-se que este suprimento sangüíneo venha da coriocapilar. O achado de múltiplos tufos vasculares na superfície do osteoma é útil para a sua diferenciação de tumores metastáticos.

Os pacientes portadores da enfermidade são normalmente assintomáticos e os sintomas, quando presentes, incluem embaçamento visual, metamorfopsia e alterações de campo visual correspondentes à localização do tumor. A paciente do presente caso também não manifestava sintomatologia ocular e procurou o serviço para exame oftalmológico de rotina.

O osteoma da coróide em geral é unilateral, sendo bilateral em 20 a 25% dos casos, com simetria variável. A bilateralidade exterioriza a possibilidade de influência hereditária na patogenia da doença⁷. O caso aqui descrito apresentava manifestação unilateral.

Os achados clínico-oftalmológicos do osteoma da coróide são bastante característicos e auxiliam, imensamente, no diagnóstico⁶. Os exames complementares mais utilizados para a confirmação diagnóstica são a angiofluoresceinografia e a ultrassonografia ocular. Outros exames por imagem, como a

tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, também podem auxiliar no diagnóstico da enfermidade.

A angiofluoresceinografia mostra uma hiperfluorescência precoce com uma impregnação tardia do tumor^{6,8}, achados que também pudemos observar na região peripapilar inferior do olho esquerdo do caso descrito.

A ultrassonografia ocular costuma mostrar um pico acústico de alta intensidade, mantendo-se mesmo com a redução da sensibilidade do aparelho, associado a uma sombra acústica na porção orbitária posterior ao tumor^{3,6}. Tais achados ultrassonográficos também puderam ser constatados no olho esquerdo do caso aqui relatado (Figura 2). Estas características ecográficas devem-se à alta concentração de cálcio no interior do osteoma.

Os achados anatomo-patológicos do osteoma de coróide demonstram a presença de uma malha trabecular óssea, incluindo numerosos osteoclastos, osteoblastos e osteócitos. O epitélio pigmentar da retina aparece focalmente despigmentado ou atrófico. Há presença de melanófagos na membrana elástica de Bruch. A coriocapilar aparece obliterada em várias áreas. Ocorre formação de grumos e degeneração discreta dos núcleos das células fotorreceptoras^{1,2,9,10}.

Podem ser encontrados quatro tipos de complicações clínicas do osteoma da coróide: crescimento, descolamento neuro-sensorial da retina, hemorragia e membrana neovascular sub-retiniana (MNVSR). Nenhuma delas estava presente no nosso caso.

O crescimento normalmente é lento, havendo pequeno aumento de suas dimensões em vários meses ou anos. Há a descrição de desenvolvimento da lesão em um olho previamente normal¹¹. Também há o relato de caso onde houve a descalcificação do tumor após tratamento da MNVSR com fotocoagulação⁸.

O descolamento seroso da retina sensorial, quando observado, pode ser decorrente da degeneração extensa do epitélio pigmentar da retina ou secundário a uma membrana neovascular sub-retiniana incipiente^{2,8}.

A presença de MNVSR aparece freqüentemente no osteoma de coróide^{2,8,12} e usualmente está associada à presença de líquido ou hemorragia, e ocorre principalmente perto da periferia do osteoma, onde a fotocoagulação é mais acessível. As membranas incipientes respondem bem ao tratamento^{13,14}.

A MNVSR não deve ser confundida com os tufo vasculares encontrados na superfície interna do tumor, pois estes não estão associados com líquido sub-retiniano e hemorragias, e não apresentam padrão de vazamento na angiofluoresceinografia⁸.

A patogênese do osteoma da coróide é desconhecida. Trata-se, aparentemente, de um coristoma. Há, contudo, descrição de desenvolvimento de calcificações semelhantes após inflamação intra-ocular¹⁵, trauma¹¹, e secundária ao hipoparatiroidismo¹². A influência hereditária é possível, sendo descritos osteomas bilaterais em famílias^{7,16}.

O diagnóstico diferencial do osteoma da coróide inclui o melanoma de coróide amelanótico, nevus de coróide, tumor de coróide metastático, hemangioma de coróide localizado, entre outros^{3,8}. Mas os aspectos clinico-oftalmológico, angiofluoresceinográfico e ultrassonográfico tornam seu diagnóstico muito sugestivo.

Por existirem poucos relatos de osteoma de coróide na literatura nacional, nos últimos anos, achamos de interesse publicar o presente caso.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Augusto Adam Netto
Departamento de Clínica Cirúrgica
Hospital Universitário - 4º andar
Campus Universitário - Trindade
Florianópolis - SC - CEP 88040-970

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Willians, A. T.; Font, R. L.; Van Dyk, H. J.; Riekohef, F. - Osseus choristoma of the choroid simulating a choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*, 1978; 96: 1874-7.
2. Gass, J. D. M.; Guerry, R. K.; Jack, R. L.; Harris, G. - Choroidal osteoma. *Arch Ophthalmol*, 1978; 98: 428-35.
3. Abujamra, S.; Pimentel, S. L. G.; Guimarães, C. - Osteoma de coróide: descrição de dois casos. *Arq Bras Oftal*, 1995; 58: 325-8.
4. Zamora, J. S.; Mariscal, J. R. S.; Aguilar T., R. - Osificación intraocular. *Rev Bras Oftal*, 1997; 56: 291-3.
5. Kida, Y.; Shibuya, Y. et al. - Choroidal osteoma in an infant. *Am J Ophthalmol*, 1997; 124: 119-20.
6. Gass, J. D. M. - New observations concerning choroidal osteoma. *Int Ophthalmol*, 1979; 2: 71-84.
7. Cunha, S. L. - Osseus choristoma of the choroid. A familial disease. *Arch Ophthalmol*, 1983; 102: 1052-4.
8. Shields, C. L.; Shields, J. A.; Augsburger, J. J. - Choroidal osteoma. *Surv Ophthalmol*, 1988; 33: 17-27.
9. Yanoff, M.; Fine, B. S. - Patologia Ocular. Atlas colorido. 1ª Ed., Livraria Santos Editora, 1991, São Paulo, pp. 115.
10. Shields, J. A. - Diagnosis and management of intraocular tumors. CV Mosby, 1983, St. Louis, pp. 373-385.
11. Joffe, L.; Shields, J. A.; Fitzgerald, J. R. - Osseus choristoma of the choroid. *Arch Ophthalmol*, 1978; 96: 1809-12.
12. Abreu, G. B.; Abreu, M.; Rinkevicius, M. - Osteoma de coróide: como e quando tratar. *Arq IPB*, 1994; 36: 12-6.
13. Burke, J. F.; Brockhurst, R. J. - Argon laser photocoagulation of subretinal neovascular membrane associated with osteoma of choroid. *Retina*, 1983; 3: 304-7.
14. Morrison, D. L.; Magargal, L. E.; Ehrlich, D. R. - Review of choroidal osteoma: successful krypton red laser photocoagulation of an associated subretinal neovascular membrane involving the fovea. *Ophthalm Surg*, 1987; 18: 299-303.
15. Trimble, S. N.; Shatz, H. - Choroidal osteoma after intraocular inflammation. *Am J Ophthalmol*, 1983; 96: 759-64.
16. Kelinske, M.; Weinstein, G. - Bilateral choroidal osteomas. *Am J Ophthalmol*, 1981; 92: 676-80.

Mucormicose rino-orbito-cerebral. Relato de caso e revisão da literatura

Marco A. Lana-Peixoto*, Irene Reis Souza**, Luciana Barbosa Carneiro***

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de mucormicose estendendo dos seios paranasais à órbita e ao cérebro, associada à síndrome do seio cavernoso, envolvimento do nervo óptico e obstrução da artéria carótida interna.

Local: Departamento de Neuro-Oftalmologia do Hospital São Geraldo da Universidade Federal de Minas Gerais.

Paciente: Um lavrador de 72 anos de idade, portador de diabetes mellitus e hipertensão arterial há 14 anos, apresentou cefaléia acompanhada progressivamente por diplopia e oftalmoplegia completa à esquerda, ptose palpebral esquerda, baixa visual bilateral, proptose esquerda, anestesia na primeira porção do trigêmeo esquerdo, paralisia facial periférica esquerda e alteração do sensorio. A TC de crânio revelou proptose à esquerda, velamento do seio etmoidal, ausência de lise óssea e alargamento e congestão do seio cavernoso e infiltração do cone da órbita à esquerda. Biópsia da mucosa do seio etmoidal demonstrou tecido inflamatório com presença de inúmeras hifas de mucormicose. O paciente não respondeu ao tratamento cirúrgico associado à anfotericina B, desenvolvendo hemiplegia direita e afasia motora e sensorial por grande infarto cerebral por obstrução da artéria carótida interna esquerda, vindo a falecer.

Conclusão: Mucormicose rino-orbito-cerebral é uma infecção grave, acometendo mais frequentemente pacientes diabéticos e imunodeprimidos, manifestando-se por cefaléia, sinusite e sintomas e sinais de isquemia e inflamação das estruturas orbitárias, do seio cavernoso e da base do cérebro. O reconhecimento dos fatores de risco e dos sinais da doença possibilitam o diagnóstico e o tratamento precoce.

*Prof. Adjunto de Oftalmologia e Neurologia, Chefe do Departamento de Neuro-Oftalmologia do Hospital São Geraldo da Universidade Federal de Minas Gerais.

**Fellow do Departamento de Neuro-Oftalmologia do Hospital São Geraldo da Universidade Federal de Minas Gerais.

***Médica Oftalmologista Estagiária.

Recebido para publicação em 23/03/01.

ABSTRACT

Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. A case report

Objective: To report a case of mucormycosis extending from the paranasal sinuses into the orbital structures and left cavernous sinus. The optic nerve was also involved. The patient developed stroke with right hemiplegia and aphasia due to obstruction of the right internal carotid artery.

Institution: Department of Neuro-Ophthalmology, Hospital São Geraldo, Federal University of Minas Gerais, Brazil.

Case: A 72-year-old man with diabetes mellitus and high blood pressure for the last 14 years developed severe headache associated with progressive diplopia, left external and internal ophthalmoplegia, bilateral loss of vision, left proptosis, chemosis of the left conjunctiva, ptosis of the left eyelid, anesthesia over the upper part of the left face, left peripheral facial paralysis and mental obtundation. Computerized tomography of the skull revealed left proptosis, infiltration of the left ethmoid and orbit, and enlargement and congestion of the left cavernous sinus. Biopsy of the ethmoid sinus showed a necrotic and inflammatory lesion associated with the presence of numerous hyphae of mucormycosis. The patient underwent an aggressive surgical debridement of the sinuses and was given amphotericin B. In spite of the aggressive treatment he developed occlusion of the left carotid artery with right hemiplegia and aphasia secondary to an extensive cerebral infarction and died a few weeks later.

Conclusion: Rhino-orbital-cerebral mucormycosis is a severe and potentially fatal infection occurring most frequently in patients with diabetes mellitus or immunosuppression due to a number of conditions. The disease usually causes sinusitis, periorbital edema, ophthalmoplegia, loss of vision, proptosis, trigeminal anesthesia and chemosis. Recognition of the underlying conditions and the clinical signs of the disease may render early diagnosis and treatment possible.

INTRODUÇÃO

Mucormicose rino-orbito-cerebral (MORC) é uma infecção aguda freqüentemente fatal, que acomete principalmente pacientes portadores de diabetes mellitus ou de imunodepressão¹⁻³. Os agentes responsáveis pela doença são os fungos zigomicetas mais comumente dos gêneros *Rhizopus* e *Rhizomucor*, embora os gêneros *Mucor* e *Absidia* têm, também, sido isolados. Estes gêneros pertencem à família *Mucoraceae*, ordem dos *Mucorales*. Os zigomicetas são organismos filamentosos não septados ou pouco septados, de paredes espessas e com largas ramificações em ângulo reto, que vivem como saprófitas na natureza em todas as regiões do mundo⁴. Os fungos são encontrados no solo, frutas e pão em

decomposição, e fazem parte da flora nasal normal do homem. Os esporos do fungo são, portanto, freqüentemente inalados pelo homem, mas são patogênicos em apenas alguns indivíduos cujos mecanismos de defesa celular e humoral estão debilitados por doenças ou medicamentos imunossupressores³.

Nos pacientes em risco o fungo causa mais comumente uma rinosinusite, inicialmente unilateral, mas que rapidamente se espalha para as estruturas faciais contíguas. A disseminação do fungo é facilitada por sua tendência para invadir as paredes dos vasos sanguíneos, tanto artérias quanto veias, ocasionando infarto nos tecidos envolvidos. A invasão orbitária é precoce, resultando em ptose, oftalmoplegia, perda visual, proptose, quemose e celulite periorbitária⁵. A infecção pode se estender ao cérebro por via

hematogênica ou por contigüidade. O envolvimento cerebral se caracteriza por cefaléia, alterações do sensorio, sinais da síndrome do seio cavernoso, hemiplegias e convulsões, e sinaliza mau prognóstico na evolução da doença².

A mucormicose está se tornando mais comum em razão do uso mais freqüente de esteróides, drogas imunossupressoras e antineoplásicas, assim como devido à maior longevidade dos pacientes diabéticos e debilitados⁶. Apesar do progresso dos métodos de diagnóstico e de tratamento, a doença ainda é acompanhada de elevada mortalidade^{2,7}.

Relatamos o caso de um paciente diabético que apresentou sinais da síndrome do seio cavernoso unilateral associada à perda visual, paralisia facial periférica, diminuição do nível de consciência e infarto cerebral por obstrução da artéria carótida interna, com progressão da doença a êxito letal apesar do tratamento cirúrgico em conjunção à anfotericina B.

RELATO DO CASO

Um paciente de 72 anos de idade, lavrador, foi atendido no Serviço de Pronto Atendimento do Hospital das Clínicas da UFMG com história de estar apresentando, há 45 dias, dor facial e cefaléia bifrontal mais intensa à esquerda, associada à paralisia facial esquerda, seguida de diplopia e, logo depois, de perda progressiva da visão em ambos os olhos. Nos últimos três meses vinha notando inapetência, adinamia e dor à deglutição, tendo perdido cerca de 15kg neste período. O paciente tinha recebido o diagnóstico de pansinusite aguda e tratado com antibióticos sem obter melhora.

A história pregressa era significativa em relação à presença de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica há 14 anos, estando o paciente em uso regular de clorpropamida, cloridrato de amiloridina, hidroclorotiazida e nifedipina.

O exame evidenciou um paciente consciente, orientado, hipocorado, desidratado, afebril, eupnéico e com pressão arterial de 120/80mmHg. A acuidade visual (AV) corrigida era de 20/200 no olho direito (OD) e movimentos

de mão no olho esquerdo (OE). O exame biomicroscópico de OD era normal, enquanto de OE demonstrava conjuntiva com quemose inferior, hiperemia e secreção purulenta. O exame fundoscópico em ambos os olhos mostrava sinais de retinopatia diabética com exsudatos algodinosos e hemorragias no pólo posterior. O disco óptico de OD era discretamente pálido, enquanto o disco óptico de OE apresentava atrofia óptica intensa e difusa. O paciente apresentava edema da hemiface esquerda, proptose de OE e ptose palpebral de OE, oftalmoplegia externa e interna de OE, pupilas anisocóricas (OD 2mm, OE 4mm), ausência do reflexo corneano à esquerda e anestesia na primeira divisão do trigêmeo esquerdo, paresia facial periférica esquerda, reflexo de vômito hipoativo bilateralmente e paresia do nervo hipoglosso direito. O paciente conseguia deambular apenas com apoio unilateral e apresentava tremores do tipo postural e de repouso em ambas as mãos. Os reflexos osteo-tendíneos estavam hipoativos globalmente e não havia reflexos patológicos. Alguns dias depois o paciente iniciou quadro de obtundação progressiva do sensorio.

A propedêutica laboratorial incluiu hemograma com hematias de $3,9 \times 10^6/\text{mm}^3$, hemoglobina 12,3g% e hematócrito de 35,3%, leucócitos $9.150/\text{mm}^3$, com contagem diferencial normal. A glicemia era de 130mg/dL, a TGO 17mg/dL, a TGP 26mg/dL, a LDH 351mg/dL, uréia 40mg/dL e creatinina 1,2mg/dL. A VHS era de 53mm/1 hora, enquanto a pesquisa de fator antinúcleo, de p-ANCA e c-ANCA foi negativa. A tomografia computadorizada (TC) de tórax revelou discretas imagens de opacidades no segmento basal posterior do lobo inferior direito. A TC de crânio revelou proptose à esquerda, velamento dos seios etmoidal e maxilar, ausência de lise óssea e alargamento e congestão do seio cavernoso e infiltração do cone da órbita à esquerda (Figuras 1a e 1b). O exame do líquido ceforraquidiano (LCR) revelou 405 células/mm³ (97% de linfócitos e 3% de eosinófilos), proteínas 40mg%, glicose 72mg/dL. A cultura para bactérias e fungos foi negativa. Foi realizada fibrolaringoscopia que revelou a presença de lesões crostosas escuras no corneto inferior e médio. A biópsia de lesão no corneto médio demonstrou apenas processo inflamatório crônico inespecífico sem presença de

agentes infecciosos. Exame microbiológico de secreção do seio maxilar esquerdo demonstrou apenas a presença de cocos Gram positivos. Como o paciente não apresentava melhora com o tratamento antiinflamatório e antibiótico com rifampicina, ceftriaxone e metronidazol, foi realizada biópsia da mucosa do seio etmoidal. O exame anatomopatológico revelou inflamação crônica em atividade associada à presença de grande quantidade de hifas filamentosas espessas, pouco septadas e com ramificações em ângulos retos, algumas no interior dos vasos sangüíneos sugerindo mucormicose (Figura 2). A cultura por semeadura do material de biópsia confirmou o diagnóstico de mucormicose. O paciente foi submetido a tratamento parenteral com anfotericina B em doses progressivas até a dose de 1mg/kg/dia, e a debridamento amplo do tecido inflamatório do seio maxilar, das células etmoidais e do assoalho da órbita à esquerda, com exérese óssea. Perfuração do palato duro ocorreu sete dias após a intervenção cirúrgica. No vigésimo oitavo dia da internação o paciente apresentou quadro súbito de afasia global e hemiparesia direita. Nova TC de crânio demonstrou extenso infarto isquêmico esquerdo com acentuado edema cerebral secundário à obstrução da artéria carótida interna no seio cavernoso (Figura 3). Apesar do tratamento cirúrgico e da boa tolerância à anfotericina B, não houve resposta terapêutica e o paciente faleceu na sexta semana após o diagnóstico de mucormicose. A autópsia não foi realizada.

DISCUSSÃO

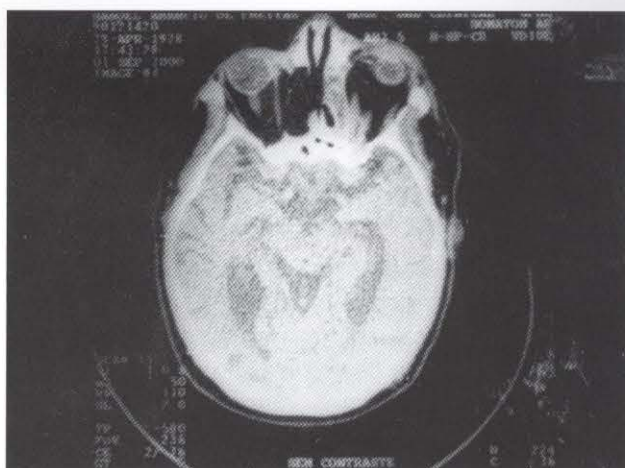
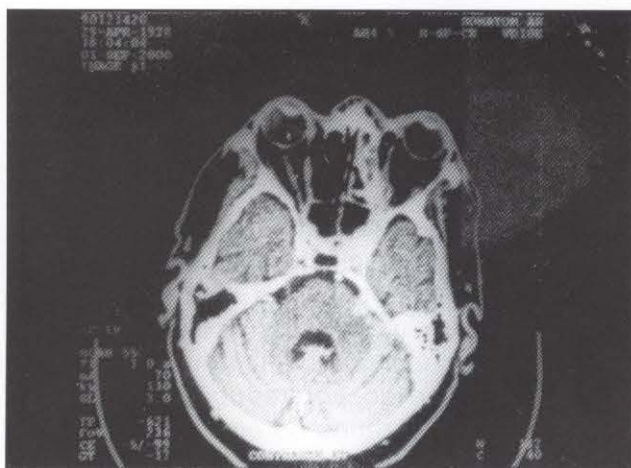
Nosso paciente era portador de diabetes mellitus, um conhecido fator predisponente à mucormicose. Outras condições predisponentes incluem as doenças renais, as doenças linfoproliferativas, a anemia aplástica e o tratamento com drogas imunossupressoras, principalmente após transplantes renais ou de medula óssea. Diabetes mellitus está presente em 60 a 80% dos pacientes com MROC². O diabetes mellitus, principalmente com cetoacidose, parece diminuir a contenção da infecção pelos polimorfonucleares⁸ e aumentar a concentração de ferro livre no soro, que junto ao meio ácido e rico em glicose favorece o crescimento do fungo⁹.

Pacientes com insuficiência renal e transplantados em uso de imunossupressores perfazem 14% dos pacientes com MROC². Os pacientes em diálise em uso de deferoxamina – um agente quelante do ferro e alumínio – também apresentam maior risco de desenvolvimento da mucormicose. Yohai e cols.² encontraram 6% dos pacientes com mucormicose em uso de deferoxamina. Sabe-se que a deferoxamina proporciona maior suprimento de ferro ao fungo¹⁰. Na revisão de Yohai e cols.², 5,5% dos pacientes com mucormicose tinham leucemia. É provável que pacientes leucêmicos apresentem maior risco da infecção devido à menor função protetora das células brancas imaturas.

Vários outros fatores de risco para aquisição da mucormicose têm sido relatados, incluindo os traumatismos, as queimaduras, as infecções como tuberculose, hepatite, miocardite viral, as vasculites como lupus eritematoso sistêmico e poliarterite nodosa, a insuficiência hepática e a cirrose. Raros casos têm também sido descritos em pacientes aidéticos, em geral usuários de drogas. Em crianças, as diarreias com desidratação e acidose são importantes fatores predisponentes. Raramente a doença ocorre em pessoas imunocompetentes¹¹.

A mucormicose geralmente ocorre após inalação dos esporos que se depositam na mucosa nasal oral ou passam diretamente aos pulmões. Na MROC a lesão inicial ocorre como áreas escuras e firmes na mucosa nasal ou oral, freqüentemente confundidas com coágulos sangüíneos¹². Daí a infecção se espalha para os seios paranasais e penetra na órbita através dos seios etmoidais e maxilares ou via duto lacrimal. A mucormicose invade os vasos intraorbitários com conseqüente arterite e trombose, causando necrose isquêmica dos nervos cranianos intraorbitários. A invasão do globo ocular é rara¹³. Usualmente a infecção permanece unilateral, sendo o lado esquerdo, por razão desconhecida, mais freqüentemente acometido que o direito¹⁴.

O envolvimento do sistema nervoso é comum na mucormicose orbitária, e acredita-se que quando a órbita é invadida a infecção do SNC já ocorreu em 80% dos casos¹⁵. Ela se faz através do ápice orbitário, dos vasos orbitários, dos ossos infartados dos seios paranasais, da placa



Figuras 1a e 1b: TC de crânio revelando proptose, velamento do seio etmoidal, alargamento do seio cavernoso e infiltração do cone da órbita à esquerda.

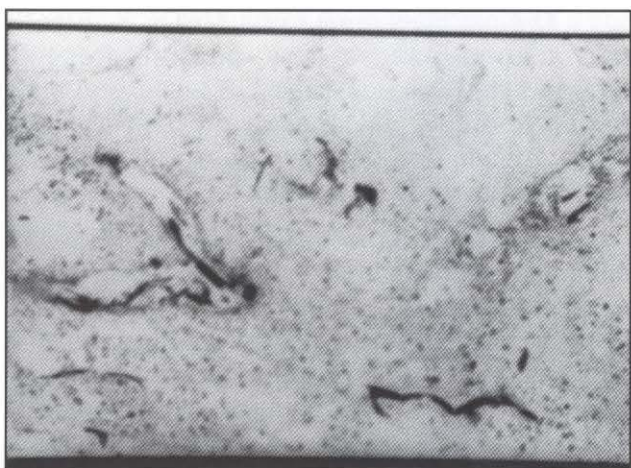


Figura 2: Biópsia de seio etmoidal mostrando presença de hifas filamentosas espessas, pouco septadas e com ramificações em ângulos retos, algumas no interior dos vasos sanguíneos sugerindo mucormicose. (Coloração pela prata de Grocott).

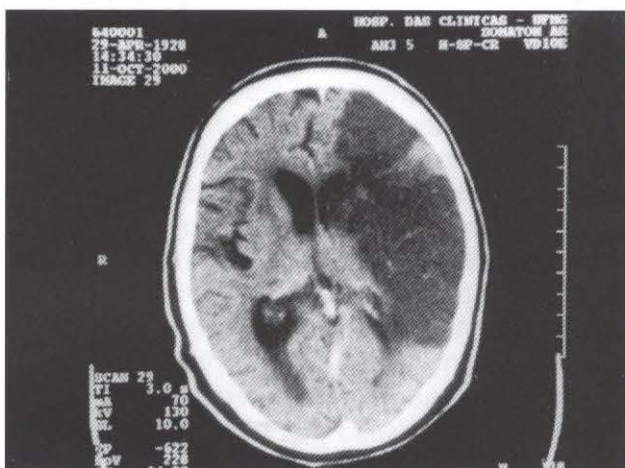


Figura 3: TC de crânio revelando grande infarto nas regiões fronto-têmporo-parietal esquerda.

cribiforme ou do assoalho da órbita. Pode haver invasão e trombose do seio cavernoso com envolvimento da artéria carótida interna no interior do seio. A trombose do seio cavernoso associada à perda de visão é considerada característica da mucormicose em comparação com as infecções bacterianas¹⁶. O acometimento da artéria carótida no seio cavernoso resulta em sua obstrução e extenso infarto cerebral, como aconteceu em nosso paciente.

Em alguns casos pode haver envolvimento do sistema nervoso, sem sinais de acometimento orbitário. Nestes casos os fungos atingem o cérebro por via hematogênica a partir dos pulmões ou após inoculação parenteral de esporos através de agulhas contaminadas em usuários de drogas,

causando mais frequentemente abscessos ou granulomas cerebrais que meningoencefalite^{17,18}.

Exame de autópsia em alguns casos revela que no SNC o fungo causa uma meningoencefalite com necrose e hemorragia do tecido cerebral, principalmente da base dos lobos frontais e temporais. Há infiltração neutrofílica com invasão vascular e da leptomeninge. A característica patológica da mucormicose é a invasão vascular, principalmente das artérias¹⁹. O fungo ocasiona trombarterite, mais comumente da artéria oftálmica, carótida interna e do seio cavernoso, mas envolvimento da artéria central da retina e artérias ciliares também têm sido relatados. Um raro caso de infarto do quiasma foi relatado por Lee e cols²⁰.

Hifas são encontradas abundantemente nas paredes e lúmen dos vasos sangüíneos, podendo causar sua obstrução, e no espaço subaracnóideo. Disseminação hematogênica para outros lobos cerebrais, assim como para o tronco encefálico e cerebelo, também ocorre¹. O fungo pode invadir diretamente o nervo óptico²¹.

Várias são as formas clínicas de mucormicose reconhecidas, incluindo a forma rino-orbito-cerebral, a forma pulmonar, a cutânea, a gastrointestinal, a cerebral e a disseminada¹. Em geral a MORC está associada a diabetes com cetoacidose, enquanto a infecção pulmonar ocorre em pacientes com doenças linfoproliferativas e outros estados neutropênicos.

O quadro típico é aquele de um paciente diabético, ou com outra condição predisponente que desenvolve cefaléia ou dor facial unilateral, edema facial ou palpebral, epistaxe ou rinorréia, febre e leucocitose. No presente caso a primeira manifestação da infecção foi cefaléia, seguida de paralisia facial periférica. Em extensa revisão de literatura, Yohai e cols.² encontraram cefaléia como manifestação inicial da doença em 25% dos casos relatados e paralisia facial em 11%. Os autores² demonstraram que os sintomas e sinais iniciais mais freqüentes são ulceração/necrose da mucosa nasal ou oral (52%), febre (44%), edema periorbitário e facial (34%), oftalmoplegia (34%), baixa visual (30%), sinusite (26%), dor facial e alterações do estado mental (22%). Outros sintomas e sinais de apresentação incluíram dor periorbitária, quemose, corrimento nasal, epistaxe, proptose, ptose, disestesia facial, hemiplegia, baixa de audição e adinamia.

Durante o curso da doença nosso paciente apresentou uma miríade de sintomas e sinais como cefaléia, dor ocular e periorbitária, perda visual, atrofia óptica, ptose palpebral, proptose, quemose, edema facial, oftalmoplegia interna e externa, anestesia da primeira divisão do trigêmeo, paralisia da hemilíngua, necrose do palato, diminuição progressiva do sensório e infarto cerebral manifestado por afasia global e hemiplegia direita. Cefaléia tem sido observada em 17 a 73%, enquanto alteração do sensório em um terço dos pacientes de ambas as séries^{1,2}. Oftalmoplegia externa tem sido relatada em 67% dos casos na literatura, oftalmoplegia interna em 40%, baixa visual em

65%, proptose em 64%, edema facial em 30%, anestesia trigeminal em 26%, quemose conjuntival em 24%, celulite orbitária em 20%, enquanto atrofia óptica em apenas 3%. Um raro caso de neuromiotonia ocular associada à mucormicose foi descrito por Harrison e Wirtschafter²². A amaurose de OE com atrofia óptica em nosso paciente mais provavelmente resultou de trombose das artérias ciliares, enquanto os exsudatos e hemorragias retinianas observadas em ambos os olhos devem ter ocorrido por redução do fluxo na artéria central da retina ou em seus ramos. Na revisão de 145 casos de MROC feita por Yohai e cols.², paralisia do nervo hipoglosso, como a observada em nosso paciente, não é citada.

O sinal mais comum da MROC é a lesão necrótica na mucosa nasal ou oral, presente em mais de 80% dos casos. A lesão oral mais freqüentemente se localiza no palato⁵. Esta lesão apenas apareceu em nosso paciente em fase avançada de sua doença.

Nosso paciente desenvolveu um quadro clínico típico de síndrome do ápice da órbita caracterizada por envolvimento da primeira porção do trigêmeo, paralisia dos nervos motores oculares, proptose e envolvimento do nervo óptico. A TC de crânio revelou, no entanto, alargamento e congestão venosa do seio cavernoso. A associação destes sinais clínicos com evidência de congestão venosa do seio cavernoso deve ser, preferencialmente, denominada síndrome esfenocavernosa²³. A síndrome do seio cavernoso tem sido relatada em 13% dos casos^{2,24} e quando associada ao envolvimento do nervo óptico sugere infecção por mucormicose²⁵.

Biópsia do seio paranasal ou cerebral é necessária para confirmar o diagnóstico de mucormicose. O material de biópsia deve conter hifas grandes, pouco septadas e com ramificações em ângulos retos. As culturas positivas não são suficientes para o diagnóstico uma vez que o fungo pode crescer a partir de tecido obtido da mucosa e pele não infectadas.

Se a suspeita clínica for forte e a biópsia negativa, aconselha-se uma segunda biópsia mais ampla em área contendo tecido necrótico e que inclua artérias²⁵.

O exame do LCR demonstra pleocitose neutrofílica com aumento da concentração de proteínas, na ausência de elevação da pressão intracraniana. Em nosso caso havia acentuada pleocitose neutrofílica e presença de 3% de eosinófilos, sugerindo processo não bacteriano.

Radiografia simples demonstra sinusite com erosão óssea do seio etmoidal, estendendo para o seio maxilar e assoalho da órbita. A TC de crânio²⁶ e a imagem por ressonância magnética²⁷ são muito sensíveis para detectar envolvimento da órbita com extensão intracraniana. Lesões anulares com halo captante de contraste podem, às vezes, ser localizadas nos lobos frontais e temporais. A IRM demonstra alterações dos tecidos moles com infiltração fúngica na face e na órbita e com anormalidades de sinal nas paredes dos seios.

É importante que o oftalmologista considere a possibilidade de mucormicose em todos os pacientes com celulite orbitária (especialmente naqueles que não estão respondendo à antibioticoterapia), em casos de polineuropatia craniana e em casos de infarto retiniano ou orbitário.

O diagnóstico diferencial da mucormicose orbitária deve ser feito principalmente com celulite orbitária piogênica ou trombose piogênica do seio cavernoso⁵. A maioria dos pacientes com MROC é diagnosticada como tendo uma complicação piogênica da sinusite, associada à perda de visão. Algumas características, no entanto, diferenciam bem a mucormicose da celulite piogênica. Na mucormicose o edema periorbitário é menos endurecido que o edema da celulite orbitária; a cegueira é mais comum e precoce; há oftalmoplegia interna e externa total, a córnea é turva, a proptose é discreta ou ausente, e a quemose é discreta.

O tratamento da mucormicose requer o diagnóstico correto e a eliminação, sempre quando possível, dos fatores predisponentes à infecção, a correção do diabetes mellitus, a administração sistêmica de anfotericina B e o debridamento ósseo agressivo, removendo todo o tecido necrosado e estabelecendo-o à drenagem adequada da órbita e do seio²⁸. A anfotericina B é a droga de escolha, e sua apresentação lipossomal é mais eficaz e menos

tóxica²⁹. A irrigação local de anfotericina B, através de um catéter nos seios da face ou órbita, aumenta a eficácia do tratamento³⁰. Tratamento adjuvante com oxigênio hiperbárico e combinação da anfotericina B com rifampicina, cetoconazol e 5-fluorocitosina tem sido proposto, mas ainda não demonstra suficientes evidências de benefício³¹.

A taxa de sobrevida na MROC é ainda baixa apesar do tratamento agressivo. O prognóstico da MROC tem melhorado com o diagnóstico e tratamento mais precoce. Em 1961 a mortalidade era 88% e, atualmente, ela varia entre 15 e 34%³². Os fatores associados a mau prognóstico incluem a demora no diagnóstico e instituição do tratamento, a ocorrência de hemiparesia ou hemiplegia, infecção bilateral dos seios paranasais, doença renal, leucemia ou outras doenças hematológicas, o uso de deferoxamina e provavelmente a presença de necrose facial². O presente caso ilustra vários importantes aspectos da MROC como o amplo espectro das manifestações clínicas, a dificuldade de diagnóstico pela presença da primeira biópsia negativa, a ocorrência de trombose da artéria carótida e a evolução catastrófica apesar do tratamento agressivo.

Endereço para correspondência:

Prof. Marco A. Lana-Peixoto
Rua Padre Rolim 769 - 13º andar
Belo Horizonte - MG - CEP: 30130-090
Tel./Fax: 31-3222 3935

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nussbaum, E. S.; Hall, W. A. - Rhinocerebral mucormycosis: changing patterns of disease. *Surg Neurol* 1994; 41: 151-156.
2. Yohai, R. A.; Bullock, J. D.; Aziz, A. A.; Markert, R. J. - Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 3-22.
3. Sugar, A. M. - Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14(Suppl 1): 126-129.
4. Margo, C.; Rabinowicz, M.; Kwon-Chung, K. J. et al. - Subacute Zygomycosis of the orbit. *Arch Ophthalmology* 1983; 101: 1580-1585.
5. Bodenstein, N. P.; McIntosh, W. A.; Viantis, A. C. et al. - Clinical signs of orbital ischemia in rhino-orbitocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1993; 103: 1357-1361.

6. Wieden, M. A.; Steinbronn, K. K.; Padhye, A. A. et al. - Zygomycosis caused by *Apophysomyces elegans*. J Clin Microbiol 1985; 22: 522-526.
7. Radner, A. B.; Witt, M. D.; Edwards, J. E. Jr. - Acute invasive rhinocerebral zycomycosis in an otherwise healthy patient: case report and review. Clin Infect Dis 1995; 20: 163-166.
8. Anderson, N. E.; Ali, M. R.; Simpson, I. J. - Rhinocerebral mucormycosis complicating poorly controlled diabetes mellitus: case report. N Z Med J 1983; 96: 521-522.
9. Polli, C. - On the incidence of ketone reductase in microorganisms. Pathol Microbiol 1965; 28: 93.
10. Abe, F.; Inaba, H.; Katoh, T.; Hotchi, M. - Effects of iron and desferrioxamine on *Rhizopus* infection. Mycophologia 1990; 110: 87-91.
11. Macêdo, M. O. L.; Martins, S. A. R.; Reis, N. O.; Lima, V. C. C.; Carvalho, R. C. - Mucormicose de seios para nasais e tecido periorbitário em um paciente imunocompetente. Arq Bras Oftal 1999; 62: 412.
12. Meyers, B. R.; Wormser, G.; Hirschman, Z. et al. - Rhinocerebral mucormycosis. Premortem diagnosis and therapy. Arch Intern Med 1979; 139: 557-560.
13. Sponsler, T. A.; Sassani, J. W.; Johnson, L. N.; Towfighi, J. - Ocular invasion in mucormycosis. Surv Ophthalmol 1992; 36: 345-350.
14. Ginsberg, J.; Spandling Laing, V. O. - Cerebral phycomycosis (mucormycosis) with ocular involvement. A. J Ophthalmol 1966; 62: 900-905.
15. Ruysellacre, F. J.; Elewant, M. - Les mycoses oculaires. Bull Soc Belge Ophtalmol 1958; 148: 303-305.
16. Humphry, R. C.; Wright, G.; Rich, W. J.; Simpson, R. - Acute proptosis and blindness in a patient with orbital phycomycosis. J R S Med 1989; 72: 712-713.
17. Berthier, M.; Palmieri, O.; Lylik, P.; Leyguarda, R. - Rhino-orbital mucormycosis complicated by cerebral abscess. Neuroradiology 1982; 22: 221-24.
18. Gollard, R.; Rabb, C.; Larsen, R.; Chandrasoma, P. - Isolated cerebral mucomycosis: case report and therapeutic considerations. Neurosurgery 1994; 34: 174-177.
19. Lowe, J. T. Jr.; Hudson, W. R. - Rhinocerebral phycomycosis and internal carotid artery thrombosis. Arch Otolaryngol 1975; 101: 100-103.
20. Lee, B. L.; Holland, G. N.; Glasgow, B. J. - Chiasmal infarction and sudden blindness caused by mucormycosis in AIDS and diabetes mellitus. Am J Ophthalmol 1996; 122: 895-896.
21. Downie, J. A.; Francis, I. C.; Arnold, J. J.; Bott, L. M.; Kos, S. - Sudden blindness and total ophthalmoplegia in mucormycosis: a clinicopathologic correlation. J Clin Neuro-ophthalmol 1993; 13: 27-34.
22. Harrison, A.; Wirtschafter, J. D. - Ocular neuromyotonia in a patient with cavernous sinus thrombosis secondary to mucormycosis. Am J Ophthalmol 1997; 124: 122-123.
23. Miller, N. R.; Newman, N. J. - *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. 5th Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1998.
24. Johnson, T.; Lining, K. B.; Julian, B. A. et al. - Bilateral cavernous sinus thrombosis due to mucormycosis. Arch Ophthalmol 1988; 106: 1089-1092.
25. Abramson, E.; Wilson, D.; Arky, R. A. - Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med 1967; 735-742.
26. Centeno, R. S.; Bentson, J. R.; Mancuso, A. A. - CT scanning in rhinocerebral mucormycosis and aspergillosis. Radiology 1981; 140: 383-389.
27. Farley, C.; Sullivan, T. J.; Allworth, T. et al. - Survival after rhino-orbital-cerebral mucormycosis in an immunocompetent patient. Ophthalmology 2000; 107: 555-558.
28. Galetta, S.; Walc, A. E.; Goldberg, H. I. et al. - Rhinocerebral mucormycosis. Management and survival after carotid occlusion. Ann Neurol 1990; 28: 103-107.
29. Fisher, E. W.; Toma, A.; Fisher, P. H.; Cheesman, A. D. - Rhinocerebral mucormycosis: use of liposomal amphotericin B. J Laryngol Otol 1991; 105: 575-577.
30. Kohn, R.; Hepler, R. - Management of limited rhino-orbital mucormycosis without exenteration. Ophthalmology 1985; 92: 1440-1444.
31. Leher, R. I.; Howard, D. H.; Sypherd, P. S. et al. - Mucormycosis. Ann Intern Med 1980; 93: 93-108.
32. Bray, W. H.; Giangiacomo, J.; Ide, C. H. - Orbital apex syndrome. Surv Ophthalmol 1987; 32: 136-140.