

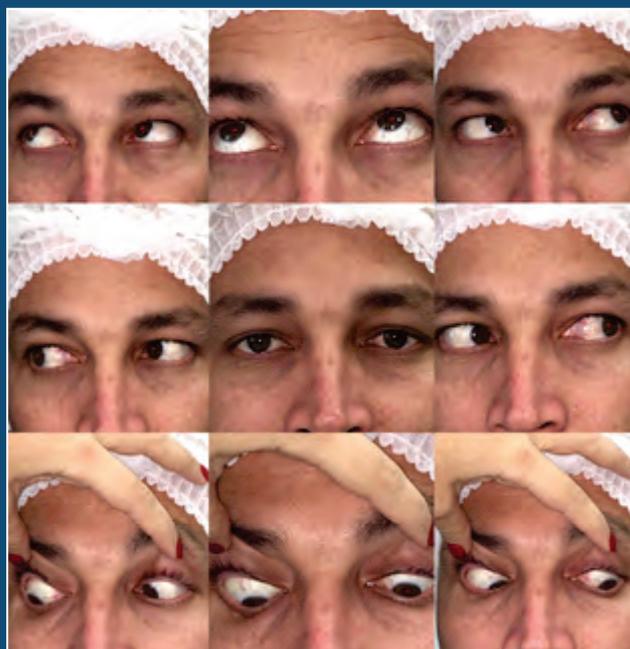
Revista Brasileira de Oftalmologia

Publicação bimestral

Vol. 78 - nº 1 - Janeiro/Fevereiro 2019

Desde 1942

Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Oftalmologia



- ▶ The long-term effects of platelet –rich plasma in diabetic dry eye: a series of cases
- ▶ Eficácia do travoprost 0,004% na redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma
- ▶ Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases
- ▶ Aplicação do modelo WINROP no rastreio de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses

Indexado nas
bases de dados
Scielo, Scopus
e Lilacs

Revista Brasileira de Oftalmologia

ISSN 0034-7280

(Versão impressa)

ISSN 1982-8551

(Versão eletrônica)

PUBLICAÇÃO OFICIAL:
SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA



Indexada nas bases de dados:



SciELO
Scientific Electronic
Library Online



LILACS
Literatura Latino-americana
em Ciências da Saúde

Disponível eletronicamente:



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

Publicação bimestral

Rev Bras Oftalmol, v. 78, n. 1, p. 01-76, Jan./Fev. 2019

Editor Chefe

Arlindo José Freire Portes (RJ)

Co-editores

André Luis Land Curi (RJ)
André Luiz Land Curi (RJ)
Bruno Machado Fontes (RJ)
Carlos Eduardo Leite Arieta (SP)
Hamilton Moreira (PR)
Juliana Almodin Colalillo (PR)
Liana Maria Vieira de Oliveira Ventura (PE)
Marcony R. Santiago (RJ)
Mario Martins dos Santos Motta (RJ)
Maurício Maia (SP)
Miguel Ângelo Padilha
Newton Kara - Junior (SP)
Niro Kasahara (SP)
Renato Ambrósio Jr. (RJ)
Ricardo Augusto Paletta Guedes (MG)
Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira (PE)
Silvana Artoli Schellini (SP)
Walton Nosé (SP)

Corpo Editorial Internacional

Baruch D. Kuppermann - Califórnia - EUA
Christopher Rapuano - Philadelphia - EUA
Curt Hartleben Martkin - Colina Roma - México
Daniel Grigera - Olivos - Argentina
Deepinder Kaur Dhalwal - Pittsburg - EUA
Esmeralda Costa - Coimbra - Portugal
Felipe A. A. Medeiros - Califórnia - EUA
Felix Gil Carrasco - México - México
Fernando Arevalo - Riyadh - Arábia Saudita
Florent Aptel - Grenoble - França
Francisco Rodriguez Alvira - Bogotá - Colombia
Howard Fine - Eugene - EUA
Jean Jacques De Laey - Ghent - Bélgica
Jean-Philippe Nordmann - Paris - França
Jesús Merayo-Llones - Oviedo - Espanha
Kevin M. Miller - Califórnia - EUA
Keweh Mansouri - Paris - França
Lawrence P. Chong - Califórnia - EUA
Lihteh Wu - San José - Costa Rica
Liliana Werner - Utah - EUA
Miguel Burnier Jr. - Montreal - Canadá
Pablo Cibils - Assunção - Paraguai
Patricia Mitiko Santello Akaiishi - Arábia Saudita
Paulo Torres - Lisboa - Portugal
Peter Laibson - Philadelphia - EUA
Steve Arshinoff - Toronto - Canadá

Corpo Editorial Nacional

Abelardo de Souza Couto - Rio de Janeiro - RJ
Abrahão da Rocha Lucena - Fortaleza - CE
Alexandre Antonio Marques Rosa - Paraíba - PA
Alexandre Augusto Cabral de Mello Ventura - Recife - PE
Alexandre H. Príncipe de Oliveira - Salvador - BA
Alexandre Seminoti Marcon - Porto Alegre - RS
Ana Carolina Cabreira Vieira - Rio de Janeiro - RJ
Ana Luisa Hofling de Lima - São Paulo - SP
André Correa de Oliveira Romano - Americana - SP
André Curi - Rio de Janeiro - RJ
André Luis Freire Portes - Rio de Janeiro - RJ
André Marcio Vieira Messias - Ribeirão Preto - SP
Andrea Kara José Senra - São Paulo - SP

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

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

Redação:

Rua São Salvador, 107
Laranjeiras - CEP 22231-170
Rio de Janeiro - RJ
Tel: (0xx21) 3235-9220
Fax: (0xx21) 2205-2240

Edição Bimestral

Secretaria: Marcelo Diniz

Editoração Eletrônica:

Sociedade Brasileira de Oftalmologia
Responsável: Marco Antonio Pinto
DG 25341RJ

Publicidade:

RV. Assessoria Rep. Com. Ltda
Ronaldo Viana e Rafael Viana
Tels: (21) 2571-4617 / (21) 9643-20271
(21) 9809-51000
E-mail: rv.publicidade@uol.com.br

Normalização:

Edna Terezinha Rother

Assinatura Anual:

RS420,00 ou US\$280,00

Impressão:

Gráfica Colorset

Associada a
ABEC - Associação Brasileira
de Editores Científicos



Revista Brasileira de Oftalmologia

Rua São Salvador, 107 - Laranjeiras - CEP 22231-170 - Rio de Janeiro - RJ
Tels: (0xx21) 3235-9220 - Fax: (0xx21) 2205-2240 - e-mail: sbo@sboportal.org.br - www.sboportal.org.br
Revista Brasileira de Oftalmologia, ISSN 0034-7280, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Oftalmologia

Diretoria da SBO 2019-2020

Presidente:

Edna Emilia Gomes da Motta Almodin (PR)

Presidentes Regionais:

Sul: Sergio Kwitiko (RS)

Sudeste: Eduardo Martines (SP)

Nordeste: Mario Ursulino Machado Carvalho (SE)

Centro Oeste: Maria Regina Vieira Angelo Marques (MT)

Norte: Cláudio do Carmo Chaves (AM)

Secretário Geral:

Helder Alves da Costa Filho (RJ)

1º Secretário:

Oswaldo Ferreira Moura Brasil (RJ)

2º Secretário:

Juliana Almodin Colalilo (PR)

Tesoureiro:

Arlindo José Freire Portes (RJ)

Diretor de Cursos:

André Luís Freire Portes (RJ)

Diretor de Publicações:

Newton Kara José Junior (SP)

Diretor de Biblioteca:

Renata Attanasio de Resende Bisol (RJ)

Conselho Consultivo:

Leonardo Akaishi (DF)

Bruno Machado Fontes (RJ)

José Beniz Neto (GO)

Conselho Fiscal:

Efetivos:

Paulo Gilberto Jorge Fadel (PR)

Durval Moraes de Carvalho Jr. (DF)

Victor Cvintal (SP)

Suplentes:

Tânia Mara Cunha Schaefer (PR)

Paulo Ferrara de Almeida Cunha (MG)

Lizabel Vieira Barbosa Gamperli (MS)

SOCIEDADES FILIADAS À SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

Associação Brasileira de Banco de Olhos e Transplante de Córnea

Presidente: Ari de Souza Pena

Associação Brasileira de Catarata e Cirurgia Refrativa

Presidente: Walton Nosé

Associação Maranhense de Oftalmologia

Presidente: Stephan Neves Noleto

Associação Matogrossense de Oftalmologia

Presidente: Renato J. Bett Correia

Associação Pan-Americana de Banco de Olhos

Presidente: Alvio Isao Shiguematsu

Associação Paranaense de Oftalmologia

Presidente: Marcello Fonseca

Associação Rondoniense de Oftalmologia

Presidente: Rodrigo Pascoal Azevedo

Associação Sul Matogrossense de Oftalmologia

Presidente: Luiz Alexandre Lani

Sociedade Alagoana de Oftalmologia

Presidente: Carlos Anchieta

Sociedade Brasileira de Administração em Oftalmologia

Presidente: Paulo Gilberto Jorge Fadel

Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica Ocular

Presidente: Murilo Alves Rodrigues

Sociedade Brasileira de Ecografia em Oftalmologia

Presidente: Norma Allemann

Sociedade Brasileira de Glaucoma

Presidente: Wilma Leles Barboza

Sociedade Capixaba de Oftalmologia

Presidente: Fernando Baldessin Marim

Sociedade Catarinense de Oftalmologia

Presidente: Ayrton Roberto Bravo Ramos

Sociedade Cearense de Oftalmologia

Presidente: George Emilio Sobreira Carneiro

Sociedade Goiana de Oftalmologia

Presidente: Fernando Heitor de Paula

Sociedade Norte-Nordeste de Oftalmologia

Presidente: David da Rocha Lucena

Sociedade de Oftalmologia do Amazonas

Presidente: Leonardo Bivar

Sociedade de Oftalmologia da Bahia

Presidente: Amilton de Almeida Sampaio Júnior

Sociedade de Oftalmologia do Nordeste Mineiro

Presidente: Mauro César Gobira Guimarães

Sociedade de Oftalmologia de Pernambuco

Presidente: Marcelo Maia Valença

Sociedade de Oftalmologia do Rio Grande do Norte

Presidente: Nelson Roberto Salustino Galvão

Sociedade de Oftalmologia do Rio Grande do Sul

Presidente: Isabel Habeyche Cardoso

Sociedade de Oftalmologia do Sul de Minas

Presidente: Mansur Elias Ticy Junior

Sociedade Paraense de Oftalmologia

Presidente: Carlos Henrique Vasconcelos de Lima

Sociedade Paraibana de Oftalmologia

Presidente: Gustavo Dalia

Sociedade Piauiense de Oftalmologia

Presidente: Almira Noronha

Sociedade Sergipana de Oftalmologia

Presidente: Gustavo Barreto de Melo

Revista Brasileira de Oftalmologia

ISSN 0034-7280

(Versão impressa)

ISSN 1982-8551

(Versão eletrônica)

Fundada em 01 de junho de 1942

CODEN: RBOFA9

PUBLICAÇÃO OFICIAL:

SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

Indexada nas bases de dados:



SciELO
Scientific Electronic
Library OnLine



SCOPUS



LILACS
Literatura Latino-americana
em Ciências da Saúde

Disponível eletronicamente:



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

Publicação bimestral

Rev Bras Oftalmol, v. 78, n. 1, p. 01-76, Jan./Fev. 2019

Sumário - Contents

Editorial

- 05 **Revista Brasileira de Oftalmologia: Acesso Aberto e Visibilidade**
Revista Brasileira de Oftalmologia: Open Access and Visibility
Arlindo José Freire Portes

Artigos Originais

- 07 **Retrospective study to assess the impact of ranibizumab 0.5mg in the visual acuity of patients with macular diseases in a real life context**
Estudo retrospectivo para avaliar o impacto de ranibizumab 0,5mg na acuidade visual de pacientes com doenças maculares num contexto de vida real
Bárbara Emilly Matos Rodrigues, André Barbosa Castelo Branco, Igor Barbosa Mendes, Camila Ribeiro Koch, Bruno Andrade Amaral, Lindemberg Assunção Costa
- 11 **Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases**
Transposição muscular para o tratamento do estrabismo paralítico. Revisão retrospectiva de 23 casos
Lucas Vianna Figueirêdo, Charles Maroly Lessa Mantovani, Mariella Saponara Vianna, Bárbara Miorim Fonseca, Verónica Yaneth Burgos Elías, Maria José Marroquín Sarti, Martin Arturo Zimmermann Paiz, Ana Marissa Ordoñez Rivas, Nancy Carolina Quezada Del Cid
- 15 **Ultrassonografia do nervo óptico no modo A para o diagnóstico do glaucoma**
A mode optic nerve ultrasonography for glaucoma diagnosis
Arlindo Jose Freire Portes
- 22 **Desmascarando o queratocone: efeito do epitélio corneano no queratocone**
Unmasking keratoconus: effect of corneal epithelium in keratoconus
João Coelho, Inês Casal, Luis Miguel Neves, Miguel Gomes, Luis Oliveira

- 27 **Eficácia do travoprostá 0,004% na redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma**
Travoprostá 0,004% efficacy in intraocular pressure in patients with glaucoma
Juliana Almodin, Flavia Almodin, Lincoln Dall'Oglio, Isabella Dantas
- 30 **Aplicação do modelo WINROP no rastreio de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses**
Application of the WINROP model in Retinopathy of Prematurity (ROP) screening in a Portuguese cohort of premature infants
Inês Falcão, Luísa Neiva, Alexandra Almeida, Sofia Maia, Vasco Miranda, Ricardo Parreira, Pedro Menéres
- 37 **Avaliação da acuidade visual em escolares do ensino fundamental**
Evaluation of visual acuity in municipal elementary school students
Thiago Oliveira Freitas Becker, Denise da Costa Boamorte Cortela, Heloisa Miura, Mylene Leal Matsuhara
- 42 **Os efeitos a longo prazo do uso de concentrado de plaquetas em olho seco diabético: uma série de casos**
The long-term effects of platelet-rich plasma in diabetic dry eye: a series of cases
Marina Moura Rezende Ribeiro, Fabiano Timbó, Luiz Eduardo Ribeiro, Eurica Ribeiro

Relato de Caso

- 46 **Síndrome de Pierre Robin associada à Síndrome de Duane familiar do tipo III**
Pierre Robin Syndrome associated with type III familial Duane Retraction Syndrome
Débora Guimarães Resende, Daniele Foussalussa Nespolo, Lorrana Luysse dos Anjos Assis, Breno Resende Rodrigues da Cunha
- 49 **Lentes de contato provocando conjuntivite por *Ralstonia Pichettii***
*Contact lenses causing conjunctivitis by *Ralstonia Pichettii**
Cristiane Coimbra de Paula, Walkiria Shimoya Bittencourt, Diniz Pereira Leite Junior
- 52 **Descolamento seroso de coróide como manifestação tardia da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada**
Serous choroidal detachment in chronic stage of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome
Nabila Terra Demachki, Carolina de Aquino Xavier, Leonardo Medlig de Sousa Cravo, Ana Luiza Biancardi, Haroldo Vieira de Moraes Junior
- 56 **Correção de estrabismo incomitante por cirurgia de recuo-ressecção combinadas do mesmo músculo reto**
Incomitant strabismus correction through combined resection and recession of the same rectus muscle
Laís Sousa Porto, Isabel Garcia, Guilherme Macedo Souza
- 59 **Esporotricose ocular: manifestações atípicas**
Ocular sporotrichosis: atypical manifestations
Letícia de Oliveira Furtado, Ana Luiza Biancardi, Leonardo Medling de Souza Cravo, Raquel Perrota Pioli Anjo, Haroldo Vieira de Moraes Junior
- 62 **Síndrome de Blau: infiltrados subepiteliais como manifestações oftalmológicas incomuns**
Blau Syndrome: subepithelial infiltrates as uncommon ophthalmologic manifestation
João Carlos Dominice Santana, Ana Luiza Biancardi, Haroldo Vieira de Moraes Junior, Elisa Silvano, Henrique Moraes

Artigos de Atualização

- 65 **Doença do enxerto-versus-hospedeiro ocular: Revisão**
Graft-versus-Host Disease: Review
Tulio Batista Abud, Antonio Di Zazzo, Lauro Augusto de Oliveira, Luciene Barbosa de Sousa
- 70 **A influência do óxido nítrico na fisiopatologia da neuropatia glaucomatosa**
The influence of nitric oxide on the pathophysiology of glaucomatous neuropathy
Alexis Galeno Matos, Viviane Pinho Gurgel, Ana Lindaura Callou

Instruções aos autores

- 74 **Instruções aos autores**

Revista Brasileira de Oftalmologia: Acesso Aberto e Visibilidade

Revista Brasileira de Oftalmologia: Open Access and Visibility

Acesso aberto ou acesso livre significa disponibilizar textos de pesquisas científicas na internet sem qualquer restrição.⁽¹⁾ Até 2006, a Revista Brasileira de Oftalmologia (RBO) era um periódico científico de acesso fechado, ou seja, ela era distribuída na sua versão impressa a sócios da Sociedade Brasileira de Oftalmologia (SBO) ou a assinantes. O custo da impressão, distribuição e editoração da RBO era pago pela SBO. A partir de 2007, uma versão digital da revista foi indexada na base de dados SciELO (biblioteca eletrônica científica em linha) e ela passou a ser um periódico científico de acesso aberto e gratuito.

A SciELO é um modelo para publicação digital de periódicos científicos de acesso aberto, que foram selecionados de países da América Latina, Caribe e Península Ibérica (Portugal e Espanha). Ela é mantida pela FAPESP (Fundação de Amparo e Pesquisa de São Paulo), Bireme (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) e desde 2002 conta com apoio do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).⁽²⁾

As principais motivações para a RBO se tornar um periódico de acesso aberto foram:

- Possibilitar que seus artigos estivessem presentes em diversos espaços virtuais no Brasil e ao redor do mundo, aumentando a sua visibilidade.
- Tornar seu conteúdo disponível pela internet facilmente e imediatamente para qualquer usuário interessado (mesmo que não seja oftalmologista), aumentando sua acessibilidade.
- Criar um círculo virtuoso em que maior visibilidade e acessibilidade levam a maior leitura da revista, seguido da maior percepção dos benefícios acadêmicos, clínicos ou sociais do conhecimento veiculado, o que estimula a maior produção do conhecimento, que estando mais visível e acessível, leva a maior leitura da revista e assim sucessivamente.⁽³⁾

Após uma década de acesso aberto e gratuito, cabe perguntar se há evidências de que o acesso aberto melhorou a qualidade e a leitura deste periódico. A resposta a estas perguntas foram procuradas nas estatísticas do periódico no site da SciELO.⁽⁴⁾

Desde que ficou com acesso aberto, o número de acessos aos artigos da RBO aumentou progressivamente (Figura 1). Em 2012, houve duzentos e quarenta e seis mil, cento e noventa acessos ao conteúdo da revista. Em 2018, houve seiscentos e oitenta e um mil, setecentos e trinta e sete acessos. Portanto, podemos dizer que os acessos aumentaram aproximadamente 277% em 7 anos.⁽⁴⁾ É importante compreender que vários acessos podem ser feitos por uma mesma pessoa. Por exemplo: um indivíduo lê um resumo de pesquisa que pode interessar a um artigo que está escrevendo, como gostou do resumo (primeiro acesso), decide ler o trabalho na internet (segundo acesso) e depois faz o download do trabalho em pdf para o seu computador (terceiro acesso) a fim de poder consultá-lo sem conexão.

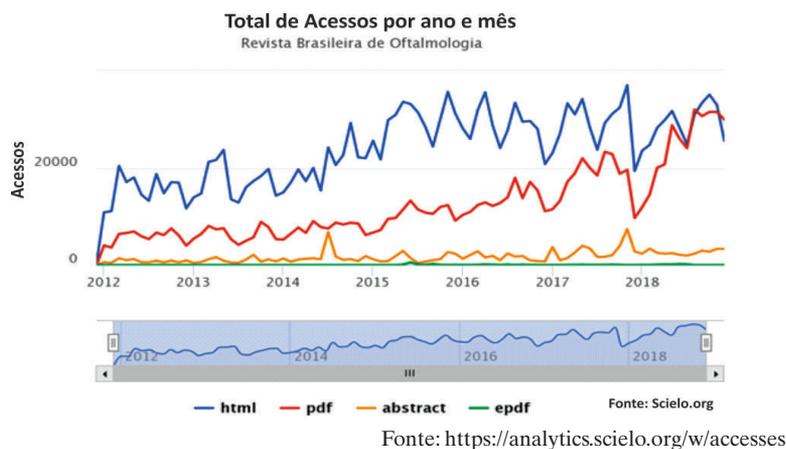


Figura 1: No gráfico superior observam-se os acessos da RBO de acordo com o tipo de documento na biblioteca digital SciELO entre 2012 e 2018. No gráfico inferior o total de acessos.

O artigo original mais citado da RBO, de acordo com o banco de dados do Google Acadêmico, foi publicado por Renato Ambrosio Jr et al. e intitulado: “Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for accessing corneal biomechanical properties”. Ele obteve 40 citações e foi criado de uma pesquisa envolvendo o Instituto do autor e Universidades dos EUA.⁽⁵⁾ O segundo artigo mais citado da RBO foi: Condições visuais autorrelatadas e quedas em idosos institucionalizados. Ele obteve 20 citações e foi realizado por autores da faculdade de medicina e faculdade de enfermagem na Universidade Federal de Goiás.⁽⁶⁾

É muito provável que o maior número de consultas online a RBO e citações elevadas a determinados artigos se devam, além da boa qualidade da pesquisa científica, ao seu acesso fácil, aberto e gratuito. Ele permite que autores de outros países ou outras áreas do conhecimento acessem o periódico rapidamente (os textos estão na internet em português e inglês). A versão impressa da revista continua a ser distribuída aos membros da SBO. A presença de uma revista impressa ainda é considerada por muitos como a forma mais confortável de ler seus textos ao invés do uso de terminais de vídeo. Porém, com o desenvolvimento de novas tecnologias, (tablet, kindle, ipad, celulares ou nebooks, notebooks, etc.) pode ser que no futuro esta percepção se modifique.

Arlindo José Freire Portes

Professor Titular de Oftalmologia da Universidade Estácio de Sá-RJ.

Editor-Chefe da Revista Brasileira de Oftalmologia

REFERÊNCIAS

1. UNESCO. An open door to UNESCO's Knowledge [Internet]. Paris: UNESCO. [cited 2019 Feb 2]. Available from: <https://en.unesco.org/open-access/>
2. SciELO. Critérios, políticas e procedimentos para a admissão e permanência de periódicos científicos na coleção SciELO <Brasil> [Internet]. São Paulo. SciELO; 2018. Disponível em: http://www.scielo.org/local/File/Criterios_Redde_SciELO_jun_2018_PT.pdf
3. Cintra PR. Avaliação do impacto do acesso aberto em periódicos da área da Ciência da Informação: uma análise de indicadores bibliométricos e altimétricos [tese]. São Paulo. Universidade Federal de São Carlos; 2017.
4. SciELO. SciELO Analytics: Brasil. Revista Brasileira de Oftalmologia. São Paulo. SciELO. [update Janeiro de 2019]. [citado 2019 Jan 19]. Disponível em: <https://analytics.scielo.org/w/accesses>
5. Ambrósio Jr R, Ramos I, Luz A, Faria FC, Steinmueller A, Krug M et al . Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. Rev Bras Oftalmol. 2013; 72(2):99-102.
6. Menezes RL, Bachion MM. Condições visuais autorrelatadas e quedas em idosos institucionalizados. Rev Bras Oftalmol. 2012; 71(1):23-7.

Retrospective study to assess the impact of ranibizumab 0.5mg in the visual acuity of patients with macular diseases in a real life context

Estudo retrospectivo para avaliar o impacto de ranibizumab 0,5mg na acuidade visual de pacientes com doenças maculares num contexto de vida real

Bárbara Emilly Matos Rodrigues¹ <https://orcid.org/0000-0001-6287-4799>
André Barbosa Castelo Branco² <https://orcid.org/0000-0002-7678-1398>
Igor Barbosa Mendes² <https://orcid.org/0000-0002-6058-0516>
Camila Ribeiro Koch³ <https://orcid.org/0000-0001-7419-6673>
Bruno Andrade Amaral⁴ <https://orcid.org/0000-0002-5401-6687>
Lindemberg Assunção Costa² <https://orcid.org/0000-0002-8752-7301>

ABSTRACT

Objective: The primary objective of the study is to evaluate, in a population in the state of Bahia, Brazil, the impact of ranibizumab in best-corrected visual acuity of patients with macular disease and macular edema. **Methods:** This study did a retrospective and observational assessment visual acuity of the group of patients followed at the Professor Edgard Santos University Hospital and Oftalmodiagnose Eye Hospital in 2011 and 2012 in a real life context. **Results:** The impact on sample patients post-treatment demonstrated favorable outcome with an increase in visual acuity of 32%, which means improvement of more than one line in the snellem chart. **Conclusion:** Improvement in visual acuity of this group was observed from baseline to the end of follow up in a real-life context.

Keywords: Macular degeneration/therapy; Retinal neovascularization; Visual acuity; Monoclonal antibodies/therapeutic use

RESUMO

Objetivo: O objetivo principal do estudo é avaliar, em uma população no estado da Bahia, o impacto do ranibizumab na acuidade visual melhor corrigida de pacientes com doença macular e edema macular. **Métodos:** Para isso, fizemos uma avaliação retrospectiva e observacional da acuidade visual do grupo de pacientes seguidos no Hospital Universitário Professor Edgard Santos e Oftalmodiagnose Hospital de Olhos em 2011 e 2012 em um contexto de vida real. **Resultados:** O estudo demonstrou desfecho favorável com aumento da acuidade visual de 32%, o que significa melhora de mais de uma linha no quadro snellem. **Conclusão:** A melhora da acuidade visual desse grupo foi observada desde o início até o final do seguimento em um contexto da vida real.

Descritores: Degeneração macular/terapia; Neovascularização retiniana; Acuidade visual; Anticorpos monoclonais/uso terapêutico

¹ Departamento de retina, Oftalmodiagnose Irecê, Irecê, BA, Brazil.

² Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brazil.

³ Hospital Humbertode Castro Lima, Salvador, BA, Brazil.

⁴ Faculdade Independente do Nordeste LTDA, Vitória da Conquista, BA, Brazil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido para publicação em 08/07/2018 - Aceito para publicação em 13/12/2018.

INTRODUCTION

The macula contains at its center the fovea, the region of the greatest concentration of cones in the human eye, and it is responsible for central and high-resolution vision. The loss or dysfunction of this region, which may occur due to the formation of neovascularization and / or edema, is a major cause of visual loss in the world and leads to a severe loss of a patient's quality of life. Among the maculopathies, we highlight age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema (DME) and retinal venous occlusions (RVOs). It is estimated that the wet form of AMD, which is more severe and rapidly progressive, afflicts 2.5 million people in the world.^(1,2) Diabetic macular edema affects approximately 7% of diabetic patients, with a 39% associated vision loss.^(3,4) In turn, venous occlusions affect 16 million people in the world, with 520 new cases per million people.⁽⁵⁾ The use of anti-vascular endothelial growth factors (anti-VEGFs) have proven efficacious for the treatment of different macular diseases in several clinical studies. The first controlled trials that demonstrated the efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of patients with wet age-related macular degeneration (AMD) were MARINA⁽⁶⁾ and ANCHOR⁽⁷⁾ in 2006. This utilization of anti-VEGF agents changed the natural history of AMD. In Denmark,⁽⁸⁾ there was a 50% reduction in cases of blindness associated with AMD after the approval of ranibizumab. In Israel, this decrease was 51%,⁽⁹⁾ and in Scotland, 59%.⁽¹⁰⁾ These data show the importance of introducing this agent in the treatment of AMD. The anti-VEGF agents also have proven their importance in the treatment of retinal vascular occlusions through controlled studies such as BRAVO and CRUISE.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ In diabetic patients, anti-VEGF agents were also important, especially in the control of diabetic macular edema, which is a major cause of decreased vision in this group. Studies such as RISE and RIDE have proven this importance.⁽¹⁵⁾ In clinical practice, we observed the use of these agents in heterogeneous populations and uncontrolled schemes. Some research confirmed the effectiveness of anti-VEGF in a flexible schedule of use, where there is no fixed number of injections.⁽¹⁶⁾ The CATT study showed that treatment according to the patient's need is as effective as a monthly fixed regimen.⁽¹⁷⁾

Despite this information, the epidemiological data on maculopathies and gains that anti-VEGFs have brought to this population are scarce in Brazil.

OBJECTIVES

The objective of the study is to evaluate, in a population in the state of Bahia, the impact of ranibizumab in the best-corrected visual acuity of patients with macular disease and macular edema.

Thus, the aim of this study is to make a retrospective and observational assessment of the impact of ranibizumab use in the visual acuity of the group of patients followed at the Professor Edgard Santos University Hospital and Oftalmodiagnose - Eye Hospital in a real-life context.

The study also aims to :

1. Evaluate the prevalence of the major causes of visual impairment by macular disease in these patients.
2. Describe the demographic characteristics of these patients (age and sex).
3. Determine average injections in patients treated in this context.

METHODS

Study design

This is an observational (noninterventional), retrospective study.

Population

Between the years 2011 and 2012, the Professor Edgard Santos University Hospital was the referral center for the treatment of macular disease in the state of Bahia.

This is a pre- and post-observational (noninterventional), retrospective study, which included patients treated at the Professor Edgard Santos University Hospital, between April 2011 and April 2012, coming from the retina clinic of the Professor Edgard Santos University Hospital and Oftalmodiagnose - Eye Hospital. Pertinent data were retrospectively collected. Age, sex, diagnosis, initial and final visual acuity, and number of injections were evaluated.

In this center, some patients received treatment on a pro re nata regimen (PRN), and some were given the drug in the loading dose, according to the main protocols described for each indication, but the final decisions about treatment were made by the patient's physician. Then, the patients were supposed to be followed monthly with testing of visual acuity, slit lamp and fundus examination.

The accuracy was measured by the Snellen chart, assessing the visual acuity before and after treatment in the population in a real-life context. The measurement was performed, with the same Snellen chart and in the same examination room, by different physicians but in a standardized way.

Fluorescein angiography and optical coherence tomography - OCT were utilized according to the evolution of each patient and the investigator's experience. In cases where macular thickening was seen on OCT or on fundus examination, or active leakage was noted on fluorescein angiography, the indication for injection was made based on the experience of the investigator.

Inclusion criteria

- Patients diagnosed with macular diseases between April 2011 and April 2012, according to the OCT, fluorescein angiography and / or eye exam, received one or more ranibizumab injections with documented follow-up to the end of their treatment.
- Naive patients and those previously treated up to three months before the follow-up period were included.

Exclusion criteria

- Patients with less than one year of follow-up.
- Patients treated with bevacizumab less than 3 months before the study initiation or during the monitoring period.
- Patients treated with intravitreal steroids or photodynamic therapy at any time.
- Assessments
- All data, including demographics, were collected retrospectively from patients' medical records.

Statistical analysis

The mathematical formula used in this study to obtain the final sample was based on the method for determining the sample size of finite populations. The minimum sample calculated was 147 patients. The categorical variables were expressed by absolute and relative frequencies, and the continuous variables were expressed

by central tendency and dispersion measures (median, mean, and standard deviation). Two-tailed tests were performed, and p values of less than 0.05 were considered statistically significant. The equality of the data was verified by the Kolmogorov-Smirnov test. The Wilcoxon signed-rank test for paired samples was used to compare the visual acuity of the same patients at two different time points before and after treatment with ranibizumab. The software Microsoft Excel® and SPSS 20.0 were used for statistical analyses.

RESULTS

A total of 238 patients were screened, and 147 of them were enrolled. The other patients were excluded because they did not have sufficient information in their medical records or did not receive ranibizumab during that period.

The demographic characteristics of the patients, the prevalence of the major causes of visual impairment by macular disease and the average number of injections per patient are shown in table 1.

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients		
Demographic Characteristics		
Sex, 147		
Male	62	42%
Female	85	58%
Age, (years)*		
Average (Standard deviation)	68 (14)	
Median	69	
Age group *140 (%)		
19 to 59 years	28	20%
> 59 years	112	80%
Age group *n (%)		
	19 to 59 years	> 59 years
Male	12 (21%)	45 (79%)
Female	16 (20%)	67 (80%)
Causes n (%)		
AMD	55	37%
DM	45	30%
RVO	22	15%
Others	25	17%
Injections		
Mean (SD) of injections per patient		3.51(2.33)
Median injections per patient		3.00

* Variable with 140 valid patients

* AMD: age-related macular degeneration, DM: diabetes mellitus, RVO: retinal vein occlusion, SD: standard deviation.

Change in visual acuity

The Wilcoxon signed-rank test demonstrated that there was a statistically significant difference in patients' visual acuity (VA) before and after treatment with ranibizumab ($p=0.004$).

The impact on sample patients' posttreatment demonstrated a favorable outcome with an increase in visual acuity of 32% (Figure 1), which corresponds to an improvement of more than one line in the Snellen chart. The graph was plotted on a logarithmic scale, which is useful when the data cover a wide range of values, making the scale easier to view and analyze.

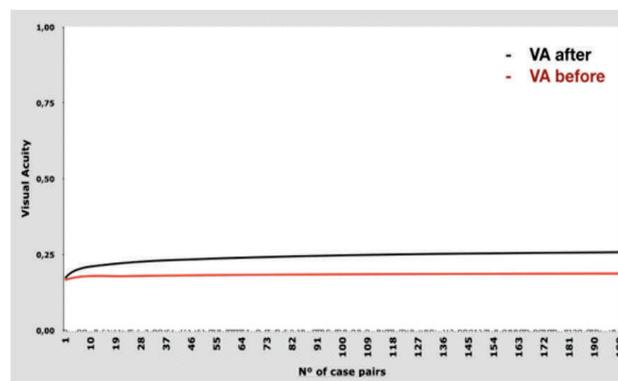


Figure 1: Comparison of visual acuity before and after treatment with ranibizumab

Table 2
Response to treatment by age group

Response	18 to 59 years (%)	> 59 years (%)
Improvement	49	34
Decline	17	21
Unchanged	34	45

DISCUSSION

Patients from Professor Edgard Santos University Hospital and Oftalmodiagnose Eye Hospital who were diagnosed with macular disease and treated with ranibizumab according to standard practice were retrospectively monitored to determine the impact of ranibizumab use in visual acuity, in a real-life context.

In this retrospective study visual acuity improved from baseline initially. Because it is an uncontrolled group, this study has a limitation of the variable follow-up period for each patient. The follow-up period considered was from the beginning of treatment until the patient's last documented visit. The average number of injections that each patient received during his or her entire treatment was lower than what most patients receive in just one year in other countries, in a real-life context.^(12,15,18,19) Consistent with clinical trials, clinical practice studies suggest that maintaining visual gains is related to a greater number of injections.^(20,21) Despite this fact, improvement in visual acuity was observed from baseline to the end of follow-up. This initial change in visual acuity in a real-life context has been previously demonstrated in other observational studies around the world.^(18,19) Some other studies in a real-life context have shown stabilization but no improvement in vision over time.⁽²²⁾ In other groups, improvement was achieved but was not maintained after a longer follow-up period.⁽²³⁾ At the follow-up of the HORIZON study, when patients stopped receiving fixed doses of medication and entered a variable regimen, similar to the real-life context, there was a decrease in visual acuity, which did not recover even if a more rigorous treatment regimen was instituted.⁽²⁴⁾ The number of injections received by each patient was variable, but we should consider this as a typical aspect of the real-life context of the study. The use of an anti-VEGF and the visual results in the real-life regime were evaluated in several countries. The strength of our study is the evaluation of these data in Brazil, where a real-life

context represents not only the immense ethnic diversity of the group but also the difficulty of access to high-cost treatments in developing countries.

REFERENCES

- Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(11):1640–2.
- Vision Problems in the US: Prevalence of Adult Vision Impairment and Age America [Internet]. [cited 2013 Aug 21]. Available from: <http://www.visionproblemsus.org/>
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al.; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556–64.
- Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(3):345–9.
- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al.; International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 2010;117(2):313–9.e1.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419–31.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432–44.
- Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):209–213.e2.
- Skaat A, Chetrit A, Belkin M, Kinori M, Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):214–221.e1.
- Cackett P, Borooah S, Gavin M, Oladiwura D, Swetha Jeganathan V; Scotland AMD Study Group. Intravitreal ranibizumab treatment of wet macular degeneration in SE Scotland - effect on blindness rates and 5 year follow up data. Paper present at Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2013 Annual Meeting. Seattle: ARVO; 2013. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:372.
- Thach AB, Yau L, Hoang C, Tuomi L. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1059–66.
- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al.; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1124–1133.e1.
- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al.; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1102–1112.e1.
- Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology.* 2012;119(4):802–9.
- Bressler NM, Varma R, Suñer IJ, Dolan CM, Ward J, Ehrlich JS, et al.; RIDE and RISE Research Groups. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: results from RIDE and RISE. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2461–72.
- Rakic JM, Leys A, Brié H, Denhaerynck K, Pacheco C, Vancayzeele S, et al. Real-world variability in ranibizumab treatment and associated clinical, quality of life, and safety outcomes over 24 months in patients with neovascular age-related macular degeneration: the HELIOS study. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1849–58.
- Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1897–908.
- Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Queré S, et al.; LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina.* 2013;33(3):474–81.
- Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(6):540–6.
- Moshfeghi AA. Outcomes of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy for neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice. In: 2018 Annual Meeting: The American Society of Retina Specialists, Chicago; 2018.
- Pitcher J. Outcomes of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy for diabetic macular edema in routine clinical practice. In: 2018 Annual Meeting: The American Society of Retina Specialists, Chicago; 2018.
- Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nghiem-Bufferet S, Delahaye-Mazza C, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(3):409–13.
- Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(2):220–6.
- Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SR, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):915–24.e2.

Corresponding author:

Bárbara Emilly Matos Rodrigues
R. Rio São Francisco, 439, Recanto das Árvores, Irecê, Bahia, Brazil.
Zip code: 44.900.000
Phone: +55 (74) 99970-3655 .
E-mail: barbaraofalmo@hotmail.com

Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus.

Retrospective review of 23 cases

Transposição muscular para o tratamento do estrabismo paralítico. Revisão retrospectiva de 23 casos

Verónica Yaneth Burgos Elías¹ <https://orcid.org/0000-0003-4486-0435>
Maria José Marroquín Sarti¹ <https://orcid.org/0000-0001-8670-4946>
Martin Arturo Zimmermann Paiz¹ <https://orcid.org/0000-0002-9787-1886>
Ana Marissa Ordoñez Rivas¹ <https://orcid.org/0000-0002-5737-4105>
Nancy Carolina Quezada Del Cid¹ <https://orcid.org/0000-0003-2788-5673>

ABSTRACT

Introduction: Muscular transposition procedures are used when there is no ocular rotation in a particular direction due to alterations of the extraocular muscles such as paralysis, agenesis or congenital anomalies. The objective of this study is to characterize the patients treated with this procedure and determine the percentage of correction of the deviation angle obtained after surgery in the Pediatric Ophthalmology, Strabismus and Neuro-ophthalmology Unit. “Dra. Ana María Illescas Putzeys”, Hospital de ojos y oídos “Dr. Rodolfo Robles V. **Methods:** A retrospective, descriptive, observational study was conducted with review of records of patients operated on muscle transposition during the years 1999 to 2016. **Results:** Twenty-three rectus muscle transposition procedures were performed. Thirteen were male (56.5%). The mean age was 42 years. In our series, an average correction of 42 PD (82%) was obtained regardless of the type of paralysis or the surgical procedure performed. **Conclusion:** In selected cases of paralytic strabismus, the main approach may be only muscle transposition with augmentation (posterior intermuscular fixation suture), with good results, similar to those obtained with muscle transposition using adjuvants such as botulinum toxin treatment.

Keywords: Paralytic Strabismus, Vertical Rectum Transposition, Muscular Transposition, augmentation suture, deviation angle.

RESUMO

Introdução: Os procedimentos de transposição muscular são utilizados quando não há rotação ocular em nenhuma direção determinada devido a alterações dos músculos extraoculares, como paralisia, agenésia ou anomalias congênitas. O objetivo deste estudo é caracterizar os pacientes tratados com este procedimento e determinar a porcentagem de correção do ângulo de desvio obtida após a cirurgia na Unidade Pediátrica de Oftalmologia, Estrabismo e Neuro-Oftalmologia. “Dra. Ana María Illescas Putzeys”, Hospital de ojos y oídos “Dr. Rodolfo Robles V. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, observacional, com revisão dos registros de pacientes operados para transposição muscular nos anos de 1999 a 2016. **Resultados:** Foram realizados vinte e três procedimentos de transposição do músculo reto. Treze pacientes eram homens (56,5%). A idade média foi de 42 anos. Em nossa série, foi obtida uma correção média de 42 PD (82%), independente do tipo de paralisia ou do procedimento cirúrgico realizado. **Conclusão:** Em casos selecionados de estrabismo paralítico, a principal abordagem pode ser apenas a transposição muscular com aumento (sutura de fixação intermuscular posterior), com bons resultados semelhantes aos obtidos com a transposição muscular com a utilização de adjuvantes como o tratamento com toxina botulínica.

Palavras-chave: Estrabismo Paralítico, Transposição Vertical do Reto, Transposição Muscular, sutura de aumento, ângulo de desvio.

¹ Pediatric Ophthalmology, Strabismus and Neuro-Ophthalmology Unit. “Dr. Ana María Illescas Putzeys” Hospital de Ojos y Oídos “Dr. Rodolfo Robles V.” Instituto de Ciencias de la Visión, Benemérito Comité Pro-ciegos y Sordos, Guatemala, Guatemala C.A. Diagonal 21, 19-19 anillo periférico Zona 11 Guatemala, Guatemala C.A.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 31/07/2018 - Aceito para publicação em 12/11/2018.

INTRODUCTION

Muscle transposition procedures are used when there is no eye rotation in a particular direction due to alterations of the extraocular muscles such as paralysis, agenesis or congenital anomalies. Secondary strabismus due to conditions such as sixth nerve palsy, double elevator palsy and third nerve palsy can be improved with this procedure.⁽¹⁾

In 1907 Hummelsheim described the procedure of transferring part of the action of the superior rectus (SR) and inferior rectus (IR) to the lateral rectus (LR) in cases of paralysis of the sixth nerve. This procedure has undergone numerous modifications in the last century, but most maintain the basic principle: the action of muscles that are normally antagonistic is transferred to the field of action of the paretic muscle located between these antagonists.⁽²⁾

The success of these surgical procedure lies in improving the primary position not the action of the paralyzed muscle. The improvement in the deviation angle reported in the literature for these procedures is variable, ranging from 32 to 36 prismatic diopters (PD) in vertical rectus transposition alone without muscle recession or posterior suture augmentation; from 30 to 50 PD for vertical rectus transposition with muscle recession or botulinum toxin injection and 40 to 55 PD for vertical rectus transposition with augmentation suture.⁽³⁻⁶⁾

In our center, complete tendon transposition with augmentation has been used. The objective of this study is to characterize patients treated with this procedure during the years 1999-2016 and determine the correction rate of the deviation angle obtained after surgery in the Pediatric Ophthalmology, Strabismus and Neuro-ophthalmology Unit. "Dra. Ana María Illescas Putzeys", Hospital de Ojos y Oídos" Dr. Rodolfo Robles V.

METHODS

A retrospective, descriptive, observational study was conducted. We reviewed medical records of all patients who underwent muscle transposition surgery in the Pediatric Ophthalmology, Strabismus and Neuro-ophthalmology Unit "Dra. Ana María Illescas Putzeys", Hospital de ojos y oídos "Dr. Rodolfo Robles V. " Instituto de Ciencias de la Visión", Benemérito Comité Pro-ciegos y Sordos, from 1999 to 2016.

We collected information about visual acuity (Snellen chart), ocular motility, deviation measurements (Krimsky method or prism alternate cover test), slit lamp biomicroscopy and fundoscopic examination.

To characterize the population, the following information was collected: age, gender, diagnosis, etiology, initial angle of deviation in primary position, procedure performed, postoperative deviation after 2 months in primary position, follow-up (one year) and calculation of the correction rate the angle of the deviation.

The transposition technique was: the rectus muscles (full tendon and muscle bellies) were transposed to the paretic muscle following the spiral of tillaux. Two 4-0 nonabsorbable polyester suture were placed 8 mm posterior to the insertion of the paretic muscle, 1/3 of the width of each belly transposed muscle to the corresponding border of the paretic muscle.⁽⁷⁾ (See figure 1). In some cases, this procedure was combined with contralateral rectus recession or botulinum toxin injection. (Table 1).

The data was recorded and analyzed in a sheet designed for this purpose using the EPI-INFO program. (Database and

statistics for public health professionals, Centers for Disease Control and Prevention 2008).

RESULTS

The medial record review identified 23 patients treated with rectus muscle transposition procedures during the study period. All of them were performed for paralytic strabismus. 13 were male (56.5%) and 10 female (43.5%). The mean age of the patients was 42 years ranging from 1 to 61 years. (Patients characteristics and surgical procedure performed are summarized in table 1). The etiologic of the paralysis was: trauma (11 patients), congenital (6 patients), tumors (4 patients), idiopathic (1 patient) cerebral aneurysm (1 patient). No infectious or metabolic causes were found. The left eye was mostly affected (15 cases) and in 5 cases the paralysis was bilateral. Etiologies included 14 cases with VI nerve palsy, 4 cases with IR paresis, 4 cases with double elevator paralysis and 1 with bilateral type 1 Duane syndrome.

Ten patients (43.5%) completed post operative follow-up for 1 year and the deviation angle was stable. No issues related to the procedure were described.

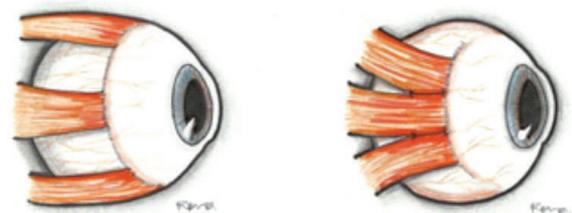


Figure 1: Schematic of transposition vertical muscles

Transposition of vertical rectus following the spiral of Tillaux with augmentation suture 8 mm posterior to the insertion of the paretic muscle.

DISCUSSION

Treatment in patients with paralytic strabismus has limitations since normal ocular motility can not be restored. The transposition procedures aim to improve the deviation angle in primary position, anomalous head postures and in some cases, eliminate diplopia or expand the binocular vision field.^(4,5,8,9)

Similar to other studies, sixth nerve palsy, male sex and unilateral affection were the most frequent characteristics in this series.^(4,5,8,9)

Muscle transposition procedures are useful to improve the range of ocular rotation in patients with a paralyzed or non-functional muscle.⁽³⁾ Variations have been described from the original technique by Hummelsheim; complete tendon transposition was considered the best in terms of results;⁽⁹⁾ until Buckley in 1995, described a technique using a posterior intermuscular union suture without scleral fixation. In 1997 Foster described another augmentation suture technique, with posterior scleral fixation.^(4,9,10) The additive effect of these sutures occurs because a larger portion of the rectus muscles is moved to a new position, increasing the mechanical effect since the force vectors become more parallel to the affected muscle.^(8,10)

In other studies the deviation improvement performing a vertical rectus transposition alone or with posterior sutures (Foster or Buckley) is 32-36 PD^(4,5) and 41-50 PD (5,9) respectively.

N°	Age(years)	Sex	Diagnosis	Etiology	Surgical procedure pre/post surgical (PD)	Deviation angle	Correction PD/ (%)
Sixth nerve palsy							
1	19	F	VI nerve palsy OD	Trauma	SR and IR CTT LR OD with augmentation to suture + MRR 4.5mm OS	55/6	49/89
2	28	F	VI nerve palsy OS	Trauma	SR and IR CTT to LR OS with augmentation suture+ MRR 6mm OD	20/0	20/100
3	50	F	VI nerve palsy OS	Trauma	SR and IR CTT to LR OS with augmentation suture + MRR 7mm OD	80/12	68/85
4	2	F	VI nerve palsy OS	Congenital	SR and IR CTT to LR OS with augmentation suture + MRR 7mm OD	90/10	80/89
5	55	M	VI nerve palsy OS	Trauma	SR and IR CTTto LR OS with augmentation suture + MRR 4mm OD	60/15	45/75
6	23	M	VI nerve palsy OS	Brain aneurysm	SR and IR CTTto LR OS with augmentation suture + MRR 7mm OD	95/15	80/84
7	61	M	VI nerve palsy OD	Tumor	SR and IR CTTto LR OD + MRR 8mm OS	90/20	70/78
8	52	M	VI nerve paralysis bilateral	Trauma	SR and IR CTTto LR OU with augmentation suture	90/15	75/83
9	30	M	VI nerve palsy OS	Trauma	SR and IR CTTto LR OS with augmentation suture	35/10	25/71
10	22	M	VI nerve palsy OS	Trauma	SR and IR CTTto LR OS with augmentation suture	35/0	35/100
11	38	M	VI nerve palsy bilateral	4th ventricle Tumor	SR and IR CTTto LR OU with augmentation suture	90/15	90/100
12	17	M	VI nerve palsy OS	Trauma	SR and IR CTTto LR OS	65/35	30/46
13	44	F	VI nerve palsy OS	Idiopathic	SR and IR CTTto LR OS	90/25	65/72
14	16	M	VI nerve palsy OD	Juvenile Nasal Angiofibroma Tumor	SR and IR CTT to LR OD +botulinum toxin injection MR OD	75/30	45/60
Inferior rectus muscle paralysis							
15	28	F	RI palsy OS	Trauma	MR and LR CTT to IR OS with augmentation suture	20/0	20/100
16	30	M	RI palsy OS	Optic nerve tumor	MR and LR CTT to IR OS with augmentation suture	25/0	25/100
17	18	M	RI palsy OS	Trauma	MR and LR CTT to IR OS with augmentation suture	18/0	18/100
18	17	F	RI palsy OS	Trauma	MR and LR CTT to IR OS with augmentation suture	25/0	25/100
Double elevator palsy							
19	3	F	Double Elevator Palsy OS	Congenital	MR and LR CTT to SR OS	20/6	14/70
20	4	F	Double Elevator Palsy OS	Congenital	MR and LR CTT to SR OS	16/0	16/100
21	17	M	Double Elevator Palsy OD	Congenital	MR and LR CTT to SR OD with augmentation suture	65/40	25/39
22	1	F	Double Elevator Palsy OS	Congenital	MR and LR CTT to SR OS with augmentation suture and MRR OD 7mm y SR hangback Recession 7 mm OD	55/20	35/64
Duane syndrome							
23	4	M	Bilateral Type 1 Duane Syndrome	Congenital	SR and IR CTT to LR with augmentation suture	45/8	37/82

M: male, F: female, OD: right eye, OS: left eye, OU: both eyes, SR: superior rectus, IR: inferior rectus, LR: lateral rectus, MR: medial rectus, CTT: complete tendon transposition, MRR: medial rectus recession

In our series, the mean of correction was as follows: 42 PD (82%) regardless of the type of paralysis or the surgical procedure performed, with an average initial deviation of 54 PD. 44 PD (86%) with posterior suture and 40 PD (71%) without these sutures; similar results were obtained by other authors.^(4,9) It has been reported a correction of 34 to 55 PD using botulinum toxin injection combined with the vertical rectus transposition.^(8,9) In this review only 1 patient had botulinum toxin injection with a correction of 45 PD (65%).

In this series, 5 different techniques were used for the treatment of sixth nerve palsy, the first was SR and IR complete tendon transposition to LR with augmentation (Buckley suture) and recession of the contralateral MR with an average improvement of 57 PD (87%); the second procedure was SR and IR complete tendón transposition to LR with Buckley suture, with an average improvement of 56 PD (89%) similar to other studies (40-55 PD);^(3,5,9) the third procedure was SR and IR complete tendon transposition to LR, associated to recession of the contralateral MR, obtaining an average improvement of 70 PD (78%), which is higher than in other studies, that report an improvement of 30-50 PD;⁽³⁾ the fourth procedure was SR and IR complete tendon transposition to LR, obtaining an average improvement of 48 PD (59%), (other studies report an improvement of 32-36 PD)^(3,5) and finally SR and IR complete tendon transposition to LR with botulinum toxin injection in the ipsilateral antagonist, obtaining an improvement of 45 PD (60%). It has been reported that the esotropia correction with botulinum toxin injection or a recession is the same (30-50 PD).⁽³⁾

Transposition of the rectus muscles is less effective in patients with third nerve palsy than with VI nerve palsy, because 4 muscles may be altered. A previous study reported a correction of 46 PD in patients with III nerve palsy performing complete tendon transposition with augmentation (Buckley suture).⁽⁹⁾ In this series, patients with III nerve palsy only involved the IR with a mean deviation of 22 PD, obtaining a 100% correction performing the transposition with augmentation (Buckley suture). The amount of the initial deviation could contribute to the total correction since is less than in previous studies (67 ± 17 PD).^(3,4,8,9) The most common etiology was trauma in 3 patients and tumor in 1 patient, data similar to previous studies.^(3,4,8,9)

In double elevator paralysis deviations of 50 ± 28 PD⁽⁹⁾ have been reported, with a correction of 37 ± 12 PD with complete tendon transposition and augmentation suture. In our series 1 patient underwent this technique, achieving an improvement of 25 PD (39%), which could be due to the fact that he had the greatest preoperative deviation in this series (65 PD); 2 patients underwent MR and LR complete tendon transposition to SR without augmentation suture with an average correction of 15 PD (85%). It is worth mentioning that one of the patients corrected 100% of the initial deviation with MR and LR complete tendon transposition to SR with augmentation and thus could be due to the fact that it was a lower amount of initial deviation (16 PD). One patient underwent MR and LR complete tendon transposition to SR with augmentation suture with contralateral MR recession, (since the patient had an esodeviation), obtaining an improvement of 35 PD (64%).

In a review of cases with limited congenital abduction (mostly Duane Syndrome), a significant decrease in primary deviation associated with improvement of abduction with no adduction limitation was reported.⁽¹⁰⁾ In this series we had a patient with bilateral Duane syndrome with 45 PD esotropia who underwent bilateral complete tendon vertical rectus transposition

with augmentation suture improving 82%. In this study, no improvement in ductions was assessed.

CONCLUSION

1. In selected cases of paralytic strabismus, the main approach could be muscle transposition with augmentation suture only, with good results, (similar to those when using adjuvants).
2. The most frequent indication for muscle transposition procedures in paralytic strabismus was due to VI nerve paralysis of traumatic etiology, obtaining an average correction of 82% (42 PD).
3. In procedures with augmentation suture, an average correction of 86% (44 PD) was obtained. In cases without this suture the mean of correction was 71% (40 PD).

REFERENCES

1. Buckley EG, Freedman S, Shields MB. Atlas of ophthalmic surgery Volumen III: Strabismus and Glaucoma. St Louis: Mosby; 1995. p.138-147.
2. Helveston EM. Surgical management of strabismus. 5th ed. Chicago: Wayenborgh, 2005. p. 265.
3. Gunton K. Vertical transpositions in sixth nerve palsies. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(5):366-70.
4. Bansal S, Khan J, Marsh IB. Unaugmented vertical muscle transposition surgery for chronic sixth nerve paralysis. *Strabismus.* 2006;14(4):177-81.
5. Del Pilar González M, Kraft SP. Outcomes of three different vertical rectus muscle transposition procedures for complete abducens nerve palsy. *J AAPOS.* 2015;19(2):150-6.
6. Couser NL, Lenhart, PD, Hutchinson AK. Augmented Hummelsheim procedure to treat complete abducens nerve palsy. *J AAPOS.* 2012; 16(4):331-5
7. Lee Y, Lambert S. Outcomes after superior rectus transposition and medial rectus recession versus vertical recti transposition for sixth nerve palsy. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:100-5.
8. Leiba H, Wirth GM, Amstutz C, Landau K. Long-term results of vertical rectus muscle transposition and botulinum toxin for sixth nerve palsy. *J AAPOS.* 2010;14(6):498-501.
9. Hong S, Chang Y, Han S, Lee, JB. Effect of full tendon transposition augmented with posterior intermuscular suture for paralytic strabismus. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):477-83.
10. Britt MT, Velez FG, Thacker N, Alcorn D, Foster RS, Rosenbaum AL. Partial rectus muscle-augmented transpositions in abduction deficiency. *J AAPOS.* 2003;7(5):325-32.

Corresponding author:

Verónica Yaneth Burgos Elías
 Condado Naranjo, Condominio San Fermín Casa G-5 zona 4
 Mixco, Guatemala, Guatemala. Cell Phone: (502) 54448563
 E-mail: veronicaburgos1@hotmail.com

Ultrassonografia do nervo óptico no modo A para o diagnóstico do glaucoma

A mode optic nerve ultrasonography for glaucoma diagnosis

Arlindo Jose Freire Portes¹ <https://orcid.org/0000-0001-5530-1837>

RESUMO

Objetivos: Determinar se a medida do diâmetro horizontal ou refletividade do nervo óptico retrobulbar no modo A apresenta correlação com a relação da escavação pelo diâmetro do nervo óptico no glaucoma, considerando: a correlação das medidas, a sensibilidade e especificidade entre os métodos e qual a medida tem maior sensibilidade e especificidade para discriminar glaucomatosos. **Métodos:** Estudo mascarado, prospectivo e comparativo de nervos ópticos de 38 pacientes com glaucoma de ângulo primário de ângulo aberto e 37 pacientes controles, que foram examinados para determinação ecográfica retrobulbar de seus diâmetros no modo A (DNA) e das suas refletividades (RNA). Biomicroscopicamente foram estabelecidas as relações do comprimento vertical ou horizontal da escavação pelo diâmetro correspondente dos discos ópticos (EV/DV ou EH/DH). Estas medidas foram avaliadas quanto às suas correlações, consistências, sensibilidades e especificidades. **Resultados:** A média de DNA foi de 2,93 mm no grupo controle e de 2,72 mm no grupo glaucomatoso ($p < 0,001$) e a do RNA foi de 32,22% no grupo controle e 31,59% no grupo glaucomatoso ($p = 0,577$). DNA correlacionou-se moderada e significativamente com EH/DH ($-0,450$, $p < 0,01$) e EV/DV ($-0,463$, $p < 0,01$) e o RNA se correlacionou de forma insignificante com EH/DH e EV/DV. A consistência das medidas de DNA foi de 0,6780 (IC95%: 0,5883-0,7561) e de RNA foi de 0,6902 (0,6010-0,7640) e a elas foram inferiores às medidas de consistência do disco. A medida de 2,85 mm de DNA foi a de maior sensibilidade (0,757) e especificidade (0,714) para diagnóstico de glaucoma. **Conclusão:** A ecografia A Estandarizada da medida do diâmetro do nervo óptico retrobulbar foi a mais indicado para diagnóstico do glaucoma.

Descritores: Órbita; Ultrassonografia; Glaucoma; Nervo óptico; Disco óptico

ABSTRACT

Objectives: Determine if retrobulbar optic nerve horizontal diameter measurement or reflectivity correlates with the optic disc excavation diameter relation in glaucoma, considering: measurements correlation, the sensitivity and specificity between the methods and which value has greater sensitivity and specificity to differentiate patients with and without glaucoma. **Methods:** In a masked study, the optic nerves of 38 patients with open angle primary angle glaucoma and 37 control patients were examined for retrobulbar echographic determination of their A mode (DNA) and their reflectivity (RNA) diameters. Biomicroscopically the relationships of the vertical or horizontal length of the excavation by the corresponding diameter of the optical discs (EV / DV or EH / DH) were estahed. These measures were evaluated for their correlations, consistencies, sensitivities and specificities. **Results:** Mean DNA was 2.93 mm in the control group and 2.72 mm in the glaucomatous group ($p < 0.001$) and that of the RNA was 32.22% in the control group and 31.59% in the glaucomatous group ($p = 0.577$). DNA was moderately and significantly correlated with EH / DH (-0.450 , $p < 0.01$) and EV / DV (-0.463 , $p < 0.01$) and RNA correlated insignificantly with DH / DH and EV / DV. DNA measurements was 0.6780 (95% CI: 0.5883-0.7561) and RNA was 0.6902 (0.6010-0.7640) and were lower than the consistency measurements of the disc. The measurement of 2.85 mm of DNA was the one of greater sensitivity (0.757) and specificity (0.714) for diagnosis of glaucoma. **Conclusion:** The standard method A of retrobulbar optic nerve diameter measurement was the most suitable for glaucoma diagnostic.

Keywords: Orbit; Ultrasonography; Glaucoma; Optic nerve, Optic disk

¹ Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tese de doutorado realizada no Serviço de Oftalmologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 31/07/2018 - Aceito para publicação em 14/12/2018.

INTRODUÇÃO

O glaucoma é a segunda causa de cegueira irreversível no mundo. Estimativas indicam que em 2020 haverá cerca de 59 milhões de indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto no mundo.^(1,2)

O diagnóstico do glaucoma é realizado normalmente através de medidas da pressão intra-ocular,⁽³⁾ da avaliação morfométrica do disco óptico^(4,5) e de exames psicofísicos de perimetria visual.⁽⁶⁻⁸⁾ A utilidade dos métodos convencionais de diagnóstico pode ficar restrita devido a existência de diferentes formas de glaucoma associadas a níveis tensionais elevados, normais ou reduzidos, meios intraoculares opacos, anomalias congênitas ou patologias que afetem a aparência normal do disco óptico, além de limitações físicas ou retardo mental dos pacientes.^(9,10) Consequentemente, um método diagnóstico objetivo, independente da pressão intraocular, morfologia do disco óptico e que necessitasse de pouca cooperação, seria importante na propedêutica do glaucoma.

Na literatura médica, há poucos trabalhos que descrevem correlações positivas entre as medidas ecográficas do diâmetro e área seccional do nervo óptico retrobulbar no modo A com a área do anel neuroretiniano do disco óptico,⁽¹¹⁻¹³⁾ apesar dos métodos ecográficos e medidas empregados pelos diversos autores terem sido diferentes. No caso dos olhos glaucomatosos, os valores que traduzem estas correlações estão reduzidos,⁽¹⁴⁾ refletindo as perdas de fibras nervosas do disco óptico.

Objetivos:

Determinar qual dos métodos ecográficos para exame do nervo óptico retrobulbar no modo A apresenta maior correlação com a relação da escavação pelo diâmetro do nervo óptico no glaucoma, considerando:

1. A consistência das medidas
2. A sensibilidade e especificidade dos métodos
3. Qual a medida a partir da qual há maior sensibilidade e especificidade para diferenciação entre pacientes com e sem glaucoma

MÉTODOS

Foi realizado um estudo mascarado, prospectivo e comparativo em 75 pacientes divididos em 2 grupos. O grupo glaucoma era constituído de 38 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto proveniente do setor de glaucoma do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e do Hospital da Piedade. O grupo controle era constituído de 37 pacientes provenientes do ambulatório de oftalmologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho sem diagnóstico de glaucoma. Os exames ocorreram no Serviço Médico Especializado do HUCFF no segundo semestre de 2000.

Foram excluídos do estudo:

- a) Pacientes com erros refracionais maiores do que + 5,00 ou -5,00, por apresentarem morfologia diferente do disco óptico ou poderem dificultar, pelo alto grau de ametropia, as medidas oftalmoscópicas.
- b) Olhos com opacidades dos meios que impossibilitassem a correta avaliação do disco óptico
- c) Histórico ou indício de qualquer patologia que compromettesse o disco óptico.
- d) Pacientes que recusaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo.

Os pacientes foram submetidos a 3 medidas biomicroscópicas do comprimento vertical e horizontal do disco óptico e 3 medidas biomicroscópicas da escavação vertical e horizontal do disco óptico usando uma lente Superfield® acoplada a um adaptador palpebral do próprio fabricante e cuja extremidade encostava suavemente na superfície palpebral ao redor do globo ocular.

A medidas foram feitas na lâmpada de fenda “Haag Streit” BM900® com uma fenda de 0,2 mm de largura por 2 mm de altura. A fenda era projetada no disco óptico de modo vertical e reduzida gradativamente até que a sua extensão correspondesse ao comprimento ou diâmetro vertical do disco (DVD). Neste momento, observava-se o comprimento em milímetros da fenda. O mesmo procedimento era feito para medida do comprimento ou diâmetro horizontal do disco (DHD), após a fenda ser projetada no sentido horizontal sobre ele.

Para medir o comprimento vertical da escavação do disco óptico (EVD), a extremidade superior da fenda era projetada na borda inferior da escavação e depois ampliada até que sua extremidade superior coincidissem com a borda superior da escavação. A diferença em milímetros entre a borda superior e inferior da escavação correspondia ao comprimento vertical da escavação.

Para medir o comprimento horizontal da escavação do disco óptico (EHD), a extremidade da fenda mais próxima do disco coincidia com a borda nasal da escavação, em seguida a fenda era ampliada horizontalmente até que a sua extremidade nasal coincidissem com a borda lateral da escavação e a diferença em milímetros da borda nasal e lateral da escavação era considerada como o comprimento horizontal da escavação.

A média das medidas da escavação foi dividida pela média das medidas do diâmetro do seu disco para determinar a relação do comprimento vertical da escavação pelo comprimento vertical do disco (EV/DV) e da relação do comprimento horizontal da escavação pelo comprimento horizontal do disco (EH/DH). Todas as medidas foram feitas com diâmetro pupilar maior ou igual a 5 mm.

Em seguida, foi realizado um exame ultrassonográfico em ambos os seus olhos por um oftalmologista experiente em ecografia orbitária. O exame terminava após a obtenção de 5 medidas ultrassônicas do nervo óptico retrobulbar referentes ao seu diâmetro no modo A (DNA) e refletividade no modo A (RNA). As medidas foram realizadas pelo aparelho B. V. International – Biovision, utilizando a sonda para medidas estandarizadas.

Todos os indivíduos estudados foram instruídos a movimentar os olhos durante 3 minutos em direção às posições extremas do olhar, ou seja, dirigir o olhar ao máximo para as 3:00h, 9:00h, 6:00h e 12:00h, mantendo seus olhos fixos em cada posição durante 20 segundos com objetivo de induzir uma redistribuição do fluido subaracnóideo, de modo que a superfície da membrana aracnóidea de seus nervos ópticos se aplicasse sobre a superfície da pia-máter. A medição ultrassônica do diâmetro interpupilar em indivíduos glaucomatosos é dificultada quando há líquido subaracnóideo.

Após a movimentação ocular descrita, o olho estudado era anestesiado com 1 gota de proximetacaína a 0,5% e mantido em abdução máxima. A extremidade da sonda A estandarizada era colocada imediatamente atrás do limbo temporal na posição de 9:00h no olho direito e 3:00h no olho esquerdo. O feixe ultrassônico era vagarosamente direcionado anteriormente para o tendão de inserção do músculo reto medial e, a seguir, posteriormente e superiormente através do globo ocular de

modo que o padrão ecográfico do nervo óptico aparecesse de forma distinta na imagem ecográfica, sendo então gravado na memória do aparelho. Este padrão é caracterizado como um traçado ecográfico de baixa a média refletividade, limitado por 2 reflexões de alta refletividade em cada extremidade. As reflexões mais externas correspondem às membranas da dura-máter e são de refletividade menor do que as mais internas, que correspondem à aracnoide aplicada a pia-máter (Figura 1).

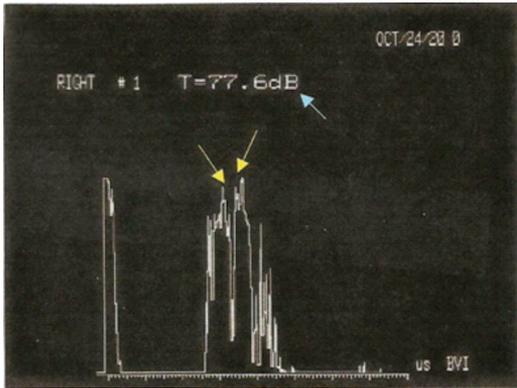


Figura 1: Imagem ecográfica retrobulbar do nervo óptico, em sensibilidade tissular (seta azul), onde se destaca os limites de sua bainha (pia-máter, setas amarelas).

A medida da refletividade e do diâmetro interpial do nervo óptico retrobulbar era feita de forma automática através de cursores eletrônicos posicionados sobre as reflexões correspondentes a aracnoide e pia-máter (Figura 2)

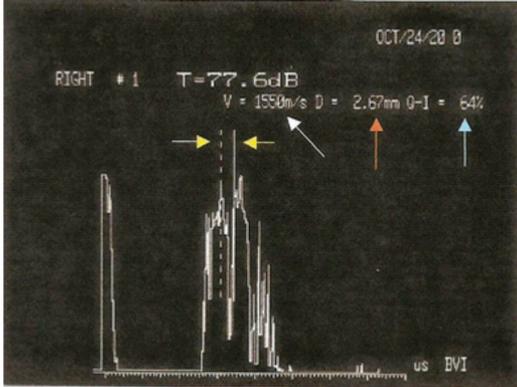


Figura 2: Imagem ecográfica no modo A da medida do diâmetro do nervo óptico retrobulbar (cursores de medida apontados por setas amarelas). O diâmetro do nervo óptico retrobulbar foi de 2,67 mm (seta vermelha) e a sua refletividade foi de 64% (seta azul).

A velocidade do feixe ultrassônico foi constante para todas as medidas e equivalente a 1550 m/s. O ganho foi ajustado para a sensibilidade tecidual em todos os indivíduos examinados. A medida do nervo óptico foi realizada aproximadamente de 2 a 5 mm de distância do globo ocular, onde os ecos das membranas perineurais são mais intensos e mais fáceis de se observar. Após a medida inicial do olho direito, o olho esquerdo era examinado empregando-se a mesma técnica.

Os programas Microsoft Excel 5.0[®] e SPSS 9.0[®] foram utilizados no processamento dos dados estatísticos.

A consistência entre as medidas ultrassonográficas e biomicroscópicas foram avaliadas através do coeficiente de correlação intraclasse, definido como a proporção da variabilidade total de um parâmetro que é devida a variabilidade entre indivíduos.

A forma de distribuição dos parâmetros medidos foi analisada em histogramas para determinar o melhor índice de correlação a ser usado no estudo. Foi escolhido o índice de correlação ordinal baseado em um nível de significância mínimo de 0,05, devido à distribuição não paramétrica das biometrias realizadas.

Para comparações entre os 2 grupos estudados, foi empregado o teste não paramétrico de “Mann-Whitney”⁷, cujas medidas são utilizadas de forma ordinal. Para estabelecer a sensibilidade e especificidade das medidas estudadas, Curvas de Operação Características (ROC) foram criadas para cada parâmetro avaliado.

RESULTADOS

Quatro dos 37 pacientes do grupo controle e 2 dos 38 pacientes que apresentavam glaucoma foram submetidos aos exames propostos em apenas um olho devido a opacidade dos meios no olho contralateral.

A média de idade no grupo controle foi de 61,04 (DP: 11,08) e no grupo glaucoma foi de 65,38 (DP: 8,48). Havia 11 pacientes masculinos e 26 pacientes femininos no grupo controle e 14 pacientes masculinos e 24 femininos no grupo glaucoma. Vinte seis pacientes do grupo controle eram da raça branca, 6 da raça negra e 5 mestiços. No grupo glaucoma, 22 pacientes eram da raça branca, 11 da raça negra e 5 mestiços.

A média do DNA no grupo controle foi de 2,93 mm (DP: 0,16) e a média no grupo glaucoma foi de 2,72 mm (DP: 0,21). A RNA no grupo controle foi de 31,22% (DP: 8,36%) e no grupo glaucoma foi de 31,59% (DP: 7,57%).

A média da EV/DV no grupo controle foi de 0,375 (DP: 0,07) e no grupo glaucoma foi de 0,67 (DP: 0,18). A média da EH/DH no grupo controle foi de 0,4 (DP: 0,09) e no grupo glaucoma foi de 0,62 (DP: 0,17).

A confiabilidade e consistência das medidas para um mesmo examinador foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclasse que está expresso na tabela 1.

Tabela 1
Coeficiente de Correlação Intraclasse para o grupo controle e o grupo de glaucoma

Parâmetros	Coeficiente de Correlação Intraclasse (IC 95%)		
	Grupo Controle	Grupo Glaucoma	Todos os Grupos
DNA	0,5038 (0,2929 – 0,6663)	0,6235 (0,4661 – 0,7453)	0,6798 (0,5883 – 0,7561)
RNA	0,7467 (0,6391 – 0,8297)	0,6084 (0,4446 – 0,7351)	0,6902 (0,6016 – 0,7640)
EVD	0,9679 (0,9504 – 0,9800)	0,9889 (0,9832 – 0,9929)	0,9924 (0,9897 – 0,9945)
DVD	0,9700 (0,9536 – 0,9812)	0,9655 (0,9475 – 0,9780)	0,9689 (0,9579 – 0,9774)
DHD	0,9718 (0,9564 – 0,9824)	0,9752 (0,9624 – 0,9842)	0,9741 (0,9650 – 0,9812)
EHD	0,9679 (0,9503 – 0,9799)	0,9894 (0,9839 – 0,9932)	0,9894 (0,9857 – 0,9923)

O coeficiente de correlação intraclasse mede a proporção da variabilidade total da amostra que é devida a variabilidade entre indivíduos. Ele varia de 0 a 1 e quanto maior, mais consistentes e confiáveis são as medidas.

Os valores das medidas biomicroscópicas foram maiores ou iguais a 0,75 e portanto, a consistência e confiabilidade destas medidas no estudo pode ser considerada excelente. Por outro lado, os valores das medidas ultrassonográficas ficaram

entre 0,4 e 0,75, consequentemente de menor consistência e confiabilidade. A correlação das medidas foi feita pelo Coeficiente de correlação de Spearman ou coeficiente de correlação ordinal porque os dados não eram distribuídos de forma normal. A correlação mede o quanto uma variável se modifica associada a outra. Ele varia de 1,00 a -1,00 e quanto maior for o valor, mais associadas estão as variáveis. Os resultados estão nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2
Coeficiente de correlação ordinal para as medidas realizadas em cada grupo

Medidas	Grupo Controle				Grupo Glaucoma			
	DNA	RNA	EV/DV	EH/DH	DNA	RNA	EV/DV	EH/DH
DNA	1,00	-0,22	-0,02	-0,13	1,00	-0,12 *	-0,24 *	-0,22
RNA	-0,22	1,00	-0,25 *	-0,26 *	-0,17	1,00	0,02 *	0,09
EV/DV	-0,019	-0,25*	1,00	0,79 *	-0,24 *	0,02 *	1,00	0,83*
EH/DH	-0,127	-0,26*	0,79*	1,00	-0,22	0,09	0,83*	1,00

*A correlação é significativa no nível de 0,05 (bicaudal)

Tabela 3
Coeficiente de correlação ordinal para as medidas realizadas nos dois grupos

Medidas	DNA	RNA	EV/DV	EH/DH
DNA	1,00	-0,166*	-0,463*	-0,450*
RNA	-0,166*	1,00	-0,027	-0,005
EV/DV	-0,463*	-0,027	1,00	0,894*
EH/DH	-0,450*	-0,005	0,894*	1,00

*A correlação é significativa no nível de 0,05 (bicaudal)

A maior correlação é observada na associação da relação da escavação vertical pelo diâmetro vertical do disco óptico em relação a escavação horizontal em relação ao diâmetro horizontal do disco óptico. Esta correlação foi forte para todos os grupos e estatisticamente significativa.

Em relação as medidas ecográficas, a refletividade do nervo óptico mostrou correlação próxima a zero para os grupos, sem significância estatística e portanto de magnitude desprezível. Por outro lado, a medida do diâmetro do nervo óptico no modo A apresentou correspondência moderada e estatisticamente significativa quando considerada em relação a escavação vertical ou horizontal do disco óptico pelo seu diâmetro. Esta correspondência moderada só ocorreu nos dois grupos de pacientes reunidos, sendo fraca quando se observava apenas o grupo de pacientes glaucomatosos e desprezível e insignificante quando se observava apenas o grupo controle.

Curvas de Características Operacionais (curvas ROC) foram traçadas para analisar a especificidade e sensibilidade das medidas realizadas em função das diferenças de olhos com e sem glaucoma. A área da curva que corresponde a 0,5 implica que o parâmetro testado não diferenciou a existência do glaucoma. Quanto maior a área da curva, maior a diferenciação entre pacientes com e sem a doença.

Para a medida da RNA, a área da curva foi de 0,527 (IC95%-0,432 a 0,622). Portanto, esta medida indicou que a refletividade não é capaz de diferenciar adequadamente pacientes normais dos glaucomatosos.

A área da curva ROC referente a DNA foi de 0,783 (IC 95% -0,707 a 0,859), indicando que esta medida apresentou performance regular para identificar pacientes com glaucoma e sem a doença. A medida do diâmetro do nervo óptico que apresentou maior sensibilidade e especificidade para a detecção de glaucoma foi a de 2,859 mm (sensibilidade de 0,757 e especificidade de 0,714) ou seja, abaixo deste valor o diagnóstico de glaucoma é mais provável.

A curva ROC da EV/DV foi a que apresentou maior área sob a curva, sendo a melhor para o diagnóstico de glaucoma na amostra. Sua área foi de 0,970 (IC95%- 0,945 a 0,994). A curva ROC de EH/DH apresentou área sob a curva de 0,893 (IC 95%-0,844 a 0,943). A medida com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico em EV/DV foi de 0,496 (sensibilidade de 0,919 e especificidade de 0,914) e para EH/DH foi de 0,4884 (sensibilidade de 0,851 e especificidade de 0,8). Acima destes valores de relação vertical ou horizontal da escavação pelo diâmetro do disco, o diagnóstico de glaucoma se torna cada vez mais provável.

O teste de Mann-U-Whitney demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre RNA do grupo controle e o de glaucoma, porém houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo Controle e glaucoma para DNA, EV/DV e EH/DH ($p < 0,0001$).

DISCUSSÃO

Dichtl e Jonas⁽¹³⁾ verificaram que a medida do diâmetro do nervo óptico retrobulbar no modo A estandarizado apresentava sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de glaucoma e era estatisticamente menor em relação as medidas de pacientes do grupo controle. A curva ROC publicada por estes autores é semelhante àquela observada em nosso trabalho Apesar dos resultados semelhantes, estes autores não indicaram um ponto de corte ou valor de referência para o diagnóstico de glaucoma em seu trabalho. Em nosso estudo, este valor foi de 2,85 mm.

Dichtl e Jonas⁽¹³⁾ observaram um coeficiente de correlação de Pearson de 0,66 entre DNA e a área do anel neuroretiniano do disco óptico. Neste estudo, encontramos um coeficiente de correlação ordinal de -0,483 de DNA com EV/DV e -0,450 entre

DNA e EH/DH. Nossa medida estatística foi diferente porque não encontramos uma distribuição normal das medições. A nossa correlação também foi negativa porque a magnitude das escavações tende a aumentar a medida que se perdem fibras nervosas no glaucoma, ou seja, é inversamente proporcional ao diâmetro do nervo óptico. A área do anel neuroretiniano por sua vez, tende a diminuir a medida que o diâmetro do nervo óptico diminui, o que explica porque a correlação do estudo de Dichtl foi positiva. Outra diferença do estudo de Dichtl e Jonas⁽¹⁵⁾ é ter optado por utilizar apenas a maior medida entre as realizadas, em nosso estudo utilizamos a média das medidas.

Ossoinig⁽¹⁴⁾ relatou que o nervo óptico apresenta irregularidades na superfície do feixe de fibras nervosas constituídas por prolongamentos e reentrâncias com aspecto de cristas e vales. Ele sugeriu que a medida de DNA para detectar a atrofia óptica incluísse apenas as cristas, portanto a maior medida ecográfica obtida de uma série é que deveria ser considerada. Inicialmente, no glaucoma, a perda de fibras nervosas ocorre localmente e conseqüentemente a determinação da média das medidas para pacientes glaucomatosos em fase inicial seria mais útil, pois consideraria vários diâmetros de uma seção transversa do nervo.

Ramrattan et al.⁽¹⁵⁾ descreveram uma variação da área do disco óptico em até 2 vezes e do anel neuroretiniano em até 3 vezes na população geral. Jonas et al.⁽¹⁶⁾ publicaram que discos ópticos maiores tem uma correlação positiva com um maior número de fibras nervosas em seus nervos ópticos. Varma et al.⁽¹⁷⁾ relataram que indivíduos da raça negra tem uma área do disco óptico significativamente maior do que indivíduos da raça branca e Jonas et al.⁽¹⁸⁾ afirmaram que há um aumento da área do disco óptico em relação a uma maior pigmentação de pele, sendo a raça negra a que apresenta os maiores discos. De forma que a presença de indivíduos de raça negra e mestiça em nosso estudo pode reduzir as correlações obtidas, uma vez que os negros e mulatos tenderiam a ter um maior número de fibras nervosas e logo, um maior diâmetro do disco óptico para um determinado valor de escavação, do que a população branca analisada em estudos europeus.

Investigações correlacionando a biometria do disco óptico com a do nervo óptico foram realizadas por Beatty et al.⁽¹¹⁾ que utilizaram para análise dos parâmetros do disco óptico a Tomografia de Scanning a Laser (Heidelberg Retina Tomography®). Eles encontraram correlação da área do anel neuroretiniano com o DNA (coeficiente de correlação ordinal de 0,488) e com área do disco óptico (coeficiente de correlação ordinal de 0,619). Todavia, nenhuma correlação estatisticamente significativa foi encontrada. Foram examinados neste estudo apenas 20 pacientes com glaucoma e a relação da escavação pelo diâmetro do disco não foi medida separadamente no sentido vertical ou horizontal, mas dividindo-se a área da escavação pela área total do disco. Desta forma, os autores não consideraram o aumento inicial e maior da escavação no glaucoma que ocorre no sentido vertical do disco.

A medida da refletividade do nervo óptico como um parâmetro para o auxílio diagnóstico do glaucoma foi testada neste estudo sem sucesso. Ossoinig⁽¹⁴⁾ relatou que a estrutura acústica de baixa e média refletividade do nervo óptico deve-se ao padrão histológico, onde há predominância de fibras nervosas. Jonas et al.⁽¹³⁾ ao estudarem nervos ópticos atroficos pelo glaucoma, observaram a perda quase total de suas fibras nervosas que foram substituídas por uma arquitetura histológica baseada em fibrócitos e astrócitos. Esperava-se que esta modificação na

estrutura histológica do nervo pudesse ser observada de forma gradual ultrassonograficamente, como um aumento progressivo da refletividade interna do I par craniano. Os resultados de nosso trabalho não corroboraram esta hipótese. A maioria dos pacientes com glaucoma que foram examinados não apresentavam a doença em estágio terminal, quando haveria maior quantidade de fibrócitos e astrócitos no tecido neural, o que pode ter dificultado o poder de discriminação da refletividade entre o grupo controle e o de glaucomatosos.

Após pesquisa bibliográfica em bases de dados da Scielo, Pubmed e LILACS, os autores não encontraram trabalhos de pesquisa que tivessem estudado a associação da refletividade do nervo óptico com o diagnóstico do glaucoma.

Garway-Heath et al.⁽¹⁹⁾ observaram que a área do anel neuroretiniano do disco óptico diminui 0,28% a 0,39% por ano de vida. Balazsi et al.⁽²⁰⁾ verificaram que havia uma significativa diminuição do número de fibras nervosas no nervo óptico com a idade. Jonas et al.⁽¹⁶⁾ e Britton et al.⁽²¹⁾ descreveram que há grande variabilidade na quantidade de fibras nervosas dos nervos ópticos.

A idade e a variação normal do número de fibras nervosas do nervo óptico entre indivíduos torna difícil o estabelecimento de um valor de referência universal para o diâmetro do nervo óptico, abaixo do qual haveria certeza da presença de neuropatia óptica.⁽¹³⁾

Ossoinig⁽¹⁴⁾ relatou que valores do diâmetro interpupilar máximo do nervo óptico medido no modo A estandarizado de 2,8 mm ou menos, eram indicativos de atrofia do nervo. Foi observado neste trabalho que valores de 2,86 mm ou menos eram os que melhor separavam pacientes do grupo controle do grupo glaucoma.

Parravano et al.⁽²²⁾ publicaram após examinar espessuras do nervo óptico por ressonância magnética em pacientes com perda visual progressiva com e sem atrofia óptica e pacientes de um grupo controle, que não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os nervos ópticos retrobulbares dos 2 grupos a não ser quando já havia evidência fundoscópica de atrofia óptica. O ultrassom supera em qualidade a ressonância nuclear para determinação mais precoce de valores reduzidos do diâmetro do nervo óptico.

Serebriakova e Batmanov⁽²³⁾ descreveram a continuidade da sombra acústica do nervo óptico (no modo B) para o espaço vítreo-retiniano como um sinal de escavação aumentada e glaucoma. Tongu et al.⁽²⁴⁾ publicaram que era possível diferencial com segurança pela avaliação ecográfica da escavação do disco óptico, se ela fosse menor ou igual a 0,3 ou maior ou igual a 0,9. Winder e Atta⁽²⁵⁾ conseguiram detectar escavações de disco óptico de 0,5 mm ou maiores. Byrne e Green⁽²⁶⁾ afirmaram que era possível detectar por ecografia B r se uma escavação do disco óptico era pequena, média ou grande, porém para escavações médias ou pequenas a confiabilidade do exame era reduzida. Cohen et al.⁽²⁷⁾ relataram que era possível detectar uma neuropatia óptica glaucomatosa ao exame ecográfico quando havia uma relação de escavação pelo diâmetro do disco óptico de pelo menos 0,7.

Bengtsson⁽²⁸⁾ concluiu que as dimensões do disco óptico e da escavação covariam em grande extensão. Jonas et al.^(29,30) observaram a existência de discos ópticos com escavações maiores do que 2 desvios padrões da média na população normal e a existência de discos ópticos pequenos com proporção da escavação do disco óptico de 0,42 ou menores em pacientes com glaucoma.

A consideração apenas de uma escavação aumentada para a suspeita de glaucoma é imprecisa devido à grande variação das suas dimensões na população e o fato de sua dimensão aumentada ou as suas dimensões normais não indicarem necessariamente a presença ou ausência de glaucoma respectivamente.

Vários métodos para avaliação e documentação do disco óptico no glaucoma foram descritos. Métodos baseados na oftalmoscopia direta e indireta,^(31,32) em análise de fotografias estereoscópicas,⁽¹⁰⁾ em instrumentos que geram imagens computadorizadas.⁽³³⁻³⁵⁾ De acordo com o Consenso Brasileiro de Glaucoma de 2009, não existem ainda estudos realizados em uma amostra representativa da população que avaliem a capacidade destes instrumentos versus a avaliação clínica do disco óptico. A avaliação biomicroscópica da papila é preconizada como método válido pela Sociedade Brasileira de Glaucoma para diagnóstico clínico e acompanhamento da doença.⁽³⁶⁾

A utilidade do exame ecográfico do nervo óptico está evidenciada nos casos do paciente possuir opacidade dos meios o apresentar alterações patológicas congênitas do disco óptico, como colobomas, que dificultem ou impossibilitem uma correta avaliação do disco. A tecnologia dos aparelhos de ultrassom vem se aprimorando cada vez mais, e no futuro poderemos avaliar com mais precisão o diâmetro do nervo óptico (interpial) de modo a tomar este método mais eficaz para a detecção de perda de perda de fibras nervosas na fase inicial do glaucoma.

CONCLUSÃO

A correlação entre o diâmetro do nervo óptico retrobulbar pelo modo A estandarizado e a relação do comprimento vertical ou horizontal do nervo óptico retrobulbar foi inversamente proporcional e de magnitude moderada, sendo maior do que a da refletividade do nervo óptico.

O diâmetro menor do que 2,85 mm do nervo óptico retrobulbar foi a medida que apresentou maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de glaucoma nesta amostra.

A medida da refletividade do nervo óptico não foi adequada para o diagnóstico de glaucoma.

REFERÊNCIAS

- Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ*. 2004;82(11):887-8.
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7.
- Urbano AP, Freitas TG, Arcieri ES, Urbano AP, Costa VP. Avaliação dos tipos de glaucoma no serviço de oftalmologia da UNICAMP. Campinas:UNICAMP; 2003.
- Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(4):635-49.
- Medeiros FD. Comparação de métodos de imagem do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina para o diagnóstico do glaucoma [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
- López-Peña MJ, Ferreras A, Polo V, Larrosa JM, Honrubia FM. Relación entre perimetría automatizada convencional y HRT, OCT y GDx en sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomatosos. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2007;82(4):197-208.
- Díez RC, Román JJ, Barbosa MJ. Concepto de sospecha de glaucoma de ángulo abierto: definición, diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Ophthalmología*. 2014;88(4):153-60.
- Magacho L, Franco CG, Figueiredo GD, Vale AM, Rassi BT, Ávila MP. Influence of visual field results in the glaucoma diagnosis. *Rev Bras Oftalmol*. 2017;76(6):285-8.
- Bernardi L, Avelino R, Costa VP. Avaliação anatômica do nervo óptico. *Série Oftalmologia Brasileira*. Glaucoma. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2009. p. 63-83.
- Figueiredo CR, Batista WD. Glaucoma primário de ângulo aberto. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2009. p. 111-36. [Série Oftalmologia Brasileira].
- Beatty S, Good PA, McLaughlin J, O'Neill EC. Correlation between the orbital and intraocular portions of the optic nerve in glaucomatous and ocular hypertensive eyes. *Eye (Lond)*. 1998;12(Pt 4):707-13.
- Dichtl A, Jonas JB. Echographic measurement of optic nerve thickness correlated with neuroretinal rim area and visual field defect in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(4):514-9.
- Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Naumann GO. Optic nerve fiber count and diameter of the retrobulbar optic nerve in normal and glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(7):421-4.
- Ossoinig K. Standardized echography of the optic nerve. *Ophthalmic echography*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1993. p.3-99.
- Ramrattan RS, Wolfs RC, Jonas JB, Hofman A, de Jong PT. Determinants of optic disc characteristics in a general population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1588-96.
- Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schererardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(6):2012-8.
- Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, Hilton SC, Katz J, Spaeth GL, et al. Race, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(8):1068-76.
- Jonas JB, Budde WM, Panda-Jones S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(4):293-320.
- Garway-Heath DF, Wollstein G, Hitchings RA. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(10):840-5.
- Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1984;97(6):760-6.
- Britton RJ, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR, Mawson DK. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(4):497-504.
- Parravano LG, Toledo A, Kucharczyk W. Dimensions of the optic nerves, mr quantitative comparison between patients and normals. *J Comput Assist Tomogr*. 1993;17(5):688-90.
- Serebriakova TV, Batmanov IE. [Acoustic scanning of the optic disk]. *Vestn Oftalmol*. 1987;103(5):69-70.
- Tongu MT, Borges MJ, Giovedi MR, Cohen R, Almeida GV. Reliability of echographic examination for the study of optic nerve cupping. *Arq Bras Oftalmol*. 1999;62(3):265-8.
- Winder S, Atta HR. Ultrasonography of the optic disc cup in discs of various sizes. *Eye (Lond)*. 1996;10(Pt 6):732-6.
- Byrne SF, Green RL. Optic nerve. In: *Ultrasound of the eye and orbit*. 2a ed. New York: Mosby; 2002. p. 412-37.
- Cohen JS, Stone RD, Hetherington J Jr, Bullock J. Glaucomatous cupping of the optic disk by ultrasonography. *Am J Ophthalmol*. 1976;82(1):24-6.
- Bengtsson B. The variation and covariation of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1976;54(6):804-18.
- Jonas JB, Zäch FM, Gusek GC, Naumann GO. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(2):137-44.
- Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Glaucomatous optic nerve atrophy in small discs with low cup-to-disc ratios. *Ophthalmology*. 1990;97(9):1211-5.

31. Montgomery DM. Clinical disc biometry in early glaucoma. *Ophthalmology*. 1993;100(1):52–6.
32. Danesh-Meyer HV, Gaskin BJ, Jayasundera T, Donaldson M, Gamble GD. Comparison of disc damage likelihood scale, cup to disc ratio, and Heidelberg retina tomograph in the diagnosis of glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(4):437–41.
33. Kanamori A, Nagai-Kusuhara A, Escaño MF, Maeda H, Nakamura M, Negi A. Comparison of confocal scanning laser ophthalmoscopy, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography to discriminate ocular hypertension and glaucoma at an early stage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(1):58–68.
34. Fallon M, Valero O, Pazos M, Antón A. Diagnostic accuracy of imaging devices in glaucoma: a meta-analysis. *survey of ophthalmology*. 2017;62(4):446-61.
35. Furlanetto RL, Teixeira SH, Gracitelli CP, Lottenberg CL, Emori F, Michelan M, et al. Structural and functional analyses of the optic nerve and lateral geniculate nucleus in glaucoma. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194038.
36. Paranhos Júnior A, Omi CA, Prata Júnior JA, organizadores. 3º Consenso Brasileiro Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. São Paulo: Sociedade Brasileira de Glaucoma: Best Point; 2009.

Autor correspondente:

Arlindo José Freire Portes

Av. N. S. de Copacabana, 195 - Sala 409 a 412. Copacabana – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: portes@uol.com.br

Desmascarando o queratocone: efeito do epitélio corneano no queratocone

Unmasking keratoconus: effect of corneal epithelium in keratoconus

João Coelho¹ <https://orcid.org/0000-0003-2261-5682>

Inês Casal¹ <https://orcid.org/0000-0002-6460-9072>

Luis Miguel Neves¹ <https://orcid.org/0000-0002-3080-6035>

Miguel Gomes^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-2198-7444>

Luis Oliveira¹ <https://orcid.org/0000-0001-7532-5991>

RESUMO

Objetivo: Na presença de uma córnea irregular, como no queratocone, o epitélio tem uma distribuição diferente do normal, “mascarando” a irregularidade do estroma. A avaliação topográfica sem considerar o efeito do epitélio pode induzir uma avaliação menos correta, afetando a precisão de um eventual tratamento guiado por topografia. O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito de “máscara” do epitélio no queratocone, comparando a tomografia corneana com e sem epitélio, no decurso da realização de Crosslinking (CXL). **Métodos:** Cinco olhos de 5 doentes com queratocone em progressão submetidos a CXL segundo o protocolo original de Dresden. Foi realizada tomografia corneana antes e durante o procedimento (imediatamente após a remoção do epitélio), e avaliados os valores da queratometria - K1, K2, K médio (Km), ponto de máxima curvatura (Kmax), valores paquimétricos e astigmatismo corneano. **Resultados:** Os valores médios de curvatura corneanas antes e após a remoção do epitélio foram de: K1: $43,50 \pm 2,54D$ e $44,32 \pm 2,64D$ ($p=0,080$); K2: $46,64 \pm 2,35D$ e $49,38 \pm 2,86D$ ($p=0,043$); Km: $45,48 \pm 2,42D$ e $46,72 \pm 2,60D$ ($p=0,042$). Observou-se igualmente um aumento estatisticamente significativo do valor de queratometria máxima após a remoção do epitélio ($p=0,043$). Na paquimetria central observou-se uma redução média de $26,8\mu m$ de $524,8 \pm 33,0\mu m$ para $498,2 \pm 37,7\mu m$ ($p=0,042$). **Conclusão:** Observou-se um aumento estatisticamente significativo nos valores do Kmax, K2, e Km médio após remoção do epitélio. Este estudo demonstra o efeito de “máscara” que o epitélio exerce no queratocone.

Descritores: Córnea; Ceratocone; Epitélio; Crosslinking; Topografia da córnea

ABSTRACT

Objective: In the presence of an irregular cornea, like in keratoconus, the corneal epithelium has a different profile “masking” the irregular corneal stroma surface. Topographical analysis without considering the epithelium effect can result in an incorrect assessment, affecting the accuracy of any topography guided treatment. The aim of this study was to evaluate the “masking” effect of the corneal epithelium on corneal curvature in patients with keratoconus, comparing topographical findings before and after removal of the epithelium during Crosslinking (CXL). **Methods:** Five eyes of 5 patients with progressive keratoconus submitted to CXL according to the original Dresden protocol. Corneal topography was performed before and during the procedure (immediately after epithelium removal) and values of keratometry: K1, K2, mean K (Km), maximum corneal apical curvature (Kmax), corneal thickness and corneal astigmatism were evaluated. **Results:** The average values of corneal curvature before and after epithelial remove were: K1: $43.50 \pm 2.54D$ and $44.32 \pm 2.64D$ ($p=0.080$); K2 $46.64 \pm 2.35D$ and $49.38 \pm 2.86D$ ($p=0.043$); Km $45.48 \pm 2.42D$ and $46.72 \pm 2.60D$ ($p=0.042$). It was also observed a significant increase in the maximum values of corneal apical curvature after removal of the epithelium ($p=0.043$). In central corneal thickness there was seen a reduction of $26.8\mu m$ from $524.8 \pm 33.0\mu m$ to $498.2 \pm 37.7\mu m$ ($p=0.042$). **Conclusion:** There was seen a significant increase in the values of Kmax, K2 and mean K. This study demonstrates the masking effect of corneal epithelium on corneal curvature in keratoconus.

Keywords: Cornea; Keratoconus; Epithelium; Crosslinking; Corneal topography

¹ Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal.

² Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.

Instituição: Serviço de Oftalmologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 06/08/2018 - Aceito para publicação em 29/11/2018.

INTRODUÇÃO

O queratocone é uma ectasia corneana bilateral, não inflamatória e lentamente progressiva caracterizada pelo adelgaçamento e aumento da curvatura corneana.

⁽¹⁾ É a ectasia de córnea mais comum afetando uma em cada 2000 pessoas.⁽²⁾ As alterações das estruturas de colagénio da córnea observadas no queratocone diminuem a estabilidade corneana, causando um protrusão progressiva, tipicamente com a localização do ápex no quadrante temporal inferior.^(2,3) O astigmatismo irregular, a miopia progressiva, o adelgaçamento da córnea e o aparecimento de leucomas centrais são alterações corneanas induzidas por estas alterações do colagénio corneano.^(1,4) Consequentemente a acuidade visual e a qualidade da visão deterioram-se progressivamente e de forma irreversível.⁽¹⁾

Estudos histopatológicos mostram que no queratocone todas as camadas da córnea estão de algum modo alteradas observando-se uma desorganização estrutural das fibras lamelares de colagénio com alteração significativa e progressiva da sua matriz.^(5,6) Está igualmente demonstrado que o epitélio corneano no ápex é mais fino em córneas com queratocone quando comparado com córneas normais tendo o epitélio corneano um perfil e distribuição diferente na presença de uma córnea irregular visando assim compensar ou “mascarar” a irregularidade do estroma.^(1,7,8) Em casos muito avançados esta diminuição da espessura pode mesmo resultar em ruturas epiteliais.^(7,8)

Alguns estudos já demonstraram que o epitélio corneano apresenta uma distribuição diferente na presença de uma superfície de estroma irregular.⁽⁸⁻¹¹⁾ Vinciguerra et al. demonstrou um efeito “aplanador” do epitélio em doentes com queratocone.⁽¹¹⁾

Deste modo, a avaliação da progressão e da topografia corneana antes de se considerar uma cirurgia refrativa sem se considerar o efeito do epitélio na tomografia e topografia corneana, pode induzir uma incorreta avaliação afetando a precisão de um eventual tratamento queratorefrativo.⁽¹⁰⁾

Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar o efeito de “máscara” do epitélio no queratocone, comparando a tomografia corneana (Oculus Wavelight Pentacam®-Oculus, Wetzlar, Germany) com e sem epitélio, no decurso da realização de Crosslinking (CXL) em doentes com queratocone em progressão.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo realizado na secção de Córnea do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar do Porto, Portugal, entre Março e Setembro de 2016 com 5 olhos de 5 doentes com queratocone em progressão submetidos a CXL segundo o protocolo original de Dresden. Foram critérios de exclusão a existência de leucomas corneanos, cirurgia corneana prévia, o uso recente de lentes de contacto (> 14 dias) ou a existência de doenças do tecido conjuntivo. Foi preenchido um consentimento informado pelos doentes ou tutores legais sobre o procedimento e o estudo bem como a permissão para o uso de informação clínica com o intuito investigacional.

O diagnóstico de queratocone foi efetuado por um oftalmologista, recorrendo a exame oftalmológico e análise da topografia corneana (Orbscan IIz, Bausch & Lomb®) e tomografia corneana (Oculus Wavelight Pentacam® - Oculus, Wetzlar, Germany). Dos casos selecionados 4 encontravam-se no estadio I e um no estadio II da classificação de Amsler-Krumeich. A progressão do queratocone foi definida por pelo menos um dos seguintes critérios nos últimos 12 meses tendo sido selecionados

casos consecutivos que cumprissem os seguintes critérios de inclusão: aumento de 1.00D ou mais do valor de queratometria no eixo mais curvo, aumento de 1.00D ou mais no valor de cilindro na refração subjetiva; aumento de pelo menos 0,50D no valor de equivalente esférico na refração subjetiva.

Foi realizada tomografia corneana com sistema de câmara de Scheimpflug (Pentacam® - Oculus, Wetzlar, Germany) durante o procedimento de CXL, tendo sido todas as aquisições realizadas pelo mesmo observador (L.O.), no bloco antes de iniciar o tratamento e imediatamente após a remoção do epitélio com escova de Amoils® automatizada de 9mm de diâmetro e centramento no eixo pupilar. Apenas foram consideradas para análise as aquisições com qualidade (Qs – Quality Specifications) classificadas como “OK”, sendo que em 2 casos esta classificação não foi obtida após a remoção do epitélio. As aquisições que não atingiram este parâmetro de qualidade foram descartadas, tendo o exame sido repetido até se obterem captações com qualidade. Foram avaliados: valores de curvatura da córnea central - K1, K2, K médio (Km), ponto de máxima curvatura (Kmax), curvatura superior, inferior, nasal e temporal e os valores de paquimetria a 3mm do centro nos mapas de curvatura sagital anterior, astigmatismo corneano anterior e colhidos igualmente os dados demográficos.

Os valores são apresentados na forma de média e desvio padrão da média. A normalidade dos resultados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Foi usado o teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas para análise estatística. A análise dos dados foi realizada com recurso à 23ª edição do software SPSS (IBM®, USA). Um valor de P <0.05 foi aceite como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

A idade média da população da nossa amostra foi de 17,8 ± 5,6 anos (11-25), sendo todos os indivíduos do sexo masculino.

Os valores médios de curvatura corneanas antes e após a remoção do epitélio podem ser observados na tabela 1, onde se destacam um aumento estatisticamente significativo após a remoção do epitélio no valor médio do K2 de 46,64 ± 2,35D (46,1 –51,8) para 49,38 ± 2,86D (47,3–54,4) - p=0,043; bem como no Km: 45,48±2,42D (43,9–49,7) para 46,72 ± 2,60D (45,1–54,4) - p=0,042. Observou-se igualmente um aumento estatisticamente significativo de 4,06D do valor do ponto de queratometria máxima (Kmax) após a remoção do epitélio, de: 55,76± 4,40D (52,6–62,7) para 59,82 ± 4,14D (55,1–64,7) - p=0,043. Estas diferenças foram observadas em todos os doentes avaliados.

Quando se analisaram as diferenças nos valores queratométricos do K1 e das curvaturas superior, inferior, temporal e nasal a 3mm do centro da córnea, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas após a remoção do epitélio (Tabela 1).

Relativamente às alterações paquimétricas – tabela 2 – na paquimetria central constatou-se uma redução média da paquimetria corneana central de 29,8µm, de 528,0 ± 38,5µm com epitélio para 498,2 ± 37,7µm - p=0,043 após a remoção do epitélio. Quando se analisou as alterações paquimétricas nos diferentes quadrantes – temporal superior e inferior e nasal superior e inferior, a 3mm do centro da córnea, observa-se uma diferença estatística em todos eles exceto no quadrante temporal inferior (Tabela 2).

Não foram observadas complicações, nomeadamente infecciosas, na realização dos exames e procedimentos. Em todos os doentes foi possível a captação com qualidade para exportar e para realizar tratamento.

Tabela 1
Valores de queratometria corneana com e sem epitélio.

Medições Queratométricas	Córnea com epitélio			Córnea sem epitélio			Diferença média com e sem epitélio	Valor de P
	Média DP	Mín	Máx	Média DP	Mín	Máx		
K1, D	43,50 ± 2,54	41,4	47,7	44,32 ± 2,65	42,1	48,3	0,86	0,080
K2, D	46,64 ± 2,35	46,1	51,8	49,38 ± 2,86	47,3	54,4	2,74	0,043
Km, D	45,48 ± 2,42	43,9	49,7	46,72 ± 2,60	45,1	51,2	1,24	0,042
Kmáx, D	55,76 ± 4,40	52,6	62,7	59,82 ± 4,13	55,1	64,7	4,06	0,043
K superior, D	40,42 ± 3,55	35,0	44,2	42,54 ± 3,98	36,7	47,6	2,12	0,080
K inferior, D	54,6 ± 4,42	50,6	61,6	55,62 ± 4,82	49,9	63,0	1,02	0,416
K nasal, D	42,44 ± 3,8	439,0	47,1	42,6 ± 6,22	36,2	51,9	0,16	0,893
K temporal, D	46,72 ± 2,2	243,4	48,8	49,12 ± 4,46	41,8	54,0	2,4	0,080
Astigmatismo corneano anterior, D	4,12 ± 1,10	2,4	5,4	5,08 ± 1,89	2,2	6,5	0,96	0,080

Não foram observadas complicações, nomeadamente infecciosas, na realização dos exames e procedimentos. Em todos os doentes foi possível a captação com qualidade para exportar e para realizar tratamento.

Os mapas de tomografia corneana curvatura revelam um

aumento significativo nos valores queratométricos no meridiano mais curvo nos 3mm centrais, ponto de curvatura máximo e curvatura média sem epitélio com redução não significativa do valor da paquimetria na zona de ápex (temporal inferior) após a remoção do epitélio. (Figuras 1 A e B).

Tabela 2
Valores de paquimetria corneana com e sem epitélio obtidos por tomografia

Medições Paquimétricas (µm)	Pré-CXL com epitélio			Pré-CXL sem epitélio			Diferença média com e sem epitélio	Valor de P
	Média DP	Mín	Máx	Média DP	Mín	Máx		
Central	524,8 ± 33,0	488	568	498,2 ± 37,7	462	544	26,8	0,042
Temporal inferior	504,8 ± 33,0	459	535	488,4 ± 33,7	457	531	16,4	0,138
Temporal superior	541,1 ± 39,4	498	582	511,0 ± 37,4	468	552	30,4	0,043
Nasal inferior	527,2 ± 36,0	43,2	62,7	496,6 ± 34,0	457	541	30,6	0,043
Nasal superior	555,0 ± 40,8	35,0	44,2	515,0 ± 39,7	475	561	40	0,043

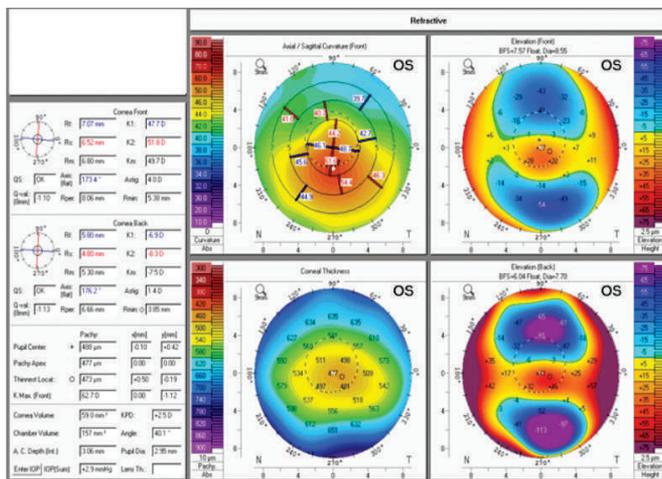


Figura 1 A: Tomografia corneana (Pentacam) com epitélio

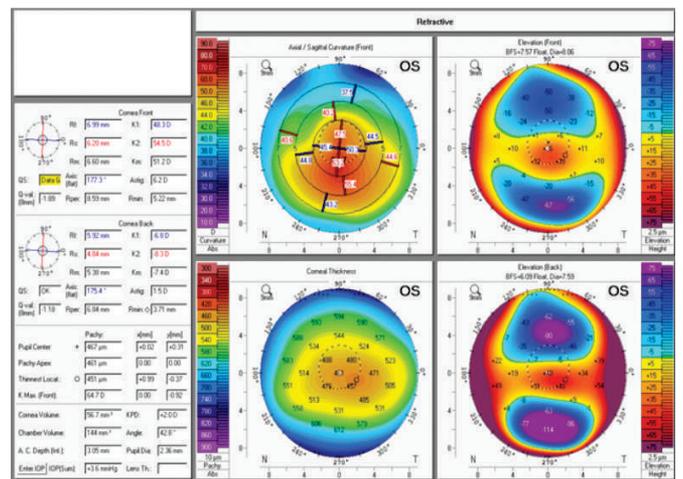


Figura 1 B: Tomografia corneana (Pentacam) sem epitélio

Figura 1. Tomografia corneana (Pentacam) com (A) e sem (B) epitélio. Observa-se um aumento nos valores queratométricos sem epitélio e redução do valor da paquimetria central após remoção do epitélio; o adelgaçamento central do epitélio tenta compensar a verdadeira ectasia estromal.

DISCUSSÃO

Neste estudo, foram incluídos 5 olhos com queratocone progressivo submetidos a CXL segundo o protocolo original de Dresden. Após a remoção do epitélio corneano em olhos com queratocone foi detetado um aumento na curvatura média (Km), curvatura apical, (Kmax) e K2. Foram igualmente observadas alterações paquimétricas demonstrando menores espessuras epiteliais na localização do ápex nos olhos com queratocone avaliados.

O epitélio afeta o poder refrativo da córnea e, consequentemente, contribui para o poder refrativo total do olho.⁽¹⁰⁾ Este efeito refrativo é produzido pela diferença nos índices de refração entre o filme lacrimal e o ar e o índice entre o epitélio e o estroma (1,40 vs 1,377).⁽¹²⁾ Foi descrito em 1921 por Vogt et al., o efeito de máscara do epitélio corneano em doentes com superfícies do estroma irregulares.⁽¹³⁾ Este mecanismo compensatório tem sido observado em todas as situações em que há irregularidade da superfície estromal (ex: pacientes com astigmatismos irregulares, doentes submetidos a queratotomias radiárias, leucomas ou traumas).^(10,11,13)

Também tem sido demonstrado que a espessura epitelial tem um papel importante na cirurgia refrativa e no resultado desta.^(7,14) Distribuições irregulares do epitélio podem induzir um resultado cirúrgico imprevisível devido ao efeito de regularização que o epitélio assume nas irregularidades estromais.⁽¹⁴⁾ Simon et al. realizaram medições queratométricas em 10 olhos humanos de um banco de olhos antes e após a remoção do epitélio demonstrando a mudança na potência refrativa da córnea e no eixo de astigmatismo após a desepitelização.⁽¹⁵⁾ Tem sido proposto que este efeito de máscara do epitélio também deverá ser considerado no diagnóstico e na classificação dos doentes com queratocone.^(11,12)

Em resumo, observou-se um aumento da curvatura da córnea após a remoção do epitélio em córneas com queratocone. Além disso, as espessuras epiteliais dos pontos com maiores índices queratométricos eram menores do que nos pontos mais planos. Todos estes sinais demonstram o efeito do epitélio na potência refrativa total da córnea, assumindo assim um papel regularizador da ectasia estromal induzindo um efeito de máscara sobre a real curvatura da córnea em doentes com queratocone. As mudanças queratométricas intra-operatórias do epitélio foram já analisadas in vivo por Vinciguerra et al.,⁽¹¹⁾ em 28 olhos com queratocone progressivo submetidos a CXL tendo realizado análise topográfica antes e após a remoção do epitélio. Foi, tal como no nosso trabalho, observado um aumento do índice queratométrico apical (Kmax) e na queratometria do meridiano mais curvo (K2) após a remoção do epitélio. Estes resultados foram então propostos como sinais do efeito de máscara e de regularização que o epitélio corneano assume nas irregularidades do estroma corneano.⁽¹¹⁾

No nosso estudo, além dos resultados mencionados anteriormente, as mudanças queratométricas dos quadrantes superior, inferior, nasal e temporal foram igualmente avaliadas. Têm sido realizados alguns estudos com o objetivo de detetar características ou padrões epiteliais em córneas com queratocone, sendo atualmente os perfis de espessura e distribuição do epitélio corneano propostos como úteis no diagnóstico de Queratocone.^(16,17) Foi já observado através de ultrassonografia de alta frequência que a espessura epitelial mais reduzida se encontrava no quadrante temporal inferior em 74% dos casos.⁽¹⁴⁾ No nosso estudo a espessura do epitélio medida no quadrante temporal inferior – localização do cone em todos os doentes do estudo – foi de 16,4 µm, sendo este valor inferior ao observado nos restantes quadrantes.

O efeito de máscara do epitélio é assim suportado pelas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de paquimetria e de queratometria antes e depois da remoção do epitélio observados no presente estudo, em que as alterações paquimétricas e queratométricas foram analisadas a 3mm do centro da córnea, localização que em todos os doentes inclui o ápex do cone.

Apesar dos resultados reportados, existem algumas limitações no nosso estudo. Em primeiro lugar, o reduzido número de doentes avaliados. Em segundo lugar as espessuras do epitélio avaliadas foram obtidas através de uma técnica de subtração, sendo que esta não é uma medida direta tal como a tomografia de coerência óptica (OCT) ou a ultrassonografia de ultra-alta frequência. Por último, o cálculo da espessura do epitélio por esta técnica tem limitações apresentando no presente estudo valores menores relativamente ao já descrito em córneas com queratocone,⁽¹⁷⁾ poderá deste modo haver alterações da paquimetria devido ao processo de hidratação e desidratação da córnea antes e após a remoção do epitélio. Sendo uma das possíveis aplicações deste conhecimento e avaliação a execução de tratamentos guiados por topografia, tratando a verdadeira topografia corneana, e apesar da maior dificuldade de captação do exame, em todos os doentes do presente estudo foi possível captação com qualidade para exportação e realização do tratamento.

No entanto e apesar destas limitações, pensamos que este estudo fornece informações válidas sobre o efeito do epitélio corneano na topografia da córnea em pacientes com queratocone corroborando o já previamente descrito na literatura. Deste modo, os autores, recomendam esta abordagem em todos os doentes com queratocone em progressão e que não tenham contra-indicação para CXL

CONCLUSÃO

Neste estudo foram observadas variações topográficas e paquimétricas significativas em doentes com queratocone, mostrando que o epitélio da córnea afeta a curvatura corneana, assumindo um efeito de regularização da irregularidade do estroma mascarando o seu verdadeiro valor e gravidade. Com a remoção do epitélio, observou-se um aumento estatisticamente significativo nos valores do Kmax, K2 e do Kmédio. Estas diferenças podem ser em parte explicadas pela distribuição não uniforme do epitélio nas córneas irregulares, sendo mais fino nas áreas mais curvas do estroma, com maiores índices queratométricos, nomeadamente no ápex como foi demonstrado. Como resultado, o epitélio comporta-se assim como um fator regularizador da verdadeira ectasia estromal.

Deste modo, a avaliação da tomografia corneana sem se considerar o efeito do epitélio pode induzir um diagnóstico, avaliação e classificação menos correta do queratocone, afetando a precisão de um eventual tratamento baseado na topografia ou mesmo ocultar a progressão da doença.

Declaração de interesses financeiros: Os autores não têm qualquer interesse proprietário ou comercial em quaisquer materiais discutidos neste projeto

REFERÊNCIAS

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998 Jan-Feb;42(4):297-319.
2. Prisant O, Legeais JM, Renard G. Superior keratoconus. *Cornea.* 1997;16(6):693-4.

3. Auffarth GU, Wang L, Völcker HE. Keratoconus evaluation using the orbscan topography system. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(2):222–8.
4. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res.* 1980;31(4):435–41.
5. Yue BY, Sugar J, Schrode K. Histochemical studies of keratoconus. *Curr Eye Res.* 1988;7(1):81–6.
6. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(6):1948–56.
7. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2008;24(6):571–81.
8. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2010;26(4):259–71.
9. Reinstein DZ, Archer T. Combined Artemis very high-frequency digital ultrasound-assisted transepithelial phototherapeutic keratectomy and wavefront-guided treatment following multiple corneal refractive procedures. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(11):1870–6.
10. Kanellopoulos AJ, Aslanides IM, Asimellis G. Correlation between epithelial thickness in normal corneas, untreated ectatic corneas, and ectatic corneas previously treated with CXL: is overall epithelial thickness a very early ectasia prognostic factor? *Clin Ophthalmol.* 2012;6:789–800.
11. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(10):1258–65.
12. Patel S, Marshall J, Fitzke FW 3rd. Refractive index of the human corneal epithelium and stroma. *J Refract Surg.* 1995;11(2):100–5.
13. Vogt A. Textbook and atlas of atlas of slit lamp microscopy of the living eye. Bonn, Germany: Wayenborgh Editions; 1981.
14. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Refractive and topographic errors in topography-guided ablation produced by epithelial compensation predicted by 3D Artemis VHF digital ultrasound stromal and epithelial thickness mapping. *J Refract Surg.* 2012;28(9):657–63.
15. Simon G, Ren Q, Kervick GN, Parel JM. Optics of the corneal epithelium. *Refract Corneal Surg.* 1993;9(1):42–50.
16. Haque S, Jones L, Simpson T. Thickness mapping of the cornea and epithelium using optical coherence tomography. *Optom Vis Sci.* 2008;85(10):E963–76.
17. Haque S, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness in keratoconus: a comparison of ultrasonic pachymetry, Orbscan II, and optical coherence tomography. *J Refract Surg.* 2006;22(5):486–93.

Autor correspondente:

Rua Nova da Telheira, 428-B, 4780-510 – Santo Tirso – Portugal
E-mail: joaomsmc@gmail.com

Eficácia do travoprost 0,004% na redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma

Travoprost 0,004% efficacy in intraocular pressure in patients with glaucoma

Juliana Almodin¹ <https://orcid.org/0000-0001-6798-1307>

Flavia Almodin¹ <https://orcid.org/0000-0001-6497-8591>

Lincoln Dall'Oglio² <https://orcid.org/0000-0003-3598-4177>

Isabella Dantas³ <https://orcid.org/0000-0002-0484-6201>

RESUMO

Objetivo: avaliar a eficácia do colírio TRAVAMED® (travoprost 0,004%) (Ofta, Brasil) na redução da pressão intraocular (PIO), em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) ou hipertensão ocular (HO), bem como avaliar os efeitos colaterais decorrentes do uso da droga. **Métodos:** estudo randomizado, controlado, com 70 olhos de 38 pacientes acima de 18 anos de idade, com diagnóstico de GPAA ou HO. Todos os pacientes receberam o colírio TRAVAMED® como primeira droga a ser introduzida no tratamento, tendo sido utilizada uma gota uma vez ao dia (à noite), e 30 dias após foram submetidos à tonometria de aplanção (Goldmann) para mensuração da PIO, com o mesmo examinador, no mesmo tonômetro e nos mesmos horários. **Resultados:** A média de redução da PIO após 30 dias de uso do TRAVAMED® foi de 7,46 mmHg. Em relação aos efeitos colaterais, 15,71% ⁽¹⁾ dos olhos apresentaram hiperemia conjuntival, 8,57% (6) apresentaram dor, 8,57% ⁽⁶⁾ apresentaram ardência, 2,86% ⁽²⁾ apresentaram embaçamento visual e em 1,56% ⁽¹⁾ dos olhos não houve queda significativa da PIO. **Conclusão:** A medicação TRAVAMED® foi eficiente na redução da PIO após 30 dias de uso contínuo, na dose de 1x/dia. Acerca dos efeitos colaterais, os mais observados foram hiperemia ocular (15,71%), dor (8,57%) e ardência (8,57%), porém estudos com maior tempo de seguimento se fazem necessários.

Descritores: Glaucoma; Hipertensão ocular/tratamento farmacológico; Travoprost/efeitos adversos

ABSTRACT

Objective: to evaluate how much decreases intraocular pressure (IOP) with TRAVAMED® (travoprost 0,004%) (Germed, Brazil) in patients with primary open angle glaucoma (POAG) and ocular hypertension (OH) and possible side effects. **Methods:** controlled and randomized study, it was evaluated 70 eyes of 38 patients with age of 18 years old or more diagnosed with POAG and OH. All the patients had TRAVAMED® as first drop for treatment used once daily (at night) and 30 days later they had IOP measured by Goldmann tonometry, with the same examiner in the same tonometer at the same times. **Results:** the mean decrease in IOP was 7,46 mmHg after 30 days using the drops. 15.71% ⁽¹⁾ of eyes had conjunctival redness, 8.57% ⁽⁶⁾ had pain, 8.57% (6) had burning, 2.86% ⁽²⁾ had blurring vision and 1.56% ⁽¹⁾ of the eyes there wasn't a significant reduction in IOP. **Conclusion:** TRAVAMED® was efficient when evaluating IOP decrease. The most correlated side effects were conjunctival redness (15.71%), pain (8.57%) and burning (8.57%), but studies with longer follow-up are needed.

Keywords: Glaucoma; Ocular hypertension/drug therapy; Travoprost/adverse effects

¹ Provisão Hospital de Olhos de Maringá, Maringá, PR, Brasil.

² Clínica de Oftalmologia Guadalupe de Cianorte, Cianorte, PR, Brasil.

³ Curso Acadêmico de Medicina, Faculdade de Medicina Unicesumar, Maringá, PR, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 10/08/2018 - Aceito para publicação em 29/11/2018.

INTRODUÇÃO

O GPAA é uma neuropatia óptica crônica, progressiva, caracterizada por alterações típicas do disco óptico (DO) e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), com repercussões características no campo visual (CV). É acompanhado, na maioria das vezes, de medidas de PIO acima de níveis considerados estatisticamente normais. Indivíduos com níveis pressóricos acima de 21 mmHg, mas sem os sinais característicos de neuropatia óptica, são considerados HO.⁽¹⁾ Dentre as medicações oculares hipotensoras atualmente disponíveis no tratamento do GPAA, os análogos de prostaglandinas são os mais potentes, dentre elas a travoprostá (0,004%), a latanoprostá (0,005%) e a bimatoprostá (0,03%).⁽²⁾

A travoprostá é um agonista seletivo do receptor prostanoide FP que sofre hidrólise pelas esterases na córnea para que o ácido livre seja ativado. Como toda a classe dos análogos de prostaglandinas, tem como principal atividade o aumento do escoamento do humor aquoso, tanto pela via trabecular quanto pela via úveo-escleral. Os mecanismos pelos quais esta atividade é alcançada ainda não são completamente conhecidos, mas observou-se, em estudos experimentais, um relaxamento do músculo ciliar e uma maior atividade das metaloproteinases da matriz extracelular e de collagenases.^(3,4)

Estudos comparativos mostraram, no tocante a redução da PIO, uma eficácia equivalente ou maior da travoprostá (0,004%) em relação à latanoprostá e ao timolol.⁽⁵⁻⁷⁾ E em casos de insucesso no controle pressórico com a latanoprostá, a travoprostá mostrou redução clinicamente e estatisticamente significativa da PIO, podendo então ser uma opção nestes casos.⁽⁸⁾

Em relação aos efeitos adversos, os mais relacionados ao uso da travoprostá, assim como aos demais análogos de prostaglandinas são: hiperemia conjuntival, irritação ocular, prurido, dor ocular, ardor, alteração da coloração iriana, hiperpigmentação dérmica palpebral e alterações dos cílios.^(3,4)

Nesse contexto, o presente estudo objetivou avaliar a eficácia do colírio TRAVAMED® (travoprostá 0,004%) (Germed, Brasil) na redução da PIO, em pacientes com GPAA ou HO, bem como avaliar os efeitos colaterais decorrentes do uso da droga.

MÉTODOS

Estudo randomizado, controlado, conduzido pelo Departamento de Glaucoma do Centro de Oftalmologia Tadeu Cvintal, São Paulo, Brasil. A amostra foi composta por 70 olhos de 38 pacientes. Os participantes incluídos eram maiores de idade e portadores de GPAA ou HO. Todos receberam o colírio TRAVAMED® como primeira droga a ser introduzida no tratamento. A medicação foi instilada uma vez à noite em todos os pacientes, sendo que após 30 dias foram submetidos a tonometria de aplanção (Goldmann) para mensuração da PIO por um único examinador, no mesmo aparelho e nos mesmos horários. Além disso, os participantes foram questionados quanto à percepção de efeitos colaterais notados após o início do uso do colírio. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram: uso de corticosteróides tópicos ou sistêmicos, uso de lágrimas artificiais, conjuntivite ativa infecciosa ou não infecciosa, ceratite, esclerite ou uveíte, história de cirurgia intraocular antes da introdução da medicação ou durante o curso do estudo, história de doenças inflamatórias oculares, doenças retinianas progressivas como degenerações retinianas ou doença macular relacionada à

idade, retinopatia diabética, descolamento de retina e história de hipersensibilidade ao uso de travoprostá (0,004%). A eficácia do colírio foi avaliada após 30 dias de uso contínuo.

RESULTADOS

Foi observada variação estatisticamente significativa da PIO entre as avaliações pré e após 30 dias de uso contínuo do colírio ($p < 0,001$), conforme observado na tabela 1.

A tabela 2 nos mostra as razões de descontinuação do tratamento, se relacionadas a intolerância ao colírio ou não.

A redução média observada foi de 7,46 mmHg, variando de zero até uma redução de 19 mmHg.

Tabela 1
PIO dos pacientes ao longo do seguimento

PIO (mmHg) (n = 64)	Avaliação pré	Avaliação após 30 dias	Varição (Pós - Pré)
Média	21,14	13,68	-7,46
Mediana	21	13	-8
Mínimo / Máximo	15 / 39	9 / 20	0 / -19
Pré x Pós			$p < 0,001$

Tabela 2
Razões de descontinuação do tratamento

Variáveis	(n = 70)
Descontinuação - n (%)	
Não	64 (91,43)
Sim: intolerância ao colírio (dor e hiperemia importantes)	06 (8,57)

Tabela 3
Efeitos colaterais na amostra de olhos

Efeitos colaterais - n (%)	(n = 70)
Hiperemia	
Não	59 (84,29)
Sim	11 (15,71)
Dor	
Não	64 (91,43)
Sim	06 (8,57)
Crescimento dos Cílios	
Não	70 (100,0)
Sim	00 (0,00)
Ardor	
Não	64 (91,43)
Sim	06 (8,57)
Embaçamento visual	
Não	68 (97,14)
Sim	02 (2,86)

Conforme a tabela 3, os efeitos colaterais demonstrados na amostra de olhos foram os seguintes: 15,71% (11) dos olhos apresentaram hiperemia conjuntival, 8,57% (6) apresentaram dor, 8,57% (6) apresentaram ardência, 2,86% (2) apresentaram embaçamento visual e em 1,56% (1) dos olhos não houve queda significativa da PIO.

DISCUSSÃO

Atualmente, o único fator em que podemos atuar visando evitar a progressão do GPAA é na redução da PIO. Portanto, é crucial a manutenção desta em níveis considerados seguros para o paciente. Estudos mostraram que, em pacientes com HO, a redução da PIO reduz o risco de desenvolvimento de glaucoma,^(9,10) bem como a progressão da perda de CV em pacientes com glaucoma já estabelecido.^(11,12)

Neste estudo, observou-se uma redução média de 7,46 mmHg com a utilização da travoprost (0,004%) 1x/dia, corroborando com dados encontrados na literatura.⁽¹³⁻¹⁷⁾ OrengeNania e colaboradores obtiveram em seu estudo reduções da PIO que variaram entre 5,7 e 7,2 mmHg.⁽¹⁸⁾ Macky, em trabalho realizado na população egípcia, encontrou uma redução média de 7,84 mmHg.⁽¹⁹⁾ Já Gandolfi encontrou variações entre 7,6 e 9,2 mmHg.⁽²⁰⁾ Numa meta-análise publicada em 2009, houve redução média da PIO em 7,13 mmHg após três meses de uso contínuo da travoprost (0,004%).⁽²¹⁾

Dentre os pacientes estudados, 15,71% apresentaram queixa de hiperemia conjuntival, incidência esta maior do que a encontrada por Brooks e colaboradores (2,2%), porém menor que a de Chichton (49%) e Feldman (50%).⁽²²⁻²⁴⁾ 8,57% dos pacientes descontinuaram o tratamento por intolerância ao colírio, valor este superior ao encontrado por Brooks (5,0%) e Kumar (4,3%).^(22,25) 8,57% apresentaram dor ou ardência ocular após gotear o colírio, valores superiores aos encontrados por Cheng (4,4 e 4,6%, respectivamente).⁽²¹⁾ Não foram observadas alterações pigmentares ou de crescimento dos cílios, sendo que isto pode ser explicado pelo fato de os pacientes terem sido acompanhados por apenas um mês, tempo inferior ao encontrado na literatura para a observação do efeito.^(26,27)

CONCLUSÃO

Conclui-se, através deste estudo, que o TRAVAMED® foi eficiente na redução da PIO após 30 dias de uso contínuo, na dose de 1x/dia. Acerca dos efeitos colaterais, os mais observados foram hiperemia ocular, dor e ardência, porém são necessários estudos com maior tempo de seguimento.

REFERÊNCIAS

1. Consenso Brasileiro de Glaucoma de Ângulo Aberto. Glaucoma primário de ângulo aberto/Sociedade Brasileira de Glaucoma. São Paulo: PlanMark; 2005.
2. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP; XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):688-703.
3. Damji KF, Freedman S, Moroi SE, Rhee D, Shields' textbook of glaucoma. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Netland PA. American Academy of Ophthalmology. Glaucoma medical therapy: principles and management. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2008.
5. Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner FD, et al.; Travoprost Study Group. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology.* 2002;109(5):998-1008.
6. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, et al.; Travoprost Study Group. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(4):472-84.
7. Santos HD, Fernandes TA, Souza CA, Cronemberger S, Calixto N. Eficácia do latanoprost x travoprost avaliada pela curva diária de pressão intraocular. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(1):13-7.
8. Kaback M, Geanon J, Katz G, Ripkin D, Przydryga J, Group ST; START Study Group. Ocular hypotensive efficacy of travoprost in patients unsuccessfully treated with latanoprost. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(9):1341-5.
9. Epstein DL, Krug JH Jr, Hertzmark E, Remis LL, Edelstein DJ. A long-term clinical trial of timolol therapy versus no treatment in the management of glaucoma suspects. *Ophthalmology.* 1989;96(10):1460-7.
10. Kass MA, Gordon MO, Hoff MR, Parkinson JM, Kolker AE, Hart WM Jr, et al. Topical timolol administration reduces the incidence of glaucomatous damage in ocular hypertensive individuals. A randomized, double-masked, long-term clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(11):1590-8.
11. Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991;111(1):51-5.
12. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-40.
13. Alexander CL, Miller SJ, Abel SR. Prostaglandin analog treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2002;36(3):504-11.
14. Waugh J, Jarvis B. Travoprost. *Drugs Aging.* 2002;19(6):465-71.
15. Faridi UA, Saleh TA, Ewings P, Venkateswaran M, Cadman DH, Samarasinghe RA, et al. Comparative study of three prostaglandin analogues in the treatment of newly diagnosed cases of ocular hypertension, open-angle and normal tension glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010;38(7):678-82.
16. Ge J, Sun XH, Wang NL, Zhao JL, Wu LL, Chen XM, et al. Intraocular pressure lowering efficacy and safety of travoprost 0.004% as a replacement therapy in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(11):1417-21.
17. Van der Valk R, Webers CA, Lumley T, Hendrikse F, Prins MH, Schouten JS. A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(12):1279-83.
18. Orenge-Nania S, Landry T, Von Tress M, Silver LH, Weiner A, Davis AA; Travoprost Study Group. Evaluation of travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol 0.5%. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(6):860-8.
19. Macky TA. Bimatoprost versus travoprost in an Egyptian population: a hospital-based prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26(6):605-10.
20. Gandolfi S, Paredes T, Goldberg I, Coote M, Wells A, Volkson L, et al.; Travoprost Bak-Free Clinical Study Group. Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(1):34-44.
21. Cheng JW, Xi GL, Wei RL, Cai JP, Li Y. Effects of travoprost in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2009;70(4):335-50.
22. Brooks TC, Burlingame M, Burk M, Tortorice K, Dong D, Glassman PA, et al. Travoprost: a prostaglandin analogue for the treatment of glaucoma. *Formulary Watch.* 2009;44(11):322-8.
23. Crichton AC, Vold S, Williams JM, Hollander DA. Ocular surface tolerability of prostaglandin analogs and prostamides in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther.* 2013;30(3):260-70.
24. Feldman RM. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003;19(1):23-35.
25. Kumar RS, Istiantoro VW, Hoh ST, Ho CL, Oen FT, Aung T. Efficacy and safety of a systematic switch from latanoprost to travoprost in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2007;16(7):606-9.
26. Inoue K, Shiohara M, Higa R, Sugahara M, Soga T, Wakakura M, et al. Adverse periocular reactions to five types of prostaglandin analogs. *Eye (Lond).* 2012;26(11):1465-72.
27. Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, Drago F, Wistrand PJ. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47(1):162-75.

Autor correspondente:

Juliana Almodin
Rua Silva Jardim, 359 - Centro Maringá, PR, Brasil.
CEP 87013-010
E-mail: juliana_almodin@hotmail.com

Aplicação do modelo WINROP no rastreio de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses

Application of the WINROP model in Retinopathy of Prematurity (ROP) screening in a Portuguese cohort of premature infants

Inês Falcão² <https://orcid.org/0000-0001-9710-7119>
Luísa Neiva² <https://orcid.org/0000-0002-1766-2807>
Alexandra Almeida² <https://orcid.org/0000-0001-7599-1134>
Sofia Maia¹ <https://orcid.org/0000-0003-4093-7343>
Vasco Miranda^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-6066-6918>
Ricardo Parreira^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-1099-2133>
Pedro Menéres^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-1989-3465>

RESUMO

Objetivo: Avaliar a sensibilidade e especificidade do algoritmo WINROP na deteção de retinopatia de prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses. **Métodos:** Estudo retrospectivo que incluiu todos os recém-nascidos prematuros (RN) submetidos a rastreio de ROP no Centro Hospital Universitário do Porto entre Janeiro de 2010 a Maio de 2016. A idade gestacional (IG), peso à nascença e os pesos semanais dos RN, até uma idade pós-menstrual de 35-36 semanas, foram introduzidos na aplicação online do WINROP, que sinaliza com uma mensagem de alarme os RN em risco de desenvolver ROP tipo 1, que requer tratamento. **Resultados:** De um total de 496 RN submetidos a rastreio de ROP, 20 foram excluídos do estudo por registos incompletos e 101 por $IG \geq 32$ semanas. Dos RN com uma $IG \geq 32$ semanas, um desenvolveu ROP tipo 1 e foi submetido a tratamento. Dos 375 RN introduzidos no modelo WINROP, 231 (62%) registaram um sinal de alarme. Todos os RN com ROP tipo 1 foram identificados pelo sinal de alarme. O tempo médio entre o sinal de alarme e o tratamento foi de 11 semanas. O algoritmo WINROP apresentou uma sensibilidade e um valor preditivo negativo de 100% e uma especificidade de 42%. **Conclusão:** O modelo WINROP demonstrou ser sensível na deteção de prematuros com necessidade de tratamento. Embora com um valor de especificidade menor, a aplicação do algoritmo pode ajudar a reduzir substancialmente o número de exames realizados. Uma das limitações do modelo consiste na exclusão de RN com $IG \geq 32$ semanas.

Descritores: Retinopatia da prematuridade; Ganho de peso; Idade gestacional; Peso ao nascer; Recém-nascido prematuro

ABSTRACT

Objective: To evaluate the sensitivity and specificity of the WINROP algorithm for predicting retinopathy of prematurity (ROP) in a population of Portuguese preterm infants. **Methods:** Retrospective study of all newborns who underwent ROP screening at Hospital Universitário do Porto from January 2010 to May 2016. Gestational age (GA), birthweight and weekly postnatal weight measurements of the newborns, up to a postmenstrual age of 35-36 weeks, were entered in the online application of WINROP, which signals with an alarm the newborns who are at risk of developing ROP type 1, which requires treatment. **Results:** Of a total of 496 RN undergoing ROP screening, 20 were excluded from the study by incomplete records and 101 by $GA \geq 32$ weeks. Of the newborns with a $GA \geq 32$ weeks, one developed ROP type 1 and was treated. Of the 375 newborns introduced in the WINROP application, 231 recorded an alarm signal. All the newborns with type 1 ROP were identified by the alarm signal. The WINROP algorithm presented a sensitivity and a negative predictive value of 100% and a specificity of 41%. The mean time between the alarm signal and the treatment was 10 weeks plus 6 days. **Conclusion:** The WINROP model was 100% sensitive in the detection of preterm infants requiring treatment for ROP. Besides its lower specificity, WINROP application can reduce substantially the number of exams in ROP screening. One of the limitations of the model is the exclusion of newborns with $GA \geq 32$ weeks.

Keywords: Retinopathy of prematurity; Weight gain; Gestational age; Birth weight; Infant, premature

¹ Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal.

² Serviço de Neonatologia, Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal.

³ Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.

Instituição: Serviço de Oftalmologia e Neonatologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 31/08/2018 - Aceito para publicação em 07/12/2018.

INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa secundária à proliferação anormal dos vasos sanguíneos da retina em desenvolvimento de recém-nascidos (RN) prematuros.^(1,2) Segundo a Organização Mundial de Saúde, constitui a primeira causa evitável de cegueira infantil nos países desenvolvidos.⁽³⁾

Estudos epidemiológicos revelam taxas variáveis de prevalência de ROP em diferentes países, variando de acordo com a idade gestacional (IG) incluída nos estudos e com as características dos cuidados prestados nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais.⁽⁴⁾ Nos países desenvolvidos, a melhoria na prestação de cuidados neonatais e perinatais levou a uma mudança no limite de viabilidade dos recém-nascidos prematuros para idades gestacionais cada vez menores, aumentando, assim, o número de crianças em risco de ROP.⁽⁵⁾

A maioria dos casos de ROP são de baixo grau e regredem espontaneamente sem tratamento. No entanto, casos graves de ROP podem evoluir rapidamente para descolamento tracional da retina, com perda irreversível da visão.^(1,2,5)

O rastreio de ROP implica múltiplas observações do fundo ocular até à vascularização retiniana do RN se verificar concluída, sem o desenvolvimento de complicações ou necessidade de tratamento. Os exames oftalmológicos de rastreio constituem um importante fator de stress para os RN⁽⁶⁾ e para seus pais, e implicam um elevado consumo de recursos humanos. Torna-se, assim, iminente a criação e validação de protocolos de rastreio com taxas elevadas de sensibilidade e especificidade, que permitam identificar e direcionar o rastreio para os RN com maior risco de desenvolvimento de ROP com necessidade de tratamento⁽⁷⁾ (ROP tipo 1 de acordo com o estudo do Grupo Cooperativo de Tratamento Precoce para Retinopatia de Prematuridade).⁽⁸⁾

O algoritmo WINROP (weight, insulin-like growth factor 1, neonatal, retinopathy of prematurity), desenvolvido na Suécia em Gothenburg, avalia o ganho de peso semanal dos RN prematuros para identificar o risco cumulativo de um RN vir a desenvolver ROP grave. Inicialmente, foi baseado em estudos que demonstraram uma correlação entre as medidas de peso pós-natal e os níveis séricos do fator de crescimento insulina-tipo 1 (IGF-1) com o desenvolvimento de ROP.⁽⁹⁻¹²⁾ O IGF-1, cujos níveis séricos em recém-nascidos prematuros são menores, desempenha um papel permissivo para o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) atuar na vascularização retiniana normal.⁽¹³⁾ À medida que os níveis de IGF-1 começam a aumentar, o VEGF acumulado anormalmente provoca vasoproliferação maciça da retina hipóxica. Vários estudos demonstraram que os níveis baixos de IGF-1 pós-natal estão correlacionados com o baixo ganho de peso durante as primeiras semanas após o nascimento.^(7,14,15) Tendo como pressuposto esta relação, o modelo WINROP foi, posteriormente simplificado para avaliar apenas o ganho de peso semanal após o nascimento como uma medida indireta dos níveis séricos de IGF-1.

Após a simplificação do modelo, os seus resultados foram primariamente validados com sucesso na Suécia⁽¹⁶⁾ e, ao longo do tempo, tem sido validados, retrospectivamente, em diversas populações de prematuros a nível mundial.

O objetivo deste estudo foi aplicar, retrospectivamente, o modelo WINROP a uma amostra de prematuros portugueses, determinando os seus níveis de sensibilidade e especificidade.

MÉTODOS

População

O estudo incluiu todos os recém-nascidos prematuros com idade gestacional inferior ou igual a 32 semanas, ou peso à nascença (PN) inferior ou igual a 1500 gramas ou com um percurso clínico instável, independentemente da IG e do PN, submetidos a rastreio de ROP no Centro Hospitalar Universitário do Porto, entre Janeiro 2010 a Maio 2016.

A colheita de dados foi feita de forma retrospectiva com recurso aos processos clínicos. O levantamento e a consulta dos processos individuais foram feitos respeitando a confidencialidade de cada RN.

Para todos os RN incluídos no estudo foram recolhidos os seguintes dados: dados demográficos, IG, PN e ganho de peso semanal até completarem uma idade pós-menstrual (IPM) de 35-36 semanas. Foi ainda registado o grau de ROP mais elevado assinalado nas observações oftalmológicas e a presença ou ausência de doença plus. Nos casos de ROP tipo 1 foi avaliada a IPM na altura do diagnóstico e tratamento da ROP, o tipo e número de tratamento efetuados e a evolução da ROP. Todos os RN incluídos foram avaliados no rastreio de ROP até vascularização completa da retina ou até regressão da ROP.

Os critérios da aplicação online do modelo WINROP implicam que a IG dos RN introduzidos esteja compreendida entre 23 e 31 semanas mais 7 dias, o registo do PN, dos pesos semanais e um ganho de peso fisiológico <450 g/semana.

Assim, da nossa população de prematuros, foram excluídos RN com registos de peso semanais incompletos e/ou com IG ≥ 32 semanas e/ou com um ganho de peso fisiológico <450 g/semana.

Rastreio de ROP

O protocolo de rastreio de ROP, no CHUP, é efetuado em RN com IG inferior ou igual a 32 semanas ou peso à nascença inferior ou igual a 1500 gramas e, ainda, em RN com uma evolução clínica instável independentemente do valor da IG e PN. O primeiro exame é realizado entre 4^a-6^a semana de vida, ou às 31-33 semanas de IPM se a IG ao nascimento é inferior a 27 semanas. Exames subsequentes são realizados semanalmente ou mais espaçadamente, de acordo com os achados encontrados no último exame oftalmológico, até a retina estar completamente vascularizada ou até regressão da ROP. O exame consiste numa observação do fundo ocular com recurso a um oftalmoscópio indireto, usando uma lente de +20D ou +28D, sob indentação escleral e após dilatação pupilar com fenilefrina 2.5% e tropicamida 0.5%, instiladas de 10-10 minutos durante 30 minutos.

Os exames oftalmológicos foram efetuados por 3 especialistas em oftalmologia pediátrica com experiência em rastreio de ROP.

Definição de ROP

Para classificação de ROP foi utilizada a Classificação Internacional de Retinopatia de Prematuridade revista em 2005.⁽¹⁷⁾ O grau de ROP foi definido como o estadio mais grave na zona mais posterior, no pior dos olhos. As recomendações do Grupo Cooperativo de Tratamento Precoce para Retinopatia de Prematuridade⁸ foram seguidas para tratamento. De acordo com estas recomendações, ROP tipo 1 que requer tratamento é definida como qualquer estadio de ROP na zona I com doença plus; ROP 3 na zona I, com ou sem doença plus; e ROP na zona II, estadio 2 ou 3 com doença plus. Neste estudo, avaliamos a capacidade do algoritmo WINROP prever a presença de ROP tipo 1.

Algoritmo WINROP

A aplicação online do algoritmo WINROP avalia o ganho de peso semanal para identificar RN prematuros em risco de desenvolver ROP grave através de uma análise estatística que decorre ao longo de várias etapas: a cada semana o peso do RN é comparado com uma curva de crescimento normalizada para RN que não desenvolveram ROP ou desenvolveram ROP leve; as diferenças ou desvios entre o peso esperado e o peso real são acumulados de semana a semana e quando esses desvios cumulativos excedem um valor limite, um sinal de alarme é sinalizado para indicar que o RN está em risco de ROP grave.

Os dados relativos à IG de cada prematuro, PN e pesos semanais medidos de 7 em 7 dias foram introduzidos, retrospectivamente, na aplicação online, até o registo de um sinal de alarme ou até uma IPM de 35-36 semanas. Nos RN com sinal de alarme foi registada a semana a que a mensagem foi sinalizada. Posteriormente, os RN foram classificados em 2 grupos: com ou sem registo de sinal de alarme. Os resultados foram comparados com o maior grau de ROP registado para cada RN e com a presença ou ausência de ROP tipo 1.

Análise estatística

O processo de registo de mensagens de alarme pela aplicação online do WINROP foi avaliado em relação à sensibilidade

(probabilidade de um sinal de alarme ser desencadeado num RN com ROP tipo 1) e especificidade (probabilidade de um sinal de alarme não ser desencadeado num RN sem ROP tipo 1). Os valores preditivos negativos e positivos foram calculados usando a sensibilidade, especificidade e prevalência de ROP tipo 1 para o grupo de estudo. A análise dos dados foi realizada com recurso à 23ª edição do software SPSS (IBM®, USA).

RESULTADOS

Um total de 496 RN com idade gestacional inferior ou igual a 32 semanas ou peso à nascença inferior ou igual a 1500 gramas foram submetidos a rastreio de ROP entre Janeiro 2010 a Maio 2016 no Centro Hospital Universitário do Porto. A média de IG ao nascimento foi de 30,1 semanas e a média do PN foi de 1222,4 gramas.

Do total de 496 RN rastreados, 20 foram excluídos do estudo por registos de pesos semanais incompletos e 101 por IG≥32 semanas. Nenhum RN foi excluído por ganho de peso fisiológico <450 g/semana.

Na tabela 1 encontram-se representadas as médias da IG e do PN dos RN analisados no estudo.

Tabela 1
Análise descritiva da IG e PN dos RN analisados no estudo

	Total de 496 RN	20 RN com registos incompletos	101 RN com IG≥32 semanas	375 RN avaliados no algoritmo WINROP
IG, semanas (média±DP)	30,1±0,1	29,3±0,4	33,0±0,1	29,3±1,0
(Máx-Mín)	36-24	31-25	36-32	31-24
PN, gramas (média±DP)	1222,4	1252,3	1448,2	1158,7
(Máx-Mín)	2250-325	1845-665	2250-810	2250-325

IG: idade gestacional; PN: peso à nascença; DP: desvio padrão

Dos 496 RN, 64,1% desenvolveu qualquer grau de ROP detetado nos exames oftalmológicos de rastreio e 5,8% desenvolveram ROP tipo 1. A prevalência de ROP grau 1 foi 52,0%, ROP grau 2 de 6,7%, ROP grau 3 de 4,6%, ROP grau 4 de 0,4% e ROP grau 5 de 0,6%.

A média da IG e PN foram significativamente inferiores nos RN que desenvolveram ROP em comparação com os RN sem ROP

(IG: 29,3 vs 31,5 semanas, respetivamente, teste ANOVA, $p \leq 0,0001$ e PN: 1119,2 vs 1404,5g, respetivamente, teste ANOVA, $p \leq 0,0001$).

Dos 20 RN excluídos do estudo por registos incompletos dos pesos semanais, 2 desenvolveram ROP tipo 1 e foram submetidos a tratamento com evolução desfavorável para ROP 5 inoperável. As características dos dois RN e tipo de tratamentos realizados encontram-se ilustrados na tabela 2.

Tabela 2
Características e tipo de tratamentos realizados aos RN com ROP tipo 1 excluídos por registos de pesos semanais incompletos

	RN 1	RN 2
IG (semanas + dias)	25 + 4	25 + 0
PN (gramas)	680	665
IPM diagnóstico de ROP tipo 1 (semanas + dias)	38 + 5	41 + 0
IPM no 1º tratamento	39 + 0	41 + 1
Número total de tratamentos	4	5
Fotocoagulação LASER	2	2
Injeção intravítrea de anti-VEGF	1	1
VPP	1	2

IG: idade gestacional; PN: peso à nascença; anti-VEGF: anti-vascular endotelial growth factor; VPP: vitrectomia pars plana.

Dos 101 RN excluídos por $IG \geq 32$ semanas, 1 (IG 33 semanas + 2 dias, PN 1200g) desenvolveu ROP tipo 1. Da história clínica, salienta-se a presença de restrição do crescimento intra-uterino e pós-natal, a presença de hemorragia intraventricular craniana e o desenvolvimento de sépsis neonatal. Foi submetido a fotocoagulação laser bilateral às 41 semanas mais 1 dia com regressão favorável da ROP.

Assim, um total de 375 RN (75,6%) foram avaliados pelo algoritmo WINROP. A média da IG e PN foi de 29,3 semanas e 1158,7g, respetivamente. 26,4% não desenvolveram nenhum grau de ROP, 58,9% desenvolveram ROP 1, 8% ROP 2, 5,6% ROP 3, 0,8% ROP 4 e 0,3% ROP 5. Verificou-se ainda a presença de doença plus em 1,9% dos RN. O diagnóstico de ROP tipo 1 foi efetuado em 6,9% dos RN.

O registo de um sinal de alarme verificou-se em 231 (61,6%) dos 375 RN introduzidos na aplicação online, com uma IPM média de 29 semanas mais 6 dias (entre 26-32 semanas). O sinal de alarme foi registado, em média, 1 semana e 2 dias após o nascimento (entre 0-3 semanas após nascimento). O registo de um sinal de alarme à semana 0, apenas com a introdução do peso à nascença, verificou-se em 52 RN (22,5%).

O sinal de alarme mais tardio ocorreu às 32 semanas de IPM, em 20% (47/231) dos RN, e o mais precoce às 26 semanas de IPM, em 1,7% (4/231) dos RN.

A média da IG e PN e a caracterização da ROP dos prematuros com sinal de alarme e sem registo de sinal de alarme encontram-se ilustradas na tabela 3.

Tabela 3
Idade gestacional, peso à nascença e caracterização da ROP dos prematuros com e sem registo de sinal de alarme na aplicação online do WINROP

	Alarme (n=231)	Sem Alarme (n=144)	Total (n=375)
IG, semanas (média±DP)	28,6±1,8	30,5±0,1	29,3±0,1
PN, gramas (média±DP)	971,4±211,9	1459,2±18,3	1158,7±16,5
Sem ROP n (%)	39 (16,8)	60 (41,6)	99 (26,4)
ROP 1	141 (61,0)	80 (55,5)	221 (58,9)
ROP 2	26 (11,2)	4 (2,8)	30 (8,0)
ROP 3	21 (9,0)	0 (0)	21 (5,6)
ROP 4	3 (1,3)	0 (0)	3 (0,8)
ROP 5	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)
Doença Plus	7 (3,0)	0 (0)	7 (1,9)
ROP tipo 1	26 (11,3)	0 (0)	26 (6,9)
Tratados	26 (11,3)	0 (0)	26 (6,9)

IG: idade gestacional; PN: peso à nascença; DP: desvio padrão

Na análise destes resultados, verificou-se que todos os RN com $ROP \geq 3$, ROP tipo 1 e com doença Plus foram identificados com um sinal de alarme.

Foi ainda registado um sinal de alarme em 39,4% dos RN sem ROP, em 63,8% dos RN com ROP 1 e em 86,7% dos RN com ROP 2. O gráfico 1 analisa a percentagem de RN sem ROP ou com $ROPs \leq 2$ (de baixo grau) identificados com sinal de alarme.

Nos RN com ROP tipo 1, o tempo médio entre o registo do sinal de alarme e o tratamento foi de 11 semanas mais 1 dia (entre 6-17 semanas). Em todos, o sinal de alarme foi registado pelo menos 6 semanas antes do tratamento. A tabela 4 apresenta a média da idade gestacional e as médias das idades pós-mentruais, dos RN com ROP tipo 1: à data do sinal de alarme, à data do diagnóstico e à data do primeiro tratamento (em semanas). A média do PN dos RN com ROP tipo 1 foi de 654,8g (entre 520-770g).

Tabela 4
Análise da média da idade gestacional e as médias das idades pós-mentruais, dos RN com ROP tipo 1, à data do sinal de alarme, do diagnóstico de ROP tipo 1 e à data do primeiro tratamento, em semanas.

Idade, semanas	Média ± DP
IG	26,4±1,8
IPM sinal de alarme	28,0±1,6
IPM diagnóstico de ROP tipo 1	38,1±2,8
IPM no 1º tratamento	38,4±3,1

IG: Idade Gestacional; IPM: idade pós-menstrual

Todos os RN com diagnóstico de ROP tipo 1 foram submetidos a tratamento.

O primeiro tratamento realizado em 92,3% (24/26) dos RN foi a fotocoagulação LASER da retina isquémica e em 7,7% (2/26) crioblação da retina isquémica. Em 84,6% (22/26) dos RN verificou-se uma regressão favorável da ROP apenas com um tratamento. Os restantes 4 evoluíram para ROP 4a, apesar do reforço de fotocoagulação LASER em dois deles. Foram, posteriormente, submetidos a vitrectomia por pars plana com endolaser e apenas 1 progrediu para ROP 5 inoperável.

O algoritmo WINROP apresentou uma sensibilidade de 100% (26/26), um valor preditivo negativo de 100% (144/144), uma especificidade de 41,7% (144/349) e um valor preditivo positivo de 11,3% (26/231), tabela 5.

DISCUSSÃO

De um total de 496 RN submetidos a rastreio de ROP entre Janeiro 2010 a Maio 2016 no Centro Hospital Universitário do Porto, 64,1% desenvolveram qualquer grau de ROP e 5,8% desenvolveram ROP tipo 1, com necessidade de tratamento.

Estudos relatam que a incidência de ROP entre RN prematuros pode ir até 70%, contudo a incidência de ROP tipo 1 representa apenas uma pequena percentagem do total, variando entre 5% a 35% em diferentes estudos.^(8,18,19)

Para a identificação desta fração importante de RN, múltiplos exames oftalmológicos de rastreio são efetuados a

Tabela 5
Cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivo positivo e negativo do modelo WINROP

	Sinal de alarme		%			
	Sim	Não	Sensibilidade %	Especificidade %	Valor Preditivo Positivo %	Valor Preditivo Negativo %
ROP tipo 1	26	0	100	41,7	11,3	100
Sem ROP tipo 1	205	144				
Total	231	144				

todos os RN prematuros que cumprem os critérios para inclusão no programa de rastreio de ROP.

As observações do fundo ocular realizadas no rastreio de ROP não são isentas de riscos para o RN.⁽⁶⁾ Para a observação fundoscópica é necessário o uso de colírios com propriedades simpaticomiméticas ou parassimpaticolíticas que, embora raramente, podem ser absorvidos sistemicamente acarretando efeitos adversos para o RN. Além disso, o desconforto causado durante o exame constitui um momento de stress para o RN, podendo interferir com a sua situação clínica, muitas vezes já alterada em prematuros clinicamente instáveis. Estes exames constituem também um fator de stress para os pais, muitas vezes desinformados quanto à existência da patologia e suas complicações a longo prazo. Por outro lado, as múltiplas observações sequenciais realizadas até a retina estar completamente vascularizada ou até regressão da ROP implicam um elevado consumo de recursos humanos.

As diretrizes atuais para o rastreio de ROP são baseadas na idade gestacional e no peso à nascença dos recém-nascidos. Com base nestas duas variáveis, por um lado, um grande número de RN é incluído no rastreio, e, por outro, todos os RN são abordados num nível de risco comum para o desenvolvimento de ROP grave.

Outras variáveis, como o ganho de peso após o nascimento ou a presença de complicações sistêmicas, reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de formas mais agressivas de ROP, tem sido aplicadas na criação de novos protocolos de rastreio de ROP, como os algoritmos WINROP, ROPscore e CHOP ROP.⁽⁷⁾

Estes modelos, ao incorporarem outros fatores de risco, podem auxiliar na estratificação do risco dos RN, direcionando

o rastreio para os RN com maior risco de desenvolvimento de ROP grave.

O algoritmo WINROP tem como base a correlação existente entre o risco do RN desenvolver ROP com o seu peso à nascença e os incrementos de peso semanais após o nascimento (como uma medida indireta dos níveis séricos de IGF-1). A aplicação online avalia o ganho de peso semanal dos RN prematuros com IG compreendidas entre 23 e 31 semanas mais 7 dias para sinalizar o risco cumulativo de um RN, com um determinado peso à nascença, vir a desenvolver ROP grave.

Este modelo tem sido testado em vários países. A tabela 6 apresenta os resultados obtidos em alguns destes estudos, realizados em diferentes populações. Da sua análise, podemos constatar registos de taxas de sensibilidade e especificidade muito dispare de população para população. As diferenças nas características das amostras dos RN prematuros, nos cuidados perinatais prestados, bem como a diferença nos desenhos dos estudos e nos critérios de inclusão explicam muitas das discrepâncias encontradas nestes resultados.

Nesta amostra portuguesa, à semelhança com outros países desenvolvidos, o algoritmo WINROP apresentou uma taxa de sensibilidade de 100%, contudo uma taxa de especificidade bastante mais baixa, de 42%.

O algoritmo identificou de forma confiável todos os RN que desenvolveram ROP tipo 1 (sensibilidade de 100%). Para além disso, identificou os RN de forma atempada, antes do diagnóstico de ROP tipo 1 e da necessidade de tratamento, e, portanto, muito antes do desenvolvimento de qualquer complicação com repercussão funcional a longo prazo. O tempo médio entre o sinal de alarme e o tratamento foi de 11 semanas mais 1 dia.

Tabela 6
Sensibilidade e especificidade do algoritmo WINROP em diferentes populações

Autor, ano	País	Nº RN	Sensibilidade %	Especificidade %
Hellstrom et al., 2009 ⁽¹⁾	Suécia	353	100	84,5
Wu et al., 2010 ⁽²⁰⁾	E.U.A	318	100	81,7
Hård et al., 2010 ⁽²¹⁾	Brasil	366	90,5	55
Wu et al., 2012 ⁽²²⁾	Canadá	1706	98,6	36,2
Zepeda-Romero et al., 2012 ⁽²³⁾	México	352	84,7 (IG<32s) 5,3 (IG>32s)	26,6(IG<32s) 88,3(IG>32s)
Sun et al., 2013 ⁽²⁴⁾	China	590	89,3	89
Choi et al., 2013 ⁽²⁵⁾	Coreia do Sul	314	90	52,6
Lundgren et al., 2013 ⁽¹⁸⁾	Suécia	407	95,7	23,9
Piyasena et al., 2014 ⁽²⁶⁾	Reino Unido	410	87,5	63,4
Eriksson et al., 2014 ⁽²⁷⁾	Suécia	104	100	58,6
Ko et al., 2015 ⁽²⁸⁾	Taiwan	148	64,7	55
Koçak et al., 2016 ⁽²⁹⁾	Turquia	223	84,3	52,8
Timkovic et al., 2016 ⁽³⁰⁾	Republica Checa	445	100	69,7
Piermarocchi et al., 2017 ⁽³¹⁾	Itália	377	83,6	55,2
Jung et al., 2017 ⁽³²⁾	E.U.A	483	88,6	53,3
Estudo atual	Portugal	375	100	42

Por outro lado, o algoritmo apresentou um valor preditivo negativo de 100%, o que nos permite identificar, de forma segura, quais os RN prematuros que não estão em risco de desenvolver ROP grave.

Tendo em consideração estes resultados, nesta amostra de RN, poder-se-ia sugerir uma redução no número de exames oftalmológicos realizados em 144 RN não identificados pelo algoritmo, de um total de 375 RN (38%) rastreados, aumentando o intervalo de tempo entre as reobservações destes prematuros, de acordo com o julgamento clínico adequado a cada caso.

A confirmação destes resultados com uma amostra mais representativa da população de prematuros portugueses, pode permitir uma redução significativa do número de exames realizados por RN, evitando exames desnecessários e permitindo adoptar uma estratégia de rastreio igualmente eficaz mas mais eficiente, com melhor uso dos recursos disponíveis.

Uma das limitações do algoritmo prende-se com a exclusão de RN com idades gestacionais iguais ou superiores 32 semanas, o que levou a exclusão de um RN com ROP tipo 1 (IG 33 semanas + 2 dias, PN 1200g).

Os critérios da aplicação online do modelo WINROP implicam que a IG dos RN esteja compreendida entre 23 e 31 semanas mais 7 dias, independentemente do PN. Contudo, estes critérios podem excluir RN com IG superiores, mas com PN baixos e com possíveis patologias sistémicas que acarretem uma limitação do crescimento pós-natal com risco de desenvolvimento de ROP em IPM mais tardias. Esta limitação é particularmente evidente nos países em desenvolvimento, onde a incidência de ROP em IPM superiores é maior, refletindo a inferior qualidade dos cuidados neonatais prestados nestes países. (21,23)

Em muitos países desenvolvidos, o rastreio de ROP é realizado a RN com IG inferior ou igual 30 semanas ou PN inferior ou igual 1500g(33) Neste estudo, o registo do sinal de alarme mais tardio ocorreu às 32 semanas, o que se verificou em 20% dos RN com sinal de alarme. Assim, o estabelecimento de um limite máximo de IG de 32 semanas, inclusive, para inclusão no rastreio de ROP parece razoável, para além da inclusão de RN com PN de inferior ou igual 1500g.

Em conclusão, o algoritmo WINROP, nesta amostra de prematuros portugueses, apresentou uma sensibilidade de 100% na identificação de RN com ROP 1, com registo de um sinal de alarme precoce, o que nos permite otimizar a estratégia de rastreio de ROP nestes RN. Apesar do elevado número de falsos positivos, o algoritmo pode, ainda, constituir uma ferramenta importante na redução do número de exames oftalmológicos de rastreio a realizar em RN com baixo risco para o desenvolvimento de ROP grave, não identificados com um sinal de alarme pelo algoritmo.

Contudo, não será sensato fazer uma extrapolação destes resultados para a população portuguesa de prematuros, tendo em conta a maior heterogeneidade tanto dos RN como dos cuidados neonatais prestados ao nível do país.

CONCLUSÃO

Perante os resultados obtidos, os Autores deste estudo sugerem a extensão do mesmo aos vários centros portugueses onde é feito o rastreio de ROP para futuramente ser possível construir um modelo matemático com valores adaptados à população portuguesa.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao Dr. Jorge Breda, chefe de serviço do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de São João e responsável pela Unidade de Oftalmologia Pediátrica

e Estrabismo do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal, pelo seu contributo na realização do rastreio da retinopatia da prematuridade do Centro Hospital do Porto até Julho de 2014.

REFERÊNCIAS

- Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382(9902):1445–57.
- Henriques G, Brito C, Teixeira S. Consenso Clínico: Retinopatia da prematuridade. Seção de Neonatologia, Sociedade Portuguesa de Pediatria. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Pediatria; 2014. p. 1-12.
- World Health Organization. Vision 2010, the right to sight, global initiative for the elimination of avoidable blindness: Action plan 2006-2011. Geneva: WHO Press; 2007.
- Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77–82.
- Sem P, Rao C, Bansal N. Retinopathy of prematurity: An update – *Sci J Med Vis Res*. 2015;33(2): 93-6.
- Kleberg A, Warren I, Norman E, Mörelius E, Berg AC, Mat-Ali E, et al. Lower stress responses after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1267–78.
- Binenbaum G. Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based on postnatal weight gain. *Clin Perinatol*. 2013;40(2):261–70.
- Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, et al.; Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1684–94.
- Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al.; Premature Infants in Need of Transfusion Study Group. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics*. 2011;127(3):e607–14.
- Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1711–8.
- Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(5):622–7.
- Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000;4(6):343–7.
- Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(10):5804–8.
- Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, Takahata Y, Nakayama H, Kinukawa N, et al. Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of IGF-I and GH. *Pediatr Res*. 2001;50(6):732–6.
- Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW, King RA, Haslam RR, Stuart MC, et al. Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev*. 1986;13(1):37–46.
- Hellström A, Hård AL, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. 2009;123(4):e638–45.

17. Gole GA, Ells AL, Katz X, Holmstrom G, Fielder AR, et al.; International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991–9.
18. Lundgren P, Stoltz Sjöström E, Domellöf M, Källen K, Holmström G, Hård AL, et al. WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants. *PLoS One*. 2013;8(9):e73256.
19. Menéres P, Santos MJ, Madalena C, Carrera L, Ribeiro M, Barca M. Retinopatia da prematuridade: Rastreo na Unidade de Neonatologia do HGSA - resultados de 30 meses. *Rev SPO*. 1990;23(1-2):67-70.
20. Wu C, Vanderveen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LE. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):443–7.
21. Hård AL, Löfqvist C, Fortes Filho JB, Procianoy RS, Smith L, Hellström A. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(11):1432–6.
22. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellström A, WINROP Consortium; WINROP Consortium. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):992–9.
23. Zepeda-Romero LC, Hård AL, Gomez-Ruiz LM, Gutierrez-Padilla JA, Angulo-Castellanos E, Barrera-de-Leon JC, et al. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(6):720–3.
24. Sun H, Kang W, Cheng X, Chen C, Xiong H, Guo J, et al. The use of the WINROP screening algorithm for the prediction of retinopathy of prematurity in a Chinese population. *Neonatology*. 2013;104(2):127–32.
25. Choi JH, Löfqvist C, Hellström A, Heo H. Efficacy of the screening algorithm WINROP in a Korean population of preterm infants. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(1):62–6.
26. Piyasena C, Dhaliwal C, Russell H, Hellstrom A, Löfqvist C, Stenson BJ, et al. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in a birth cohort in South East Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(1):F29–33.
27. Eriksson L, Lidén U, Löfqvist C, Hellström A. WINROP can modify ROP screening praxis: a validation of WINROP in populations in Sörmland and Västmanland. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(7):964–6.
28. Ko CH, Kuo HK, Chen CC, Chen FS, Chen YH, Huang HC, et al. Using WINROP as an adjuvant screening tool for retinopathy of prematurity in southern Taiwan. *Am J Perinatol*. 2015;30(2):149–54.
29. Koçak N, Niyaz L, Ariturk N. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in preterm infants. *J AAPOS*. 2016;20(6):486–9.
30. Timkovic J, Pokryvkova M, Janurova K, Barinova D, Polackova R, Masek P. Evaluation of the WinROP system for identifying retinopathy of prematurity in Czech preterm infants. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017;161(1):111–6.
31. Piermarocchi S, Bini S, Martini F, Berton M, Lavini A, Gusson E, et al. Predictive algorithms for early detection of retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(2):158–64.
32. Jung JL, Wagner BD, McCourt EA, Palestine AG, Cerda A, Cao JH, et al. Validation of WINROP for detecting retinopathy of prematurity in a North American cohort of preterm infants. *J AAPOS*. 2017;21(3):229–33.
33. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189–95.p

Autor correspondente:

Luísa Malheiro

Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal.

E-mail: luisamalheiro90@gmail.com

Avaliação da acuidade visual em escolares do ensino fundamental

Evaluation of visual acuity in municipal elementary school students

Thiago Oliveira Freitas Becker¹ <https://orcid.org/0000-0002-3498-2087>
Denise da Costa Boamorte Cortela¹ <https://orcid.org/0000-0003-0052-6216>
Helôisa Miura¹ <https://orcid.org/0000-0001-7198-2281>
Mylene Leal Matsuhara¹ <http://orcid.org/0000-0002-3539-3444>

RESUMO

Objetivo: Descrever e analisar a prevalência de baixa acuidade visual nos estudantes da rede pública municipal de Cáceres, Mato Grosso. **Métodos:** Estudo transversal de 489 alunos do segundo e terceiro anos do ensino fundamental de 13 escolas municipais de Cáceres, atendidos entre dezembro de 2017 e janeiro de 2018. A acuidade visual foi avaliada através do uso da tabela de Snellen e considerada normal quando superior a 0,7 ou 20/30. **Resultados:** Dos 489 escolares triados, 85 (17,4%) apresentaram baixa acuidade visual, sendo encaminhados para exame oftalmológico com especialista. Dos escolares encaminhados, 63 (74,1%) compareceram à consulta e 28 (44,45%) tiveram indicação de correção visual, tendo ganhado os óculos. A prevalência de erros refrativos foi de 8,99%, constituindo-se a principal causa de baixa acuidade visual. A média de idade foi de 8,29 anos (DP= 0,809), sendo que a idade média das crianças com alterações oftalmológicas foi maior quando comparada àquelas sem alterações oftalmológicas ($p = 0,027$). **Conclusão:** O estudo mostrou que a prevalência de baixa acuidade visual, bem como suas causas, corrobora com a encontrada em outros programas de triagem em escolares. Demonstrou também a importância do diagnóstico precoce das alterações visuais para obtenção de melhores desfechos e ressaltou-se a necessidade de medidas preventivas para atenção à saúde ocular dos escolares.

Descritores: Acuidade visual; Erros de refração; Oftalmopatias; Saúde ocular; Saúde escolar; Criança; Educação primária e secundária; Programa de rastreamento

ABSTRACT

Objective: To describe and analyze the prevalence of visual impairment in municipal public school students in Cáceres, Mato Grosso. **Methods:** A transversal study of 489 school children from the second and third years of elementary school in 13 municipal schools in Cáceres, attended between December 2017 and January 2018. Visual acuity was evaluated using Snellen optometric chart and considered normal when higher than 0.7 or 20/30. **Results:** Of the four hundred and eighty-nine children were evaluated, eighty-five (17.4%) had low visual acuity at the screening, being referred for ophthalmological examination with specialist. Of the students referred, sixty three (74.1%) presented at the ambulatory and twenty eight (44.45%) had indication of visual correction, having won the glasses. The prevalence of refractive error was 8.99%, constituting the main cause of low visual acuity. The mean age was 8.29 anos ($SD = 0.809$), being an average of children with ophthalmological alterations was higher when compared to those without ophthalmological alterations ($p = 0.027$). **Conclusion:** The study showed that the prevalence of low visual acuity, as well as its causes, corroborates with that found in other screening programs in school children. It also demonstrated the importance of early diagnosis of visual changes to get better outcomes and emphasized the need for preventive measures for attention to eyes health of school children.

Keywords: Visual acuity; Refraction errors; Eye diseases; Eye health; Child; Education, primary and secondary; Mass screening

¹ Faculdade de Medicina, Universidade do Estado de Mato Grosso, Cáceres, Mato Grosso, Brasil. Cáceres, MT, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 25/09/2018 - Aceito para publicação em 10/12/2018.

INTRODUÇÃO

Entre os órgãos do sentido, a visão é responsável pela captação da maioria dos estímulos sensoriais, o que garante uma interação entre o meio externo e o organismo. Trata-se de uma importante ferramenta para a construção intelectual do indivíduo, permitindo o aprimoramento de suas capacidades intelectual, psicomotora e de convívio social.⁽¹⁾

Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que há aproximadamente 285 milhões de pessoas com deficiência visual no mundo, das quais 39 milhões são cegas e 246 milhões possuem baixa visão. Dados indicam que há cerca de 19 milhões de crianças com problemas visuais, no entanto, sabe-se que 80% desses casos são passíveis de tratamento ou poderiam ter sido prevenidos.⁽²⁾

Conforme o Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO), cerca de 20% dos escolares apresentam alguma alteração oftalmológica. Além do mais, aproximadamente 10% dos alunos primários necessitam de correção por algum erro refrativo.^(3,4)

A OMS recomenda a implantação de programas de prevenção em saúde ocular desde 1970. Em associação com a Agência Internacional para Prevenção da Cegueira, criou o Programa Visão 2020, que objetiva a reduzir a cegueira evitável em nível mundial até o ano de 2020, sobretudo em crianças, nas escolas. No Brasil, o primeiro programa voltado a escolares do ensino fundamental ocorreu em 1998, a Campanha Nacional de Prevenção à Cegueira e Reabilitação Visual – Veja Bem Brasil, que beneficiou um milhão e quinhentos mil escolares.^(5,6)

Define-se acuidade visual como o instrumento que avalia o reconhecimento de separação entre dois pontos separados no espaço. Estudos envolvendo crianças apontam que a prevalência de baixa acuidade visual nessa faixa etária oscila entre 7,6% e 29%. A triagem visual possibilita a identificação precoce de problemas oculares, contribuindo para a prevenção dos danos permanentes à visão.⁽⁷⁾

MÉTODOS

A pesquisa consistiu em um estudo observacional do tipo transversal com o objetivo de verificar a prevalência de baixa acuidade visual em escolares matriculados nos segundo e terceiro anos do ensino fundamental da rede pública municipal de Cáceres-MT.

O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT), CAAE: 70092017.8.0000.5166.

Foi realizada a medida da acuidade visual das crianças de 13 escolas municipais de Cáceres-MT, entre dezembro de 2017 e janeiro de 2018. Em cada escola, os pesquisadores entregaram um formulário para preenchimento de informações e os termos de consentimento e assentimento a cada criança.

As informações presentes no formulário foram: características gerais do indivíduo (sexo e idade), uso de óculos ou lentes de contato, realização de exame oftalmológico prévio, presença de comorbidades e patologias progressas, e percepção da criança quanto à sua visão.

A triagem visual ficou sob responsabilidade do acadêmico pesquisador, instruído e supervisionado pela pesquisadora oftalmologista. Foram examinados todos os alunos que compareceram à escola na data marcada e que apresentaram os termos devidamente autorizados e assinados pelos pais.

A avaliação da acuidade visual foi realizada utilizando-se a escala optométrica de Snellen, que foi colocada em ambiente

bem iluminado, calmo, sem ofuscamento, disposta a 6 metros do aluno. Cada olho foi avaliado separadamente, inicialmente o olho direito e, depois, o esquerdo. As crianças que utilizavam óculos foram avaliadas inicialmente sem a correção e, posteriormente, usando as lentes. O examinador registrou o valor equivalente à última linha lida sem dificuldade, ou seja, a melhor acuidade visual obtida em cada olho.

As crianças que tiveram baixa acuidade visual receberam encaminhamento médico para realização de exame oftalmológico completo. Considerou-se normal a acuidade visual (AV) superior a 0,7 ou 20/30. Os alunos que não atingiram 0,7 foram reavaliados. Seguindo orientações da OMS, após a triagem foram encaminhados:

- Escolares com AV igual ou menor do que 0,7 (20/30) em pelo menos um dos olhos, com ou sem sinais e sintomas;
- Escolares com diferença de visão entre os olhos, de duas ou mais linhas na escala optométrica de Snellen;
- Escolares portadores de estrabismo.

O exame oftalmológico completo ocorreu na instituição universitária Centro Oftalmológico de Cáceres. Os alunos encaminhados foram avaliados por médico oftalmologista. Foi realizada nova medida da acuidade visual, teste de lentes estático e dinâmico, biomicroscopia, retinoscopia estática e dinâmica e fundoscopia. Os escolares avaliados com a devida indicação de uso de correção visual receberam a prescrição, sendo que todos os óculos foram doados, sem nenhum custo aos escolares.

Após a coleta dos dados, foi realizado processamento e a análise dos mesmos através programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20.0. Utilizou-se estatística descritiva, analisando as frequências absolutas e relativas dos mesmos. Para análise de proporção com variáveis categóricas, foi utilizado teste qui-quadrado com intervalo de confiança de 95% e teste exato de Fischer. Para análise de dados contínuos, foi utilizada a comparação de médias através do T-teste.

RESULTADOS

Participaram do estudo 489 crianças, das quais 261 eram do sexo feminino (53,4%) e 228 do sexo masculino (46,6%). A média de idade foi de 8,29 anos \pm 0,809. Não houve associação significativa entre a presença de baixa acuidade visual e a idade das crianças ($\chi^2 = 5,631$; $p = 0,344$). A figura 1 demonstra a faixa etária das crianças participantes, que variou de 7 a 12 anos, de acordo com o sexo.

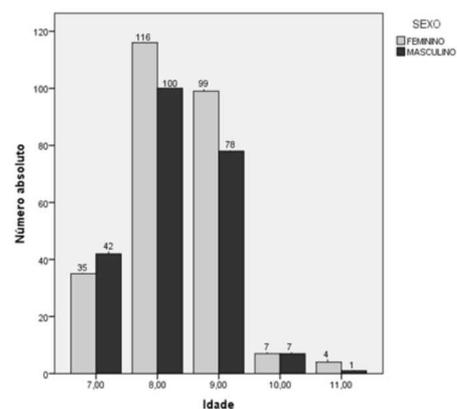


Figura 1: Distribuição dos escolares segundo idade e sexo.

Das crianças examinadas, 18 (3,7%) já utilizavam óculos e/ou lentes de contato, enquanto 433 (88,5%), quando questionadas, nunca passaram por avaliação oftalmológica prévia. Na tabela 1 são apresentadas as principais características da população do estudo.

Quanto à série escolar, 228 crianças (46,6%) faziam o 2º ano e 261 crianças (53,4%), faziam o 3º ano do ensino fundamental.

Tabela 1
Distribuição da população do estudo segundo sexo, realização de exame oftalmológico prévio e uso prévio de óculos

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	228	46,6
Feminino	261	53,4
Realização prévia de exame oftalmológico		
Sim	56	11,5
Não	433	88,5
Uso prévio de óculos e/ou lentes de contato		
Sim	18	3,7
Não	471	96,3

Tabela 2
Prevalência de erros refrativos em crianças escolares da rede municipal

Erros refrativos	N	Prevalência em relação ao total de crianças (489) %	Proporção de erros refrativos em relação ao total de ametropias diagnosticadas (44) %
Hipermetropia	14	2,86	31,81
Fisiológica (< 3,0 di)	13	2,65	29,54
Patológica (≥ 3,0 di)	1	0,21	2,27
Miopia	3	0,61	6,81
Astigmatismo	27	5,52	61,37
Total	44	8,99	100

Tabela 3
Prevalência de oftalmopatias em crianças escolares da rede municipal

Oftalmopatias	N	Prevalência em relação à amostra total (489) %
Ambliopia	4	0,82
Estrabismo	2	0,4
Catarata congênita	1	0,2
Retinocoroidite	2	0,4
Ceratocone	2	0,4
Conjuntivite alérgica	5	1,02
Total de exames	63	3,03

Dos escolares que compareceram à consulta, 28 (44,45%) receberam prescrição de óculos. A prevalência de baixa acuidade visual foi maior nos usuários de óculos (50,0%) em relação àqueles que não usam correção (16,3%).

A média de idade das crianças com alterações oftalmológicas foi 8,38 (DP= ± 0,74) e a média entre aquelas sem alterações oftalmológicas foi 7,91 (DP= ± 0,848), estatisticamente significante (p = 0,027).

A prevalência de baixa acuidade visual entre o total de escolares do sexo feminino foi 19,15%, ao passo que, no sexo masculino foi de 15,35%.

A prevalência de baixa acuidade visual (menor ou igual a 0,7 ou 20/30) foi de 17,4% dentre o total de escolares, de forma que estes foram encaminhados para avaliação complementar com médico oftalmologista. As 404 crianças restantes (82,6%) receberam orientações quanto à importância da avaliação oftalmológica periódica.

Foram encaminhadas 85 crianças, das quais 63 (74,1%) compareceram à consulta na data marcada, e 22 (25,9%) não compareceram.

Após a avaliação final, as causas de baixa acuidade visual nessas crianças foram: erros refrativos (miopia, hipermetropia e astigmatismo), estrabismo, ambliopia, catarata congênita, retinocoroidite e ceratocone.

A prevalência dos erros refrativos identificados nos escolares que participaram da triagem foi de 8,99%, conforme descrito na tabela abaixo. A prevalência de astigmatismo foi a maior (5,52%), sendo esta a principal causa de erros refrativos nas crianças diagnosticadas (Tabela 2).

A prevalência de oftalmopatias nos escolares triados foi de 3,03%, conforme descrito pela tabela 3. A prevalência de conjuntivite alérgica se sobressaiu em relação às demais. Houve dois casos de retinocoroidite bilateral, ambos causados por toxoplasmose congênita.

Quanto à percepção visual, dentre as crianças triadas que apresentaram alterações oftalmológicas, a proporção daquelas que afirmaram enxergar “mais ou menos” foi de 55% enquanto a proporção daquelas que afirmaram enxergar “bem” foi de 20%, estatisticamente significante (x² = 12,79; p = 0,012), conforme descrito na figura 2.

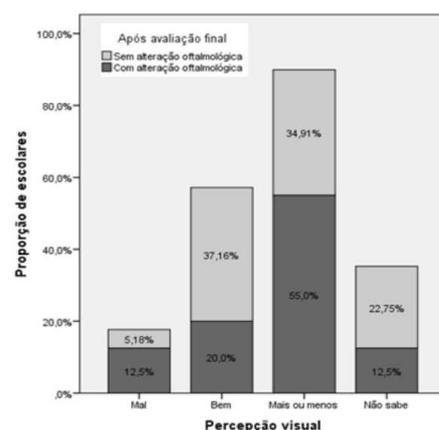


Figura 2: Proporção de escolares com e sem alteração oftalmológica segundo percepção visual.

Na análise de percepção visual dos escolares avaliados, a probabilidade de quem diz enxergar “mais ou menos” ter déficit visual é 5 vezes maior quando comparada àquelas que dizem enxergar “mal” (OR= 5,13; p = 0,032).

DISCUSSÃO

A relevância deste estudo se ancora aos vários aspectos contemplados pela pesquisa: levantamento de um índice do município de Cáceres até então desconhecido pela comunidade científica; a inclusão de uma amostra com uma faixa etária passível de intervenções ainda precoces; a conscientização da população e das autoridades da importância do instrumento de avaliação como ferramenta diagnóstica; e a detecção dos casos de baixa acuidade visual nas crianças do município.

As políticas públicas voltadas à saúde ocular são escassas no contexto socioeconômico brasileiro. Programas de triagem visual são de fundamental importância para conhecer o perfil epidemiológico dos principais agravos oculares, pois, são de planejamento relativamente simples, com baixo custo e alta sensibilidade para detecção de casos alterados. No Brasil, estudo referente às principais causas de cegueira e baixa visão demonstrou que 59% das doenças oculares são preveníveis ou tratáveis.⁽¹⁻³⁾

Conhecer a saúde da população permite traçar estratégias de assistência mais eficazes. Fato importante é que a atenção à saúde ocular da população deve começar cedo, sobretudo, na infância. As crianças, principalmente antes de ingressar na escola, de certa forma são incapazes de discernir uma visão boa daquela com alterações. A partir do ingresso escolar, as atividades laborais exigem maior capacidade visual das crianças, evidenciando assim o papel observacional do professor para identificação de comportamentos sugestivos de diminuição da acuidade visual. Não foi alvo deste estudo buscar a associação entre baixa acuidade visual e evasão escolar.⁽³⁾

As condições socioeconômicas e culturas locais são fatores que dificultam o acesso da criança ao exame oftalmológico prévio antes do ingresso na escola. Neste estudo, 88,5% do total de escolares participantes nunca passaram por avaliação oftalmológica prévia. Estacia et al.⁽⁸⁾ e Toledo et al.⁽⁹⁾ observaram que 81,81% e 67,7% dos escolares, respectivamente, não tiveram assistência oftalmológica antes do ingresso escolar. Os potenciais motivos para isso são principalmente a falta de conscientização dos pais sobre o impacto que os agravos oculares podem gerar na qualidade de vida da criança bem como a escassez de recursos financeiros, quando se trata de uma população com menor poder aquisitivo. Esse fato também aponta uma realidade alarmante: a assistência à saúde ocular em nosso país é falha, e as crianças não estão sendo adequadamente investigadas.⁽⁴⁾

Zanoni et al.⁽⁵⁾ aponta que a incidência dos problemas visuais aumenta na faixa etária compreendida entre 6 e 8 anos de idade, coincidindo com o período de ingresso escolar e justificando, pois, a triagem visual em ambiente escolar como ferramenta diagnóstica. Este estudo obteve amostragem com média de idade de 8,29 anos ± 0,809, estando, portanto, no limite superior de idade. Quanto mais precoce o diagnóstico, melhor o prognóstico e maiores são as chances de se obter melhores resultados e amenizar prejuízos. O diagnóstico tardio pode implicar em atraso do desenvolvimento psicomotor e escolar, bem como a interferência no convívio social.^(9,10)

Na literatura, a prevalência de baixa acuidade visual varia de 3,5 a 34,83%. Granzoto et al.⁽³⁾, em Pelotas-RS, encontrou prevalência de baixa acuidade visual de 15,1%. Couto Junior⁽¹⁾,

relatou prevalência de 33,83% em crianças do município de Duque de Caixas-RJ. Estacia et al.⁽⁸⁾, relatou uma prevalência em escolares de Passo Fundo-RS de 10,88%. Ribeiro et al.⁽¹¹⁾, em 2011, relatou prevalência de baixa acuidade visual de 10,33% nas crianças de Belo Horizonte-MG. Nos escolares do ensino fundamental de Cáceres-MT, este estudo revelou a prevalência de baixa acuidade visual de 17,4% do total de escolares examinados, não havendo predileção por sexo, sendo a faixa etária mais acometida a de 7 anos, corroborando com os resultados encontrados na literatura, com taxa de prevalência dentro do esperado.

As diferenças estatísticas encontradas podem ser justificadas pela metodologia adotada e pela forma com a qual as pessoas que foram capacitadas para a triagem, a aplicam na prática. Este estudo teve como dificuldade o fato de que nem todas as crianças matriculadas no 2º e 3º ano do ensino fundamental das escolas municipais de Cáceres, já estavam completamente alfabetizadas. Dessa forma, durante a triagem através da tabela de Snellen, o fato de a criança não responder quando solicitada pelo examinador, põe em dúvida se a criança não está enxergando ou se realmente ela não conhece os optotipos da tabela, que são letras do alfabeto utilizado pela gramática normativa.⁽⁸⁾

No presente estudo, dos 85 escolares encaminhados para avaliação oftalmológica secundária, 74,1% compareceram, com abstenção de 25,9%. Esta adesão é alta quando comparada a outros trabalhos, em que a taxa de abstenção foi elevada. No estudo de Estacia et al.⁽⁸⁾, a taxa de abstenção foi de 48,84%. Já no estudo de Lopes et al.⁽¹²⁾ houve 24,6% de abstenção na rede estadual de Londrina-PR. Gianini et al.⁽¹³⁾, em Sorocaba-SP, obteve 11,9%, enquanto que no estudo de Ribeiro et al.⁽¹¹⁾ houve abstenção de 73,34% em Belo-Horizonte-MG.

A baixa adesão aos programas de triagem visual é frequente na literatura. As principais causas relacionadas são o acesso à saúde suplementar, em alguns segmentos populacionais; a dificuldade de locomoção até o local da avaliação oftalmológica; e a perda do dia de trabalho. Visando minimizar esses potenciais empecilhos, neste estudo houve participação das equipes pedagógicas das escolas. Os pais foram chamados até a escola do filho que fora encaminhado para entrega presencial do encaminhamento, sem passar essa responsabilidade para a criança, uma vez que essa poderia perdê-lo ou esquecer de entregá-lo. Além disso, foi estabelecido contato telefônico e o dia da consulta foi agendado para um sábado, tendo em vista que um dos motivos para a abstenção era a perda do dia de trabalho, que geralmente se dá de segunda a sexta.^(11,13)

Apesar das medidas tomadas, a abstenção em nosso estudo foi de 25,9%, o que pode ser explicado pelo fato de que algumas das escolas municipais de Cáceres abrangem crianças que habitam a zona rural do município e que se utilizam do transporte escolar público para deslocamento até a cidade. Soma-se a isso o fato de a triagem ter sido realizada nas escolas do município e o exame oftalmológico secundário no Centro Oftalmológico de Cáceres. Uma forma de otimizar essa questão seria levar o oftalmologista até a escola, em busca de melhores resultados e menor abstenção.

As principais causas de baixa acuidade visual observadas nos escolares de Cáceres-MT foram os erros refrativos, seguido por ambliopia e estrabismo. A prevalência de erros refrativos foi de 51,76% dentre as crianças com baixa acuidade visual e 8,99% quando comparada ao total de escolares que participaram da triagem. Esses valores não divergem muito do encontrado na literatura. Estacia et al.⁽⁸⁾ em 2007 relatou prevalência de erros refrativos de 70,46% dentre as crianças encaminhadas e 3,92% em relação à amostra total. Lopes et al.⁽¹²⁾ encontrou prevalência de

37,6% de erros refrativos dentre os escolares com baixa acuidade visual e 4,86% em relação ao total. Schimiti et al.⁽¹⁴⁾ relatou prevalência de 31,23% de erros refrativos dentre os escolares com baixa acuidade visual e 4,56% dentre o total de escolares avaliados. Oliveira et al.⁽¹⁵⁾ encontrou prevalência de 10% de ambliopia no Rio de Janeiro. Talvez o tamanho da amostra e as características socioeconômicas e demográficas relacionadas sejam fatores que possam justificar as diferenças estatísticas encontradas⁽¹⁶⁾

Dentre as ametropias refrativas, o diagnóstico mais prevalente, isolado ou associado, foi o astigmatismo (5,52%), seguido pela hipermetropia fisiológica (2,65%) e, o menos prevalente, a miopia (0,61%). Essa sequência de prevalências dentre os erros refrativos também foi detectada por de Oliveira et al.⁽¹⁰⁾ em Botucatu-SP e por Ribeiro et al.⁽¹¹⁾, em Belo Horizonte-MG. É certo que os erros refrativos são a principal causa de baixa acuidade visual nas crianças escolares, sendo importante destacar que, na infância, a hipermetropia pode ser fisiológica, superestimando os valores encontrados quando não se diferencia da hipermetropia patológica.

No tocante à autopercepção visual, a baixa acuidade visual foi mais prevalente naqueles escolares que afirmaram enxergar “mais ou menos” quando comparados àqueles que afirmaram enxergar “bem”. Apesar disso, foram encontrados pacientes que diziam enxergar mal, mas com acuidade visual normal após avaliação. O mesmo ocorreu em estudos como de Toledo, em que significativa taxa de baixa acuidade visual foi encontrada em escolares que, ao responderem o questionário aplicado, informaram ter visão alterada.⁽⁹⁾

Demonstrou-se, neste estudo, que o escolar que disse enxergar “mais ou menos” teve chance cinco vezes maior de ter baixa acuidade visual quando comparada àqueles que disseram enxergar “mal”. Os dados encontrados neste estudo refletem a dificuldade do escolar em expressar sua percepção visual, evidenciando sua incapacidade de diferenciar uma boa visão daquela com acuidade visual prejudicada. Como grande parcela dos escolares nunca passou por avaliação oftalmológica prévia, essa manifestação só irá ocorrer após ingresso escolar, quando a demanda da capacidade visual será maior do que comparada àquela do ambiente doméstico.

A relevância deste estudo também se deve ao fato de que a idade média das crianças com alterações oftalmológicas foi maior estatisticamente em relação àquelas sem alterações visuais. Quanto maior o atraso na determinação das deficiências visuais, menores são as chances de recuperação e correção do problema. A intervenção precoce mostra-se necessária, pois as crianças que tinham alterações visuais tinham idade maior do que aquelas sem alterações visuais. Talvez, se tivessem sido diagnosticadas antes, não teriam os déficits visuais que agora apresentaram.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se inferir que nossos resultados sugerem aquisição de conhecimento para a comunidade científica, uma vez que reforça a ideia de que a triagem visual se mostra como uma importante ferramenta para o diagnóstico precoce dos casos de déficit de visão. Além disso, o estudo expõe dados até então desconhecidos sobre a saúde escolar em Cáceres-MT.

A prevalência de baixa acuidade visual nos escolares da rede municipal de Cáceres-MT ainda é alta, justificando a necessidade de incluir a avaliação oftalmológica nas estratégias públicas de saúde. Quanto mais precoce for o diagnóstico, melhor será o prognóstico dessas crianças.

REFERÊNCIAS

1. Couto Júnior AS, Jardim JL, Oliveira DA, Gobetti TC, Portes AJ, Neurauter R. Alterações oculares em crianças pré-escolares e escolares no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Oftalmol.* 2010;69(1):7-11.
2. Couto Júnior A de S, Pinto GR, Oliveira DA, Holzmeister D, Portes AL, Neurauter R, et al. Prevalência das ametropias e oftalmopatias em crianças pré-escolares e escolares em favelas do Alto da Boa Vista, Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Oftalmol.* 2007;66(5):304-8.
3. Granzoto JA, Ostermann C, Brum LF, Pereira PG, Granzoto T. Avaliação da acuidade visual em escolares da 1ª série do ensino fundamental. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(2):167-71.
4. Abud AB, Ottaiano JA. Aspectos socioeconômicos que influenciam no comparecimento ao exame oftalmológico de escolares com alterações visuais. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67(5):773-9.
5. Zanon L, Biberg-Salum TG, Espindola YD, Cônsolo CE. Prevalência da baixa acuidade visual em alunos do primeiro ano do ensino fundamental de uma escola pública. *Rev AMRIGS (Porto Alegre).* 2010;54(1):19-24.
6. De Fendi LI, Arruda GV, Fonseca EC, Bosso EP, Ottaiano JAA. Qualidade da avaliação da acuidade visual realizada pelos professores do programa “Olho no olho” da cidade de Marília, SP. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(4):509-13.
7. da Silva CM, de Almeida DR, Bernardes RR, Bazzano FC, Filho MM, de Toledo Magalhães CH, et al. Desempenho escolar: interferência da acuidade visual. *Rev Bras Oftalmol.* 2013;72(3):168-71.
8. Estacia P, Stramari LM, Schuch SB, Negrello D, Donato L. Prevalência de erros refrativos em escolares da primeira série do ensino fundamental da região Nordeste do Rio Grande do Sul. *Rev Bras Oftalmol.* 2007;66(5):297-303.
9. Toledo CC, Paiva AP, Camilo GB, Maior MR, Leite IC, Guerra MR. Detecção precoce de deficiência visual e sua relação com o rendimento escolar. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(4):415-9.
10. de Oliveira CA, Hisatomi KS, Leite CP, Schellini SA, Padovani CR, Padovani CR. Erros de refração como causas de baixa visual em crianças da rede de escolas públicas da regional de Botucatu-SP. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(2):194-8.
11. Ribeiro GB, Coelho AL, Chaves PH, Macedo RL, Silva TA, et al. Ophthalmologic screening of children of public schools in Belo Horizonte/MG: an overview about the visual impairment in children. *Rev Bras Oftalmol.* 2015;74(5):288-91.
12. Lopes GJ, Casella AM, Chui CA. Prevalência de acuidade visual reduzida nos alunos da primeira série do ensino fundamental das redes pública estadual e privada de Londrina-PR, no ano de 2000. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(6):659-64.
13. Gianini RJ, de Masi E, Coelho EC, Oréfice FR, de Moraes RA. Prevalência de baixa acuidade visual em escolares da rede pública, Sorocaba. *Rev Saúde Pública.* 2004;38(2):201-8.
14. Schimiti RB, Costa VP, Gregui MJ, Kara-José N, Temporini ER. Prevalence of refractive errors and ocular disorders in preschool and school children of Ibiporã-PR, Brazil (1989 to 1996). *Arq Bras Oftalmol.* 2001;64(5):379-84.
15. Oliveira AM, Fernandes BM, Costa L, Lima A, de Souza Couto A, Portes A. Detecção de ambliopia, ametropias e fatores ambliogênicos em comunidade assistida por Programa da Saúde da Família no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Oftalmol.* 2010;69(2):110-3.
16. Valverde CN, Nacif TC, Freitas HO, Queiroga T M, Bomfim-Pereira MG. Prevalence of detection of visual impairment and treatment in the age group 4 to 7 years. *Rev Bras Oftalmol.* 2016;75(4):286-9.
17. Schimiti RB, Costa VP, Gregui MJ, Kara-José N, Temporini ER. Prevalence of refractive errors and ocular disorders in preschool and school children of Ibiporã-PR, Brazil (1989 to 1996). *Arq Bras Oftalmol.* 2001;64(5):379-84.

Autor correspondente:

Thiago Oliveira Freitas Becker
Rua Comandante Balduino, 1915, Bairro São Luiz, Cáceres, MT.
CEP: 78200-000. Tel (+55) 65 3224-1741
E-mail: thiago_becker7@hotmail.com

Os efeitos a longo prazo do uso de concentrado de plaquetas em olho seco diabético: uma série de casos

The long-term effects of platelet –rich plasma in diabetic dry eye: a series of cases

Marina Moura Rezende Ribeiro¹ <https://orcid.org/0000-0001-7626-2806>

Fabiano Timbó¹ <https://orcid.org/0000-0001-6630-0629>

Eurica Ribeiro¹ <https://orcid.org/0000-0001-7983-7521>

Luiz Eduardo Ribeiro² <https://orcid.org/0000-0002-6639-5928>

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia a longo prazo após 6 meses de uso do colírio de concentrado de plaquetas (CCP) autólogo no olho seco sintomático de pacientes diabéticos. **Métodos:** Um estudo de intervenção com único grupo prospectivo tipo série de casos; dez pacientes diabéticos com doença do olho seco refratário que usaram o CCP e foram reavaliados 6 meses após suspensão do tratamento. Na etapa inicial 221 pacientes diabéticos foram avaliados quanto a olho seco, destes 12 foram submetidos ao CCP, e avaliados para sintomas, escore de OSDI (Ocular Surface Disease Index), TFBUT (Tear Film Break Up Time) e Teste de Schirmer. Nesta etapa do estudo os pacientes foram reconvocados após 6 meses de suspensão do CCP, e o escore de OSDI, TFBUT e teste de Schirmer foram revistos. **Resultados:** Houve diferença estatisticamente significativa nos escores de OSDI e TFBUT entre o basal (antes do tratamento com CCP) e após 1 mês do uso do CCP; entre o basal e após 6 meses de suspensão do uso do CCP, e entre os valores após 1 mês de uso e após 6 meses sem uso ($p=0,005$, $p=0,010$ e $p=0,028$, $p=0,04$, $p=0,03$ e $p=0,02$ respectivamente). Nos resultados do Teste de Schirmer não houve diferença significativa em nenhuma das comparações ($p=0,09$, $p=0,26$, $p=0,47$ respectivamente). **Conclusões:** O CCP após 6 meses de uso apresenta evidências de que ainda seria eficaz mesmo com a suspensão do colírio.

Descritores: Síndromes do olho seco; Plasma rico em plaquetas; Diabetes mellitus; Doença de superfície; Seguimento

ABSTRACT

Objective: To evaluate the long-term efficacy of autologous platelet -rich plasma (PRP) in the symptomatic dry eye of diabetic patients after 6 months of treatment suspension. **Methods:** A single intervention group, prospective study, series of cases; ten diabetic patients with refractory dry eye disease who used PRP and were reassessed 6 months after discontinuation of treatment. At the initial stage 221 diabetic patients were evaluated for dry eye, of these 12 were submitted to CPC, and evaluated for symptoms, Ocular Surface Disease Index (OSDI), TFBUT (Tear Film Break Up Time) and Schirmer's Test. At this stage of the study, patients were recruited after 6 months of CCP suspension, and the OSDI, TFBUT and Schirmer test scores were reviewed. **Results:** There was a statistically significant difference in the OSDI and TFBUT scores between the baseline (before PRP treatment) and after 1 month of PRP use; between the baseline and after 6 months of PRP use, and between the values after 1 month of use and after 6 months of non-use ($p=0.005$, $p=0.010$ and $p=0.028$, $p=0.04$, $p=0.03$ and $p=0.02$, respectively). Schirmer test values had no significant difference in any of the comparisons ($p=0.09$, $p=0.26$, $p=0.47$ respectively). **Conclusions:** PRP after 6 months of use presents evidence that it would still be effective even with suspension of eye drops.

Keywords: Dry eye syndromes; Platelet-rich plasma; Diabetes mellitus, surface disease; Follow up

¹Universidade Federal de Alagoas, AL, Brasil.

² Instituto de Olhos de Maceió

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 08/10/2018 - Aceito para publicação em 13/12/2018.

INTRODUÇÃO

De acordo com a literatura recente, o olho seco é uma doença multifatorial, causada por um desequilíbrio homeostático na lágrima. Sua etiologia seria a instabilidade do filme lacrimal, a hiperosmolaridade, a inflamação da superfície ocular assim como alterações neurosensoriais. Todas estas alterações causariam sintomas que levam ao desconforto ocular e redução da qualidade de vida.⁽¹⁾

A prevalência de olho seco varia entre 5% a 34% da população, e suas complicações podem levar a cegueira devido às lesões à superfície ocular nos casos mais graves.^(2,3)

A diabetes é uma doença que acomete mais de 10 milhões de pessoas no Brasil e uma provável causa de olho seco. A fisiopatologia envolve lesões metabólicas, neuropáticas, e vasculares causadas pela hiperglicemia que levaria à inflamação e degeneração funcional da superfície ocular. O olho seco acomete entre 8,4% a 54,3% dos pacientes diabéticos.⁽⁴⁻⁷⁾

Dois grandes desafios no manejo do olho seco são: o diagnóstico, cujos exames muitas vezes não se correlacionam com a clínica, e o tratamento, principalmente porque a terapia convencional com lágrimas artificiais não é suficiente em casos moderados a graves de olho seco.^(8,9)

No intuito de descobrir um tratamento que fosse mais semelhante à lágrima humana, com mais vantagens e menos desvantagens com relação aos lubrificantes convencionais, Fox et al., Koffler e Tsubota et al., começaram a estudar os efeitos do soro autólogo que era rico em fatores de crescimento, imunoglobulinas, além de não conter conservantes, tendo sido então utilizado com êxito na ceratoconjuntivite seca.⁽¹⁰⁻¹²⁾

O uso de concentrado de plaquetas (CP) na oftalmologia foi mais recente, sendo este superior ao plasma autólogo por ser mais rico em fatores de crescimento, como fator de crescimento epitelial e vitamina A, além de não conter citocinas inflamatórias presentes no plasma, o que o torna mais seguro.^(13,14)

Existem poucos estudos avaliando a eficácia do concentrado de plaquetas em olho seco, porém todos eles demonstraram boa efetividade do colírio de concentrado de plaquetas (CCP) nos pacientes tratados.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

Outro tópico escasso na literatura seria o efeito a longo prazo após o uso do CCP em olho seco. Ou seja, a questão seria se mesmo após a suspensão do uso deste tratamento, os resultados seriam mantidos.

Um dos estudos, realizado por Ribeiro et al, avaliou a efetividade do CCP em pacientes diabéticos com olho seco após um mês de uso e observaram resultados promissores.⁽¹⁶⁾ Logo, o objetivo deste estudo, será avaliar a efetividade do CCP após 6 meses de suspensão do uso nos mesmos pacientes diabéticos com olho seco sintomático.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo, tipo série de casos, não randomizado, no Hospital Universitário de Alagoas, Dr. Alberto Antunes, no Setor de Oftalmologia. Na primeira etapa, em 2015 Ribeiro et al. avaliaram 221 pacientes diabéticos, e destes, 12 com olho seco moderado a severo classificados por severidade segundo o DEWS (Dry Eye Workshop)⁽³⁾ e refratários à terapia convencional com lágrimas artificiais foram selecionados para o tratamento com uso de CCP. Os critérios de inclusão para o tratamento do PRP foi o diagnóstico de diabetes de acordo com os critérios da American Diabetes Association,⁽²⁰⁾ ausência de

resposta ou resposta não satisfatória ao tratamento convencional, tendo pelo menos um sintoma frequente ou constante de olho seco e um teste de Schirmer menor que 15mm ou menos de 10 segundos. Os critérios de exclusão foram pacientes portadores de ceratopatas, uso de colírios para glaucoma e diagnóstico prévio de doença reumática. Também excluímos pacientes que tinham condições contraindicadas para doação autóloga (história de insuficiência cardíaca, estenose aórtica grave, ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses, angina, doença cianótica, infecção ou uso de antibióticos. (mais detalhes dos critérios de inclusão e exclusão estão descritos no primeiro estudo).⁽¹⁶⁾

Nesta primeira etapa, conforme artigo publicado, foram seguidas as recomendações da Declaração de Helsinki, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, e a pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa Nacional e ao Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos sob número RBR-96t463.

O CCP foi produzido e conservado segundo o descrito no primeiro artigo por Ribeiro et al., que seguiu a técnica semelhante a de Alio et al.^(16,17)

Na segunda fase, que consiste no atual estudo, os mesmos 12 pacientes incluídos e tratados com CCP⁽¹⁶⁾, foram reavaliados, sendo revistos as seguintes variáveis: o escore do OSDI (Ocular Surface Disease Index-Allergan),⁽²¹⁾ TRFL /TFBUT (tempo de ruptura do filme lacrimal/ Tear Film Break Up Time), Teste de Schirmer (avaliação da taxa de secreção lacrimal), as quais foram avaliadas antes do tratamento, um mês após uso do CCP e neste estudo após 6 meses da suspensão do uso do CCP, em Julho de 2016.

O escore de OSDI consiste em pontuar segundo questões baseadas em sintomas de olho seco, que podem variar entre 0 a 12, considerado olho normal ou ausência de olho seco, 13 a 22 olho seco leve, 23 a 32 olho seco moderado, e 33 a 100 olho seco severo.⁽²¹⁾

TRFL/TFBUT consiste em pingar fluoresceína no olho do paciente, e marcar o tempo entre a última piscada e o aparecimento da primeira mancha relacionada à quebra do filme lacrimal. O normal é que seja 10 segundos ou maior que isso.⁽²²⁾

O teste de Schirmer foi realizado sem colírio anestésico (Teste de Schirmer-Ophthalmos S.A.), que consiste numa tira de papel filtro a qual foi inserida na pálpebra inferior de cada olho do paciente, pedindo que o paciente feche os olhos levemente por 5 minutos. Após este tempo, o papel era removido e o examinador avaliava onde marcava a umidade, sendo considerado até 5mm olho seco grave, de 6 a 10 mm olho seco moderado e de 10 a 15 mm olho seco leve.⁽²³⁾

As variáveis foram analisadas na primeira etapa antes do tratamento com CCP, e após um mês de uso. Os pacientes foram informados que parassem o CCP ao fim de 30 dias e continuassem usando apenas lágrimas artificiais de escolha própria. Foi esclarecido que poderiam retornar à consulta a qualquer momento diante de qualquer sintoma de olho seco ou piora destes. Após 6 meses da suspensão do CCP, neste estudo os pacientes foram reconvidados por telefone e foram examinados.

Análise estatística

As médias e desvio padrão das variáveis idade, do valor do escore do OSDI, e dos valores do teste de Schirmer (em milímetros) foram calculados. Também foi calculada a média dos valores do TFBUT (em segundos). Também foram calculadas a mediana e amplitude interquartil, usando o software Biostat 5.3. Estes valores das variáveis pré, pós tratamento e após 6 meses de suspensão do tratamento, foram comparados usando o teste de postos assinalados de Wilcoxon com alfa de 5%. Como o mesmo teste foi utilizado várias vezes, foi necessário usar a correção de Bonferroni (CB), sendo alfa corrigido de 0,016.

RESULTADOS

Dos 12 pacientes tratados com CCP e convocados via telefone para nova consulta, um tinha ido a óbito e outro não foi localizado. Todos que apareceram à consulta, haviam sido comunicados que após o término do CCP eles poderiam voltar a usar o lubrificante de suas preferências. No entanto todos eles estavam usando a lágrima artificial, porém sem frequência regular. Nenhum dos pacientes retornou com queixa alguma antes de serem convocados. A média de idade dos pacientes foi de 57,9 anos \pm 9,45 (DP). Apenas um paciente era do sexo masculino dentre os dez (paciente G). Os resultados de cada paciente, com relação ao escore do OSDI, TFBUT/TRFL e Teste de Schirmer, encontram-se nas tabelas 1, 2, 3.

O OSDI teve média basal de 51,91 (dp 17,37), e mediana (amplitude interquartílica) de 51,17 (40 - 59,68). A média após 1 mês de uso do CCP foi de 14,24 (dp 11,93), e a mediana (amplitude interquartílica) de 18,7 (13,52 - 40,34). A média 6 meses após suspensão do CCP foi de 25,46 (dp 16,83) e a mediana (amplitude interquartílica) de 12,5 (5,83 - 21,25). Houve diferença estatisticamente significativa nos escores de OSDI entre o basal (antes do tratamento com CCP) e após 1 mês do uso do CCP; entre o basal e após 6 meses de suspensão do uso do CCP, e entre os valores após 1 mês de uso e após 6 meses sem uso ($p=0,005$, $p=0,010$ e $p=0,028$ respectivamente).

O TFBUT/TRFL foi avaliado através da média dos valores em segundos entre os dois olhos. A média basal foi de 8,8 (dp 0,42), a mediana (amplitude interquartílica) foi 9 (8,75 - 9). A média após 1 mês foi de 10 (dp 1,56), e a mediana (amplitude interquartílica) foi de 10 (9 - 11); a média após 6 meses de suspensão do CCP foi de 6,6 (dp 2,48) e a mediana (amplitude interquartílica) de 6 (4,62 - 8,75). Houveram diferenças estatisticamente significativas entre os valores basais e 1 mês após tratamento, entre o basal e 6 meses sem tratamento e também entre 1 mês de tratamento e após 6 meses sem CCP ($p=0,04$, $p=0,03$ e $p=0,02$ respectivamente).

Os valores do Teste de Schirmer também foram obtidos com a média dos valores entre os dois olhos. A média basal foi de 7,25 (dp 3,64), e a mediana (amplitude interquartílica) foi de 6,5 (4,76 - 10). A média 1 mês foi de 9,3 (dp 4,89) e a mediana (amplitude interquartílica) de 8,5 (5,12 - 12,7). A média 6 meses após suspensão do CCP foi de 10,6 (dp 7,29) e a mediana (amplitude interquartílica) de 9,5 (4,25 - 17,62). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores basais e após 1 mês de tratamento, entre o basal e após 6 meses, nem entre após um mês de tratamento e após suspensão do mesmo com 6 meses de intervalo ($p=0,09$, $p=0,26$, $p=0,47$ respectivamente).

Tabela 1
Escore do OSDI

Paciente	Idade	OSDI antes	OSDI 1 mês pós CCP	OSDI 6 meses sem CCP
A	60	50	12,5	12,5
B	70	58,3	27,7	47,2
C	48	63,8	8,33	16,6
D	59	52,33	36,40	36,40
E	52	90	5	2,77
F	67	50	22,5	50
G	41	27,2	0	10
H	69	42,5	12,5	20
I	60	32,5	0	41,66
J	53	52,5	17,5	17,5

OSDI: Ocular Surface Disease Index. CCP: colírio de concentrado de plaquetas.

Tabela 2
Teste de Ruptura do Filme Lacrimal (TRFL/TFBUT)

Paciente	TFBUT antes	TFBUT 1 mês pós CCP	TFBUT 6 meses sem CCP
A	8	8	8
B	9	11	4
C	8	8	3,5
D	9	12	6,5
E	9	11	10
F	9	11	4,5
G	9	12	5,5
H	9	9	5
I	9	9	10
J	9	9	9

TFBUT: Tear Film Break Up Time. CCP: colírio de concentrado de plaquetas.

Tabela 3
Teste de Schirmer

Paciente	Schirmer antes	Schirmer 1 mês pós CCP	Schirmer 6 meses sem CCP
A	2	13	20
B	9,5	10	3,5
C	5	5	15
D	10	15	10
E	10	12	20
F	5	5,5	5
G	14	17,5	18,5
H	8	4	1
I	5	7	4
J	4	4	9

CCP: colírio de concentrado de plaquetas.

DISCUSSÃO

O tratamento do olho seco apresenta dificuldades devido a natureza multifatorial desta patologia, e o fato de que o tratamento com lubrificantes artificiais, terapêutica habitual, ter desvantagens visto que nenhuma delas apresenta propriedades da lágrima humana.^(16,24)

Logo, o CCP tem apresentados resultados promissores em olho seco, com a vantagem de ser superior que o soro autólogo em suas propriedades, sendo rico em fatores de crescimento, promovendo reepitelização corneana, sendo isento de conservantes, e podendo ser adquirido do próprio sangue humano. Quando as técnicas são satisfatórias o risco de infecção é quase nulo.^(16, 17, 25-27) Resultados promissores principalmente com relação aos sintomas após um mês de uso do CCP, já foram observados nos poucos estudos publicados, como nos de Lopez-Plandolit et al., Ribeiro et al. e Alio et al.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Porém, devido a seu efeito anti-inflamatório e de reepitelização, a intenção deste estudo foi avaliar se estes resultados seriam mantidos a longo prazo, mesmo após a suspensão do CCP, o que nunca foi avaliado. Sabe-se da segurança e eficácia do uso prolongado de soro autólogo, onde Lee e Chen avaliaram 23 pacientes por 18 meses com melhora da coloração com fluoresceína e sintomas em aproximadamente 75% dos pacientes. No entanto, também conhecemos o inconveniente de

coletar sangue a cada 3 meses, pelo fato da venopunctura ser um procedimento invasivo, e até porque em alguns pacientes com problemas vasculares, como os diabéticos, há dificuldade neste procedimento.⁽¹⁶⁾

Portanto, o que observamos nesse estudo, que os pacientes mesmo sendo orientados a retornar em consulta caso houvesse piora ou surgimento de sintomas de olho seco, não o fizeram, corroborando com a evidência de que mesmo suspendendo o colírio continuavam bem, o que foi a informação colhida por todos ou pela maioria. Isso pode ser evidenciado, quando se observou que nos escores do OSDI, e do TFBUT, houve diferença estatisticamente significativa entre os valores basais (antes do tratamento) e após 6 meses sem o uso do colírio, confirmando então que após 6 meses estes resultados já eram melhores do que antes do CCP.

Com relação ao Teste de Schirmer, foi observado que comparando os valores deste teste após 1 mês de tratamento e após 6 meses sem uso do CCP, não houve mudança estatisticamente significativa, o que confirma que não pioraram de forma expressiva mesmo sem o tratamento. Os valores brutos tiveram uma variação importante, mas provavelmente ocorreu devido a pequena amostra, visto que neste estudo, de avaliação de evolução dos pacientes previamente tratados, apenas foram observados os dez pacientes que retornaram, ou seja, um relato de série de casos.

Houveram limitações neste estudo, que foram obviamente os mesmos da primeira etapa como a amostra pequena pois dentre os primeiros 221 pacientes apenas 10 completaram esta última avaliação após 6 meses. Outra limitação que poderia ocorrer em qualquer estudo sobre olho seco é que muitas doenças sistêmicas ou oculares que causam ou pioram esta patologia podem ter sido negligenciadas ou não diagnosticadas. Apesar de nosso questionário abranger as perguntas para diagnóstico de outras causas de olho seco, como as iatrogênicas, de causa farmacológica, secundárias, ou de etiologia sistêmica, muitas vezes o próprio paciente não sabe que toma uma medicação ou tem certa patologia.⁽¹⁶⁾

Enfim, existem poucos estudos sobre o uso de CCP em olho seco e nenhum deles randomizado. Com relação ao efeito duradouro do CCP mesmo após sua suspensão, não há pesquisas até então no tema. Portanto, são necessários novos ensaios clínicos, tanto para comparar o CCP com outros tratamentos, como para avaliar os resultados a longo prazo, o que pode ser de extrema relevância para reduzir a morbidade desta doença de uma forma mais definitiva.

REFERÊNCIAS

- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):438–510.
- Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(5):71–81; quiz 82.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75–92.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(13):810–810.
- Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol*. 2008;8(1):10.
- Alves MC, Carvalheira JB, Módulo CM, Rocha EM. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(6 Suppl):96–103.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual Instrutivo das Ações de Alimentação e Nutrição na Rede Cegonha. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.
- Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(7):706–14.
- Rahman A, Yahya K, Ahmed T, Sharif-Ul-Hasan K. Diagnostic value of tear films tests in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(12):577–81.
- Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):459–61.
- Koffler BH. Autologous serum therapy of the ocular surface with novel delivery by platelet concentrate gel. *Ocul Surf*. 2006;4(4):188–95.
- Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(4):390–5.
- Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Kasper K, et al. Corneal epitheliotropic capacity of three different blood-derived preparations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2438–44.
- López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Raposo R, Méndez MT. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):e22-9.
- López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2011;30(12):1312-7.
- Ribeiro MV, Barbosa FT, Ribeiro LE, Lacet CM, Lyra JM, Guedes VD, et al. Platelet-rich plasma in diabetic dry eye disease. *Rev Bras Oftalmol*. 2016;75(4):308–13.
- Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res*. 2007;39(3):124–9.
- Rezende MS, Silva CA, Antunes VC, Ribeiro LE, Tatsui N, Cvintal T. Uso do concentrado de plaquetas em doença da superfície ocular. *Rev Bras Oftalmol*. 2007;66(4):257–61.
- Alio JL, Rodriguez AE, Ferreira-Oliveira R, Wróbel-Dudzi ska D, Abdelghany AA. Treatment of dry eye disease with autologous platelet-rich plasma: a prospective, interventional, non-randomized study. *Ophthalmol Ther*. 2017;6(2):285–93.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014; 37(Supplement 1), S81-S90.
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615–21.
- Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Meyer D, Mehta CK, editors. *Clinical diagnosis and management of dry eye and ocular surface disorders (Xero-Dacryology)*. New Delhi: Jaypee Brothers; 2006. p. 198–226.
- American Academy of Ophthalmology. *Cornea: External Disease Panel. Dry eye syndrome. Preferred Practice Pattern® Guidelines*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2013.
- López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2011;30(12):1312–7.
- Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Wedel T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? *Transfusion*. 2004;44(12):1724–31.
- Vajpayee RB, Mukerji N, Tandon R, Sharma N, Pandey RM, Biswas NR, et al. Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(11):1312–6.
- Lee GA, Chen SX. Autologous serum in the management of recalcitrant dry eye syndrome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(2):119–22.

Autor correspondente:

Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro
Rua Pref Abdon Arroxelas 251, Maceió, AL, Brasil
Tel.: 5582-33132529
E-mail: dra.marinaribeiro@gmail.com.

Síndrome de Pierre Robin associada à Síndrome de Duane familiar do tipo III

Pierre Robin Syndrome associated with type III familial Duane Retraction Syndrome

Débora Guimarães Resende¹ <https://orcid.org/0000-0002-5958-0391>
Daniele Foussalussa Nespolo¹ <https://orcid.org/0000-0002-9808-2424>
Lorrana Luyse dos Anjos Assis¹ <https://orcid.org/0000-0003-0540-5106>
Breno Resende Rodrigues da Cunha² <https://orcid.org/0000-0002-1494-3478>

RESUMO

A síndrome de Pierre Robin (PRS) consiste em uma tríade de anomalias caracterizada por micrognatia, glossoptose e fissura de palato, comumente associada com outras síndromes e ocasionalmente com alterações oculares. Na Síndrome de Duane (DRS), há uma falha na inervação do reto lateral pelo VI nervo, com inervação anômala do reto lateral por fibras do III nervo. Ainda que a PRS já tenha sido associada com mais de 50 outras síndromes, não existe na literatura relato de casos de associação com a DRS familiar. Dessa forma, esse trabalho tem por objetivo relatar um caso dessa associação em um paciente de 29 anos com recorrência das síndromes na família.

Descritores: Síndrome da retração ocular; Síndrome de Pierre Robin/genética; Nervo abducente; Oftalmopatias hereditárias

ABSTRACT

The Pierre Robin Syndrome (PRS) consists of a triad of anomalies characterized by micrognathia, glossoptosis and fissure of the palate, usually associated with other syndromes e occasionally associated with ocular variations. In Duane Retraction Syndrome (DRS), there is a failure in the lateral rectus innervation by the VI cranial nerve, with anomalous innervation of the lateral rectus by fibers of the III nerve. Even though PRS has already been associated with more than 50 other syndromes, there is not any report in literature of association with familial DRS. Thus, this work aims to report a case of this association in a 29 years old patient with recurrence of the syndromes in the family.

Keywords: Ocular retraction syndrome; Pierre Robin syndrome/genetics; Abducens nerve; Eye diseases, hereditary

¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

² Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Realizado no Hospital das Clínicas da UFTM.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 15/01/2017 - Aceito para publicação em 28/11/2018.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Duane (DRS), é caracterizada por uma falha congênita na inervação do músculo reto lateral pelo VI nervo craniano, com diminuição da físsura palpebral, retração do globo ocular e frequente inervação anômala do reto lateral por fibras do III nervo, podendo levar a um movimento para cima (upshoot) ou para baixo (downshoot) do olho na tentativa de adução.⁽¹⁾ A DRS é quase sempre bilateral, embora frequentemente o envolvimento de um dos olhos seja discreto. Cerca de 30% dos afetados pela síndrome têm outros defeitos congênitos associados como surdez de percepção, distúrbios da fala, alterações nos rins, coração e esqueleto.⁽²⁾ Geralmente há visão binocular única na posição primária, muitas vezes com rotação de face. O olho afetado geralmente apresenta os seguintes defeitos de motilidade: Abdução restrita, adução restrita, retração do globo na adução, um upshoot ou downshoot na adução e deficiência de convergência. A DRS pode ser classificada segundo Huber⁽³⁾ em: Tipo I (mais comum): abdução ausente ou limitada, adução normal ou discretamente limitada, paralelismo ocular em posição primária do olhar ou esotropia de pequeno ângulo. Tipo II (menos comum): adução limitada, abdução normal ou discretamente limitada, paralelismo ocular em posição primária do olhar ou exotropia de pequeno ângulo. Tipo III: abdução e adução limitadas, paralelismo ocular ou esotropia de pequeno ângulo em posição primária do olhar, upshoot ou downshoot.

A Síndrome de Pierre Robin é descrita na literatura como uma tríade de anomalias caracterizada por micrognatia, glossoptose e físsura de palato.⁽⁴⁾ Alguns pesquisadores propõem a teoria etiológica da posição anômala intra-uterina do feto durante a sua formação, enquanto outros acreditam em fatores genéticos, que levariam a mandíbula hipoplásica e deficiências orofaríngeas e musculares,⁽⁵⁾ devido a relatos de história familiar positiva, porém o fator genético não foi confirmado. Há relatos de associação da PRS com a Síndrome de Moebius e Síndrome de Goldenhar, sem casos relatados associados à Síndrome de Duane.⁽⁶⁻⁸⁾

RELATO DE CASO

Paciente F.F., sexo masculino, 29 anos, com história de hipertropia de olho direito (D/E) desde o nascimento, desvio referido constante pela mãe, primeira consulta em 21/07/2004. Paciente com Síndrome de Pierre Robin (micrognatia, fenda palatina e glossoptose), sendo que a investigação para síndromes genéticas foi negativa e possui suspeita ceratocone. Presença de mãos e pés tortos congênitos, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. F. F. nasceu com 8 meses e meio de gestação, parto vaginal, hipóxia neonatal, não chorou ao nascimento devido a fenda palatina posterior e glossoptose. Realizou intervenção cirúrgica com 11 dias de vida para correção da fenda palatina. Relato também de meningite viral aos 2 anos e meio, porém sem

sequelas neurológicas. À avaliação dos antecedentes familiares, há relato de 1 tio com Síndrome de Pierre Robin associada a Síndrome de Duane tipo III (Figuras 1 e 2) e 1 primo com a Síndrome de Pierre Robin em associação com Síndrome de Duane (tipo não especificado). Mãe alta míope e com ceratocone.



Figura 1: Downshoot de OE do tio materno do paciente do caso clínico



Figura 2: Tio materno do paciente, apresentando Sd Duane III em olho esquerdo, com aumento da fenda palpebral de OE à tentativa de sua abdução.

Ao exame oftalmológico (21/07/2004):

Acuidade visual: S/C OD fixa mal até 10 cm;

OE fixa até 6 m.

Tonometria: 14/14 mmHg. Fundo de olho: Coroidose miópica, papilas de escavação normais. Presença de posição viciosa de cabeça (PVC) - elevando o mento e inclinando para esquerda (Figura 3). Redução da fenda em olho direito (OD) à adução e aumento da fenda à abdução (Figuras 4 e 5). Presença de upshoot de OD significativo à tentativa de supradução e adução de OD (Figura 6). Restrição de abdução e adução de OD. Presença de pequeno desvio D/E em posição primária do olhar (PPO). Duções em olho esquerdo (OE) sem alterações. Em exames posteriores também foram constatados downshoot à tentativa de adução de OD e pequeno

Tabela 1
Histórico de exames do paciente

		OD esférico	OD cilindro	eixo	OE esférico	OE cilindro	eixo
Refração estática	21/07/04	-1,25	-0,25	90°	+1,75	-1,25	180°
Refração dinâmica	17/07/13	-4,00	-1,50	100°	plano	-1,25*	90°
Refração estática	17/07/13	-4,25	-3,00	100°	+0,75	*	*
Refração dinâmica	03/08/18	*	*	*	+5,00	-7,50*	100°
Refração estática	03/08/18	+0,75*	-4,75 *	100°	+2,00	-3,00	115°

*Faixa ruim prejudicando a verificação do cilindro



Figura 3: Paciente em infra, PVC com mento elevado, sem desvio aparente



Figura 4: Diminuição da fenda de OD à tentativa de adução

exotropia (XT) de OD. Dessa forma, fica diagnosticada Síndrome de Duane tipo III (restrição de abdução e adução de OD), com Upshoot e Downshoot. A conduta no caso foi expectante, não sendo realizada qualquer intervenção cirúrgica oftalmológica. Os exames de refração (Tabela 1) mostram uma evolução ruim e dificuldade em aferir devido à pouca cooperação e provável ceratocone.

Ao exame oftalmológico (03/02/2018):

**Acuidade visual: S/C OD fixa mal até 20 cm;
OE fixa até 5 m.**

DISCUSSÃO

A Síndrome de Pierre Robin já foi associada a mais de 50 outras síndromes e anomalias cranianas, várias delas envolvendo anomalias faciais e oculares, como a Síndrome de Stickler (gene COL2A1 ou COL11A2, nos cromossomos 12 e 6), de Marshall e microdeleção do gene 2q33, causando respectivamente descolamento de retina, catarata congênita e nariz proeminente/anomalias dentárias. Por outro lado, a Síndrome de Duane também está associada a anomalias decorrentes de alterações nos cromossomos 8, 2, 4, 6, 7, 10, 12, 19, 20 e 22, que causam alterações no ouvido, rim, coração, membros superiores e esqueleto, sendo que o locus anômalo principal da DRS é o 2q31.1.^(2,5) Por fim, é possível observar a concomitância entre síndromes associadas, como é o caso da síndrome de Goldenhar, a qual já foi associado com a PRS e DRS.^(5,9)

Dessa forma, é possível observar alguma sobreposição entre cromossomos afetados em ambas as síndromes, inclusive com os locus próximos, por exemplo, entre o causador da DRS (2q31.1) e na microdeleção do gene 2q33, decorrente da PRS, ambos no braço longo do cromossomo 2. Tais fatores sugerem que uma associação entre a DRS e a PRS seja provável, sendo necessária a investigação de casos semelhantes, visto que ainda não existe na literatura registros semelhantes principalmente em casos familiares que apontem forem correlação genética.



Figura 5: Aumento da fenda palpebral à tentativa de abdução de OD.



Figura 6: Presença de Up-Shoot e redução da fenda com a tentativa de adução de OD.

REFERÊNCIAS

1. Kekunnaya R, Negalur M. Duane retraction syndrome: causes, effects and management strategies. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1917–30.
2. Andrews CV, Hunter DG, Engle EC. Duane Syndrome. 2007 May 25 [updated 2015 Mar19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1190/>
3. Huber A. Electrophysiology of the retraction syndromes. *Br J Ophthalmol*. 1974;58(3):293–300.
4. Marques IL, de Sousa TV, Carneiro AF, Peres SP, Barbieri MA, Bettiol H. Sequência de Robin— protocolo único de tratamento. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1):14–22.
5. Tan TY, Kilpatrick N, Farlie PG. Developmental and genetic perspectives on Pierre Robin sequence. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163C(4):295-305. Review.
6. Picciolini O, Porro M, Cattaneo E, Castelletti S, Masera G, Mosca F, et al. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):56.
7. Vatlach S, Maas C, Poets CF. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):9.
8. Freitas RS, Alonso N, Scomação I, Busato L, Canan LW Junior, Pinheiro Neto CD. Pierre Robin Syndrome: evaluation of a large series of patients treated in two Brazilian centers. *Rev Bras Cir Cranomaxilofac*. 2011;14(2):71–4.
9. Shrestha UD, Adhikari S. Goldenhar syndrome in association with Duane syndrome. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2012;52(185):33-5.

Autor correspondente:

Breno Resende Rodrigues da Cunha
Av. Alexandre Barbosa, 531, casa 65 - CEP 38060-200
Uberaba-MG
Fone: (34) 99666-8100
E-mail: breno.cunha@usp.br

Lentes de contato provocando conjuntivite por *Ralstonia Pichettii*

*Contact lenses causing conjunctivitis by *Ralstonia Pichettii**

Cristiane Coimbra de Paula¹ <https://orcid.org/0000-0001-7334-9412>
Walkiria Shimoya Bittencourt² <https://orcid.org/0000-0003-2350-8897>
Diniz Pereira Leite Junior³ <https://orcid.org/0000-0002-5934-8613>

RESUMO

O presente relato apresenta o caso de conjuntivite causada por *Ralstonia pichettii* em paciente imunocompetente usuária de lente de contato. A bactéria isolada da solução utilizada para desinfecção das lentes *R. pichettii* não pertence a microbiota humana mas infecta pacientes imunodeprimidos e está presente em soluções aquosas. Não há padronização de sensibilidade para esta bactéria e poucos antibióticos foram testados para bactérias não fermentadoras da glicose. Devido ao reduzido perfil de sensibilidade aos antimicrobianos demonstrado pela *R. pichettii*, torna-se importante a identificação correta deste agente etiológico em quadros de conjuntivite e ceratites. Este relato de caso ilustra que *R. Pickettii* é um patógeno mais importante do que se pensava anteriormente.

Descritores: Infecções oculares; Bactérias; Conjuntiva; *Ralstonia pichettii*; Lentes de contato; Relato de casos

ABSTRACT

*The present report reports a case of conjunctivitis caused by *Ralstonia pichettii* in an immunocompetent patient wearing a contact lens. The bacterium isolated from the solution used to disinfect *R. pichettii* does not belong to the human microbiota but infects immunodepressed patients and is present in aqueous solutions. There is no standardization of sensitivity for this bacterium and few antibiotics have been tested for non-fermenting glucose bacteria. Due to the reduced antimicrobial sensitivity profile demonstrated by *R. pichettii*, it is important to correctly identify this etiologic agent in conjunctivitis and keratitis. This case report illustrates that *R. Pickettii* is a more important pathogen than previously thought.*

Keywords: Eye infections; Bacteria; Conjunctiva; *Ralstonia pichetti*; Contact lenses; Case reports

¹ Laboratório Carlos Chagas, Cuiabá, MT, Brasil; Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, MT, Brasil.

² Programa de Mestrado em Ambiente e Saúde, Universidade de Cuiabá Cuiabá, MT, Brasil; Faculdade de Medicina, Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, MT, Brasil.

³ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso; Laboratório de Leveduras Patogênicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, MT, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Laboratório Carlos Chagas, Cuiabá - MT, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 17/01/2018 - Aceito para publicação em 22/02/2018.

INTRODUÇÃO

Agente etiológico

A bactéria *Ralstonia pichettii* (nomenclatura atual) também conhecida como *Burkholderia picketti* (nomenclatura prévia) é um bacilo gram negativo não fermentador da glicose, que não faz parte da microbiota humana habitual, portanto afeta pacientes imunodeprimidos e tem por habitat o meio ambiente. Apesar de sua transmissão ser desconhecida é provável que em meio hospitalar seja transmitida por contato humano com equipamento médico contaminado causando infecção.^(1,2) Essas infecções podem incluir bacteriemia e/ou septicemia causada por soluções contaminadas como água destilada, água para injeção e soluções aquosas de clorhexidina, podendo ser isoladas no sangue, urina ou expectoração. Casos raros de infecções incomuns como meningite, artrite séptica e osteomielite também podem ocorrer associadas à presença outra bactéria conhecida, a *Pseudomonas*.^(3,4)

RELATO DE CASO

Paciente feminina, E.M.T.A.L., 54 anos de idade, imunocompetente, usuária de lentes de contato há quinze anos. Após recomendação médica trocou de marca de lente de contato por uma que tinha 6 pares de lentes de uso prolongado e descartáveis para usar em um ano. Em 2017, quando usava o último par de lentes de contato, ao chegar em casa adiou a retirada das lentes de contato para dormir, pois estava com as mãos sujas. Posteriormente, movida por problemas pessoais chorou muito e acabou dormindo com as mesmas. Ao acordar observou início de inchaço, mas não deu importância por achar que era devido ao choro da noite anterior; no entanto, no mesmo dia os dois olhos começaram a redução da acuidade visual, aumento do inchaço, injeção ciliar e ardência.

Pela permanência com a lente de contato o olho sofreu ferimento e com isso passou a lacrimejar o que dificultava a sensação de estar com a lente de contato, onde a paciente declarou que havia retirado. Cinco dias após o início dos sintomas, outro médico oftalmologista constatou que a paciente ainda permanecia com as lentes de contato, retirando a mesma e colocou-as em um recipiente de limpeza. O frasco com o produto para lavagem das lentes foi encaminhado para análise microbiológica. O líquido que continha a lente foi semeado em ágar sangue, ágar chocolate e ágar MacConkey e incubados a 35°C por 24 h.

Ao exame oftalmológico, a paciente apresentou no olho direito acuidade visual embaçada, e no esquerdo um infiltrado corneano, hiperemia conjuntival, íris preservada e tarsos livres. A hipótese diagnóstica levantada foi hipóxia com infiltrado infeccioso em ambos os olhos.

O crescimento da amostra foi abundante em todos os meios semeados (Figuras 1 e 2). Foram empregados testes convencionais para sua identificação, como: coloração de gram (bacilo gram negativo), teste de oxidase (negativa) e identificação da bactéria no kit não fermentador da glicose. Os resultados iniciais para identificação foram inconclusivos e o isolado foi encaminhado para identificação no laboratório de apoio (São Paulo) utilizando o aparelho de identificação Mald Tof. O resultado indicou presença de *Burkholderia pichettii* (complexo cepacia). Apesar de não existir padronização de teste de sensibilidade aos antimicrobianos para esta bactéria⁽⁵⁾, foi realizado antibiograma empregando alguns discos testados em microrganismos não fermentadores; nesse, a bactéria mostrou-se sensível apenas à sulfametoxazol/trimetopim e levofloxacina e resistente a ceftazidima.



Figura 1: Crescimento em ágar sangue de carneiro 5%



Figura 2: Crescimento em ágar chocolate

Após a retirada das lentes da paciente, imediatamente o médico prescreveu Zymar XD 5 mL (Gatifloxacino 0,5%) para ser administrada nos primeiros dias de 15 em 15 minutos durante 1 hora, seguindo a administração medicamentosa de 1 em 1 hora e após 3 em 3 horas. O médico oftalmologista manteve a medicação após os resultados do antibiograma. Os olhos da paciente evoluíram nos seguintes retornos com infiltrado perilesional menos denso, ausência de hipópio e melhora na acuidade visual. Após a constatação em consulta da melhora da acuidade ocular e diminuição do infiltrado, foi suspenso o uso do medicamento (colírio antibiótico) prescrito e indicado uso de óculos.

DISCUSSÃO

A incidência de ceratoconjuntivite bacteriana ocorre em 3,5 por 10.000 usuários diários das lentes e em 20 por 10.000 usuários de lentes por tempo prolongado, sendo, portanto significativa entre usuários de lentes de contato.⁽⁶⁾

Ceratitis microbiana representa importante causa de morbidade em todo o mundo, principalmente quando tardiamente diagnosticada; sua gravidade varia conforme a virulência do agente envolvido e as condições clínicas do paciente.⁽⁷⁾

Por ser um processo inflamatório da córnea de natureza infecciosa, que pode ser causada por bactérias, fungos, vírus e protozoários é considerada uma urgência oftalmológica, pois sua evolução clínica é muito rápida, com potencial risco de diminuição da visão e cegueira.⁽⁸⁾

Segundo Cury⁽⁹⁾, os pacientes com ceratite apresentam maior gravidade na evolução clínica que os pacientes com outras afecções oculares que não ceratite, sendo imprescindível a rápida identificação do agente etiológico, a fim de subsidiar a escolha da terapêutica. Neste estudo após a identificação do agente etiológico foi possível associar os fatores de ocorrência da infecção, a evolução clínica e o tratamento adequado. O que entra em concordância, aos relatos de Cury⁽⁹⁾ indicando uma maior gravidade na evolução clínica de

pacientes com afecções oculares, sendo imprescindível a rápida identificação do agente etiológico.

As lentes de contato foram consideradas neste estudo um fator preponderante para o surgimento da inflamação e instalação do agente bacteriano no universo córneo, este relato inicial mostra infecção causada por *R. pickettii*, onde os agentes mais comumente relatados são a bactéria gram-negativa *Pseudomonas aeruginosa* ⁽¹⁰⁾ e fungos do gênero *Fusarium*, sendo *Fusarium solani* o principal agente causador de ceratite fúngica em regiões de clima quente. ^(11,12) Contudo, é relevante destacar que a terapia antimicrobiana deve ser sempre dirigida pelo resultado do antibiograma a fim de garantir erradicação da bactéria, ou antifungograma no caso dos fungos.

Existe consenso e divergências entre diversos autores ⁽¹³⁻¹⁵⁾ que tanto lentes rígidas quanto as gelatinosas, confeccionadas a partir de materiais com grande permeabilidade ao oxigênio, influenciam negativamente as taxas de proliferação do epitélio central da córnea, o que indica que a presença mecânica da lente, pode alterar a homeostase epitelial em comparação com não usuários de lente. Robertson et al. ⁽¹⁵⁾ abordam essa situação em sua casuística, alertando o uso indiscriminado de lentes de contato.

Estudo conduzido por Shin et al. ⁽¹⁴⁾ enfatizam que o micro bioma ocular dos participantes da pesquisa que usavam lentes tinha mais altas concentrações de *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Methylobacterium* e lactobacilos e em menor quantidade os agentes dos gêneros *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, e *Corynebacterium*, indicando que as lentes de contato alteram as bactérias residuais dos olhos e modificando o bioma ocular, tornando-o mais parecido com o da pele.

Mais atualmente, Zhang et al. ⁽¹³⁾ em pesquisa realizada objetivando comparação das comunidades microbianas de usuários de lentes de contatos e não usuários, não encontrou diferenças na diversidade, apenas uma ligeira variabilidade de microrganismos evidentes nos dois grupos estudados.

O uso de lentes de contato e de soluções para limpeza contaminadas têm sido considerados como associado ao desenvolvimento de ceratite. ⁽¹⁶⁾ Alguns microrganismos podem aderir à superfície das lentes de contato, colonizar a córnea durante seu uso, e sobreviver no estojo porta lentes, principalmente quando manuseadas de forma inadequada. Usuários de lentes de contato com ceratite infecciosa, frequentemente relatam horas prolongadas de uso, manutenção das lentes de contato em soro fisiológico e manuseio com mãos sujas. ⁽¹⁷⁾

Como em outros locais do corpo, como o intestino, a pele e a boca, que apresentam microbiota residual, o olho humano tem uma comunidade normal de bactérias que se espera que confirmem resistência e proteja a microbiota ocular dos agentes invasores. No entanto, a microbiota oftálmica necessita de uma maior compreensão das doenças oculares e para a descoberta de suas funções específicas. Este manuscrito enfatiza o uso inadequado das lentes e seus danos causados pelo contato persistente em relação aos usuários que não usam lentes; advertindo o possível papel do microbioma ocular no aumento do risco de infecções oculares em usuários de lentes de contato

Na colonização em ambientes oftálmicos, podemos concluir que a proliferação dos microrganismos está associada a pacientes que adormecem e esquecem de tirar as lentes de contato, falta de higiene do produto de limpeza e até mesmo das mãos ao manusear as lentes o que pode causar infecção. Essa evolução desfavorável pode culminar em procedimento invasivo, como intervenção cirúrgica, ou ainda ser um dano permanente e até levar a cegueira.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos imensamente ao laboratório Carlos Chagas por disponibilizar os dados para realização deste trabalho e ao Dr. Murilo de Campos Borges pelo apoio consultivo excepcional.

REFERÊNCIAS

- Ryan MP, Pembroke JT, Adley CC. *Ralstonia pickettii*: a persistent gram-negative nosocomial infectious organism. *J Hosp Infect.* 2006; 62(3):278-84.
- Tejera D, Limongi G, Bertullo M, Cancela M. Bacteriemia por *Ralstonia pickettii* em pacientes em hemodiálise: reporte de dos casos. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016; 28(2):195-8.
- Moreira BM, Leobons MB, Pellegrino FL, Santos M, Teixeira LM, de Andrade Marques E, et al. *Ralstonia pickettii* and *Burkholderia cepacia* complex bloodstream infections related to infusion of contaminated water for injection. *J Hosp Infect.* 2005; 60(1):51-5.
- Ryan MP, Adley CC. The antibiotic susceptibility of water-based acteria *Ralstonia pickettii* and *Ralstonia insidiosa*. *J Med Microbiol.* 2013; 62(Pt 7):1025-31.
- Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). 2016. M100-S23. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 23th informational supplement. Clinical Laboratory Standards Institute: Pennsylvania; 2016.
- Cheng KH, Leung SL, Hoekman HW, Beekhuis WH, Mulder PG, Geerards AJ, et al. Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its related morbidity. *Lancet.* 1999; 354(9174):181-5.
- Cao J, Yang Y, Yang W, Wu R, Xiao X, Yuan J, et al. Prevalence of infectious keratitis in Central China. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14:43.
- Passos RM, Cariello AJ, Yu MC, Höfling-Lima AL. Microbial keratitis in the elderly - a 32-year review. *Arq Bras Oftalmol.* 2010; 73(4):315-9.
- Cury ES. Ceratite Microbiana: Diagnóstico, tratamento e evolução clínica. [dissertação]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2015.
- Kanski JJ. *Oftalmologia Clínica: uma abordagem sistemática.* 7a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
- Höfling-Lima AL, Forsete, A, Duprat JP, Andrade A, Souza LB, Godoy P, Freitas D. Laboratory study of the mycotic infectious eye diseases and factors associated with keratitis. *Arq Bras Oftalmol.* 2005; 68(1):21-7.
- Oliveira PR, Resende SM, Oliveira FC, Oliveira AC. Fungal keratitis. *Arq Bras Oftalmol.* 2001; 64(1):75-9.
- Zhang H, Zhao F, Hutchinson DS, Sun W, Ajami NJ, Lai S, et al. Conjunctival microbiome changes associated with soft contact lens and orthokeratology lens wearing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58(1):128-36.
- Shin H, Price K, Albert L, Dodick J, Park L, Dominguez-Bello MG. Changes in the eye microbiota associated with contact lens wearing. *mBio.* 2016. 7(2):e00198-16.
- Robertson DM. The Effects of silicone hydrogel lens wear on the corneal epithelium and risk for microbial keratitis. *Eye Contact Lens.* 2013;39(1):67-72.
- Verani, JR, Lorick SA, Yoder JS, Beach MJ, Braden CR, Roberts, JM et al. National outbreak of *Acanthamoeba* keratitis associated with use of a contact lens solution, United States. *Emerg Infect Dis.* 2009;76(1):52-6.
- Oliveira PR, Kara-José N, Alves MR, Temporini ER. Compliance of the contact lens wearing patient with medical advice. *Arq Bras Oftalmol.* 2004; 67(4):607-12.

Autor correspondente:

Cristiane Coimbra de Paula
Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG, Faculdade de Medicina, nº 2.655, Várzea Grande – MT, Brasil.
CEP:78.118-900.
E-mail: cristianepaula4@gmail.com

Descolamento seroso de coroide como manifestação tardia da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Serous choroidal detachment in chronic stage of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome

Nabila Terra Demachki¹ <https://orcid.org/0000-0003-1214-950X>
Carolina de Aquino Xavier² <https://orcid.org/0000-0002-0169-7001>
Leonardo Medlig de Sousa Cravo³ <https://orcid.org/0000-0003-4031-1738>
Ana Luiza Biancardi³ <https://orcid.org/0000-0003-2562-6942>
Haroldo Vieira de Moraes Junior⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4520-2525>

RESUMO

Relatamos um caso atípico de uma paciente de 40 anos com apresentação completa da Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) que após 17 anos do diagnóstico inicial evoluiu com descolamento seroso de coroide. A paciente procurou atendimento com queixa de dor em olho esquerdo (OE). O exame oftalmológico revelou acuidade visual (AV) igual a de movimento de mãos, à biomicroscopia foi observada reação inflamatória granulomatosa na câmara anterior, a tonometria foi igual a 0 mmHg, e a fundoscopia indevassável pela pouca midríase e turvação de meios em OE. O descolamento seroso de coroide foi avaliado através de ultrassonografia ocular. A abordagem terapêutica intuitiva para paciente consistiu em prednisona 1mg/kg/dia via oral, dexametasona 1mg/mL e atropina 1% colírios. A evolução do quadro foi satisfatória, com melhora da AV para 20/40, ausência de reação inflamatória em câmara anterior, normalização da pressão intraocular e resolução do descolamento seroso de coroide em OE. Concluímos que a fase crônica da SVKH, apesar da manifestação classicamente descrita ser uveíte anterior, pode ter outras apresentações e o descolamento seroso da coroide é uma rara complicação.

Descritores: Panuveíte; Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; Doenças da coroide; Síndrome uveomeningoencefalite; Relato de casos

ABSTRACT

We report an atypical case of a 40-year-old woman with complete presentation of Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome (VKH) who presented with unilateral serous choroidal detachment 17 years after the diagnosis. The patient complained of pain in the left eye, the ophthalmologic examination revealed visual acuity (VA) equal to hand motion; biomicroscopy revealed a granulomatous inflammatory reaction in the anterior chamber, tonometry was equal to 0 mmHg, and the funduscopy was impracticable. Serous choroidal detachment was assessed by ocular ultrasonography. The therapeutic approach proposed for the patient consisted of prednisone 1mg / kg / day orally, dexamethasone 1mg / mL and atropine 1% eye drops. The evolution of the condition was satisfactory, with VA improvement to 20/40, absence of inflammatory reaction in anterior chamber, normalization of intraocular pressure and resolution of serous choroidal detachment in OS. We conclude that the chronic phase of VKH, although classically described as anterior uveitis, may have other presentations and the serous choroid detachment is a rare complication.

Keywords: Panuveitis; Syndrome, Vogt-Koyanagi-Harada; Choroid diseases; Uveomeningoencephalitic syndrome; Case reports

¹ Curso de Especialização em Oftalmologia; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Programa de Residência em Oftalmologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁴ Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 29/01/2018 - Aceito para publicação em 30/03/2018.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) é uma doença autoimune dirigida aos antígenos de melanócitos uveais. Caracteriza-se por panuveíte granulomatosa bilateral aguda com descolamentos de retina exsudativo, associada ao envolvimento dos sistemas auditivo, cutâneo e/ou sistema nervoso central.⁽¹⁻⁶⁾

A prevalência da doença é variada de acordo com população estudada, entretanto, geralmente é mais comum em indivíduos de pele pigmentada, tais como asiáticos e hispânicos, e em pacientes com predisposição genética.^(1,4) Juntamente com a doença de Behçet, é uma das causas mais prevalentes uveíte não infecciosa no Brasil.⁽⁷⁾ A VKH é mais frequente em uma população adulta (entre terceira e quinta década de vida), acomete principalmente mulheres^(5,8) e é rara em caucasianos.⁽⁵⁾

O diagnóstico da SVKH deve ser baseado nos critérios diagnósticos divulgados pelo Comitê de Internacional de Nomenclaturas em 2000 e incluem: 1- ausência de história prévia de trauma ou cirurgia ocular; 2- ausência de evidência de doença ocular concomitante; 3- envolvimento ocular bilateral precoce (com áreas focais de fluido subretiniano ou descolamento seroso de retina) ou tardio (despigmentação, fundo de olho em pôr-do-sol, cicatrizes coriorretinianas despigmentadas de Dalen-Fuchs, e migração ou acúmulo de epitélio pigmentar da retina); 4- história ou apresentação de sintomas auditivos e/ou neurológicos; 5- alterações cutâneas que apareçam durante ou após as manifestações neurológicas e oculares. Pode ser classificada em completa, quando todos os critérios estão presentes, incompleta, quando há ausência do critério 4 ou 5, e provável, quando há ausência dos critérios 4 e 5.⁽⁴⁾

O curso clínico clássico da SVKH pode ser dividido em 4 estágios. O estágio prodrômico, precede o estágio uveítico agudo em alguns dias, e simula uma infecção viral. O estágio uveítico agudo se manifesta após alguns dias e tem como marco clínico uma panuveíte difusa bilateral, com descolamentos serosos da retina, hiperemia de discos ópticos e redução importante da acuidade visual. A seguir, ocorre o estágio de convalescença, marcado por sinais de despigmentação coroideana, e posteriormente o estágio crônico recorrente, evidenciado pela presença de uveíte anterior.⁽⁹⁾ Embora incomum, o envolvimento posterior durante fase crônica recorrente foi relatado baseado em evidência clínica e subclínica de exames de imagem.^(5,6)

Este relato descreve um caso de descolamento seroso de coroide no estágio crônico da SVKH, achado raro nesta fase da afecção.

RELATO DE CASO

ESO, 40 anos, sexo feminino, parda, natural do Rio de Janeiro, com diagnóstico de SVKH forma completa em 1998, caracterizada por zumbido prévio, panuveíte granulomatosa bilateral e vitiligo (Figura 1), tratada na ocasião com corticoterapia em dose imunossupressora seguida de desmame lento. A doença foi complicada por catarata secundária em ambos os olhos (AO) e glaucoma secundário em olho esquerdo (OE), tratados cirurgicamente em 1999-2000 e 2002, respectivamente. Ao longo do acompanhamento oftalmológico (1998-2015), apresentou episódios esparsos de recorrência caracterizados por uveíte anterior e piora da acuidade visual, tratados com corticoides e midriáticos tópicos. No intercurso da doença não fez uso de imunossupressor sistêmico.



Figura 1: Manchas acrómicas em região mentoniana e malar esquerda.

Em 2015, a paciente retornou ao setor de uveíte queixando-se de dor ocular e piora da acuidade visual em OE. O exame oftalmológico revelou acuidade visual (AV) com correção igual a 20/40 em olho direito (OD) e movimentos de mãos em OE. A biomicroscopia revelou precipitados ceráticos granulomatosa antigos em terço inferior de córnea sem sinais de inflamação em OD, e hiperemia conjuntival, precipitados ceráticos granulomatosa em terço inferior, celularidade 2+/4+, flare 1+/4+, lente intraocular tópica e bolha de trabeculectomia em OE. A tonometria foi igual a 9/0 mmHg. A fundoscopia revelou disco ótico regular, corado, com bordas nítidas, reflexo foveal reduzido, tortuosidade vascular e coroidose difusa em OD e indepassável pela pouca midríase e turvação de meios em OE. A ultrassonografia (USG) ocular demonstrou descolamento seroso de coroide em OE (Figura 2) caracterizado por membranas espessas, com formato cupuliforme, de alta refletividade, pouca mobilidade e conteúdo hiporrefletivo. Foi iniciado prednisona 1mg/kg/dia via oral, dexametasona 1mg/mL colírio de 1/1h em esquema de desmame e atropina 1% colírio 12/12h.

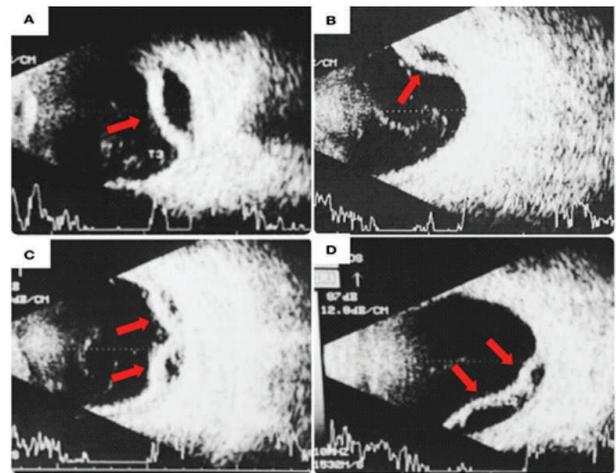


Figura 2: Ultrassonografia do olho esquerdo (baseline) evidenciando membranas espessas, com formato cupuliforme, de alta refletividade, pouca mobilidade, conteúdo hiporrefletivo, correspondendo ao descolamento seroso de coroide (setas vermelhas). A. Corte transversal 3h; B. Corte transversal 6h; C. Corte transversal 9h; D. Corte transversal 12h.

Duas semanas após o início dos sintomas o exame oftalmológico revelou AV igual a 20/70 em OE, à USG ocular demonstrou ausência de membranas relacionadas ao descolamento de coroide (Figura 3) e tonometria foi igual a 12mmHg. Foi realizado o desmame gradual da corticoterapia tópica e sistêmica.

Um mês depois, a AV foi igual a 20/40 em OE e biomicroscopia apresentou células 0,5+ em OE, com resolução do quadro.

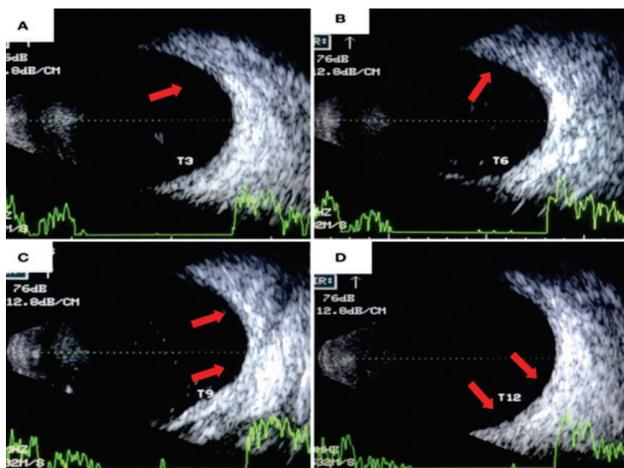


Figura 3: Ultrassonografia do olho esquerdo (follow up) evidenciando ausência de membranas de formato cupuliforme, indicando resolução do descolamento seroso de coróide. A. Corte transversal 3h; B. Corte transversal 6h; C. Corte transversal 9h; D. Corte transversal 12h.

DISCUSSÃO

A SVKH ocorre em quatro estágios clínicos. A fase prodrômica, cursa com sintomas vagos e sistêmicos^{5, 9, 10}, incluindo manifestações neurológicas e auditivas, como cefaléia, zumbido, rigidez de nuca e perda auditiva.^(5, 8, 10, 11)

O estágio uveítico agudo dura várias semanas e caracteriza-se por uma uveíte granulomatosa bilateral com vitreíte, exsudatos branco-amarelados no epitélio pigmentar da retina (EPR), descolamento de retina seroso multifocal e edema de disco óptico (DO). A inflamação principalmente envolve o estroma coróideano com posterior envolvimento do EPR e retina externa.^(4, 5, 8, 10, 12, 13)

O estágio uveítico é seguido pelo estágio de convalescença, em que predomina a despigmentação dos tecidos.^(5, 9) Ocorre perda de pigmentação coróideana, responsável pelo fundo de olho em sunset glow (coloração vermelho-alaranjada devido à despigmentação da coróide, presente em 60-70% dos pacientes nesse estágio), atrofia peripapilar, despigmentações no limbo (Sinal de Sugiura) e vitiligo⁽¹⁴⁾, poliose e alopecia.^(4, 5, 10, 12)

No presente relato, a paciente apresentou manifestações relacionadas às fases prodrômica (zumbido), uveítica (panuveíte granulomatosa bilateral) e de convalescença (vitiligo), sem, no entanto apresentar perda de pigmentação coróideana.

Alguns pacientes entram no estágio recorrente crônico, em sua maioria com episódios recorrentes de uveíte anterior,⁽⁹⁾ sendo comumente tratada com medicação tópica (corticoide, cicloplégico e midriático).⁽¹⁰⁾ Nesta fase ocorrem ainda complicações como catarata, glaucoma e neovascularização de coróide.^(4, 8, 14, 15)

Neste manuscrito, a paciente apresentou, além de catarata e glaucoma secundário, recorrências de uveíte anterior durante seguimento da doença.

Estudos através de angiografia com indocianina verde (AIV) demonstraram ocorrência de inflamação coróideana subclínica concomitantemente com a recorrência do segmento anterior,^(6, 16) abaulamentos na coróide⁽¹⁷⁾ e descolamento seroso de retina no estágio de uveíte não agudo visto na tomografia de coerência óptica (Optical coherence tomography, OCT).⁽⁵⁾ A AIV pode detectar sinais subclínicos (dark dots e fuzzy vessels) na fase crônica da uveíte posterior.⁽¹⁰⁾

A OCT garante obtenção de informações mais aprimoradas da retina, EPR, espessura coróideana e características qualitativas e quantitativas da vasculatura coróideana em quadros de panuveíte.^(2, 10) A espessura da coróide foi considerada como um marcador de atividade da VKH, contudo, essa ferramenta não tem sido amplamente utilizada visto que diversos fatores oculares e sistêmicos interferem neste parâmetro, como por exemplo o comprimento axial, miopia, idade e sexo.⁽³⁾ Não se sabe ao certo quais estruturas da coróide aumentam de volume em pacientes com VKH e o que acontece com estas na progressão ou resolução da doença.⁽²⁾ Porém, estudos histopatológicos mostraram que a coróide torna-se mais espessa com infiltração linfocítica.⁽¹³⁾ Logo, sabe-se que a espessura da coróide está aumentada na fase aguda, diminui progressivamente na evolução da doença (devido cicatrização de estroma, fibrose, necrose perda de melanócitos), e aumenta novamente em fases de exacerbação.⁽¹³⁾ Infiltração linfocítica da coróide é observada durante a fase de convalescença, demonstrando inflamação silenciosa nesse estágio.⁽¹³⁾ O espessamento difuso da coróide

já foi descrito nos estágios precoce e convalescente / crônico de VKH, e sugeriu-se que represente um sinal de doença atividade.⁽¹⁷⁾

Este caso apresenta como limitação a não documentação do status do segmento posterior com AIV ou OCT durante estas recorrências.

Pouco se sabe sobre estágios de convalescença e crônica da VKH. As recorrências completas são raras após o fim do estágio agudo.⁽⁹⁾

Estudos sugerem que o acometimento ocular da SVKH ocorra principalmente na parte posterior da úvea, com predileção a região justapapilar, e reduza progressivamente em direção ao equador, periferia da coróide e tecido uveal anterior. Durante a fase não aguda, a recidiva ocorre como uveíte anterior, direcionada aos melanócitos uveiais remanescentes, visto que os melanócitos da coróide foram destruídos previamente. Todavia, em casos supostamente quiescentes, acredita-se na existência de atividade inflamatória no segmento posterior não identificada, concomitante a presença de células em câmara anterior. Isso caracterizaria a recidiva como um comprometimento inflamatório mais extenso do que o pressuposto, sendo inapropriadamente tratada com corticóide tópico.⁽¹⁰⁾

Uma vez diagnosticada, a SVKH pode ser tratada com diversos esquemas terapêuticos, incluindo corticoesteróides, terapia imunossupressora não esteroide, modificadores de resposta biológica e anti VEGF (fator de crescimento vascular endotelial),⁽⁵⁾ sendo a terapêutica mais eficaz a que traz menos risco de complicações a longo prazo.⁽⁴⁾ No caso relatado, a paciente foi tratada com corticoesteróide via oral em dose imunossupressora, corticoesteróide e midriático tópicos, e mesmo após resolução do descolamento seroso, foi mantida em uso de prednisona oral em dose menor que 10mg/dia.

Apesar de classicamente descrita como uma uveíte anterior isolada, a fase crônica da SVKH pode ter outras apresentações e o descolamento seroso da coróide é uma rara complicação, descrita na literatura por Sil et al.⁽¹¹⁾ e Yamoto et al.,⁽¹⁸⁾ porém sem explicitar em qual estágio da doença ocorreu tal achado. Não existem estudos demonstrando a prevalência de tal complicação na SVKH.

De forma semelhante ao presente relato, Yamoto et al.⁽¹⁸⁾ descreveram o caso de uma mulher de 59 anos com diagnóstico de SVKH que evoluiu com descolamento anular de coróide devido à provável inflamação coróideana severa, sem descolamento

seroso de retina associado. A paciente foi tratada com esteroide sistêmico, evoluindo com êxito, sem recorrência do quadro após 4 anos de acompanhamento. Entretanto os autores não relacionaram o descolamento de coroide a nenhum estágio da SVKH. O tratamento instituído para a paciente do presente relato foi similar ao encontrado na literatura e apresentou evolução favorável.

REFERÊNCIAS

1. Abouammoh MA, Gupta V, Hemachandran S, Herbort CP, Abu El-Asrar AM. Indocyanine green angiographic findings in initial-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2016 ;94(6):573-8.
2. Agrawal R, Li LK, Nakhate V, Khandelwal N, Mahendradas P. Choroidal Vascularity Index in Vogt-Koyanagi-Harada Disease: An EDI-OCT derived tool for monitoring disease progression. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5(4):7. ECollection.
3. Miura M, Makita S, Yasuno Y, Tsukahara R, Usui Y, Rao NA et al. Polarization-sensitive optical coherence tomographic documentation of choroidal melanin loss in chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(11):4467-76.
4. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(5):647-52.
5. Silpa-Archa S, Silpa-Archa N, Preble JM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. *Autoimmun Rev.* 2016;15(8):809-19.
6. da Silva FT, Hirata CE, Sakata VM, Olivales E, Preti R, Pimentel SL, et al. Indocyanine green angiography findings in patients with long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol.* 2012 ;12:40.
7. da Silva FT, Damico FM, Marin ML, Goldberg AC, Hirata CE, Takiuti PH, et al. Revised diagnostic criteria for vogt-koyanagi-harada disease: considerations on the different disease categories. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(2):339-345.e5.
8. Lodhi SA, Reddy JL, Peram V. Clinical spectrum and management options in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1399-406.
9. Damico FM, Bezerra FT, Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(3):413-20.
10. Sakata VM. Análise integrada de parâmetros clínicos, estruturais e funcionais nas fases aguda e não aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada: estudo longitudinal [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Programa de Oftalmologia; 2015.
11. Sil A, Chatrath P, Gatland DJ. Deafness in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Laryngol Otol.* 2006;120:416-8.
12. Giannakouras P, Andreanos K, Giavi B, Diagourtas A. Optical coherence tomography angiography: employing a novel technique for investigation in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Case Rep Ophthalmol.* 2017 ;8(2):362-9 .
13. Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, Yasuno Y, Nouchi T, Ohguro N et al. Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(7):1089-95.
14. Hirooka K, Saito W, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Hashimoto Y, Ishida S. Early posttreatment choroidal thickness to alert sunset glow fundus in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with systemic corticosteroids. *PLoS One.* 2017 Feb 27;12(2):e0172612.
15. Rieger R, Keitzer R, Pleyer U. The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: a rare differential diagnosis of uveitis in childhood. A case report taking into account the revised diagnostic criteria. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2005;222:919-22.
16. Bacsal K, Wen DS, Chee SP. Concomitant choroidal inflammation during anterior segment recurrence in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(3):480-6.
17. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Takahashi WY, Costa RA, Yamamoto JH. Choroidal bulging in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in the non-acute uveitic stage. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2014;4(1):6.
18. Yamoto N, Naito K. Annular choroidal detachment in a patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;42(3): 355-8.

Autor correspondente:

Alléxya Affonso Antunes Marcos
Avenida Pasteur, 350 - Urca - Rio de Janeiro.
E-mail: allexya.affonso@gmail.com

Correção de estrabismo incomitante por cirurgia de recuo-ressecção combinadas do mesmo músculo reto

Incomitant strabismus correction through combined resection and recession of the same rectus muscle

Laís Sousa Porto¹ <https://orcid.org/0000-0002-1920-245X>

Isabel Garcia³ <https://orcid.org/0000-0002-1507-4286>

Guilherme Macedo Souza² <https://orcid.org/0000-0002-3045-1297>

RESUMO

O presente trabalho relata o caso de um paciente, masculino, 38 anos, com estrabismo incomitante e consequente diplopia, submetido à cirurgia debilitadora com recuo e fortalecimento com ressecção do músculo reto inferior direito. O objetivo desta técnica cirúrgica é a correção do desvio em sua posição de maior incomitância, sem prejudicar o alinhamento ocular na posição primária do olhar (PPO). O resultado satisfatório, em concordância com os dados da literatura atual, contribui para fazer desta técnica uma opção no tratamento de estrabismos incomitantes de difícil manejo.

Descritores: Esotropia/cirurgia; Movimentos oculares; Músculos oculomotores/cirurgia; Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos; Relatos de casos

ABSTRACT

The present study reports a case of a patient, 38-year-old man, with incomitant strabismus and consequent diplopia, submitted to debilitating surgery with recession and strengthening resection of the right inferior rectus muscle. This surgical technique aims to correct the deviation in its greater incomitance position, without impairing the ocular alignment in the primary position of the eye (PPO). The satisfactory result, in agreement with data of current literature, contributes to make this technique an option in the treatment of challenging incomitant strabismus.

Keywords: Exotropia/surgery; Eye movements; Oculomotor muscles/surgery; Ophthalmologic surgical procedures; Case reports

¹ Serviço de Oftalmologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Curso Acadêmico, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

³ Setor de Estrabismo, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 21/01/2018 - Aceito para publicação em 18/03/2018.

INTRODUÇÃO

O tratamento cirúrgico dos estrabismos incomitantes permanece sendo um desafio para os especialistas. As principais causas de desvios horizontais incomitantes são as parecias musculares, restrições oculares, divergência horizontal dissociada, relação convergência acomodativa/acomodação (CA/A) alta ou cirurgias prévias.⁽¹⁾ Poucas técnicas cirúrgicas foram propostas para a correção de tal, e, eventualmente, os resultados são insatisfatórios – apresentando hipocorreção ipsilateral ao músculo previamente afetado e hipercorreção no campo contralateral.⁽²⁾

Os pacientes com estrabismo incomitante podem apresentar diplopia em apenas algumas posições do olhar, apresentando assim diferentes queixas. Por exemplo, paciente com diplopia nas lateroversões pode ter dificuldade para dirigir, ou na infraversão para leitura.⁽³⁾

Tradicionalmente esses pacientes têm sido submetidos à cirurgia de Faden (mioescleroplexia retroequatorial), proposta por Coppers em 1976, que consiste em uma fixação do músculo extraocular na esclera posterior ao equador, sem realizar sua desinserção da esclera.^(4,5)

A cirurgia de Faden objetiva diminuir a rotação máxima do olho, através da fixação do músculo posterior ao equador, criando uma nova inserção para a ação de rotação do músculo. Com influência mínima ou nenhuma nas outras posições fora da ação deste músculo.^(4,5)

Apesar de efetiva, ela possui algumas limitações como alteração do alinhamento ocular na posição primária do olhar, que normalmente não apresenta desvio. Além disso, não pode ser realizada com sutura ajustável no intra ou pós operatório imediato, e não tem bons resultados para o músculo reto lateral, provavelmente por causa do grande arco de contato deste músculo e também pela proximidade com a inserção do músculo oblíquo inferior e da região macular. É tecnicamente difícil devido ao acesso muito posterior requisitado e, principalmente, em casos previamente operados, além de poder ocasionar hemorragia da sutura posterior.⁽⁶⁾

Em 1994, Scott descreveu a “cirurgia de Faden ajustável”, sem a sutura posterior, que combinava a ressecção e recuo do mesmo músculo com uma sutura em rédea, facilitando a técnica e possibilitando o ajuste pós operatório para alinhamento da posição primária do olhar. Ele descreveu a técnica em retos horizontais de três pacientes com bons resultados.⁽⁷⁾

O objetivo do presente estudo é relatar o caso de um paciente de 38 anos previamente operado por causa de uma paresia de IV nervo craniano, e que atualmente apresenta diplopia apenas no momento da leitura em infraversão. Ele foi submetido à cirurgia de correção de estrabismo incomitante através da técnica de recuo e ressecção do mesmo músculo extraocular.

RELATO DE CASO

Paciente 38 anos, apresentou em 20/05/2013 queixa de diplopia há 4 meses no olhar para baixo. Estava em tratamento de sinusite há 15 dias com dor em olho esquerdo à palpação e ao mover os olhos. Realizada tomografia cerebral que teve resultado normal. Neste momento, lhe foi prescrito um prisma de Fresnel com base superior de 10 dioptrias prismáticas (DP) no olho direito.

Em dezembro de 2013, cerca de seis meses após uso do prisma, em nova avaliação oftalmológica apresentou:

- **Acuidade visual:** 1,0 bilateral
- **Prisma e Cover:** Perto - HTE 6DP em PPO
- **Longe - HTE 10DP em PPO**
- **Fixação binocular:** prefere olho direito
- **Posições diagnósticas:**

Sem movimento E/D(*)  HTE/D 14 ET4

HTE 2DP	Ortotropia	Ortotropia
ET 4DP HTE 10DP	HTE 10DP	HTE 5DP
ET 6DP HTE 20DP	ET 8DP HTE 20DP	HTE 14DP

- **Versões:** sem alterações no olho direito
- **Hipofunção do músculo oblíquo superior do olho esquerdo (-2)**
- **Ducções:** sem alterações
- **Avaliação sensorial:** Fusão em supraversão e levosupraversão.

Hipótese Diagnóstica: Paresia de IV nervo craniano à esquerda.

Em 01/04/2014 foi realizada cirurgia para correção do estrabismo através de preguamento (reefing) do músculo oblíquo superior do olho esquerdo de 7 mm. Medidas ortópticas pós-operatórias:

- **Acuidade visual:** 1,0 bilateral
- **Prisma e Cover:** sem movimento para perto e longe em posição primária do olhar
- **Fixação binocular:** prefere olho direito
- **Posições diagnósticas:**

Sem movimento E/D(*)  H(T)E/D4

Sem movimento	Sem movimento	Sem movimento
Sem movimento	Sem movimento	Sem movimento
HTE /D9 ET	HTE /D6 ET7	HTE/D4ET5

- **Versões:** sem alterações no olho direito
- **hipofunção do músculo oblíquo superior do olho esquerdo (-1)**
- **Ducções:** sem alterações
- **Avaliação sensorial:** Fusão em todas as posições do olhar, exceto em infra versão extrema.

Stereo 40“ de arco.

Em 03/06/2014 retornou para avaliação sem queixas. Refração: OD cil -3,25 a 180 / OE cil -3,00 a 180. Acuidade visual 20/20 bilateral.

Na consulta do dia 20/10/2016 queixou-se de diplopia ocasionalmente e abaixamento do olho direito após algum tempo de leitura.

Em 2017, iniciou acompanhamento no Rio de Janeiro, referindo diplopia ao olhar para baixo, atrapalhando a leitura, sem queixa em posição primária do olhar. (Figura 1)

- **Posições diagnósticas:**

Orto  HTE/D30

Ortotropia	Ortotropia	Ortotropia
Ortotropia	Ortotropia	Ortotropia
HTE 30DP ET	ET 10DP HTE 30 DP	ET10DP HTE>30DP

- Maddox: extorsão 5° OE
- Versões: hipofunção do músculo oblíquo superior esquerdo (-3)



Figura 1: Posições diagnósticas em consulta pré-operatória de 2017.

Paciente foi então submetido à recuo de 7 mm e ressecção de 5 mm do músculo reto inferior direito com sutura escleral em rédea. Evoluiu no pós-operatório com melhora da queixa de diplopia em infraversão, melhorando a qualidade da leitura e sem descompensação do alinhamento ocular na posição primária do olhar. (Figura 2)



Figura 2: Uma semana de pós-operatório, mostrando alinhamento ocular em PPO.

DISCUSSÃO

A cirurgia com uso da técnica de recuo e ressecção do mesmo músculo proposta inicialmente por Scott vem se concretizando como uma alternativa segura para casos de estrabismo incomitante, horizontal e vertical. Ela visa enfraquecer o músculo em seu campo de ação sem que haja alteração significativa na posição primária do olhar.⁽⁷⁾

O paciente submetido a este procedimento possuía dificuldade para leitura pois a diplopia ocorria apenas em infraversão, sem queixas em outras posições.

Foi feita a opção pela técnica modificada por Bock et al, realizando um recuo maior que a ressecção do reto inferior, baseado nos dados encontrados na literatura seguindo essas medidas.⁽⁸⁾

O resultado pós-operatório está em acordo com o que já foi descrito na literatura.^(2,8-10)

Apesar de promissora, ainda faltam dados em um maior número de pacientes e com um segmento de mais longo prazo que avalie a estabilidade desta técnica e a necessidade de reoperação nos pacientes submetidos a ela.

REFERÊNCIAS

1. Souza-Dias C, Prieto-Diaz J. Cirurgia do estrabismo. In: Prieto-Diaz J, Souza-Dias C. Estrabismo. 4a ed. São Paulo: Santos; 2002. p.475-7.
2. Ribeiro GB, Almeida HC, dos Santos EM. New surgical approach in the treatment of incomitant strabismus: case report. Arq Bras Oftalmol. 2006;69(4):585-8.
3. Thacker, Neepa M, Velez, Federico G, Rosenbaum A L. Combined Adjustable Rectus Muscle Resection-Recession for Incomitant Strabismus. J AAPOS. 2005;9(2):137-40.
4. Cuppers C. The so-called fadenoperation: surgical corrections by small-defined changes of the arc of contact. In: Fells P, editor. The 2nd congress of the International Strabismology Association. Marseilles (France): Diffusion Generale de Librairie; 1976. p. 395.
5. von Noorden GK. Binocular vision and ocular motility: theory and management of strabismus. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1978.
6. Buckley EG. Fadenoperation (posterior fixation suture). In: Rosenbaum A, Santiago AP, editors. Clinical strabismus management: principles and surgical techniques. Philadelphia (PA): WB Saunders; 1999. p. 491-505.
7. Scott AB. Posterior fixation: adjustable and without posterior sutures. In: Lennerstrand G, editor. Update on strabismus and pediatric ophthalmology. Boca Raton (FL): CRC Press; 1994. p. 399.
8. Bock CJ Jr, Buckley EG, Freedman SF. Combined resection and recession of a single rectus muscle for the treatment of incomitant strabismus. J AAPOS. 1999;3(5):263-8.
9. Dawson E, Boyle N, Taherian K, Lee JP. Use of the combined recession and resection of a rectus muscle procedure in the management of inconstant strabismus. J AAPOS 2007; 11(2):131-4.
10. Roper-Hall G, Cruz OA. Results of combined resection-recession on a single rectus muscle for incomitant deviations—an alternative to the Faden technique, J AAPOS. 2017;21(2):89-93.e1.

Autor correspondente:

Lais Sousa Porto
 Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255 - Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
 E-mail: laissousaporto@yahoo.com.br

Esporotricose ocular: manifestações atípicas

Ocular sporotrichosis: atypical manifestations

Letícia de Oliveira Furtado¹ <https://orcid.org/0000-0001-8201-1325>
Ana Luiza Biancardi² <https://orcid.org/0000-0002-0169-7001>
Leonardo Medling de Souza Cravo³ <https://orcid.org/0000-0002-4520-2525>
Raquel Perrota Pioli Anjo⁴ <https://orcid.org/0000-0002-2257-5417>
Haroldo Vieira de Moraes Junior⁵ <https://orcid.org/0000-0003-2562-6942>

RESUMO

A esporotricose humana e animal é uma infecção subaguda a crônica causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii*. A esporotricose ocular tem ganhado destaque em função da epidemia de esporotricose urbana enfrentada pelo estado do Rio de Janeiro na última década e se apresenta classicamente como conjuntivite granulomatosa, mas formas atípicas podem ocorrer. Este artigo tem por objetivo relatar 2 casos atípicos de esporotricose ocular em pacientes imunocompetentes, ambos apresentando quadro clínico compatível com a síndrome oculoglandular de Parinaud associada à dacriocistite em um caso e presumivelmente à coroidite no outro caso.

Descritores: Esporotricose; Transtornos da motilidade ocular; Coroidite; Dacriocistite

ABSTRACT

*Human and animal sporotrichosis is an infection caused by the dimorphic fungus *Sporothrix schenckii*, which is classified from subacute to chronic. Ocular sporotrichosis has been highlighted due to the epidemic of urban sporotrichosis faced by the state of Rio de Janeiro in the last decade and presents classically as granulomatous conjunctivitis, but atypical forms may occur. This article aims to report two atypical cases of ocular sporotrichosis in immunocompetent patients, both presenting a clinical picture compatible with Parinaud oculoglandular syndrome associated with dacryocystitis in one case and presumably to choroiditis in the other case.*

Keywords: Sporotrichosis; Ocular motility disorders; Choroiditis; Dacryocystitis

¹ Serviço de Oftalmologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas/Oftalmologia, Universidade Federal Do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas/Oftalmologia, Universidade Federal Do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁴ Serviço de Oftalmologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁵ Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 16/03/2018 - Aceito para publicação em 21/05/2018.

INTRODUÇÃO

A infecção ocular pelo *Sporothrix schenckii*, tem ganhado destaque em função da epidemia de esporotricose urbana enfrentada pelo estado do Rio de Janeiro na última década. (1-5) A esporotricose é classificada como subcutânea ou extracutânea, sendo a primeira a principal apresentação da doença. (3,6-8) A apresentação extracutânea é incomum, ocorrendo mais frequentemente em pacientes imunocomprometidos. (6,7,9)

A manifestação mais frequente da esporotricose ocular é a conjuntivite granulomatosa, causada pela inoculação direta do fungo, no entanto raras manifestações atípicas como coroidite multifocal e dacriocistite já foram descritas. (10,11)

Relatamos 2 casos atípicos de esporotricose ocular em pacientes imunocompetentes, ambos apresentando quadro clínico compatível com a síndrome oculoglandular de Parinaud associada à coroidite contralateral em um caso e à dacriocistite no outro caso.

RELATO DE CASO

Caso 1

A.L.G.O., 50 anos, masculino, pedreiro, residente de Santa Cruz – Rio de Janeiro – RJ, procurou atendimento com queixa de hiperemia ocular, prurido, fotofobia e secreção em olho direito (OD) associada à piora da visão de início há 5 dias. Negou sinais e sintomas sistêmicos ou comorbidades.

Ao exame oftalmológico, apresentou acuidade visual (AV) igual a conta dedos a 5 metros em olho direito (OD) e 20/25 em olho esquerdo (OE). À biomicroscopia, observou-se em conjuntiva tarsal inferior direita vários nódulos pequenos e hiperemiados associados à reação folicular com discreta secreção mucoide (Figura 1). O exame biomicroscópico do OE e a tonometria não apresentaram alterações. A fundoscopia revelou exame normal no OD e no OE demonstrou lesão coroideana amarelada, arredondada, de contornos regulares, medindo aproximadamente um disco óptico de diâmetro adjacente à arcada temporal inferior (Figura 2). Além disto, o paciente apresentou à ectoscopia linfonodomegalia ipsilateral submandibular e pré-auricular dolorosas endurecidas (Figura 3). Deste modo, foram realizados os seguintes exames complementares: swab da secreção conjuntival para cultura nos meios Sabourraud e Mycosel, sorologia para sífilis (VDRL e FTA-Abs), HIV, PPD e radiografia de tórax. O swab foi positivo para *Sporothrix.sp*, as sorologias foram negativas, a radiografia de tórax foi normal e o PPD foi igual a 7mm. O paciente foi tratado com itraconazol 200mg/dia por 3meses e evoluiu com melhora clínica considerável, apresentando AV igual a 20/30 em OD e 20/25 em OE, resolução da linfadenomegalia (Figura 4A), da conjuntivite (Figuras 4B) e cicatrização do foco de coroidite (Figura 4C).



Figura 1: Nódulos hiperemiados associados a reação folicular com discreta secreção mucoide em conjuntiva tarsal inferior de olho direito.

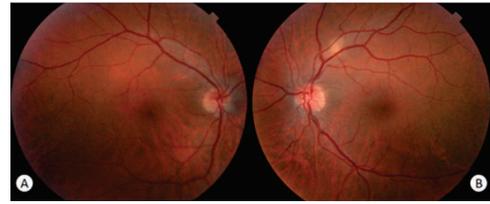


Figura 2: Retinografia A. Fundoscopia normal em olho direito B. Fundoscopia evidenciando lesão coroidiana e arredondado de contornos regulares adjacente a arcada temporal inferior em olho esquerdo.



Figura 3: Linfonodomegalia submandibular e pré-auricular à direita.



Figura 4: A. Resolução da linfonodomegalia submandibular e pré-auricular à direita B. Resolução conjuntivite granulomatosa pós tratamento C. Resolução do foco de coroidite em olho esquerdo pós tratamento

Caso 2

J.G.S., 46 anos, sexo feminino, funcionária doméstica, residente em Belford Roxo – RJ, procurou atendimento com queixa de edema e hiperemia em pálpebra inferior do OD associado à secreção mucóide, dor, edema e hiperemia em topografia do canal lacrimal há um mês. Além disto, referiu contato com gatos de rua e história de surto de esporotricose no bairro. Negou sinais e sintomas sistêmicos ou comorbidades. Ao exame oftalmológico, apresentou AV igual a 20/25 em AO. A biomicroscopia revelou pequenos nódulos hiperemiados em conjuntiva tarsal inferior do OD e dacriocistite (Figura 5A e 5B). Na ectoscopia observou-se linfonodomegalia dolorosa endurecida em região submandibular ipsilateral. Logo, levando-se em consideração o quadro clínico do paciente, foi diagnosticada síndrome oculoglandular de Parinaud associada à dacriocistite e foi realizado swab de secreção conjuntival para cultura nos meios Sabourraud e Mycosel, cujo resultado foi positivo para *Sporothrix.sp* Deste modo, foi iniciado itraconazol 200mg/dia por 3meses com resolução do quadro (Figura 5C).



Figura 5: A. Nódulos hiperemiados em conjuntiva tarsal inferior olho direito B. Dacriocistite em olho direito C. Resolução da conjuntivite granulomatosa e da dacriocistite.

DISCUSSÃO

A esporotricose humana e animal é uma infecção subaguda a crônica causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii*.^(2,4,6,7,12-14) A espécie é constituída por pelo menos seis espécies filogeneticamente diferentes que se agrupam em diferentes regiões geográficas, principalmente zonas temperadas e tropicais.^(6,8,12,14)

O fungo é amplamente distribuído na natureza e pode ser encontrado associado a matérias orgânicas plantadas ou em decomposição e à água.^(4,6,8,12) O *Sporothrix schenckii* pode acometer humanos de ambos os sexos, de qualquer faixa etária e raça.⁽⁶⁾ A infecção normalmente ocorre através da implantação traumática do fungo na pele. As manifestações oculares da esporotricose geralmente resultam de trauma e afetam a conjuntiva.⁽¹⁰⁾

A ocorrência da doença é predominantemente associada à ocupação profissional, de cultivo da terra, pecuária e mineração, particularmente em áreas rurais.^(6,12) Entretanto, no estado do Rio de Janeiro, Brasil, que tem enfrentado uma epidemia de esporotricose urbana, um perfil epidemiológico é diferente do classicamente apresentado.⁽¹⁻⁵⁾

A transmissão zoonótica em ambiente domiciliar ocorre através da mordida, arranhadura ou contato com secreção de animais infectados, principalmente os gatos.^(3,12,13,15) No presente trabalho, ambos os pacientes apresentam perfil ocupacional distinto do caracteristicamente descrito como associado à doença, no entanto residem em locais urbanos onde há epidemia de esporotricose.

A infecção é classificada como cutânea e extracutânea. O envolvimento cutâneo representa principal manifestação da doença. Esta apresentação inicia com uma lesão nodular ou ulcerada no local de inoculação fúngica e segue uma trajetória linfática regional caracterizada por lesões nodulares que ulceram, esfriam e curam.^(2,6,12) O acometimento mucoso é incomum, e acomete principalmente a mucosa ocular.⁽¹⁶⁾ A síndrome oculoglandular de Parinaud, caracterizada por conjuntivite granulomatosa unilateral associada à linfadenopatia regional ipsilateral dolorosa ou não, pode ter sinais e sintomas como febre baixa, reação folicular, sensação de corpo estranho, hiperemia e edema palpebral e pode ser causada pelo *Sporothrix sp.*, embora classicamente seja associada à infecção pela *Bartonella henselae*.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Apresentações atípicas como dacriocistite, coroidite multifocal em pacientes gravemente imunocomprometidos e endoftalmite já foram descritas.^(10,11,19)

No presente trabalho foram descritos 2 casos atípicos de esporotricose ocular. Não foi encontrado na literatura relato parecido de associação de coroidite e síndrome oculoglandular de Parinaud por esporotricose em paciente imunocompetente; embora o paciente tenha PPD reator, o que poderia ser um fator de confundimento no diagnóstico diferencial da coroidite, houve cicatrização da lesão após o uso de itraconazol, o que é favorável ao diagnóstico presumido de coroidite por esporotricose. Da mesma forma, embora a dacriocistite já tenha sido descrita previamente,⁽¹¹⁾ a associação à síndrome oculoglandular de Parinaud no presente trabalho é incomum.

Ocasionalmente, a esporotricose pode ocorrer em outros locais, principalmente nos sistemas pulmonar e osteoarticular.^(7,9,12) As formas disseminadas são principalmente observadas em pacientes imunocomprometidos.^(6,7,9)

A cultura (meios Saborraud e Mycosel) é o padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico de esporotricose.^(6,7) O tratamento da esporotricose varia com o tipo de doença; como a maioria das manifestações são subagudas a crônicas e localizadas, os agentes antifúngicos orais são geralmente preferidos, sendo o itraconazol a droga de escolha.^(6,7,20) O tratamento deve ser continuado durante duas a quatro semanas depois de todas as lesões terem sido resolvidas, geralmente com duração de três a seis meses. A anfotericina B deve ser preferida em casos graves de infecção fatal, visceral ou disseminada.^(6,20)

Concluindo, frente à epidemia de esporotricose no estado do Rio de Janeiro, apresentações incomuns da doença ocular foram

identificadas; a infecção pelo *Sporothrix sp.* deve ser lembrada no diagnóstico diferencial da síndrome oculoglandular de Parinaud.

REFERÊNCIAS

- Barros MB, Schubach AO, do Valle AC, Gutierrez Galhardo MC, Conceição-Silva F, Schubach TM et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis*. 2004;38(4):529–35.
- Barros MB, Schubach TP, Coll JO, Gremião ID, Wanke B, Schubach A. Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(6):455–60.
- Freitas DF, do Valle AC, de Almeida Paes R, Bastos FI, Galhardo MC. Zoonotic Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):453.
- Reis RS, Almeida-Paes R, Muniz MM, Tavares PM, Monteiro PC, Schubach TM, et al. Molecular characterisation of *Sporothrix schenckii* isolates from humans and cats involved in the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 ;104(5):769–74.
- Silva MB, Costa MM, Torres CC, Galhardo MC, Valle AC, Magalhães MA, et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2012;28(10):1867–80.
- Mahajan VK. Sporotrichosis: an overview and therapeutic options. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:272376.
- Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1255–65.
- Marimon R, Cano J, Gené J, Sutton DA, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol*. 2007;45(10):3198–206.
- Janes PC, Mann RJ. Extracutaneous sporotrichosis. *J Hand Surg Am*. 1987;12(3):441–5.
- Biancardi AL, Freitas DF, Valvieste VR, Andrade HB, de Oliveira MM, do Valle AC, et al. Multifocal choroiditis in disseminated sporotrichosis in patients with hiv/aids. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11(1):67–70.
- Freitas DF, Lima IA, Curi CL, Jordão L, Zancopé-Oliveira RM, Valle AC et al. Acute dacryocystitis: another clinical manifestation of sporotrichosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(2):262–4.
- Lopes-Bezerra LM, Schubach A, Cost RO. *Sporothrix schenckii* and *Sporotrichosis*. *An Acad Bras Cienc* 2006; 78 (2): 293-308.
- Kauffman CA. Sporotrichosis. *Clin Infect Dis*. 1999 ;29(2):231–6.
- Ramos-e-Silva M, Vasconcelos C, Carneiro S, Cestari T. Sporotrichosis. *Clin Dermatol*. 2007;25(2):181–7.
- Reed KD, Moore FM, Geiger GE, Stemper ME. Zoonotic transmission of sporotrichosis: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993 Mar;16(3):384–7.
- Ribeiro AS, Bisol T, Menezes MS. Parinaud's oculoglandular syndrome caused by Sporotrichosis. *Rev Bras Oftalmol*. 2010;69(5):317–22.
- Huang MC, Dreyer E. Parinaud's oculoglandular conjunctivitis and cat-scratch disease. *Int Ophthalmol Clin*. 1996;36(3):29–36.
- Oliveira AH, Pereira CA, Sousa LB, Freitas D. Conjuntivite granulomatosa atípica causada pela doença da arranhadura do gato- Relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(3):541–3.
- Cartwright MJ, Promersberger M, Stevens GA. *Sporothrix schenckii* endophthalmitis presenting as granulomatous uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(1):61-2.
- Kauffman CA. Old and new therapies for sporotrichosis. *Clin Infect Dis*. 1995;21(4):981–5.

Autor correspondente:

Leticia de Oliveira Furtado

E-mail: leticiafurtado09@gmail.com

Síndrome de Blau: infiltrados subepiteliais como manifestações oftalmológicas incomuns

Blau Syndrome: subepithelial infiltrates as uncommon ophthalmologic manifestation

João Carlos Dominice Santana¹ <https://orcid.org/0000-0002-7062-7488>

Ana Luiza Biancardi² <https://orcid.org/0000-0002-0169-7001>

Haroldo Vieira de Moraes Junior³ <https://orcid.org/0000-0003-2562-6942>

Elisa Silvano¹ <https://orcid.org/0000-0003-4871-8356>

Henrique Moraes² <https://orcid.org/0000-0002-9847-1139>

RESUMO

A Síndrome de Blau é uma doença de caráter hereditário autossômico dominante a qual também pode ocorrer de forma esporádica via mutação “de novo”. Em geral, tem aparecimento precoce ainda na primeira infância e sua tríade clássica inclui artrite, dermatite e uveíte. Este trabalho visa relatar as manifestações clínicas e principalmente oftalmológicas de uma paciente diagnosticada com Síndrome de Blau com ênfase ao achado incomum de infiltrados corneanos subepiteliais, raramente descrito na literatura.

Descritores: Uveíte/etiologia; Uveíte/genética; Córnea; Artrite/genética; Mutação; Dermatite/genética; Criança

ABSTRACT

The Blau syndrome is an autosomal dominant hereditary disease which can also occur sporadically via “de novo” mutation. Overall it has early onset and its classic triad includes arthritis, dermatitis and uveitis. This paper describes clinical and mainly especially ophthalmologic manifestations of a patient diagnosed with Blau syndrome with emphasis on an uncommon finding of corneal subepithelial infiltrates, rarely described in the literature.

Keywords: Uveitis/etiology; Uveitis/genetics; Cornea; Arthritis/genetics; Dermatitis/genetics; Child

¹ Programa de Residência em Oftalmologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas/ Oftalmologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição: Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 23/03/2018 - Aceito para publicação em 19/11/2018

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Blau é uma afecção de caráter hereditário autossômico dominante que ocorre, em 50-90% dos casos via mutação “de novo”.⁽¹⁾ A manifestação da síndrome pode ser precoce e apresentar uma tríade clássica, incluindo artrite, dermatite e uveíte.⁽²⁾

Em 1985, Blau e colaboradores descreveram uma nova síndrome caracterizada por artrite, uveíte anterior e rash cutâneo de intensidade e início variáveis em 11 membros de uma mesma família distribuídos em 4 gerações.⁽³⁾ Achados semelhantes também foram descritos por Jabs e colaboradores, quase simultaneamente.⁽⁴⁾ Em 1989, Pastores e colaboradores descreveram 3 casos caracterizados como granulomatose sistêmica juvenil de caráter familiar.⁽⁵⁾ Os sinais e sintomas começam na infância, geralmente antes dos 4 anos de idade, podendo haver dermatite granulomatosa, que é geralmente o primeiro sinal da síndrome de Blau, artrite e uveíte. Posteriormente, com a identificação da mutação causadora da doença no NOD2^(6,7) uma nova linha de pesquisa se iniciou e foi possível perceber que a patologia pode ter tanto caráter familiar quanto esporádico.⁽⁸⁾ O diagnóstico é feito mediante a conjugação da clínica com a história familiar, detecção histológica e investigação laboratorial. Este relato descreve o caso de infiltrados subepiteliais corneanos à biomicroscopia, um achado ocular raro nessa síndrome.

RELATO DE CASO

VVF, 13 anos, sexo feminino, apresentou aos 2 meses de idade exantema em face, membros e flancos, evoluindo progressivamente com artrite de mãos e punhos. Aos 3 anos, foi referenciada para exame oftalmológico queixando-se de hiperemia ocular e lacrimejamento. O exame revelou uveíte anterior em ambos os olhos (AO) sem outras alterações de risco. Os exames laboratoriais revelaram aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR); fator reumatóide (FR) positivo e fator antinuclear (FAN) negativo. Para elucidação diagnóstica foi realizada biópsia cutânea que demonstrou a presença de múltiplos granulomas na derme sem sinais de necrose. O teste genético revelou presença da mutação R334W. Os pais também foram testados para a mutação com resultado negativo. A paciente foi tratada com prednisona, naproxeno e metotrexato e o tratamento oftalmológico incluiu o uso de colírios de acetato de prednisolona 1,0% e tropicamida 1,0% com bom controle das manifestações sistêmicas e oculares. Um ano após, apresentou recorrência dos sintomas sistêmicos e oculares e foi iniciado infliximabe com bons resultados. A paciente se encontra assintomática em uso de infliximabe, metotrexato e ácido fólico. O exame oftalmológico revelou acuidade visual igual a 20/20 em AO, a biomicroscopia revelou ausência de reação inflamatória, infiltrados subepiteliais ovóides em AO (Figuras 1 e 2) e sinéquias posteriores no olho esquerdo (Figura 2) e a fundoscopia revelou exame normal em AO.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Blau é uma doença de caráter hereditário autossômico dominante quando familiar, mas que pode, contudo, ocorrer de forma esporádica via mutação “de novo”.⁽⁷⁾ Sua prevalência permanece desconhecida, uma vez que muitos casos



Figura 1: Infiltrados subepiteliais



Figura 2: Sinéquias posteriores

não são diagnosticados ou são enquadrados como outras doenças inflamatórias. Em geral os sintomas se iniciam antes dos quatro anos de vida e estão relacionados a uma mutação no gene NOD2.⁽⁹⁾ A maioria das mutações relacionadas à Síndrome de Blau relatadas até a presente data estão no ou perto do domínio NOD / NACHT de ligação ao nucleotídeo da proteína NOD2, ainda que também possa ser encontrada na região C-terminal caracterizado por uma estrutura de repetição rica em leucina. Ao longo dos últimos anos houve um aumento do número de mutações diferentes NOD2 associados com Blau e novas mutações NOD2 ainda são catalogadas regularmente.⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ No presente relato a paciente apresentou a mutação R334W, a qual é relacionada ao gene NOD2, sendo essa mutação responsável por 50-90% dos pacientes que apresentam a tríade clássica da Síndrome de Blau.

A doença é caracterizada por uma tríade clássica que inclui dermatite granulomatosa, artrite e uveíte. As lesões cutâneas geralmente aparecem dentro do primeiro ano de vida e o espectro pode variar desde rash simples a nódulos ou pápulas de caráter assintomático. Os primeiros sinais de artrite ocorrem entre 2 e 4 anos de vida e afeta tipicamente articulações periféricas, principalmente nos pulsos, joelhos, tornozelos e interfalangeana proximal das mãos. Tenossinovite é igualmente uma característica, assim como a presença de edema articular.⁽¹⁶⁾ Outros sinais significativos no exame osteoarticular são cistos sinoviais e camptodactilia.⁽⁵⁾

Cerca de 80% dos pacientes desenvolveram doença ocular com início em média aos 4 anos de idade.⁽⁹⁾ A uveíte pode se apresentar como uveíte anterior granulomatosa com potencial evolução para panuveíte grave com coroidite multifocal, sendo geralmente bilateral e frequentemente associada à perda visual severa. Nestes casos, a inflamação vítrea é comum e pode permanecer persistentemente ativa durante anos.⁽¹⁷⁾ As manifestações oftalmológicas foram bem determinadas pelo estudo de Latkany e colaboradores,⁽¹⁸⁾ que revisou 16 pacientes de 8 famílias com granulomatose sistêmica juvenil. Destes, 14 pacientes apresentaram panuveíte com coroidite multifocal. Um paciente teve apenas uveíte anterior. Um paciente apresentou panuveíte e neuropatia óptica isquêmica provavelmente secundária à vasculite. Catarata, glaucoma, ceratopatia em faixa, edema macular cistide e edema do disco óptico foram descritos. Todos os pacientes apresentavam poliartrose e pelo menos 9 tiveram erupções cutâneas. No presente relato foi descrita uveíte anterior com envolvimento corneano bilateral, sem manifestações no segmento posterior ou complicações oftalmológicas secundárias.

Outras alterações sistêmicas presentes em pacientes portadores de Síndrome de Blau incluem febre, linfadenopatia, eritema nodoso, vasculite leucocitoclástica, neuropatias

transitórias, nefrite intersticial glomerular granulomatosa com evolução potencial para insuficiência renal crônica, hipertensão arterial, pericardite e granulomas hepáticos.⁽¹⁹⁾ No presente relato, a paciente apresentou doença cutânea, oftalmológica e osteoarticular sem outras alterações sistêmicas.

Alterações laboratoriais comuns incluem hipercalcemia, hipercalcúria, aumento da enzima conversora de angiotensina (ECA) e da VHS, leucopenia, proteinúria, hematuria e piúria. As provas de função hepática podem estar alteradas e em geral o fator reumatoide FR é positivo.⁽⁹⁾ Alterações laboratoriais foram encontradas no presente relato.

O exame histopatológico revela uma inflamação granulomatosa na derme que contém células epitelióides e ocasionalmente células de Langerhans. A presença de infiltrado linfomononuclear é frequente e em nenhum caso foi observado a presença de necrose.⁽²⁰⁾

O diagnóstico é clínico a partir da identificação da tríade clássica e sintomas associados. A biópsia da pele deve ser realizada de forma complementar, considerando que a pele ofereceu melhor capacidade diagnóstica quando comparada a sinóvia, com histologia de confirmação em mais de 90% dos pacientes suspeitos de síndrome de Blau,⁽⁹⁾ tal como no presente relato.

O tratamento sistêmico envolve o uso de corticosteroides sistêmicos em doses variáveis, os quais devem ser utilizados com parcimônia uma vez que os efeitos colaterais do uso prolongado representam grande morbidade aos pacientes.⁽²¹⁾ Caso o controle da doença necessite de uso prolongado de corticosteroides ou o paciente apresente eventos adversos a este tratamento, é mandatório iniciar o uso de imunossuppressores como o metotrexato e agentes biológicos anti-fator de necrose tumoral podem ser usados em conjunto ou separadamente, a fim de obter adequado controle da síndrome. A uveíte deve ser tratada de acordo com a classificação anatômica e o grau de inflamação.⁽²¹⁾

Raramente pacientes com Síndrome de Blau apresentam infiltrados corneanos subepiteliais como o caso descrito de acordo com a literatura disponível até a presente data. Quando presentes, esses infiltrados são caracteristicamente ovoides e não causam repercussão visual a não ser que obstruam o eixo visual.⁽⁷⁾

Este relato contribui para a descrição de manifestações oftalmológicas incomuns da síndrome de Blau, uma vez que infiltrados corneanos ovoides são raramente observados.

REFERÊNCIAS

- Wouters CH, Maes A, Foley KP, Bertin J, Rose CD. Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 ;12(1):33.
- Caso F, Galozzi P, Costa L, Sfriso P, Cantarini L, Punzi L. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open*. 2015;1(1):e000097.
- Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr*. 1985;107(5):689-93.
- Jabs DA, Houk JL, Bias WB, Arnett FC. Familial granulomatous synovitis, uveitis, and cranial neuropathies. *Am J Med*. 1985;78(5):801-4.
- Pastores GM, Michels VV, Stickler GB, Su WP, Nelson AM, Bovenmyer DA. Autosomal dominant granulomatous arthritis, uveitis, skin rash, and synovial cysts. *J Pediatr*. 1990;117(3):403-8.
- Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Häfner R, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(1):19-20.
- Raiji VR, Miller MM, Jung LK. Uveitis in Blau syndrome from a de novo mutation of the NOD2/CARD15 gene. *J AAPOS*. 2011;15(2):205-7.
- Kanazawa N, Matsushima S, Kambe N, Tachibana T, Nagai S, Miyachi Y. Presence of a sporadic case of systemic granulomatosis syndrome with a CARD15 mutation. *J Invest Dermatol*. 2004;122(3):851-2.
- Rosé CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, et al. Pediatric granulomatous arthritis: an international registry. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3337-44.
- Milman N, Ursin K, Rødevand E, Nielsen FC, Hansen TV. A novel mutation in the NOD2 gene associated with Blau syndrome: a Norwegian family with four affected members. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(3):190-7.
- Okada S, Konishi N, Tsumura M, Shirao K, Yasunaga S, Sakai H, et al. Cardiac infiltration in early-onset sarcoidosis associated with a novel heterozygous mutation, G481D, in CARD15. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(6):706-7.
- Priori R, Bombardieri M, Spinelli FR, Merlin F, Miceli-Richard C, La Cava M, et al. Sporadic Blau syndrome with a double CARD15 mutation. Report of a case with lifelong follow-up. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21(3):228-31.
- Sakai H, Ito S, Nishikomori R, Takaoka Y, Kawai T, Saito M, et al. A case of early-onset sarcoidosis with a six-base deletion in the NOD2 gene. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):194-6.
- van Duist MM, Albrecht M, Podswiadek M, Giachino D, Lengauer T, Punzi L, et al. A new CARD15 mutation in Blau syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(6):742-7.
- Villanueva-Mendoza C, Arellanes-García L, Cubas-Lorenzo V, Jimenez-Martinez MC, Flores-Suárez LF, Zenteno JC. Familial case of Blau syndrome associated with a CARD15/NOD2 mutation. *Ophthalmic Genet*. 2010;31(3):155-8.
- Aróstegui JI, Arnal C, Merino R, Modesto C, Antonia Carballo M, Moreno P, et al. NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3805-13.
- Lindsley CB, Godfrey WA. Childhood sarcoidosis manifesting as juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1985;76(5):765-8.
- Latkany PA, Jabs DA, Smith JR, Rosenbaum JT, Tessler H, Schwab IR, et al. Multifocal choroiditis in patients with familial juvenile systemic granulomatosis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(6):897-904.
- Rosé CD, Aróstegui JI, Martin TM, Espada G, Scalzi L, Yagüe J, et al. NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype: study of an international registry and a national cohort in Spain. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1797-803.
- Janssen CE, Rose CD, De Hertogh G, Martin TM, Bader Meunier B, Cimaz R, et al. Morphologic and immunohistochemical characterization of granulomas in the nucleotide oligomerization domain 2-related disorders Blau syndrome and Crohn disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1076-84.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16. Review.

Autor correspondente:

João Carlos Dominice Santana
Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255 - Cidade Universitária - Ilha do Fundão Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 21941-913
Tel: (21) 3938-2789
E-mail: joaocdominice@gmail.com

Doença do Enxerto-versus-hospedeiro ocular: Revisão

Graft-versus-Host Disease: Review

Tulio Batista Abud¹ <https://orcid.org/0000-0002-8042-0018>

Antonio Di Zazzo² <https://orcid.org/0000-0002-5264-5973>

Lauro Augusto de Oliveira¹ <https://orcid.org/0000-0002-7384-9342>

Luciene Barbosa de Sousa¹ <https://orcid.org/0000-0001-6542-1277>

RESUMO

Doença do Enxerto-versus-hospedeiro (do inglês Graft-versus-Host Disease - GVHD) é uma complicação importante e com altas taxas de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. O acometimento ocular, denominado GVHD ocular, pode acometer todas as estruturas dos olhos, porém a unidade lacrimal (glândulas lacrimais e superfície ocular) é o principal alvo da resposta inflamatória mediada por células T doadas. O desenvolvimento de doença do olho seco grave é a principal manifestação clínica ocular, e a associação de diversas opções terapêuticas se faz necessário. O objetivo desta revisão é descrever as manifestações clínicas, os critérios diagnósticos, o impacto na qualidade de vida, o tratamento atual e as perspectivas desta doença, que precisa de um acompanhamento multidisciplinar.

Descritores: Doença enxerto-hospedeiro; Síndromes do olho seco; Ceratoconjuntivite seca; Doenças da córnea; Doenças da túnica conjuntiva; Aparelho lacrimal.

ABSTRACT

Graft-versus-host Disease (GVHD) is a major complication with high morbidity and mortality rates on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. The ocular involvement, named ocular GVHD, may affect all structures of the eyes, but the lacrimal unit (lacrimal glands and ocular surface) is the main target of the inflammatory response mediated by the donor T cells. The development of dry eye disease is the main clinical ocular manifestation, and the association of a variety of therapeutics options is necessary. The aim of the review is to describe the clinical manifestations, diagnostic criteria, impact in quality of life, the current treatment and future perspectives of this disease that demands a multidisciplinary follow-up.

Keywords: *Graft vs Host Disease; Dry eye syndromes; Keratoconjunctivitis sicca; Corneal diseases; Conjunctival diseases; Lacrimal apparatus*

¹ Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Unidade Operacional Complexa de Oftalmologia, Campus Universitário Bio-Médico, Roma, Itália.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 17/07/2018 - Aceito para publicação em 10/12/2018.

INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas vem sendo um tratamento realizado para uma variedade de distúrbios hematológicos benignos e malignos.⁽¹⁾ Células doadoras podem ser coletadas não somente da medula óssea, mas também do sangue periférico e do cordão umbilical.⁽¹⁾ A acessibilidade dos pacientes ao tratamento, junto a melhoria das técnicas aplicadas e o suporte adequado para realização do procedimento, como a imunossupressão e profilaxia contra infecções, são processos importantes que aumentaram a sobrevivência dos pacientes acometidos pela doença.^(1,2) Porém, uma complicação intitulada de Doença do Enxerto versus Hospedeiro (do inglês Graft-versus-host disease - GVHD) vem restringido a disseminação do procedimento, sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade entre os pacientes submetidos ao tratamento.⁽¹⁻³⁾

GVHD, é uma resposta linfocítica mediada por células T doadoras dirigida contra tecidos hospedeiros considerados estranhos.⁽¹⁻⁴⁾ Sua incidência varia em 10 - 90% dos pacientes submetidos ao transplante alogênico.^(1,3) Os órgãos alvo são principalmente a pele, o sistema gastrointestinal, os pulmões, a mucosa oral, o fígado e os olhos.^(2,5)

No passado, a GVHD era classificada como aguda ou crônica de acordo com o tempo de início da doença. Casos que se apresentavam nos primeiros 100 dias de pós-operatório eram classificados como GVHD aguda, enquanto que casos que ocorriam após o mesmo período, GVHD crônica. Esta classificação, considerando apenas o tempo inicial da doença, falhou em não representar o real quadro clínico dos pacientes. Atualmente, o consenso do National Institutes of Health (NIH) considera aspectos clínicos e histopatológicos além de acometimentos sistêmico e ocular para determinação do quadro como agudo ou crônico.⁽¹⁾ A GVHD aguda geralmente acomete a mucosa oral, o sistema gastrointestinal, a pele e o fígado, enquanto a GVHD crônica afeta principalmente os pulmões, os olhos e o intestino.^(6,7) Fatores de risco para o desenvolvimento de ambas as formas de GVHD incluem: idade avançada de receptor, doadora feminina para receptor masculino, doadores incompatíveis e células doadoras de sangue periférico.^(8,9)

A fisiopatogenia da GVHD é considerada multifatorial, sendo que a resposta imune entre doador e receptor é mediada por complexas interações entre imunidades adaptativa e inata. Células T derivadas do doador, são consideradas as principais responsáveis pela patogênese da doença.^(1,3)

A GVHD aguda surge quando uma resposta inflamatória exagerada dos linfócitos doadores geram a chamada “tempestade de citocinas”, a qual ocorre em 3 fases distintas: ativação de células apresentadoras de antígeno; ativação, proliferação, diferenciação e migração de células T doadoras; e, destruição de tecidos alvo.⁽¹⁰⁾ Já no quadro de GVHD crônica, a fisiopatogenia não é totalmente conhecida, e postula-se que a perda da regulação imune em geral possa causar deficiência de atividade das células T doadoras.^(1,10)

As manifestações oculares ocorrem com maior frequência e gravidade na forma crônica da doença, e estão presentes em 60-90% dos pacientes acometidos.^(1,3,11,12) O quadro ocular se assemelha as manifestações de outras doenças autoimunes, sendo que não existem sinais clínicos ou sintomas específicos de GVHD ocular.^(1,3,13) O desenvolvimento da doença ocular pode preceder a doença sistêmica, além de ser um indicador de

maior mortalidade.⁽¹⁴⁾ Acometimento de pele, mucosa oral, sistema gastrointestinal e fígado, são fatores de risco para o aparecimento da GVHD ocular.^(15,16)

Estruturas do segmento anterior são as mais afetadas, principalmente as glândulas lacrimais e de meibomius, a conjuntiva e a córnea. Olho seco é o achado ocular mais comum, estando presente em até 90% dos casos.^(1,3,13) Os sinais e sintomas típicos incluem hiperemia conjuntival, sensação de corpo estranho, epífora, fotofobia, embaçamento visual e sensação de queimação.⁽¹⁷⁾

As glândulas lacrimais são alvos importantes do processo inflamatório na GVHD ocular. A infiltração linfocitária e a atividade fibrótica reduzem severamente sua capacidade secretória, e oblitera quase totalmente os lúmens de seus ductos, gerando uma insuficiência aquosa severa na superfície ocular.^(1,3,17) Além disso, há comprometimento progressivo e extensivo da função das glândulas de meibomius e das células calcificiformes, contribuindo para a disfunção do filme lacrimal.^(1,3,13) Portanto, todas as camadas do filme lacrimal e estruturas da unidade lacrimal estão comprometidas, ocasionando a instalação de quadro grave de ceratoconjuntivite sicca. Em decorrência, aparecem outras manifestações como ceratite ponteadas difusas, filamentos, erosões corneanas recorrentes, infecções e até perfurações na córnea devido as condições da superfície ocular.^(1,3,17-19)

O acometimento conjuntival pode se manifestar através de um quadro de conjuntivite estéril, com hiperemia, quemose, secreção sero-sanguinolenta, formação de pseudomembranas e conseqüente defeito epitelial corneano.⁽⁶⁾ Esta relacionado com maior taxa de mortalidade, até 89,5%, quando comparado com pacientes sem acometimento conjuntival.⁽¹²⁾

O desenvolvimento de catarata, em especial subcapsular posterior, é resultado principalmente da exposição sistêmica aos corticosteroides, a qual vem reduzindo devido ao avanço de terapias imunossupressoras.^(1,20) A facectomia nestes pacientes tem se mostrado segura, desde que a superfície ocular seja alvo de tratamento anti-inflamatório agressivo no pré e pós-operatórios.⁽²¹⁾

O segmento posterior embora seja afetado em menor proporção, é acometido em 12,8% dos pacientes, e pode apresentar alterações que incluem descolamento seroso da retina, edema de papila, esclerite posterior e endofitalmite.^(1,3,11,22)

Como descrito anteriormente, a fisiopatogenia da GVHD é primariamente causada pela infiltração de células T doadas, ocasionando uma resposta inflamatória e fibrose nos tecidos atingidos. Entretanto, acredita-se que outras células também estão presentes nestes tecidos, e possuem suas funções comprometidas devido ao intenso estímulo inflamatório. Até o momento, além de células T, macrófagos já foram identificados em abundância nos tecidos oculares de pacientes com GVHD ocular.^(23,24) Recentemente, foi também identificado a presença de atividade neutrofílica nas lágrimas destes pacientes, evidenciando a ação de outro tipo celular na superfície ocular.⁽²⁵⁾ Quatro enzimas secretadas por neutrófilos, obtiveram concentrações expressivas nas lágrimas dos pacientes envolvidos, sendo que uma delas, a elastase neutrofílica, atingiu uma concentração 250 vezes maior do que nos controles. Esta, é a principal enzima secretada por neutrófilos, e possui alta capacidade de degradação de diversas mucinas da superfície ocular, o que contribui para instalação do processo inflamatório crônico.⁽²⁵⁾

A qualidade de vida relacionada a visão dos pacientes com a doença em questão é severamente comprometida. Diversas atividades diárias são impactadas, e a dependência de terceiros

umenta devido a condição crônica da superfície ocular.⁽²⁶⁾ Dor ocular é o principal sintoma descrito pelos pacientes com GVHD ocular. Sabe-se que existe uma forte correlação entre sintomatologia ocular, quando verificada através do questionário Ocular Surface Index (OSDI), e qualidade de vida relacionada a visão.⁽²⁶⁾ Assim, este questionário é considerado uma ferramenta objetiva e rápida para acompanhamento destes pacientes. Em relação a sinais clínicos, apenas ceratite ponteadada parece se correlacionar à qualidade de vida relacionada a visão.⁽²⁶⁾

Critérios diagnósticos

De acordo com a NIH, para o diagnóstico de GVHD ocular crônica, é necessário o acometimento de GVHD crônica em outro órgão diferente dos olhos e acompanhado por: (1) novo quadro de ceratoconjuntivite seca, documentada com teste de Schirmer médio bilateral ≤ 5 mm em 5 minutos, ou (2) novo quadro de ceratoconjuntivite seca com teste de Schirmer bilateral médio entre 6 – 10mm, não proveniente de outras causas.⁽²⁷⁾ Portanto, atualmente não se considera os demais sinais clínicos e sintomas para o diagnóstico de GVHD ocular, além de que o acometimento ocular sozinho, não caracteriza a presença de GVHD sistêmica. Visando uma definição e classificação mais completa para a doença, e ao mesmo tempo que se considere GVHD ocular como sinal suficiente para o diagnóstico de GVHD sistêmica, o Internacional Chronic Ocular Graft-versus-Host Disease Group propõe que os critérios diagnósticos incluam: (1) OSDI, (2) teste de Schirmer sem anestesia, (3) ceratite ponteadada e (4) injeção conjuntival.⁽²⁸⁾ Um estudo prospectivo e multicêntrico está sendo desenvolvido para validação da proposta.

O grupo de diagnóstico e estadiamento da NIH desenvolveu um sistema de graduação por órgão para GVHD, sendo que para os olhos é baseada em: presença de ceratoconjuntivite seca diagnosticada por um oftalmologista, frequência de instilação de colírios lubrificantes ao dia e o impacto da ceratoconjuntivite seca nas atividades diárias (Tabela 1).⁽²⁷⁾

Tabela 1
Graduação ocular do Instituto Nacional de Saúde (NIH)
para Doença do Enxerto-versus hospedeiro crônica

-
0. Ausência de sintomas
1. Sintomas de olho seco não afetam atividades diárias (necessidade diária de lubrificantes até 3 vezes ao dia) ou sinais assintomáticos de olho seco
 2. Sintomas de olho seco afetam parcialmente atividades diárias (necessidade diária de lubrificantes maior que 3 vezes ao dia ou uso de oclusores de canal lacrimal) sem acometimento da acuidade visual devido ao olho seco
 3. Sintomas de olho seco afetam severamente atividades diárias (necessidade de dispositivo ocular para alívio de dor) ou incapaz de trabalhar devido aos sintomas ou perda de acuidade visual devido ao olho seco
-

Fonte: Traduzido e adaptado de Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(3):233–51.⁽¹⁾

Tratamento

Os medicamentos de uso tópico desempenham um papel crítico no tratamento da GVHD ocular, contribuindo para a

redução dos sintomas locais e da inflamação. O tratamento deve ser multifatorial, pois além da extrema deficiência aquosa, há deficiência lipídica e mucosa. Existem diversas opções de tratamentos tópicos, como: corticosteroides tópicos, ciclosporina, tacrolimo, soro autólogo, colírios e pomadas lubrificantes, entre outros. A utilização de lentes de contato esclerais e procedimentos cirúrgicos como oclusão de ponto lacrimal e tarsorrafia, são frequentemente necessários. Apesar de todo esse arsenal terapêutico, o controle da inflamação da superfície ocular por vezes não é atingido.^(1,13) Epiteliopatia corneana, avaliada através da ceratite ponteadada, e os sintomas oculares são os principais indicadores de resposta ao tratamento na GVHD ocular.⁽²⁹⁾

Lubrificação é fator crucial no tratamento da doença. Como descrito anteriormente, pacientes podem ter as glândulas lacrimais totalmente fibrosadas e não funcionais, gerando produção lacrimal mínima ou ausente.⁽³⁰⁾ Assim, o uso de lubrificantes são mandatórios, em especial os sem conservantes. Além de intolerância, conservantes podem proporcionar toxicidade epitelial e ceratite ponteadada, as quais com uso de lubrificantes sem conservantes podem diminuir.^(31,32) Oclusão de pontos lacrimais, temporária ou definitiva, é utilizada com frequência para reduzir o uso excessivo de lubrificantes, principalmente em pacientes intolerantes e com reduzida produção lacrimal. Entretanto, verificação contínua de sinais e sintomas se faz necessária, devido ao risco de concentração de fatores inflamatórios na lágrima após a oclusão dos canais lacrimais.⁽³³⁻³⁵⁾ Além, medidas para aumentar a umidade local e do ambiente, como umidificadores e óculos com câmara úmida, são utilizados por pacientes com sintomatologia exuberante e que frequentam ambientes com ventos e clima seco.

A utilização de compressas mornas, higiene palpebral e uso oral de tetraciclina, auxilia o tratamento e sintomatologia do acometimento das glândulas de Meibomius, com consequente melhora do filme lacrimal.⁽⁶⁾

O tratamento anti-inflamatório da superfície ocular é composto por uma variedade de drogas com mecanismos de ação diferentes. O controle da fase aguda, é feito principalmente por corticosteroides, os quais reduzem a resposta imune através da inibição da migração celular e da fagocitose.⁽³⁶⁾ Entretanto, a resposta terapêutica em doses baixas, parece menor em pacientes com GVHD ocular quando comparada com pacientes sem a doença.⁽³⁷⁾ Estes medicamentos devem ser utilizados com cautela, devido aos efeitos colaterais provenientes de seu uso, como glaucoma, catarata e infecções corneanas.^(3,30)

A ciclosporina A, é um agente imunomodulador que inibe a atividade das células T através da inibição da enzima calcineurina, suprimindo a liberação de inúmeras citocinas inflamatórias, principalmente a interleucina 2.⁽³⁸⁾ Como o seu mecanismo de ação tem como alvo principal a inibição de células T, a ciclosporina A é uma opção relevante para a redução da atividade inflamatória da GVHD ocular. Esta droga em concentrações de 0,05% ou 0,1% já demonstrou eficácia na redução de ceratite ponteadada, liberação de enzimas inflamatórias e sintomatologia, além de aumento da produção lacrimal em GVHD ocular.^(1,3,9,14,39,40)

Tacrolimo também é um agente imunomodulador com o mesmo mecanismo de ação da ciclosporina A, porém é de 10 a 100 vezes mais potente do que a mesma.⁽³⁸⁾ Concentrações diferentes da droga foram testadas, com eficácia na redução inflamatória e nos sintomas.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ À concentração de 0,05% se mostrou mais eficaz do que um corticosteroide na redução da epiteliopatia corneana ao longo de 10 semanas de tratamento, além de reduzir de forma semelhante a sintomatologia.⁽³⁰⁾ Além disto, aumentou significativamente o tempo de ruptura

do filme lacrimal, demonstrando melhora na função das células caliciformes, enquanto que a nível celular, reduziu de forma significativa a expressão de marcadores inflamatórios (HLA-DR e ICAM-1) na superfície ocular.⁽³⁰⁾ Em concentrações de 0,02% e 0,03% o fármaco também foi eficiente em reduzir a doença epitelial corneana e melhorar sintomatologia, além de aumentar a produção de lágrima.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ O maior fator de limitante do uso de tacrolimo tópico é sua tolerabilidade, devido principalmente a sensação de queimação após a instilação. Diversos veículos são utilizados no preparo da droga, porém ainda não existe um consenso sobre qual o mais efetivo e/ou mais tolerado.⁽³⁰⁾

Outros agentes anti-inflamatórios foram testados, porém de maneira mais restrita até o momento. Anakira 2,5% é um antagonista do receptor de interleucina 1, e atingiu redução na epitelopatía corneana e na sintomatologia em pacientes com ceratoconjuntivite sicca, podendo ser uma opção para o tratamento da GVHD ocular.⁽⁴⁵⁾ Recentemente, associação de Janus Kinase e tirosina Kinase esplênica, inibidores de células T, em concentração de 0,5% também obteve redução na ceratite ponteada em um estudo piloto randomizado.⁽⁴⁶⁾

Já pensando em promoção de suporte e saúde do epitélio corneano, o soro autólogo se torna uma opção válida. É composto por fatores de crescimento epitelial e neural, fibronectina, vitamina A, citocinas e fator de crescimento transformador β além de não possuir conservantes.^(47,48) Promove lubrificação, cicatrização de epitélios corneano e conjuntival, e ajuda a manter a integridade da superfície ocular.^(1,47,48) Em pacientes com GVHD ocular demonstrou eficácia com a melhora de sensibilidade corneana e dos sintomas, além de seu uso ser considerado seguro.^(1,47)

Lentes esclerais ocupam um espaço determinante no tratamento de pacientes com GVHD ocular. Estas lentes rígidas gás-permeáveis de grande diâmetro, são capazes de promover proteção, lubrificação e redução de sintomas.^(35,36,49-51) Existem evidências de melhora quase imediata de dor e fotofobia em pacientes com GVHD ocular.⁽⁵³⁾ Ainda, protegem os epitélios de córnea e conjuntiva contra abrasões pelo atrito palpebral, diminuem a exposição da superfície ocular ao ambiente e melhora a acuidade visual devido a uma superfície mais sadia.⁽⁵²⁾ Ademais, sua eficiência pode ser comprovada pela contínua alta taxa de utilização (90%) durante 32 meses de acompanhamento.⁽⁵²⁾

Intervenções cirúrgicas são as últimas opções terapêuticas e geralmente utilizadas para casos severos que não respondem a terapia clínica. Tarsorrafia possui um papel importante em reduzir a exposição ocular e ajuda na re-epitelização corneana, enquanto a membrana amniótica pode ser utilizada em defeitos epiteliais recorrentes e de difícil cicatrização.⁽⁵³⁾

COMENTÁRIOS FINAIS

Devido ao número crescente de pacientes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, a quantidade de pacientes acometidos pela GVHD ocular também aumentará. Oftalmologistas terão papel cada vez mais importante na equipe multiprofissional necessária para o acompanhamento e tratamento destes pacientes. O tratamento da superfície ocular requer experiência e associação de diversas opções terapêuticas para o melhor controle da atividade inflamatória persistente. Como a expectativa de vida destes pacientes tende a aumentar com o advento de novas terapias imunomodulatórias, estudos prospectivos mais robustos e protocolos baseados em evidência, poderão ser realizados para melhor entendimento da doença.

REFERÊNCIAS

- Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(3):233-51.
- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373(9674):1550-61.
- Hessen M, Akpek EK. Ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(5):540-7.
- Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2007;137(2):87-98.
- Sullivan KM. Graft-versus-host disease. In: Forman SJ, editor. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 1999. p. 515-36.
- Balasubramaniam SC, Raja H, Nau CB, Shen JF, Schornack MM. Ocular Graft-Versus-Host Disease: A Review. *Eye Contact Lens*. 2015;41(5):256-61.
- Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1813-26.
- Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2091-101.
- Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Cornea*. 2012;31(3):299-310.
- Ferrara JL, Antin JH. The pathophysiology of graft-versus-host disease. In: Forman SJ, editor. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 1999. p. 305-15.
- Anderson NG, Regillo C. Ocular manifestations of graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(6):503-7.
- Jack MK, Jack GM, Sale GE, Shulman HM, Sullivan KM. Ocular manifestations of graft-v-host disease. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(7):1080-4.
- Munir SZ, Aylward J. A review of ocular graft-versus-host disease. *Optom Vis Sci*. 2017;94(5):545-55.
- Townley JR, Dana R, Jacobs DS. Keratoconjunctivitis sicca manifestations in ocular graft versus host disease: pathogenesis, presentation, prevention, and treatment. *Semin Ophthalmol*. 2011;26(4-5):251-60.
- Na KS, Yoo YS, Mok JW, Lee JW, Joo CK. Incidence and risk factors for ocular GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1459-64.
- Wang JC, Teichman JC, Mustafa M, O'Donnell H, Broady R, Yeung SN. Risk factors for the development of ocular graft-versus-host disease (GVHD) dry eye syndrome in patients with chronic GVHD. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1514-8.
- Kim SK. Update on ocular graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(4):344-8.
- Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*. 2003;22(7 Suppl):S19-27.
- Riemens A, te Boome L, Imhof S, Kuball J, Rothova A. Current insights into ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(6):485-94.
- Arain MA, Niazi MK, Khan MD, Ahmed P, Naz MA, Fayyaz M. Frequency of ocular manifestations of chronic graft versus host disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010;22(1):80-3.
- Saboo US, Amparo F, Shikari H, Jurkunas UV, Dana R. Outcomes of phacoemulsification in patients with chronic ocular graft-versus-host disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(6):901-7.
- Coskuncan NM, Jabs DA, Dunn JP, Haller JA, Green WR, Vogelsang GB, et al. The eye in bone marrow transplantation. VI. Retinal complications. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(3):372-9.
- Inagaki E, Ogawa Y, Matsumoto Y, Kawakita T, Shimura S, Tsubota K. Four cases of corneal perforation in patients with chronic graft-versus-host disease. *Mol Vis*. 2011;17:598-606.

24. Rojas B, Cuhna R, Zafirakis P, Ramirez JM, Lizan-garcía M, Zhao T, et al. Cell populations and adhesion molecules expression in conjunctiva before and after bone marrow transplantation. *Exp Eye Res.* 2005;81(3):313–25.
25. Arafat SN, Robert MC, Abud T, Spurr-Michaud S, Amparo F, Dohlman CH, et al. Elevated neutrophil elastase in tears of ocular graft-versus-host disease patients. *Am J Ophthalmol.* 2017;176:46–52.
26. Saboo US, Amparo F, Abud TB, Schaumberg DA, Dana R. Vision-related quality of life in patients with ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology.* 2015;122(8):1669–74.
27. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng GS, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datile MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers ME. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 ;21(3):389-401.e1.
28. Ogawa Y, Kim SK, Dana R, Clayton J, Jain S, Rosenblatt MI, et al.; International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I). *Sci Rep.* 2013;3(1):3419.
29. Amparo F, Shikari H, Saboo U, Dana R. Corneal fluorescein staining and ocular symptoms but not Schirmer test are useful as indicators of response to treatment in chronic ocular GVHD. *Ocul Surf.* 2018;16(3):377–81.
30. Abud TB, Amparo F, Saboo US, Di Zazzo A, Dohlman TH, Ciolino JB, et al. A Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus versus Methylprednisolone in Ocular Graft-versus-Host Disease. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1449–57.
31. De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, Warnet JM, Baudouin C. Relationship between in vitro toxicity of benzalkonium chloride (BAC) and preservative-induced dry eye. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506 Pt A:697–702.
32. Whitson JT, Cavanagh HD, Lakshman N, Petroll WM. Assessment of corneal epithelial integrity after acute exposure to ocular hypotensive agents preserved with and without benzalkonium chloride. *Adv Ther.* 2006;23(5):663–71.
33. Sabti S, Halter JP, Braun Fränkl BC, Goldblum D. Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GvHD. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(7):981–4.
34. Balam M, Rashid S, Dana R. Chronic ocular surface disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Ocul Surf.* 2005;3(4):203–11.
35. Johnson NL. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Clin J Oncol Nurs.* 2013;17(6):621–6.
36. Espana EM, Shah S, Santhiago MR, Singh AD. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(5):1257–66.
37. Yin J, Kheirkhah A, Dohlman T, Saboo U, Dana R. Reduced efficacy of low-dose topical steroids in dry eye disease associated with graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol.* 2018;190:17–23.
38. Kihara Y, Matsuno N, Mijiti A, Nagao T, Takeuchi H, Unezaki S, et al. Comparative study of the cellular pharmacodynamics of calcineurin inhibitors between patients with chronic renal failure awaiting renal transplantation and cirrhosis patients awaiting liver transplantation. *Cell Transplant.* 2009;18(5):639–46.
39. Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, Farjo QA, Nairus TM, Mian SI. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea.* 2006;25(6):635–8.
40. Rao SN, Rao RD. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye associated with graft versus host disease. *Cornea.* 2006;25(6):674–8.
41. Sanz-Marco E, Udaondo P, García-Delpech S, Vazquez A, Diaz-Llopi M. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(8):776–83.
42. Ryu EH, Kim JM, & Laddha PM. Therapeutic effect of 0.03% Tacrolimus ointment for ocular graft versus host disease and vernal keratoconjunctivitis. *Korean J Ophthalmol.* 2012;26(4):241–7.
43. Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, Santo RM, Shimazaki J, Hida RY. Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea.* 2012;31(8):945–9.
44. Moscovici BK, Holzchuh R, Sakassegawa-Naves FE, Hoshino-Ruiz DR, Albers MB, Santo RM, et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: prospective double-blind randomized study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015;38(5):373–8.
45. Amparo F, Dastjerdi MH, Okanobo A, Ferrari G, Smaga L, Hamrah P, et al. Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(6):715–23.
46. Kheirkhah A, Di Zazzo A, Satitpitakul V, Fernandez M, Magilavy D, Dana R. A Pilot Randomized Trial on Safety and Efficacy of a Novel Topical Combined Inhibitor of Janus Kinase 1/3 and Spleen Tyrosine Kinase for GVHD-Associated Ocular Surface Disease. *Cornea.* 2017;36(7):799–804.
47. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(7):579–83.
48. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(2):242–6.
49. Schornack MM, Baratz KH, Patel SV, Maguire LJ. Jupiter scleral lenses in the management of chronic graft versus host disease. *Eye Contact Lens.* 2008;34(6):302–5.
50. Takahide K, Parker PM, Wu M, Hwang WY, Carpenter PA, Moravec C, et al. Use of fluid-ventilated, gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(9):1016–21.
51. Jacobs DS, Rosenthal P. Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft-versus-host disease. *Cornea.* 2007;26(10):1195–9.
52. Schornack MM, Pyle J, Patel SV. Scleral lenses in the management of ocular surface disease. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1398–405.
53. Peris-Martínez C, Menezo JL, Díaz-Llopi M, Aviñó-Martínez JA, Navea-Tejerina A, Risueño-Reguillo P. Multilayer amniotic membrane transplantation in severe ocular graft versus host disease. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11(2):183–6.

Autor correspondente:

Túlio Batista Abud
 Rua Major Tristao de Castro, 471, Uberaba, MG, Brasil,
 Cep:38022-010
 E-mail: tulioabud@yahoo.com

A influência do óxido nítrico na fisiopatologia da neuropatia glaucomatosa

The influence of nitric oxide on the pathophysiology of glaucomatous neuropathy

Alexis Galeno Matos¹ <http://orcid.org/0000-0002-2064-9320>

Viviane Pinho Gurgel¹ <http://orcid.org/0000-0002-1578-0455>

Ana Lindaura Callou² <http://orcid.org/0000-0002-8246-2676>

RESUMO

O óxido nítrico (NO) é um fator relaxante derivado do endotélio e um potente vasodilatador que impacta em vários sistemas em todo o corpo. Estudos comprovam que o fluxo sanguíneo ocular basal é regulado pelo NO, sendo um importante regulador da homeostase, especialmente dentro dos tecidos uveais. A disfunção da produção de NO seria associada ao glaucoma através da alteração da perfusão da cabeça do nervo óptico associado ao aumento da pressão intraocular devido um sistema de drenagem trabecular deficiente. O NO tornou-se uma molécula atraente para o tratamento do glaucoma devido a possibilidade de modulação da drenagem trabecular, abaixando a pressão intraocular e ação neuroprotetora melhorando a perfusão sanguínea na cabeça do nervo óptico.

Descritores: Óxido nítrico; Glaucoma; Pressão de perfusão; Drenagem trabecular

ABSTRACT

Nitric Oxide (NO) is a relaxing endothelium-derived factor and a potent vasodilator that impacts various systems throughout the body. Proven studies of basal ocular blood flow are regulated by NO, being an important regulator of homeostasis, especially within the uveal tissues. The dysfunction of the production associated with glaucoma due to alteration of the optic nerve head associated to the increase of the intraocular pressure by a deficient trabecular meshwork. NO became an attractive molecule for the treatment of glaucoma due to a modulation of the trabecular meshwork, lowering the neuroprotective intra and ocular pressure for a blood surgery in the head of the optic nerve.

Keywords: Nitric oxide; Glaucoma; Perfusion pressure; Trabecular meshwork

¹ Escola Cearense de Oftalmologia, Fortaleza, CE Brasil.

² Fundação Leiria de Andrade, Fortaleza, CE, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 17/10/2018 - Aceito para publicação em 09/12/2018.

INTRODUÇÃO

O óxido nítrico (NO) foi descoberto pela primeira vez na década de 1770 pelo químico inglês Joseph Sacerdote, mas foi desconsiderado para fins medicinais com base na crença de que era um poluente do ar.⁽¹⁾

Nenhuma célula nucleada foi descrita até o momento, tendo a capacidade de sintetizar NO,⁽²⁾ sendo gerado endogenamente a partir de L-arginina por uma família de enzimas óxido sintase (NOS) e ativa o segundo mensageiro monofosfato de guanidina cíclico (cGMP), que está envolvido em vários processos homeostáticos.⁽³⁾ Existem três NOS que produzem NO no corpo e todas são codificadas por genes diferentes: NOS1 (neuronal), NOS2 (indutível) e NOS3 (endotelial).⁽⁴⁾ Acreditava-se que esta reação foi a única a explicar sínteses de NO em mamíferos, embora recentemente tenha sido descrita uma rota alternativa, conhecida como nitrato(NO₃⁻) - nitrito(NO₂⁻) - NO.⁽⁵⁾

Dentro da célula, o NO é um radical livre com um elétron desemparelhado que permanece por um breve período de tempo (de 6 a 10 s) antes de se transformar em nitrato (NO₃⁻) ou nitrito (NO₂⁻).⁽⁶⁾ Devido às suas propriedades gasosas únicas e natureza hidrofóbica, o NO gerado intracelular difunde-se através da membrana celular para atuar rapidamente nos tecidos-alvos,⁽⁷⁾ sendo um fator relaxante derivado do endotélio e um potente vasodilatador que impacta em diversos sistemas do corpo.⁽⁸⁾

Mudanças como o aumento do estresse ou a hipóxia, através da estimulação de um receptor de membrana na superfície das células endoteliais por um agonista, como a acetilcolina, leva a um aumento no cálcio intracelular que causa a produção de NO e relaxamento do músculo liso,^(9,10) desempenhando um papel fundamental nos sistemas cardiovascular, urogenital, respiratório, gastrointestinal e até sistema imunológico. Também tem ação na angiogênese, agregação plaquetária e na formação óssea.⁽¹¹⁾

Indiretamente, altos níveis NO pode levar à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e tornar-se citotóxicas,⁽⁷⁾ podendo ser pró-inflamatória e tendo também efeitos antimicrobianos. Em baixos níveis, devido à disfunção endotelial, podem levar a vasoespasmos patológicos, bem como constrição muscular lisa contribuindo para patologias sistêmicas como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença de Raynaud, exaustão, hipertensão pulmonar, disfunção erétil e glaucoma.⁽¹²⁾

Oxido nítrico no olho

Todas as três isoformas da enzima NOS são expressas nos tecidos oculares. Devido sua curta meia vida a medição da concentração do NOS é identificada nos tecidos indiretamente, monitorando a conversão de L-arginina para L-citrulina⁽¹³⁾ e pela concentração de GMPc.

A concentração plasmática de GMPc se correlaciona com a concentração no humor aquoso (HA). Em pacientes com glaucoma foram encontradas concentrações diminuídas de NO e GMPc no plasma e no HA. Os menores níveis plasmáticos de indicadores de NO em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) podem refletir um desequilíbrio dos mediadores derivados do endotélio.⁽¹⁰⁾ A concentração de NO no vítreo correlaciona-se com o tipo e a gravidade do glaucoma.⁽¹⁴⁾

Evidências provam que a presença de NOS no endotélio vascular da cabeça do nervo óptico seria neuroprotetor e promoveria a vasodilatação melhorando a perfusão.^(15,16) Uma comprovação disso é que após infusão via intravenosa de NG-nitro-L-arginina (LNMA), um inibidor da NOS, houve uma redução do fluxo sanguíneo na cabeça do nervo óptico em indivíduos saudáveis.⁽¹⁷⁾

A indução de NO aumenta em primatas não humanos a facilidade de drenagem via malha trabecular (MT) e canal de Schlemm (CS), também podendo ter efeitos na regulação do fluxo sanguíneo episcleral, diminuindo assim a pressão venosa episcleral (PVE).⁽¹⁸⁾ Estudos recentes descreveram que a administração tópica de um doador de NO, nitroprussiato de sódio (SNP), poderia produzir efeitos positivos ou negativos sobre a PVE com base na dose administrada. Nesse sentido, enquanto 0,5 mg induziu a redução da PVE, uma dose de 5 mg produziu o efeito oposto.⁽¹⁹⁾

Estudos que tentam identificar a isoforma predominante na via de saída convencional mostraram que a NOS2 (indutível) é a forma predominante na MT, provavelmente por causa da presença de macrófagos, enquanto NOS3 (endotelial) é a isoforma expressa por células do CS e macrófagos encontrados na MT.⁽¹³⁾

Em 2009, um estudo realizado por Ellis et al. em culturas primárias de MT humana e em um sistema de perfusão de câmara anterior em olhos de suínos avaliou o papel da guanilato ciclase solúvel (sGC) como um mediador para o aumento de fluxo de HA induzido por NO. A exposição do tecido ao doador dietilenotriamina-NO (DETA-NO) aumentou a vazão de HA até 220%, sendo este efeito mediado pela enzima sGC que aumentou a produção de GMPc, interferindo na resposta desses tecidos à presença de NO.⁽²⁰⁾ Um estudo adicional, desta vez sobre a sinalização celular na MT, demonstrou que o DETA-NO é capaz de mediar a ativação de canais de potássio de alta condutividade ativados pelo cálcio, gerando uma redução no volume das células do tecido e facilitando o fluxo de HA.⁽²¹⁾

O endotélio dentro do CS possui sensibilidade que regularia NO no HA e a manutenção da pressão intraocular (PIO). O fechamento ou estreitamento do CS estimularia a produção de NO pelo NOS3 (endotelial) no endotélio. Este NO promove o relaxamento muscular das células MT, além de promover influência vascular, aumentando a permeabilidade. Essa função contribui para o aumento da drenagem trabecular.^(21,22)

Na via uveoescleral a presença dos compostos doadores de NO promovem o relaxamento do músculo ciliar, produzindo a contração do MT e CS, diminuindo o fluxo de HA pela via trabecular e por outro lado facilitando o fluxo uveoescleral. Esses mecanismos de ação têm sido evidenciados em estudos conduzidos com compostos doadores de NO em músculos ciliares de origem bovina e também de macaco Rhesus.⁽²³⁾ Sobre a produção de HA existe controvérsia de resultados sobre a ação dos doadores de NO.⁽²⁴⁾

Essas descobertas são consistentes com estudos genéticos recentes mostrando que polimorfismos em NOS3 (endotelial), o gene que codifica NOS, estão associados com o maior risco de glaucoma.⁽²⁵⁾

Oxido nítrico e pressão de perfusão

Estudos envolvendo humanos e animais comprovam que o fluxo sanguíneo ocular basal é regulado pelo NO formado por NOS3 (endotelial) e NOS1 (neuronal). Em um desses estudos a coroide, a íris, o corpo ciliar, a cabeça do nervo óptico e as artérias oftálmicas sofreram influência do NO.^(26,27) A vascularização da retina apresenta resposta vasodilatadora frente ao NO liberado pelos neurônios, sendo um importante regulador da homeostase do fluxo sanguíneo, especialmente dentro dos tecidos uveais.^(22,28) Foi descrito que a eNOS desempenha um papel muito importante mediando a indução da perviedade vascular e angiogênese através do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).⁽²⁹⁾

A disfunção endotelial é reconhecida como sendo associada ao glaucoma de pressão normal (GPN), talvez através da perfusão do nervo óptico alterada.^(30,31) Esse mesmo grupo apresentou menor velocidade sistólica e diastólica da artéria oftálmica quando examinados com doppler.⁽³¹⁾ No GPAA, a PIO anormal

e a desregulação vascular reduzindo a perfusão ocular podem juntos determinar dano no nervo óptico.⁽¹⁰⁾

Pacientes com GPAA mostram uma resposta anormal do fluxo sanguíneo à inibição sistêmica de NOS com L-NMMA na cabeça do nervo óptico e coroide em comparação com controles saudáveis, apesar um aumento comparável da pressão arterial sistêmica. Isto indica alterações locais do sistema L-arginina / NO nesta doença.⁽³²⁾ Níveis aumentados de NOS3 (endotelial) nos vasos da cabeça do nervo óptico pode ser considerada neuroproteção, causando vasodilatação e, assim, aumentando fluxo sanguíneo.⁽¹⁵⁾

Reposição de Oxido Nitrico

A PIO é o único fator de risco modificável para o glaucoma. É determinado pelo equilíbrio na produção de HA pelo epitélio ciliar e eliminação através da MT e o trato uveoscleral não convencional.⁽³³⁾ Indivíduos com PIO elevada tem um sistema de fluxo convencional incompetente devido a rigidez aumentada da MT por alteração na matriz extracelular.⁽³⁴⁾ Como o NO é um mediador local da contratilidade na via de saída convencional, sua deficiência ou a sinalização disfuncional pode ser uma causa do aumento da rigidez da MT.^(35,36)

A formação de NO prejudicada pode ter um duplo efeito negativo em pacientes com glaucoma, agindo sobre a PIO e a pressão de perfusão ocular (PPO).⁽¹⁰⁾ A baixa PPO está fortemente associada com uma prevalência aumentada de GPAA.⁽³⁷⁾

Estudos mostram que substancias doadoras de NO reduzem a PIO elevando o NO₂- na camara anterior, sugerindo envolvimento do NO na patogênese ou regulação da PIO no GPAA.⁽³⁸⁾ Outro estudo demonstrou um aumento do fluxo sanguíneo da cabeça do nervo em indivíduos saudáveis com administração de um agente doador de NO, dando origem a um possível papel do NO na melhoria perfusão ocular em GPN.^(39,40)

Alguns autores defendem que pacientes com glaucoma recebendo terapia a base de nitrato em condições sistêmicas têm menor progressão da neuropatia óptica glaucomatosa e perda de campo visual comparados a pacientes que não tomam esses compostos.⁽⁴¹⁾

A terapêutica tópica com NO é um desafio devido a duração da eficiência, pela curta meia vida e pela dificuldade de penetração ocular, exigindo maior frequência de uso. Dada a evidência crescente da papel do NO na modulação do fluxo aquoso, e a necessidade não atendida de um modulador da drenagem via MT / CS, o NO tornou-se uma molécula atraente para desenvolver clinicamente para o tratamento do glaucoma.⁽⁴⁰⁾

Na prática o único composto com atividade doador de NO que tem sido utilizado em ensaios clínicos em colírio é o latanoprostá bunitol (LBN). O colírio de 0,024% de LBN foi aprovado recentemente (novembro de 2017) pelo Federal Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos devido ao seu efeito hipotensor em indivíduos com GPAA ou hipertenso intra ocular (HIO). Após administração tópica, o LBN é hidrolisado em ácido latanoprostá e mononitrato de 1,4-butanodiol, que por sua vez é transformado em 1,4-butanodiol e NO.⁽⁴²⁾ Desta forma, a redução da PIO é devida a 2 mecanismos independentes. Por um lado, o ácido de latanoprostá aumenta a drenagem uveoscleral, por meio da remodelação da matriz extracelular e relaxamento do músculo ciliar. Por outro lado, o NO liberado diminui a PIO aumentando o fluxo de HA através da MT/CS por meio da ativação de sGC-GMPc como discutido anteriormente.⁽²⁰⁾

Araie et al. publicaram os resultados de um estudo com 24 voluntários saudáveis (26,8 ± 6,3 anos) no Japão, com LBN

0,024%, registrando a evolução da PIO a cada 2-4 h, bem como os efeitos adversos ou inesperados observados. O referido estudo administrou uma dose única de colírio em ambos os olhos às 20h durante 14 dias consecutivos. A média de base de PIO foi de 13,6 ± 1,3 mmHg, e a redução média durante o período de 24 horas foi de -3,6 ± 0,8 mmHg (-27%). A redução de máxima da PIO apareceu às 8:00 da manhã (-4,2 ± 1,8 mmHg, -30%), e o mínimo expressou às 8:00 pm (-2,8 mmHg, -20%), ou seja, 12 e 24 horas após a administração de colírio. No que diz respeito à segurança, os autores não observaram efeitos adversos graves durante o estudo. Os efeitos adversos mais frequentes relacionados à administração de LBN 0,024% foram hiperemia conjuntival (50%) e ceratite puntiforme (54,2%).⁽⁴³⁾

Em outro estudo foi comprovado que o LBN 0,024% usado uma vez por dia comparado ao maleato de timolol a 0,5% usado duas vezes ao dia em 25 pacientes com GPAA ou HIO durante 4 semanas verificou que a administração de LBN 0,024% deu origem a um aumento significativo na PPO diurna com o indivíduo sentado ou deitado em comparação com a linha de base (p < 0,001 ep = 0,006, respectivamente). Durante o período noturno, essas diferenças foram detectadas entre os grupos de tratamento, ou seja, o PPO no grupo LBN foi maior que o PPO do grupo que usou maleato de timolol (p = 0,010).⁽⁴⁴⁾ Também a eficácia na redução da PIO foi maior nos usuários de LBN 0,024% comparados aos usuários de latanoprostá 0.005% após 28 dias de tratamento.⁽⁴⁵⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento clínico para o glaucoma visa diminuir a PIO pois atualmente é o principal fator de risco envolvido modificável. Os medicamentos disponíveis agem principalmente diminuindo a produção de HA ou aumentando sua drenagem. A fim de aumentar o arsenal de tratamento, o interesse em descobrir um novo agente hipotensor atuando sobre mecanismos diferentes ou novos veículos de aplicação aumentou significativamente nos últimos anos.

O uso de doadores de NO é comum em outras áreas como a cardiologia e embora o seu uso em oftalmologia ainda seja inicial, estudos de segurança e eficácia desses compostos indicam que eles podem estar disponíveis em um futuro próximo. Os estudos realizados até o momento relatam resultados promissores, embora evidenciem a necessidade de melhorar certos aspectos como a biodisponibilidade, o conhecimento mais profundo do mecanismo de ação, a toxicidade a longo prazo, bem como a dose adequada para alcançar a eficácia desejada e níveis de segurança visando diminuir a progressão do glaucoma.

REFERÊNCIAS

- Steinhorn BS, Loscalzo J, Michel T. Nitroglycerin and Nitric Oxide—A Rondo of Themes in Cardiovascular Therapeutics. *N Engl J Med.* 2015;373(3):277–80.
- Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol.* 2001;2(10):907–16.
- Murad F, Ishii K, Förstermann U, Gorsky L, Kerwin JF Jr, Pollock J, et al. EDRF is an intracellular second messenger and autacoid to regulate cyclic GMP synthesis in many cells. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res.* 1990;24:441–8.
- Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol.* 1998;274(3 Pt 2):H1054–8.
- Lundberg JO, Weitzberg E. NO-synthase independent NO generation in mammals. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):39–45.

6. Tayfun Uzbay I, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001;25(1):43–52.
7. Garcia-Calvo M, Knaus HG, McManus OB, Giangiacomo KM, Kaczorowski GJ, Garcia ML. Purification and reconstitution of the high-conductance, calcium-activated potassium channel from tracheal smooth muscle. *J Biol Chem.* 1994;269(1):676–82.
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373–6.
9. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988;333(6174):664–6.
10. Galassi F, Renieri G, Sodi A, Ucci F, Vannozzi L, Masini E. Nitric oxide proxies and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(6):757–60.
11. Antosova M, Plevkova J, Strapkova A, Buday T. Nitric oxide—important messenger in human body. *Open J Mol Integr Physiol.* 2012;2(3):98–106.
12. Doganay S, Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(1):44–8.
13. Nathanson JA, McKee M. Identification of an extensive system of nitric oxide-producing cells in the ciliary muscle and outflow pathway of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(9):1765–73.
14. Källberg ME, Brooks DE, Gelatt KN, Garcia-Sanchez GA, Szabo NJ, Lambrou GN. Endothelin-1, nitric oxide, and glutamate in the normal and glaucomatous dog eye. *Vet Ophthalmol.* 2007;10 Suppl 1:46–52.
15. Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):497–503.
16. Haefliger IO, Flammer J, Lüscher TF. Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(7):2340–3.
17. Luksch A, Polak K, Beier C, Polska E, Wolzt M, Dorner GT, et al. Effects of systemic NO synthase inhibition on choroidal and optic nerve head blood flow in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(10):3080–4.
18. Wiederholt M, Sturm A, Lepple-Wienhues A. Relaxation of trabecular meshwork and ciliary muscle by release of nitric oxide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(5):2515–20.
19. Funk RH, Gehr J, Rohen JW. Short-term hemodynamic changes in episcleral arteriovenous anastomoses correlate with venous pressure and IOP changes in the albino rabbit. *Curr Eye Res.* 1996;15(1):87–93.
20. Ellis DZ, Dismuke WM, Chokshi BM. Characterization of soluble guanylate cyclase in NO-induced increases in aqueous humor outflow facility and in the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(4):1808–13.
21. Dismuke WM, Mbadugha CC, Ellis DZ. NO-induced regulation of human trabecular meshwork cell volume and aqueous humor outflow facility involve the BKCa ion channel. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;294(6):C1378–86.
22. Stamer WD, Lei Y, Boussommier-Calleja A, Overby DR, Ethier CR. eNOS, a pressure-dependent regulator of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(13):9438–44.
23. Gabelt BT, Kaufman PL, Rasmussen CA. Effect of nitric oxide compounds on monkey ciliary muscle in vitro. *Exp Eye Res.* 2011;93(3):321–7.
24. Andrés-Guerrero V, García-Feijoo J. Nitric oxide-donating compounds for IOP lowering in glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2018;93(6):290–9.
25. Kang JH, Wiggs JL, Rosner BA, Hankinson SE, Abdrabou W, Fan BJ, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and primary open-angle glaucoma: interactions with sex and postmenopausal hormone use. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):971–9.
26. Schmetterer L, Krejcy K, Kastner J, Wolzt M, Gouya G, Findl O, et al. The effect of systemic nitric oxide-synthase inhibition on ocular fundus pulsations in man. *Exp Eye Res.* 1997;64(3):305–12.
27. Haefliger IO, Flammer J, Lüscher TF. Heterogeneity of endothelium-dependent regulation in ophthalmic and ciliary arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34(5):1722–30.
28. Deussen A, Sonntag M, Vogel R. L-arginine-derived nitric oxide: a major determinant of uveal blood flow. *Exp Eye Res.* 1993;57(2):129–34.
29. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun CO, et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(5):2604–9.
30. Overby DR, Stamer WD, Johnson M. The changing paradigm of outflow resistance generation: towards synergistic models of the JCT and inner wall endothelium. *Exp Eye Res.* 2009;88(4):656–70.
31. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Masini E. Ocular haemodynamics and nitric oxide in normal pressure glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2000;78(232):37–8.
32. Polak K, Luksch A, Berisha F, Fuchsjaeger-Mayrl G, Dallinger S, Schmetterer L. Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(4):494–8.
33. Quigley HA, Green WR. The histology of human glaucoma cupping and optic nerve damage: clinicopathologic correlation in 21 eyes. *Ophthalmology.* 1979;86(10):1803–30.
34. Last JA, Pan T, Ding Y, Reilly CM, Keller K, Acott TS, et al. Elastic modulus determination of normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2147–52.
35. Ashpole NE, Overby DR, Ethier CR, Stamer WD. Shear stress-triggered nitric oxide release from Schlemm’s canal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):8067–76.
36. Chang JY, Stamer WD, Bertrand J, Read AT, Marando CM, Ethier CR, Overby DR. Role of nitric oxide in murine conventional outflow physiology. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309(4):C205–14.
37. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(2):216–21.
38. Chuman H, Chuman T, Nao-i N, Sawada A. The effect of L-arginine on intraocular pressure in the human eye. *Curr Eye Res.* 2000;20(6):511–6.
39. Grunwald JE, Iannaccone A, DuPont J. Effect of isosorbide mononitrate on the human optic nerve and choroidal circulations. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(2):162–7.
40. Aliancy J, Stamer WD, Wirosko B. A Review of Nitric Oxide for the Treatment of Glaucomatous Disease. *Ophthalmol Ther.* 2017;6(2):221–32.
41. Zurakowski D, Vorwerk CK, Gorla M, Kanellopoulos AJ, Chaturvedi N, Grosskreutz CL, et al. Nitrate therapy may retard glaucomatous optic neuropathy, perhaps through modulation of glutamate receptors. *Vision Res.* 1998;38(10):1489–94.
42. Krauss AH, Impagnatiello F, Toris CB, Gale DC, Prasanna G, Borghi V, et al. Ocular hypotensive activity of BOL-303259-X, a nitric oxide donating prostaglandin F_{2α} agonist, in preclinical models. *Exp Eye Res.* 2011;93(3):250–5.
43. Araie M, Sforzolini BS, Vittitow J, Weinreb RN. Evaluation of the Effect of Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution, 0.024% in Lowering Intraocular Pressure over 24 h in Healthy Japanese Subjects. *Adv Ther.* 2015;32(11):1128–39.
44. Liu JH, Slight JR, Vittitow JL, Scassellati Sforzolini B, Weinreb RN. Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% Compared With Timolol 0.5% in Lowering Intraocular Pressure Over 24 Hours. *Am J Ophthalmol.* 2016;169:249–57.
45. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, Singh K, Kaufman PL; VOYAGER study group. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(6):738–45.

Autor correspondente:

Alexis G. Matos, M.D, PhD
 Escola Cearense de Oftalmologia
 Av. Oliveira Paiva, 1599 - Cidade dos Funcionários, Fortaleza - CE, CEP: 60821-802
 Fone: +55.85. 3271-2501- Cel: +55.85.99685-2005
 E-mail: alexisgaleno@gmail.com

Instruções aos autores

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

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

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

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

A esta carta devem ser anexados:

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

- Informações sobre eventuais fontes de financiamento da pesquisa;

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

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

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

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

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

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

Artigo de Revisão: Tem como finalidade examinar a bi-

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

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

Relato de Caso: Deve ser informativo e não deve conter detalhes irrelevantes. Só serão aceitos os relatos de casos clínicos de relevada importância, quer pela raridade como entidade nosológica, quer pela não usual forma de apresentação. O consentimento do paciente é obrigatório e sempre que o relato de caso requerer o uso de imagem do participante, deverá ser obtida a autorização do uso de imagem no termo de consentimento ou em documento separado. A apresentação do Relato de caso deve conter: Introdução, Descrição objetiva do caso, Discussão, Resumo, Descritores, Título em inglês, Abstract e Keywords e Referências.

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

Preparo do Manuscrito:

A) Folha de Rosto deverá conter:

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

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

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

- Indicação da Instituição onde o trabalho foi realizado;
- Nome, endereço, fax e e-mail do autor correspondente;
- Fontes de auxílio à pesquisa, se houver;
- Declaração de inexistência de conflitos de interesse.

B) Segunda folha

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

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

C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

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

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

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

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

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

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

Conclusão: Devem ser baseadas nos resultados obtidos.

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

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

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

Artigos de Periódicos:

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

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

Livros:

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

Capítulos de Livro:

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

Dissertações e Teses:

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

Publicações eletrônicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

** É obrigatório para todos autores que desejam publicar os seus artigos na Revista Brasileira de Oftalmologia o envio do Identificador Digital do Orcid. Mais informações sobre o cadastramento e a obtenção do ID Orcid poderá ser encontrado o site - <https://orcid.org>*

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

O número de identificação deverá ser registrado abaixo do resumo.

Os trabalhos poderão ser submetidos pela Internet, pelo site - rbo.emnuvens.com.br

Revista Brasileira de Oftalmologia

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

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

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

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

Título do Manuscrito

Nome dos Autores

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

____/____/____ _____
DATA ASSINATURA DO AUTOR ORCID

____/____/____ _____
DATA ASSINATURA DO AUTOR ORCID