

ARQUIVOS BRASILEIROS DE
Oftalmologia



PUBLICAÇÃO OFICIAL DO CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA
NOVEMBRO/DEZEMBRO 2011

74 06

Cost and effectiveness of
non-penetrating deep sclerectomy

Manifestations and therapeutic
response of scleritis

Demodex folliculorum in
diabetic patients

Ganciclovir gel for adenoviral
keratoconjunctivitis

Quality of life following intracorneal
implants for keratoconus

INDEXADA NAS BASES DE DADOS

MEDLINE | EMBASE | ISI | SciELO

GALILEI™

DUAL SCHEIMPFLUG ANALYZER

Indo além da topografia



Único que combina Placido com Dual Scheimpflug
Diagnóstico de ceratocone anterior e posterior
Paquimetria e Gonioscopia Digital
Densitometria 3D para córnea e cristalino
Análise do poder da córnea para cálculo de LIOs
Análise pré e pós operatória de LIOs Premium

OPTIMUS

O FACOEMULSIFICADOR EXATO

Bomba Peristáltica de Alto Desempenho

Faco Frio

Sistema Anti-Surge

Pedal Multifuncional

Controle Remoto



 **Adapt**

UMA NOVA VISÃO PARA O BRASIL

Rua Pio XI, 832 - Alto da Lapa
CEP 05060-000 - São Paulo - SP - Brasil

São Paulo: Tel.: 11 5099-1900
Demais Localidades: 0800 771 6262

sac@adaptltda.com.br
www.adaptltda.com.br

O QUE É CONFORTO PARA VOCÊ?

CONFORTO ACUVUE® é

“ME SENTIR BEM
COM MINHAS
LENTE DE
CONTATO,
NOS MOMENTOS
EM QUE EU
MAIS PRECISO.”

www.jnjvisioncare.com.br

CONFORTO SUPERIOR 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
**PARA AS DIFERENTES NECESSIDADES
DE SEUS PACIENTES NOS MOMENTOS
EM QUE ELES MAIS PRECISAM.**



Acesse o website exclusivo para Oftalmologistas:

www.jnjvisioncare.com.br

Para mais informações, ligue para 0800 7288281
ou envie e-mail para oftalmologista@conbr.jnj.com



ACUVUE®
LENTES DE CONTATO
Johnson & Johnson

ACUVUE® ADVANCE® com HYDRACLEAR®, ACUVUE® OASYS® com HYDRACLEAR® PLUS, ACUVUE® OASYS® para ASTIGMATISMO e 1-DAY ACUVUE® MOIST® são marcas registradas da Johnson & Johnson Vision Care ©JVC® DEZEMBRO 2011. Todos os direitos reservados.

1: RUSTON, D. Computers, comfort and contact lenses. Optician. 2006; 6072(232): 18-22. 2: GULLON M; MAISSA C. Use of silicone hydrogel material for daily wear. Cont Lens Anterior Eye. Mar 2007; 30(1): 5-10. 3: OSBORN K; VEYS, J. A new silicone hydrogel lens for contact lens-related dryness -Part 1 -Material Properties. Optician. 2005; 6004(229): 39-41. 4: RUSTON D; MEYLER J. A new silicone hydrogel lens. Part 2: subjective clinical performance. Optician 2005; 230: 37-39. 5: YOUNG, G; RILEY, C; CHALMERS, R; HUNT, C. Hydrogel Lens Comfort in Challenging Environments and the Effect of Refitting with Silicone Hydrogel Lenses. Optom Vis Sci. 2007 Apr; 84(4): 302-8. 6: DAVIES, I; VEYS, J. OPTICIAN. Subjective daily wear performance of two silicone hydrogel lenses. Optician. 2005; 6000(229): 34-38. 7: FRENCH, K. The clinical performance of Senofilcon A. Optician. 2008; 6159(236): 32-35. 8: SCHNIDER, C; STEFFEN, R. A next-generation silicone hydrogel lens for daily wear -Part 2 -clinical performance. Optician. 2004; 5958(228): 20-24.

FEMTO LDV™ CrystalLine



Feito sob medida para LASIK e Cirurgias de Córnea



- Sem Pontes Teciduais e Sem Camada Opaca de Bolhas. A combinação de baixa energia (nano Joules) com alta taxa de repetição (Mega Hertz) permite a sobreposição de spots, para cobertura total da área de corte.
- Compacto, móvel e fácil de usar (vai onde o paciente está).
- Totalmente programado via tela de toque (Touch-screen), com software surpreendentemente amigável.
- Vácuo automatizado padrão Amadeus II
- Encaixa-se em qualquer Excimer Laser como um microcerátomo
- Laser sólido de estágio único (não usa gás)
- Fonte de laser e ópticas super estáveis
- Insensível às condições ambientais



SCHWIND AMARIS® 750S

As melhores perspectivas para seus olhos



- Última palavra em Excimer Laser para cirurgia refrativa
- Ajuste automático de fluência
- Alta performance com menor tempo de tratamento:
 - 750Hz com Eye tracker hexa dimensional de 1050 Hz
- Paquimetria On-line permanente
- Cirurgias personalizadas por topografia e por aberrometria
- Cirurgias sem cartão
- Presbiopia



UMA NOVA VISÃO PARA O BRASIL

Rua Pio XI, 832 - Alto da Lapa
CEP 05060-000 - São Paulo - SP - Brasil

São Paulo: Tel: 11 5099-1900
Demais Localidades: 0800 771 6262

sac@adapttda.com.br
www.adapttda.com.br

Ressecamento ocular.
É hora de virar essa página.



Qualidade de visão que se mantém por mais tempo.¹

Maior comodidade durante as atividades diárias.²




Melhor lubrificação com proteção prolongada.^{2,3}

Systane
UL LUBRIFICANTE OFTÁLMICO

Alívio imediato.

Referências bibliográficas: 1. Toriildsen G, The effects of lubricant eye drops on visual function as measured by the Inter-blink interval Visual Acuity Decay test. Clin Ophthal. 2009;3 501-506. Poster presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), May 3-7, 2009; Fort Lauderdale, FL. 2. Data on file. Alcon Laboratories, Inc. 3. Ketelson HA, Davis J, Meadows DL. Characterization of a novel polymeric artificial tear delivery system. Poster A139 presented at: ARVO; April 27, 2008; Fort Lauderdale, FL.



-  Alívio imediato e prolongado do ardor e da secura ocular¹
-  Sem riscos de lesões induzidas pelos conservantes^{2,3}
-  Pode ser usado com lentes de contato¹



CONTRAINDICAÇÕES: o produto está contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: não se conhecem interações medicamentosas.

“LACRIFILM® É UM MEDICAMENTO. SEU USO PODE TRAZER RISCOS. PROCURE O MÉDICO E O FARMACÊUTICO. LEIA A BULA.”

Referências Bibliográficas: 1) Bula de Lacrifilm. 2) Noecker R. Ophthalmic preservatives: considerations for long-term use in patients with dry eye or glaucoma. Rev Ophthalmol 2001; June: 1-10. 3) Chalmers RL. Hydrogen peroxide in anterior segment physiology: a literature review. Optom Vis Sci 1989;66:796-803.7. **LACRIFILM® (carmelose sódica).** **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:** Solução oftálmica estéril - frasco contendo 15 ml. **COMPOSIÇÃO:** Cada ml da solução oftálmica contém carmelose sódica 5 mg. Veículo: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico, perborato de sódio, ácido bórico, água purificada estéril. **INDICAÇÕES:** Para uso como lágrima artificial e como lubrificante nos casos de "olho seco". Para reumidificar e lubrificar as lentes de contato gelatinosas durante o uso. **CONTRAINDICAÇÕES:** O produto está contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula. **POSOLOGIA:** Instilar 1 ou 2 gotas no(s) olho(s) afetado(s) sempre que necessário, ou de acordo com orientação médica. **Reg. MS 1.0497.1289. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Chegou!

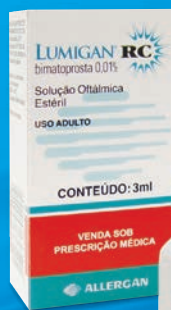
A monoterapia de 1ª escolha'...

Novo!

LUMIGAN® RC
bimatoprost 0,01%
Uma vez ao dia²



A gota que permanece³



Frasco contendo
3mL para
8 semanas
de tratamento
(114 gotas)²

Posologia: uma gota, uma vez
ao dia, no(s) olho(s) afetado(s).

Contraindicações: Este produto é contraindicado para pessoas que apresentam hipersensibilidade (alergia) a bimatoprost ou a outros componentes da fórmula.

Interações medicamentosas: Não são previstas interações entre LUMIGAN® RC e outros medicamentos.

Referências Bibliográficas: 1. EGS Guidelines, III Edition, 2008. 2. LUMIGAN® RC 0,01% - Bula do produto. Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. - 02/2011. 3. Katz LJ, et al. Twelve-Month, Randomized, Controlled Trial of Bimatoprost 0.01%, 0.0125%, and 0.03% in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension. American Journal of Ophthalmology 2009; 149(4):661-671.

LUMIGAN® RC (bimatoprost 0,01%) USO ADULTO. Indicações: LUMIGAN® RC é indicado para o tratamento e prevenção do aumento da pressão dentro dos olhos em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo fechado em pacientes submetidos previamente a iridotomia e hipertensão ocular. **Advertências/Precauções:** tem sido relatadas alterações de pigmentos dos tecidos com a utilização de solução oftálmica de bimatoprost. Os relatos mais frequentes têm sido os escurecimentos da íris, das pálpebras e cílios. Houve relatos de ceratite bacteriana associada com o uso de recipientes de doses múltiplas de produtos oftálmicos de uso tópico. **Gravidez e Lactação:** não foram realizados estudos controlados em gestantes. LUMIGAN® RC apenas deve ser utilizado em gestantes se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto. **Posologia e modo de usar:** você deve aplicar o número de gotas da dose recomendada pelo seu médico em um ou ambos os olhos. A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), uma vez ao dia, (de preferência à noite), com intervalo de aproximadamente 24 horas entre as doses. A dose não deve exceder a uma dose única diária, pois foi demonstrado que administração mais frequente pode diminuir o efeito do medicamento sobre a pressão intra-ocular elevada. **Reações adversas** oculares relatadas mais comumente com LUMIGAN® RC por ordem de frequência foram: Reação muito comum (> 10%): hiperemia conjuntival. A hiperemia conjuntival ocorre geralmente nos primeiros dias de tratamento, sendo transitória. Reação comum (>1% e < 10%): coceira nos olhos, dor ocular, irritação ocular, crescimento e escurecimento dos cílios, escurecimento da pele ao redor dos olhos ente outros. **Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0155 - Farm. Resp.:** Dra. Flávia Regina Pegorer **CRF-SP n° 18.150 VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Para maiores informações, consultar a bula completa do produto.** Fabricado por **ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA:** Av. Guarulhos, 3272 - CEP 07030-000 - Guarulhos/SP - CNPJ n° 43.426.626/0009-24 - Indústria Brasileira - © Marca Registrada.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



www.allergan.com.br

BR/0032/2011 - 14/MAR/2011

ALLERGAN

**Há 10 anos, a Oftalmologia
brasileira mostra sua força.**

**Em que evoluímos
neste período?**



**O que ainda
ameaça a saúde
ocular do povo
brasileiro?**



**IV Fórum Nacional de Saúde Ocular
29 de fevereiro de 2012 - Senado Federal**

Participe!
Mais do que audiência, você é
protagonista nesta história.



Para saber mais, acesse www.cbo.com.br

CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA



PUBLICAÇÃO OFICIAL DO
CONSELHO BRASILEIRO
DE OFTALMOLOGIA

CODEN - AQBOAP

ARQUIVOS BRASILEIROS DE Oftalmologia

PUBLICAÇÃO OFICIAL DO CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA

Publicação ininterrupta desde 1938



ISSN 0004-2749
(Versão impressa)

ISSN 1678-2925
(Versão eletrônica)

Periodicidade: bimestral

Arq Bras Oftalmol. São Paulo, v. 74, n. 6, p. 387-474, nov./dez. 2011

CONSELHO ADMINISTRATIVO

Marco Antônio Rey de Faria
Harley E. A. Bicas
Roberto Lorens Marback
Rubens Belfort Jr.
Wallace Chamon

EDITOR-CHEFE

Wallace Chamon

EDITORES ANTERIORES

Waldemar Belfort Mattos
Rubens Belfort Mattos
Rubens Belfort Jr.
Harley E. A. Bicas

EDITORES ASSOCIADOS

Augusto Paranhos Jr.	Luiz Alberto S. Melo Jr.
Carlos Ramos de Souza Dias	Mário Luiz Ribeiro Monteiro
Eduardo Melani Rocha	Michel Eid Farah
Eduardo Sone Soriano	Norma Allemann
Galton Carvalho Vasconcelos	Paulo Schor
Haroldo Vieira de Moraes Jr.	Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira
José Álvaro Pereira Gomes	Sérgio Felberg
	Suzana Matayoshi

CONSELHO EDITORIAL

NACIONAL

Áisa Haidar Lani (Campo Grande-MS)
Ana Luísa Höfling-Lima (São Paulo-SP)
André Augusto Homsí Jorge (Ribeirão Preto-SP)
André Messias (Ribeirão Preto-SP)
Antonio Augusto Velasco e Cruz (Ribeirão Preto-SP)
Arnaldo Furman Bordon (São Paulo-SP)
Ayrton Roberto B. Ramos (Florianópolis-SC)
Breno Barth (Natal-RN)
Carlos Roberto Neufeld (São Paulo-SP)
Carlos Teixeira Brandt (Recife-PE)
Cristina Muccioli (São Paulo-SP)
Denise de Freitas (São Paulo-SP)
Eduardo Cunha de Souza (São Paulo-SP)
Eduardo Ferrari Marback (Salvador-BA)
Enyr Saran Arcieri (Uberlândia-MG)
Érika Hoyama (Londrina-PR)
Fábio Eizenbaum (São Paulo-SP)
Fábio Henrique C. Casanova (São Paulo-SP)
Fausto Uno (São Paulo-SP)
Flávio Jaime da Rocha (Uberlândia-MG)
Ivan Maynard Tavares (São Paulo-SP)
Jair Giampari Jr. (Cuiabá-MT)
Jayter Silva de Paula (Ribeirão Preto-SP)
João Borges Fortes Filho (Porto Alegre-RS)
João Carlos de Miranda Gonçalves (São Paulo-SP)
João J. Nassaralla Jr. (Goiânia-GO)
João Luiz Lobo Ferreira (Florianópolis-SC)
José Américo Bonatti (São Paulo-SP)
José Augusto Alves Ottaiano (Marília-SP)

José Beniz Neto (Goiânia-GO)
José Paulo Cabral Vasconcellos (Campinas-SP)
Keila Miriam Monteiro de Carvalho (Campinas-SP)
Luís Paves (São Paulo-SP)
Luiz V. Rizzo (São Paulo-SP)
Marcelo Francisco Gaal Vadas (São Paulo-SP)
Marcelo Jordão Lopes da Silva (Ribeirão Preto-SP)
Marcelo Vieira Netto (São Paulo-SP)
Maria Cristina Nishiwaki Dantas (São Paulo-SP)
Maria de Lourdes V. Rodrigues (Ribeirão Preto-SP)
Maria Rosa Bet de Moraes e Silva (Botucatu-SP)
Marinho Jorge Scarpi (São Paulo-SP)
Marlon Moraes Ibrahim (Franca-SP)
Martha Maria Motono Chojniak (São Paulo-SP)
Maurício Maia (Assis-SP)
Mauro Campos (São Paulo-SP)
Mauro Goldchmit (São Paulo-SP)
Mauro Waiswol (São Paulo-SP)
Midori Hentona Osaki (São Paulo-SP)
Milton Ruiz Alves (São Paulo-SP)
Mônica Alves (Campinas-SP)
Mônica Fialho Cronemberger (São Paulo-SP)
Moysés Eduardo Zajdenweber (Rio de Janeiro-RJ)
Newton Kara-José Júnior (São Paulo-SP)
Norma Helen Medina (São Paulo-SP)
Paulo E. Correa Dantas (São Paulo-SP)
Paulo Ricardo de Oliveira (Goiânia-GO)
Procópio Miguel dos Santos (Brasília-DF)
Renato Curi (Rio de Janeiro-RJ)
Roberto L. Marback (Salvador-BA)
Roberto Pedrosa Galvão Fº (Recife-PE)

Roberto Pinto Coelho (Ribeirão Preto-SP)
Rosane da Cruz Ferreira (Porto Alegre-RS)
Rubens Belfort Jr. (São Paulo-SP)
Sérgio Kwitko (Porto Alegre-RS)
Sidney Júlio de Faria e Souza (Ribeirão Preto-SP)
Silvana Artioli Schellini (Botucatu-SP)
Suel Abujamra (São Paulo-SP)
Tomás Fernando S. Mendonça (São Paulo-SP)
Vera Lúcia D. Monte Mascaro (São Paulo-SP)
Walter Yukihiko Takahashi (São Paulo-SP)

INTERNACIONAL

Alan B. Scott (E.U.A.)
Andrew Lee (E.U.A.)
Baruch D. Kuppermann (E.U.A.)
Bradley Straatsma (E.U.A.)
Caren Lowder (E.U.A.)
Cristian Luco (Chile)
Emílio Dodds (Argentina)
Fernando M. M. Falcão-Reis (Portugal)
Fernando Prieto Díaz (Argentina)
James Augsburger (E.U.A.)
José Carlos Cunha Vaz (Portugal)
José C. Pastor Jimeno (Espanha)
Marcelo Teixeira Nicolela (Canadá)
Maria Amélia Ferreira (Portugal)
Maria Estela Arroyo-Illanes (México)
Miguel N. Burnier Jr. (Canadá)
Pilar Gomez de Liaño (Espanha)
Richard L. Abbott (E.U.A.)
Zélia Maria da Silva Corrêa (E.U.A.)

ABO – ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA • PUBLICAÇÃO BIMESTRAL DO CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA (CBO)

Redação: R. Casa do Ator, 1.117 - 2ª andar - Vila Olímpia - São Paulo - SP - CEP 04546-004

Fone: (55 11) 3266-4000 - Fax: (55 11) 3171-0953 - E-mail: abo@cbo.com.br - Home-page: www.scielo.br/abo

ASSINATURAS - BRASIL:

Membros do CBO: Distribuição gratuita.

Não Membros: Assinatura anual: R\$ 500,00
Fascículos avulsos: R\$ 80,00

Foreign: Annual subscription: US\$ 200.00
Single issue: US\$ 40.00

Editor: Wallace Chamon

Gerente Comercial: Mauro Nishi

Secretaria Executiva: Claudete N. Moral
Claudia Moral

Revisão Final: Paulo Mitsuru Imamura

Editoria Técnica: Edna Terezinha Rother
Maria Elisa Rangel Braga

Capa: Ipsis

Publicação: Ipsis Gráfica e Editora S.A.
Divulgação: Conselho Brasileiro de Oftalmologia
 Tiragem: 7.900 exemplares

Capa: Fotografia tirada em lâmpada de fenda, com lente de gonioscopia, mostrando o seio cameralar de um paciente com melanoma de íris. Fotografia: Nikki Brugnoli, CRA, Ophthalmic Photography Manager, Cole Eye Institute, Cleveland Clinic.
Cover: Photograph taken at the slit lamp with gonioscopy lens, showing the anterior chamber angle of a patient with iris melanoma. Photographer: Nikki Brugnoli, CRA, Ophthalmic Photography Manager, Cole Eye Institute, Cleveland Clinic



PUBLICAÇÃO OFICIAL DO
CONSELHO BRASILEIRO
DE OFTALMOLOGIA

ARQUIVOS BRASILEIROS DE Oftalmologia

PUBLICAÇÃO OFICIAL DO CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA



ISSN 0004-2749
(Versão impressa)
ISSN 1678-2925
(Versão eletrônica)

• ABO
Arquivos Brasileiros de Oftalmologia
www.abonet.com.br

Free Medical Journals
www.freemedicaljournals.com

SciELO
Scientific Electronic Library Online
www.scielo.org

• Copernicus
www.copernicusmarketing.com

periodicos.capes.gov.br

SCIRUS
for scientific information only
www.scirus.com

THOMSON REUTERS
• ISI Web of KnowledgeSM

National Library of Medicine
• MEDLINE

SCOPUS

PERIÓDICA

LILACS
Literatura Latino-americana
em Ciências da Saúde

EMBASE.com

latindex

DIRETORIA DO CBO - 2011-2013

Marco Antônio Rey de Faria (Presidente)

Milton Ruiz Alves (Vice-Presidente)

Carlos Heler Ribeiro Diniz (1º Secretário)

Nilo Holzchuh (Secretário Geral)

Mauro Nishi (Tesoureiro)

SOCIEDADES FILIADAS AO CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA E SEUS RESPECTIVOS PRESIDENTES

Centro Brasileiro de Estrabismo	Maria de Lourdes Fleury F. Carvalho Tom Back
Sociedade Brasileira de Administração em Oftalmologia	Mário Ursulino M. Carvalho
Sociedade Brasileira de Catarata e Implantes Intra-Oculares	Leonardo Akaishi
Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica Ocular	Ricardo Mörschbacher
Sociedade Brasileira de Cirurgia Refrativa	Newton Leitão de Andrade
Sociedade Brasileira de Ecografia em Oftalmologia	Norma Allemann
Sociedade Brasileira de Glaucoma	Vital Paulino Costa
Sociedade Brasileira de Laser e Cirurgia em Oftalmologia	Caio Vinicius Saito Regatieri
Sociedade Brasileira de Lentes de Contato, Córnea e Refratometria	César Lipener
Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica	Rosa Maria Graziano
Sociedade Brasileira de Oncologia em Oftalmologia	Priscilla Luppi Ballalai Bordon
Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo	Mario Martins dos Santos Motta
Sociedade Brasileira de Trauma Ocular	Nilva Simeren Bueno Moraes
Sociedade Brasileira de Uveítes	Wilton Feitosa de Araújo
Sociedade Brasileira de Visão Subnormal	Mayumi Sei

Apoio:



Ministério
da Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia





SUMÁRIO | CONTENTS

EDITORIAL | EDITORIAL

- 391** **Uma boa fase para a internacionalização da pesquisa biomédica brasileira**
A great season for internationalization of brazilian medical research
Eduardo M. Rocha

- 392** **A great season for internationalization of brazilian medical research**
Uma boa fase para a internacionalização da pesquisa biomédica brasileira
Eduardo M. Rocha

NOMINATA | LIST OF REVIEWERS

- 393** **Reconhecimento dos revisores durante o ano de 2011**
Recognition of reviewers during the year 2011
Wallace Chamon

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 395** **Avaliação estrutural do polo posterior em pacientes com doença de Behçet**
Structural evaluation of posterior pole in patients with Behçet's disease
Ticiania Paula Resende Corrêa, Tiago Eugênio Faria e Arantes, Verônica Castro Lima, Cristina Muccioli

- 400** **Resources use, costs and effectiveness of non-penetrating deep sclerectomy according to glaucoma stage**
Utilização de recursos, custos e efetividade da esclerectomia profunda não penetrante de acordo com a gravidade do glaucoma
Ricardo Augusto Paletta Guedes, Vanessa Maria Paletta Guedes, Alfredo Chaoubah

- 405** **Comparative study of ophthalmological and serological manifestations and the therapeutic response of patients with isolated scleritis and scleritis associated with systemic diseases**
Estudo comparativo entre as manifestações oftalmológicas, sorológicas e resposta terapêutica de pacientes com esclerite isolada e esclerite associada a doenças sistêmicas
Jacqueline Martins de Sousa, Virgínia Fernandes Moça Trevisani, Rodrigo Pilon Modolo, Luís Alexandre Rassi Gabriel, Luís Antonio Vieira, Denise de Freitas

- 410** **Analysis of the correlation between ophthalmic examination and quality of life outcomes following intracorneal ring segment implantation for keratoconus**
Avaliação dos fatores que influenciam na qualidade de vida de pacientes com ceratocone após implante de anel intraestromal
Juliane de Freitas Santos Paranhos, Augusto Paranhos Jr., Marcos Pereira Ávila, Paulo Schor

- 414** **Aberrações ópticas de alta ordem em pacientes com distonias faciais tratados com toxina botulínica**
Ocular wavefront aberrations in patients with facial dystonia treated with botulinum toxin
Mariann Midori Yabiku, Juliana de Filippi Sartori, Eduardo Pantaleão Sarraff, Tammy Hentona Osaki, Sidarta Keizo Hossaka, Carolina Isolane Pereira, Wilson de Freitas, Midori Hentona Osaki, Angelino Julio Cariello

- 417** **Uso de ganciclovir 0,15% gel para tratamento de ceratoconjuntivite adenoviral**
Ganciclovir 0.15% ophthalmic gel in the treatment of adenovirus keratoconjunctivitis
Simone Tiemi Yabiku, Mariann Midori Yabiku, Kátia Mantovani Bottós, Aline Lutz Araújo, Denise de Freitas, Rubens Belfort Jr.

- 422** **Demodex folliculorum on the eyelash follicle of diabetic patients**
Demodex folliculorum nos cílios de pacientes diabéticos
Letícia Satsiê Fátima de Freitas Yamashita, Angelino Julio Cariello, Nahin Mohamed Ali Geha, Maria Cecilia Zorat Yu, Ana Luisa Hofling-Lima
- 425** **Tratamento das cavidades anoftálmicas secas com transplante de glândulas salivares labiais**
Treatment of dry anophthalmic cavities with labial salivary glands transplantation
Icaro Soares França, Juliana Medrado, Valênio Perez França, Eduardo Jorge Carneiro Soares
- 430** **Achados oculares em pacientes com mucopolissacaridoses**
Ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses
Flávia Silva Villas-Bôas, Dilson José Fernandes Filho, Angelina Xavier Acosta
- 435** **Ceratoplastia lamelar anterior profunda pela técnica da “big-bubble”**
Deep anterior lamellar keratoplasty by big-bubble technique
Patrick Frensel de Moraes Tzelikis, Juliana Dias dos Santos, Rodrigo Castro Garcez, Leonardo Akaishi

RELATOS DE CASOS | CASE REPORTS

- 441** **Canaliculite crônica supurativa - aspectos clínicos e terapêuticos: relato de 3 casos**
Chronic suppurative canaliculitis - clinical and therapeutic aspects: report of 3 cases
Fernanda Marcio, Renato Wendell Damasceno, Fausto da Paz Cazorla, Simone Haber Duellberg Von Faber Bison, José Vital Filho
- 444** **Sebaceous carcinoma of the eyelid - different diagnostic times, different outcomes: case reports**
Carcinoma de glândulas sebáceas palpebral - diferentes momentos de diagnósticos, diferentes resultados cirúrgicos: relatos de casos
Lucas Monferrari Monteiro Vianna, Angelino Julio Cariello, Márcia Serva Lowen, Ana Estela Besteti Ponce Sant'Anna, Ana Luisa Hofling-Lima
- 447** **Fabry disease - importance of screening in cornea verticillata: case report**
Doença de Fabry - importância do rastreamento em córnea verticillata: relato de caso
Fabio Yamasato Yonamine, Tiago Eugênio Faria e Arantes, Cristina Muccioli
- 449** **Subretinal fibrosis in Stargardt's disease: case report**
Fibrose sub-retiniana na doença de Stargardt: relato de caso
Alexandre Achille Grandinetti, Ezequiel Portella, Jayme Arana, Natasha Tatiana Vieira Iskorostenski

ARTIGOS DE REVISÃO | REVIEW ARTICLES

- 452** **Ocular allergy latin american consensus**
Consenso latino americano de alergia ocular
Myrna Serapião dos Santos, Milton Ruiz Alves, Denise de Freitas, Luciene Barbosa de Sousa, Ricardo Wainsztein, Sérgio Kandelman, Maurício Lozano, Francisco Beltrán, Oscar Baça Lozada, Concepción Santacruz, Giovanni Guzzo, Carlos Alberto Zaccarelli Filho, José Álvaro Pereira Gomes

CARTAS AO EDITOR | LETTERS TO THE EDITOR

- 457** **Os caminhos do ABO**
The paths of the ABO
Rubens Belfort Jr.

459 INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES | INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- 463** **ÍNDICE v. 74 - 2011 | INDEX v. 74 - 2011**

Uma boa fase para a internacionalização da pesquisa biomédica brasileira

A great season for internationalization of brazilian medical research

EDUARDO M. ROCHA¹

As notícias do Brasil projetam otimismo para o futuro. Em esportes, negócios, política e também em ciência e tecnologia, o Brasil foi retratado entre os melhores do mundo.

Em ciências da saúde, houve a maior visibilidade jamais registrada em revistas internacionais para o que está acontecendo em nossos hospitais e universidades⁽¹⁻³⁾. Por exemplo, a revista *The Economist* chamou a atenção de pesquisadores do mundo inteiro sobre as oportunidades de formação e emprego na pesquisa biomédica no Brasil⁽⁴⁾.

A participação de pesquisadores e instituições brasileiras em avanços nas ciências está sendo observada quase todas as semanas no noticiário diário nacional e nas principais revistas científicas^(5,6). As agências federais brasileiras de fomento a pesquisa (por exemplo, CAPES e CNPq) estão fazendo grandes esforços, fornecendo subsídios para as nossas instituições e estudantes buscando a internacionalização. Além disso, é um bom momento para trazer de volta os pesquisadores, que se mudaram em décadas anteriores e fizeram carreira nos EUA e na Europa. Da mesma forma, é muito comum agora, ao escolher um palestrante internacional para uma conferência no Brasil, tem entre as melhores opções um cientista brasileiro.

A razão para todos esses eventos favoráveis da ciência brasileira é a estabilidade econômica e sua persistência em bons padrões nos últimos 15 anos. Além disso, o momento econômico delicado para vários países europeus e para os EUA criam a percepção de que o Brasil pode ter um assento entre os líderes científicos mundiais.

No entanto, o cenário é competitivo e o número de cadeiras é limitado. A China, a Índia e outros países também estão fazendo altos investimentos e boas escolhas para um futuro mais confortável e saudável em direção a uma revolução científica e tecnológica na área médica. Além disso, os líderes tradicionais são especialistas em reverter crise. Assim, todos nós sabemos que há muito a fazer para colocar a ciência e tecnologia brasileira entre os 5 melhores do mundo.

As chances nunca foram tão favoráveis ao Brasil e como os nossos leitores podiam observar ao longo de 2011, o ABO participa deste esforço para mostrar ao mundo a melhor pesquisa oftalmológica produzida no Brasil e de publicar informações científicas de qualidade produzidas em qualquer lugar do mundo. Para isso, em 2011 mudamos o sistema de submissão eletrônica, intensificamos a exposição internacional e facilitamos aos autores a apresentação dos seus trabalhos de acordo com as diretrizes de publicação internacional em medicina⁽⁷⁾.

Em consideração aos nossos leitores e autores, queremos estar servindo ciências médicas mais e melhor em 2012.

REFERÊNCIAS

1. Regalado A. Science in Brazil. Brazilian science: riding a gusher. *Science*. 2010;330(6009):1306-12.
2. Brazil's biotech boom. *Nature*. 2010;466(7304):295.
3. Zorzetto R, Razzouk D, Dubugras MT, Gerolin J, Schor N, Guimarães JA, et al. The scientific production in health and biological sciences of the top 20 Brazilian universities. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(12):1513-20.
4. Go south, young scientist. An emerging power in research. *The Economist* [Internet]. 2011 [cited 2011 Dec 23]. Available from: <http://www.economist.com/node/17851421>
5. Dolgin E. In Brazil, basic stem cell research lags behind clinical trials. *Nat Med*. 2011; 17(10):1172.
6. May M. Brazilian drug companies hope to benefit from foreign investment. *Nat Med*. 2011; 17(10):1171.
7. Chamon W, Melo Jr. LA. Impact factor and insertion of the ABO in the world scientific literature [editorial]. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(4):241-2.

Submitted for publication: January 19, 2012
Accepted for publication: January 20, 2012

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: E.M.Rocha, None.

¹ Physician, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP), Brazil.

A great season for internationalization of brazilian medical research

Uma boa fase para a internacionalização da pesquisa biomédica brasileira

EDUARDO M. ROCHA¹

The news from Brazil projects optimism towards the future. Sports, business, politics and also in science and technology, Brazil was pictured among the best of the world.

In health sciences there was the highest visibility ever in international journals for what is going on in our hospitals and universities⁽¹⁻³⁾. For example, *The Economist* journal called the attention of researchers from the whole world about training and job opportunities in biomedical research in Brazil⁽⁴⁾.

The participation of Brazilian researchers and institutions in breakthroughs in sciences is being noticed almost every week in national daily news and major scientific journals^(5,6). Brazilian federal agencies for research (i.e., CAPES and CNPq) are making big efforts, providing grants for our institutions and students focused on internationalization. Also, it is a good moment to bring back those researchers, whom in previous decades moved and build up their carriers in USA or Europe. In the same way, it is more common now, in order to choose an international key speaker for a conference in Brazil, have among the best options one native Brazilian scientist.

The reason for all those favorable events of Brazilian science is the economic stability and its persistency in good standards for the last 15 years. Also, the delicate economic moment for several European countries and USA culminate with the perception that Brazil may have a seat among the leaders.

However, the scenario is competitive and there are limited chairs. China, India and other countries are also making high investments and good choices to a more comfortable and healthier future through a scientific and technological medical revolution. In addition, traditional leaders are experts in revert crisis. Considering that, we all know that there is a lot to do to put Brazilian science and technology among the top 5 of the world.

The odds were never so favorable to Brazil and as our readers could observe along 2011, ABO is taking part of this effort to show worldwide the best ophthalmic research produced in Brazil and to publish good scientific information, wherever in the world it is being produced. To achieve that, in 2011 we have changed the electronic submission system, intensified international networking and made easier to authors to submit their best work and to adhere to international medical publishing guidelines⁽⁷⁾.

In consideration to our readers and authors, we wish to be serving medical sciences more and better in 2012.

REFERENCES

1. Regalado A. Science in Brazil. Brazilian science: riding a gusher. *Science*. 2010;330(6009):1306-12.
2. Brazil's biotech boom. *Nature*. 2010;466(7304):295.
3. Zorzetto R, Razzouk D, Dubugras MT, Gerolin J, Schor N, Guimarães JA, et al. The scientific production in health and biological sciences of the top 20 Brazilian universities. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(12):1513-20.
4. Go south, young scientist. An emerging power in research. *The Economist* [Internet]. 2011 [cited 2011 Dec 23]. Available from: <http://www.economist.com/node/17851421>
5. Dolgin E. In Brazil, basic stem cell research lags behind clinical trials. *Nat Med*. 2011; 17(10):1172.
6. May M. Brazilian drug companies hope to benefit from foreign investment. *Nat Med*. 2011; 17(10):1171.
7. Chamon W, Melo Jr. LA. Impact factor and insertion of the ABO in the world scientific literature [editorial]. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(4):241-2.

Submitted for publication: January 19, 2012
Accepted for publication: January 20, 2012

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: E.M.Rocha, None.

¹ Physician, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP), Brazil.

Reconhecimento dos revisores durante o ano de 2011

Recognition of reviewers during the year 2011

WALLACE CHAMON

A revisão por pares influencia na qualidade do material impresso no ABO. Creio que o trabalho anônimo, gratuito e incansável dos revisores, disponibilizando horas e horas do seu trabalho altamente especializado na revisão e aprimoramento dos manuscritos enviados para publicação, nunca será adequadamente reconhecido. No entanto, ao final de cada ano, o ABO reconhece o seu esforço, publicando seus nomes.

Na estrutura de um periódico científico os revisores "ad hoc" são promovidos a membros do Conselho Editorial após o seu amadurecimento e demonstração do valor das suas avaliações. O ABO está avaliando a renovação do seu Conselho Editorial e pretende promover alguns de seus mais ativos revisores para este Conselho.

Por enquanto, fica aqui o nosso agradecimento aos revisores que colaboraram com os Arquivos Brasileiros de Oftalmologia em 2011!

Muito obrigado,

Wallace Chamon

Peer review influences the quality of printed material in the ABO. I think the anonymous, free and untiring work from the reviewers, providing hours and hours of their time in highly specialized review and improvement of the manuscripts submitted for publication, will never be properly recognized. However, at the end of each year, the ABO recognizes their effort, publishing their names.

In the structure of a scientific journal, "ad hoc" reviewers are promoted to members of the Editorial Board after their maturation and demonstration of the value of their assessments. The ABO is considering the renewal of its Editorial Board and aims to promote some of its most active reviewers for this Board.

For now, here is our thanks to the reviewers who collaborated with the Arquivos Brasileiros de Oftalmologia in 2011!

Thank you,

Wallace Chamon

REVISORES "AD HOC" DURANTE O ANO DE 2011 | REVIEWERS "AD HOC" DURING THE YEAR 2011

Abrahão da Rocha Lucena
Acácio Alves de Souza Lima Filho
Alessandro Dantas Pennella
Ana Estela Besteti Sant'Anna
André Romano
Andréia Peltier Urbano
Belquiz Amaral Nassaralla
Bruno Machado Fontes
Carlos Alexandre de Amorim Garcia Filho
Carlos Eduardo Leite Arieta
Carlos Guillermo Arce Arce
Christiane Rolim de Moura
Cintia Sade de Paiva
Davi Araf
Denise Fornazari Oliveira
Edison J. Geraissate Filho
Edméa Rita Temporini
Eduardo Buchelle Rodrigues
Elcio Hideo Sato
Elisabeth Nogueira Martins
Eric Pinheiro Andrade
Eugênio Santana de Figueirêdo
Fabiano Cade
Fernando Marcondes Penha
Flávia Augusta Attié de Castro
Flavio Hirai
Flávio R. L. Paranhos
Francisco de Assis Cordeiro Barbosa

Francisco Eduardo Lima
Francisco Irochima
Frederico Castelo Moura
Graziela Campanelli Pereira
Hélio Angotti-Neto
Jackson Barreto Jr.
José Vital Filho
Juliana Ferraz Sallum
Kátia Mantovani Bottós
Kimble Matos
Laurentino Biccias
Leonardo Provetti Cunha
Leopoldo Magacho
Lisandro Sakata
Luciene Chaves Fernandes
Luiz Antonio Vieira
Luiz Carlos Molinari Gomes
Luiz Fernando Teixeira
Luiz Guilherme Azevedo Freitas
Luiz Henrique Lima
Manuela Fiorese Benites
Marcelo Hatanaka
Marcelo Palis Ventura
Marcony R. Santhiago
Maria de Lourdes M. Moreira Villas Boas
Maria Emilia Xavier dos Santos Araújo
Maria Teresa B. C. Bonanomi
Mariluze Sardinha

Mario T. Sato
Mauro Nishi
Miguel Hage Amaro
Mônica Alves de Paula
Myrna Serapião dos Santos
Neema Nayeb-Hashemi
Nilva Simeren Bueno Moraes
Pedro Paulo Bonomo
Renato Ambrósio Jr.
Ricardo Evangelista Marrocos de Aragão
Ricardo Mörschbacher
Ricardo Suzuki
Ricardo Themudo Lessa Waetge
Rita Maria Tarcia
Roberto Murad Vessani
Roberto Murillo Limongi de Souza Carvalho
Rui Barroso Schimiti
Samuel Rymer
Sebastião Cronemberger
Sergio H. Teixeira
Sergio Vanetti Burnier
Sung Eun Song Watanabe
Tiago dos Santos Prata
Vera Lúcia D. M. Mascaro
Vera Regina Cardoso Castanheira
Vinícius Coral Ghanem
Virginia Laura Lucas Torres
Wener P. Cella



CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA

Veja como:

Agora você tem duas formas para pagar sua anuidade: usando seu cartão de crédito e parcelando o valor em até quatro vezes, ou em apenas uma parcela, por meio de boleto bancário;

- Para fazer o pagamento, basta acessar o site CBO (www.cbo.com.br) e fazer a sua opção. Se você optar pelo boleto bancário, deverá imprimi-lo a partir do site.



Pague sua anuidade até **05 de abril** e desfrute de mais uma vantagem: **o mesmo valor de 2011!** Confira:

- **R\$ 500,00** - à vista ou em até quatro parcelas de R\$ 125,00 (apenas na opção de pagamento por cartão de crédito);
- Médico formado há menos de cinco anos (2007 em diante), poderá pagar sua anuidade com 50% de desconto: **R\$ 250,00** (pagamento somente à vista, por boleto ou cartão de crédito).

A partir do dia 06, o valor da anuidade passa para:

- **R\$ 540,00** - à vista, por boleto e cartão, ou em até três parcelas no cartão de crédito;
- **R\$ 270,00** - para médicos formados há menos de 05 (cinco) anos (2007 em diante).
Pagamento somente à vista.

Importante:

Em 2012 o Associado poderá direcionar uma parte de sua anuidade CBO (R\$ 50,00)* para uma sociedade estadual de oftalmologia ou para a Federação das Cooperativas Estaduais de Serviços Administrativos em Oftalmologia – FeCOESO. Essa é uma forma transparente do CBO direcionar parte de sua anuidade para ajudar à entidade que você escolher!

Se você tiver alguma dúvida, ligue para o CBO **(11) 3266-4000** ou envie um email para financeiro@cbo.com.br.

**Os associados beneficiados com o desconto de 50% não poderão realizar este repasse.*

Pagar sua anuidade CBO 2012 ficou mais fácil e prático!

Avaliação estrutural do polo posterior em pacientes com doença de Behçet

Structural evaluation of posterior pole in patients with Behçet's disease

TICIANA PAULA RESENDE CORRÊA¹, TIAGO EUGÊNIO FARIA E ARANTES², VERÔNICA CASTRO LIMA², CRISTINA MUCCIOLI²

RESUMO

Objetivo: Avaliar achados demográficos, de exame ocular, alterações vasculares e estruturais por meio de angiografias com fluoresceína e indocianina verde e de tomografia de coerência óptica em retina e coróide em pacientes com doença de Behçet com controle clínico.

Método: Revisão de prontuários de 16 pacientes com doença de Behçet em fase inativa da doença. Foram submetidos a exame oftalmológico, angiografias com fluoresceína e indocianina e tomografia de coerência óptica e divididos em dois grupos de acordo com o tempo de doença.

Resultados: Avaliou-se 13 pacientes do sexo feminino e 3 do sexo masculino. Os principais achados de exame ocular foram estreitamento vascular, catarata, atrofia do disco óptico e membrana epirretiniana macular. Sessenta e dois e meio por cento dos pacientes estavam com acuidade visual igual ou melhor que 0,1. Os principais achados na angiografia com fluoresceína foram vazamento capilar e impregnação da parede vascular, na angiografia com indocianina verde foram lesões hipofluorescentes bem definidas e na tomografia de coerência óptica foram membrana epirretiniana e atrofia retiniana. Analisando a acuidade visual, não se encontrou diferença estatística entre os parâmetros de sexo, tempo de doença, presença de edema retiniano na tomografia de coerência óptica ou na angiografia com fluoresceína. O aumento da espessura macular não se correlacionou positivamente com a idade, tempo de doença ou com a acuidade visual. O encontro de afinamento vascular na angiografia com fluoresceína correlacionou-se com maior duração da doença ($p=0,033$). Os demais achados dos exames não se correlacionaram com o tempo de doença.

Conclusão: Os exames de angiografias com fluoresceína e indocianina verde e tomografia de coerência óptica fornecem dados importantes do acometimento do polo posterior na doença de Behçet. Apesar do aparente controle clínico, esses exames podem evidenciar atividade inflamatória persistente, a qual ocasiona progressão da perda visual e significativo número de pacientes com cegueira legal.

Descritores: Síndrome de Behçet/diagnóstico; Uveíte; Coróide/irrigação sanguínea; Retina/irrigação sanguínea; Angiofluoresceinografia; Verde de indocianina/uso diagnóstico; Tomografia de coerência óptica

ABSTRACT

Purpose: To evaluate demographic findings, ocular manifestations, vascular and morphological changes by fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography of retina and choroid in cases of ocular Behçet's disease.

Methods: Medical records were reviewed to obtain data from 16 patients with Behçet's disease who were in inactive phase. All patients underwent ophthalmic examination, simultaneous fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography. They were also divided into two groups according to disease duration.

Results: Thirteen females and three males were evaluated. The main findings of ocular exams were narrowing of vessels, cataract, atrophy of the optic disc and macular epiretinal membrane. 62.5% had visual acuity equal to or better than 0.1. The main findings of fluorescein angiography were capillary leak and impregnation of the vascular wall. The most important findings of indocyanine green angiography were hypofluorescent well defined lesions. The main findings of optical coherence tomography were macular epiretinal membrane and retinal atrophy. Analyzing the visual acuity, no statistical correlation was found between gender, disease duration or presence of retinal edema in fluorescein angiography or optical coherence tomography. The increase in macular thickness was not correlated positively with patient age, disease duration or with the visual acuity. Vascular narrowing seen on fluorescein angiography was correlated with longer duration of illness ($p=0.033$). The remaining test findings were not correlated with disease duration.

Conclusion: Fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography are valuable tools to assess the posterior pole in Behçet's disease. Despite the apparent clinical control, these tests may show persistent inflammatory activity, which causes progression of visual loss and a significant number of patients with legal blindness.

Keywords: Behçet syndrome/diagnosis; Uveitis; Choroid/blood supply; Retina/blood supply; Fluorescein angiography; Indocyanine green/diagnostic use; Tomography, optical coherence

INTRODUÇÃO

A doença de Behçet (DB), descrita em 1937 pelo dermatologista turco Hulusi Behçet, é uma desordem crônica multissistêmica com inflamação recorrente de etiologia desconhecida, provavelmente mediada por imunocomplexos⁽¹⁾ e de predisposição genética devido à associação com o grupo de HLA B 51. Apresenta maior prevalência em países do Mediterrâneo e Japão.

A doença é diagnosticada pela presença de úlceras orais recorrentes acrescidas de pelo menos dois dos seguintes sinais: úlceras

genitais, alteração ocular como uveíte recorrente, alterações de pele ou teste de patergia positivo⁽²⁾. O estudo histopatológico demonstra vasculite obliterativa e necrosante de artérias e veias⁽³⁾.

O envolvimento ocular está presente em 70 a 90% dos pacientes. Afeta ambos os polos anterior e posterior, caracterizado por uveíte anterior com hipópio, vasculite oclusiva retiniana, vitreíte, hemorragia, edema macular, infiltrados e exsudatos algodonosos, neovasos de retina e de nervo óptico, isquemia retiniana e macular. O descolamento de retina tracional e as atrofia retiniana e de

Submitted for publication: June 10, 2011
Accepted for publication: October 26, 2011

Study carried out at Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) - Brazil

¹ Physician, Setor de Uveítes, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) - Brazil.

² Physician, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) - Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: T.P.R.Corrêa, None; T.E.Faria e Arantes, None; V.C.Lima, None; C.Muccioli, None.

Correspondence address: Ticiania Paula Resende Corrêa. Avenida João Naves de Ávila, 888 - Apto. 401 - Uberlândia (MG) - 38400-042 - Brazil - E-mail: tici_p@yahoo.com.br

Número do Projeto e Instituição responsável pelo parecer do Comitê de Ética em Pesquisa: Nº 1661/10

nervo óptico são alterações avançadas da doença. Atinge o polo posterior em 50 a 93% dos casos. A atividade inflamatória persistente leva à perda visual, determinando cegueira em cerca de 1/3 dos pacientes⁽⁴⁻⁶⁾.

Como métodos de diagnóstico e seguimento da doença em polo posterior, temos o estudo da vasculatura através da angiografia com fluoresceína (AF) e indocianina verde (ICV), e a análise estrutural das camadas retinianas por meio da tomografia de coerência óptica (OCT).

A angiografia com fluoresceína estuda os vasos retinianos e seus capilares, fornecendo informações já validadas para a investigação e acompanhamento das alterações oculares por vasculite⁽⁷⁾. Detecta também edema macular, oclusões e neovasos de retina e alterações no disco óptico. Porém não fornece informações detalhadas sobre a circulação da coroide. Para isso tem-se a angiografia com indocianina verde, que avalia o envolvimento inflamatório dos vasos corioidianos^(8,9). Ambas são complementares, sendo utilizadas simultaneamente para melhor estudo das alterações inflamatórias e sequelares dessa doença⁽⁹⁻¹¹⁾, com desvantagem de serem exames invasivos.

As alterações estruturais causadas pela doença são detectadas pela OCT, que utiliza técnica não invasiva para fornecer imagens de cortes in vivo das camadas retinianas com alta resolução. Tem como desvantagens a necessidade de clareza de meios, análise restrita ao polo posterior e profundidade de penetração limitada.

O objetivo do estudo é demonstrar achados demográficos, de exame físico, alterações vasculares e estruturais de AF, ICV e OCT em retina e coroide na DB em pacientes controlados clinicamente.

MÉTODOS

Vinte e sete olhos de 16 pacientes com diagnóstico de DB clinicamente inativa foram incluídos no estudo. Todos preencheram os critérios de diagnóstico do International Study Group for Behçet Disease⁽²⁾.

Foram revisados prontuários para levantamento dos seguintes dados: idade, sexo, tempo de doença, manifestações extraoculares, bilateralidade e medicações em uso. Submeteram-se no momento de inclusão no estudo a medida da acuidade visual (AV) com uso da tabela do ETDRS, exame biomicroscópico em lâmpada de fenda, tonometria com tonômetro de Goldmann e exame de oftalmoscopia indireta. Os pacientes ainda foram divididos em dois grupos para análise da influência do tempo de doença nas variáveis estudadas: menos de 10 anos de doença (8 pacientes, 13 olhos) e mais de 10 anos de doença (8 pacientes, 14 olhos).

Definimos como fase inativa da doença o quadro clínico com aparente ausência de inflamação anterior e posterior: ausência de reação de câmara anterior ou precipitados ceráticos recentes, hipópio, retinite, vasculite, vitreíte, papilite, edema macular, etc.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Informado.

As angiografias e a OCT foram realizadas na mesma sessão em todos os pacientes no período de dezembro de 2009 a dezembro de 2010. Foram excluídos do estudo 5 olhos de 5 pacientes devido à qualidade insatisfatória dos exames por opacidade de meios.

Utilizando o aparelho HRA (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Alemanha) as angiografias foram feitas com fluoresceína e indocianina. Inicialmente, foram injetados 5 ml de fluoresceína sódica a 10% na veia cubital, com documentação por fotos nas fases inicial (2 minutos), intermediária (4 a 7 minutos) e tardia (10 minutos). Imediatamente após a AF, foram injetadas 25 mg de indocianina verde diluída, sendo documentadas as fases inicial (0 a 3 minutos), intermediária (8 a 12 minutos) e tardia (>35 minutos).

A OCT foi realizada em sequência usando o aparelho OCT Spectralis (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Alemanha) com avaliação da região macular com múltiplos cortes e mapa de espessura macular.

Os exames foram revisados e analisados por duas médicas, que ignoravam a acuidade visual dos pacientes e qualquer outro dado relevante.

Utilizou-se a estatística descritiva para a caracterização da amostra. As variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão e as variáveis categóricas foram expressas por frequência absoluta (n) e relativa (%).

A distribuição dos dados foi analisada por meio do teste de normalidade de Lilliefors. As comparações entre médias de duas amostras foram feitas utilizando-se teste t de Student. As análises de correlação foram realizadas utilizando o coeficiente de Spearman. Foi utilizado o teste do Qui-quadrado para correlação das variáveis qualitativas. Quando a frequência esperada era menor do que 5, a significância estatística foi avaliada utilizando-se o método de Monte Carlo com 10.000 simulações.

Todos os testes foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

A análise estatística foi realizada usando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS para Windows, versão 17.0; Chicago; IL)⁽¹²⁾.

RESULTADOS

Analisou-se dados de prontuário e exames de 27 olhos de 16 pacientes. Treze pacientes eram do sexo feminino e 3 do sexo masculino. A média de idade foi de 38,75 anos (27 a 64 anos), de duração da doença no momento dos exames foi de 14 anos (3 a 30 anos) e de idade de início de sintomas foi de 24,75 anos (14 a 32 anos). Cem por cento dos pacientes apresentaram úlceras orais, 62,5% úlceras genitais, 56,3% manifestações dermatológicas e 50% artrite desde o início da doença. Três pacientes estavam sem medicação sistêmica, 37,5% usavam prednisona, 31% azatioprina e 31% ciclosporina. Sessenta e dois e meio por cento apresentavam no momento do exame AV igual ou melhor que 0,1, com média de AV de 0,34 (1 a vultos). Os dados de exame físico estão descritos na tabela 1.

Não houve diferença estatística entre os dois sexos quanto aos achados demográficos ou de exame físico.

Os achados nos exames de AF e ICV e OCT estão resumidos nas tabelas 2, 3 e 4.

Correlacionando a presença de lesões concomitantemente encontradas na AF e na ICV, verificou-se que:

- 29,6% dos olhos apresentavam lesões hipofluorescentes na ICV ausentes na AF;
- 7,4% apresentavam lesões hipofluorescentes na AF ausentes na ICV;
- 22,2% apresentavam lesões hipofluorescentes concomitantes na ICV e AF;

Tabela 1. Características do exame oftalmológico

Achados	Prevalência (%)
Estreitamento vascular	70,4%
Catarata	40,7%
Atrofia do disco optico	37,0%
Membrana epirretiniana	37,0%
Pseudofácico	18,5%
Cicatriz retinite	14,8%
Pseudoretinose	12,5%
Glaucoma	11,1%
Buraco macular	6,3%
Vasculite	6,3%
Bolha filtrante	6,3%
Edema macular	0%
Neovasos	0%

Tabela 2. Achados da angiografia com fluoresceína

Achados	Prevalência (%)
Vazamento capilar	52,0%
Impregnação parede vascular	33,0%
Extravasamento vascular	22,0%
Estravasamento peridiscal	22,0%
Isquemia macular	18,5%
Vazamento perifoveal	15,0%
Cicatriz coriorretinite	7,4%
Neovasos papila/retina	0%
Remodelamento vascular	0%
Descolamento epitélio pigmentar	0%
Dobras coroide	0%

Tabela 3. Achados da angiografia com indocianina verde

Achados	Prevalência (%)
Lesão hipofluorescente bem definida	55,6%
Lesão hiperfluorescente	18,5%
Lesão hipofluorescente pouco definida	0%
Vazamento veias	0%
Vazamento coriocapilar	0%
Preenchimento irregular	0%

Tabela 4. Achados da tomografia de coerência óptica

Achados	Prevalência (%)
Membrana epirretiniana	37,0%
Atrofia retina	33,0%
Líquido intrarretiniano	14,8%
Destrução camadas externas	14,8%
Descolamento vítreo posterior	3,7%
Buraco macular	3,7%
Pucker macular	0%
Vitrosquise	0%
Tração vítrea	0%

- 3,7% apresentavam lesões hiperfluorescentes na ICV ausentes na AF;
- 40,7% apresentavam lesões hiperfluorescentes na AF ausentes na ICV;
- 26% apresentavam lesões hiperfluorescentes concomitantes na ICV e AF.

Ao analisar o edema macular, 4 olhos tinham vazamento perifoveal na AF e 4 olhos tinham líquido intrarretiniano na OCT. O edema foi encontrado simultaneamente nos dois exames (AF e OCT) em 3 olhos (75%), somente na AF em 1 olho e somente na OCT em 1 olho. Vinte e três olhos (85,2%) não tinham edema em nenhum dos dois exames.

Analisando a AV dos pacientes, não houve diferença estatística entre os parâmetros de sexo, tempo de doença (<10 anos e >10 anos), presença de edema retiniano na OCT ou na AF.

O aumento da espessura macular não se correlacionou positivamente com a idade dos pacientes, tempo de doença ou com a AV.

Em relação ao tempo de doença, não foi encontrada diferença estatística quanto aos achados de exame físico, OCT, ICV e quanto à concordância de achados de lesões hiperfluorescentes e hipofluorescentes na AF e ICV. Quanto aos achados de AF, o encontro de afinamento vascular correlacionou-se com maior duração da doença

($p=0,033$). Os demais achados de AF não se correlacionaram com o tempo de doença.

DISCUSSÃO

A DB é uma doença crônica com comprometimento ocular na maioria dos pacientes⁽¹³⁾. É caracterizada por uveíte difusa e episódios de vasculite oclusiva que causam alterações irreversíveis isquêmicas da retina neurosensorial e baixa acuidade visual (BAV). A progressão da doença, devido ataques de recorrência da doença e mesmo durante seu aparente controle, leva à cegueira legal em grande parte dos pacientes após anos de doença⁽¹⁴⁾. Em nosso estudo encontramos, após em média 14 anos de doença, 38,5% dos olhos com níveis de AV menor que 0,1. Outros pesquisadores encontraram valores de AV <0,1 em 20,4 a 30,9% dos pacientes avaliados^(4-6,15).

A doença tem início na segunda a quarta décadas de vida, podendo variar desde o primeiro ano de vida até a idade avançada. Nesse estudo temos o início da DB com 24,75 anos (em média), variando de 14 a 34 anos.

A predileção pelo sexo masculino varia com a região em estudo^(4-6,14,16-19). Nesse estudo, encontrou-se predileção pelo sexo feminino (81,3%), descrita também em outros estudos⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Verifica-se pior prognóstico para sexo masculino^(4,15), relacionado ao maior índice de panuveíte em homens⁽⁵⁾. No presente estudo não houve diferença estatística entre a AV ou manifestações de exame físico entre os dois sexos. Resultado similar foi encontrado em estudo espanhol, que também não encontrou diferença entre os sexos nos parâmetros avaliados⁽¹⁸⁾.

A doença não tem teste laboratorial patognomônico. O diagnóstico é baseado em achados clínicos, agrupados em critérios pelo International Study Group⁽²⁾. As manifestações mais frequentes em nosso estudo foram as úlceras orais e genitais, o que também foi verificado por outros autores^(19,21). Avaliando 49 pacientes brasileiros no período de fevereiro de 1974 a junho de 1990, os autores encontraram aftas orais em 98%, úlceras genitais em 55,1%, lesões dermatológicas em 51% e lesões articulares em 44,9%⁽²²⁾. Geralmente a doença ocular é bilateral, característica também confirmada no presente estudo.

As principais complicações da doença que acarretam perda da AV descritas na literatura são catarata, neuropatia óptica glaucomatosa e isquêmica⁽²³⁾, oclusões vasculares e alterações retinianas como edema e atrofia^(8,24). No presente estudo verificou-se também como complicações mais frequentes da doença crônica o estreitamento vascular oclusivo, catarata, neuropatias ópticas e membrana epirretiniana. Não se encontrou diferença estatística entre os achados de exame físico em pacientes com menos de 10 anos ou mais de 10 anos de doença.

A retina é o sítio primário da doença, sendo a coriocapilar também afetada. O estudo da vasculatura retiniana e coroideana e a análise morfológica da retina fornecem dados que corroboram o diagnóstico clínico, auxiliam na detecção de alterações isquêmicas da retina e monitoram o tratamento.

A angiofluoresceinografia é utilizada desde 1960 para identificar alterações vasculares em uveítes. A fluoresceína é ideal para delimitar a rede capilar retiniana⁽¹¹⁾, porém não evidencia bem lesões coroideanas.

Nesse estudo verificou-se como principais características da AF o vazamento capilar, impregnação da parede vascular, extravasamento vascular - principalmente venoso - extravasamento peridiscal e isquemia macular. Houve correlação significativa entre tempo de doença e estreitamento vascular visível na AF ($p=0,003$), demonstrando o aumento da incidência e extensão da vasculite oclusiva durante a evolução da doença. Nas demais alterações detectadas na AF não foi encontrada diferença estatística quanto ao tempo de doença (<10 anos e >10 anos).

Alguns autores demonstraram extravasamento vascular em 50,9%, vazamento perifoveal em 16,1% e peridiscal em 3,6% dos olhos estudados⁽¹⁰⁾. Um estudo que avaliou olhos com a doença em fase ativa encontrou extravasamento vascular em 73,5%, peridiscal em 89,8%, vazamento perifoveal em 63,3% e isquemia macular em 6,1% dos olhos avaliados⁽¹¹⁾. Pacientes chineses apresentaram extravasamento vascular em 76,4% e capilarite em 97,9% dos olhos estudados⁽¹⁵⁾.

O uso da ICV é justificado pelo achado de alterações coroideas em casos de fundoscopia e AF normais. Histopatologicamente há infiltração leucocitária e deposição de imunocomplexos nos vasos da coróide em pacientes com DB⁽²⁵⁾.

Nesse estudo detectou-se placas hipofluorescentes bem definidas em 55,6% dos olhos e hiperfluorescentes em 18,5% dos casos. Não se encontrou diferença estatística entre os achados da ICV e tempo de doença, também não encontrada em outro trabalho com pacientes com doença inativa⁽⁹⁾. Avaliando pacientes com doença ativa e inativa, os autores descreveram lesões hipofluorescentes em 35% e hiperfluorescentes em 66% dos olhos estudados⁽⁸⁾.

Houve concordância dos achados de lesões hipofluorescentes na AF e ICV em 22,2% dos casos e hiperfluorescentes em 26%. A ICV identificou mais lesões hipofluorescentes que a AF (29,6%) e a AF mais lesões hiperfluorescentes (40,7%).

Autores italianos demonstraram lesões vistas apenas na ICV (e não detectadas na AF) em 19,23% dos olhos e lesões detectadas apenas na AF em 11,54% dos olhos⁽⁹⁾. Pesquisadores turcos concluíram que 76,8% das lesões hiperfluorescentes e hipofluorescentes na ICV não foram vistas na AF⁽¹⁰⁾. Um outro estudo encontrou 16,3% dos olhos com lesões em AF não vistas na ICV e somente 2% dos olhos com lesões visíveis apenas na ICV⁽¹¹⁾.

A evolução do dano isquêmico retiniano provoca alterações morfológicas na retina neurossensorial. Essas alterações são avaliadas com uso da OCT, técnica tão eficaz quanto a AF para avaliar o líquido intrarretiniano, sendo superior em demonstrar a distribuição desse fluido e alterações estruturais das diferentes camadas retinianas - parâmetros considerados como índices de prognóstico e de resposta terapêutica⁽²⁶⁻²⁸⁾. Mostra também detalhes reproduzíveis da arquitetura macular e avaliação quantitativa da espessura macular. Como principais causas de BAV tem-se o líquido intrarretiniano e a atrofia isquêmica macular, com consequente aumento e diminuição da espessura vista na OCT, respectivamente.

Nesse estudo os principais achados de OCT foram a membrana epirretiniana e a atrofia retiniana, por se tratarem de pacientes crônicos e controlados clinicamente, apresentando líquido intrarretiniano em apenas 14,8% dos casos.

A espessura macular não se correlacionou positivamente com a idade, tempo de doença ou com a AV. Markomichelakis et al.⁽²⁹⁾, fazem uma revisão de vários artigos que mostram diversos níveis de correlação, fracos e fortes, entre AV e espessura macular. Autores italianos também não encontraram correlação entre espessura macular na OCT e AV⁽²⁰⁾. Pesquisadores japoneses correlacionaram a espessura macular com o tempo de doença porém não com a AV ou com a sensibilidade perimétrica da fóvea⁽³⁰⁾. Uma explicação para essa discrepância entre espessura e AV é a existência de dois tipos de pacientes com DB ocular: um tipo com hipermeabilidade macular associada a vasculite difusa retiniana e aumento de espessura macular; e outro tipo com vasculite oclusiva, atrofia e diminuição da espessura macular. Portanto é infrequente a correlação linear entre espessura macular e AV pois ambos os tipos podem apresentar BAV. Pode-se porém correlacionar fases iniciais da doença com aumento e fases finais com diminuição da espessura macular.

O edema retiniano foi avaliado satisfatoriamente pelos exames de AF e OCT, mostrando índice de concordância em 75% dos casos com edema confirmado.

Nesse estudo não se encontrou correlação significativa entre AV e presença de edema retiniano na AF ou OCT. De acordo com outro

trabalho há correlação entre edema macular cistóide e AV, o mesmo não ocorrendo com edema macular difuso⁽²⁶⁾.

Não se encontrou correlação estatística entre tempo de doença e as variáveis analisadas na OCT.

CONCLUSÃO

A DB apresenta importante morbidade ocular, com índices significativos de pacientes com visão subnormal ou cegueira legal na sua evolução. Os exames de AF, ICV e OCT fornecem dados importantes do polo posterior para o acompanhamento, terapêutica e prognóstico da doença. Pacientes com aparente controle clínico podem apresentar ainda alterações inflamatórias que, se persistentes, determinam progressão da BAV.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Ariadne Stavare Leal, tecnóloga da UNIFESP, que gentilmente realizou os exames de angiografias e tomografias de coerência óptica de nosso estudo.

REFERÊNCIAS

- Ehrlich GE. Vasculitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:81-8
- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
- Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behçet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum Pathol*. 1991;22(1):45-51.
- Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373-80.
- Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1579-82.
- Khairallah M, Attia S, Yahia SB, Jenzeri S, Ghrissi R, Jelliti B, et al. Pattern of uveitis in Behçet's disease in a referral center in Tunisia, North Africa. *Int Ophthalmol*. 2009;29(3):135-41.
- Ueno H, Takabatake M, Matsuo N. Fluorescein fundus angiography in Behçet's disease: studies on fluorangiographic findings in four types of the disease. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1975;29:45-50.
- Matsuo T, Sato Y, Shiraga F, Shiragami C, Tsuchida Y. Choroidal abnormalities in Behçet disease observed by simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*. 1999;106(2):295-300.
- Bozzoni-Pantaleoni F, Gharbiya M, Pirraglia MP, Accorinti M, Pivetti-Pezzi P. Indocyanine green angiographic findings in Behçet disease. *Retina*. 2001;21(3):230-6.
- Atmaca LS, Sonmez PA. Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(12):1466-8.
- Gedik S, Akova Y, Yilmaz G, Bozbeyoglu S. Indocyanine green and fundus fluorescein angiographic findings in patients with active ocular Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13(1):51-8.
- Steel RG, Torrie JH. Principles and procedures of statistics. New York: McGraw-Hill; 1980. p.633.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341(17):1284-91.
- Ozdamar PC, Ortac S, Taskintuna I, Firat E. Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12(5):424-31.
- Yang P, Fang W, Meng Q, Ren Y, Xing L, Kijlstra A. Clinical features of chinese patients with Behçet's disease. *Ophthalmology*. 2008;115(2):312-8.e4.
- Klaeger AJ, Tran VT, Hiroz CA, Morisod L, Herbort CP. Use of ultrasound biomicroscopy, indocyanine green angiography and HLA-B51 testing as adjunct methods in the appraisal of Behçet's uveitis. *Int Ophthalmol*. 2004;25(1):57-63.
- Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis CC, Pleyer U, et al. Ocular involvement in Adamantiades-Behçet's disease in Berlin, Germany. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(5):661-6.
- Sáenz-Francés F, Elías-de-Tejada M, Martínez-de-la-Casa JM, Calvo-González C, Fernández-Vidal A, Méndez-Hernández C, et al. Ocular inflammatory signs observed in a cohort of Spanish patients with Behçet disease and ocular inflammation. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(4):563-6.
- Rohatgi J, Singal A. Ocular manifestations of Behçet's disease in Indian patients. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51(4):309-13.
- Iaccarino G, Cennamo G, Forte R, Cennamo G. Evaluation of posterior pole with echography and optical coherence tomography in patients with Behçet's disease. *Ophthalmologica*. 2009;223(4):250-5.
- Deuter CM, Kötter I, Wallace GR, Murray PI, Stübiger N, Zierhut M. Behçet's disease: ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(1):111-36.
- Barra C, Belfort Júnior R, Abreu MT, Kim MK, Martins MC, Petrelli AM. Behçet's disease in Brazil - a review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. *Jpn J Ophthalmol*. 1991;35(3):339-46.

23. Frigui M, Kechaou M, Jemal M, Ben Zina Z, Feki J, Bahloul Z. [Optic neuropathy in Behçet's disease: a series of 18 patients]. *Rev Med Interne*. 2009;30(6):486-91. French.
24. Sungur G, Hazirolan D, Hekimoglu E, Kasim R, Duman S. Late-onset Behçet's disease: demographic, clinical, and ocular features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(9):1325-30.
25. George RK, Chan CC, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Ocular immunopathology of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol*. 1997;42(2):157-62.
26. Tran TH, de Smet MD, Bodaghi B, Fardeau C, Cassoux N, Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(7):922-7.
27. Unoki N, Nishijima K, Kita M, Hayashi R, Yoshimura N. Structural changes of fovea during remission of Behçet's disease as imaged by spectral domain optical coherence tomography. *Eye (Lond)*. 2010;24(6):969-75.
28. Sivaprasad S, Ikeji F, Xing W, Lightman S. Tomographic assessment of therapeutic response to uveitic macular oedema. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007;35(8):719-23.
29. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, Peponis V, Patelis A, Theodossiadis P, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111(5):946-53. Comment in: *Ophthalmology*. 2005;112(2):360; authorreply 360-1.
30. Takeuchi M, Iwasaki T, Kezuka T, Usui Y, Okunuki Y, Sakai J, et al. Functional and morphological changes in the eyes of Behçet's patients with uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(2):257-62.

35º Simpósio Internacional Moacyr Álvaro - SIMASP

08 a 10 de março de 2012

Maksoud Plaza Hotel
São Paulo - SP

Informações:

Meeting Eventos
Tels.: (11) 3849-8263/3849-0379
Site: <http://www.oftalmo.epm.br/simasp2012>

Resources use, costs and effectiveness of non-penetrating deep sclerectomy according to glaucoma stage

Utilização de recursos, custos e efetividade da esclerectomia profunda não penetrante de acordo com a gravidade do glaucoma

RICARDO AUGUSTO PALETTA GUEDES¹, VANESSA MARIA PALETTA GUEDES¹, ALFREDO CHAUBAH²

ABSTRACT

Purpose: To assess the resources use, costs and effectiveness of non-penetrating deep sclerectomy (NPDS).

Methods: A retrospective cohort of NPDS patients was analyzed. Eyes were stratified according to glaucoma severity into 3 groups: 1 (early), 2 (moderate) and 3 (severe). NPDS associated resources were based on the frequency of the following variables: surgical procedure (NPDS), intraoperative mitomycin C (MMC); 5-fluorouracil needling (5-FU); Nd:YAG laser goniopuncture; new filtering surgery and medications needed postoperatively. Costs were based on the value and prices of the Brazilian Public Health System and follow-up period was 5 years. Success rate: percentage of patients achieving an end-point intraocular pressure <18 mmHg (and least 20% reduction) without any medications.

Results: Percentage of patients using resources in groups 1, 2 and 3 was, respectively: 92.1%, 88.5% and 93.0% for MMC; 10.5%, 11.5% and 13.3% for 5-FU; 18.4%, 19.7% and 21.9% for goniopuncture and 13.2%, 24.6% and 27.3% for a new surgery. Mean number of glaucoma medications per patient at the end of follow-up was 0.42 in group 1 and 0.48 and 0.73 in groups 2 and 3, respectively. Mean NPDS direct cost was US\$305.25, US\$361.37 and US\$390.09 in early, moderate and severe glaucoma, respectively. No differences were found in effectiveness according to glaucoma severity.

Conclusion: There is a trend in the use of resources and costs in NPDS. The more advanced the glaucoma, the higher the need for resources and the higher the associated costs. NPDS effectiveness did not differ among different glaucoma stages.

Keywords: Glaucoma; Primary open-angle glaucoma; Filtering surgery; Costs; Health care costs

RESUMO

Objetivo: Avaliar a utilização de recursos, os custos e a efetividade da esclerectomia profunda não penetrante (EPNP).

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo consecutivo de olhos operados de glaucoma pela técnica de EPNP. Os olhos foram divididos em três grupos de acordo com a gravidade do glaucoma: 1 (inicial), 2 (moderado) e 3 (avançado). Os recursos considerados foram baseados nas seguintes variáveis: procedimento cirúrgico (EPNP), uso de mitomicina C (MMC) intraoperatória, agulhamento com 5-fluoruracil (5-FU), gonio-puntura com Nd:YAG laser, nova cirurgia filtrante e medicações necessárias no pós-operatório. O cálculo dos custos foi baseado nos valores exercidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no período de 5 anos. O sucesso foi considerado uma pressão intraocular final <18 mmHg (com pelo menos 20% de redução) sem qualquer medicação anti-glaucomatosa.

Resultados: A utilização proporcional de recursos nos grupos 1, 2 e 3 foi, respectivamente: 92,1%, 88,5% e 93,0% para MMC; 10,5%, 11,5% e 13,3% para 5-FU; 18,4%, 19,7% e 21,9% para gonio-puntura e 13,2%, 24,6% e 27,3% para nova cirurgia filtrante. O custo direto da EPNP foi de US\$305,25 para os glaucomas iniciais; US\$361,37 para os moderados e US\$390,09 para os avançados. Não foi observada diferença na efetividade da cirurgia nos três grupos.

Conclusão: Observou-se uma tendência na utilização dos recursos e no custo direto da EPNP. Quanto mais avançado o glaucoma, maior foi a necessidade de recursos e maiores foram os custos. A efetividade da EPNP não sofreu influência do estágio evolutivo do glaucoma.

Descritores: Glaucoma; Glaucoma primário de ângulo aberto; Cirurgia filtrante; Custos; Custos de cuidados de saúde

INTRODUCTION

New treatment modalities need economic evaluation in order to facilitate decisions to better allocate health resources. Health technology assessment has great value due to enormous variability in clinical practice; uncertainty about the real impact of some diagnostic or therapeutic interventions; rapidity of incorporation and diffusion of new technologies and incompatibility between new and old technologies⁽¹⁾.

The economic impact of the most prevalent eye diseases and their treatment is felt heavily by health services, especially in the case of glaucoma, the leading cause of irreversible blindness in the

world⁽²⁾. And this trend is increasing, as both incidence and prevalence of glaucoma are expected to be higher in the future⁽³⁾.

Glaucoma-related costs tend to differ according to the severity of the disease. In the United States, Lee et al. found that these costs were lower in cases with early visual field damage and higher in more advanced cases⁽⁴⁾. Traverso et al. found this same trend in Europe⁽⁵⁾.

Non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) is a filtering glaucoma procedure, an alternative to trabeculectomy in patients with open-angle glaucoma^(6,7). Many studies published in the literature proved its efficacy and safety⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Submitted for publication: February 7, 2011

Accepted for publication: October 28, 2011

Study carried out at the Centro Oftalmológico Paletta Guedes and Universidade Federal de Juiz de Fora.

¹ Physician, Centro Oftalmológico Paletta Guedes and Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora (MG), Brazil.

² Professor, Statistic Department, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora (MG), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: R.A.P.Guedes, None; V.M.P.Guedes, None; A.Chaubah, None.

Correspondence address: Ricardo Augusto Paletta Guedes. Av. Rio Branco, 2337 - grupo 801/807/808 - Juiz de Fora (MG) - 36010-905 - Brazil - E-mail: palettagedes@yahoo.com

It is unknown if the use of resources, the costs and effectiveness of NPDS are different according to glaucoma stage. The aim of this study is to compare the resources use, the costs and the effectiveness of NPDS in a group of operated eyes (stratified in early, moderate and severe glaucoma) and followed for 5 years.

METHODS

A retrospective study of a consecutive series of eyes undergoing NPDS from February 2000 to July 2007 was performed. Inclusion criteria were: history of primary open-angle glaucoma, no previous glaucoma filtering surgery and at least 5 years of follow-up after the surgery. If both eyes of a patient were eligible, we chose the first operated eye for this study. Exclusion criteria were: other types of glaucoma and previous filtering surgery.

The same surgical team performed all interventions in an outpatient setting.

Surgery was indicated whenever clinical control was not adequate for reaching the target IOP level. NPDS technique was performed as follows⁽⁷⁾: Corneal traction with a 8.0 vicryl; fornix-based conjunctiva and Tenon's flap; application of mitomycin C (MMC) (0.2 mg/ml for 3 minutes); superficial scleral flap (5 x 5 mm) with one-third of the sclera thickness; a triangular-shaped deep scleral flap (as its dissection goes forward to the limbus, it opens the Schlemm's canal); sclerectomy of the deep scleral flap, promoting a good exposure of the trabeculo-descemetoc window; peeling of the external trabecular membrane with a delicate forceps; repositioning of the superficial scleral flap with no sutures or implants and closing of the conjunctival flap with 8.0 vicryl stitches. As the authors do not use intrascleral implants, they chose not to suture the superficial scleral flap.

In the beginning of the study, MMC was used in those high-risk cases for bleb failure, which included: young patients (< 45 years-old), black race, or previous manipulation of superior conjunctiva, use of topical medication for more than 5 years prior to the surgery. However, since 2002 the authors have used it in all cases, independently of the presence of factors for bleb failure.

Eyes were stratified, based on the Hoddap, Parrish and Anderson staging system^(11,12), into 3 groups according to glaucoma stage: early glaucoma (group 1), moderate glaucoma (group 2), and severe glaucoma (group 3).

Resource use variables were: use of mitomycin C (MMC) intraoperatively; number of 5-fluorouracil (5-FU) injections postoperatively; number of Nd:YAG laser goniopunctures postoperatively; number of reoperations (new filtering procedure) needed and mean number of anti-glaucoma medications needed postoperatively.

We have calculated the direct costs related to NPDS through the following variables in a 5-year follow-up:

- Price of NPDS paid by the Brazilian Public National Health System (SUS). Prices were obtained through the internet in the SIGTAP table⁽¹³⁾;

Price and number of MMC units used intraoperatively;

- Price and number of medications used in the postoperative period. The authors estimated 1 bottle of 0.3% ciprofloxacin and 2 bottles of 0.1% dexamethasone per surgical intervention. Another bottle of steroid was also included for goniopuncture or when 5-FU injections were needed;
- Price and number of 5-FU injections;
- Price and number of Nd:YAG laser goniopunctures;
- Price and number of surgical reinterventions;
- Price, number and type of glaucoma medications needed after surgery and for how long this medication was necessary for up to 5 years of follow-up.

Effectiveness was defined as the mean percentage of intraocular pressure (IOP) reduction from the preoperative period to the end of follow-up (5 years). We also calculated the complete success

rate (IOP <18 mmHg and at least 20% reduction from baseline without any medication) for each one of the groups.

Comparisons among the studied groups were done using Student T, Anova and Chi-square tests with a significance of 95%.

Statistical analysis was performed using SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

RESULTS

Two-hundred twenty-seven eyes met the inclusion criteria and were evaluated in this study. Thirty-eight eyes had early glaucoma (group 1), 61 eyes had moderate glaucoma (group 2) and 128 eyes had severe glaucoma (group 3).

Preoperative characteristics (age, race, mean preoperative number of medications, mean preoperative IOP, mean preoperative cup-to-disc vertical ratio) of the studied groups are presented in table 1. The number of white patients was 161. The age of the patients ranged from 31 to 95 years. The mean age of group 3 was higher than groups 1 and 2 and mean age of group 2 was higher than group 1.

Postoperative mean number of medications and postoperative mean IOP showed a statistically significant reduction from preoperative values. Comparisons are presented in table 2.

In our study, mean number of MMC use, 5-FU needling, YAG-laser goniopuncture, surgical reinterventions and number of medications did not show a statistically significant difference according to glaucoma stage (refer to table 3). However, there is a trend of a higher need for resources as glaucoma is more severe, when we consider mean number of 5-FU needling, YAG-laser goniopuncture, surgical re-interventions (Figure 1).

Table 4 displays the composition of NPDS costs. Mean cost for NPDS in severe glaucoma was higher than in moderate and early glaucoma. There was a slightly trend toward increase in costs according to glaucoma stage (Figure 2). When resources are considered, the more advanced the glaucoma, more costly the surgical procedure (NPDS). Although the difference was not statistically significant ($p=0.10$, ANOVA test), it is marginally significant and may be clinically relevant from the payers' perspective.

Effectiveness (mean percentage of IOP reduction from preoperative IOP to final IOP) in groups 1, 2 and 3 are respectively: 42.22%, 39.54% and 48.52%. Complete success rate was 73.7%, 63.9% and 68.5% in groups 1, 2 and 3, respectively ($p=0.57$).

DISCUSSION

Our results show that there is a slightly trend in NPDS costs according to glaucoma stage ($p=0.10$, a weak statistically signifi-

Table 1. Preoperative characteristics of the studied population, according to glaucoma stage

Characteristics	Glaucoma stage*			p value
	Early (n=38)	Moderate (n=61)	Severe (n=128)	
Age (years)	56.97	63.03	66.70	<0.0001
Race				
Whites	16.8%	26.1%	57.1%	0.91
Non-whites**	16.7%	28.8%	54.5%	
Mean number of medications	2.61	2.75	2.79	0.29
Mean IOP (mmHg)	23.92	22.13	24.63	0.00
Mean C/D	0.52	0.68	0.85	<0.0001

IOP= intraocular pressure; C/D= vertical cup-to-disc ratio; p= statistical significance (Anova and Chi-square)

*= Hoddap, Parrish and Anderson staging system⁽¹¹⁾

**= Non-whites included blacks and mixed blacks and whites

Table 2. Pre and postoperative comparisons of mean number of medications per patient, mean intraocular pressure and mean cup-to-disc ratio, according to glaucoma stage

Glaucoma stage*	Comparisons from baseline to the end of follow-up								
	Number of medications			IOP (mmHg)			C/D		
	Baseline	Final	p value	Baseline	Final	p value	Baseline	Final	p value
Early	2.61	0.42	<0.0001	23.92	13.82	<0.0001	0.52	0.52	0.16
Moderate	2.75	0.48	<0.0001	22.13	13.48	<0.0001	0.68	0.68	0.32
Severe	2.79	0.73	<0.0001	24.63	12.64	<0.0001	0.85	0.85	0.04

IOP= intraocular pressure; C/D= vertical cup-to-disc ratio; p= statistical significance (Student T test for paired samples)

*= Hoddap, Parrish and Anderson staging system⁽¹¹⁾

Table 3. Use of resources according to glaucoma stage

Resources	Glaucoma stage*			
	Early	Moderate	Severe	p value
MMC - proportion of patients	35/38 (92.1%)	54/61 (88.5%)	119/128 (93.0%)	0.58
5-FU needling - proportion of patients	4/38 (10.5%)	7/61 (11.5%)	17/128 (13.3%)	0.87
Goniotomy - proportion of patients	7/38 (18.4%)	12/61 (19.7%)	28/128 (21.9%)	0.87
New surgery - proportion of patients	5/38 (13.2%)	15/61 (24.6%)	35/128 (27.3%)	0.20
Mean number of medications	0.42	0.48	0.73	0.08

MMC= mitomycin C used intraoperatively; 5-FU= 5 fluorouracil; p= statistical significance (Anova and Chi-square)

*= Hoddap, Parrish and Anderson staging system⁽¹¹⁾

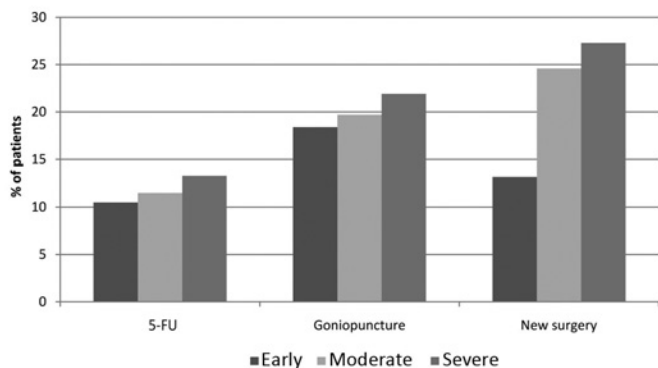


Figure 1. Percentage of 5-FU injections, goniotomy and new surgery according to glaucoma stage.

cance). The more advanced the glaucoma, the higher are the associated costs. Clinically, NPDS achieved the same success rate in all glaucoma stages. Therefore, in more severe glaucomas this higher use of resources and costs resulted in an effective and comparable IOP control up to 5 years of follow-up.

The studied population was homogeneous in race and mean number of medications prior to surgery. Those two were potential confounding variables, as they might lead to differences in wound healing response^(14,15) and, therefore, the number of resources used, mainly MMC and 5-FU injections.

Differences among the studied groups (early, moderate and severe glaucoma) were found in age, mean preoperative IOP and cup-to-disc vertical ratio. Age could influence the use of resources, as the younger the patient, the more postoperative fibroblastic reaction is expected^(14,16). However, this effect was not observed. According to our results, early glaucoma patients tended to use fewer resources. This might be explained by the very similar mean ages in the studied groups (56.97; 63.03 and 66.70 years, respectively in early, moderate and severe glaucoma). This difference was statistically, but not clinically significant.

In spite of some criticism concerning Hoddap, Parrish and Anderson glaucoma staging system⁽¹²⁾, we chose to use it because it is the most spread and easy to apply one.

Significant reduction from baseline to the end of follow-up was observed in both mean number of medications and IOP. Mean percentage of IOP reduction and success rate was not statistically different among groups. Complete success rate was 73.7%, 63.9% and 68.5% in early, moderate and severe glaucoma, respectively (p=0.57). Our results are comparable to the published literature⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Although not statistically significant, early glaucoma showed a fewer need for resources use, in order to achieve the same success rate, than moderate and severe glaucoma. Severe glaucoma used proportionally more resources than early and moderate glaucoma. We observed a trend in all resources (5-FU, Nd:YAG laser goniotomy, need for a new glaucoma surgical procedure and mean number of medications), except one (MMC). The percentage of patients needing a 5-FU needling in the postoperative period was 10.5% in early glaucoma, 11.5% in moderate glaucoma and 13.3% in severe glaucoma. The percentage of patients that underwent a goniotomy was 18.4%, 19.7% and 21.9% in early, moderate and severe glaucoma, respectively. The need for a new glaucoma surgery does also differ according to glaucoma stage. In early glaucoma, 13.2% of patients needed a new filtering procedure. In moderate and severe glaucoma, this number was up to 24.6% and 27.3%, respectively. Despite a significant reduction in the mean number of medications in all groups from baseline, we observed that the more advanced the glaucoma, the higher the mean number of glaucoma medications in the postoperative period.

This trend was not observed for MMC. This was because the use of MMC is based on the preoperative estimation of risk for failure according to several parameters, such as race, age, number of preoperative glaucoma medications, prior ophthalmic surgery, among others⁽¹⁴⁾.

Although none of the resources comparisons among glaucoma stages obtained statistical significance, from the economic perspective it can cause a great deal of influence. The Brazilian Public Health System (SUS) pays the amount of US\$ 147.27 for each glaucoma surgery⁽¹³⁾, however the total direct surgical cost when resour-

Table 4. Non-penetrating deep sclerectomy resources use and direct costs according to glaucoma stage

NPDS cost composition	Glaucoma stage*						
	Unit cost (US\$)	Early		Moderate		Severe	
		Units	Total cost (US\$)	Units	Total cost (US\$)	Units	Total cost (US\$)
NPDS	147.27	38	5,596.26	61	8,983.47	128	18,850.56
Resources							
MMC	30.10	35	1,053.50	54	1,625.40	119	3,581.90
5-FU	14.02	4	56.08	7	98.14	17	238.34
Goniopuncture	15.91	7	111.37	12	190.92	28	445.48
New surgery	147.27	5	736.35	15	2,209.05	35	5,154.45
Medications [§]	NA	NA	3,004.31	NA	7,304.40	NA	18,204.52
Total cost	NA	NA	11,599.32	NA	22,043.59	NA	49,931.25
Total cost per eye	NA	NA	305.25	NA	361.37	NA	390.09

[§]= medications costs included all necessary antibiotics, steroids and any hypotensive agents in the postoperative period up to 5 years of follow-up; NPDS= non-penetrating deep sclerectomy; MMC= mitomycin C used intraoperatively; 5-FU= 5 fluorouracil needling; NA= not applicable

*Hoddap, Parrish and Anderson staging system⁽¹¹⁾

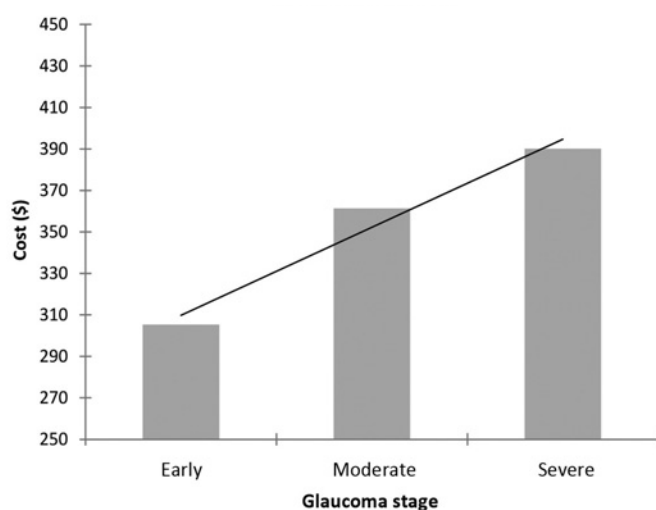


Figure 2. Trend in NPDS direct costs per patient according to glaucoma stage ($p=0.10$).

ces costs are incorporated is different. Mean total cost per operated eye in the early glaucoma group was US\$ 305.25. In moderate and severe glaucomas, this cost was US\$ 361.37 and US\$ 390.09, respectively ($p=0.10$).

Performing NPDS in early glaucoma can generate cost savings of approximately US\$ 85.00 per patient compared to severe glaucoma, with a much lesser need of postoperative reinterventions (5-FU needling [10.5% versus 13.3%], goniopuncture [18.4% versus 21.9%] and new filtering procedure [13.2% versus 27.3%]). It is expected that the lesser the need for postoperative reinterventions, the better the quality of life of patients.

Glaucoma direct costs have an enormous impact on health care, because it includes: chronic use of medications, surgical procedures, medical visits and frequent exams⁽⁵⁾. Glaucoma charges are responsible for up to 12% of all medical expenses in glaucoma patients⁽¹⁷⁾. Medications contribute with a significant proportion of glaucoma related direct costs^(4,5). Rylander and Vold estimated the annual costs with a single medication in the United States. It varied from US\$ 150.81 to US\$ 873.98⁽¹⁸⁾. If a patient needs more than one medication, which is not unusual^(19,20), these costs are even higher.

In our current world's ever-limiting health care budget, economic assessment of different treatment options are very useful and may help decision makers to advice the most suitable one for each environment. Brazilian's Health Care System (SUS) cannot afford to keep every glaucoma patient under chronic use of medications.

Besides some problems associated with this chronic regimen (persistence, adherence, side effects, etc)^(21,22), the costs of such strategy are extremely high. From the public health perspective, a cost-effective analysis of medications versus surgery can help health care policy and decision makers decide the most suitable treatment. We are currently working on a project on the cost-effectiveness analysis of different glaucoma treatments in Brazil.

Costs in glaucoma vary a lot according to glaucoma stage^(4,5). Lee et al. found that an early glaucoma costs in average US\$ 623.00 and an end-stage disease can achieve values of US\$ 2,511.00⁽⁴⁾. Comparable results were obtained by Traverso et al., assessing glaucoma costs in Europe⁽⁵⁾. Surgical costs comparisons to these two studies are difficult to perform, as in these previous studies, global direct costs were assessed (including medications, consultations, exams and surgeries by various techniques) and in our study we only focused on NPDS direct costs.

There is evidence that glaucoma medications are the major responsible for the total cost in every stage of glaucoma^(4,5). That is why it is important that, from the economic point of view, surgery should be considered earlier in the glaucoma treatment. When we look only at the surgery-related costs, as we did in our study, we see that costs are lower in the earlier stages of the disease.

NPDS has some advantages over trabeculectomy that can encourage physicians to early indicate surgery. It has the same ability to control IOP, as demonstrated in several studies around the world^(8,9). At the same time, it shows fewer complications, making it a safer procedure⁽⁶⁻¹⁰⁾. When performed in early glaucoma cases, NPDS can also be a cost saving procedure.

In summary, NPDS comparative effectiveness is similar in all severity stages of glaucoma. Conversely, there is a trend toward the use of resources and associated costs in NPDS. A more advanced glaucoma tends to need more resources and postoperative reinterventions than an earlier one. Accordingly, NPDS associated direct costs are significantly higher in more severe glaucoma.

REFERENCES

- Banta HD, Luce BR. Health care technology and its assessment: an international perspective. Oxford: Oxford University Press; 1993.
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ. 2004;82(11):844-51.
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90(3):262-7.
- Lee PP, Walt JG, Doyle JJ, Kotak SV, Evans SJ, Budenz DL, et al. A multicenter, retrospective pilot study of resource use and costs associated with severity of disease in glaucoma. Arch Ophthalmol. 2006;124(1):12-9.
- Traverso CE, Walt JG, Kelly SP, Hommer AH, Bron AM, Denis P, et al. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe. Br J Ophthalmol. 2005;89(10):1245-9.

6. Mendrinós E, Mermoud A, Shaarawy T. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(6):592-630.
7. Guedes RAP, Guedes VMP. Cirurgia filtrantes não penetrante: conceito, técnicas e resultados. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(4):605-13.
8. Cheng JW, Xi GL, Wei RL, Cai JP, Li Y. Efficacy and tolerability of nonpenetrating glaucoma surgery augmented with mitomycin C in treatment of open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol.* 2009;44(1):76-82.
9. Hondur A, Onol M, Hasanreisoglu B. Nonpenetrating glaucoma surgery: meta-analysis of recent results. *J Glaucoma.* 2008;17(2):139-46. Comment in *J Glaucoma.* 2008;17(7):601-2; author reply 603-4.
10. Bissig A, Rivier D, Zaninetti M, Shaarawy T, Mermoud A, Roy S. Ten years follow-up after deep sclerectomy with collagen implant. *J Glaucoma.* 2008;17(8):680-6.
11. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma.* St. Louis: Mosby; 1993. p.52-61.
12. Susanna R Jr, Vessani RM. Staging glaucoma patient: why and how? *Open Ophthalmol J.* 2009;3:59-64.
13. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Tabela de Procedimentos do Sistema Único de Saúde. SIGTAP. Available at: <http://w3.datasus.gov.br/siasih/siasih.php>. Access in January 30th, 2010.
14. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 2nd ed. Savona, Italy: Dogma; 2003.
15. Lavin MJ, Wormald RP, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(11):1543-8.
16. CAT-152 Trabeculectomy Study Group, Grehn F, Holló G, Khaw P, Overton B, Wilson R, Vogel R, Smith Z. Factors affecting the outcome of trabeculectomy: an analysis based on combined data from two phase III studies of an antibody to transforming growth factor beta2, CAT-152. *Ophthalmology.* 2007;114(10):1831-8.
17. Lee PP, Levin LA, Walt JG, Chiang T, Katz LM, Dolgitsier M, et al. Cost of patients with primary open-angle glaucoma: a retrospective study of commercial insurance claims data. *Ophthalmology.* 2007;114(7):1241-7.
18. Rylander NR, Vold SD. Cost analysis of glaucoma medications. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(1):106-13. Comment in *Am J Ophthalmol.* 2008;145(6):1108-9; author reply 1109.
19. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701-13; discussion 829-30.
20. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, Mills RP; CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108(11):1943-53.
21. Reardon G, Schwartz GF, Mozaffari E. Patient persistency with topical ocular hypotensive therapy in a managed care population. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1 Suppl):S3-12.
22. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008;53 Suppl 1:S57-68.

37º Congresso da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo

12 a 14 de abril de 2012

Hotel Windsor
Barra da Tijuca - Rio de Janeiro - RJ

Informações: _____

Site: <http://www.interevent.com.br/>
E-mail: retina2012@interevent.com.br

Comparative study of ophthalmological and serological manifestations and the therapeutic response of patients with isolated scleritis and scleritis associated with systemic diseases

Estudo comparativo entre as manifestações oftalmológicas, sorológicas e resposta terapêutica de pacientes com esclerite isolada e esclerite associada a doenças sistêmicas

JACQUELINE MARTINS DE SOUSA¹, VIRGÍNIA FERNANDES MOÇA TREVISANI², RODRIGO PILON MODOLO³, LUÍS ALEXANDRE RASSI GABRIEL³, LUIS ANTONIO VIEIRA⁴, DENISE DE FREITAS⁴

ABSTRACT

Introduction: Scleritis is a rare, progressive and serious disease, the signs of which are inflammation and edema of episcleral and scleral tissues and is greatly associated with systemic rheumatoid diseases.

Purpose: To perform a prospective and comparative study between ophthalmologic manifestations, serologic findings and therapeutic response of patients with isolated scleritis and scleritis associated with systemic rheumatoid disease.

Methods: Thirty-two outpatients with non-infectious scleritis were studied, from March 2006 to March 2008. The treatment was corticoid eye drops associated with anti-inflammatory agents, followed by systemic corticoids and immunosuppressive drugs if necessary, was considered successful after six months without scleritis recurrence.

Results: Fourteen of 32 patients had scleritis associated with systemic rheumatoid disease, of which nine had rheumatoid arthritis, two systemic lupus erythematosus, one Crohn's disease, one Behçet's disease and one gout. There were no difference in relation to involvement and ocular complications, there was predominance of nodular anterior scleritis and scleral thinning was the most frequent complication. The scleritis associated with systemic rheumatoid disease group had 64.3% of autoantibodies, versus 27.8% among those with isolated scleritis and this difference was statistically significant. In the isolated scleritis group 16.7% used anti-inflammatory, 33.3% corticosteroids, 27.8% corticosteroids with one immunosuppressive drug, 5.5% two immunosuppressive drugs, 16.7% corticosteroids with two immunosuppressive drugs and 33.3% pulse of immunosuppressive drugs, there was remission in 88.9%. In the scleritis associated with systemic rheumatoid disease group 7.1% used anti-inflammatory, 7.1% corticosteroids, 50% corticosteroids with one immunosuppressive drug, 7.1% two immunosuppressive drugs and 22.2% pulse of immunosuppressive drugs, 100% had treatment success.

Conclusion: Prevalence of unilateral nodular scleritis was noted in both groups and higher rates of all the parameters tested were noted in the scleritis associated with systemic rheumatoid disease group. There were no differences between the groups with respect to the use of immunosuppressive drugs and therapeutic response, which was fully satisfactory in the scleritis associated with systemic rheumatoid disease group and satisfactory in the isolated scleritis group.

Keywords: Scleritis; Rheumatic diseases; Autoantibodies; Inflammation; Immunosuppressive agents

RESUMO

Introdução: Esclerite é uma doença grave, rara e progressiva, que envolve inflamação e edema dos tecidos episcleral superficial, profundo e escleral e está associada com doenças sistêmicas reumatológicas em muitos casos.

Objetivos: Realizar um estudo prospectivo comparativo entre as manifestações oftalmológicas, achados sorológicos e resposta terapêutica de pacientes com esclerite isolada e com esclerite associada a doenças sistêmicas reumatológicas.

Métodos: Trinta e dois pacientes com esclerite não infecciosa participaram do estudo, de março de 2006 a março de 2008. O tratamento realizado baseou-se no uso de colírios de corticoides associados aos anti-inflamatórios não-hormonais, seguidos de corticoides sistêmicos e imunossuppressores, se necessário. O sucesso do tratamento foi considerado como seis meses sem crises de esclerite.

Resultados: Quatorze dos 32 pacientes apresentaram esclerite associada à doença sistêmica, dos quais nove com artrite reumatóide, dois com lúpus eritematoso sistêmico, um com doença de Crohn, um com doença de Behçet e um com gota. Não houve diferenças em relação ao envolvimento ocular e suas complicações, predominando a esclerite anterior nodular e o afinamento escleral, respectivamente. O grupo com esclerite associada a doenças sistêmicas apresentou 64,3% de positividade de autoanticorpos contra 27,8% no grupo com esclerite isolada, sendo tal diferença estatisticamente significativa. No grupo com esclerite isolada, 16,7% fez uso de apenas anti-inflamatórios, 33,3% de corticoide sistêmico, 27,8% de corticoide com um imunossupressor, 5,5% dois imunossuppressores, 16,7% corticoide com dois imunossuppressores e 33,3% pulsoterapia com imunossupressor; sendo que houve sucesso do tratamento em 88,9%. No grupo com esclerite associada à doença sistêmica, 7,1% fez uso de anti-inflamatórios, 7,1% corticoide sistêmico, 50% corticoide com um imunossupressor, 7,1% dois imunossuppressores e 22,2% pulsoterapia com imunossupressor; com 100% de sucesso no tratamento nesse grupo.

Conclusão: Em ambos os grupos houve predomínio da esclerite nodular unilateral e o grupo com esclerite associada a doença sistêmica apresentou taxas maiores de todos os autoanticorpos testados. Não houve diferença entre os grupos em relação ao uso de imunossuppressores e à resposta terapêutica, a qual foi totalmente satisfatória no grupo com esclerite associada à doença sistêmica e satisfatória no grupo com esclerite isolada.

Descritores: Esclerite; Doenças reumáticas; Autoanticorpos; Inflamação; Imunossuppressores

Submitted for publication: February 8, 2011
Accepted for publication: November 5, 2011

Study carried out at the Setor de Doenças Externas Oculares e Córnea, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

- 1 Medical student, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.
- 2 Professor, Universidade de Santo Amaro - UNISA - São Paulo (SP), Brazil; Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.
- 3 Physician, Setor de Doenças Externas Oculares e Córnea do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.
- 4 Physician, Setor de Doenças Externas Oculares e Córnea, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: J.M.de Sousa, None; V.F.M.Trevisani, None; R.P. Modolo, None; L.A.R.Gabriel, None; L.A.Vieira, None; D.de Freitas, None.

Correspondence address: Jacqueline Martins de Sousa. Rua Napoleão de Barros, 874 - Apto. 42 - São Paulo (SP) - 04024-002 - Brazil - E-mail: jacmsousa@gmail.com

INTRODUCTION

Scleritis is a rare, progressive and serious disease, the signs of which are inflammation and edema of superficial episcleral tissues. Clinical and epidemiological characteristics include: severe ocular pain radiating to the ipsilateral side, redness of the sclera and conjunctiva, sometimes changing to a purple hue, affects mostly young and middle aged women and is generally bilateral⁽¹⁾. This disease is difficult to treat and can progress with serious complications if not done adequately^(2,3). Identifiable causes for scleritis include surgical trauma, bacterial, viral and parasitic infections, autoimmune diseases and primary vasculitis. However, an underlying systemic disease is not identified for the vast majority of cases of scleritis, even after clinical and laboratory tests⁽⁴⁾. Scleritis is greatly associated with systemic rheumatoid disease (30 to 50%), especially rheumatoid arthritis (RA), Wegener's granulomatosis, nodular polyarthritis and systemic lupus erythematosus (SLE)⁽⁵⁻⁷⁾. Rarely scleritis is a part of the systemic involvement of infectious diseases (about 5 to 10%)⁽⁸⁾.

Patients with scleritis do not usually respond well to topical therapies involving corticoids and non hormonal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, some patients respond well to the non hormonal anti-inflammatory drugs, and these medications are prescribed for the initial treatment of non necrotizing scleritis. A great number of cases of scleritis require the use of systemic corticoids and about 25% require the use of associated immunosuppressive agents to control the inflammation^(2,9-11).

The aim of this work was to perform a comparative study between ophthalmologic manifestations, serologic findings and therapeutic response of patients with isolated scleritis and scleritis associated with systemic rheumatoid disease.

METHODS

CASUISTIC

Thirty-two outpatients were consecutively selected from the External Disease and Cornea sector of the Department of Ophthalmology, UNIFESP. Patients from both genders diagnosed with non-infectious scleritis were included from the period of March 2006 to March 2008. Patients who gave consent for participation were submitted to a protocol consisting of clinical and ophthalmologic evaluation. We used the criteria established by Watson et al.⁽¹²⁾ for scleritis diagnosis and classification: anterior diffuse scleritis, nodular scleritis, necrotizing scleritis and posterior scleritis. In order to diagnose rheumatologic disease, all patients were evaluated by the same rheumatologist, and systemic disease diagnosis was carried out according to The American College of Rheumatology Classification Criteria specific for each disease⁽¹³⁾. The time period of the disease was defined as the period from the first scleritis-related clinical symptom to the present date.

METHODOLOGY

Laboratory examinations were performed to test for autoantibodies as follows: antinuclear antibodies (ANA) were assayed using the indirect immunofluorescence assay (IFA) with HEp-2 cells as the substrate (Hemagen, Whalton, MD)⁽¹⁴⁾, rheumatoid factor (RF) was assayed using the latex particle agglutination test⁽¹⁵⁾, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, c-ANCA and p-ANCA were assayed using the human neutrophil IIF technique⁽¹⁶⁾, and anti-perinuclear factor (APF) antibodies were assayed using the protocol proposed by Hoet⁽¹⁷⁾ for IIF. Other examinations performed were: erythrocyte sedimentation rate using the Westergren technique, complete blood count and urine type I test. Some patients were submitted to chest and hand X-rays when necessary.

TREATMENT

The scleritis treatment organogram from the Cornea and External Disease ambulatory (Department of Ophthalmology, UNIFESP)

was followed. This treatment starts with corticoid eye drops associated with NSAID, followed by the use of systemic corticoids⁽¹⁸⁾. Patients who continued to have eye inflammation (red eye or eye pain) were further treated with immunosuppressors such as methotrexate (MTX) 7.5 to 15 mg/week, azathioprine (AZA) 100 mg/day, cyclosporine A (CsA) 3.0 to 5.0 mg/kg/day, mycophenolate mofetil 2 g/day, clorambucil 0.1 mg/kg/day, leflunomide 20 mg/day or cyclophosphamide pulse therapy of 15/mg/day once a month for four months⁽¹⁹⁾. Due to the varying degree of disease severity, the organogram was not always followed. The organogram was also not followed in the case of patients with other associated rheumatic diseases already undergoing treatment with corticoids and/or immunosuppressors. In a few more severe cases, the patients received pulse therapy with corticoids, subconjunctival corticoids or biological therapy (adalimumab)⁽²⁰⁻²²⁾.

The treatment was considered successful after a period of six months without scleritis recurrences and without clinical symptoms.

The data collected from the clinical and laboratory tests were evaluated for statistical analysis. The following statistical analysis were carried out: Mann-Whitney test for comparing groups according to age, chi-squared test and the Fisher exact test for analyzing the data presented in 2x2 tables. Chi-square tests were performed using a rejection level of $p < 0.05$ (or 5%), and significant values are marked with an asterisk.

RESULTS

A total of 32 patients diagnosed with scleritis were evaluated at the External Diseases and Cornea ambulatory from the Department of Ophthalmology, UNIFESP during the period of this study. Clinical evaluation and laboratory tests diagnosed 18 (56.25%) patients with isolated scleritis (IS) and 14 (43.75%) patients with scleritis associated with systemic disease (SASD), of which 9 had RA, 2 had SLE, 1 had Crohn's disease, 1 had Behçet's disease and 1 had gout.

The average duration of the SASD group was 6.8 years, ranging from zero to 33 years. The average age for the IS group was 58.4 years old (ranging from 25 to 79 years), and was slightly higher than the average age for the SASD group which was 54.2 years old (ranging from 16 to 81 years). The female gender predominated for both groups; 66.7% and 78.6%, respectively.

Characteristics of the afflicted eye are displayed in table 1. No differences can be observed between groups regarding eye involvement patterns, and in both cases, there's a predominance of anterior nodular scleritis.

Table 1. Patient distribution according to patterns of ocular involvement

Scleritis	IS		SASD	
	Nº	%	Nº	%
Diffuse anterior	1	5.6	3	21.4
OD only	0	0	1	33.3
OS only	1	100	0	0
OU	0	0	2	66.7
Nodular anterior	17	94.4	11	78.6
OD only	5	29.4	5	45.5
OS only	7	41.2	5	45.5
OU	5	29.4	1	9
Necrotizing	0	0	0	0
Posterior	0	0	0	0
Total	18	100	12	100

OD= right eye; OS= left eye; OU= both eyes; IS= immunosuppressor; SASD= scleritis associated with systemic disease

The average duration of the eye disease was 4.9 years for the IS group (ranging from 2 to 16 years) and 3 for the SASD group (ranging from 1 to 6 years). Eye complications presented by the patients during the course of the disease are summarized in table 2. No differences were found between groups regarding the presence

Table 2. Ocular complications

Ocular complications	IS	SASD
Present	13 (72.2%)	9 (64.3%)
Corneal thinning	4	1
Scleral thinning	10	7
Cataract	4	2
Punctate keratitis	1	3
Adenoviral conjunctivitis	0	1
Glaucoma	1	0
Stromal infiltration	1	1
Maculopathy	0	1
Dry eyes	0	3
Corneal perforation	1	0
Absent	5 (27.8%)	5 (35.7%)
Total	18 (100%)	12 (100%)

IS= immunosuppressor; SASD= scleritis associated with systemic disease

of complications or considering the type of complications presented, and scleral thinning was the most frequent eye alteration found for both groups.

Laboratory tests showed that autoantibodies were present although no differences were observed between groups. However, autoantibody titres varied between groups. Three patients in the IS group were ANA positive (all with titres of 1/80 - fine speckled pattern), one was RF positive (1/80) and one was p-ANCA positive (1/80). In the SASD group, four patients were positive for ANA (titres of 1/1280 - coarse speckled pattern, 1/1280 - homogeneous pattern, 1/640 - fine speckled pattern and 1/80 - coarse standard dotted), four cases were RF positive (1/640, 1-64, 86.10 and 74), two patients were p-ANCA positive and two were APF positive.

TREATMENT USED FOR THE PATIENTS WITH ISOLATED SCLERITIS

Systemic medication was used for the treatment of scleritis in 17 of the 18 patients. A summary of the treatments used in this group are listed in table 3, which also shows the medications used before and after the patients enrolled in the External Diseases and Cornea ambulatory, from the Department of Ophthalmology, UNIFESP.

The success rate for this treated group was 88.9%, therefore in two patients recurrence of the scleritis occurred in less than six months. Recurrence occurred in the first patient once the dose of corticoids was reduced to less than 20 mg/day, even when associated with other immunosuppressors such as clorambucil, AZA

Table 3. Therapeutic history and clinical evolution of patients with isolated scleritis

Patient	Initial systemic medication	Systemic medication taken during disease evolution	Treatment scheme	Therapeutic response
1	Prednisone	Prednisone	SC	Absence of inflammation
2	Prednisone	Deflazacort	SC	Recurrence, followed by a decrease in inflammation
3	Prednisone	Prednisone and AZA	SC + one IS	Absence of inflammation
4	Prednisone and MTX	Prednisone and MTX	SC + one IS	Absence of inflammation
5	Prednisone, AZA and CsA	Prednisone, AZA and CsA	SC + two IS	Absence of inflammation
6	Prednisone and clorambucil	Prednisone, MTX, clorambucil, AZA, CsA, triancinolone SC (1x), betamethasone IM (1x)	SC+ two IS	Presented successive inflammations
7	Prednisone and etoricoxib	Prednisone	SC	Absence of inflammation
8	Prednisone	Prednisone	SC	Recurrence after not taking prednisone on patient's own account, followed by a decrease in inflammation
9	Prednisone and cyclophosphamide pulse (1x)	Prednisone	SC	Recurrence after decreasing the dose of prednisone, followed by a decrease in inflammation
10	Prednisone and AZA	AZA, CsA and methylprednisolone SC (1x)	Two IS	Decrease in inflammation
11	Prednisone, betamethasone IM (1x)	Prednisone, chloroquine diphosphate	SC + one IS	Decrease in inflammation
12	Prednisone	Prednisone and MTX	SC + one IS	Presented successive inflammations
13	Prednisone, AZA, CsA and cyclophosphamide pulse (3x)	Prednisone, AZA, CsA, methylprednisolone SC (1x), cyclophosphamide pulse (1x)	SC + two IS	Recurrence, followed by a decrease in inflammation
14	Indometacine	Indometacine	NSAID	Absence of inflammation
15	Etoricoxib	Etoricoxib	NSAID	Absence of inflammation
16	Prednisone	Prednisone	SC	Recurrence and diagnosis of episcleritis, followed by a decrease in inflammation
17	Prednisone, AZA, CsA, MTX, cyclophosphamide pulse (9x)	Prednisone, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide pulse (1x), betamethasone IM (3x)	SC + one IS	Presented several successive occurrences followed by a decrease in inflammation
18	No systemic medication	No systemic medication	No systemic medication	Absence of inflammation

SC= systemic corticoid; IS= immunosuppressor; NSAID= non steroidal anti-inflammatory drug; IM= intramuscular; pulse= pulse therapy; MTX= methotrexate; AZA= azathioprine; CsA= cyclosporine A

and MTX, and occurred in the second patient after taking lower doses of corticoids, even when associated with MTX.

TREATMENT USED FOR PATIENTS WITH SCLERITIS ASSOCIATED WITH SYSTEMIC DISEASE

Only three of the fourteen patients with SASD were not already taking systemic medication when diagnosed with scleritis. After diagnostic testing, RA, Behçet's disease and gout were confirmed in these patients, while the other patients had already been diagnosed and were undergoing treatment for their respective scleritis associated systemic diseases. Even though the patients were taking corticoids and/or immunosuppressors, they all presented inflammation of the sclera. Table 4 summarizes the distribution of the systemic diseases, the treatments used and the medication the patients were taking before and after being enrolled in the ambulatory practices of the External Diseases and Cornea Sector, from the Department of Ophthalmology, UNIFESP.

One of the patients with RA presented secondary systemic infection from the use of immunosuppressors and was treated with 500 mg ciprofloxacin twice a day for seven days.

An alternative scheme was used for the patient with Behçet's disease; AZA associated with prednisone, which controlled the patient's clinical ocular manifestations. Later on, both medications were discontinued due to gastric intolerance, and substituted with thalidomide, which controlled mucous manifestations (oral and genital). This patient developed neuritis as a result of the medication, which was then suspended. Subsequently, this patient suffered an ocular crisis, muscular pains and reappearance of oral and genital ulcers which were treated with prednisone and AZA.

In this group, recurrence did not occur in any of the patients during the six months following the end of the treatment, which therefore characterises this treatment as 100% successful.

ADVERSE EFFECTS

One patient from the IS group presented side effects due to the use of prednisone, one due to AZA and one due to the use of CsA and AZA. One patient from the SASD group presented side effects due to the use of AZA.

DISCUSSION

Fourteen of the thirty-two patients studied (43.75%) had an underlying scleritis associated systemic disease, a higher percentage than that found in the recent literature^(23,24).

The female gender prevailed in both groups involved in this study; 66.7% in the IS group and 78.6% in the SASD group. Literature also shows a prevalence of female patients^(3,25).

The average age of patients in the IS group was higher than that of the SASD group; 58.4 and 54.2 years old, respectively. These averages were higher than and diverged from those found in recent literature, which shows a higher average age for patients in the SASD group compared to the IS group; 55.24 and 48.29 years old, respectively⁽⁶⁾.

In regards to ocular manifestations, unilateral nodular scleritis predominated in both groups. Recent literature shows a prevalence of diffuse scleritis, however with unilateral involvement prevailing⁽⁶⁾. After extensive research in scientific literature, we could not find a scale or classification for ocular inflammation, thus, we used the clinical symptoms (red eye and ocular pain) as parameters for improvement or worsening of the ocular inflammation. In the same way, we could not find a consensus in the literature about the period in which the patient must be asymptomatic for considering treatment success, then, we considered six months, by our clinical experience.

Table 4. Therapeutic history and clinical evolution of patients with scleritis associated with systemic disease

Patient	Systemic disease	Initial systemic medication	Systemic medication taken during disease evolution	Treatment scheme	Therapeutic response
1	RA	Prednisone	Prednisone	SC	Absence of inflammation
2	RA	Prednisone	Prednisone and MTX	SC + one IS	Absence of inflammation
3	RA	Prednisone, MTX, sulfasalazine, MTX SC (2x)	Prednisone, MTX, sulfasalazine, cyclophosphamide pulse (5x), methylprednisolone SC (1x), leflunomide, ciprofloxacin	SC + two IS	Presented successive recurrences (some two months after not taking MTX on patient's own accord) followed by a decrease in inflammation
4	RA	Prednisone and MTX	Prednisone and MTX	SC + one IS	Absence of inflammation
5	RA	Prednisone	Prednisone and leflunomide	SC + one IS	Absence of inflammation
6	RA	Prednisone, chloroquine and leflunomide	Prednisone, chloroquine, leflunomide, cyclophosphamide pulse (1x), adalimumab	SC + two IS + BT	Decrease in inflammation
7	RA	MTX, cyclobenzaprine, adalimumab	Prednisone, MTX and adalimumab	SC + one IS + BT	Presented two recurrences after taking a decreased dose of prednisone, followed by a decrease in inflammation
8	RA	Prednisone	Prednisone and MTX	SC + one IS	Decrease in inflammation
9	RA	Indometacine and MTX SC (2x)	Prednisone and MTX	SC + one IS	Decrease in inflammation
10	SLE	Prednisone, cyclophosphamide and triamcinolone SC (1x)	Prednisone and AZA	SC + one IS	Absence of inflammation
11	SLE	MTX and chloroquine	MTX and chloroquine	two IS	Absence of inflammation
12	Crohn's disease	Prednisone, AZA and mesalazine	Prednisone and AZA	SC + one IS	Absence of inflammation
13	Behçet's disease	No systemic medication	Prednisone, MTX, AZA, thalidomide, colchicine	SC + one IS	Presented successive recurrences followed by a decrease in inflammation
14	Gout	No systemic medication	Indometacine	NSAID	Absence of inflammation

RA= rheumatoid arthritis; SLE= systemic lupus erythematosus; SC= systemic corticoid; pulse= pulse therapy; BT= biological therapy; NSAID= non steroidal anti-inflammatory drug; MTX= methotrexate; AZA= azathioprine; CsA= cyclosporine A

Patients in the IS group had been diagnosed with ocular disease for a longer period of time than those from the SASD group; 4.9 and 3 years, respectively.

In the IS group, 72.2% presented ocular complications and in the SASD group, 64.3%; however this difference did not show statistical significance. Scleral thinning prevailed in both groups, which is in accordance with previous studies in literature⁽³⁾. In our study, all the cases of cataract were caused by de use of corticoids and the cases of corneal perforation were related to corneal melting.

The prevailing systemic disease in the SASD group was AR (64.4%). This finding is in accordance with literature which identifies RA as the main systemic disease associated with scleritis⁽¹⁾.

There were statistically significant differences between the two groups regarding the laboratory tests; the SASD group indicated a higher proportion of positive results for the parameters tested, this is an important finding that should be considered in the investigation of patients with scleritis. This group presented positive ANA in 28.6% of the cases, positive RF in 28.6%, positive APF in 14.3% and p-ANCA positive in 14.3%. The IS group presented positive ANA in 16.7% of the cases, positive RF in 5.5% and positive p-ANCA in 5.5%. Data from the literature show that a significant percentage of patients with scleritis are positive for ANCA, and these patients are more likely to have severe ocular disease and undiagnosed systemic disease associated^(26,27). APF is considered an important marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis⁽²⁸⁾. The initial treatment for scleritis is based on controlling the ocular inflammatory crisis. As such, protocol establishes an initial treatment with NSAID, followed by systemic corticoids and immunosuppressive agents in more complicated cases in order to control the disease⁽²⁹⁾.

Regarding the behavior of scleritis and therapeutic response, both groups showed similar results, independently of the systemic disease. Patients with and without associated systemic disease were likely to require systemic therapy (94.4% and 100%, respectively), as related in recent literature⁽³⁰⁾. During the therapeutic follow-up of IS patients, the medications used during a crisis were maintained, trying to reduce or even suspend at first the use of systemic corticoids, followed by the immunosuppressors^(8,31-34). For the treatment of SASD the aim is to change the initial treatment according to the underlying disease, and in some cases adequate treatment for the systemic disease already improves the ocular disease^(4,35). Alternatively, biological therapies may be used for cases that do not respond to these treatment schemes^(36,37).

CONCLUSION

In regards to ocular manifestations, we observed a prevalence of unilateral nodular scleritis in both groups. Serologically, we observed higher positive results for all laboratory parameters tested in the SASD group. The therapeutic contribution was greatly satisfactory for the SASD group with 100% therapeutic success, while the IS group presented an 88.9%. In this study, there were no differences between the two groups in relation to the eye compromising and the therapeutic response.

REFERENCES

- Watson PG, Hazlemaan BL, Pavesio CE. The sclera and systemic disorders. 2nd ed. London: Butterworth-Heinemann; 2004.
- Smith JR, Mackensen F, Rosenbaum JT. Therapy insight: scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(4):219-26.
- Tuft SJ, Watson PG. Progression of scleral disease. *Ophthalmology*. 1991;98(4):467-71.
- Pavesio CE, Meier FM. Systemic disorders associated with episcleritis and scleritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(6):471-8. Review.
- Watson PG, Young RD. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):609-23.
- Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis associated with systemic vasculitic diseases. *Ophthalmology*. 1995;102(4):687-92.
- Hamideh F, Prete PE. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30(4):217-41. Review.
- Albini TA, Rao NA, Smith RE. The diagnosis and management of anterior scleritis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):191-204.
- Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS. An analysis of therapeutic decision for scleritis. *Ophthalmology*. 1993;100(9):1372-6.
- Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):469-76.
- Carrasco MA, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Therapeutic decision in anterior scleritis: our experience at a tertiary care eye center. *J Fr Ophtalmol*. 2005;28(10):1065-9.
- Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol*. 1976;60(3):163-91.
- Thorne JE, Jabs DA. The rheumatic diseases. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. *Duane's clinical ophthalmology*. Vol 5. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2009.
- Friou GJ. Clinical application of a test for lupus globulin-nucleohistone interaction using fluorescent antibody. *Yale J Biol*. 1958;31(1):40-7.
- Plotz CM, Singer JM. The latex fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1956;21(6):888-92.
- Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123(12):925-32. Comment in *Ann Intern Med*. 1996;125(7):622; author reply 622-3. *ACP J Club*. 1996; 124(2):48.
- Hoet RMA. Detection of antiperinuclear factor and antikeratin antibodies. In: Van Venrooij WJ, Maini RN, editors. *Manual of biological markers of disease*. New York: Kluwer Academic Publishers; 1993.
- Santos NC, Sousa LB, Trevisani VFM, Freitas D, Vieira LA. Manifestações destrutivas da córnea e esclera associadas a doenças do tecido conectivo: relato de 9 casos. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(4):675-80.
- Hemady R, Tauber J, Foster S. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol*. 1991;35(5):369-85. Erratum in *Surv Ophthalmol*. 1991; 35(6):475. Dosage error in article text.
- Bertele' V, Assisi A, Di Muzio V, Renzo D, Garattini S. New antirheumatic drugs: any real added value? A critical overview of regulatory criteria for their marketing approval. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(9):879-89.
- Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2004;26(4):447-59. Review.
- Alonso-Ruiz A, Pijoan JJ, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:52.
- Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do DV, Jabs DA. Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology*. 2004;111(3):501-6. Comment in *Ophthalmology*. 2007; 114(6):1232.
- Erkanli L, Akova YA, Guney-Tefekli E, Tugal-Tutkun I. Clinical features, prognosis, and treatment results of patients with scleritis from 2 tertiary eye care centers in Turkey. *Cornea*. 2010;29(1):26-33.
- Lachmann SM, Hazleman BL, Watson PG. Scleritis and associated disease. *Br Med J*. 1978;1(6105):88-90.
- Hoang LT, Lim LL, Vaillant B, Choi D, Rosenbaum JT. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated active scleritis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(5):651-5.
- Lin P, Bhullar SS, Tessler HH, Goldstein DA. Immunologic markers as potential predictors of systemic autoimmune disease in patients with idiopathic scleritis. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):463-71.
- Aragaki WK, Sousa LB, Trevisani VFM, Fuzzi H, Andrade LEC. Sclera-specific and non-sclera-specific autoantibodies in the serum of patients with non-infectious anterior scleritis. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(3):173-9.
- Höfling-Lima AL, Moeller CTA, Freitas D, et al. Esclerites e episclerites. In: Moeller CTA, Freitas D, Höfling-Lima AL, Martins ENM, editores. *Manual de condutas em oftalmologia*. São Paulo: Atheneu; 2008. p.297-9.
- Raiji VR, Palestine AG, Parver DL. Scleritis and systemic disease association in a community-based referral practice. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(6):946-50.
- Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, Gangaputra S, Daniel E, Suhler EB, et al. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010;117(2):356-65.
- Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, Pujari SS, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):423-32.e1-2.
- Jachens AW, Chu DS. Retrospective review of methotrexate therapy in the treatment of chronic, noninfectious, nonnecrotizing scleritis. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):487-92.
- Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):500-9.e2.
- Smith JR, Mackensen F, Rosenbaum JT. Therapy insight: scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(4):219-26.
- Michalova K, Lim L. Biologic agents in the management of inflammatory eye diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(4):339-47.
- Lim L, Suhler EB, Smith JR. Biologic therapies for inflammatory eye disease. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34(4):365-74. Review.

Analysis of the correlation between ophthalmic examination and quality of life outcomes following intracorneal ring segment implantation for keratoconus

Avaliação dos fatores que influenciam na qualidade de vida de pacientes com ceratocone após implante de anel intraestromal

JULIANE DE FREITAS SANTOS PARANHOS¹, AUGUSTO PARANHOS JR.², MARCOS PEREIRA ÁVILA³, PAULO SCHOR²

ABSTRACT

Purpose: To analyze the correlation between quantitative measurements outcomes and keratoconus patients' vision related quality of life (v-QoL) following intrastromal corneal ring segment implantation.

Methods: The NEI-RQL (National Eye Institute Refractive Error Quality of Life) was administered to patients requiring intrastromal corneal ring segment implantation, before and after surgery, wearing best correction for 40 days minimum. Visual acuity, refraction, corneal topography, aberrometry data (VOL-CT. software) and contrast sensitivity were recorded before and 3 months after surgery. The main outcome measures were best corrected visual acuity, refraction, steep keratometric value (Kmax), aberrometry, contrast sensitivity and v-QoL.

Results: There were 42 keratoconic patients (69 eyes): 19 male and 23 female, mean age 24.9 ± 5 years in this prospective study. Binocular best corrected visual acuity improved (0.13 ± 0.03 before to -0.01 ± 0.01 logMAR after surgery, p<0.001). There was a statistically significant improvement in mean spherical refraction (2.81 ± 0.44 to 1.71 ± 0.31), cylinder component (3.89 ± 0.22 to 1.82 ± 0.21), spherical equivalent (4.55 ± 0.46 to 2.40 ± 0.30), Kmax (55.92 D ± 0.62 to 52.16 D ± 0.58 D) and root mean square low order (p<0.001). Contrast sensitivity (CS) improved at all spatial frequencies: at 6 cpd improvement was higher. Root mean square higher order did not improved p=0.422. There was significant improvement across all NEI-RQL scales after surgery. Multivariate analysis showed that gender (males more satisfied than females), cylinder (1 D reduction improves 5 points in general NEI-RQL scores) and normal contrast sensitivity at 3 and 6 cpd were correlated with v-QoL. Other variables such as best corrected visual acuity, root mean square low order, root mean square higher order and Kmax did not show influence on NEI-RQL scores.

Conclusions: The best patient response predictors with the NEI-RQL instrument were gender, normal CS at 3 and 6 cpd and cylinder reduction. The use of this questionnaire was crucial to assess the influence of optical tests on v-QoL in keratoconus patients who were referred for intrastromal corneal ring segment implantation.

Keywords: Cornea; Corneal topography; Corneal stroma/surgery; Keratoconus; Keratoplasty, penetrating; Quality of life; Patient satisfaction; Visual acuity; Aberrometry

RESUMO

Objetivo: Analisar a correlação entre fatores relacionados aos pacientes com ceratocone e suas medidas quantitativas e os resultados da qualidade de vida com o implante do anel intraestromal (ICRS).

Métodos: O questionário de qualidade de vida relacionado a visão (QdV-v) NEI-RQL (National Eye Institute Refractive Error Quality of Life) validado na língua portuguesa foi administrado a pacientes com indicação de implante do anel intraestromal antes e depois da cirurgia quando eles já estavam usando a correção por pelo menos 40 dias. Acuidade visual com a melhor correção, topografia de córnea, aberrometria e sensibilidade ao contraste foram medidos antes e três meses após a cirurgia.

Resultados: Foram incluídos neste estudo prospectivo 42 pacientes (69 olhos): 19 homens e 23 mulheres com idade média de 24,9 ± 5 anos. Houve melhora estatisticamente significativa na acuidade visual com a melhor correção binocular (0,13 ± 0,03 antes para -0,01 ± 0,01 logMAR após a cirurgia, p<0,001), na refração esférica média (2,81 ± 0,44 para 1,71 ± 0,31), no componente cilíndrico (3,89 ± 0,22 para 1,82 ± 0,21), no equivalente esférico (4,55 ± 0,46 para 2,40 ± 0,30), na ceratometria máxima (55,92 D ± 0,62 para 52,16 D ± 0,58 D) e no RMS (root mean square) de baixa ordem (p<0,001). O RMS de alta ordem não teve melhora significativa p=0,422. A sensibilidade ao contraste (SC) melhorou significativamente em todas as frequências especialmente na de 6 cpd. Houve melhora significativa em todas as escalas do NEI-RQL após a cirurgia. A análise multivariada mostrou que sexo (homens com melhores índices de QdV-v que as mulheres), cilindro (1 D de redução aumenta em 5 pontos a escala geral do NEI-RQL) e SC normal nas frequências de 3 e 6 cpd são os fatores que interferem nos escores de QdV-v dos pacientes com implante de anel intraestromal. As outras variáveis como acuidade visual com a melhor correção, aberrometria e ceratometria máxima não influenciaram nos escores do NEI-RQL.

Conclusões: Os fatores que se correlacionam a melhores pontuações na QdV-v dos pacientes com implante de anel intraestromal são: sexo, SC normal nas frequências de 3 e 6 cpd e diminuição do cilindro. A análise das medidas objetivas em conjunto com o NEI-RQL foi fundamental para identificar os fatores que influenciam nos resultados subjetivos dos pacientes com ceratocone e implante de anel intraestromal.

Descritores: Córnea; Topografia da córnea; Substância própria/cirurgia; Ceratocone; Ceratoplastia penetrante; Qualidade de vida; Satisfação do paciente; Acuidade visual; Aberrometria

INTRODUCTION

Keratoconus is a progressive non-inflammatory ectatic disorder that affects young individuals and results in vision impairment⁽¹⁾. Central corneal scarring and increased corneal aberrations are associated with decreased visual acuity^(2,3). It affects both eyes in most cases, and is usually associated with eye-rubbing⁽¹⁾.

A keratoconus patient's vision is usually corrected by spectacles, followed by contact lenses. Surgical procedures are indicated when patients are contact lens-intolerant or when spectacles and contact lenses fail to provide an acceptable visual function. A wide variety of surgical procedures are in practice to treat keratoconus. Corneal graft may be complicated by graft rejection, irre-

Submitted for publication: June 20, 2011
Accepted for publication: November 9, 2011

Study carried out at the Federal University of Goiás - CEROF.

¹ Physician, Cornea, Post graduation, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil. Professional performance in Goiânia (GO), Brazil.

² Physician, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

³ Professor, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de Goiás - UFGO - Goiânia (GO), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: J.F.S. Paranhos, None; A. Paranhos Jr., Consultant (Allergan, Opto), Financial Support (Fapesp, CNPq), Recipient (Allergan, Alcon, MSD, FAPESP, FADA-UNIFESP), Board Member (Allergan, MSD); M.P. Ávila, None; P. Schor, Consultant (LaserFocus, Alcon), Financial Support (FAPESP), Patent - no money involved (UNIFESP), Board Member (IPEPO).

Correspondence address: Juliane F. S. Paranhos. Hospital da Visão. Rua 38, 300 - Setor Marista - Goiânia (GO) - 74150-250 - Brazil - Email: ju.fsp@hotmail.com

Ethical Comittee: UNIFESP 0490/06 e UFGO 027/06.

gular astigmatism, corneal opacification and glaucoma resulting in visual impairment^(1,4-6).

Intrastromal corneal ring segment (ICRS) implantation is a less invasive surgical option with acceptable clinical results reported⁽⁷⁻¹¹⁾. It is an additive procedure: vision rehabilitation is faster than with penetrating keratoplasty (PKP) or deep anterior lamellar keratoplasty (DALK), and without the risk of graft rejection. Recent advances, such as ring implantation aided by femtosecond laser channel dissection, have enhanced the efficacy of intracorneal ring implantation^(11,12).

Vision rehabilitation in keratoconus patients is not totally explained by clinical measurements, probably due to the long-term adaptation to optical blur^(13,14). Subjective approaches may help to explain the clinical measurements and final result (sense of vision) in these patients^(6,13). A previous study showed that ICRS implantation improves keratoconus patients' vision-related QoL (v-QoL)⁽¹⁵⁾.

The objective of this study is to analyze the impact of age, gender, educational level and clinical measures such as visual acuity, contrast sensitivity, aberrometry, keratometric values and refraction on keratoconus patients' v-QoL following ICRS implantation, using the National Eye Institute Refractive Error Quality of Life (NEI-RQL) instrument. We further identify which of these objective measurements are relevant to the keratoconus patient's v-QoL improvement.

METHODS

This is a prospective study that evaluates keratoconus patients before and after ICRS implantation.

The ethical committees of the Federal University of Goiás and the Federal University of São Paulo approved this study. All patients gave their informed consent prior to the study. All research adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Keratoconus patients self-administered a Portuguese validated version of the NEI-RQL instrument prior to the clinical evaluation, in order to avoid any influence of the exams performed during the medical appointment on the patients' answers⁽¹³⁾. Patients answered the survey before and after ICRS implantation (Keraring, Mediphacos, Belo Horizonte, Brazil), when they were using their best correction for at least 40 days. The survey consisted of 42 items used to build 13 scales (clarity of vision, expectations, near vision, far vision, fluctuation, activity limitations, glare, ocular symptoms, dependence on correction, suboptimal correction, worry, appearance, satisfaction with correction). The scales were transformed linearly to a 0-to-100 possible range. Lower scores corresponded with lower or poorer quality of life on each subscale. The NEI-RQL was scored according to the guidelines set forth by its authors⁽¹⁵⁾. The participants answered the questionnaire before any vision tests were conducted.

F.A.C.T. (Functional Acuity Contrast Test; Stereo Optical Company, Inc, Chicago, IL) was used to perform a contrast sensitivity (CS) test. It was set at 10 feet and the chart was illuminated between 85 and 100 cd/m². The test was performed with spectacle correction. Five spatial frequencies, 1.5 cycles per degree (cpd), 3.0 cpd, 6.0 cpd, 12.0 cpd and 18.0 cpd, were measured preoperatively and at 3 months postoperatively. In the analysis of the impact of CS on QoL, the quantitative CS values were dichotomized as 'normal' and 'abnormal'. Values higher than the lower normal limit were considered normal, and abnormal if they were lower. The F.A.C.T. instruction manual provided the inferior normal value.

Best corrected visual acuity (BCVA) with the current correction (spectacles, contact lenses or no correction) of the operated eyes and binocular BCVA were measured using a logMAR chart before and after surgery when patients were using the correction prescribed for at least 40 days. Manifest refraction, slit lamp biomicroscopy, indirect ophthalmoscopy, corneal topography (Medmont) and pachymetry (Sonogage) were performed preoperatively and at 3 months

postoperatively. Rigid contact lenses were fitted after surgery if the patients were dissatisfied with visual acuity outcomes during the refraction test. Corneal topography was used to obtain the steep keratometric value (Kmax) and VOL-CT. (Sarver and Associates, Inc, Carbondale, IL) software was used to analyze corneal topographic data in order to obtain the root mean square (RMS) low order (LO) and RMS high order (HO).

PATIENT SELECTION

Ophthalmologists of Goiânia were asked to refer us patients with keratoconus that had an indication for ICRS implantation. Indication for ICRS implantation was defined as follows: poor visual acuity with spectacles, intolerance to contact lenses, steep keratometric reading lower than 70 diopters (D) and clear central cornea. Patients that had never tried contact lenses were tested and if the lenses fitted well, the patients were referred back to their physician.

INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Patients with keratoconus that had indication to intracorneal ring segment implantation aged between 18 and 39 years old were included. Patients were excluded if they had other ocular diseases besides keratoconus, systemic conditions that could cause refraction instability (pregnancy, diabetes) or were illiterate and those who refused to comply with the clinical trial schedule and conditions.

SURGICAL TECHNIQUE AND POSTOPERATIVE CARE

A single surgeon performed all the surgeries between June and October 2007. The manufacturer's nomogram was used to calculate the ICRS (Mediphacos) implant size and location. Kerarings with a 160° arc size and thickness varying from 150 to 350 µm were implanted in all patients. Moxifloxacin HCl ophthalmic solution 0.5% (Alcon Inc., USA) was instilled four times 1 hour before surgery and pilocarpine hydrochloride 10mg/ml (Allergan Inc., CA) once before surgery.

The surgery was performed under topical anesthesia (proxymetacaine chlorhydrate 0.5%, Alcon Inc., USA). Polyvinylpyrrolidone-iodine (Ophthalmos Inc, Brazil) was used over the conjunctiva and cornea 5 minutes prior to surgery. A circular marker centered on the reflex of the microscope light on the cornea was used to create two concentric circles of 5 and 7 mm. A radial incision set at 80% of the local corneal pachymetry at the steepest corneal axis was made. This was followed by the creation of one or two concentric stromal tunnels with a curved spatula, consisting of an internal radius of 2.5 mm and an attempted extension of 170°, inside which the ring segments were implanted.

Post-surgery, patients were instructed to use topical antibiotics t.i.d. for 7 days (moxifloxacin HCl ophthalmic solution 0.5%) and corticosteroids four times a day for 10 days (prednisolone acetate 1%, Falcon Pharmaceuticals, USA).

STATISTICAL ANALYSIS

Quantitative variables are described by means and standard deviations (SD) if normally distributed by medians and interquartile (IQ). Paired t and Wilcoxon tests were used to compare binocular BCVA and NEI-RQL scales before and after surgery. For measurements taken per eye, Generalized Estimation Equations (GEE) models were applied in order to take the correction within subject into account. Univariate and multivariate GEE models were also used to analyze the influence of variables on the NEI-RQL general scale. Results from GEE models were expressed by estimated regression coefficients and its standard errors in the analysis of impact factors on QoL. The significance level was set at 0.05. All analyses were performed in the statistical package SAS, version 9.01.

RESULTS

Forty-two patients were included in this study. Nineteen (45.2%) were male and 23 (54.8%) female. The average age was 24.9 ± 5 years (range 18 to 39 years). Most patients (66.7%) were at or had completed high school, 7.1% had received basic education and 26.2% were at or had completed university.

Before surgery 9.5% wore rigid gas-permeable (RGP) contact lenses, and the other patients were equally distributed between those that used spectacles and those that did not use any optical correction. These patients did not use correction due to poor vision or because they were not able to use RGP contact lenses.

Forty-five patients were included in this study, of which three were excluded: two for ring extrusion in one eye and one that became pregnant during the study. Data were analyzed from the remaining 42 patients. Twenty-seven out of a total of 42 patients had surgery in both eyes while 15 were operated in just one eye, presenting a total of 69 eyes with ICRS implantation. Twelve patients did not have ICRS implants in their other eye due to acceptable vision. The other eye of three patients failed to meet the ICRS implantation criteria - these eyes had significant visual acuity impairment.

The steep keratometric (Kmax) value decreased from 55.92 D to 52.16 D (0.58) ($p < 0.001$).

Binocular BCVA with the current correction improved after the surgery (0.13 ± 0.03 logMAR before versus -0.01 ± 0.01 logMAR after, $p < 0.001$). The mean BCVA in operated eyes improved significantly from 0.497 ± 0.026 preoperatively to 0.297 ± 0.029 postoperatively ($p < 0.001$). The mean spherical component of the refraction improved from 2.81 ± 0.44 to 1.71 ± 0.31 , cylinder component improved from 3.89 ± 0.22 to 1.82 ± 0.21 and spherical equivalent improved from 4.55 ± 0.46 to 2.40 ± 0.30 ($p < 0.001$).

Before surgery, 19 patients could not use any correction, 19 wore spectacles and four used RGP lens. After surgery 6 did not need to use any correction, 21 wore spectacles, 4 wore soft contact lenses and 11 used RGP lens.

RMS LO optical aberrations had a statistically significant reduction (mean 3.37 ± 0.17 to 2.08 ± 0.12 $p < 0.001$), but RMS HO did not (1.65 ± 0.14 to 1.54 ± 0.10 $p = 0.4221$).

Visual function measured by CS improved at all spatial frequencies, though at 6 cpd the improvement was higher ($p < 0.001$).

QUESTIONNAIRE

In the univariate analysis, v-QoL was influenced by gender (males more satisfied than females), Kmax, spherical equivalent (SE), cylinder, RMS LO and contrast sensitivity at frequencies of 1.5, 3, 6 and 12 cpd. However, in the multivariate model only gender, cylinder and CS at frequencies of 3 and 6 cpd remained significant.

There was no relation between QoL improvement and age, educational level, visual acuity, RMS HO and pupil diameter (Table 1).

The general scale improved on an average 5 points when there was 1.0D cylinder reduction, and women scored in mean 8.8 points less than men on the general scale. Abnormality on CS at frequencies of 3 and 6 cpd were related to an impairment of 8.5 and 12.6 scores on the general QoL scale, respectively.

DISCUSSION

Studies on ICRS implantation have been limited to the use of visual acuity, Kmax and refraction to evaluate its outcomes but many studies shows that visual acuity is not a good parameter to evaluate visual function, especially in keratoconic patients⁽¹³⁻¹⁵⁾. In the present study we used the NEI-RQL instrument to assess patients' self-perception to visual changes induced by ICRS implantation and to evaluate the impact of each quantitative measurement on these patients' v-QoL. Our results showed that gender (on

average, males scored 8.8 points more than females), normal CS at frequencies of 3 and 6 cpd and cylinder reduction (1D reduction on cylinder was related to an increase of 5 points) were the best predictors of keratoconus patients' responses on the NEI-RQL v-QoL instrument. These findings correlate with a study conducted by Fink et al.⁽¹⁶⁾ to characterize gender differences in the CLEK study. Women were more likely than men to undertake repeat visits to their eye care practitioner and report ocular symptoms of dryness and complaints based upon a composite score of ocular symptoms. NEI-VFQ results revealed that sex differences exist in patients' history, vision, and ocular symptoms in keratoconus patients⁽¹⁶⁾.

CS is an important subjective measure of quality of vision. It has been established that daily functional vision improves with a peak CS improvement that is at 3 and 6 cpd approximately⁽¹⁷⁾. This explains why the improvement at these frequencies was related to a better v-QoL after Keraring implantation in this study. Other studies also concluded that the CS was directly related to visual function in keratoconic patients⁽¹⁸⁾.

In the multivariate analysis, QoL was not associated with visual acuity, educational level, age, pupil diameter, RMS LO, RMS HO, Kmax and SE. Although Kmax, SE and RMS LO had significant importance in the univariate analysis, they probably lost importance in the multivariate analysis due to the relationship to the cylinder component of refraction ($r = 0.664$ to Kmax, $r = -0.506$ to RMS LO and $r = 0.493$ to SE).

Our study did not find any correlation between age and v-QoL, possibly owing to the fact that patients were in a similar age group and hence it was not possible to correlate this data to patient satisfaction. Pupil diameter and RMS HO were also not related to v-QoL results. The lack of pupil diameter dependence is probably due to the low variation on this metric.

Studies found that higher order aberrations have a negative impact on visual performance in keratoconus and its correction can improve vision^(3,19,20). In our study, higher order aberrations were not individually studied but grouped into RMS HO, and this metric may have cancelled some higher order aberrations' impact on vision. Individual Zernike aberrations have different impacts on visual performance and the effect is not necessarily represented by the RMS HO^(21,22). This can explain why there was no correlation between v-QoL and RMS HO.

Visual acuity was not related to the patient's satisfaction levels and this confirms earlier findings that high contrast visual acuity may not be the best assessment of visual function^(6,18,21,23,24). The brain can perceive and read a 20/20 Snellen high contrast optotype even if the visual acuity chart has a great distortion.⁽²²⁾ The performance of visual function is related to the variation in the individual's neural transfer function and how well their retinal image is processed by neurobiological circuits and interpreted by the neural portion of the visual system. This complex cognitive system explains why high-contrast visual acuity may not be a good predictor of visual function. This is especially important when evaluating highly aberrated eyes, such as in keratoconic patients. Their neural visual system compensates for long-term retinal image blur resulting in improved visual performance when compared with normal eyes exposed to the same optical aberrations⁽²⁵⁾.

CONCLUSION

This study showed that the NEI-RQL instrument used in conjunction with quantitative metrics was crucial for a comprehensive assessment of the influence of optical tests on patients' v-QoL. It allowed a better understanding of patients' outcomes with ICRS implantation and identified parameters that were significantly related to visual perception. ICRS implantation improves v-QoL due to low contrast improvement at 3 and 6 cpd and reduction of the

Table 1. Analysis of the influence of variables on QoL general scale of keratoconus patients measured by NEI-RQL (National Eye Institute Refractive Error Quality of Life) instrument

Variable	Univariate GEE model			Multivariate GEE model		
	β	SE	p value	β	SE	p value
Gender (female)	-6.56	3.19	0.0396^a	-8.83	3.28	0.0071^a
Age (years)	-0.59	0.37	0.1114			
Educational level	4.65	3.67	0.2049			
Pupil diameter (millimeters)	-2.91	3.23	0.3674			
BCVA both eyes (logMAR)	-9.83	11.22	0.3809			
Steep keratometric value (Kmax)	-1.10	0.37	0.0026^a	-0.31	0.64	0.6324
Spherical equivalent (SE)	1.81	0.56	0.0013^a	-0.39	0.85	0.6429
Cylinder	6.68	1.17	<0.0010^a	5.06	1.50	0.0007^a
RMS LO	-5.36	1.47	0.0003^a	-0.04	2.45	0.9874
RMS HO	-3.61	2.62	0.1670			
Contrast Sensitivity (CS)						
Abnormality in A (1.5 cpd)	-12.25	3.57	0.0006^a	-1.86	5.00	0.7096
Abnormality in B (3 cpd)	-15.63	3.91	<0.0001^a	-8.43	4.16	0.0427^a
Abnormality in C (6 cpd)	-15.51	5.76	0.0071^a	-12.62	5.02	0.0120^a
Abnormality in D (12 cpd)	-12.14	4.64	0.0089^a	-5.93	8.94	0.5070
Abnormality in E (18 cpd)	-9.54	5.35	0.0743	9.73	6.17	0.1152
Overall mean (intercept)				95.82	31.73	0.0025

β = effect on general scale mean; intercept coefficients of univariate models were omitted; SE= standard error; p-values for hypothesis H: β =0 (null effect); BCVA= best corrected visual acuity; RMS LO= root mean square low order; RMS HO= root mean square high order; cpd= cycles per degree

^a=values that had an influence on QoL

cylinder component of the refraction. Developments in surgical technique and evaluation of the current outcomes in keratoconus patients must take into account such variables.

ACKNOWLEDGEMENTS

To Dr Wallace Chamon and Dr Luiz Alberto Vieira de Carvalho for having sent articles and discussed topics related to research, to Angela Paes for statistical analysis and for all physicians that sent us their patients to be included in this research.

REFERENCES

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319.
- Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Nichols JJ, Wilson BS, Siegmund K, et al. Corneal scarring and vision in keratoconus: a baseline report from the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea.* 2000;19(6):804-12.
- Marsack JD, Pesudovs K, Sarver EJ, Applegate RA. Impact of Zernike-fit error on simulated high- and low-contrast acuity in keratoconus: implications for using Zernike-based corrections. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2006;23(4):769-76.
- Han DC, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DT. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(5):744-51 e1. Comment in: *Am J Ophthalmol.* 2009;148(5):629-31.
- Bahar I, Kaiserman I, Srinivasan S, Ya-Ping J, Slomovic AR, Rootman DS. Comparison of three different techniques of corneal transplantation for keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(6):905-912. e1.
- Mendes F, Schaumburg DA, Navon S, Steinert R, Sugar J, Holland EJ, et al. Assessment of visual function after corneal transplantation: the quality of life and psychometric assessment after corneal transplantation (Q-PACT) study. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):785-93.
- Colin J, Simonpoli-Velou S. The management of keratoconus with intrastromal corneal rings. *Int Ophthalmol Clin.* 2003;43(3):65-80.
- Colin J, Velou S. Current surgical options for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(2):379-86.
- Miranda D, Sartori M, Francesconi C, Allemann N, Ferrara P, Campos M. Ferrara intrastromal corneal ring segments for severe keratoconus. *J Refract Surg.* 2003;19(6):645-53.
- Zare MA, Hashemi H, Salari MR. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(11):1886-91.
- Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38(2):154-67.
- Rabinowitz YS, Li X, Ignacio TS, Maguen E. INTACS inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22(8):764-71. Comment in: *J Refract Surg.* 2007;23(3):221-2; author reply 222.
- Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO; Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus study Group. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(4):527-35. Comment in: *Am J Ophthalmol.* 2004;138(4):637-8.
- Sabesan R, Yoon G. Visual performance after correcting higher order aberrations in keratoconic eyes. *J Vis.* 2009;9(5):6.1-6.10.
- de Freitas Santos Paranhos J, Avila MP, Paranhos A Jr, Schor P. Evaluation of the impact of intracorneal ring segments implantation on the quality of life of patients with keratoconus using the NEI-RQL (National Eye Institute Refractive Error Quality of Life) instrument. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(1):101-5.
- Fink BA, Wagner H, Steger-May K, Rosenstiel C, Roediger T, McMahon TT, et al. Differences in keratoconus as a function of gender. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):459-68.
- Ginsburg AP. Contrast sensitivity and functional vision. *Int Ophthalmol Clin.* 2003;43(2):5-15.
- Carney LG, Lembach RG. Management of keratoconus: comparative visual assessments. *CLAO J.* 1991;17(1):52-8.
- Negishi K, Kumanomido T, Utsumi Y, Tsubota K. Effect of higher-order aberrations on visual function in keratoconic eyes with a rigid gas permeable contact lens. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):924-9.
- Marsack JD, Parker KE, Pesudovs K, Donnelly WJ 3rd, Applegate RA. Uncorrected wavefront error and visual performance during RGP wear in keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2007;84(6):463-70.
- Applegate RA, Marsack JD, Ramos R, Sarver EJ. Interaction between aberrations to improve or reduce visual performance. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(8):1487-95.
- Applegate RA, Sarver EJ, Khemsara V. Are all aberrations equal? *J Refract Surg.* 2002;18(5):S556-62.
- Boisjoly H, Gresset J, Charest M, Fontaine N, Brunette I, LeFrancois M, et al. The VF-14 index of visual function in recipients of a corneal graft: a 2-year follow-up study. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(2):166-71.
- Nunes LM, Schor P. [Evaluation of the impact of refractive surgery on quality of life using the NEI-RQL (National Eye Institute Refractive Error Quality of Life) instrument]. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(6):789-96. Portuguese.
- Sabesan R, Yoon G. Neural compensation for long-term asymmetric optical blur to improve visual performance in keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(7):3835-9.

Aberrações ópticas de alta ordem em pacientes com distonias faciais tratados com toxina botulínica

Ocular wavefront aberrations in patients with facial dystonia treated with botulinum toxin

MARIANN MIDORI YABIKU¹, JULIANA DE FILIPPI SARTORI¹, EDUARDO PANTALEÃO SARRAFF¹, TAMMY HENTONA OSAKI², SIDARTA KEIZO HOSSAKA^{2,3}, CAROLINA ISOLANE PEREIRA^{2,3}, WILSON DE FREITAS³, MIDORI HENTONA OSAKI², ANGELINO JULIO CARIELLO²

RESUMO

Objetivo: Avaliar as aberrações ópticas de alta ordem em pacientes com distonias faciais tratados com toxina botulínica tipo A.

Métodos: Pacientes com diagnóstico clínico de espasmo hemifacial ou blefaroespasma essencial em atividade foram submetidos ao exame biomicroscópico e à análise de frente de ondas através do aberrômetro Alcon LADARvision®, sob midríase medicamentosa. A seguir, foram tratados com injeções de toxina botulínica tipo A. Após um mês, a análise de frente de ondas foi repetida da mesma forma e pelo mesmo oftalmologista. As aberrações de alta ordem foram comparadas antes e após o tratamento. O teste T pareado foi utilizado para comparar os valores numéricos antes e após o tratamento.

Resultados: Foram incluídos no estudo um total de 11 pacientes, 6 com blefaroespasma essencial (54,5%) e 5 com espasmo hemifacial (45,5%). Nos pacientes com espasmo hemifacial foram analisados apenas o lado acometido, totalizando 17 olhos com espasmo. A idade variou de 50 a 72 anos, com média de 65,9 ± 8,2 anos. Oito pacientes eram do sexo feminino (72,7%), sendo a relação masculino/feminino de 1:2,6. A média do "root mean square" (RMS) das aberrações de alta ordem foi 0,68 antes e 0,63 após um mês do tratamento ($p=0,01$). A média da aberração esférica foi de 0,23 e 0,17 antes e após o tratamento respectivamente ($p=0,01$). Não houve diferenças estatisticamente significantes nos demais tipos de aberrações de alta ordem após o tratamento ($p>0,05$).

Conclusão: O tratamento com toxina botulínica A pode diminuir as aberrações esféricas em pacientes com distonias faciais.

Descritores: Blefaroespasma/quimioterapia; Espasmo hemifacial/quimioterapia; Toxinas botulínicas tipo A/uso terapêutico; Distonia; Músculos faciais/fisiopatologia; Astigmatismo/quimioterapia; Índice de gravidade de doença

ABSTRACT

Purpose: To analyze the ocular wavefront aberrations in patients with facial dystonia treated with botulinum toxin A.

Methods: Patients with benign essential blepharospasm and hemifacial spasm in activity underwent slit lamp examination and bilateral wavefront analysis under pharmacologic mydriasis using Alcon LADARvision® wavefront aberrometry system. After that, all patients were treated with botulinum toxin A injections performed by the same ophthalmologist. After one month, the wavefront analysis was performed in the same way and by the same examiner. The main outcome measure was the change in ocular wavefront aberrations. Paired T-test was used to compare pre and post-injection numeric wavefront values.

Results: From a total of 11 patients enrolled in this study, 6 (54.5%) had essential blepharospasm and 5 (45.5%) had hemifacial spasm. The fellow eyes of patients with hemifacial spasm were not included, totalizing 17 eyes with spasm. Eight patients were female (72.7%) and three were male (27.3%), the male:female ratio was 1:2.6. The age ranged from 50 to 72 years old with a mean of 65.9 ± 8.2 years. The mean of high order root mean square (RMS) wavefront aberrations was 0.68 before and 0.63 one month after the treatment ($p=0.01$). Before the treatment, the mean of spherical aberration was 0.23 and decreased to 0.17 one month after the treatment ($p=0.01$). There was no significant difference in the other higher-order aberrations before and after the treatment ($p>0.05$).

Conclusion: The treatment with botulinum toxin may decrease spherical aberrations in patients with facial dystonia.

Keywords: Blepharospasm/drug therapy; Hemifacial spasm/drug therapy; Botulinum toxins, type A/therapeutic use; Dystonia; Facial muscles/physiopathology; Astigmatism/drug therapy; Severity of illness index

INTRODUÇÃO

Blefaroespasma essencial (BE) é uma doença caracterizada por contrações involuntárias, espasmódicas, bilaterais e simétricas dos músculos periorbitais (orbicularis oculi, procerus e corrugador)^(1,2). Apresenta etiologia incerta e geralmente inicia-se entre 5ª a 6ª década de vida, acometendo mais mulheres^(3,4). Pode causar cegueira funcional pelo persistente fechamento palpebral, levando a importante limitação das atividades sociais⁽⁵⁾.

Espasmo hemifacial (EH) é caracterizado por contrações tônico-clônicas unilaterais e involuntárias dos músculos inervados pelo nervo facial ipsilateral, respeitando a linha média, podendo, menos

frequentemente, ser bilateral e, neste caso, as contrações são assimétricas^(1,2). Embora alguns pacientes possam ser geneticamente predispostos a desenvolver EH, a maioria dos casos são esporádicos⁽⁶⁾. Estudos apontam como etiologia a compressão do nervo facial por lesões vasculares próximo a sua emergência no tronco cerebral. Dessa forma, uma minuciosa investigação neurológica é necessária^(1,5).

A toxina botulínica tipo A, considerada tratamento de eleição, bloqueia a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e causa paralisia muscular temporária diminuindo consideravelmente as contrações palpebrais e melhorando a qualidade de vida dos pacientes^(4,5).

Submitted for publication: May 2, 2011
Accepted for publication: October 25, 2011

Study carried out at the Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo, SP, Brazil.

¹ Physician, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

² Physician, Setor de Cirurgia Plástica Ocular, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

³ Physician, Setor de Cirurgia Refrativa, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: M.M.Yabiku, None; J.F.Sartori, None; E.P.Sarraff, None; T.H.Osaki, None; S.K.Hossaka, None; C.I.Pereira, None; W.de Freitas, None; M.H.Osaki, None; A.J.Carriello, None.

Correspondence address: Angelino Julio Cariello. Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem. Rua Abdon Batista, 146 - Joinville (SC) - 89201-010 - Brazil - E-mail: angelino65@yahoo.com

Este trabalho foi avaliado e aceito pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob número: 1625/09

Diversos estudos demonstraram que a pressão das pálpebras tem um efeito direto no formato da córnea e na indução de astigmatismo. Crianças frequentemente apresentam astigmatismos a favor da regra que tendem a se modificar no sentido contra a regra com a diminuição da tensão palpebral induzida pela senilidade⁽⁷⁾. Modificações no astigmatismo também foram documentadas após cirurgias de blefaroptose e dermatocalase superior⁽⁸⁻¹⁰⁾ e, além disso, várias condições que acometem as pálpebras superiores ou inferiores, incluindo calázio⁽¹¹⁾, implantes de peso de ouro⁽¹²⁾ e hemangiomas⁽¹³⁾ podem afetar o formato da córnea.

Estudo envolvendo pacientes com distonias faciais encontrou maiores astigmatismos nos olhos afetados de pacientes com EH comparados com olho contralateral e verificou que o tratamento com toxina botulínica altera a curvatura da córnea, diminuindo astigmatismos a favor da regra e aumentando astigmatismo contra a regra⁽⁷⁾.

O objetivo do presente estudo foi analisar o efeito do tratamento com toxina botulínica nas aberrações ópticas de alta ordem em pacientes com distonias faciais.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e seguiu as diretrizes da Declaração de Helsinque de 1964, suas versões posteriores e da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde para pesquisa em seres humanos.

Pacientes com diagnóstico clínico de BE ou EH, oriundos do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo, foram convidados a participar do estudo por meio de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Alergia conhecida à toxina botulínica ou componente da medicação, presença de qualquer outra doença sistêmica ou ocular prévia que poderiam interferir com os resultados do estudo e tratamento prévio com toxina botulínica há menos de seis meses foram considerados critérios de exclusão.

Todos os pacientes foram submetidos ao exame clínico ectoscópico e biomicroscopia em lâmpada de fenda e, em seguida, submetidos a dilatação pupilar com tropicamida 1%. A análise de frente de ondas foi realizada por um único oftalmologista, através do aberrômetro LADARvision® (Alcon, Fort Worth, Texas, EUA) conforme orientações do fabricante.

Na sequência, todos os pacientes foram tratados com toxina botulínica A (Botox®, Allergan, Irvine, Califórnia, EUA) pelo mesmo médico conforme protocolo de aplicação clínica padronizada, diluindo-se a toxina imediatamente antes da aplicação em solução de cloreto de sódio estéril 0,9% para uma concentração final de 50 unidades/ml. Volume de 0,05 ml (2,5U) por ponto de aplicação foi injetado por via intramuscular nos músculos orbicular do olho, próceros e corrugadores dos supercílios bilateralmente em casos de BE e, em casos de EH, também aplicado nos músculos zigomáticos e risório conforme ilustra a figura 1⁽¹⁴⁾. Após 30 dias da aplicação da toxina, a análise de frente de ondas foi repetida da mesma forma, pelo mesmo examinador do início do estudo.

Por meio do programa SPSS® (Windows, versão 16), foi empregado o teste T pareado para comparar as médias dos valores numéricos da aberrometria antes e depois da aplicação de toxina botulínica.

RESULTADOS

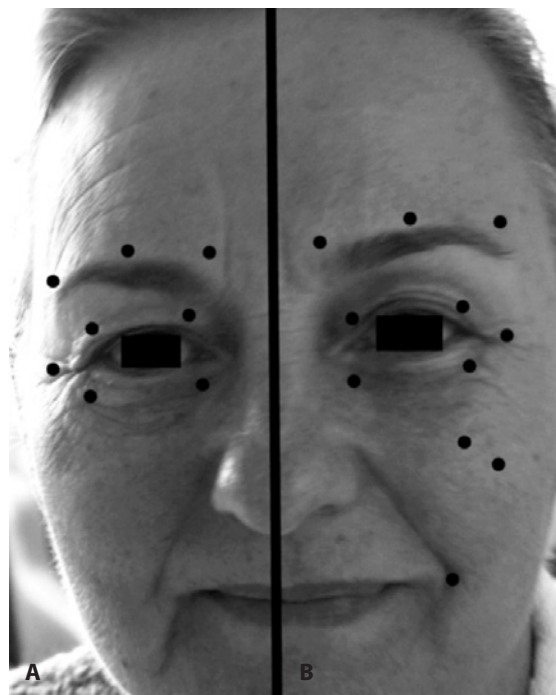
Foram incluídos no estudo 11 pacientes, sendo 6 com BE (54,5%) e 5 com EH (45,5%). Nos pacientes com EH foram analisados apenas o lado acometido, totalizando 17 olhos com espasmo. A idade dos pacientes variou de 50 a 72 anos, com média de 65,9 ± 8,2 anos. Oito pacientes eram do sexo feminino (72,7%), sendo a relação masculino/feminino de 1:2,6. A média do "root mean square" (RMS)

foi 0,68 antes e 0,63 após um mês do tratamento ($p=0,01$). Antes do tratamento, a média da aberração esférica foi 0,23 e diminuiu para 0,17 um mês após o tratamento ($p=0,01$). Não houve diferenças estatisticamente significantes nos demais tipos de aberrações de alta ordem após o tratamento ($p>0,05$). Antes do tratamento, as médias das aberrações de baixa ordem (defocus, astigmatismo e coma) foram, respectivamente, 2,7; 0,8 e 0,4. Após um mês do tratamento, esses valores foram respectivamente, 2,6; 0,8 e 0,45 ($p>0,05$) - tabela 1.

Todos os pacientes apresentaram melhora sintomática, diminuição do padrão de contrações e nenhum efeito adverso ou complicação foi identificada.

DISCUSSÃO

Embora estudos prévios já descrevessem mudanças topográficas induzidas pelo piscar ou por pressão exercida pelas pálpebras sobre a córnea⁽⁷⁻¹³⁾, o presente estudo foi pioneiro em avaliar as aberrações de alta ordem em pacientes com distonias faciais antes e após tratamento com toxina botulínica.



A= blefaroespasma essencial; B= espasmo hemifacial

Figura 1. Pontos de aplicação.

Tabela 1. Comparação das médias dos valores de aberrações ópticas de pacientes com distonias faciais antes e um mês após o tratamento com toxina botulínica

	Antes do tratamento	Um mês após o tratamento	Significância estatística
RMS	0,68	0,63	$p=0,011^*$
Aberração esférica	0,23	0,17	$p=0,014^*$
Defocus	2,66	2,62	$p=0,260$
Astigmatismo	0,80	0,77	$p=0,316$
Coma	0,44	0,45	$p=0,400$

RMS= root mean square

*= estatisticamente significante (teste T para amostras pareadas)

O aberrômetro LADARvision® utiliza o sistema Shack-Hartmann, que se baseia na análise da frente de onda que emerge do olho. O seu sensor utiliza um feixe de laser (diodo) que é direcionado para a mácula, sendo então refletido de volta, passando pelo vítreo, cristalino, pupila, câmara anterior, córnea e filme lacrimal. Qualquer aberração óptica criada por essas estruturas irá determinar uma modificação específica no feixe de luz. Após a saída do olho, esse raio de luz atravessa um sistema de lentes que concentram a frente de onda, que será representada por uma grade de pontos. Essas informações são capturadas por um sistema computadorizado que compara as imagens oriundas do olho com uma frente de onda plana, livre de aberrações. As diferenças entre o feixe capturado e a frente de onda plana representarão as aberrações do olho⁽¹⁵⁾.

O presente estudo demonstrou diminuição estatisticamente significativa da média do “root mean square” (RMS), que mede a quantidade total de aberrações de um sistema óptico⁽¹⁵⁾, sugerindo genericamente uma diminuição das aberrações de alta ordem com o tratamento com toxina botulínica. A análise das medidas qualitativas específicas das aberrações encontradas identificou diminuição da aberração esférica após um mês de tratamento.

A aberração esférica em um sistema óptico faz com que os raios luminosos sejam refratados mais intensamente quanto mais distantes do centro óptico do sistema, podendo clinicamente causar sintomas como halos e borramento de pontos luminosos (starburst) principalmente à noite devido à dilatação pupilar escotópica que permite maior entrada de raios periféricos refratados⁽¹⁶⁾. Os dados do presente estudo sugerem que o tratamento com toxina botulínica poderia também proporcionar melhor qualidade de visão aos pacientes com distonias faciais, principalmente em condições de baixa luminosidade.

Embora se acredite que a ação de relaxamento da musculatura palpebral induzida pelo tratamento com toxina botulínica pode ser responsável por modificações no formato da córnea, as modificações nas aberrações identificadas no presente estudo podem também ser justificadas por possíveis variações na distribuição e composição do filme lacrimal. Estudo recente demonstrou que o tratamento de paciente com distonias faciais por injeção de toxina botulínica pode aumentar a estabilidade e melhorar a drenagem da lágrima⁽¹⁷⁾. A acomodação poderia também influenciar modificações de frente de onda⁽¹⁸⁾, porém a faixa etária da amostra estudada (média de 65,9 anos) permitindo inferir que a interferência da acomodação seja nula ou mínima.

Moon et al., analisaram mudanças topográficas de pacientes com BE e EH e verificaram diminuição do astigmatismo a favor da regra e aumento do astigmatismo contra a regra após 1 mês de tratamento com toxina botulínica, sugerindo que as pálpebras podem desempenhar um importante papel no estado refracional do olho⁽⁷⁾. Na presente amostra estudada não foi observada diferença significativa na média das demais aberrações de alta ordem ou nas aberrações de baixa ordem (defocus, astigmatismo e coma) após um mês de tratamento. A raridade da doença, somada aos critérios

de exclusão que pudessem falsear os resultados como doenças de superfície ocular externa, opacidade de meios, tratamento prévio com toxina botulínica há menos de seis meses, entre outros já citados, limitou o tamanho da nossa amostra, o que pode ter sido responsável pela ausência de mudança significativa das demais aberrações.

CONCLUSÃO

O tratamento com toxina botulínica A pode diminuir as aberrações esféricas em pacientes com distonias faciais e possivelmente melhorar a qualidade de visão escotópica.

REFERÊNCIAS

1. Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm*. 2008;115(4):585-91.
2. Carvalho RM, Gomi CF, Carvalho AL, Matayoshi S, Moura EM. Tratamento do blefaroespasm e distonias faciais correlatas com toxina botulínica - estudo de 16 casos. *Arq Bras Oftalmol*. 2003;66(1):13-6.
3. Schellini AS, Matai O, Igami TZ, Padovani R, Pavodani CP. Blefaroespasm essencial e espasm hemifacial; características dos pacientes, tratamento com toxina botulínica A e revisão da literatura. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(1):23-6.
4. Defazio G, Livrea P. Primary blepharospasm: diagnosis management. *Drugs*. 2004;64(3):237-44.
5. Osaki MH, Belfort R. Qualidade de vida e custos diretos em pacientes com blefaroespasm essencial e espasm hemifacial, tratados com toxina botulínica-A. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(1):43-9.
6. Micheli F, Scorticati MC, Gatto E, Cersosimo G, Adi J. Familiar hemifacial spasm. *Mov Disord*. 1994;9(3):330-2.
7. Moon NJ, Lee HI, Kim JC. The changes in corneal astigmatism after botulinum toxin-A injection in patients with blepharospasm. *J Korean Med Sci*. 2006;21(1):131-5.
8. Zinkernagel MS, Ebnetter A, Ammann-Rauch D. Effect of upper eyelid surgery on corneal topography. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(12):1610-2.
9. Shao W, Byrne P, Harrison A, Nelson E, Higler P. Persistent blurred vision after blepharoplasty and ptosis repair. *Arch Facial Plast Surg*. 2004;6(3):155-7.
10. Brown MS, Siegel IM, Lisman RD. Prospective analysis of changes in corneal topography after upper eyelid surgery. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 1999;15(6):378-83.
11. Bagheri A, Hasani HR, Karimian F, Abrishami M, Yazdani S. Effect of chalazion excision on refractive error and corneal topography. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(4):521-6.
12. Mavrikakis I, Beckingsale P, Lee E, Riaz Y, Brittain P. Changes in corneal topography with upper eyelid gold weight implants. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2006;22(5):331-4.
13. Robb RM. Refractive errors associated with hemangiomas or the eyelids and orbit in infancy. *Am J Ophthalmol*. 1977;83(1):52-8.
14. Ortisi E, Henderson HW, Bunce C, W Xing, Collin JR. Blepharospasm and hemifacial spasm: a protocol for titration of botulinum toxin dose to the individual patient and for the management of refractory cases. *Eye (Lond)*. 2006;20(8):916-22.
15. Vieira Netto M, Ambrósio Junior R, Schor P, Chalita MR, Chamon W, editores. Wavefront, topografia e tomografia da córnea e segmento anterior: atualização propedéutica em cirurgia refrativa. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2006. p.253.
16. Chalita MR, Chavala S, Xu M, Krueger RR. Wavefront analysis in post-LASIK eyes and its correlation with visual symptoms, refraction, and topography. *Ophthalmology*. 2004;111(3):447-53.
17. Oliveira FC, Oliveira GC, Cariello AJ, Felberg S, Osaki MH. Influência da toxina botulínica tipo A na função lacrimal em pacientes com distonias faciais. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(5):405-8.
18. Tarrant J, Roorda A, Wildsoet CF. Determining the accommodative response from wavefront aberrations. *J Vis*. 2010;10(5):4.

Uso de ganciclovir 0,15% gel para tratamento de ceratoconjuntivite adenoviral

Ganciclovir 0.15% ophthalmic gel in the treatment of adenovirus keratoconjunctivitis

SIMONE TIEMI YABIKU¹, MARIANN MIDORI YABIKU¹, KÁTIA MANTOVANI BOTTÓS¹, ALINE LUTZ ARAÚJO¹, DENISE DE FREITAS², RUBENS BELFORT JR.¹

RESUMO

Objetivos: Determinar a efetividade e a toxicidade do ganciclovir 0,15% gel no tratamento de ceratoconjuntivites adenovirais e na prevenção de complicações tais como infiltrados corneanos, membranas ou pseudomembranas conjuntivais.

Métodos: Ensaio clínico duplo-cego, intervencionista, randomizado. Os 33 pacientes com diagnóstico clínico de ceratoconjuntivite adenoviral com início dos sintomas há menos de cinco dias foram randomizados em dois grupos: Grupo 1 (tratamento) com 19 pacientes que usaram ganciclovir e Grupo 2 (controle) com 14 pacientes que usaram lágrima artificial sem conservante. Todos os pacientes responderam a um questionário de sinais e sintomas e foram submetidos a um exame oftalmológico. No 6º dia de tratamento responderam ao mesmo questionário por telefone e no 10º dia foram reavaliados pelo mesmo examinador e responderam novamente ao questionário. Os sinais e sintomas foram comparados. Para análise estatística foi utilizado os testes T de Student, Mann-Whitney e Wilcoxon, com significância estatística $p < 0,05$.

Resultados: Tendência de melhor resposta no grupo tratamento em relação à percepção pelos pacientes, além da melhora mais rápida desse grupo em relação ao grupo controle ($p=0,26$). Houve menor transmissão para o olho adelfo ($p=0,86$) e para pessoas do convívio ($p=0,16$) no grupo tratamento. Comparando os dois grupos não houve diferença estatística em relação aos sintomas e sinais da conjuntivite. Comparando isoladamente cada grupo entre o pré-tratamento e no decorrer do tratamento, observou-se melhora estatisticamente significativa da dor, prurido e fotofobia apenas no grupo tratamento. Ganciclovir não mostrou toxicidade e teve maior tolerância pelos pacientes. Não houve diferença significativa no aparecimento de complicações da conjuntivite entre os dois grupos.

Conclusões: O estudo evidenciou uma tendência à melhora mais rápida dos sinais e sintomas dos pacientes tratados com ganciclovir em relação ao grupo controle, porém não estatisticamente significante. Esses resultados precisam ser confirmados por estudos adicionais, com maior número de pacientes e um seguimento mais extenso. Clinical Trails.gov: NCT01349452

Descritores: Ganciclovir/uso terapêutico; Conjuntivite viral; Infecções humanas por adenovírus; Ceratoconjuntivite; Conjuntivite/diagnóstico; Infecções humanas por adenovírus/diagnóstico; Adenovirus humano/isolamento & purificação; Géis/uso terapêutico; Ensaio clínico controlado aleatório; Humanos

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy and the toxicity of 0.15% ganciclovir gel in the treatment of adenoviral conjunctivitis and in preventing ocular complications after adenoviral conjunctivitis, such as corneal infiltrates and pseudomembranes.

Methods: Double blind, interventional and randomized clinical trial. Thirty-three patients with clinical diagnosis of adenoviral conjunctivitis with onset of symptoms for five or less days were randomized in two groups: Group 1 (treatment) with 19 patients used ganciclovir gel and Group 2 (control) with 14 patients used artificial tears without preservative. Patients answered a questionnaire of signs and symptoms and were submitted to an ophthalmologic exam. On the 6th and 10th days of treatment they answered the same questions and were re-examined by the same ophthalmologist. Signs and symptoms were compared. T Student, Mann-Whitney e Wilcoxon tests were used to statistical analysis.

Results: Trend of better response in the treatment group in relation of patients' perception, besides faster improvement of this group compared to the control group ($p=0.26$). There were lower transmission to the fellow eye ($p=0.86$) and to people living together ($p=0.16$) in the treatment group. No statistical difference related to signs and symptoms of conjunctivitis were found comparing both groups. We observed statistical difference in pain, itch and photophobia only in the treatment group, comparing each group alone. No toxicity and more tolerance of the ganciclovir were observed. There was no statistical difference in the ocular complications after conjunctivitis between both groups.

Conclusions: This study showed trend of better and faster response of the signs and symptoms of the patients treated with ganciclovir compared with the control group, but with no statistical significant. These results need to be confirmed by additional studies, with more patients and longer follow-up.

Clinical Trails.gov: NCT01349452

Keywords: Ganciclovir/therapeutic use; Conjunctivitis, viral; Adenovirus infections, human; Keratoconjunctivitis; Conjunctivitis/diagnosis; Adenovirus infections, human/diagnosis; Adenoviruses, human/isolation & purification; Gels/therapeutic use; Randomized controlled trial; Humans

INTRODUÇÃO

A infecção ocular adenoviral é um processo infeccioso autolimitado, altamente contagioso e muito frequente, podendo ocorrer em surtos epidêmicos⁽¹⁻³⁾. Pode se apresentar de três formas clínicas agudas: conjuntivite folicular aguda inespecífica, febre faringoconjuntival e ceratoconjuntivite epidêmica^(4,5). O paciente tem queixas de ardência, dor, fotofobia, prurido, irritação e lacrimação⁽¹⁻³⁾. Na fase aguda da doença, observa-se em intensidades

variáveis foliculos na conjuntiva tarsal, secreção serosa ou mucosa, edema palpebral, quemose, ceratite punctata, adenopatia pré-auricular e, na fase mais tardia, infiltrados subepiteliais na córnea⁽¹⁾. O quadro pode variar desde uma inflamação leve com hiperemia conjuntival difusa e reação folicular e papilar até uma inflamação grave com hemorragia subconjuntival, pseudomembranas ou membranas tarsais⁽¹⁻⁴⁾. O início é agudo, com sintomas após 6 a 9 dias da exposição. O quadro ocular é geralmente bilateral, ocorren-

Submitted for publication: May 31, 2011
Accepted for publication: October 25, 2011

Study carried out at the Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

¹ Physician, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

² Physician, chefe do Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: S.T.Yabiku, None; M.M.Yabiku, None; K.M.Bottós, None; A.L.Araújo, None; D.de Freitas, None; R.Belfort Jr., None.

Correspondence address: Simone Tiemi Yabiku. Rua Estácio de Sá, 476 - Maringá (PR) 87010-360 - Brazil - E-mail: simone_yabiku@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP/EPM - CEP 2042/08

do simultaneamente ou com uma diferença de três dias entre os dois olhos e em geral, no segundo olho o quadro é mais leve^(4,5).

O diagnóstico da conjuntivite adenoviral é geralmente clínico, baseado nos sinais e sintomas, e epidemiológico^(1,6). A identificação do vírus não é usualmente possível e o tratamento não depende dessa identificação. O padrão ouro para diagnóstico é o isolamento através da cultura do vírus, mas é demorado, caro e necessita do vírus ainda infectante. Técnicas de detecção de antígenos requerem menos tempo e não necessitam de organismos viáveis. Testes de diagnóstico rápido para detecção de adenovírus, como o RPS Adenodetector, tem sensibilidade de 100% e pode ser importante no controle da disseminação da infecção^(5,7).

O tratamento da conjuntivite adenoviral é sintomático, não havendo terapia específica e inclui a prevenção da transmissão e das complicações. Os pacientes são orientados a evitar contato próximo com outras pessoas, não cumprimentar com as mãos, lavar as mãos sempre que tocar os olhos ou pessoas, usar desinfetantes periodicamente e não compartilhar toalhas e travesseiros. Compressas frias, lágrimas artificiais e óculos de sol ajudam no alívio dos sintomas. O uso de corticosteróides é controverso e deve ser prescrito com cautela, considerando seus riscos e benefícios. Anti-inflamatórios não esteroidais tópicos não são eficazes na conjuntivite viral e a eficácia dos anti-inflamatórios orais não está bem estabelecida⁽⁸⁾.

Várias drogas foram testadas para o tratamento da conjuntivite viral, como a ciclosporina, trifluridina, iodopovidona, cidofovir, porém nenhuma delas provou ser eficaz⁽⁹⁾. Não há tratamento específico nem profilático para evitar o contágio interhumanos ou a transmissão para o segundo olho do paciente. Alguns agentes como o ganciclovir tem mostrado benefícios potenciais para esta condição⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ e por esta razão foi realizado este estudo. O ganciclovir tópico já é comercializado em vários países da Europa, Ásia, África e América do Sul para tratamento de herpes ocular.

OBJETIVO

Determinar a efetividade e a toxicidade do ganciclovir 0,15% gel no tratamento de ceratoconjuntivites adenovirais e na prevenção de complicações, tais como infiltrados corneanos e membranas ou pseudomembranas conjuntivais.

MÉTODOS

O ensaio clínico duplo-cego, intervencionista, randomizado foi realizado no Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) no período de agosto de 2009 a janeiro de 2010. O protocolo foi aceito pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Unifesp.

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico clínico de ceratoconjuntivite adenoviral com início dos sintomas há cinco dias ou menos que procuraram atendimento no pronto-socorro de oftalmologia do Hospital São Paulo, da Unifesp. Esses pacientes foram distribuídos, de forma randomizada, em dois grupos:

- Grupo 1 - grupo tratamento: 19 pacientes que receberam ganciclovir 0,15% gel para ser aplicado 4 vezes ao dia em ambos os olhos.
- Grupo 2 - grupo controle: 14 pacientes que receberam lágrima artificial sem conservante em forma de gel, para ser instilado 4 vezes ao dia em ambos os olhos.

O ganciclovir e a lágrima artificial sem conservante foram manipulados e cedidos para este estudo, sob solicitação e iniciativa dos autores, pela Ophthalmos Indústria Farmacêutica de São Paulo. Nenhum dos autores tem qualquer interesse financeiro ou comercial no produto.

Os critérios de inclusão foram: início dos sintomas há cinco dias ou menos; ser maior de 18 anos; não estar grávida ou amamentando

e ser capaz (legal e mentalmente) de entender e assinar o termo de consentimento informado livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão foram: uso de corticosteróide ou anti-biótico por quaisquer vias nos 30 dias antes da inclusão no estudo; doenças sistêmicas que, na opinião do investigador, pudessem colocar o paciente em risco; paciente com visão em apenas um olho ou presença de outras ceratopatias e/ou doenças oculares.

Os pacientes responderam a um questionário sobre sinais e sintomas e foram submetidos ao exame oftalmológico. Foram questionados em relação a ardência, dor, prurido, fotofobia, lacrimejamento, secreção e desconforto ocular ou sensação de areia nos olhos. Cada um dos itens foi classificado pelo paciente como ausente, leve, moderado ou intenso. No exame oftalmológico foram avaliados acuidade visual com a correção utilizada pelo paciente, presença de adenopatia cervical e pré-auricular, quemose, hiposfagma, petéquias conjuntivais, infiltrados corneanos subepiteliais, ceratite punctata, membranas e pseudomembranas. Edema palpebral e hiperemia conjuntival foram classificados em ausente, leve, moderado e grave. A reação folicular conjuntival foi quantificada em graus I, II e III. Ao término da consulta todos os pacientes receberam um frasco com medicação ou placebo para usar em ambos os olhos durante 10 dias.

Após seis dias, o mesmo questionário da primeira consulta foi aplicado por telefone. O paciente foi questionado sobre o uso correto da medicação e se sentiu algum incômodo após a instilação da medicação. O paciente respondeu se obteve melhora dos sintomas (nenhuma, pouca, razoável ou muita melhora) e após quantos dias percebeu essa melhora, se alguém do convívio adquiriu conjuntivite e se os sintomas passaram para o olho contralateral.

Os pacientes foram reavaliados pelo mesmo examinador no 10º dia de tratamento. O mesmo questionário da primeira consulta e do dia 6 foi reaplicado. O exame oftalmológico avaliou os mesmos parâmetros do dia inicial. Os parâmetros para avaliação da tolerância do medicamento foram: borramento visual, ardência ou sensação de queimação após a aplicação.

Ao final das duas consultas e do contato telefônico, os sinais e sintomas dos pacientes que completaram o tratamento corretamente foram comparados. Os quesitos avaliados foram: uso adequado da medicação; quantificação subjetiva pelo paciente da melhora da conjuntivite (muita, razoável, pouca ou nenhuma) e de cada um dos seus sintomas individualmente (ardência, dor, prurido, fotofobia, lacrimejamento, secreção, sensação de areia); em quantos dias o paciente observou melhora dos sintomas; se houve transmissão da conjuntivite; alteração da acuidade visual e dos sinais avaliados no primeiro atendimento (edema palpebral, hiposfagma, quemose, petéquias conjuntivais, folicúlos, hiperemia conjuntival, infiltrado subepitelial, ceratite punctata, opacidade subepitelial, pseudomembrana ou membrana e adenopatia pré-auricular ou submandibular).

Para os cálculos estatísticos, foram incluídos os dados de apenas um olho por paciente: se a conjuntivite era unilateral, considerouse o olho acometido na primeira avaliação; se a conjuntivite era bilateral, convencionou-se a inclusão do olho direito. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS, versão 13.0. Para comparações entre os grupos 1 e 2, utilizou-se o teste T de Student para a variável idade e o teste de Mann-Whitney para as demais variáveis. Para comparações dentro do mesmo grupo entre as variáveis no pré-tratamento, aos 6 e aos 10 dias de tratamento, empregou-se o teste de Wilcoxon. Foi definida significância estatística $p < 0,05$.

RESULTADOS

Quarenta e seis pacientes com conjuntivite adenoviral conforme critério de inclusão foram inicialmente randomizados para a participação no estudo; destes, 33 responderam à avaliação ao

sexto dia de tratamento e 27 compareceram à consulta ao décimo dia de tratamento.

Dentre os 33 pacientes incluídos na análise, 19 (57,57%) pertenciam ao grupo tratamento e 14 (42,42%) ao grupo controle. As características demográficas, sinais e sintomas dos pacientes de cada grupo antes de iniciar o tratamento são apresentados na tabela 1. Não houve diferença estatística entre os grupos em todas as variáveis consideradas antes do tratamento.

Comparando-se os grupos tratamento e controle, não se encontrou diferença significativa dos sinais e sintomas da conjuntivite ao longo do tratamento. Considerando-se cada grupo separadamente, observou-se melhora de dor, prurido e fotofobia apenas no grupo tratamento (aos 6 dias de tratamento, $p < 0,01$, $p < 0,01$ e

$p = 0,01$, respectivamente; aos 10 dias de tratamento, $p = 0,05$, $p < 0,01$ e $p = 0,01$). Aos 10 dias de tratamento, a graduação de secreção referida pelos pacientes foi significativamente menor apenas no grupo controle ($p < 0,01$; no grupo tratamento, $p = 0,06$). Os resultados dos sinais e sintomas de cada grupo ao longo do tratamento estão apresentados na tabela 2.

A percepção pelos pacientes de melhora dos sintomas ao longo do tratamento é apresentada na figura 1. Observa-se tendência de melhor resposta no grupo tratamento, mas a diferença não foi estatisticamente significativa aos 6 ($p = 0,27$) ou 10 dias ($p = 0,16$). Entre os pacientes que relataram melhora dos sintomas, o tempo após iniciar o tratamento para notar melhora foi de $2,9 \pm 1,4$ dias no grupo tratamento e $3,2 \pm 1,3$ dias no grupo controle ($p = 0,26$).

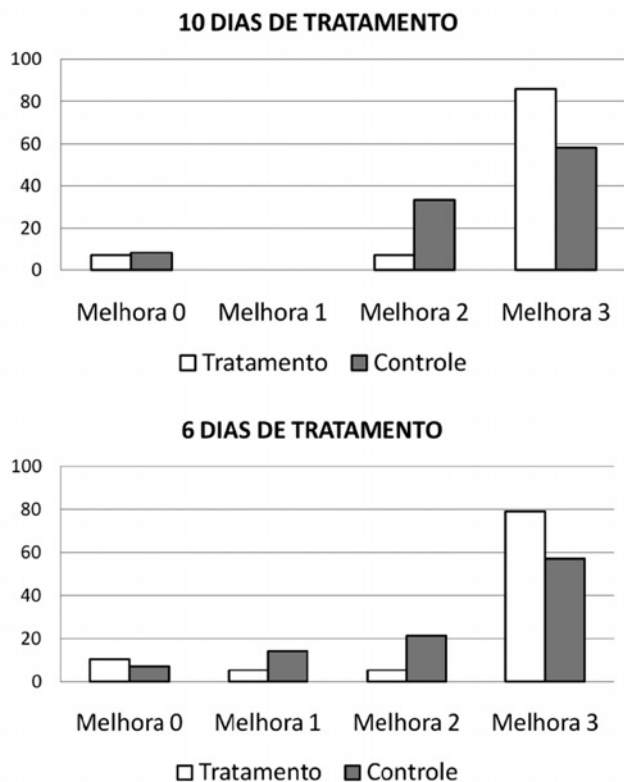
Tabela 1. Características dos pacientes antes do tratamento, expressos em média \pm desvio padrão ou em porcentual quando indicado

	Todos (n=33)	Tratamento (n=19)	Controle (n=14)	P
Idade	31,23 \pm 10,30	30,78 \pm 12,28	31,84 \pm 8,84	0,79
Sexo (% Masculino)	33,3%	26,3%	42,9%	0,32
Cor (% Branco; Pardo; Negro)	64,5%; 25,8%; 9,7%	77,8%; 16,7%; 5,6%	46,2%; 38,5%; 15,4%	0,07
Dias de sintomas	2,18 \pm 1,26	1,89 \pm 0,87	2,57 \pm 1,60	0,32
Lateralidade (% Unilateral)	51,5%	47,4%	57,1%	0,58
Ardência	2,09 \pm 0,91	2,11 \pm 0,94	2,07 \pm 0,92	0,87
Dor	0,97 \pm 0,98	1,05 \pm 0,85	0,86 \pm 1,17	0,33
Prurido	1,88 \pm 1,27	2,16 \pm 1,21	1,50 \pm 1,29	0,13
Fotofobia	1,67 \pm 1,16	1,53 \pm 1,22	1,86 \pm 1,10	0,43
Lacrimajamento	2,36 \pm 0,86	2,32 \pm 0,89	2,43 \pm 0,85	0,70
Secreção	1,45 \pm 1,06	1,26 \pm 1,09	1,71 \pm 0,99	0,19
Sensação de areia	2,16 \pm 1,11	2,00 \pm 1,08	2,36 \pm 1,15	0,23
Adenopatia (% Presença)	12,1%	15,8%	7,1%	0,45
Edema	1,18 \pm 1,07	1,00 \pm 0,88	1,43 \pm 1,28	0,36
Quemose	0,21 \pm 0,55	0,26 \pm 0,65	0,14 \pm 0,36	0,81
Hiperemia	1,61 \pm 0,61	1,63 \pm 0,59	1,57 \pm 0,65	1,00
Hipofagma	-	-	-	-
Petéquias	0,12 \pm 0,33	0,11 \pm 0,32	0,14 \pm 0,36	0,74
Folículos	1,76 \pm 0,83	1,63 \pm 0,76	1,93 \pm 0,92	0,24
Infiltrados	-	-	-	-
Ceratite puntata	0,33 \pm 0,48	0,42 \pm 0,51	0,21 \pm 0,43	0,22
Pseudomembranas	-	-	-	-
Membranas	-	-	-	-

Tabela 2. Resultados das graduações dos sinais e sintomas em cada grupo, expressos em média \pm desvio padrão

	Grupo tratamento			Grupo controle		
	Apresentação	D6 (n=19)	D10 (n=14)	Apresentação	D6 (n=14)	D10 (n=13)
Ardência	2,11 \pm 0,94	1,11 \pm 1,10 •	0,79 \pm 1,19 ¶	2,07 \pm 0,92	0,57 \pm 0,94 •	0,58 \pm 0,90 ¶
Dor	1,05 \pm 0,85	0,26 \pm 0,56 •	0,21 \pm 0,58 ¶	0,86 \pm 1,17	0,21 \pm 0,43	0,08 \pm 0,29
Prurido	2,16 \pm 1,21	0,63 \pm 1,01 •	0,79 \pm 1,12 ¶	1,50 \pm 1,29	1,14 \pm 0,95	0,75 \pm 0,87
Fotofobia	1,53 \pm 1,22	0,79 \pm 1,08 •	0,64 \pm 1,01 ¶	1,86 \pm 1,10	1,07 \pm 1,00	0,92 \pm 0,90
Lacrimajamento	2,32 \pm 0,89	0,68 \pm 1,16 •	0,57 \pm 1,02 ¶	2,43 \pm 0,85	0,86 \pm 1,03 •	0,25 \pm 0,62 ¶
Secreção	1,26 \pm 1,09	0,42 \pm 0,51 •	0,43 \pm 0,85	1,71 \pm 0,99	0,64 \pm 0,84 •	0,17 \pm 0,39 ¶
Sensação de areia	2,00 \pm 1,08	0,37 \pm 0,76 •	0,14 \pm 0,36 ¶	2,36 \pm 1,15	0,43 \pm 0,94 •	0 ¶
Edema	1,00 \pm 0,88	NA	0,14 \pm 0,53 ¶	1,43 \pm 1,28	NA	0,23 \pm 0,44 ¶
Quemose	0,26 \pm 0,65	NA	0	0,14 \pm 0,36	NA	0
Hiperemia	1,63 \pm 0,59	NA	0,14 \pm 0,36 ¶	1,57 \pm 0,65	NA	0,31 \pm 0,48 ¶
Hipofagma	0	NA	0,14 \pm 0,53 ¶	0	NA	0
Petéquias	0,11 \pm 0,32	NA	0,07 \pm 0,27	0,14 \pm 0,36	NA	0,08 \pm 0,28
Folículos	1,63 \pm 0,76	NA	0,71 \pm 0,73 ¶	1,93 \pm 0,92	NA	0,92 \pm 0,76 ¶
Infiltrados	0	NA	0	0	NA	0
Ceratite puntata	0,42 \pm 0,51	NA	0,21 \pm 0,43	0,21 \pm 0,43	NA	0,23 \pm 0,44
Pseudomembranas	0	NA	0,07 \pm 0,27	0	NA	0
Membranas	0	NA	0	0	NA	0,08 \pm 0,28
Opacidade corneana	0	NA	0,07 \pm 0,27	0	NA	0

Os símbolos (•) e (¶) indicam significância estatística entre a apresentação e o 6º dia de tratamento e entre a apresentação e o 10º dia, respectivamente



Melhora 0= ausente; Melhora 1= discreta; Melhora 2= moderada; Melhora 3= importante
Figura 1. Distribuição dos pacientes conforme a percepção de melhora dos sintomas aos 6 e 10 dias de tratamento.

A transmissão da conjuntivite para o olho adelfo havia ocorrido em 33,3% dos pacientes do grupo tratamento e em 37,5% dos pacientes do grupo controle aos 6 dias de tratamento ($p=0,86$), e em 14,3% e 20%, respectivamente, aos 10 dias ($p=0,80$). O relato de aparecimento de conjuntivite em pessoas do convívio esteve presente em 5,3% do grupo tratamento e em 14,3% do grupo controle aos 6 dias ($p=0,38$) e, desta avaliação para a seguinte, mais 16,7% dos pacientes do grupo controle referiram transmissão a pessoas do convívio, ao passo que nenhum caso novo no grupo tratamento foi relatado no mesmo período ($p=0,11$). Não houve diferença estatística na transmissão da conjuntivite entre os grupos ao longo do tratamento.

Em relação à tolerância ao medicamento, a instilação de ganciclovir causou ardência em 47,4% e borramento visual 15,8%, e o placebo gerou os mesmos sintomas em 61,5% e 30,8%, respectivamente. O relato de qualquer desconforto após a instilação ocorreu em 63,2% do grupo tratamento e em 92,3% do grupo controle ($p=0,06$).

DISCUSSÃO

Ganciclovir é um antiviral mais seletivo e menos tóxico, em comparação a outros antivirais mais antigos⁽¹⁵⁾. Ganciclovir e aciclovir possuem mecanismos farmacológicos similares: timidinas quinases convertem ganciclovir e aciclovir em um derivado ativo de trifosfato, principalmente nas células infectadas. Uma vez fosforilados, ganciclovir inibe a síntese de DNA viral de duas formas: inibição competitiva da DNA-polimerase viral e incorporação direta dentro do primer viral de DNA, que resulta na terminação da cadeia do DNA viral e previne a replicação viral^(15,16). O ganciclovir, um nucleosídeo sintético análogo da deoxiguanosina-2, mostrou

ser um potente inibidor de replicação viral para HSV1, HSV2, HZV, EBV, CMV, HHV6, vírus da hepatite B e em algumas amostras de adenovírus⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Ganciclovir 0,15% gel oftálmico é comercializado desde 1996 como Virgan[®], pelo Laboratoires Théa, em mais de 30 países dentro da Europa, Ásia, África e América do Sul. Em 2007, o US Food and Drug Administration (FDA) aprovou a droga para o tratamento da ceratite herpética aguda (Zirgan[®], Sirion Therapeutics)⁽¹⁵⁾. O ganciclovir gel parece oferecer melhor perfil de segurança com eficácia similar ou melhor e menos toxicidade que a trifluridina 1%, segundo Herbert E. Kaufman, MD. A fórmula do ganciclovir foi desenvolvida na Europa para uso oftalmológico seguindo os seguintes critérios: boa tolerância, viscosidade para assegurar um período prolongado de retenção, tonicidade similar à lágrima, pH fisiológico (7,45), autoclavável, tempo de vida longo e estável, proteção antimicrobiana conforme regulação européia, forma de gel aquoso que permite distribuição homogênea e tempo prolongado de contato com a superfície corneana⁽¹⁵⁾.

Muitos estudos foram realizados para avaliar a eficácia do ganciclovir no tratamento da ceratite herpética. Ensaios clínicos demonstraram bons resultados comparados com o tratamento padrão com aciclovir. O ganciclovir mostrou ser um antiviral tópico seguro e eficaz, com menos toxicidade e posologia mais conveniente^(15,21-23). No entanto não existem estudos registrados no ClinicalTrials.gov em relação ao uso do ganciclovir em ceratoconjuntivite adenoviral. A literatura mostra apenas um estudo apresentado em forma de pôster no encontro da *Association for Research in vision and Ophthalmology* (ARVO) de 2001, onde foram comparados os efeitos do ganciclovir gel oftálmico 0,15% com a lágrima artificial sem conservante em 18 pacientes com ceratoconjuntivite adenoviral. O grupo tratado com ganciclovir teve um tempo de recuperação menor em relação ao grupo que usou lágrima artificial (7,7 dias versus 18,5 dias, com $p<0,05$). Os autores concluíram que ganciclovir gel 0,15% foi superior na resolução da infecção e no alívio dos sintomas. A droga mostrou ser segura e efetiva no tratamento da ceratoconjuntivite adenoviral e seu uso precoce poderia prevenir ou alterar a gravidade das opacidades subepiteliais, reduzindo sequelas e morbidade ocular⁽¹¹⁾. Os efeitos adversos associados ao uso do ganciclovir gel foram: visão borrada transitória (60%), irritação ocular (20%), ceratite puntata (5%) e hiperemia conjuntival (5%), porém essas reações poderiam estar mais relacionadas com a infecção do que com a droga. Apesar da pequena amostra, esse estudo mostrou resultados promissores do ganciclovir gel 0,15% como um tratamento seguro e efetivo para ceratoconjuntivite adenoviral⁽¹¹⁾.

Apesar de existirem muitos estudos com o intuito de encontrar uma droga efetiva contra a ceratoconjuntivite adenoviral, nenhum deles foi conclusivo. Devido à necessidade de se obter um tratamento eficaz para essa condição, que é comum e altamente contagiosa, o presente ensaio clínico foi realizado. Ganciclovir pode ser um possível tratamento, visto que é ativo contra adenovirose, porém em concentrações maiores que as usadas para inibir herpes vírus, ao contrário do aciclovir que é inativo^(11-13,15).

No atual estudo, observou-se melhora estatisticamente significativa de sintomas como dor, prurido e fotofobia comparando o pré-tratamento com o 6º dia e com o 10º dia de tratamento apenas no grupo tratamento. Nesse grupo tratamento, observou-se melhora mais rápida em relação ao grupo controle, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. Houve uma tendência de melhor resposta no grupo tratamento em relação à percepção pelos pacientes da melhora dos sintomas ao longo do tratamento, com uma maior porcentagem dos pacientes desse grupo referindo muita melhora dos sintomas. Apesar dos melhores resultados em relação aos sintomas, sinais e tempo de melhora no grupo tratamento, muitos desses parâmetros não mostraram diferença significativa.

A droga em estudo não mostrou toxicidade. Em relação à tolerância ao medicamento, 63,2% dos pacientes do grupo tratamento

e 92,3% dos pacientes do grupo controle referiram algum sintoma após a instilação do mesmo. Ardência e borramento visual logo após o uso do colírio também foram citados no estudo de alguns autores⁽¹¹⁾ e podem estar relacionados com a infecção e não necessariamente com a medicação. O grande número de pacientes que tem algum sintoma ao instilar lágrima artificial justifica o fato de muitos oftalmologistas preferirem não prescrever o colírio como sintomático na conjuntivite adenoviral. Foi observada maior tolerância ao uso do ganciclovir em relação à lágrima artificial, apesar dessa diferença não ser estatisticamente significativa.

Nesse estudo, não houve diferença significativa no aparecimento de complicações como infiltrados, membranas e pseudomembranas entre os dois grupos. A taxa de transmissão ao olho adelfo ou a pessoas do convívio também não mostrou diferença entre os grupos. Alguns fatores que podem ter influenciado nos resultados obtidos são a amostra pequena de pacientes e o tempo de seguimento dos mesmos. Uma grande dificuldade encontrada foi conseguir o retorno dos pacientes às consultas de "follow up" do estudo.

A ceratoconjuntivite viral é um importante problema de saúde pública por ser uma doença frequente e altamente contagiosa, levando facilmente a surtos epidêmicos. O custo de um cidadão com essa doença é muito alto, incluindo gastos médicos com o diagnóstico e tratamento, com medidas preventivas e gastos com o afastamento do paciente de suas atividades laborativas devido à necessidade de isolamento pela transmissibilidade da doença^(24,25).

Alguns estudos na literatura mostram os elevados gastos diretamente associados ao surto de conjuntivite adenoviral, concluindo que medidas de prevenção são simples e com boa relação custo-benefício para a sociedade^(24,25). Além da necessidade de estudar drogas efetivas para tratar a conjuntivite adenoviral para promover alívio mais rápido dos sintomas e diminuir sequelas e morbidade visual, também é importante no intuito de diminuir os altos gastos com esse grande problema de saúde pública. O presente estudo evidenciou uma tendência a melhora mais rápida dos sinais e sintomas dos pacientes tratados com ganciclovir 0,15% gel em relação ao grupo controle, porém não estatisticamente significativa. Esses resultados precisam ser confirmados por estudos adicionais, com maior número de pacientes e um seguimento mais extenso.

AGRADECIMENTOS

Oftalmos Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos, na pessoa do Professor Acácio Lima Filho; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

1. Wilhelmus KR, Huang AJ, Hwang DG, Parrish CM, Sutphin JE, Whitsett JC. Clinical aspects of infectious diseases of the eyelids, conjunctiva, cornea and sclera. In: Basic and clinical Science Course. Section 8. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. San Francisco: LEO; 1999-2000. p.134-80.
2. Montessori V, Scharf S, Holland S, Werker DH, Roberts FJ, Bryce E. Epidemic keratoconjunctivitis outbreak at a tertiary referral eye care clinic. *Am J Infect Control*. 1998;26(4):399-405.
3. Tanaka K, Itoh N, Saitoh-Inagawa W, Uchio E, Takeuchi S, Aoki K, et al. Genetic characterization of adenovirus strains isolated from patients with acute conjunctivitis in the city of Sao Paulo, Brazil. *J Med Virol*. 2000;61(1):143-9.
4. Belfort Jr R, Kara-José N. *Córnea clínica e cirúrgica*. São Paulo: Contexto; 1999.
5. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Conjunctivitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. 2nd ed. Vol. I. Fundamentals, diagnosis and management. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p.629-32.
6. Shiuey Y, Ambati BK, Adamis AP. A randomized double-masked trial of topical ketorolac versus artificial tears for treatment of viral conjunctivitis. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1512-7.
7. Barbosa Jr. JB, Regatieri CV, Paiva TM, Benega MA, Ishida MA, Corrêa KO, et al. Diagnóstico de conjuntivite adenoviral pelo RPS Adenodetector. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(3):441-4.
8. Uchio E, Takeuchi S, Itoh N, Matsuura N, Ohno S, Aoki K. Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to that caused by herpes simplex virus type 1. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):968-72.
9. Inoue H, Sonoda KH, Ishikawa M, Kadonosono K, Uchio E. Clinical evaluation of local ocular toxicity in candidate anti-adenoviral agents in vivo. *Ophthalmologica*. 2009;223(4):233-38.
10. Naesens L, Lenaerts L, Andrei G, Snoeck R, Van Beers D, Holy A, et al. Antiadenovirus activities of several classes of nucleoside and nucleotide analogues. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(3):1010-6.
11. Tabbara KF. Ganciclovir effects in adenovirus keratoconjunctivitis. Poster session presented at: ARVO: Annual Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2001 April 29-May 4; Fort Lauderdale, Florida.
12. Duggan JM, Farrehi J, Duderstadt S, Turner NJ, Fekety R. Treatment with ganciclovir of adenovirus pneumonia in a cardiac transplant patient. *Am J Med*. 1997;103(5):439-40.
13. Bruno B, Goolley T, Hackman RC, Davis C, Corey L, Boeckh M. Adenovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation: effect of ganciclovir and impact on survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(5):341-52.
14. Kinchington PR, Romanowski EG, Jerold Gordon Y. Prospects for adenovirus antivirals. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(4):424-9.
15. Colin J. Ganciclovir ophthalmic gel, 0.15%: a valuable tool for treating ocular herpes. *Clin Ophthalmology*. 2007;1(4):441-53.
16. Markham A, Faulds D. Ganciclovir. An update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection. *Drugs*. 1994;48(3):455-84.
17. Shiota H, Naito T, Mimura Y. Anti-herpes simplex virus (HSV) effect of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine (DHPG) in rabbit cornea. *Curr Eye Res*. 1987;6(1):241-5.
18. Trousdale MD, Nesburn AB, Willey DE, Taaid H. Efficacy of BW759 (9-[[2-hydroxy-1(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine) against herpes simplex virus type 1 keratitis in rabbits. *Curr Eye Res*. 1984;3(8):1007-15.
19. Locarnini S, Guo K, Lucas R, Gust I. Inhibition of HBV DNA replication by ganciclovir in patients with AIDS. *Lancet*. 1989;2(8673):1225-6.
20. Taylor DL, Jeffries DJ, Taylor-Robinson D. The susceptibility of adenovirus infection to the anti-cytomegalovirus drug, ganciclovir. *FEMS Microbiol Lett*. 1988;49:337-41.
21. Hoh HB, Hurley C, Claoue C, Viswalingham M, Easty DL, Goldschmidt P, et al. Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(2):140-3.
22. Colin J, Hoh HB, Easty DL, Herbort CP, Resnikoff S, Rigal D, et al. Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan; 0,15%) in the treatment of herpes simplex keratitis. *Cornea*. 1997;16(4):393-9.
23. Tabbara KF. Treatment of herpetic keratitis. *Ophthalmology*. 2005;112(9):1640.
24. Piednoir E, Bureau-Chalot F, Merle C, Gotzamanis A, Wuiboult J, Bajolet O. Direct costs associated with a nosocomial outbreak of adenoviral conjunctivitis infection in a long-term care institution. *Am J Infect Control*. 2002;30(7):407-10.
25. Nyamogoba H, Obala AA. Nosocomial infections in developing countries: cost effective control and prevention. *East Afr Med J*. 2002;79(8):435-41.

Demodex folliculorum on the eyelash follicle of diabetic patients

Demodex folliculorum nos cílios de pacientes diabéticos

LETÍCIA SATSIÊ FÁTIMA DE FREITAS YAMASHITA¹, ANGELINO JULIO CARIELLO², NAHIN MOHAMED ALI GEHA², MARIA CECILIA ZORAT YU³, ANA LUISA HOFLING-LIMA⁴

ABSTRACT

Purpose: To compare the prevalence of *Demodex folliculorum* on the eyelashes of patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy voluntaries.

Methods: Type 2 diabetic patients with proliferative retinopathy and age- and gender-matched healthy voluntaries (group control) underwent a slit lamp examination which three eyelashes containing cylindrical dandruff were removed from each lid by fine forceps. The lashes were dyed with fluorescein and the presence of *Demodex folliculorum* was verified by direct visualization under a light microscope. The mites were recognized based on its morphology and peculiar movement. The results were expressed in "positive" when at least one mite on one lash was found and "negative" when no mite was identified. The Chi-square test was used for comparing mites' presence in both groups.

Results: Forty-two patients were included in each group. The age ranged from 50 to 60 years old, with a mean of $56,4 \pm 5,2$ years. The male:female ratio was 0,6:1. There was no statistically significant difference with regard to age and gender in both groups ($p > 0,05$). *Demodex folliculorum* was significantly more prevalent in diabetic patients (54,8%) than in control patients (38,1%) ($p = 0,048$).

Conclusion: *Demodex folliculorum* was more prevalent in diabetic patients than in healthy voluntaries, independently of gender and age.

Keywords: Blepharitis; Diabetes mellitus; Folliculitis; Eyelid diseases; Mites; Mite infestation

RESUMO

Objetivo: Comparar a prevalência de *Demodex folliculorum* nos cílios de pacientes com retinopatia diabética proliferativa e voluntários normais.

Métodos: Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 apresentando retinopatia proliferativa e voluntários normais em mesma distribuição de sexo e idade (grupo controle) foram submetidos a exame em lâmpada de fenda. Três cílios com secreção "em colarete" foram removidos de cada pálpebra com pinça delicada. Os cílios foram corados com fluoresceína e a presença de *Demodex folliculorum* foi verificada por visualização direta através de microscópio de luz. As larvas foram reconhecidas baseadas em sua morfologia e movimentos peculiares. Os resultados foram expressos em "positivo" quando foi encontrada pelo menos uma larva em um cílio e "negativo" quando nenhuma larva foi encontrada. O teste de Chi quadrado foi utilizado para comparar a presença das larvas nos dois grupos.

Resultados: Quarenta e dois pacientes foram incluídos em cada grupo. A idade variou de 50 a 60 anos com média de $56,4 \pm 5,2$ anos. A relação masculino:feminino foi de 0,6:1. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao sexo e idade entre os dois grupos ($p > 0,05$). *Demodex folliculorum* foi significativamente mais prevalente em pacientes com diabetes (54,8%) que no grupo controle (38,1%) ($p = 0,048$).

Conclusão: *Demodex folliculorum* foi mais prevalente em pacientes diabéticos que em voluntários normais, independentemente do sexo e da idade.

Descritores: Blefarite; Diabetes mellitus; Folliculite; Doenças palpebrais; Ácaros; Infestações por ácaros

INTRODUCTION

The *Demodex* sp. is a microscopic elongated mite considered the most common permanent ectoparasite of humans⁽¹⁾. It has been observed in almost all age, racial and geographical groups⁽²⁾. *Demodex* feed on sebum and inhabit skin areas with active sebaceous excretion such as cheeks, forehead and nose⁽³⁾ and has been implicated in several skin diseases, for instance, acne vulgaris, rosacea, basal cell carcinoma and pityriasis folliculorum^(4,5).

In the eyelid, *Demodex folliculorum* can be found in the eyelash follicle and has been suggested as the etiologic agent of blepharitis. Indeed, several studies have demonstrated higher prevalence of *Demodex* on the eyelid of symptomatic patients with blepharitis compared to a control group^(6,7). However, since these mites are frequently found in healthy subjects, their pathogenicity remains controversial⁽⁸⁾.

Demodex infestation was also associated with immunodeficiency and various reports have been described this organism in biopsy sample obtained from skin inflammatory conditions in immunosuppressed patients with HIV infection⁽⁹⁾ or cancer⁽¹⁰⁾. In addition, some studies have found higher mite density on the skin surface of po-

tential immunosuppressed subjects, such as hemodialysis⁽¹¹⁾ and diabetic patients⁽³⁾.

The aim of the present study was to compare the prevalence of *Demodex folliculorum* on the eyelashes of patients with proliferative diabetic retinopathy and on a normal control group.

METHODS

This study was approved by the institutional research ethics committee and written informed consents were obtained from all participants. This research is in compliance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Type 2 diabetic patients in laser treatment for proliferative retinopathy and age- and gender-matched healthy voluntaries (group control) were invited to participate. Exclusion criteria included pregnancy, diagnosis of diabetes under five years, prior eyelid surgery, known cause of immunosuppression (e.g. HIV infection, hemodialysis), current treatment for blepharitis and concomitant ocular or systemic disease that could interfere with the results of the study.

Submitted for publication: March 19, 2011
Accepted for publication: October 28, 2011

Study carried out at the Department of Ophthalmology, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

¹ Medical student, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

² Physician, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

³ Microbiologist, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

⁴ Professor, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: L.S.F.F. Yamashita, None; A.J. Cariello, None; N.M.A. Geha, None; M.C.Z. Yu, None; A.L. Höfling-Lima, None.

Correspondence address: Angelino Julio Cariello. Sadalla Amin Ghanem Eye Hospital. Rua Abdon Batista, 146 - Joinville (SC) - 89201-010 - Brazil - E-mail: angelino65@yahoo.com

All subjects underwent a slit lamp examination at a magnification of X25 where three eyelashes containing cylindrical dandruff (Figure 1) were removed from each lid by fine forceps (one eyelash from each third of the eyelid) and placed separately on a glass slide. One drop of fluorescein solution was added and covered with a coverslip. Subsequently, the presence of *Demodex* was analyzed in the samples under a light microscope at a magnification of X40 and X100 (Figure 2). The examination was always performed by the same ophthalmologist (AJC) immediately after the sampling. The mites were recognized based on its morphology and peculiar movement. The results were expressed in positive (with a least one mite on one lash) and negative (no mite identifiable) and the Chi-square test was used for comparing mites presence in both groups.

RESULTS

Forty-two patients were included in each group. The age ranged from 50 to 60 years old, with a mean of 56.4 ± 5.2 years. The male:female ratio was 0.6:1. There was no statistically significant difference with regard to age and gender in both groups ($p > 0.05$).

Demodex folliculorum was significantly more prevalent in diabetic patients (27.4% of the total population studied) than in control patients (19.0% of the total population studied) as shown in the table 1

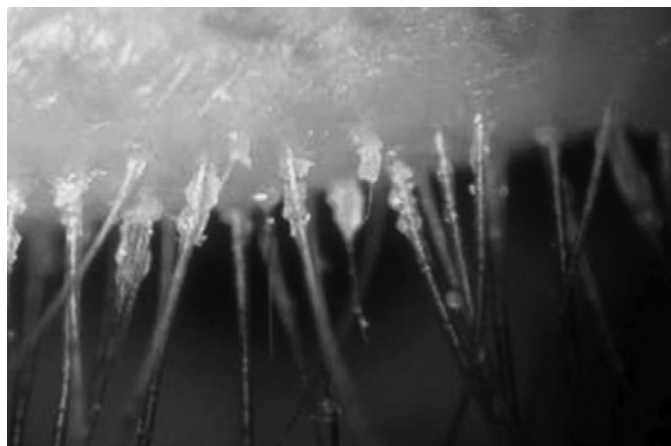


Figure 1. Eyelashes containing cylindrical dandruff under slit lamp examination.



Figure 2. *Demodex folliculorum* under light microscope (X100 magnification).

($p=0.048$). There was a tendency to find *Demodex* in aged patients. The mean age of positive and negative patients for *Demodex* were 58.2 ± 1.8 and 54.0 ± 2.8 years, respectively ($p=0.09$).

In the control group, *Demodex* was more prevalent in females, but this difference was not statistically significant ($p=0.125$). In the diabetic group, male gender emerged as protector risk factor ($p=0.048$).

DISCUSSION

Blepharitis is a commonly progressive chronic illness considered one of the most found ocular disorders in clinical practice. The physiopathology is not entirely known and it represents a therapeutic and diagnostic challenge⁽¹²⁾. Different factors are involved in the pathogenesis of chronic blepharitis, including alteration of the ocular microflora, reaction to exotoxins, allergic response to antigens, changes in the dynamics of the tear film and dysfunction of the meibomian gland⁽¹²⁾.

Demodex mites have also been associated with blepharitis and several pathological mechanisms have been suggested. The mites can cause a direct damage in the epithelial cell at the lash follicle⁽¹⁾, induce a reactive hyperplasia and hyperkeratinization⁽¹³⁾ or mechanically block of the orifices of meibomian glands⁽¹⁴⁾. Bacteria were found inside and on the surface of *Demodex* mites. Some of them, such as staphylococci, produce exotoxins that can directly contribute to unspecific irritative symptoms or induce a host immune reaction⁽¹⁵⁾. In addition, proteins of the mites and their debris may also elicit a host delay hypersensitivity reaction⁽¹³⁾.

The data about the prevalence of *Demodex* in diabetic patients are scarce. Akdeniz et al. found a significantly higher mean mite density and bigger mite mean size on cheeks biopsy of diabetic patients compared with a control group⁽³⁾. Clifford et al. analyzed the prevalence of *Demodex* on eyelashes of 256 subjects and also concluded that mites were more abundant in patients with diabetes⁽¹⁶⁾.

Various reports of *Demodex* infestation in association with acquired immunodeficiency syndrome and cancer chemotherapy^(9,10) and the higher prevalence of *Demodex* in potential immunosuppressed subpopulations, such as pregnant⁽¹⁷⁾ and hemodialysis patients⁽¹¹⁾, have suggested that immunological deficiency may facilitate the overgrowth of the mites. Patients with diabetes have an increased risk for infections, but the exact mechanisms of the immunocompromised state are unclear.

Several abnormalities might contribute to the increased susceptibility and severity of infections in diabetic patients, including lower chemotactic activity of neutrophils⁽¹⁸⁾, reduced function of mastocytes⁽¹⁹⁾, poor leukocyte-endothelial cell interactions and decreased quantity of leukocytes in inflammatory lesions⁽²⁰⁾, low oxidants compounds generation, a reduction in lymph node retention capacity⁽²¹⁾ and reduced release of cytokines, such as tumor necrosis factor alpha, interleukins and prostaglandins⁽²²⁾.

In the present study we demonstrated that patients with active proliferative retinopathy showed higher prevalence of *Demodex* eyelashes infestation. The retinopathy is a severe microvascular diabetic complication that attack specially patients with long-term di-

Table 1. Prevalence of *Demodex* sp. in diabetic patients and a healthy control group matched by age and gender

	Diabetic patients N (%)*	Control group N (%)*	Total N (%)*
<i>Demodex</i> positive	23 (27.4%)	16 (19.0%)	39 (46.4%)
<i>Demodex</i> negative	19 (22.6%)	26 (31.0%)	45 (53.6%)
Total	42 (50.0%)	42 (50.0%)	84 (100.0%)

*=percentage of the total population of the study, including patients with diabetes and healthy volunteers. N=84.

sease and poor glycemic control and that are expected to be in greater risk of immunosuppression.

Increased sebum production has been correlated with *Demodex* density⁽²³⁾ and could be other speculative mechanism involved in diabetic patients. An experimental study showed cystic dilatations of hair follicles and altered lipid synthesis in the sebaceous glands of diabetic rats⁽²⁴⁾. However this hypothesis is controversial, since others studies have demonstrated that patients and mice with diabetes tend to show a decreased sebaceous gland activity^(25,26).

Obviously, for ethic and cosmetic conditions, a generalized epilation of the eyelid is not advised. A simple random epilation may constitute a sampling bias. To improve the chance to detect *Demodex*, the eyelashes with cylindrical dandruff were preferred and fluorescein dye was used to improve the microscopic evaluation as previously described⁽²⁷⁾.

Demodex infestation has a global distribution without race preference, but it is predominant in females and increases with advancing age⁽²⁸⁾. Although the control group was composed by age- and gender-matched voluntaries, there was a tendency to find *Demodex* in aged patients and in the women. The blockage of the meibomian orifices by greasy eye makeup and hormonal alterations are possible factors involved in the higher prevalence in women.

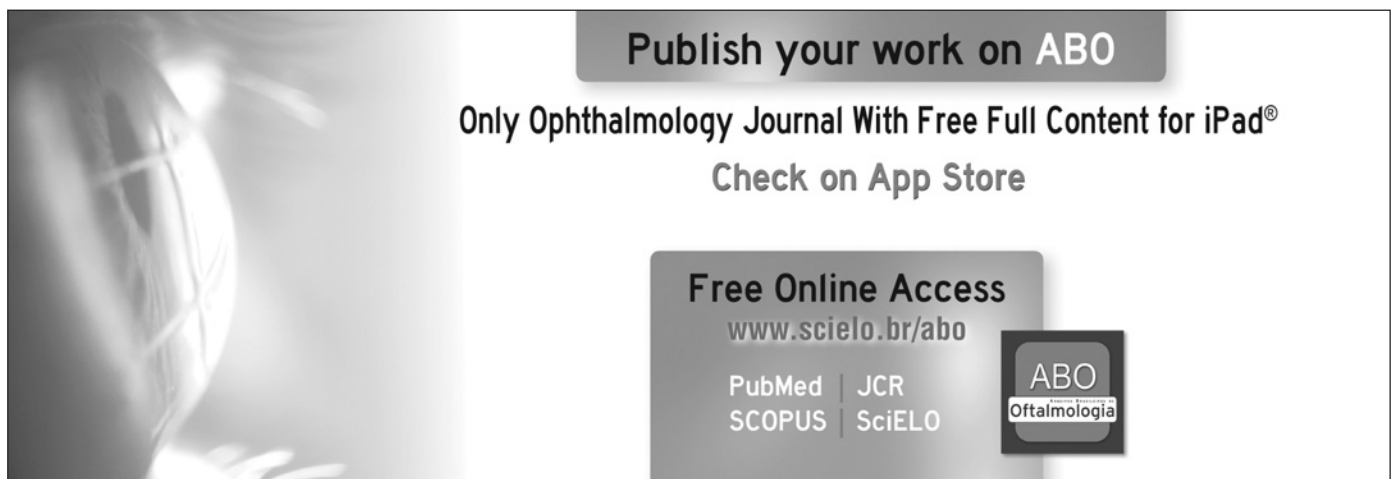
CONCLUSION

Diabetes Mellitus showed to be a risk factor for *Demodex folliculorum* infestation of the eyelid, independently of gender and age. Further clarification of the role of *Demodex* in the physiopathology of blepharitis and the influence of metabolic disturbs are still required.

REFERENCES

- Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Liu DT, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, et al. High prevalence of *Demodex* in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(9):3089-94.
- Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: *Demodex* mites in human diseases. *Biochem (Lond).* 2009;31(4):2-6.
- Akdeniz S, Bahceci M, Tuzcu AK, Harman M, Alp S, Bahceci S. Is demodex folliculorum larger in diabetic patients? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(5):539-41.
- Erbagci Z, Erbagci I, Erkilic S. High incidence of demodicidosis in eyelid basal cell carcinomas. *Int J Dermatol.* 2003;42(7):567-71.
- Karıncaoglu Y, Bayram N, Aycan O, Esrefoglu M. The clinical importance of *Demodex folliculorum* presenting with nonspecific facial signs and symptoms. *J Dermatol.* 2004; 31(8):618-26.
- Türk M, Öztürk I, Sener AG, Küçükbay S, Afar I, Maden A. Comparison of incidence of *Demodex folliculorum* on the eyelash follicle in normal people and blepharitis patients. *Türkiye Parazitol Derg.* 2007;31(4):296-7.

- Divani S, Barpakis K, Kapsalas D. Chronic blepharitis caused by *Demodex folliculorum* mites. *Cytopathology.* 2009;20(5):343-4.
- Kemal M, Sümer Z, Tokar M, Erdoğan H, Topalkara A, Akbulut M. The Prevalence of *Demodex folliculorum* in blepharitis patients and the normal population. *Ophthalmic Epidemiol.* 2005;12(4):287-90.
- Nara T, Katoh N, Inoue K, Yamada M, Arizono N, Kishimoto S. Eosinophilic folliculitis with a *Demodex folliculorum* infestation successfully treated with ivermectin in a man infected with human immunodeficiency virus. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(8):e981-3
- Damian D, Rogers M. *Demodex* infestation in a child with leukaemia: treatment with ivermectin and permethrin. *Int J Dermatol.* 2003;42(9):724-6.
- Yagdiran Düzgün O, Aytekin S. Comparison of *Demodex folliculorum* density in haemodialysis patients with a control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(4):480-3.
- McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea.* 2000;19(5):650-8.
- Bevins CL, Liu FT. Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nat Med.* 2007;13(8):904-6. Comment on *Nat Med.* 2007;13(8):975-80.
- Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SC. Clinical treatment of ocular demodocosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea.* 2007;26(2):136-43.
- Wolf R, Ophir J, Avigad J, Lengy J, Krakowski A. The hair follicle mites (*Demodex* spp.). Could they be vectors of pathogenic microorganisms? *Acta Derm Venereol.* 1988;68(6):535-7.
- Clifford CW, Fulk GW. Association of diabetes, lash loss, and *Staphylococcus aureus* with infestation of eyelids by *Demodex folliculorum* (Acari: Demodicidae). *J Med Entomol.* 1990;27(4):467-70.
- Aydingöz IE, Derwent B, Güney O. *Demodex folliculorum* in pregnancy. *Int J Dermatol.* 2000;39(10):743-5.
- Mowat A, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1971;284(12):621-7.
- Bagdade JD, Nielson KL, Bulger RJ. Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients. *Am J Med Sci.* 1972;263(6):451-6.
- Sannomiya P, Oliveira MA, Fortes ZB. Aminoguanidine and the prevention of leukocyte dysfunction in diabetes mellitus: a direct vital microscopic study. *Br J Pharmacol.* 1997; 122(5):894-8.
- Moriguchi P, Sannomiya P, Lara PF, Oliveira-Filho RM, Greco KV, Sudo-Hayashi LS. Lymphatic system changes in diabetes mellitus: role of insulin and hyperglycemia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(2):150-7.
- Alba-Loureiro TC, Martins EF, Landgraf RG, Jancar S, Curi R, Sannomiya P. Role of insulin on PGE2 generation during LPS-induced lung inflammation in rats. *Life Sci.* 2006;78(6): 578-85.
- Diaz-Perez JL. *Demodex* mites in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(5 Pt 1):812-3. Comment on *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(3):443-8.
- Cakmak S, Gül U, Gönül M, Demiriz M, Cakmak A. Statin therapy and diabetic skin. *Adv Ther.* 2008;25(1):17-22.
- Seirafi H, Farsinejad K, Firooz A, Davoudi SM, Robati RM, Hoseini MS, et al. Biophysical characteristics of skin in diabetes: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(2):146-9.
- Sakai S, Kikuchi K, Satoh J, Tagami H, Inoue S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):319-23.
- Kheirkhah A, Blanco G, Casas V, Tseng SC. Fluorescein dye improves microscopic evaluation and counting of *Demodex* in blepharitis with cylindrical dandruff. *Cornea.* 2007;26(6):697-700.
- Sengbusch HG, Hauswirth JW. Prevalence of hair follicle mites, *Demodex folliculorum* and *d. brevis* (Acari: Demodicidae), in a selected human population in western New York, USA. *J Med Entomol.* 1986;23(4):384-8.




Publish your work on ABO

Only Ophthalmology Journal With Free Full Content for iPad®

Check on App Store

Free Online Access
www.scielo.br/abo

PubMed | JCR
 SCOPUS | SciELO



Tratamento das cavidades anoftálmicas secas com transplante de glândulas salivares labiais

Treatment of dry anophthalmic cavities with labial salivary glands transplantation

ICARO SOARES FRANÇA¹, JULIANA MEDRADO¹, VALÊNIO PEREZ FRANÇA², EDUARDO JORGE CARNEIRO SOARES³

RESUMO

Objetivos: Estudar os efeitos clínicos da secreção das glândulas salivares labiais na lubrificação das cavidades anoftálmicas secas, avaliar a durabilidade dos resultados e apresentar a técnica do transplante. A aplicação desse procedimento em cavidades anoftálmicas secas é inédita na literatura.

Métodos: Estudo prospectivo das cirurgias de enxertos glândulo-mucosos, compostos pela mucosa labial e glândulas salivares subjacentes, colocados no fórnice conjuntival de 5 pacientes com cavidades anoftálmicas que apresentavam grave xerofthalmia e retração dos fórnices conjuntivais. As cirurgias foram realizadas durante o período de julho/00 a janeiro/09. Dois pacientes já haviam sido tratados previamente com enxertos de mucosa ou de pele. A técnica do procedimento é descrita em detalhes. Os parâmetros que serviram para a análise comparativa dos resultados foram o quadro clínico, o aspecto do revestimento da cavidade, o ressecamento da superfície da prótese e a frequência do uso de colírios lubrificantes.

Resultados: Em todos os casos foi constatada a integração do enxerto e a melhora dos parâmetros avaliados. A evolução mostrou persistência e estabilidade dos resultados.

Conclusões: A lubrificação da superfície da cavidade produzida pela secreção de saliva mostrou ser eficiente, bem tolerada e constante, resultando maior conforto do uso da prótese. Infere-se que essa melhor lubrificação obtida ajuda a prevenir a evolução do processo de retração da cavidade. O transplante das glândulas salivares labiais para o fórnice conjuntival demonstrou ser um procedimento de fácil execução, acessível a qualquer cirurgião oftalmologista.

Descritores: Anoftalmia/cirurgia; Xerofthalmia; Implantes orbitários; Glândulas salivares/transplante; Resultado de tratamento

ABSTRACT

Purpose: To study the clinical effects of labial salivary glands' secretion used as ocular lubricant in anophthalmic cavities with severe xerophthalmia; to evaluate the evolution of the results; and to present the surgical technique. This procedure application in dry anophthalmic cavities is new in the literature.

Methods: Prospective study of patients presenting anophthalmic cavities with severe xerophthalmia and conjunctival fornix retraction treated with labial salivary glands transplantation to the conjunctival fornices. The surgeries were performed in five patients during the period of July 2000 to January 2009. In two cases the fornix retraction was previously treated with mucosa or skin graft. The surgical procedure technique is described in details. The postoperative comparative analysis was based on the clinical picture, the cavity surface aspect, the dryness of the cavity and prosthesis and the frequency of lubricant eye drops use.

Results: In all cases both graft integration and improvement of the evaluated parameters were observed. The evolution proved the persistence and stability of the results.

Conclusion: The salivary secretion produced by the transplanted labial glands proved to be efficient as conjunctival lubricant, well tolerated and permanent, making the use of the prosthesis more comfortable. This improvement helps to prevent the progression of the cavity retraction process. Labial salivary glands graft into the anophthalmic cavity is a simple procedure and accessible to any ophthalmic surgeon.

Keywords: Anophthalmia/surgery; Xerophthalmia; Orbital implants; Salivary glands/transplantation; Treatment outcome

INTRODUÇÃO

Nas cavidades anoftálmicas a produção lacrimal é significativamente diferente da que acontece nas superfícies oculares normais, existindo uma hiposecreção natural das glândulas lacrimais devido à falta do arco reflexo gerado pela sensibilidade corneana⁽¹⁾. A deficiência na quantidade e/ou qualidade da lágrima nas cavidades anoftálmicas se manifesta por queixas subjetivas de intensidades muito variáveis, como sensação de areia ou de corpo estranho, ardência, prurido e desconforto no uso da prótese que apresenta superfície seca, sem brilho, dificultando o piscar. A estase e a má distribuição da quantidade reduzida de lágrima existente favorece a instalação de uma irritação conjuntival crônica, com produção de

secreção constante que muitas vezes apresenta infecção secundária. Essa situação gera um impacto negativo na execução de tarefas da vida diária, afetando a qualidade de vida desses pacientes. Em casos extremos pode ocorrer a desistência do uso da prótese. Diversos produtos lubrificantes substitutivos da lágrima, a ciclosporina tópica, a oclusão do ponto lacrimal e as cantorráfias são recursos que têm sido utilizados para minimizar essa situação, mas são insuficientes nos casos mais graves.

Murube⁽²⁾, descreveu a técnica de implantar um enxerto glândulo-mucoso composto pela mucosa labial e glândulas salivares subjacentes no fórnice conjuntival de pacientes com olho seco grave, refratário aos tratamentos convencionais. Soares⁽³⁾ observou que a

Submitted for publication: December 22, 2010
Accepted for publication: October 31, 2011

Study carried out at the Setor de Plástica Ocular do Centro Oftalmológico de Minas Gerais; Clínica de Olhos do Hospital Mater-Dei; Policlínica Oftalmológica - Belo Horizonte (MG), Brazil.

¹ Physician, Centro Oftalmológico de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brazil.

² Physician, Departamento de Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte (MG), Brazil.

³ Physician, Clínica Oftalmológica do Hospital Mater-Dei - Belo Horizonte (MG), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: I.C.França, None; J.Medrado, None; V.P.França, None; E.J.C.Soaes, None.

Correspondence address: Eduardo J. C. Soares. Rua Timbiras, 3468 - Barro Preto - Belo Horizonte (MG) - 30140-062 - Brazil - E-mail: edujoes@gmail.com

melhora clínica do olho seco grave observada após o enxerto das glândulas salivares labiais foi significativa em casos com olhos com xerofalmia grave. Vardizer⁽¹⁾ descreveu os efeitos favoráveis de plugs lacrimais em pacientes com cavidade anoftálmica. Não encontramos na literatura nenhuma publicação sobre o uso do transplante de glândulas salivares labiais em cavidades anoftálmicas.

O objetivo deste estudo é examinar os efeitos das cirurgias de enxerto de glândula salivar labial sobre os sinais e sintomas de xerofalmia em pacientes anoftálmicos, e avaliar os resultados a longo prazo.

MÉTODOS

Os pacientes incluídos neste estudo foram atendidos na Policlínica Oftalmológica de Belo Horizonte. A cirurgia foi realizada em 5 pacientes entre julho de 2000 e janeiro de 2009. As causas da anoftalmia foram: queimadura com soda cáustica (2 pacientes), buftalmia (1 paciente), trauma (1 paciente) e retinoblastoma (1 paciente). Todos os pacientes possuíam cavidade anoftálmica seca grave, sendo que dois tinham história de já terem sido submetidos anteriormente a algum procedimento cirúrgico na cavidade (Tabela 1): enxerto dermo-adiposo e reconstrução de um ou mais fórnices, o que constitui um indicador de que existia retração nessas cavidades. Outras cirurgias realizadas foram também referidas pelos pacientes, tais como cantoplastias, correção de entrópio e de retração de pálpebra inferior.

Os dados relevantes na análise pré e pós-operatória desses pacientes incluíram o quadro sintomatológico, o exame da cavidade, a frequência do uso de lubrificantes oculares e a presença de retração de fórnices.

a) As queixas relatadas por todos os pacientes, além do desconfortável uso da prótese, foram de sensação de ressecamento da cavidade, com ardor, areia, coceira e secreção constante, sem alívio com a medicação anti-inflamatória convencional. O quadro sintomatológico foi classificado, segundo a sua intensidade, em leve (+), moderado (++) e intenso (+++). Todos os pacientes apresentaram grau intenso (+++).

b) A avaliação da superfície de revestimento da cavidade mostrou graus variados de edema, congestão, irregularidades nos fórnices e presença de enxertos de mucosa ou de pele previamente realizados (2 casos). Todas as cavidades apresentavam o revestimento sem brilho, com dificuldade de piscar por sobre a prótese e lagoftalmo (2 casos).

c) Todos os pacientes faziam uso de lubrificantes (colírios ou óleos minerais) de maneira muito frequente, ou seja, em intervalos que variavam de 5 em 5 a 15 em 15 minutos.

d) O processo irritativo-inflamatório dos fórnices conjuntivais estava presente em todos os pacientes e a retração dos fórnices era presente nos cinco pacientes, sendo essas cavidades classificadas no grupo III da classificação descrita por Soares⁽⁴⁾.

Em dois pacientes (40%) a área receptora escolhida foi o fórnice superior; em dois outros (40%) o enxerto foi colocado no fórnice inferior e em um caso (20%), o enxerto foi colocado em ambos os fórnices. A escolha da área receptora depende do exame da cavidade, pois quando não há retração conjuntival, a nossa preferência é a metade medial do fórnice superior. Nos outros casos, situa-se na própria área retraída.

Todos os pacientes consentiram por escrito em se submeterem à cirurgia proposta, após terem sido esclarecidos a respeito do procedimento.

O procedimento foi executado em todos os pacientes sob anestesia local com sedação monitorizada por anestesista, em regime ambulatorial.

TÉCNICA

Inicialmente é feita a preparação do leito receptor no fórnice conjuntival previamente escolhido. A pálpebra deve ser evertida com o retrator de Desmarres, fixando-a em posição adequada com uma rédea de fio 5.0 (Nylon ou Seda) passada na margem palpebral. Em seguida injeta-se anestésico xilocaína 2% sem vasoconstritor no espaço subconjuntival para separar a mucosa do plano muscular subjacente (músculo de Müller), o que facilita a sua dis-

Tabela 1. Transplante de glândulas salivares labiais em cavidades anoftálmicas: avaliação pré-operatória

	Anoftalmia	Cavidade	Lubrificação	Quadro clínico	Lubrificantes	Retração	Cirurgias realizadas
1	J.F.F.F. 66 anos OE - enucleação (24 anos de idade) Queimadura por soda cáustica	C.A. Tipo III	C.A. Seca grave. Brilho ausente.	Sintomatologia intensa. Processo inflamatório intenso. Infecção secundária presente.	Não usa. Faz higiene (lavagem) muitas vezes ao dia.	Presente	Implante secundário dermo-adiposo. Reconstrução dos fórnices (mucosa labial). Correção do entrópio superior e inferior. Correção da retração da PI (cartilagem auricular). Cantoplastia. Outubro-00: Enxerto de glândula salivar no fórnice inferior.
2	L.A.P.J.F. 51 anos OE - enucleação (12 anos de idade) Trauma	C.A. Tipo III	C.A. Seca grave. Brilho ausente	Sintomatologia intensa. Processo inflamatório intenso. Infecção secundária presente.	Óleo Nujol® 3 x/dia	Presente	Implante secundário dermo-adiposo. Reconstrução dos fórnices (mucosa labial). Correção do entrópio superior. Junho-04: Enxerto de glândula salivar no fórnice superior.
3	A.M.M.M. 24 anos OE - enucleação (1 ano de idade) Retinoblastoma + radioterapia	C.A. Tipo III	C.A. Seca grave. Brilho ausente	Sintomatologia intensa. Processo inflamatório intenso. Infecção secundária presente.	Óleo Nujol® n x/dia	Presente	Implante secundário dermo-adiposo. Correção do entrópio das pálpebras superior e inferior. Colocação de medpor na pálpebra inferior. Maio-05: Enxerto de glândula salivar no fórnice superior.
4	E.M.L.A.F. 50 anos OD - enucleação (16 anos de idade) Buftalmia	C.A. Tipo III	C.A. Seca grave. Brilho ausente	Sintomatologia intensa. Processo inflamatório intenso. Infecção secundária presente.	Lacrima® n x/dia	Presente	Implante secundário dermo-adiposo. Reconstrução do fórnice inferior. Abril-06: Enxerto de glândula salivar no fórnice inferior.
5	M.L.S.F. 42 anos OE - enucleação (4 anos de idade) Queimadura por soda cáustica	C.A. Tipo III	C.A. Seca grave. Brilho ausente	Sintomatologia intensa. Processo inflamatório intenso. Infecção secundária presente.	Não usa. Faz higiene (lavagem) muitas vezes ao dia.	Presente	Reconstrução prega palpebral superior. Reconstrução dos fórnices superior e inferior. Janeiro-08: Enxerto de glândula salivar nos fórnices superior e inferior.

secção. A incisão da conjuntiva deve ser preferencialmente feita a meio caminho entre a borda superior do tarso e o fundo do fórnice, no sentido horizontal, estendendo por cerca de 2 cm a partir do canto medial, paralela à curva da borda superior do tarso (Figura 1). Nos casos que apresentam sequelas cicatríciais da conjuntiva, a simples incisão da mucosa provoca a exposição do leito, que fica aberto em forma de elipse, necessitando apenas da dissecação das margens da ferida para que sejam depois suturadas ao enxerto. O objetivo é criar uma área cruenta fusiforme na face posterior da pálpebra superior, de aproximadamente 2 cm de comprimento por 1 cm de altura, com o leito receptor constituído pelo músculo de Müller, caracterizado por sua rica vascularização. Quando o enxerto é colocado no fórnice inferior, o leito é formado pelo plano do sistema retrator da pálpebra.

O enxerto glândulo-mucoso é obtido do lábio superior ou inferior, ou mesmo de ambos, nas áreas próximas à prega labial, onde a população glandular é mais numerosa a meio caminho entre a borda do lábio e o sulco gengival. O acesso cirúrgico é feito com uma incisão em elipse da mucosa labial, com 2 a 3 cm de comprimento por 1 cm de largura, que deve ser aprofundada até o plano muscular. Em seguida, com uma tesoura de pontas rombas e pinça absolutamente atraumática (colibri), retira-se o enxerto fazendo a dissecação seguindo o folheto areolar que separa o manto glandular do plano muscular subjacente. O enxerto é assim retirado em um conjunto único, constituído pela mucosa e glândulas salivares, com seus microscópicos condutos excretórios intactos (Figura 2). Essas pequenas glândulas, engastadas na lâmina própria da mucosa, umas maiores outras menores, apresentam-se aglomeradas como cacho de uvas.

O enxerto glândulo-mucoso assim retirado da área doadora deve ser então colocado no leito receptor com a face glandular em contato com a superfície cruenta. A conjuntiva é suturada à mucosa do enxerto, de forma contínua, com fio de nylon 6.0 (Figura 3), com as extremidades do fio transfixando a pálpebra para serem anodadas na pele sobre um pequeno chumaço de algodão.

A área doadora é fechada com uma sutura contínua de nylon 6.0, deixando também as extremidades do fio fixadas externamente sobre a pele do lábio. Assim se evita a presença de nós na face

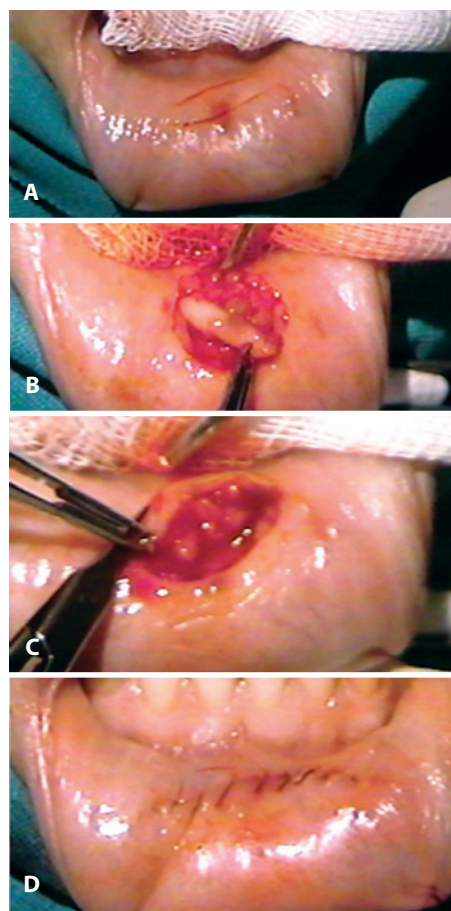


Figura 2. Obtenção do enxerto. A) Incisão da mucosa labial; B) Dissecação do enxerto no plano muscular; C) Mostra o enxerto livre para ser transplantado; D) Fechamento da ferida com sutura contínua de nylon 6.0.



Figura 1. Preparação do leito receptor. A) Incisão da conjuntiva; B) Dissecação e exposição da área receptora.

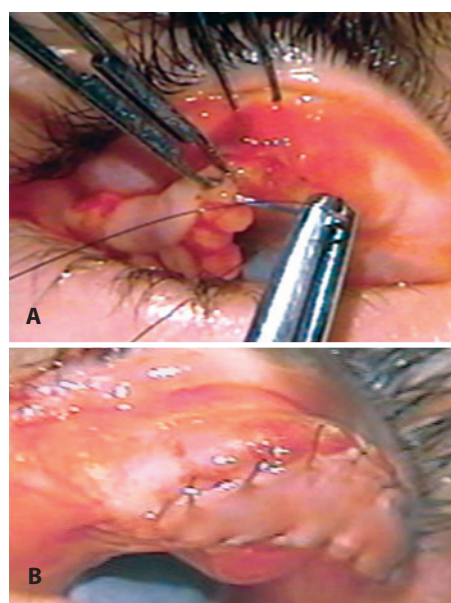


Figura 3. A) Apresenta o enxerto sendo fixado no leito receptor; B) Aspecto final do enxerto fixado na área receptora. As extremidades da sutura contínua de nylon 6.0 são passadas através da pálpebra para serem enodadas sobre a pele.

interna da pálpebra ou do lábio, que podem causar sensação de corpo estranho e desconforto no pós-operatório.

A medicação pós-operatória consistiu apenas na prescrição de um colírio anti-inflamatório com antibiótico (uma gota 4 a 6 vezes ao dia) e de um antiséptico oral. Uma prótese conformadora foi colocada ao completar a segunda semana de pós-operatório, após a retirada das suturas.

RESULTADOS

O seguimento dos pacientes foi feito por 13 a 84 meses, com média de 44,4 meses (Tabela 2).

O aspecto pós-operatório imediato apresentou discreto a moderado edema e congestão das pálpebras e da conjuntiva, que desapareceram após oito a dez dias. As queixas relativas ao desconforto pós-operatório imediato foram mínimas, relatadas como sensação de pálpebra mais pesada e dolorida.

Os enxertos apresentaram-se com aspecto pálido nas primeiras 24 horas, mas sem nenhum sinal de sofrimento vascular, sendo sua incorporação vital à área receptora processada naturalmente, readquirindo progressivamente a sua coloração rosada original a partir do segundo dia do pós-operatório (Figura 4).

A área doadora no lábio mostrou aparência semelhante à de um leve trauma cirúrgico, sem dor ou incômodos importantes. A ferida resultou em uma cicatriz linear quase inaparente.

O alívio dos sintomas foi observado logo nos primeiros dias, traduzido pela sensação de umidade e maior conforto no piscar. Também foi observado que no pós-operatório houve recuperação do brilho da superfície da cavidade e da prótese, acompanhado de grande diminuição do quadro inflamatório.

Todos os pacientes apresentaram no pós-operatório tardio sintomas de olho seco leve, processo inflamatório leve, ausência de infecção secundária, lubrificação presente, com brilho natural da superfície de revestimento da cavidade. O aspecto tardio da cavidade se apresentava melhorado em todos os casos, com oclusão voluntária completa por sobre a prótese e aparência estética e funcional satisfatória (Figura 5).

O grau de contentamento dos pacientes variou de ++ (2 pacientes, 40%) a +++ (3 pacientes, 60%). Um paciente (20%) referiu que não precisou mais usar lubrificante ocular desde que foi feita a cirurgia. Os restantes (80%) tiveram necessidade de usar colírio lubrificante, porém com menor frequência que no pré-operatório, diminuindo significativamente para 3 ou 4 vezes ao dia. Nenhum paciente relatou lacrimejamento após o procedimento. Nenhuma complicação decorrente da cirurgia foi observada.

DISCUSSÃO

Todos os pacientes estudados apresentavam cavidades anoftálmicas com grave deficiência de produção lacrimal, com intensas

Tabela 2 - Transplante de glândulas salivares labiais em cavidades anoftálmicas: cirurgias realizadas e avaliação pós-operatória

	Cirurgias realizadas	Follow-up	Cavidade	Lubrificação	Quadro clínico	Uso de lubrificantes	Retração	Reabilitação do paciente
1	J.F.F.F. 66 anos Implante secundário dermo-adiposo. Reconstrução dos fôrnices (mucosa labial). Correção do entrópio superior e inferior. Correção da retração da PI (cartilagem auricular). Cantoplastia. Outubro-00: Enxerto de glândula salivar no fôrnice inferior.	84 meses	Aspecto da C.A.: satisfatório: fôrnices com boa profundidade e oclusão voluntária completa. Aparência estética e funcional: satisfatória	Lubrificação presente. Brilho: ++	Sintomatologia leve. Processo inflamatório leve. Infecção secundária ausente.	Restasis® 2x/dia	Ausente	Grau de satisfação: ++ (+ - + - + - + + +)
2	L.A.P.J.F. 51 anos Implante secundário dermo-adiposo. Reconstrução dos fôrnices (mucosa labial). Correção do entrópio superior. Junho-04: Enxerto de glândula salivar no fôrnice superior.	52 meses	Aspecto da C.A.: satisfatório: fôrnices com boa profundidade e oclusão voluntária incompleta. Aparência estética e funcional: satisfatória	Lubrificação presente. Brilho: ++	Sintomatologia leve. Processo inflamatório leve. Infecção secundária ausente.	Não usou por 2 anos após a cirurgia. Atualmente faz uso ocasional de Trisorb®.	Ausente	Grau de satisfação: +++ (+ - + - + - + + +)
3	A.M.M.M. 24 anos Implante secundário dermo-adiposo. Correção do entrópio das pálpebras superior e inferior. Colocação de Medpor® na pálpebra inferior. Maio-05: Enxerto de glândula salivar no fôrnice superior.	34 meses	Aspecto da C.A.: satisfatório: fôrnices com boa profundidade e oclusão voluntária incompleta. Aparência estética e funcional: satisfatória	Lubrificação presente. Brilho: ++	Sintomatologia leve. Processo inflamatório leve. Infecção secundária ausente.	Não usou por 3 anos após a cirurgia. Atualmente faz uso ocasional de Nujol®.	Ausente	Grau de satisfação: ++ (+ - + - + - + + +)
4	E.M.L.A.F. 50 anos Implante secundário dermo-adiposo. Reconstrução do fôrnice inferior. Abril-06: Enxerto de glândula salivar no fôrnice inferior.	39 meses	Aspecto da C.A.: satisfatório: fôrnices com boa profundidade e oclusão voluntária completa. Aparência estética e funcional: satisfatória	Lubrificação presente. Brilho: +++	Sintomatologia leve. Processo inflamatório leve. Infecção secundária ausente.	Não usa.	Ausente	Grau de satisfação: +++ (+ - + - + - + + +)
5	M.L.S.F. 42 anos Reconstrução prega palpebral superior. Reconstrução dos fôrnices superior e inferior. Janeiro-08: Enxerto de glândula salivar nos fôrnices superior e inferior.	13 meses	Aspecto da C.A.: satisfatório: fôrnices com boa profundidade e oclusão voluntária completa. Aparência estética e funcional: satisfatória	Lubrificação presente. Brilho: +++	Sintomatologia leve. Processo inflamatório leve. Infecção secundária ausente.	Pilocarpina 2% 3x/dia	Ausente	Grau de satisfação: +++ (+ - + - + - + + +)



Figura 4. A) Pós-operatório imediato; B) Pós-operatório no 34º dia mostrando a melhor lubrificação da superfície da cavidade; C) Aspecto com a prótese.



Figura 5. Resultado pós-operatório tardio: 32 meses. A e B) A lubrificação da cavidade proporciona as condições para a adaptação e uso confortável da prótese adequada.

queixas de ressecamento na cavidade, desconforto no uso da prótese e usavam lágrimas artificiais ou óleo lubrificante muito frequentemente. A eficácia do enxerto de glândulas salivares labiais foi analisada nos cinco pacientes apresentados nesse estudo.

As glândulas salivares labiais são mais numerosas que as outras glândulas produtoras de saliva e são de mais fácil acesso cirúrgico. A sua secreção é constante, do tipo basal, independente de reflexos, é aquo-serosa e mucosa, com características biofísicas e bioquímicas não muito diferentes da lágrima⁽³⁾. Contém elementos muito bem tolerados pela superfície ocular, conservando-a e protegendo-a, principalmente através da mucina produzida em maior quantidade, que aumenta a viscosidade da "lágrima salivar". Essa secreção mais consistente diminui a evaporação e forma uma camada umidificante mais duradoura e estável⁽³⁾.

A área de nossa preferência para colocar o enxerto ocupa os dois terços mediais do fórnice superior, preservando-se o terço lateral onde se localizam os ductos da glândula lacrimal principal por onde pode ainda fluir alguma produção lacrimal, por menor que seja deve ser preservada. Quando existe simbléfaro ou retração no fórnice inferior, o enxerto pode ser colocado nessa área após serem desfeitas as aderências, corrigindo concomitantemente o defeito.

É importante ressaltar que o enxerto precisa de um leito bem vascularizado para sobreviver, motivo pelo qual a vasoconstrição local e a cauterização excessiva devem ser evitadas.

A técnica do procedimento é simples e apresenta mínima morbidade. A integração do enxerto ao leito receptor se processa nas primeiras 48 horas, evidenciada pela rápida recuperação da sua coloração normal.

Foi comprovada a melhora dos parâmetros objetivos e subjetivos estudados, como a recuperação da lubrificação e do brilho da superfície conjuntival e da prótese, assim como pelo alívio dos sintomas e diminuição na frequência do uso de colírios lubrificantes. A melhor lubrificação é produzida pela secreção das glândulas enxertadas, pois esses pacientes apresentavam xerofthalmia grave antes do transplante.

A repetição do enxerto das glândulas salivares labiais constitui outra vantagem do procedimento, apesar de não ter sido necessário em nenhum desses pacientes.

A ausência do grupo controle é justificada pela dificuldade de se encontrar pacientes com cavidades anoftálmicas com xerofthalmia e também pelo fato de não haver possibilidade de melhora espontânea nesses casos.

CONCLUSÕES

A indicação desse procedimento é um recurso complementar no tratamento das cavidades anoftálmicas que se apresentam ressecadas pela falta de lubrificação.

O acompanhamento dos casos mostrou que os resultados persistiram ao longo do período de tempo estudado (média de três anos e meio) demonstrando que a produção da "lágrima salivar" é constante e estável. A melhor lubrificação é um fator importante na prevenção do processo de retração da cavidade.

A técnica de transplante das glândulas salivares labiais para o fórnice conjuntival em cavidades anoftálmicas é um procedimento de fácil execução, acessível a qualquer cirurgião oftalmologista.

REFERÊNCIAS

1. Vardizer Y, Lang Y, Mourits MP, Briscoe MD. Favorable effects of lacrimal plugs in patients with an anophthalmic socket. *Orbit*. 2007;26(4):263-6.
2. Murube J, Manyari A, ChenZhuo L, Rivas L, Murbue I. Labial salivary gland transplantation in severe dry eye. *Oper Techn Oculoplast Orbit Reconstr Surg*. 1998;1:104-10.
3. Soares EJ, Franca VP. Transplante de glândulas salivares labiais no tratamento do olho seco grave. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(4):481-9.
4. Soares EJ. Treatment of the anophthalmic cavities: twenty years of experience. *Orbit*. 1991;10(2):77-88.

Achados oculares em pacientes com mucopolissacaridoses

Ocular findings in patients with mucopolysaccharidosis

FLÁVIA SILVA VILLAS-BÔAS¹, DILSON JOSÉ FERNANDES FILHO², ANGELINA XAVIER ACOSTA²

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência e gravidade das complicações oculares em pacientes com mucopolissacaridoses (MPS).

Métodos: Vinte e nove pacientes com diagnóstico de mucopolissacaridoses foram estudados. Foram avaliados: idade, sexo, acuidade visual, presença de estrabismo, erros refrativos, exame de fundo de olho, pressão intraocular, espessura corneal central e ultrassonografia ocular.

Resultados: Foram avaliados três pacientes com MPS I (12%), 11 pacientes com MPS II (37,9%), um paciente com MPS III (3,4%) e 14 pacientes com MPS VI (48,3%). A média de idade foi de 9,5 anos (DP 5,5). Observou-se hipermetropia em 88,5% (23 pacientes) e astigmatismo em 51,7% (15 pacientes). A média da acuidade visual corrigida foi de 0,45 logMAR (DP 0,68). A média do equivalente esférico foi +3,57 D (DP 2,46) e da pressão intraocular foi 17 mmHg (DP 3,9). Os achados mais comuns foram: espessamento palpebral 24,1% (7 pacientes); opacidade da córnea, 55,2% dos casos (16 pacientes); atrofia do nervo óptico, 23,1% (6 pacientes); dobras radiais na retina 24% (7 pacientes). O fundo de olho não foi examinado em 3 pacientes devido à opacidade de córnea. A média da espessura do complexo esclera-retina-coroide (ERC) medida por ultrassom foi de 1,78 mm (DP 0,51).

Conclusão: Os achados oftalmológicos mais proeminentes foram espessamento palpebral, diminuição da acuidade visual, hipermetropia moderada, opacidade da córnea, dobras radiais na retina perimacular e atrofia do nervo óptico.

Descritores: Mucopolissacaridose/diagnóstico; Mucopolissacaridose/ultrassonografia; Beta-galactosidase/metabolismo; Opacidade da córnea; Oftalmopatias/etiologia; Esclera/patologia; Iris/patologia; Córnea/patologia; Atrofia óptica; Nervo óptico; Acuidade visual

ABSTRACT

Purpose: The objective of this study was to determine the prevalence and severity of ocular complications in patients with mucopolysaccharidosis (MPS).

Methods: Twenty-nine patients with diagnosis of mucopolysaccharidosis were studied. Age, gender, visual acuity, presence of strabismus, refractive error, fundus examination, intraocular pressure, central corneal thickness and ocular echography were assessed for each individual.

Results: There were three patients with MPS I (12%), eleven patients with MPS II (37.9%), one patient with MPS III (3.4%) and fourteen patients with MPS VI (48.3%). Mean age was 9.5 years (ranged from 1.2 to 20 years, DP 5.5). Refraction was available in 26 patients, from which 88.5% (23 patients) were hyperopic, and 53.8% (14 patients) presented astigmatism. Best corrected visual acuity was available in 18 patients and the mean was 0.45 logMAR (DP 0.68). The mean spherical equivalent was +3.57 D (SD 2.46) and intraocular pressure was 17 mmHg (SD 3.9). The most common findings were: eyelid thickening in 24.1% (7 patients); corneal opacity in 55.2% of cases (16 patients); optic nerve atrophy in 23.1% (6 patients); and radial folds in the retina in 24% (7 patients). The fundus was examined in 26 out of 29 patients because corneal opacity avoided the exam in 3 of them. The average thickness of the complex sclera-retina-choroid (SRC) was 1.78 mm (SD 0.51).

Conclusion: The most prominent ophthalmologic findings were eyelid thickening, decreased visual acuity, high hyperopia, corneal opacity, perimacular radial folds in the retina and optic nerve atrophy.

Keywords: Mucopolysaccharidosis/diagnosis; Mucopolysaccharidosis/ultrasonography; Beta-galactosidase/metabolism; Corneal opacity; Eye diseases/etiology; Sclera/pathology; Iris/pathology; Cornea/pathology; Optic atrophy; Optic nerve; Visual acuity

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças caracterizadas pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAG) em vários tecidos, devido à deficiência de enzimas envolvidas na degradação de GAG, também chamados mucopolissacarídeos⁽¹⁾. As MPS são divididas em tipos que abrangem um espectro amplo de fenótipos, os quais vão desde distúrbios fatais nos primeiros meses de vida até aqueles compatíveis com uma qualidade de vida razoável⁽²⁾. O padrão de herança é autossômico recessivo, sendo que a MPS II é recessiva e ligada ao X⁽³⁾. A incidência das MPS é descrita como sendo de três a cinco casos a cada 100.000 nascidos vivos e a MPS I é a ocorrência mais frequente^(4,5).

As complicações oftálmicas são bastante frequentes em pacientes com MPS^(6,7). Opacidade da córnea, hipertensão ocular e glaucoma, retinopatia e neuropatia estão entre as alterações oculares mais descritas. O tratamento oftalmológico de muitos pacientes com MPS tem sido tradicionalmente conservador por causa da baixa expectativa de vida e comprometimento intelectual de alguns pacientes. Entretanto, os tratamentos modernos, incluindo a terapia de reposição enzimática (TRE) para MPS I, II e VI, podem resultar em uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida para estes pacientes, o que aumenta o interesse no diagnóstico precoce das alterações sistêmicas geradas pela MPS⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Este trabalho visa contribuir para o conhecimento das alterações oftalmológicas em pacientes com MPS, já que há poucos es-

Submitted for publication: May 12, 2011
Accepted for publication: October 26, 2011

Study carried out at the IBOPC - Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira.

¹ Physician, Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira - IBOPC - Mestrado, Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, Salvador (BA), Brazil.

² Physician, Professor, Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador (BA), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: F.S.Villas-Bôas, None; D.J.Fernandes Filho, None; A.X.Acosta, None.

Correspondence address: Flávia Silva Villas-Bôas. Avenida Princesa Leopoldina, 288 - Apto. 901 - Ed. Mansão Princesa Leopoldina - Salvador (BA) - 40150-080 - Brazil
E-mail: f-villasboas@bol.com.br

Número do projeto e instituição responsável pelo parecer do Comitê de ética
Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública número 73/2009, ofício 501/2009.

tudos que avaliam a doença, incluindo exame oftalmológico completo e ultrassonografia ocular.

MÉTODOS

Foram examinados no Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira (IBOPC) localizado em Salvador, do ponto de vista oftalmológico, 29 pacientes com diagnóstico de MPS acompanhados no serviço de genética médica no Hospital das Clínicas, em Salvador. Os pacientes ou seus responsáveis responderam um questionário completo com antecedentes familiares, médicos e oftalmológicos do paciente. Foram avaliados: idade dos pacientes no momento do exame, sexo, acuidade visual corrigida, erro refracional, presença de desvios oculares, ectoscopia, biomicroscopia, tonometria, paquimetria, mapeamento de retina e ultrassonografia. A acuidade visual foi realizada utilizando a tabela de visão subnormal e convertida para logMAR. O grau de opacidade da córnea foi subjetivamente graduado (por um único observador) como nenhum (0), leve (+), moderada (++), ou grave (+++) (Figura 1).

A medida da pressão intraocular (PIO) foi realizada pelo tonômetro de Goldmann (Haag-Streit, Koniz, Suíça) e a espessura central corneal foi medida através de paquimetria ultrassônica (Alcon OcuScan RXP Irvine, Califórnia, EUA). A sedação não foi utilizada para o exame e os pacientes que não conseguiram realizar os testes por falta de capacidade cognitiva ou de colaboração foram excluídos da análise correspondente. A ultrassonografia foi realizada com aparelho de ultrassonografia ocular (UltraScan, Alcon, Califórnia, EUA), transdutor de 10 MHz com avaliação do comprimento axial ocular, espessura média da parede ocular, presença de sobrelevação do nervo óptico e/ou papila evidenciável. A parede ocular dos olhos examinados ao ultrassom foi medida a cerca de 4 mm do nervo óptico nos meridianos das 3, 6, 9 e 12 horas, por convenção, e calculada a média das medidas. O estudo foi realizado em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki e foram obtidos o consentimento informado e a aprovação Comitê de Ética da Faculdade Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

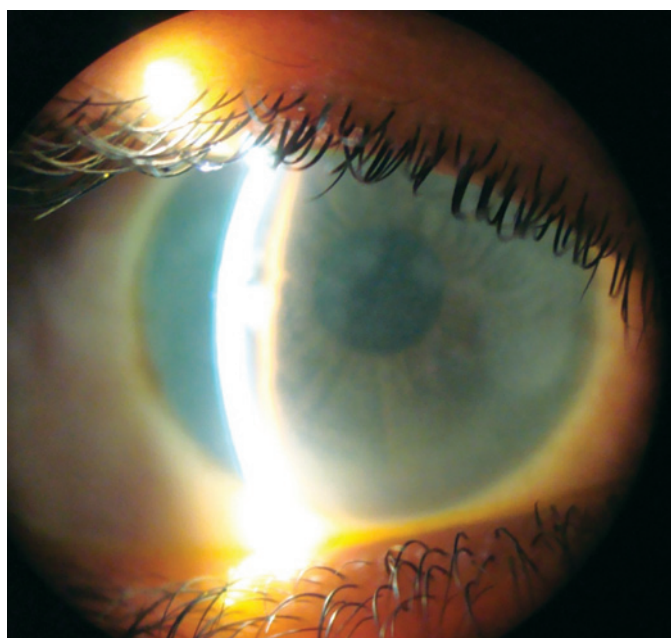


Figura 1. Paciente com mucopolissacaridose tipo VI apresentando opacidade corneal moderada.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E RELACIONADAS À MUCOPOLISSACARIDOSE

Um total de 29 pacientes foram avaliados com diagnóstico de MPS. Entre eles, 10% (3 pacientes) apresentavam MPS I, 38% (11 pacientes) apresentavam MPS II, 4% (1 paciente) apresentavam MPS III e 48% (14 pacientes) apresentavam MPS VI. O sexo masculino foi o mais prevalente, perfazendo 82,8% do grupo total (24 pacientes).

Outros casos na família foram descritos por 62% dos pacientes (18 pacientes), sendo que o grau de parentesco "irmão" foi o mais frequente, correspondendo a 72,2% dos casos de consanguinidade (13 pacientes). Dos 29 pacientes, apenas 10% (3 pacientes) não se encontravam em tratamento com TRE.

A média de idade dos pacientes, no momento do exame, foi de 9,5 anos (DP 5,5). A média de idade referida para o aparecimento dos sintomas foi de 1,5 anos (DP 1,0) e para o diagnóstico foi de 3,5 anos (DP 2,8). A média de idade para o início do tratamento foi de 7,5 anos (DP 4,6).

EXAME OFTALMOLÓGICO

Em todos os pacientes, a ectoscopia foi avaliada e os achados mais frequentes foram espessamento palpebral (Figura 2), exorbitismo, hipertelorismo e epicanto. A distribuição dos mesmos está expressa na tabela 1.

Dos 29 pacientes, 17,2% (5 pacientes) apresentaram desvios oculares, sendo que 60% (3 pacientes) apresentaram exotropia e 40% (2 pacientes), esotropia.

A refração foi possível em 26 pacientes e o erro refracional mais frequente foi a hipermetropia que correspondeu a 79,3% dos casos (23 pacientes). A miopia esteve presente em 10,3% dos casos (3 pacientes) e o astigmatismo em 51,7% (15 pacientes). Na biomicroscopia anterior, os achados mais frequentes foram opacidade da córnea (Figura 1), presente em 55% dos casos (16 pacientes) e alargamento do limbo superior, 17,2% dos casos (5 pacientes). A



Figura 2. Espessamento da pele das pálpebras em paciente com mucopolissacaridose tipo II.

Tabela 1. Avaliação da ectoscopia

	Total= 29 pacientes
Sem achados	51,7% (15)
Espessamento palpebral	24,1% (7)
Exorbitismo	13,8% (4)
Hipertelorismo	6,9% (2)
Epicanto	3,4% (1)

classificação da opacidade da córnea está na tabela 2. Estreitamento da câmara anterior foi observado em 6,9% dos casos (2 pacientes) e catarata em 10,3% dos casos (3 pacientes). Em todos os casos, as cataratas eram nucleares e houve relato do uso de corticosteroides por período de tempo superior a seis meses.

A presença de neuropatia, retinopatia e a classificação dos achados relacionados estão apresentadas nas tabelas 3 e 4. Alguns pacientes foram excluídos desta análise devido ao grau de opacidade de córnea que impossibilitou o exame do fundo de olho.

As médias dos valores numéricos de acuidade visual corrigida, equivalente esférico, PIO, espessura de córnea central, comprimento axial e espessura do complexo ERC dos olhos dos pacientes com MPS estão expressas na tabela 5.

O equivalente esférico estratificado por faixa etária mostrou uma média de +1,68 D (DP 1,2) nos pacientes até 3,4 anos; +6,07 D (DP 1,90) na faixa etária de 3,5 a 06 anos e +3,80 D (DP 2,45) a partir dos 6 anos.

O estudo ultrassonográfico do nervo óptico não mostrou alterações em 72,4% dos casos (21 pacientes). Em 24,1% dos pacientes (7 pacientes), foi observada sobrelevação do nervo óptico (Figura 3) em pelo menos um olho. Em 3,4% dos casos (1 paciente) foi vista escavação evidenciável ao ultrassom.

Gráficos comparativos entre os tipos de mucopolissacaridoses com relação aos achados de ectoscopia, grau de opacidade da córnea, achados do fundo de olho e neuropatias estão expressos na figura 4.

DISCUSSÃO

Este foi o estudo brasileiro com maior número de pacientes que avaliou os achados oftalmológicos das MPS. As características relacionadas à MPS dos pacientes estudados demonstram a distribuição dos tipos de MPS em nosso meio e os atrasos observados no diagnóstico e tratamento da doença. Os achados oftalmológicos mais proemi-

nentes foram espessamento palpebral, diminuição da acuidade visual, hipermetropia moderada, opacidade da córnea, dobras radiais na retina perimacular e atrofia do nervo óptico. Ao ultrassom, os achados mais relevantes foram aumento da espessura do complexo esclera-retina-córóide (ERC) e sobrelevação do nervo óptico.

A distribuição dos tipos de MPS neste estudo foi semelhante à descrita por alguns autores⁽¹¹⁾ em estudo realizado com 113 pacientes com MPS no Brasil, em que foi observada uma prevalência menor de pacientes com MPS I (18 pacientes) e maior dos tipos II e VI (43 e 29 pacientes, respectivamente). Entretanto, mesmo no estudo de Vieira et al.⁽¹¹⁾, os pacientes com MPS VI constituíram apenas 25,6% da amostra, sendo que em nosso estudo, eles representaram 48% (14 pacientes) do grupo total. Isso ocorreu, provavelmente, devido à incidência elevada deste tipo de MPS em determinadas regiões do sertão baiano, em especial na cidade de Monte Santo, como foi descrito em estudo prévio realizado na localidade, fato que ainda necessita de maiores esclarecimentos⁽¹¹⁾. A alta prevalência do sexo masculino em nossa amostra, provavelmente, foi influenciada pelo alto número de pacientes com MPS II (11 pacientes) que tem herança recessiva ligada ao X.

Observou-se uma percepção mais rápida da doença por parte dos familiares, neste estudo, em comparação com a literatura⁽¹¹⁾. As razões para este achado provavelmente estão relacionadas à presença de grande número de outros casos na família dentre os pacientes estudados, o que aumenta a atenção dos familiares e profissionais assistentes para os sinais precoces da doença. Apesar disso, ainda há um atraso significativo entre a percepção dos sintomas, diagnóstico e início do tratamento. Em estudo realizado nos anos de 2005 e 2006 numa coorte de centros brasileiros, foi observado um atraso médio de quatro anos e dez meses entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico⁽¹¹⁾. O diagnóstico mais precoce observado no presente estudo deve-se, provavelmente, ao aumento do interesse nos conhecimentos sobre a MPS nos últimos anos, após o surgimento de tratamentos mais modernos, além da busca ativa de casos realizada nas regiões do sertão baiano onde foi observada maior prevalência da doença. Infelizmente, mesmo com essas iniciativas, o início do tratamento ainda se encontra bastante defasado em relação ao diagnóstico, provavelmente por conta da existência de poucos centros de tratamento, além das dificuldades de acesso e transporte dos pacientes. Este atraso é crucial para a sobrevivência dos pacientes por tratar-se de uma doença de depósito em que o comprometimento de vários órgãos é progressivo. Neste estudo, 90% dos pacientes (26 pacientes) estavam realizando a TRE. A TRE tem criado uma nova perspectiva para os pacientes com MPS e já está disponível para as MPS I, II e VI. Devido ao desenho do presente estudo, não foi possível avaliar os efeitos da TRE nos achados oftalmológicos, porém permanece como uma perspectiva em acompanhamentos posteriores.

Dentre os achados oftalmológicos mais frequentes, pode-se observar na ectoscopia, o espessamento palpebral. Devido à fisiopatologia da doença, a causa mais provável para este achado é o espessamento da pele das pálpebras devido ao acúmulo de GAG nos tecidos conectivos. Outro achado frequente na ectoscopia foi o exorbitismo. A protrusão dos globos oculares foi descrito como exorbitismo neste estudo, e não como proptose, como foi observado na maior parte dos estudos anteriores^(1,6,7), por considerarmos que o componente de protrusão do globo ocular se deve, essencialmente, à conformação rasa das órbitas e não ao aumento de volume no espaço intraconal.

Foi observada uma diminuição importante da média de acuidade visual dos pacientes com MPS, fato de grande relevância, devido à baixa idade dos pacientes e à grande repercussão que este achado representa na qualidade de vida dos mesmos. Dentre os fatores relacionados à diminuição da visão em pacientes com MPS, a opacidade de córnea representa, certamente, um papel importante. Entretanto, a opacidade corneal não é o único fator

Tabela 2. Grau de opacidade da córnea

	Total= 29 pacientes
Ausente	44,8% (13)
Leve	27,5% (8)
Moderado	17,2% (5)
Grave	10,3% (3)

Tabela 3. Presença de neuropatia óptica e classificação dos achados

	Total= 26 pacientes
Ausente	61,5% (16)
Atrófica	23,1% (6)
Escavada	3,8% (1)
Edematosa	3,8% (1)
Palidez	7,7% (2)

Tabela 4. Avaliação da retinopatia e classificação dos achados

	Total= 26 pacientes
Ausente	51,7% (15)
Dobras radiais na retina perimacular	24,0% (7)
Aumento da tortuosidade vascular	20,6% (6)
Estritamento arteriolar	3,4% (1)
Manchas hipocrômicas na retina	3,4% (1)

Tabela 5. Médias de acuidade visual corrigida, equivalente esférico, pressão intraocular, espessura da córnea central, comprimento axial e espessura do complexo esclera-retina-coroíde

Tipo de MPS	Acuidade visual corrigida (logMAR)	Equivalente esférico (dioptrias)	Pressão intraocular (mmHg)	Espessura da córnea central (μ)	Comprimento axial (mm)	Espessura média do complexo ERC (mm)
I (n=6)	0,11 \pm 0,13 (n=4)	+7,88 \pm 2,18 (n=4)	12,5 \pm 2,9 (n=4)	526,5 \pm 0,2 (n=4)	22,8 \pm 0,6 (n=6)	1,70 \pm 0,30 (n=6)
II (n=22)	0,02 \pm 0,04 (n=14)	+2,07 \pm 1,28 (n=18)	17,0 \pm 3,2 (n=20)	494,7 \pm 29,2 (n=20)	24,8 \pm 1,24 (n=22)	1,95 \pm 0,48 (n=22)
III (n=2)	Não informada	+0,25 (n=2)	13,0 \pm 0,0 (n=2)	510,5 \pm 12,0 (n=2)	23,8 \pm 0,4 (n=2)	1,05 \pm 0,21 (n=2)
VI (n=28)	0,94 \pm 0,75 (n=28)	+4,16 \pm 2,11 (n=28)	18,5 \pm 4,0 (n= 18)	644,1 \pm 101,5 (n=18)	23,2 \pm 1,3 (n=28)	1,71 \pm 0,53 (n=28)
Total (n=58)	0,45 \pm 0,68 (n=34)	+3,57 \pm 2,46 (n=52)	17,0 \pm 3,8 (n=44)	559,4 \pm 99,8 (n=44)	23,8 \pm 1,5 (n=58)	1,78 \pm 0,51 (n=58)

Os valores apresentados foram obtidos através da média dos valores numéricos dos olhos dos pacientes que conseguiram realizar as medidas. O "n" representa o número de olhos em cada análise. MPS= mucopolissacaridose; ERC= esclera-retina-coroíde



Figura 3. Imagem ultrassonográfica de sobrelevação do nervo óptico em paciente com mucopolissacaridose tipo VI.

envolvido na baixa visão nos pacientes com MPS e é necessária uma análise minuciosa antes de decidir por um transplante de córnea, já que qualquer procedimento cirúrgico nestes pacientes deve ter seu benefício claramente estabelecido pelos riscos cirúrgicos e anestésicos envolvidos. Erros refracionais com dioptrias altas foram frequentes nos pacientes examinados, especialmente a hipermetropia, sendo que a média do equivalente esférico dos pacientes com MPS I chegou a +7,87 dioptrias. As razões atribuídas para esse achado foram a rigidez aumentada da córnea e esclera, o aplanamento da curvatura corneal e o reduzido poder refrativo da córnea, tanto pelo acúmulo de GAG quanto pela diminuição do comprimento axial devido ao espessamento escleral^(13,14). Sabe-se que altos erros refracionais não corrigidos em crianças em faixa etária de desenvolvimento da visão podem gerar déficits visuais permanentes. É importante ressaltar que a refração estática de crianças na faixa etária precoce, mostra, normalmente uma hipermetropia latente que, após o crescimento ocular, tenderá ao desaparecimento⁽¹⁵⁾. Entretanto, a hipermetropia em crianças com MPS não apresentou essa característica pois, na faixa etária dos 3,5 anos, quando a hipermetropia normalmente se encontra em cerca de +1,75 D com tendência à diminuição até a faixa etária dos 6 anos; nos pacientes com MPS, o erro refracional apresentou uma média de +6,07 D (DP 1,90) e, a partir dos 6 anos, mostrou uma média também mais alta que o esperado⁽¹⁵⁾. Este achado alerta à necessidade da correção precoce do erro refracional para evitar o aparecimento de ambliopia nestes pacientes.

A opacidade da córnea é o achado oftalmológico relacionado à MPS mais estudado. Sabe-se que a opacidade da córnea se mostrou mais grave em pacientes com MPS VI e inexistente em pacientes com MPS II, o que já havia sido observado em outros estudos⁽⁶⁾. Este achado parece ter relação com o tamanho dos vacúolos intraestro-

mais e com o arranjo das fibrilas colágenas na córnea que diferem entre os tipos de MPS, além do fato de que a deposição de GAG anormal no estroma corneal dos pacientes com MPS II é mínima, embora seja observada grande concentração no endotélio e em estruturas epiteliais da íris, corpo ciliar e esclera^(16,17). O alargamento do limbo superior que esteve presente em 5 pacientes. Estima-se que este achado pode estar relacionado à vascularização periférica da córnea devido à exposição corneal associada ao exorbitismo ou pode ser consequência de edema corneal crônico devido à PIO elevada⁽¹⁸⁾. Estreitamento da câmara anterior foi observado em ambos os olhos de um paciente com MPS I e um paciente com MPS VI. A literatura descreve alguns casos de glaucoma agudo em pacientes com MPS I^(19,20), entretanto os pacientes do presente estudo não apresentaram sinais ou sintomas de fechamento angular.

A alteração mais frequente no fundo de olho foram dobras radiais da retina na região perimacular que ocorreram em 24% dos pacientes. Já havia sido relatada a ocorrência de dobras de coróide, provavelmente em decorrência da alta hipermetropia⁽¹⁾. Entretanto, com relação aos olhos examinados no presente estudo, o aspecto das dobras de retina foi mais compatível com o de estrias na membrana limitante interna da retina, e a descrição de um achado semelhante foi observada em um relato de caso de paciente com MPS II em que essas dobras radiais da retina foram comparadas às observadas em casos de retinose juvenil ligada ao X⁽²¹⁾. A repercussão desta alteração na visão dos pacientes ainda não se encontra estabelecida, o que reitera a importância de uma avaliação mais detalhada deste achado, com exames específicos como tomografia de coerência óptica (OCT) e eletrorretinograma (ERG).

O exame de fundo de olho mostrou alta frequência de atrofia do nervo óptico nos pacientes com MPS, o que é bastante preocupante, já que representa uma perda irreversível da visão. Embora a hipertensão intracraniana seja um fator de grande importância para estes casos, o aumento da espessura do complexo ERC e alterações funcionais da retina decorrentes do acúmulo de GAG podem também estar relacionados com este achado. A média da espessura do complexo ERC esteve, de fato, bastante aumentada nos olhos avaliados nesta população e se constituiu num aspecto relevante para futuros estudos que avaliem preditores para o edema e atrofia do nervo óptico em pacientes com MPS.

CONCLUSÃO

Algumas limitações foram observadas neste estudo: a ausência de estudo eletrorretinográfico pode ter subestimado a ocorrência de retinopatia; a diferença de idade entre os pacientes determina um tempo de evolução da doença distinto, o que representa uma limitação na comparação entre os mesmos.

Este estudo mostrou fatores importantes para a clínica oftalmológica dos pacientes com MPS como a correção adequada do erro refracional e a solicitação de avaliação ultrassonográfica especial-

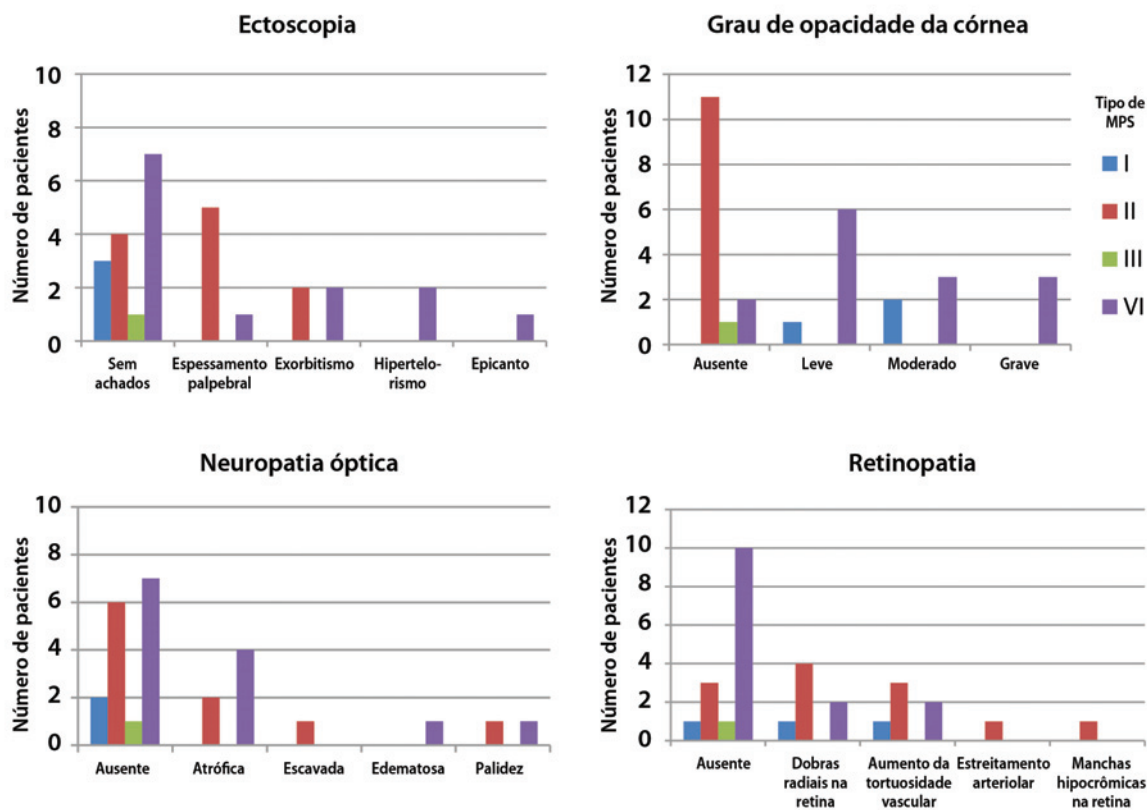


Figura 4. Gráficos comparativos entre os tipos de mucopolissacaridoses (MPS) nos achados de ectoscopia, grau de opacidade da córnea, neuropatia óptica e retinopatia.

mente em pacientes com opacidade da córnea. Espera-se que, com estas iniciativas e com a ampliação dos conhecimentos sobre as manifestações oftalmológicas das MPS, haja uma melhora no perfil destes pacientes com relação ao aspecto da visão.

REFERÊNCIAS

- Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(1):1-17. Review
- Willoughby CE, Ponzin D, Ferrari S, Lobo A, Landau K, Omid Y. Anatomy and physiology of the human eye: effects of mucopolysaccharidoses disease on structure and function - a review. *Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2010 [cited 2010 Nov 20];38 2-11. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-9071.2010.02363.x/pdf>
- Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harnatz P, Muñoz V, Muenzer J. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics.* 2008;121(2): p. e377-86.
- Poupetova H, Ledvinová J, Berná L, Dvoráková L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis.* 2010;33(4):387-96.
- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(6):1011-7.
- Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond).* 2006;20(5):553-63.
- Ferrari S, Ponzin D, Ashworth JL, Fahnehjelm KT, Summers CG, Harnatz PR, Scarpa M, et al. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(5):613-9.
- Wraith JE. Enzyme replacement therapy for the management of the mucopolysaccharidoses. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1: S63-5.
- Decker C, Yu F, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles ET, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients

- treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3(2):89-100.
- Kakkis ED. Enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharide storage disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(5):675-85.
- Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al., Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(13):1741-7.
- Amorim, T, et al., Genetics in the "Sertão": Study of frequent monogenetic disorders in Monte Santo - a small city in the state of Bahia - northeastern Brazil. *Acta Bioq Latinoamer.* 2007;194(supl 1).
- Fahnehjelm KT, Tornquist AL, Malm G, Winiarski J. Ocular findings in four children with mucopolysaccharidosis I-Hurler (MPS I-H) treated early with haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(6):781-5.
- Fahnehjelm KT, Tornquist AL, Winiarski J. Ocular axial length and corneal refraction in children with mucopolysaccharidosis (MPS I-Hurler). *Acta Ophthalmol.* 2010. [Epub ahead of print]
- Kara-José N, Rodrigues MD, editores. *Saúde ocular e prevenção da cegueira. Cultura Médica: Rio de Janeiro; 2009. p.442.*
- Goldberg MF, Duke JR. Ocular histopathology in Hunter's syndrome. *Systemic mucopolysaccharidosis type II. Arch Ophthalmol.* 1967;77(4):503-12.
- Alroy J, Haskins M, Birk DE. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and VI. *Exp Eye Res.* 1999;68(5):523-30.
- Ashworth JL, Kruse FE, Bachmann B, Tormene AP, Suppiej A, Parini R, et al. Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses - a review. *Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2010 [cited 2010 Nov 20]; 38 Suppl 1:12-22. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-9071.2010.02364x/pdf>
- Mullaney P, Awad AH, Millar L. Glaucoma in mucopolysaccharidosis 1-H/S. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1996;33(2):127-31.
- Quigley HA, Maumenee AE, Stark WJ. Acute glaucoma in systemic mucopolysaccharidosis I-S. *Am J Ophthalmol.* 1975;80(1):70-2.
- Delleman JW, de Jong PT. Pigment epithelial pattern dystrophy: a peripheral type. *Br J Ophthalmol.* 1985;69(10):754-7.

Ceratoplastia lamelar anterior profunda pela técnica da “big-bubble”

Deep anterior lamellar keratoplasty by big-bubble technique

PATRICK FRENSEL DE MORAES TZELIKIS¹, JULIANA DIAS DOS SANTOS¹, RODRIGO CASTRO GARCEZ¹, LEONARDO AKAISHI¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia, segurança e as complicações da técnica de ceratoplastia lamelar anterior profunda (CLAP) realizada através da técnica da “big-bubble”.

Métodos: Foram avaliados prospectivamente pacientes submetidos à CLAP pela técnica da “big-bubble”. Após o procedimento cirúrgico, foi avaliada a acuidade visual sem correção (AVSC), acuidade visual com correção (AVCC), equivalente esférico (EE), topografia corneana, contagem endotelial (CE) e as complicações intra e pós-operatórias.

Resultados: Foram avaliados 59 olhos de 55 pacientes. A média de seguimento foi de $16 \pm 7,4$ meses. A AVSC e AVCC média (logMAR) pré-operatória eram de $1,60 \pm 0,33$ e $1,00 \pm 0,43$, respectivamente. Após 12 meses da cirurgia, a AVSC e AVCC média melhoraram para $0,86 \pm 0,39$ e $0,17 \pm 0,14$, respectivamente. O EE médio melhorou de $-8,21 \pm 3,91$ para $-1,82 \pm 3,62$ e o astigmatismo topográfico também apresentou melhora de $-7,9 \pm 3,7$ para $-2,21 \pm 1,7$ ao final de 12 meses de seguimento. A média pré-operatória da CE era de $2.377,98 \pm 263,56$ céls/mm², após 12 meses da cirurgia a média da CE reduziu para $1.851,32 \pm 397,61$ céls/mm². A presença de microperfurações ocorreu em 6 casos (10,2%). Em apenas um paciente foi observado à ocorrência de rejeição estromal e em um caso a presença de midríase parolítica (Urrets-Zavalía) após a cirurgia lamelar.

Conclusão: Apesar de tecnicamente mais complexa a cirurgia de CLAP apresenta-se como uma excelente opção de tratamento para pacientes com alterações corneanas que apresentam seu endotélio normal.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00887900

Descritores: Transplante de córnea/métodos; Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos/métodos; Lâmina limitante posterior da córnea/cirurgia

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy, safety, and complications related to the deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) using the big-bubble technique.

Methods: A prospective study of patients submitted to DALK using the big-bubble technique was conducted. After the procedure, uncorrected visual acuity (UCVA), best corrected visual acuity (BCVA), spherical equivalent (SE), corneal topography, endothelial cell density, and intraoperative and postoperative complications were evaluated.

Results: Fifty-nine eyes of 55 patients were included in this study. Mean follow-up period was 16 ± 7.4 months. Baseline mean UCVA (logMAR) and BCVA was 1.60 ± 0.33 and 1.00 ± 0.43 , respectively. After 12 months, the mean UCVA and BCVA improved to 0.86 ± 0.39 and 0.17 ± 0.14 , respectively. Mean SE improved from -8.21 ± 3.91 to -1.82 ± 3.62 at 12 months. Mean topographic astigmatism improved from -7.9 ± 3.7 to -2.21 ± 1.7 at 12 months. Mean preoperative endothelial cell density was $2,377.98 \pm 263.56$ cells/mm², after 12 months of surgery the mean endothelial cell density reduced to $1,851.32 \pm 397.61$ cells/mm². Intraoperative microperforation occurred in 6 cases (10.2%). One patient developed stromal rejection, and one patient developed fixed dilated pupil (Urrets-Zavalía Syndrome) after the procedure.

Conclusion: Nevertheless, deep anterior lamellar keratoplasty is more technically challenging, yet rewarding choice of surgery for keratoplasty patients who have a healthy endothelial cell count.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00887900

Keywords: Corneal transplantation/methods; Ophthalmologic surgical procedures/methods; Descemet's membrane/surgery

INTRODUÇÃO

Tanto as técnicas de transplante lamelar (TL) como as de transplante penetrante (TP) vêm sendo recomendadas para o tratamento de diversas doenças corneanas nos últimos anos. A ceratoplastia penetrante (CP) possui um histórico bastante longo e favorável, sendo uma técnica já bem estabelecida e acompanhada de altas taxas de sucesso quando comparada aos outros diferentes transplantes de órgãos. No entanto, algumas complicações como as rejeições imunológicas relacionadas à CP não podem ser esquecidas. O tipo mais comum de rejeição é a rejeição endotelial, que é observada, nos casos de baixo risco, em aproximadamente 20% dos pacientes submetidos a este tipo de transplante^(1,2). Portanto, a maior desvantagem da CP é a substituição do endotélio do receptor pelo endotélio alogênico do doador, mesmo em pacientes que apresentam seu endotélio normal.

Mais recentemente, diferentes técnicas de ceratoplastia lamelar anterior profunda (CLAP) apresentaram um grande avanço sendo hoje possível realizar um transplante de córnea lamelar em um

leito receptor contendo pouco ou nenhum tecido estromal sobre a membrana de Descemet (MD). Essa técnica de transplante de córnea apresenta algumas vantagens quando comparada a CP. Por evitar a substituição do endotélio do paciente, previne-se a ocorrência de uma rejeição endotelial e conseqüentemente, devido a não necessidade de terapia imunossupressora por um período longo, é possível diminuir a incidência de infecção, glaucoma e catarata^(3,4). Além dessas vantagens apresenta uma aderência da ferida cirúrgica superior, as suturas podem ser removidas mais precocemente, e a escolha do tecido doador pode ser menos rigorosa. Apesar destas vantagens, os fatores limitantes para aplicação das técnicas de CL são: nível de dificuldade alta, maior tempo intraoperatório, e a possibilidade de ocorrência de irregularidade na interface entre doador e receptor levando à perda de linhas de visão e pior acuidade visual corrigida no pós-operatório. Nos últimos anos, o que se observa com o aprimoramento das técnicas é que os resultados visuais obtidos com a CLAP são bastante semelhantes aos encontrados na CP, o que vem a determinar a CLAP como técnica de

Submitted for publication: March 19, 2011

Accepted for publication: October 28, 2011

Study carried out at the Hospital Oftalmológico de Brasília - HOB - Brasília (DF), Brazil.

¹ Physician, Departamento de Córnea, Doenças Externas e Catarata do Hospital Oftalmológico de Brasília - HOB - Brasília (DF), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: P.F.M.Tzelikis, None; J.D.dos Santos, None; R.C.Garcez, None; L.Akaishi, None.

Correspondence address: Patrick F. M. Tzelikis. SQN 203 - Bloco G - Apto. 405 - Brasília (DF) - 70833-070 - Brazil - E-mail: tzelikis@terra.com.br

escolha para tratamento de patologias corneanas que não acometem o endotélio⁽⁵⁻⁶⁾.

No presente trabalho, apresentamos os resultados obtidos após a CLAP pela técnica da "big-bubble" para tratamento de diferentes doenças corneanas que não apresentam comprometimento endotelial.

MÉTODOS

Este estudo prospectivo, intervencionista, foi desenvolvido no Setor de Córnea e Doenças Externas do Hospital Oftalmológico de Brasília - HOB, após ter sido analisado o protocolo e aprovado pelo Comitê de Ética Médica do HOB. Todos os pacientes incluídos neste estudo foram informados, de forma detalhada, sobre a natureza da investigação, técnica cirúrgica, possíveis riscos e complicações e alternativas de tratamento. Antes da cirurgia e após os devidos esclarecimentos, todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento incluído na pesquisa.

Foram selecionados, consecutivamente, 70 pacientes, portadores de ceratopatia, examinados no ambulatório de Córnea e Doenças Externas do Hospital Oftalmológico de Brasília. Dentre os casos, 59 foram selecionados pelo preenchimento dos critérios de inclusão e constituíram a amostra do estudo. Estes pacientes procuraram o setor de córnea do HOB por demanda espontânea ou foram referenciados por outros setores do mesmo hospital, entre janeiro de 2007 a janeiro de 2010.

Os dados coletados incluem sexo, idade, acuidade visual sem correção (AVSC), acuidade visual com correção (AVCC), equivalente esférico (EE), topografia corneana computadorizada (EyeSys Technologies, Dallas, EUA) e microscopia especular (ME) (NonCon Robo, Konan, Tóquio, Japão) tanto no período pré como pós-operatório, além das complicações intra e pós-operatórias. Neste estudo, as medidas de acuidade visual foram registradas em logMAR.

Os critérios de inclusão eram acuidade visual melhor corrigida pior que 0,30 (logMAR) (20/40) e intolerância ao uso de lentes de contato. Os critérios de exclusão foram: transplante ocular prévio, facectomia prévia, alteração sistêmica que pudesse alterar a cicatrização pós-operatória (diabetes mellitus, doenças autoimunes, doenças do tecido conjuntivo), enfermidade ocular preexistente que pudesse alterar a acuidade visual ou contraindicar a cirurgia (olho seco moderado ou grave, uveíte, glaucoma, doenças retinianas), falta de colaboração para efetuar exames e a cirurgia, e complicações per-operatórias que determinassem a conversão para transplante penetrante.

A avaliação pré-operatória foi realizada em ambos os olhos, dentro do período de 30 dias antes da cirurgia, e incluiu uma revisão da história clínica e oftalmológica dos pacientes e uma série de exames oculares. Cada paciente obteve seus dados coletados no período mínimo de seis meses com alguns pacientes sendo acompanhados por até 24 meses. Os dados foram apresentados para as avaliações realizadas no 6º, 12º e 24º mês de seguimento pós-operatório.

TÉCNICA CIRÚRGICA

Todos os pacientes foram operados da mesma maneira e pelo mesmo cirurgião (PT) pela técnica da dissecação por ar (big-bubble). A anestesia em todos os casos foi local, com bloqueio peribulbar utilizando bupivacaína 0,75% sem vasoconstritor (Neocaína®, Cristália). Por via endovenosa foi utilizado 1,0 mg de midazolam 5,0 mg/ml (Roche, Brasil). Após assepsia e antisepsia da pele com iodo-povidona a 10% (Cinord Sul, Brasil), equivalente a 1% de iodo ativo, um campo plástico adesivo era colocado em contato com as pálpebras dos pacientes, de forma a isolar os cílios do campo operatório, e o blefarostato inserido. Uma solução de iodo-povidona a 3% (Ophthalmos, São Paulo) foi usada com finalidade antisséptica no fundo de saco conjuntival após bloqueio peribulbar.

Na cirurgia, inicialmente era realizada colocação de anel de Flieringa, seguido de trepanação da córnea receptora com diâmetro médio de 8,0 mm (variando entre 7,5 e 8,5, DP: \pm 2,5) em torno de 70%-80% da espessura corneana; injeção de ar com agulha 13 x 4,5 mm e nos últimos casos injeção de ar através de uma cânula modificada de 27 gauge (Fogla, Storz, Ophthalmics, Bauch & Lomb); paracentese de 0,8 mm de tamanho para reduzir a pressão dentro da câmara anterior e realizar injeção de ar para confirmar a separação do estroma da MD; dissecação do estroma profundo com espátula de íris; ceratectomia lamelar até a MD; trepanação da córnea doadora com diâmetro de 0,25 mm superior à córnea receptora, com remoção do endotélio e MD através do uso de azul de tripan; sutura da córnea doada à receptora com 16 pontos separados com mononylon 10.0; injeção subconjuntival de gentamicina 2% associada à dexametasona 0,002% (Figura 1).

No período pós-operatório, o paciente foi orientado para utilizar topicamente: acetato de prednisolona a 1% (Predfort®, Allergan Produtos Farmacêuticos, São Paulo, Brasil) oito vezes ao dia nas primeiras duas semanas com redução gradual até o terceiro mês pós-operatório, gatifloxacina (Zymar®, Allergan Produtos Farmacêuticos, São Paulo, Brasil) ou moxifloxacina (Vigamox®, Alcon Produtos Farmacêuticos, São Paulo, Brasil) quatro vezes ao dia por 7 dias, e ciclosporina tópica 0,05% (Restasis®, Allergan Produtos Farmacêuticos, São Paulo, Brasil) duas vezes ao dia por quatro meses. Medicação analgésica via oral também foi prescrita em caso de dor. A retirada de pontos foi feita a partir do terceiro mês baseada na refração dinâmica e na ceratoscopia computadorizada.

A avaliação estatística dos resultados foi realizada por meio da utilização do programa estatístico SPSS para Windows, versão 12.0 Chicago: SPSS Inc; 2004. Foi realizado o procedimento de análise de variância (ANOVA) para comparação das médias (AVSC, AVCC, EE, astigmatismo topográfico, ME) em diferentes períodos de seguimento. Na presença de diferença entre as médias realizava-se teste de comparações múltiplas de médias (teste de Tukey's post hoc). As diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,01$.

RESULTADOS

Foram avaliados prospectivamente 59 olhos de 55 pacientes submetidos à ceratoplastia lamelar anterior profunda (CLAP), destes 39 (71,0%) eram homens e 16 (29,0%) mulheres, com média de idade de $25 \pm 7,9$ anos (variando de 15 a 49 anos). Os diagnósticos pré-operatórios foram: ceratocone em 49 olhos (83,1%), ectasia corneana pós-cirurgia refrativa em 6 olhos (10,2%), distrofia estromal em 2 olhos (3,4%) e leucoma também em 2 olhos (3,4%). Dos 59 olhos submetidos à CLAP, 26 olhos (44,1%) apresentaram acompanhamento de 24 meses, e 30 olhos (50,8%) 12 meses, sendo observado um acompanhamento pós-operatório médio de 16 meses $\pm 7,4$ (variando entre 6 e 24 meses).

No exame pré-operatório observava-se uma média de AVSC (logMAR) de 1,60 ($< 20/800$) (DP: $\pm 0,33$), variando de 1,00 a 2,00. No período pós-operatório, após 6 meses a média de AVSC era de 0,78 (20/120) (DP: $\pm 0,48$) ($P < 0,001$), após 12 meses a média de AVSC era de 0,86 (20/150) (DP: $\pm 0,39$) ($P < 0,001$), e ao final de 24 meses a média de AVSC era de 0,82 (20/125) (DP: $\pm 0,33$) ($P < 0,001$). Em todos os períodos avaliados foi possível observar uma diferença significativa entre o pré e o pós-operatório.

No exame pré-operatório, a média da AVCC era de 1,00 (20/200) (DP: $\pm 0,43$), variando de 0,40 a 2,00. No período pós-operatório, após 6 meses a média de AVCC era de 0,35 (20/45) (DP: $\pm 0,20$) ($P < 0,001$), após 12 meses a média de AVCC era de 0,17 (20/29) (DP: $\pm 0,14$) ($P < 0,001$), e ao final de 24 meses a média de AVCC era de 0,18 (20/30) (DP: $\pm 0,11$) ($P < 0,001$). Em todos os períodos avaliados foi possível observar uma diferença significativa entre o pré e o pós-operatório. Ao final de 12 meses 92,0% dos casos (23 olhos) apresentavam AVCC melhor ou igual a 0,30 logMAR (20/40), 68,0%



Figura 1. Fotografias intraoperatórias da CLAP. A) Fixação do anel de Flieringa. B) Utilização de trépano a vácuo (Hessburg-Barron) para corte da córnea em profundidade de 70%-80%. C) Confecção de uma abertura com agulha 15° para entrada de espátula. D) Introdução de espátula para dissecar uma abertura até a região central da córnea. E) Introdução de uma cânula 27 gauge modificada (Fogla). F) Injeção de ar com formação de espaço entre o estroma e a membrana de Descemet (big-bubble). G) Dissecção do estroma anterior com lâmina crescente. H) Abertura do espaço localizado entre o plano de clivagem estroma-Descemet. I) Retirada do estroma profundo através de delaminação por sobre a espátula localizada na interface estroma-Descemet. J) Exposição da membrana de Descemet. K) "Peeling" da membrana de Descemet do botão doador. L) Aspecto do transplante ao final da cirurgia.

(17 olhos) AVCC melhor ou igual a 0,18 logMAR (20/30), e 28,0% (7 olhos) AVCC melhor ou igual a 0,10 logMAR (20/25) (Gráfico 1).

O EE médio pré-operatório na refração dinâmica era de -8,21 D (DP: \pm 3,91), variando de -0,50 D à -18,00 D. No seguimento de 6 meses pós-operatório, a média do EE era de -1,57 D (DP: \pm 3,70) ($P < 0,001$), variando de +6,00 D à -7,25 D. No seguimento de 12 meses, a média do EE era de -1,82 (DP: \pm 3,62) ($P < 0,001$), variando

de +7,25 D à -7,25 D. Ao final de 24 meses de seguimento, a média do EE era de -2,57 D (DP: \pm 2,85) ($P < 0,001$), variando de +1,00 D à -7,25 D. A tabela 1 mostra a topografia corneana nos períodos pré e pós-operatório ao longo do seguimento de 24 meses.

A microscopia especular (ME) foi realizada em todos os pacientes no período pré-operatório, e nos seguimentos de 6, 12 e 24 meses pós-operatório. A contagem endotelial (CE) média pré-ope-

ratória era de 2.377,98 céls/mm² (DP: ± 263,56 céls/mm²), variando de 1.545 a 2.985 céls/mm². No seguimento de 6 meses a CE média era de 1.985,44 céls/mm² (DP: ± 375,86 céls/mm²) (n=57 olhos), variando de 959 a 2.683 céls/mm². No seguimento de 12 meses a CE média era de 1.851,32 céls/mm² (DP: ± 397,61 céls/mm²) (n=45 olhos), variando de 933 a 2.488 céls/mm². Ao final de 24 meses a CE média era de 1.874,76 céls/mm² (DP: ± 428,60 céls/mm²) (n=26 olhos), variando de 976 a 2.397 céls/mm². A média de perda endotelial era de 371,52 céls/mm² (± 239,21), 453,39 céls/mm² (± 251,68), e 486,96 céls/mm² (± 309,65) ao final de 6, 12 e 24 meses de seguimento, respectivamente. A redução na CE entre o período pré-operatório e o pós-operatório encontrou diferença significativa em todos os períodos pós-operatórios estudados (P<0,001). No entanto, não foi encontrada diferença significativa entre os períodos 6 e 12 meses, e, 12 e 24 meses pós-operatórios. A perda endotelial estimada ao final de 6 meses de seguimento foi de 16,5% (P<0,001), no entanto, entre 6 e 12 meses a perda estimada reduziu para 6,5%, e entre 12 e 24 meses a perda estimada reduziu para 1,2%. Não foram excluídos da análise os pacientes que apresentaram microperfurações intraoperatórias (Gráfico 2).

Entre as complicações observadas em nosso estudo, 6 olhos (10,2%) apresentaram microperfurações intraoperatórias, no entanto, em todos os olhos foi possível completar a ceratoplastia lamelar (Figura 2). No período pós-operatório, um paciente (1,70%) desen-

volveu midríase paralítica (Síndrome de Urrets-Zavalía) sem hipertensão ocular em um dos olhos que apresentou microperfuração intraocular e que havia sido colocada uma bolha de ar na câmara anterior ao final da cirurgia. Apenas um caso (1,70%) desenvolveu um episódio de rejeição estromal com aparecimento de discreta opacidade e edema estromal que regrediram rapidamente uma vez iniciado o tratamento com corticóide tópico, evoluindo com transparência corneana. Dois pacientes (3,4%) desenvolveram deiscência de sutura após trauma ocular contuso, sendo um após 30 dias de cirurgia e outro após 4 meses. Em nenhum dos casos houve ruptura da membrana de Descemet que permaneceu íntegra mesmo após o trauma sendo necessário realizar apenas a sutura simples da ferida cirúrgica aberta. Considerando esses 10 olhos acima citados, conclui-se que o índice geral de complicações foi de 16,9%. Os demais pacientes não apresentaram complicações ao longo do seguimento médio de 16 meses.

DISCUSSÃO

As vantagens de uma cirurgia de transplante de córnea na qual se mantém a membrana de Descemet e o endotélio do receptor em uma ceratoplastia lamelar anterior são geralmente comparadas e balanceadas a uma baixa acuidade visual pós-operatória presente nos casos em que se empregam técnicas lame-

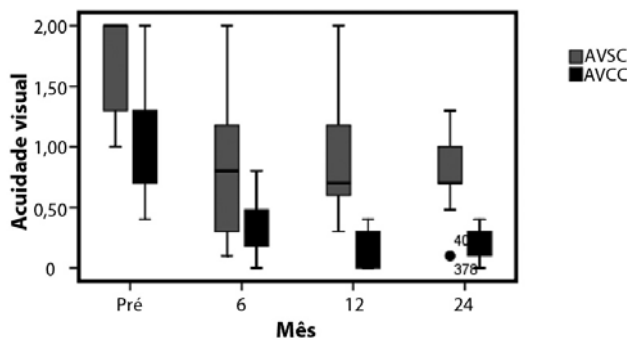


Gráfico 1. Gráfico ilustrando a média em logMAR pré e pós-operatória da acuidade visual sem correção (AVSC) e acuidade visual com correção (AVCC) durante o seguimento de 24 meses após ceratoplastia lamelar anterior profunda.

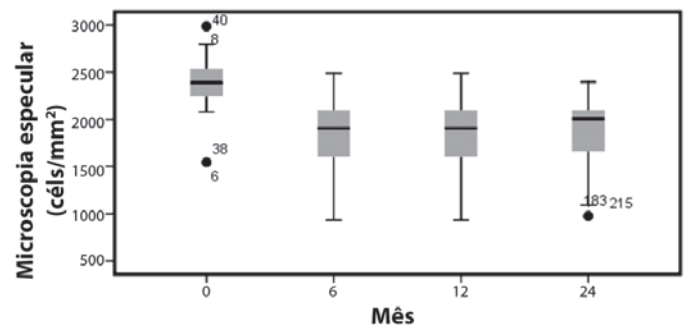


Gráfico 2. Redução da densidade de células endoteliais após ceratoplastia lamelar anterior profunda. Observa-se uma redução acentuada nos primeiros seis meses, seguido de uma diminuição lenta nos meses seguintes.

Tabela 1. Dados médios pré e pós-operatórios (média e desvio padrão)

	Pré-operatório	Pós-operatório		
		6 meses	12 meses	24 meses
AVSC (logMAR)	1,60 ± 0,33	0,78 ± 0,48	0,86 ± 0,39	0,82 ± 0,33
	-	P<0,001	P<0,001	P<0,001
AVCC (logMAR)	1,00 ± 0,43	0,35 ± 0,20	0,17 ± 0,14	0,18 ± 0,48
	-	P<0,001	P<0,001	P<0,001
EE (D)	-8,21 ± 3,91	-1,57 ± 3,70	-1,82 ± 3,62	-2,57 ± 2,85
	-	P<0,001	P<0,001	P<0,001
K1 (D)	52,73 ± 8,20	40,59 ± 3,30	40,66 ± 2,50	41,58 ± 2,90
	36,68 a 75,50	32,67 a 48,35	36,17 a 45,79	36,72 a 48,21
K2 (D)	60,66 ± 9,10	43,22 ± 3,10	42,88 ± 2,50	44,06 ± 2,90
	40,85 a 80,54	33,88 a 49,05	39,42 a 47,20	40,39 a 49,63
Dk (D)	7,90 ± 3,70	2,62 ± 1,70	2,21 ± 1,70	2,47 ± 1,40
	2,18 a 15,88	0,37 a 6,67	0,39 a 5,45	0,28 a 5,19
CE (céls/mm ²)	2.377,98 ± 263,56	1.985,44 ± 375,86	1.851,32 ± 397,61	1.874,76 ± 428,60
	-	P<0,001	P<0,001	P<0,001

AVSC= acuidade visual sem correção; AVCC= acuidade visual com correção; EE= equivalente esférico; K1= ceratometria mais plana; K2= ceratometria mais curva; dk= astigmatismo topográfico; CE= contagem endotelial. Acuidade visual medida em logMAR

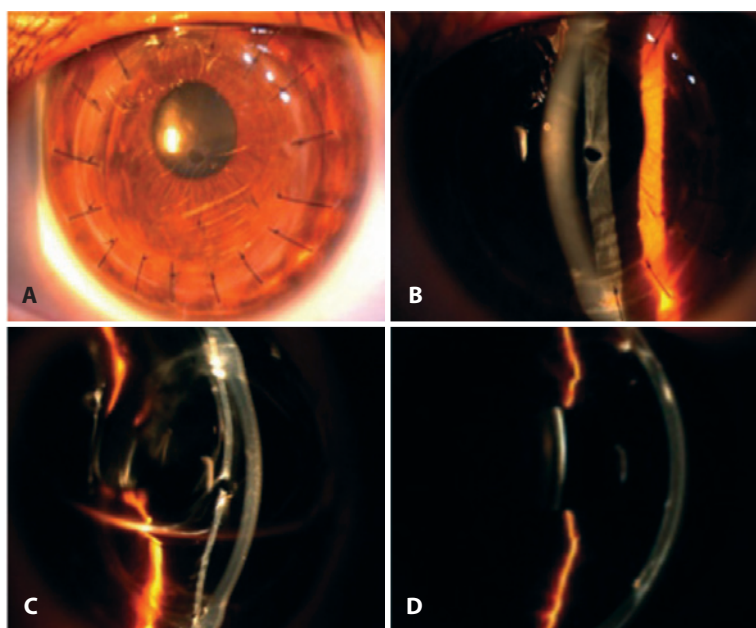


Figura 2. A e B) Presença de microperfuração central no pós-operatório de uma CLAP com formação de uma segunda câmara anterior em um paciente com ceratocone. C) Injeção de ar na câmara anterior realizada na lâmpada de fenda. D) Aspecto do botão corneano ao final de seis meses de acompanhamento com excelente aspecto da interface.

lares convencionais ou de dissecação manual. No entanto, diversos autores vêm apresentando resultados visuais satisfatórios após a ceratoplastia lamelar anterior profunda (CLAP)⁽⁷⁻¹⁰⁾. Recentemente, estudos comparando a CLAP com a ceratoplastia penetrante (CP) mostraram resultados visuais finais semelhantes entre os dois grupos, sendo que a técnica lamelar se mostrou mais segura⁽¹¹⁻¹³⁾. Além da obtenção de uma recuperação visual comparável a CP, a CLAP apresenta uma série de vantagens, principalmente relacionadas à preservação do endotélio do receptor, levando a um menor risco de rejeição endotelial, e consecutivamente, a menor perda por falência endotelial⁽¹³⁾.

Outros aspectos favoráveis à CLAP são a maior rapidez de cicatrização entre o botão receptor e doador permitindo uma retirada de pontos mais precoce⁽¹²⁾, e um menor risco de deiscência de sutura com perda do conteúdo intraocular. No presente trabalho, dois pacientes apresentaram deiscência de sutura pós-trauma, porém em nenhum caso houve abertura da câmara anterior, minimizando consideravelmente as possíveis complicações comparadas a um trauma ocular com ferida a céu-aberto. Apesar de inúmeras vantagens, o procedimento de CLAP apresenta algumas desvantagens teóricas. A CLAP é tecnicamente mais difícil de ser realizada, exigindo maior experiência para sua realização. Ainda é uma técnica em evolução, falta padronização de técnicas, ainda são desconhecidos os seus resultados em longo prazo, e existe um potencial risco de "haze" ou irregularidade na interface doador-receptor com possível comprometimento no desempenho visual final^(13,14). A presença de tecido cicatricial ou irregular na interface determinando um resultado visual insatisfatório foi um dos principais fatores limitantes da aplicação das técnicas de transplante lamelar no passado⁽³⁾. Com as novas técnicas de CLAP empregadas atualmente é possível obter uma interface doador-receptor mais regular e com menores índices de opacificação.

O fato de se obter uma interface doador-receptor mais transparente parece estar diretamente relacionado a uma melhor acuidade visual final. No presente estudo, os pacientes obtiveram uma média de acuidade visual corrigida (AVCC) de 20/30 (0,18 logMAR),

com 92,0% dos casos ao final de 12 meses apresentando AVCC melhor ou igual a 0,30 logMAR (20/40). Este resultado visual é comparável a outros estudos em que foram realizadas técnicas de ceratoplastia penetrante ou outras técnicas de CLAP⁽¹²⁻¹⁸⁾. No trabalho de Coombes et al.⁽¹⁶⁾, a média de AVCC foi de 20/40 ou melhor em 80% dos pacientes submetidos à CLAP com dissecação lamelar através da injeção de BSS. Amayem e Anwar⁽¹⁷⁾, em um estudo semelhante envolvendo 24 olhos submetidos à CLAP através da dissecação lamelar com BSS, atingiram uma AVCC de 20/40 ou melhor em 95,8% dos casos. Fontana et al.⁽¹⁸⁾, utilizando a mesma técnica de dissecação lamelar por nós utilizada, "big-bubble", obtiveram uma AVCC ao final de dois anos de 20/40 ou melhor em 87% dos pacientes. Watson et al.⁽¹³⁾, em um estudo comparando 25 olhos submetidos à CLAP versus 26 olhos submetidos à ceratoplastia penetrante, não encontraram diferença significativa na AVCC, com 87,5% e 95% dos olhos atingindo uma AVCC melhor ou igual a 20/40, respectivamente.

Em relação ao equivalente esférico ao final de 24 meses de seguimento o presente estudo encontrou uma média de -2,57 dioptrias (D), variando entre +1,00 D à -7,25 D. Estes resultados são comparáveis a outros estudos em que se observou uma média de EE de -1,65 D (+7,00 D à -10,25 D), -2,81 D (variando +0,50 à -6,75 D), -1,81 D (+3,50 D à -7,50 D), e -2,00 D (+1,75 D à -5,50 D) após CLAP⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Quanto ao astigmatismo topográfico, nosso estudo obteve uma média de -2,47 D (variando -0,28 D à -5,19 D). Resultados semelhantes são observados na literatura. Anwar e Teichmann⁽²⁰⁾, em um estudo envolvendo 118 olhos, encontraram uma média de astigmatismo topográfico ao final de 6 meses de seguimento de -3,25 D (variando -1,75 à -8,00 D). Outros estudos relataram astigmatismos de -2,54 D (-1,00 D à -4,00 D), -3,85 D (0,00 à -8,00 D), e -2,25 D (-1,50 à -3,25) após CLAP^(16,17,19). No presente estudo foram utilizadas córneas com diferença de 0,25 mm entre doador e receptor com o objetivo de reduzir a miopia pós-operatória. Fontana et al.⁽¹⁸⁾, utilizaram em seu estudo botão corneano do mesmo tamanho entre doador e receptor obtendo uma média de miopia de -1,81 D. No entanto, relatou a presença de dobras de Descemet em alguns casos em pacientes com valores ceratométricos acentuados no pré-operatório. Na sua grande maioria, as dobras desapareceram uma vez removidas as suturas compressivas.

Em relação às rejeições na CLAP, a sua incidência na literatura varia conforme o estudo apresentado entre 0 a 11,76% do pacientes^(10,15-18). No nosso estudo, a rejeição estromal aconteceu em apenas um caso (1,70%) entre 59 olhos estudados. Após um curto período de corticóide tóxico o paciente apresentou regressão do quadro, sem nenhuma recorrência.

A frequência de microperfurações relatadas no presente estudo foi de 10,2% (6/59) dos olhos. Resultados semelhantes também são observados na literatura. Fontana et al.⁽¹⁸⁾, em um estudo envolvendo 81 olhos com ceratocone, relataram a ocorrência de microperfurações em 11 olhos (13%). Anwar e Teichmann⁽²⁰⁾, em um estudo envolvendo 118 olhos, relataram a ocorrência em 9% dos casos. Shimazaki et al.⁽¹¹⁾, em um estudo prospectivo comparando CLAP e CP, obtiveram 2 microperfurações (18%) em 11 olhos submetidos à ceratoplastia lamelar.

No presente estudo, a perda endotelial apresentou uma redução significativa entre os valores pré-operatórios e aqueles obtidos principalmente ao final de 6 meses (16,5% de perda endotelial), porém assumindo valores próximos ao padrão fisiológico ao final de 24 meses (1,2%) de acompanhamento, com uma perda total ao final de 2 anos de seguimento de 24%. Estes resultados são consistentes com outros estudos que apresentaram uma redução média de células endoteliais de aproximadamente 11% entre 6 e 12 meses, com uma perda endotelial acentuada nos primeiros meses, seguida por uma taxa de

perda de células fisiológica^(13,14). Marchini et al.⁽⁹⁾, em um estudo prospectivo envolvendo 46 olhos observaram ao final de 12 meses de seguimento uma perda endotelial média de 17,2%. A literatura hoje é unânime em afirmar que a CLAP induz uma menor perda de células endoteliais ao longo dos anos, e teoricamente, é livre do risco de rejeição endotelial, o que representa uma grande vantagem uma vez que se reduz o risco de falência do botão transplantado por razões endoteliais^(3,11-14). É necessário ser lembrado que a CLAP não é isenta de comprometimento de células endoteliais. Mesmo em casos sem complicação intraoperatória, no presente estudo, ao final de 12 meses, observou-se uma perda média de 20% nas células endoteliais, o que implica que na presença de baixa contagem endotelial no pré-operatório deve-se evitar a realização da CLAP. Quando comparado ao transplante penetrante, é possível identificar uma grande vantagem do transplante penetrante uma vez que os estudos sugerem que ao final de 2 anos após a cirurgia de CP, pode-se observar uma perda endotelial média de 50% das células endoteliais⁽¹²⁾. No trabalho de Borderie et al.⁽²¹⁾, foram observados as diferentes taxas de sobrevivência de um transplante de córnea ao longo dos anos. Ao final do estudo, o que se observou é que a taxa de sobrevivência de um transplante de córnea penetrante ao final de 5 anos era de 74%, ao final de 10 anos de 64%, de 15 anos de 48%, 20 anos de 27%, e 30 anos de 2%, o que sugere uma taxa de sobrevida do botão transplantado limitada para duas a três décadas. Já no grupo submetido a transplante lamelar a taxa de sobrevida do botão corneano ao final de 20 anos era de 63,2% e ao final de 30 anos superior a 10%. Como conclusão os autores do estudo sugerem a CP como uma boa opção para os pacientes idosos, no entanto, na presença de pacientes jovens, a CP deve ser considerada uma intervenção provisória devendo-se optar quando possível por uma CLAP.

Em conclusão, o presente estudo prospectivo mostrou resultados favoráveis da CLAP realizada pela técnica da "big-bubble" após um seguimento médio de 16 meses, com presença de um número limitado de complicações intraoperatórias. Para pacientes em que o endotélio apresenta-se normal, a ceratoplastia penetrante além de desnecessária acarreta um aumento do risco de rejeição endotelial, que acontece em aproximadamente 20% dos casos⁽²⁾. A maioria dos cirurgiões ainda não opta pela CLAP por ser uma cirurgia tecnicamente mais difícil e longa. Diferentes técnicas como aqui apresentadas, injeção de ar (big-bubble), facilitam consideravelmente o procedimento cirúrgico diminuindo o tempo operatório e tornando a cirurgia mais reproduzível. A ceratoplastia lamelar anterior profunda apresenta-se, portanto, como uma opção terapêutica bastante promissora e provavelmente como primeira escolha em pacientes com ceratopatia e endotélio normal. Estudos prospectivos e comparativos com seguimentos mais longos devem ser reali-

zados para melhor avaliação das possíveis vantagens deste procedimento sobre a ceratoplastia penetrante.

REFERÊNCIAS

1. Brierly SC, Izquierdo L Jr, Mannis MJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea*. 2000;19(3):329-32.
2. Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. The success of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye (Lond)*. 1990;4(Pt 5):673-88.
3. Shimazaki J. The evolution of lamellar keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(4):217-23.
4. Sugita J, Kondo J. Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(3):184-8. Comment in *Br J Ophthalmol*. 1997;81(3):178-9. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(2):205.
5. Shi W, Li S, Gao H, Wang T, Xie L. Modified deep lamellar keratoplasty for the treatment of advanced-stage keratoconus with steep curvature. *Ophthalmology*. 2010;117(2):226-31.
6. Vajpayee RB, Tyagi J, Sharma N, Kumar N, Jhanjiv T, Titiyal JS. Deep anterior lamellar keratoplasty by big-bubble technique for treatment corneal stromal opacities. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):954-7.
7. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(3):398-403. Comment in *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(12):2067; author reply 2067-8.
8. Trimarchi F, Poppi E, Klersy C, Piacentini C. Deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmologica*. 2001;215(6):389-93.
9. Marchini G, Mastropasqua L, Pedrotti E, Nubile M, Ciancaglini M, Sbabo A. Deep lamellar keratoplasty by intracorneal dissection: a prospective clinical and confocal microscopic study. *Ophthalmology*. 2006;113(8):1289-300.
10. Macedo JP, Forseto AS, Allemann N, Sousa LB. Avaliação da ceratoplastia lamelar anterior profunda em pacientes com ceratocone. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(4):486-92.
11. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(2):159-65.
12. Panda A, Bageshwar LM, Ray M, Singh JP, Kumar A. Deep lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for corneal lesions. *Cornea*. 1999;18(2):172-5.
13. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1676-82.
14. van Dooren BT, Mulder PG, Nieuwendaal CP, Beekhuis WH, Melles GR. Endothelial cell density after deep anterior lamellar keratoplasty (Melles technique). *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):397-400.
15. Lim L, Pesudovs K, Coster DJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual outcome and success. *Ophthalmology*. 2000;107(6):1125-31.
16. Coombes AG, Kirwan JF, Rostron CK. Deep lamellar keratoplasty with lyophilised tissue in the management of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(7):788-91.
17. Amayem AF, Anwar M. Fluid lamellar keratoplasty in keratoconus. *Ophthalmology*. 2000;107(1):76-9; discussion 80.
18. Fontana L, Parente G, Tassinari G. Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(1):117-24.
19. Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(4):456-63.
20. Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea*. 2002;21(4):374-83.
21. Borderie VM, Boëlle PY, Touzeau O, Allouch C, Boutboul S, Laroche L. Predicted long-term outcome of corneal transplantation. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2354-60.

Canaliculite crônica supurativa - aspectos clínicos e terapêuticos: relato de 3 casos

Chronic suppurative canaliculitis - clinical and therapeutic aspects: report of 3 cases

FERNANDA MARCIO¹, RENATO WENDELL DAMASCENO¹, FAUSTO DA PAZ CAZORLA¹, SIMONE HABER DUELLBERG VON FABER BISON², JOSÉ VITAL FILHO³

RESUMO

A canaliculite lacrimal é uma afecção rara, cujo principal agente etiológico é o *Actinomyces israelii*. Ela deve ser considerada como um diagnóstico diferencial nos casos de conjuntivite crônica recorrente. O objetivo deste estudo é relatar 3 casos de pacientes com canaliculite crônica supurativa e diferentes formas de tratamentos. O primeiro paciente apresentou uma canaliculite superior esquerda e foi tratado com uma canaliculotomia. Entretanto, o mesmo desenvolveu uma canaliculite inferior ipsilateral após 6 meses e foi submetido a um esquema de injeção intracanalicular de cefazolina fortificada com resultado satisfatório. O segundo paciente apresentou uma canaliculite inferior esquerda e foi tratado com uma canaliculotomia. O terceiro paciente teve uma canaliculite inferior esquerda e foi submetido a um esquema de injeção intracanalicular de cefazolina fortificada. Ambos obtiveram completa resolução dos sintomas e sinais. O presente estudo demonstra que a irrigação intracanalicular de cefazolina fortificada pode ser uma forma útil de tratamento de canaliculite crônica supurativa com sintomatologia mais branda. O maior benefício desta abordagem é evitar o traumatismo cirúrgico da canaliculotomia.

Descritores: Dacriocistite/microbiologia; Dacriocistite/diagnóstico; Doenças do aparelho lacrimal/diagnóstico; Doenças do aparelho lacrimal/quimioterapia; Infecções oculares bacterianas/quimioterapia; *Actinomyces*/isolamento & purificação; Cefazolina/uso terapêutico; Curetagem; Humanos; Masculino; Feminino; Adulto; Idoso; Relatos de casos

ABSTRACT

Lacrimal canaliculitis is a rare disease caused mainly by Actinomyces israelii. It should be regarded as a differential diagnosis of recurrent chronic conjunctivitis. The purpose of this study was to report 3 cases of chronic suppurative canaliculitis and different treatment options. The first patient presented with an upper left canaliculitis and was treated with a canaliculotomy. Nevertheless, he had an ipsilateral lower canaliculitis after 6 months and underwent intracanalicular injections of fortified cefazolin with complete remission. The second patient presented with a lower left canaliculitis and underwent a canaliculotomy. The third patient had a lower left canaliculitis and underwent intracanalicular injections of fortified cefazolin. Both achieved complete remission. The present article demonstrated that intracanalicular irrigation of fortified cefazolin may be a helpful treatment of chronic suppurative canaliculitis with mild symptoms and signs. The most important benefit of this approach is to avoid injury to the lacrimal canaliculus.

Keywords: Dacryocystitis/microbiology; Dacryocystitis/diagnosis; Lacrimal apparatus diseases/diagnosis; Lacrimal apparatus diseases/drug therapy; Eye infections, bacterial/drug therapy; *Actinomyces*/isolation & purification; Cefazolin/therapeutic use; Curettage; Humans; Male; Female; Adult; Aged; Case reports

INTRODUÇÃO

A canaliculite crônica supurativa é uma importante causa de conjuntivite recorrente, epífora e desconforto ocular. É infrequente e pode, muitas vezes, ser confundida erroneamente como conjuntivite crônica, blefarite ou hordéolo⁽¹⁻³⁾.

O *Actinomyces israelii* é o agente etiológico mais frequente. Este é uma bactéria Gram-positiva, anaeróbia, de difícil isolamento e identificação e que atinge o lúmen dos canaliculos, formando concreções⁽¹⁻³⁾. Existem outros agentes etiológicos menos frequentes, tais como: *Fusarium*, *Candida*, *Propionibacterium*, *Enterobacter*, *Novcardia* e *Aspergillus*⁽⁶⁾.

A canaliculite não apresenta resolução espontânea, sendo sempre necessário tratamento^(6,7).

O objetivo deste estudo é relatar três casos de canaliculite crônica supurativa e diferentes formas de tratamento.

RELATOS DE CASOS

Caso 1

Paciente de 50 anos, sexo masculino, relatou vermelhidão no olho esquerdo (OE) iniciada há mais de 6 meses. Ao exame clínico, evidenciou-se edema e hiperemia importantes do ponto lacrimal superior com saída de secreção à expressão do mesmo. O paciente foi submetido a uma canaliculotomia superior com preservação do ponto lacrimal e implante do arame de Johnson, obtendo resolução completa do sintomas e sinais. Após seis meses de seguimento pós-operatório, apresentou canaliculite inferior ipsilateral, sendo iniciado um esquema de injeção intracanalicular de 2 ml de cefazolina 50 mg/ml semanalmente no 1º mês e quinzenalmente no 2º mês (Figura 1 - A a F). Após 2, 6 e 10 meses do término do esquema de injeção intracanalicular, o paciente

Submitted for publication: June 13, 2010
Accepted for publication: February 24, 2011

Study carried out at the Departamento de oftalmologia do Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

¹ Physician, Curso de Aperfeiçoamento da Seção de Orbita, Oculoplástica e Vias Lacrimais, Hospital Central, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo (SP), Brazil.

² Physician, Setor de Vias Lacrimais, Hospital Central, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo (SP), Brazil.

³ Physician, Setor de Oculoplástica, Hospital Central, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo (SP), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: F.Marcio, None; R.W.Damasceno, None; F.P.Cazorla, None; S.H.D.V.F.Bison, None; J.Vital Filho, None.

Correspondence address: Fernanda Marcio, Rua Frederico Abranches, 375 - Apto. 63 - São Paulo (SP) - 01225-001 - Brazil - E-mail: fernandamarcio@hotmail.com

Editorial Note: After completing the confidential analysis of the manuscript, ABO discloses, with his agreement, the name Dr. Roberto Murillo Limongi de Souza Carvalho as a reviewer. We thank his effort and expertise in participating in this process.

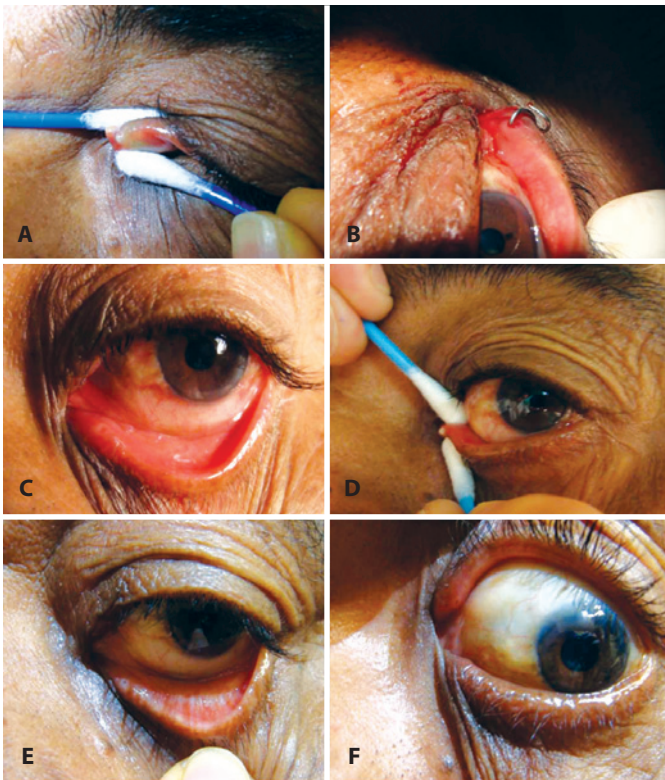


Figura 1. A) Hiperemia, dilatação e edema acentuados do ponto lacrimal e canalículo lacrimal da pálpebra superior, com saída de secreção purulenta à expressão do ponto lacrimal; B) Canaliculotomia superior com implante de arame de Johnson; C) Canaliculite inferior após 6 meses da canaliculotomia superior; D) Saída de secreção purulenta à expressão; E) Evolução satisfatória após 2 meses de injeção intracanalicular inferior de cefazolina; F) Evolução satisfatória após 8 meses da canaliculotomia superior.

apresentou-se com os canalículos superior e inferior pérvios e sem sinais de inflamação.

Caso 2

Paciente de 70 anos, sexo feminino, referiu vermelhidão no OE há mais de 6 meses. Ao exame clínico, apresentou edema e abaulamento do ponto lacrimal inferior com saída de secreção com concreções, sendo diagnosticado canaliculite supurativa. A paciente foi submetida a uma canaliculotomia inferior com preservação do ponto lacrimal e implante do arame de Johnson, evoluindo satisfatoriamente e permanecendo assintomática após 12 meses de pós-operatório (Figura 2 - A a D).

Caso 3

Paciente de 78 anos, sexo feminino relatou vermelhidão no OE há mais de 6 meses. Ao exame clínico, evidenciou-se canaliculite inferior esquerda com saída de pouca secreção purulenta pelo ponto lacrimal. A paciente foi submetida à expressão canalicular da secreção e a um esquema de injeção intracanalicular de 2 ml de cefazolina 50 mg/ml semanalmente no 1º mês e quinzenalmente no 2º mês, obtendo completa resolução. A paciente apresentou-se sem sinais e sintomas de canaliculite no seguimento de 2, 6 e 10 meses.

A técnica cirúrgica utilizada foi a canaliculotomia com preservação do ponto lacrimal e implante do arame de Johnson. Após anestesia local com xilocaína 2% associada a vasoconstritor, introduz-se uma sonda de Bowman no canalículo a ser operado e, com lâmina 11, faz-se uma incisão neste a 2 mm do ponto lacrimal. Cureta-se até a retirada do máximo possível de concreções e im-

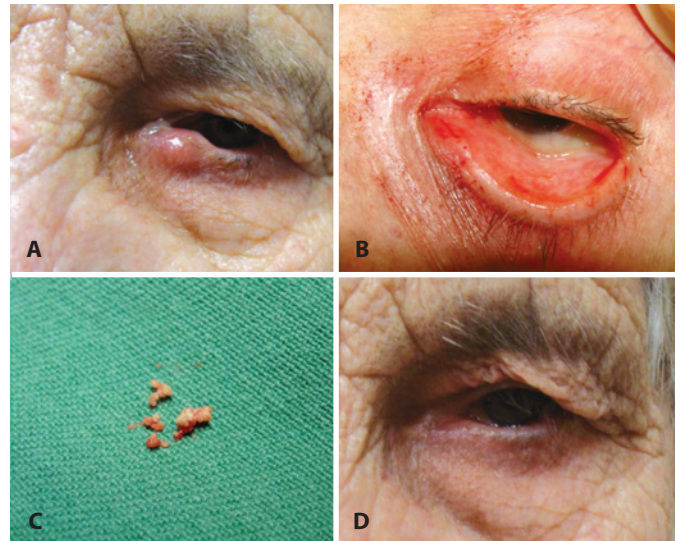


Figura 2. A) Hiperemia, dilatação e edema acentuados do canalículo inferior; B) Canalículo inferior aberto para implante do arame de Johnson; C) Dacriólitos retirados após a canaliculotomia inferior; D) Evolução satisfatória após 2 meses da canaliculotomia inferior.

planta-se um modelador canalicular, como o arame de Johnson feito com gelco 24. Não foi realizada a sutura da incisão canalicular.

A cefazolina fortificada (50 mg/ml) foi preparada através da diluição de um frasco de 500 mg de cefazolina em 10 ml de água destilada.

Em todos os casos, realizou-se bacterioscopia com coloração de Gram, sendo observados filamentos Gram-positivos. Não houve crescimento microbiológico nos meios de cultura (ágar sangue, ágar chocolate, Sabouraud e tioglicolato).

DISCUSSÃO

A canaliculite lacrimal é uma afecção rara que deve ser lembrada como diagnóstico diferencial nos casos de conjuntivite crônica recorrente, principalmente quando unilateral e não responsiva ao tratamento convencional^(1,4-8).

Os sintomas e sinais mais característicos são tumoração, hiperemia conjuntival tarsal próxima à área do canalículo afetado, saída de secreção mucopurulenta pelo ponto lacrimal dilatado e, em alguns casos, dacriólitos visíveis no seu interior. Apesar disso, é importante a avaliação laboratorial completa para o diagnóstico de certeza^(1,2,4,6,7). Na maioria dos casos, a via lacrimal mantém-se pérvia⁽⁶⁾.

O tratamento conservador é descrito como pouco eficaz com uma taxa de 20% de cura completa quando isolado. O tratamento mais utilizado é a canaliculotomia com ou sem preservação do ponto lacrimal^(2,6,7). Entretanto, alguns autores descreveram o uso de irrigação intracanalicular de solução de cefazolina fortificada (50 mg/ml) associada a antibióticos tópicos (cefazolina fortificada 50 mg/ml + ciprofloxacino 0,3%) 8 a 10 vezes por dia como tratamento alternativo eficaz da canaliculite lacrimal. A linha de tratamento, portanto, pode ser decidida de acordo com a gravidade da sintomatologia ocular do paciente⁽²⁾.

Optou-se pelo tratamento cirúrgico em 2 casos devido ao aspecto clínico mais severo com dilatação e edema acentuados do canalículo e saída de abundante secreção purulenta. Foi indicada a injeção intracanalicular de cefazolina pelas manifestações clínicas mais brandas da doença (edema de ponto lacrimal e secreção).

A observação de filamentos Gram-positivos na bacterioscopia foi típica de *Actinomyces israelii*. A ausência de crescimento microbioló-

gico comprova a dificuldade de isolar e identificar o *Actinomyces israelii*, mas não invalida o diagnóstico microbiológico, pois a bacterioscopia é conclusiva. Além disso, essa negatividade talvez possa ser atribuída aos vários tratamentos anteriores com antibióticos.

Até pouco tempo atrás, a canaliculite lacrimal tinha como único tratamento efetivo a canaliculotomia com ou sem preservação do ponto lacrimal. Entretanto, a disponibilidade de antibióticos de amplo espectro e a irrigação intracanalicular podem oferecer uma alternativa à cirurgia na abordagem dessa doença, já que tem a vantagem de eliminar o traumatismo cirúrgico da canaliculotomia.

Em suma, observou-se que o tratamento com irrigação intracanalicular de cefazolina fortificada foi eficaz no tratamento da canaliculite lacrimal com sintomatologia branda, enquanto que, nos casos severos, onde havia maior edema do ponto lacrimal, maior quantidade de secreção e mais concreções, o resultado com conduta terapêutica conservadora não foi satisfatória, necessitando realizar a canaliculotomia para resolução.

REFERÊNCIAS

1. Benchimol ML, Couto Junior AS, Pereira CF, Melo AC, Barbosa RS. Canaliculite: relato de casos e conduta. Arq Bras Oftalmol. 2002;65(4):471-3.
2. Mohan ER, Kabra S, Udhay P, Madhavan HN. Intracanalicular antibiotics may obviate the need for surgical management of chronic suppurative canaliculitis. Ind J Ophthalmol. 2008;56(4):338-40.
3. Pine L, Hardin H. Actinomyces israelii, a cause of lacrimal canaliculitis in man. J Bacteriol. 1959;78:164-70.
4. Chumbley LC. Canaliculitis caused by Enterobacter cloacae: report of a case. Br J Ophthalmol. 1984;68:364-6.
5. Seal DV, McGill D, Flanagan D, Purrier B. Lacrimal canaliculitis due to Archnia (Actinomyces) propionica. Br J Ophthalmol. 1981;65(1):10-3.
6. Carneiro RC, Macedo EM, Oliveira PP. Canaliculite: relato de caso e conduta. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(1):107-9.
7. Carvalho RM, Fernandes JB, Volpini M, Matayoshi S, Moura EM. Tratamento cirúrgico das canaliculites crônicas: relato de nossa experiência em 7 casos. Arq Bras Oftalmol. 2001; 64(6):519-21.
8. Romano A, Segal E, Blumenthal M. Canaliculitis with isolation of Pityrosporum pachydermatis. Br J Ophthalmol. 1978;62(10):732-4.

XVIII CONGRESSO NORTE-NORDESTE DE OFTALMOLOGIA

26 a 28 de abril de 2012

Bahia Othon Palace Hotel
Salvador - BA

• Informações:

Interlink Eventos

Fone: (71) 3011-9797

E-mail: itl@interlinkeventos.com.br

Sebaceous carcinoma of the eyelid - different diagnostic times, different outcomes: case reports

Carcinoma de glândulas sebáceas palpebral - diferentes momentos de diagnósticos, diferentes resultados cirúrgicos: relatos de casos

LUCAS MONFERRARI MONTEIRO VIANNA¹, ANGELINO JULIO CARIELLO¹, MÁRCIA SERVA LOWEN², ANA ESTELA BESTETI PONCE SANT'ANNA¹, ANA LUISA HOFLING-LIMA³

ABSTRACT

Sebaceous carcinoma of the eyelid is a very rare slow-growing tumor and is considered an aggressive eyelid neoplasm. It can reach mortality rate of about 6%. Diagnosis is often delayed because of its ability to masquerade as other periocular lesions, both clinically and histologically. We present three cases of sebaceous carcinoma, with different surgical outcomes, showing the importance of early diagnosis.

Keywords: Sebaceous gland neoplasms/diagnosis; Sebaceous adenocarcinoma; Eyelid neoplasms/surgery; Reconstructive surgical procedures; Early diagnosis; Humans; Male; Female; Middle aged; Aged; Case reports

RESUMO

Carcinoma sebáceo é um tumor raro de crescimento lento considerado uma das mais agressivas neoplasias palpebrais. Pode alcançar taxa de mortalidade de aproximadamente 6%. O diagnóstico tardio é comum devido a sua habilidade de se confundir com outras lesões perioculares tanto clinicamente quanto histologicamente. Relatamos três casos de carcinoma sebáceo da pálpebra com diferentes resultados cirúrgicos, enfatizando a importância do diagnóstico precoce.

Descritores: Neoplasias das glândulas sebáceas/diagnóstico; Adenocarcinoma sebáceo; Neoplasias palpebrais/cirurgia; Procedimentos cirúrgicos reconstrutivos; Diagnóstico precoce; Humanos; Masculino; Feminino; Meia-idade; Idosos; Relatos de casos

INTRODUCTION

Sebaceous carcinoma (SC) of the eyelid is a rare slow-growing tumor that affects the elderly men and women⁽¹⁾, arising from meibomian, Zeis or sebaceous glands in the caruncle, eyebrow or surrounding skin. SC accounts for approximately 0.2% to 0.8% of all eyelid tumors and 1.0% to 5.5% of all eyelid malignancies⁽²⁾.

Diagnosis is often delayed because of its ability to masquerade as other periocular lesions, both clinically (chronic blepharconjunctivitis and recurrent chalazion) and histologically, mainly basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC)⁽³⁾. The most common method of metastasis of eyelid SC is through the lymphatic channels to regional lymph nodes and it may reach mortality rate of 6% due to metastasis⁽³⁾. Conservative surgery may be tried for treatment of localized SC, however aggressive procedures are frequently performed due to delaying in the diagnosis^(4,5).

We present three cases of SC, with different surgical outcomes, showing the importance of early diagnosis.

CASE REPORTS

CASE 1

A 73 year-old woman presented with 1-year history of an elevated slow growing lesion in the left upper eyelid. She smoked for

35 years, and referred chronic solar exposure. On examination, a chalazion-like 5-mm nodular lesion with localized madarosis was noted on eyelid margin (Figure 1A). Eversion of the eyelid displayed real size of the lesion (7x9 mm), involving approximately 50% of the tarsus (Figure 1B). No lymph nodes were detected. An incisional biopsy was performed and the histopathology revealed an SC infiltrating the tarsus. The patient underwent surgical excision with intraoperative frozen section. Three millimeters of healthy-appearing tissue excision was enough to achieved tumor free-margins. Direct closure eyelid reconstruction was performed using Tenzel procedure⁽⁶⁾. The patient had good functional, anatomical and esthetic outcomes. The 15-day postoperative aspect is showed in figure 1C. At 12 months of follow-up, there was no evidence of recurrence or metastasis.

CASE 2

A 58-year-old man developed a nodular lesion in the right upper eyelid with telangiectasia, local madarosis and ulcerated center (Figure 2A), clinically diagnosed and surgically treated as chalazion, two years ago. The patient had no information about previous histological analysis. No lymph nodes were found. He had systemic hypertension, tobacco use for 40 years and chronic solar exposure. Everting the tarsus, the lesion displayed greater proportions, com-

Submitted for publication: September 14, 2010

Accepted for publication: August 4, 2011

Study carried out at the Federal University of São Paulo - UNIFESP - São Paulo, SP, Brazil.

¹ Physician, Department of Ophthalmology, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

² Physician, Department of Morphology, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

³ Professor, Department of Ophthalmology, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

The study was approved by the UNIFESP Ethical Committee (number 0819/11).

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: L.M.M.Vianna, None; A.J.Cariello, None; M.S.Lowen, None; A.E.B.P.Sant'Anna, None; A.L.Hofling-Lima, None.

Correspondence address: Angelino Julio Cariello. Sadalla Amin Ghanem Eye Hospital. Rua Abdon Batista, 146 - Joinville (SC) - 89201-010 - Brazil - E-mail: angelino65@yahoo.com

Editorial Note: After completing the confidential analysis of the manuscript, ABO discloses, with her agreement, the name Dr. Mariluz Sardinha as a reviewer. We thank her effort and expertise in participating in this process.

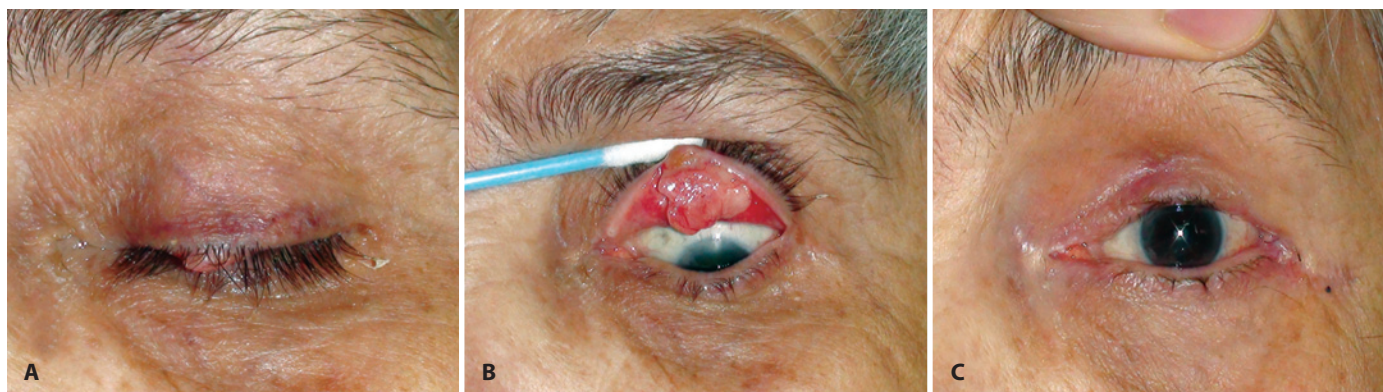


Figure 1. Patient 1: nodular lesion similar to a chalazion (A). The lesion involved approximately 50% of the tarsus (B). The postoperative aspect fifteen days after surgery (C).



Figure 2. Patient 2: nodular eyelid lesion with telangiectasia, local madarosis and ulcerated center (A). The lesion compromised more than 60% of the eyelid (B). Upper eyelid retraction two months after reconstructive surgery.

promising more than 60% of the eyelid (Figure 2B). This patient underwent surgical excision of the visible tumor with 3-mm of healthy-appearing margin in all directions. Intraoperative frozen analysis showed a superior compromising and an additional 2-mm resection was performed. Due to size of defect, it was necessary eyelid reconstruction using hard palate graft for the posterior lamella and sliding skin and muscle flap for the anterior lamella⁽⁶⁾. Histological analysis confirmed the diagnosis of SC with clear margins. The patient evolved with upper eyelid retraction (Figure 2C) and a transient keratitis and has opted for no further surgical procedures. At one-year follow-up, there was no evidence of recurrence or metastasis.

CASE 3

A 71-year-old man was referred for chronic left eyelid and eye inflammation, beginning 5 years ago, diagnosed and treated as chronic blepharconjunctivitis in several services. He presented to us complaining about progressive clinical worsening and low visual acuity for 1 year. He referred hypertension. His visual acuity was 20/25 OD and 20/50 OS. Left biomicroscopy evaluation showed a thickened and hyperemic superior eyelid, with viscous discharge and generalized cilia loss, associated with important and diffuse conjunctival hyperemia, superficial corneal opacity and 360° limbal neovascularization (Figure 3A). No lymph nodes were detected. Multiple conjunctival map biopsies were performed including left upper and lower eyelid tarsus, superior and inferior cul-de-sac, four quadrant bulbar conjunctiva and the cornea epithelium. All specimens were compromised by SC with pagetoid spread. A magnetic resonance imaging showed signs of orbital fatty infiltration without bone involvement. Clinical systemic evaluation placed the patient in

T4N0M0 stage. Orbital exenteration was performed. Patient has been followed for 3 years, without signs of metastasis or recurrence.

DISCUSSION

These three patients with SC alert the importance of the early diagnosis in the final surgical outcome. The first case had a medium lesion diagnosed in an early time point. It allowed relatively simple surgical treatment with good functional and esthetic outcome. The misdiagnosis of chalazion in the case 2 compromised the surgical prognosis. It was necessary to perform a more aggressive surgery and the patient developed eyelid retraction, but it was still possible to preserve the visual function. In case 3, unfortunately, the misdiagnosis and late detection of the disease led the patient to a regrettable mutilating operation, recommended for this kind of pagetoid spread⁽⁴⁾.

The diagnosis of SC can often be difficult both clinically and histopathologically^(3,5). As reminded case 2, any tissue surgical removed must always be sent to histopathological evaluation, even if it seems a benign lesion, as a chalazion⁽⁴⁾.

The histopathology of SC is dominated by large anaplastic cells with open vesicular nuclei and prominent nucleoli set in foamy or frothy cytoplasm (lipid vacuoles). It is advisable to alert the pathologist to the possible diagnosis and ask for the preferred method of tissue handling⁽⁷⁾. When the histopathological result disagrees with the clinical suspicion, it is recommended thorough lamina revision⁽⁸⁾. This pathology is very rare⁽²⁾ and, probably, it is not uncommon that experienced pathologists are in front of their first SC case.

Blepharconjunctivitis is other common clinical misdiagnoses of SC, especially in the spreading superficial clinical presentation,

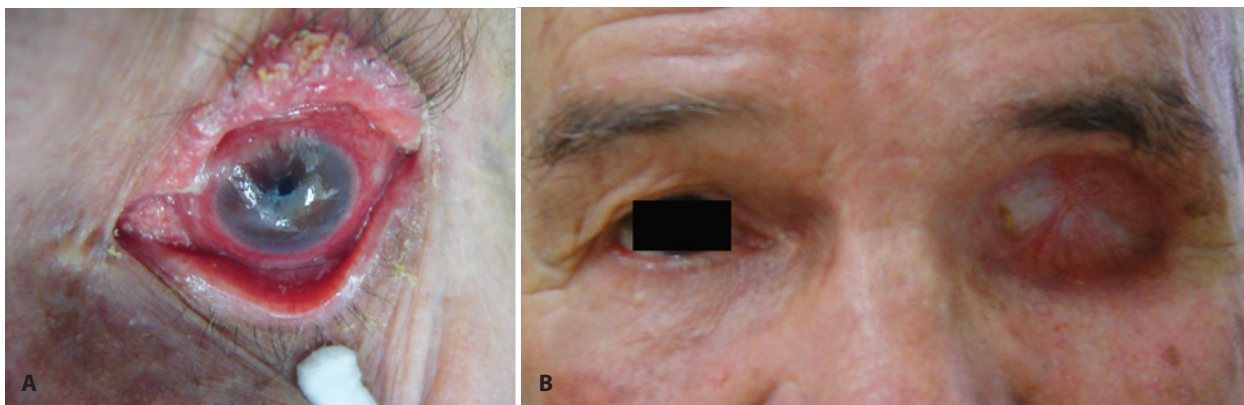


Figure 3. Patient 3: thickened and hyperemic left eyelid with diffuse conjunctival hyperemia (A). Three months after orbital exenteration (B).

like seen in case 3. Dragging or recurrent cases of blepharoconjunctivitis are strong candidates for cytology impression or even biopsy, depending on clinical features⁽⁸⁾. Nodular SC is easier to be perceived both by patients and by physicians compared with the spreading SC. It probably also contributed to late diagnosis and worse prognosis of case 3. The majority of SC cases affect the upper eyelid⁽²⁾, probably due to the greater concentration of meibomian glands in this region. BCC and SCC, on the other hand, usually involve the lower lid⁽²⁾. Thus, it has been suggested that any clinically malignant lesion of the upper lid should be considered SC until proven otherwise⁽⁴⁾.

Upper eyelids SC tend to metastasize to preauricular and parotid nodes, which represent the most common sites of metastasis. Tumors of the lower eyelid can metastasize to submandibular and cervical nodes. Death from metastasis can reach 6% of cases⁽³⁾.

Thus, patient should be referred to an oncologist for properly systemic evaluation and follow-up, even after a successful free margin surgery. There is no specific follow-up guideline for SC in the literature. Given the rarity of SC of the eyelid, surveillance recommendations would require a thorough literature review of this topic and discussion among groups of experts. A series of 3 cases is not enough to support this, but due to similar metastasizing pattern, the guideline for melanoma follow-up⁽⁹⁾ could probably be appropriated. It includes follow-up visit every 3 months until 2 years have passed from the diagnosis. Thereafter, follow-up is continued every 6 months for 5 years.

SC first metastasizes into regional lymph nodes, which should be followed-up carefully by palpation. Recently, it was demonstrated that sentinel node analysis may be also helpful to detect subclinical metastasis in SC, but the false-negative rate is higher than that reported for sentinel node biopsy at most other anatomic sites⁽¹⁰⁾. If the clinical examination in these follow-ups suggests tumor spreading, a chest x-ray, blood count, liver function tests, and liver ultrasonography should be performed⁽⁹⁾. Muir-Torre syndrome should

be also remembered and multidisciplinary investigation is also recommended⁽¹⁾.

Even with this suggested melanoma guideline follow-up, some rhetoric questions like "What is the basis for recommending ultrasound rather than CT scans, since ultrasound may miss metastatic disease?", "Based on the sites of metastases, why would imaging of the brain not be done?", "What treatment would be available for treatment of metastatic disease detected with surveillance imaging?" and "Is there evidence that early detection improves survival?" show us the necessity of developing surveillance guidelines for SC of the eyelid and other skin areas.

REFERENCES

1. Dores GM, Curtis RE, Toro JR, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Incidence of cutaneous sebaceous carcinoma and risk of associated neoplasms: insight into Muir-Torre syndrome. *Cancer*. 2008;113(12):3372-81.
2. Kass LG, Hornblass A. Sebaceous carcinoma of the ocular adnexa. *Surv Ophthalmol*. 1989;33(6):477-90.
3. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC Jr, Shields CL. Sebaceous carcinoma of the eyelids: personal experience with 60 cases. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2151-7.
4. Khan JA, Doane JF, Grove AS Jr. Sebaceous and meibomian carcinomas of the eyelid. Recognition, diagnosis, and management. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1991;7(1):61-6.
5. Song A, Carter KD, Syed NA, Song J, Nerad JA. Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008;24(3):194-200.
6. Tyers AG, Collin JR, editors. *Colour atlas of ophthalmic plastic surgery*. 3rd ed. London: Elsevier; 2008.
7. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Sebaceous carcinoma. In: Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, Schwarz T, et al, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2008.
8. Putterman AM. Conjunctival map biopsy to determine pagetoid spread. *Am J Ophthalmol*. 1986;102(1):87-90.
9. Finnish Medical Society Duodecim. Skin cancer. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [Internet]. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2005. [cited 2010 Nov 20]. Available from: <http://guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=24711>
10. Savar A, Oellers P, Myers J, Prieto VG, Torres-Cabala C, Frank SJ, et al. Positive sentinel node in sebaceous carcinoma of the eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011;27(1):e4-6.

Fabry disease - importance of screening in cornea verticillata: case report

Doença de Fabry - importância do rastreamento em córnea verticilata: relato de caso

FABIO YAMASATO YONAMINE¹, TIAGO EUGÊNIO FARIA E ARANTES¹, CRISTINA MUCCIOLI¹

ABSTRACT

Fabry disease is an X-linked disease of glycosphingolipid (GL) metabolism. The accumulation of GL in tissues can affect multiple organ systems. Initial symptoms includes episodes of severe pain in the extremities, cornea verticillata and skin lesions. In late stages, kidney, heart and brain can be involved. This report attempts for importance of cornea verticillata in the diagnosis of Fabry disease in a young patient with pain in the lower limb extremities.

Keywords: Fabry disease/diagnosis; Corneal opacity; Case report

RESUMO

A doença de Fabry é um erro inato no metabolismo de glicosfingolípides (GL) ligado ao cromossomo X. O acúmulo de GL nos tecidos pode afetar múltiplos órgãos e sistemas. Os sintomas iniciais incluem episódios de dor nas extremidades, córnea verticilata e lesões na pele. Em estágios avançados, os rins, coração e cérebro podem ser envolvidos. Este relato de caso enfatiza para importância da córnea verticilata para o diagnóstico de doença de Fabry em paciente jovem com dor nos membros inferiores.

Descritores: Doença de Fabry/diagnóstico; Opacidade da córnea; Relato de caso

INTRODUCTION

Fabry disease (FD) is an X-linked disease caused by deficient activity of lysosomal enzyme α -galactosidase A (α -Gal A). Glycosphingolipids (GL) accumulate in the lysosomes of various cells (eg, in the vascular endothelium of multiple organs) owing to α -Gal A deficiency. The accumulation of GL in the lysosomes causes cellular dysfunction; this, in turn, triggers cells cascade and tissue ischemia and fibrosis. The incidence of Fabry disease is estimated to be approximately 1:50,000 males⁽¹⁾.

The first clinical manifestations of the disease, which consist of episodes of severe pain in the extremities (acroparesthesias), corneal changes and skin lesions (angiokeratoma) develop in the childhood or early adolescence. In the third and fourth decades, the progressive deposition of GL in blood vessels and smooth muscles leads to cardiovascular changes like angina pectoris and congestive heart failure. Other features like a renal failure, stroke and hypoaacusis may also occur^(2,3). Elderly heterozygotes female carriers occasionally develop related symptoms similar to male patients⁽⁴⁾.

Cornea verticillata is the most frequent ocular finding of Fabry disease. Women are carriers and, in most cases, a vortex keratopathy pattern is found. Visual impairment is an uncommon finding. Lens opacities may occur with granular deposits in posterior capsule. Aneurysmal dilatation and tortuosity of conjunctival and retinal vessels may also occur^(5,6).

Treatment is composed of medications to alleviate symptoms as also disease-specific therapy to delay and prevent possible serious organ damage. Enzyme reposition therapy (ERT) provides the biologically functional protein to the patient. The goals of therapy are improvement of symptoms and prevention of disease complications. Multiple clinical trials with recombinant α -Gal A have been performed to investigate the safety and efficacy of ERT in patients

with Fabry disease. The rate of progression of renal, cardiac, and cerebrovascular complications and death among patients who received active drug was reduced compared with the placebo group. Current recommendations suggest that ERT should be initiated as early as possible in all males with Fabry disease^(4,6).

CASE REPORT

A 16 year-old boy was referred to the Department of Ophthalmology of the Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP during investigation of Marfan Syndrome. He was under evaluation complaining of pain and paresthesia in both feet for six months. He had been previously evaluated by a pediatrician and performed a rheumatologic screening with negative results. He had no ophthalmological complaints and his past medical and ocular history were unremarkable. He also had no familial history of genetic disorders or ocular diseases.

The ophthalmological exam revealed uncorrected visual acuity of 20/20 in both eyes and slit-lamp evaluation disclosed bilateral cornea verticillata (Figure 1). Careful examination of anterior and posterior segments did not show any other finding with no signs to support the diagnosis of Marfan Syndrome based on the ophthalmological evaluation.

He never used any medication that could cause corneal deposits, such as amiodarone, chloroquine, indomethacin, and phenothiazines.

A comprehensive physical examination was performed revealing angiokeratomas around the navel and petechiae in his back and arms.

Fabry disease was suspected and the patient was referred for genetic evaluation. The low activity of α -Gal A associated with clinical manifestation confirmed the diagnosis.

Submitted for publication: May 27, 2010

Accepted for publication: August 8, 2011

Study carried out at Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

¹ Physician, Ophthalmology Department, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: F.Y.Yonamine, None; T.E.Faria e Arantes, None; C.Muccioli, None.

Correspondence address: Fabio Yamasato Yonamine. Rua Botucatu, 822 - São Paulo (SP) - 04023-062 - Brazil - E-mail: fb.yy15@uol.com.br

Editorial Note: After completing the confidential analysis of the manuscript, ABO discloses, with her agreement, the name Dr. Diane Ruschel Marinho as a reviewer. We thank her effort and expertise in participating in this process.

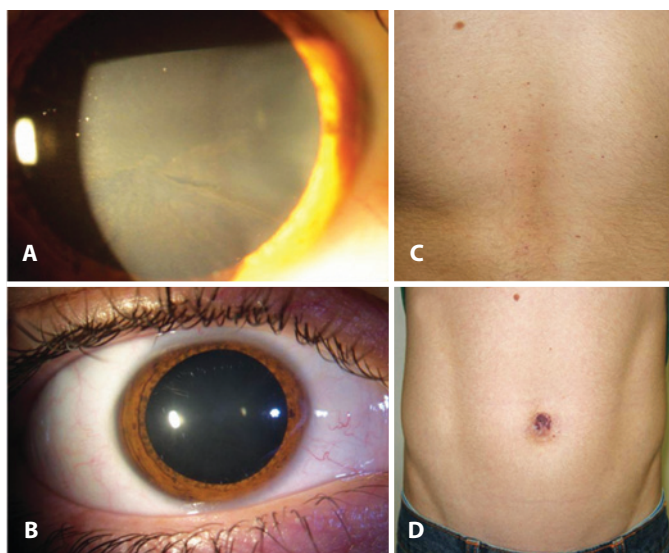


Figure 1. Index case. 16 year-old male. A and B) Cornea verticillata; C) Angiokeratomas; D) Petechiae in the lower back.

The family was invited for ophthalmic evaluation. The father had a normal ocular exam, but the examination of the mother revealed vortex keratopathy (carrier) and his brother had cornea verticillata and angiokeratomas with no other signs or symptoms of the disease (Figure 2).

DISCUSSION

In this case, the disclosure of cornea verticillata was decisive for the diagnosis of Fabry disease, and led to the diagnosis of his brother and his mother. In the Fabry Outcome Survey registry, cornea verticillata was present in 77% of females and 73% of males undergoing detailed ophthalmic examination⁽³⁾. Slit-lamp examination reveals cornea verticillata, which manifests as whirl-like white-to-golden-brown opacities that extend from the center to the periphery of the cornea. Vision is not usually impaired. Cornea verticillata is often prominent in female carriers and play an important role in the early recognition of Fabry disease.

Lenticular changes are present in approximately 30% of affected males and include a characteristic pattern of granular anterior capsular or subcapsular deposit (Fabry cataract). The cataracts, which are best observed through a dilated pupil slit-lamp examination using retroillumination are whitish, with spoke-like deposits of fine granular material on or near the posterior lens capsule. These lines usually radiate from the central part of the posterior cortex⁽³⁾. Aneurysmal dilatation and tortuosity of conjunctival and retinal vessels may also occur. Data from Fabry Outcome Survey indicate that vessel tortuosity is observed more frequently in individuals with a higher disease severity score⁽³⁾.

When the familial history is unknown, the diagnosis becomes difficult and frequently delayed, leading to retardation of enzyme replacement therapy and an increased morbidity due to cardiac, renal and brain complications. Some patients die from stroke, heart attack and congestive heart failure secondary to aneurysmal changes caused by Fabry disease without diagnosis^(7,8).

The α -Gal A activity may be measured in plasma, serum, leukocytes, tissue biopsies and cultured skin fibroblasts. In males, the most efficient and reliable method for the diagnosis of Fabry disease is the demonstration of deficient α -Gal A enzyme activity in plasma, isolated leukocytes, and/or cultured cells. In females, measurement of α -Gal A enzyme activity is unreliable. Many female carriers have

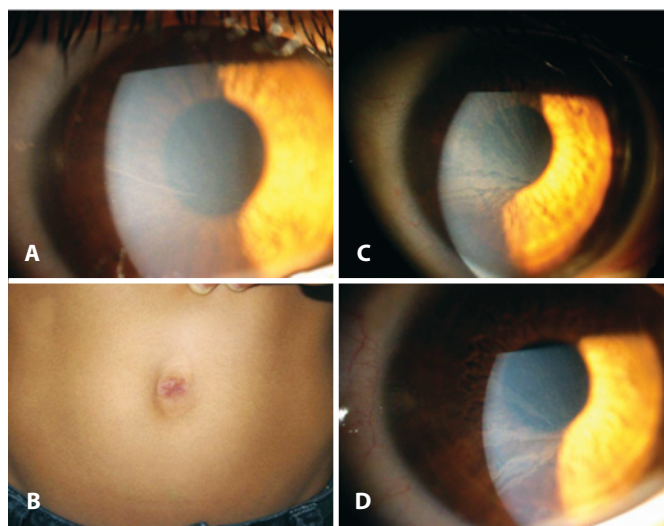


Figure 2. A-B) Brother. 11 y-o, asymptomatic, cornea verticillata, angiokeratomas; C-D) Mother, 36 y-o, asymptomatic carrier with cornea verticillata.

normal α -Gal A enzyme activity, although, demonstration of decreased α -Gal A enzyme activity is diagnostic of the carrier state. The screening for female carriers can be done with the ophthalmic examination based on the presence of cornea verticillata present in 70-90% of females carrier^(5,9).

CONCLUSION

Cornea verticillata is a relatively common ocular finding, typically presenting with no associated visual impairment. However, young patients should be investigated for possible genetic disorders especially when there is no history of use of medications related with corneal deposits. With early diagnosis of Fabry disease, enzyme replacement therapy can be instituted, avoiding serious complications and decreasing the morbidity and mortality associated with the disease.

REFERENCES

1. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Linhart A, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(3):236-42.
2. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(2):184-92.
3. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(2):210-4.
4. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):338-46.
5. Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):261-8.
6. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A - replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(1):9-16.
7. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Takenaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of underdiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int.* 2003;64(3):801-7.
8. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002;105(12):1407-11.
9. Cordeiro CA, Orfice F, Lasmar EP, Santos HH, Valadares ER. Córnea verticillata - marcador clínico da doença de Fabry: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(4):701-5.

Subretinal fibrosis in Stargardt's disease: case report

Fibrose sub-retiniana na doença de Stargardt: relato de caso

ALEXANDRE ACHILLE GRANDINETTI¹, EZEQUIEL PORTELLA¹, JAYME ARANA², NATASHA TATIANA VIEIRA ISKOROSTENSKI³

ABSTRACT

The authors describe the clinical characteristics of a 14-year-old female patient with ophthalmoscopic and angiographic aspects of Stargardt's disease in both eyes who developed subretinal fibrosis and localized retinal pigment epithelial hyperplasia in the posterior pole of the right eye 6 months after a mild blunt trauma to the right globe. The left fundus remains with the typical presentation of Stargardt's disease. Our findings support the theory that ocular trauma occurring in patients with Stargardt's disease can precipitate a sequence of events leading to the development of subretinal fibrosis and significant visual loss.

Keywords: Retinal diseases; Fibrosis; Retinal pigment epithelium; Macular degeneration; Visual acuity; Case reports

RESUMO

Os autores descrevem as características clínicas de uma paciente de 14 anos com aspectos na oftalmoscopia e angiografias de doença de Stargardt em ambos os olhos que desenvolveu fibrose sub-retiniana e hiperplasia localizada do epitélio pigmentado da retina no polo posterior do olho direito seis meses após um trauma contuso leve neste globo. A fundoscopia do olho esquerdo permanece com a apresentação típica de doença de Stargardt. Nossos achados suportam a teoria de que o trauma ocular em pacientes com doença de Stargardt pode precipitar uma sequência de eventos que pode levar ao desenvolvimento de fibrose sub-retiniana e acentuada baixa da acuidade visual.

Descritores: Doenças retinianas; Fibrose; Epitélio pigmentado da retina; Degeneração macular; Acuidade visual; Relato de casos

INTRODUCTION

Stargardt's disease (STGD) is a bilateral, symmetrical and progressive macular dystrophy that usually starts between the ages of 6 and 20 years and rapidly leads to loss of central vision⁽¹⁾. It is the most common form of hereditary macular dystrophy and accounts for 7% of all retinal dystrophies⁽²⁻⁴⁾.

Genetically, STGD is a heterogeneous disorder that is usually inherited as an autosomal recessive disorder but rarely can present as an autosomal dominant trait with a later onset of clinical symptoms^(1,5). The fundus findings may be limited to an atrophic maculopathy, which may have a bull's eye appearance. The macular changes may be associated with yellow pisciform flecks in the posterior pole and mid-periphery that can increase in size and number and eventually disappear. Atypical fundus findings have been described, including pallor of the optic disc, attenuated retinal vessels, retinal pigmentation in the form of bone spicule, cicatricial chorio-retinitis, retinal pigment hyperplasia, subretinal neovascularization and subretinal fibrosis^(1,6).

Previous histopathological studies using a noninvasive fundus spectrophotometer and immunocytochemical markers have documented structural changes in the retinal pigment epithelium (RPE) and an abnormal accumulation of lipofuscin, which is thought to be responsible for the retinopathy seen in Stargardt's disease^(1,6,7). An angiographic characteristic sign is the dark choroid, also known as

choroidal silence, that probably results from the accumulation of abnormal material in the RPE, presumed to be lipofuscin⁽¹⁾.

We report the presence of massive subretinal fibrosis in one eye of a patient with Stargardt's disease with a history of blunt ocular trauma. Our findings support the theory that ocular trauma occurring in patients with STGD can precipitate a sequence of events leading to the development of subretinal fibrosis and significant visual loss^(1,6).

CASE REPORT

A 14-year-old girl was referred due to decreased visual acuity on the right eye. Her first eye exam was performed 3 years prior, and showed a visual acuity of 20/25 on both eyes (-1,00 sphere OU) with normal biomicroscopy and intraocular pressure. A dilated fundus exam was not performed at that time.

She complained of progressive decrease of visual acuity on her right eye, with a history of being struck by a volley ball in the head four months prior. Her medical and family histories were negative.

Visual acuity was 20/200 in the right eye and 20/30 on the left eye (-1,00 -2,00 180° OD, -1,25 -0,25 30° OS). The external examination was normal on both eyes, as well as the biomicroscopic examination of the anterior segment. The intraocular pressure was measured using a Goldmann tonometer, being 12 mmHg in the right eye and 13 mmHg in the left eye. Gonioscopy was performed on both

Submitted for publication: April 23, 2010
Accepted for publication: August 9, 2011

Study carried out at the Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR) - Brazil.

¹ Physician, Setor de Retina e Vitreo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR), Brazil.

² Physician, Departamento de Oftalmologia da Faculdade Evangélica do Paraná - FEPAR - Curitiba (PR), Brazil.

³ Physician, Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: A.A.Grandinetti, None; E.Portella, None; J.Arana, None; N.T.V.Iskorostenki, None.

Correspondence address: Alexandre Achille Grandinetti. Av. Vicente Machado, 1171 - Curitiba (PR) - 80420-011 - Brazil - E-mail: alexandregrandinetti@gmail.com

eyes using a three-mirror lens and found no abnormalities. The fundus examination of the right eye showed yellow flecks in the posterior pole and mid-periphery with extensive subretinal fibrosis and diffuse areas of subretinal hyperpigmentation consistent with reactive hyperplasia of the RPE. The left fundus showed yellow flecks in the posterior pole and minimal RPE pigment mottling within the macula.

Fluorescein angiography showed choroidal silence with focal areas of hyperfluorescence corresponding to the flecks on both eyes (Figure 1). The late phase angiogram of the right eye showed marked hyperfluorescence in the posterior pole and superior mid-periphery secondary to severe RPE atrophy with some areas of blockade of fluorescence secondary to reactive hyperplasia of the RPE. The areas of subretinal fibrosis showed marked hyperfluorescence as a result of fluorescein staining.

The OCT findings of the right eye showed thinning of the neurosensory retina with irregular thickening of the RPE/choroid layer (Figure 2). There were also multiple areas of highly reflective and irregular nodular deposits at the RPE level merging with the neurosensory retina, corresponding to the areas of subretinal fibrosis. OCT of the left eye showed marked thinning of the neurosensory retina with mild increased choroidal reflectivity. The foveal center of the OS measured 130 μ m.

DISCUSSION

The patient described presented with characteristic clinical features of Stargardt's disease including atrophic maculopathy and flavimaculatus yellow flecks. Atypical fundus appearances have been described and include cicatricial chorioretinitis, subretinal fibrosis, subretinal neovascularization and retinal pigment epithelial hyperplasia^(1,8,9).

Del Buey et al.⁽⁹⁾ described a case of a 14-year-old with diffuse subretinal fibrosis and marked atrophy of the RPE in one eye with Stargardt's disease after a history of mild ocular trauma with a bottle's cork. They suggested that the damaged RPE cells could explain the fibroglial reaction of the retina and pigment migration that occurred as a non-specific response to an inflammatory condition.

De Laey and Verougstraete⁽¹⁾ reported three patients with the characteristics of Stargardt's disease who during follow-up developed massive subretinal fibrosis in the fundus of at least one eye. In two patients, they found massive amounts of orange pigment, presumed to be lipofuscin, in the posterior pole. One of these patients had a history of ocular contusion one week prior to presentation, but no signs of ocular trauma were noted at the time of the exam. In both patients, the orange pigment gradually resorbed leaving extensive areas of subretinal fibrosis and RPE hyperplasia. A third patient who presented with subretinal fibrosis at the initial exam was also described, although it was not definite if the fibrosis was preceded by clinical appearance of orange pigment. The authors speculated that an external factor such as a minor ocular trauma would be capable to provoke a dramatic response in an already diseased RPE. However, there were only limited evidences to confirm that ocular trauma originated their cases.

In 1991, Ko et al.⁽¹⁰⁾ reported histologic evidence that trauma may play a role in releasing massive amounts of lipofuscin from the RPE. He observed a massive accumulation of lipofuscin, using light and electron microscopy, in the retinal pigment epithelium at the posterior pole of a human eye that had been severely traumatized 9 months before enucleation. They suggested that the accumulation of lipofuscin might be originated due to an overload of the RPE cells caused by photoreceptor debris at the time of the trauma.

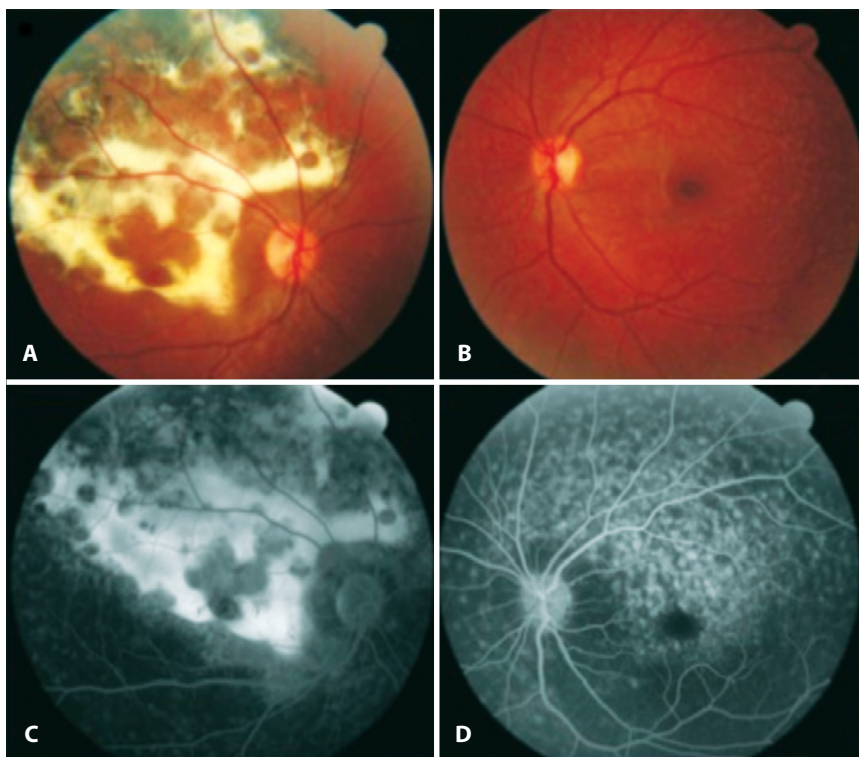


Figure 1. Color photograph of the right eye shows subretinal fibrosis in the posterior pole and mid-periphery (A). Color photograph of the left eye shows the presence of multiple yellow flecks in the posterior pole (B). Late phase fluorescein angiogram of the right eye showing marked hyperfluorescence as a result of fluorescein staining of subretinal fibrosis (C). Fluorescein angiogram of the left eye showing choroidal silence and the presence of multiple flecks (D).

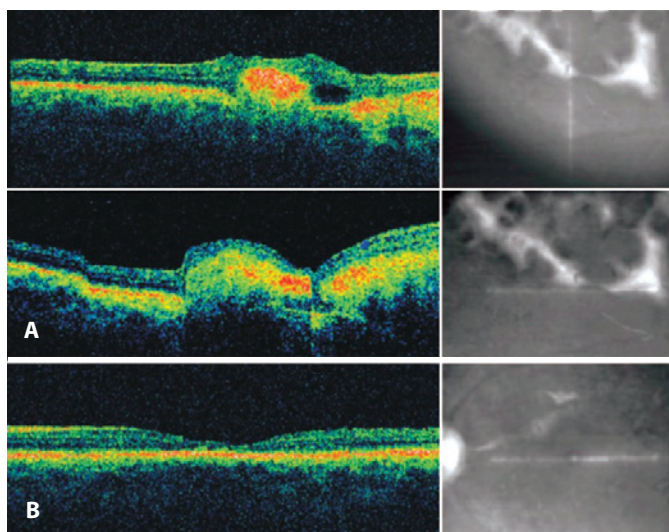


Figure 2. OCT of the right eye showing areas of highly reflective and irregular deposits at the RPE level merging with the neurosensory retina, corresponding to the areas of subretinal fibrosis (A). OCT of the left eye showing marked thinning of the neurosensory retina (B).

In conclusion, our case had ophthalmoscopic and angiographic findings which were classic for Stargardt's disease on both eyes and massive amount of subretinal fibrosis on the right eye which was seen at the initial exam. Despite the negative family history and the fact that the patient presented 4 months after the blunt ocular trauma, we believe that it might have played a role as the possible cause of disrupting the diseased RPE with excessive amounts of

lipofuscin, leading to the formation of subretinal fibrosis and RPE hyperplasia.

Therefore, we suggest that patients with the diagnosis of Stargardt's disease should be advised on the possible risks of even mild ocular trauma, as well as the possible consequences, which can be prevented by the use of appropriate eye protection during sports and recreational activities as endorsed by the American Academy of Pediatrics and American Academy of Ophthalmology.

REFERENCES

1. De Laey JJ, Verougstraete C. Hiperlipofuscinosis and subretinal fibrosis in Stargardt's disease. *Retina*. 1995;15(5):399-406.
2. Zhang K, Garibaldi DC, Kniazeva M, Albini T, Chiang MF, Kerrigan M, et al. A novel mutation in the ABCR gene in four patients with autosomal recessive Stargardt disease. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(6):720-4.
3. Briggs CE, Rucinski D, Rosenfeld PJ, Hirose T, Berson EL, Dryja TP. Mutations in ABCR (ABCR4) in patients with Stargardt macular degeneration or cone-rod degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2229-36.
4. Simonelli F, Testa F, de Crecchio G, Rinaldi E, Hutchinson A, Atkinson A, et al. New ABCR mutations and clinical phenotype in Italian patients with Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):892-7.
5. Weber BH, Sander S, Kopp C, Walker D, Eckstein A, Wissinger B, et al. Analysis of 21 Stargardt's disease families confirms a major locus on chromosome 1p with evidence for non-allelic heterogeneity in a minority of cases. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(8):745-9.
6. Ober RR, Limstrom SA, Simon RM. Traumatic retinopathy in Stargardt's disease. *Retina*. 1997;17(3):251-4.
7. Delori FC, Staurenghi G, Arend O, Dorey CK, Goger DG, Weiter JJ. In vivo measurement of lipofuscin in Stargardt's disease - Fundus flavimaculatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(11):2327-31.
8. Parodi MB. Progressive subretinal fibrosis in fundus flavimaculatus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72(2):260-4.
9. Del Buey MA, Huerva V, Minguez E, Cristobal JA, Iturbe F, Palomar A. Posttraumatic reaction in a case of fundus flavimaculatus with atrophic macular degeneration. *Ann Ophthalmol*. 1993;25(6):219-21.
10. Ko MK, Lee WR, McKechnie NM, Hall-Parker B. Post-traumatic hyperlipofuscinosis in the human retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(1):54-60.

**Free Full-Content Journal
Available at App Store**

WWW.SCIELO.BR/ABO

The Arquivos Brasileiros de Oftalmologia (ABO) believes that access to knowledge must be unrestricted, therefore it is a Free Access Journal

Ocular allergy latin american consensus

Consenso latino americano de alergia ocular

MYRNA SERAPIÃO DOS SANTOS¹, MILTON RUIZ ALVES², DENISE DE FREITAS³, LUCIENE BARBOSA DE SOUSA⁴, RICARDO WAINSTEIN⁵, SÉRGIO KANDELMAN⁶, MAURICIO LOZANO⁷, FRANCISCO BELTRÁN⁸, OSCAR BAÇA LOZADA⁹, CONCEPCIÓN SANTACRUZ¹⁰, GIOVANNI GUZZO¹¹, CARLOS ALBERTO ZACCARELLI FILHO¹², JOSÉ ÁLVARO PEREIRA GOMES¹³

ABSTRACT

Purpose: To establish current definition, classification and staging, and to develop diagnosis and treatment recommendations for ocular allergy, by using Delphi approach.

Methods: Ten Latin American experts on ocular allergy participated in a 4-round Delphi panel approach. Four surveys were constructed and answered by panelists. A two-thirds majority was defined as consensus. Definition, classification, staging and diagnosis and treatment recommendations were the main outcomes.

Results: "Ocular allergy" was proposed as the general term to describe ocular allergic diseases. Consensus regarding classification was not reached. Signs and symptoms were considered extremely important for the diagnosis. It was consensus that a staging system should be proposed based on the disease severity. Environmental control, avoidance of allergens and the use of artificial tears were recommended as first line treatment. The secondary treatment should include topical anti-histamines, mast cell stabilizers and multi actions drugs. Topical non-steroidal anti-inflammatory and vasoconstrictors were not recommended. Topical corticosteroids were recommended as third line of treatment for the most severe keratoconjunctivitis. Consensus was not reached regarding the use of systemic corticosteroids or immunosuppressant. Surgical approach and unconventional treatments were not recommended as routine.

Conclusion: The task of creating guidelines for ocular allergies showed to be very complex. Many controversial topics remain unsolved. A larger consensus including experts from different groups around the world may be needed to further improve the current recommendations for several aspects of ocular allergy.

Keywords: Questionnaires; Consensus; Conjunctivitis, allergic; Keratoconjunctivitis; Adrenal cortex hormones; Immunosuppressive agents

RESUMO

Objetivo: Estabelecer a definição, classificação e estadiamento e desenvolver recomendações para o diagnóstico e tratamento da alergia ocular, usando o método Delphi de consenso.

Métodos: Dez especialistas em alergia ocular da América Latina participaram do painel. Quatro rodadas de questionários foram respondidas pelos painelistas. Consenso foi definido quando houve 2/3 ou mais de concordância. Os aspectos principais avaliados foram: definição, classificação, estadiamento e recomendações para diagnóstico e tratamento da alergia ocular.

Resultados: "Alergia Ocular" foi proposto como termo geral para descrever as doenças alérgicas oculares. Consenso sobre classificação não foi atingido. Sinais e sintomas foram considerados extremamente importantes para o diagnóstico. Consenso foi atingido sobre a necessidade de se estabelecer um sistema de estadiamento baseado na gravidade da doença. Controle ambiental e de exposição a alérgenos e o uso de lágrimas artificiais foram considerados tratamento de primeira linha e o uso tópico de anti-histamínicos, estabilizadores de membranas de mastócitos e drogas de ação múltipla, como tratamento de segunda linha. Anti-inflamatórios não hormonais tópicos e vasoconstritores não foram recomendados. Corticosteroides tópicos foram estabelecidos como terceira linha de tratamento para casos graves de ceratoconjuntivite. Consenso não foi obtido em relação ao uso sistêmico de corticosteróides e imunossupressores. Abordagem cirúrgica e tratamentos não convencionais não foram recomendados de rotina.

Conclusão: O desafio de criar recomendações para diversos aspectos da alergia ocular mostrou-se muito complexo, muitos deles permanecendo ainda controversos. Consensos mais amplos podem ser necessários para melhorar as recomendações atuais referentes a importantes aspectos da alergia ocular.

Descritores: Questionários; Consenso; Conjuntivite alérgica; Ceratoconjuntivite; Corticosteroides; Imunossupressores

Submitted for publication: May 12, 2011
Accepted for publication: December 8, 2011

Study carried out at the Primeira parte (Questionários): online. Segunda parte (Meeting): Orlando - Miami, USA. Terceira Parte (Análise Estatística): São Paulo (SP), Brazil.

- 1 Physician, Setor de Córnea e Doenças Externas, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - Centro Avançado de Superfície Ocular - CASO - Instituto da Visão - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.
- 2 Physician, Seção Doenças Externas e Córnea do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - FMUSP - São Paulo (SP), Brazil.
- 3 Physician, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.
- 4 Physician, Departamento de Oftalmologia do Hospital de Olhos de Sorocaba, Sorocaba (SP), Brazil.
- 5 Physician, Instituto de La Visión, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- 6 Physician, Clínica Skopus, Rio de Janeiro (RJ), Brazil.
- 7 Physician, Departamento de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo, Jefe de Educación Médica - Fundación Oftalmológica Nacional, Profesor Asociado de Oftalmología - Universidad del Rosario, Rosario, Argentina.
- 8 Physician, Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva. Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes e Clínica Lomas Altas, Asociación para evitar la ceguera en Mexico. I.A.P. (APEC), Mexico, D. F.
- 9 Physician, Servicio de Córnea, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz Mexico, DF.
- 10 Physician, Servicio de Córnea, Instituto de Oftalmología, Fundación Conde de Valenciana I.A.P. Mexico, DF.
- 11 Physician, Clinical Operations Manager, Intrials Clinical Research, São Paulo (SP), Brazil.
- 12 Physician, BDM & Clinical Research Associate, Intrials Clinical Research. São Paulo (SP), Brazil.
- 13 Physician, Setor de Córnea e Doenças Externas, Instituto da Visão, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: M.S.Santos, Recipient (Allergan); M.R.Alves, Recipient (Allergan); D.de Freitas, Recipient (Allergan); L.B.Sousa, Recipient (Allergan); R.Wainstein, Recipient (Allergan); S.Kandelman, Recipient (Allergan); M.Lozano, Recipient (Allergan); F.Beltrán, Recipient (Allergan); O.B.Lozada, Recipient (Allergan); C.Santacruz, Recipient (Allergan); G.Guzzo, Recipient (Allergan); C.A.Zaccarelli Filho, Recipient (Allergan); J.A.P.Gomes, Recipient (Allergan).

Correspondence address: Myrna Serapião dos Santos. Rua José de Guimarães, 373 - Apto. 1201 - São Paulo (SP) - 04026-090 - Brazil - E-mail: myrna_serapiao@uol.com.br

INTRODUCTION

Allergic conjunctivitis is a term used to describe a highly prevalent group of heterogeneous diseases of the ocular surface affecting 20% of the population worldwide⁽¹⁾. It is usually associated with type I hypersensitivity reaction and the spectrum of clinical expression varies according to individual cases⁽¹⁻²⁾. Seasonal allergic conjunctivitis (SAC), perennial allergic conjunctivitis (PAC), vernal keratoconjunctivitis (VKC) and atopic keratoconjunctivitis (AKC) are the ocular allergic disorders more frequently classified under the denomination of "allergic conjunctivitis"⁽³⁾. In spite of their different pathophysiological features, some authors also include other types of allergy-related reactions, as giant papillary conjunctivitis (GPC), as part of this group of disease⁽⁴⁾.

Clinical evaluation criteria are essential not only for diagnosis, but also for objective assessment in clinical trials and for clinical studies on etiological aspects of ocular allergic diseases⁽⁵⁾. However, there have been no internationally established criteria for clinical evaluation and classification of the severity of ocular allergic diseases.

In the past, the treatment of ocular allergy focused on symptomatic relief. More recently, the understanding of the mechanisms involved in the pathophysiology of this group of diseases has provided new therapeutic strategies and guidelines⁽⁴⁾.

The pharmacologic management of the ocular allergy has been expanded to specifically address not only the symptomatic relief, but also signs and symptoms of inflammation associated with the disease⁽⁶⁾.

Despite the high prevalence, its definition, a standard classification and staging as well as the guidelines to diagnosis and treatment are not globally accepted. In situations where unanimity of opinions does not exist because of a lack of or contradictory scientific evidences, consensus methods can be useful. A panel of experts may be an appropriated method to obtain a consensus based on current knowledge⁽⁷⁻⁹⁾.

The Delphi panel technique was first proposed in 1946 by RAND Corporation as a method to collect informations from experts and to predict future technological capabilities⁽⁹⁾. This tool has been expanded to health research to create algorithms of treatment⁽¹⁰⁻¹³⁾. In ophthalmology, it was recently used for establishing a Consensus on dry eye⁽⁸⁾.

In this study, we proposed to establish a consensus on definition, classification, staging and diagnosis and treatment recommendations for ocular allergy, obtained from a panel of Latin American experts by using the Delphi approach.

METHODS

The study was designed to acquire knowledge on Ocular Allergy from Latin American ophthalmologists and the Delphi method was chosen as consensus method.

DELPHI PANEL

Panelists selection

For the selection of the panelists group, some important characteristics were considered: a) panelists should be diverse in terms of background; b) representative of the target population; and c) to have qualification in the area of interest. All the experts invited met every criteria suggested for the panel selection. Based on these three requirements, four inclusion criteria were considered for the selection of panelists:

1. To be willing to answer sets of questionnaires that were sent in rounds 1 and 2.
2. To be willing to participate on a two day meeting in Orlando US (round 4).
3. To work as an active licensed ophthalmologist in a Latin American country.
4. To have both local and regional acknowledgement as a cornea expert confirmed by the actual affiliation/position, number of

publications and participation as a speaker in local and international scientific meetings of the subspecialty.

Ten panelists were selected from 4 different Latin American countries to compose the panel (Wainsztein R - Argentina; Alves MR, Freitas D, Sousa LB, Santos MS, and Kandelman S - Brazil; Lozano M - Colombia; Beltran F, Baca O, and Santacruz C - Mexico).

CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION (CRO)

A CRO (Intrials Pesquisa Clínica, São Paulo, Brazil) was selected to coordinate the deployment of questionnaires, and to work as a statistical and Delphi method consultant.

PREPARATION OF QUESTIONNAIRES

All questionnaires were based on clinical experience and practice on the literature on ocular allergy. Rounds of questionnaires were generated and sent to panelists according to the reached consensus.

The questionnaires were posted on an access-controlled website.

DETERMINATION OF CONSENSUS AND ANALYSIS OF DATA

In order to assure a consistent and robust method for the determination of consensus, a different method of analysis was used for each kind of question. All statistics were calculated on the BioStat 3.0 (Sociedade Civil Mamirauá, Brazil).

FACE-TO-FACE MEETING

The panelists had a meeting where the preliminary results of the previous rounds were presented and discussed. This moment was formatted also as a round with personal interaction among the participants.

RESULTS

DEFINITION OF OCULAR ALLERGIC DISEASES

The majority of panelists (>66.67%) agreed that the most appropriated term to describe the allergic diseases of the ocular surface is "ocular allergy".

There was also consensus regarding the definition of ocular allergy. According to the panelists, ocular allergy should be defined as "an inflammatory disease of the ocular surface, frequently recurrent, whose basic pathophysiological mechanism is the type I hypersensitivity, associated or not with other types of hypersensitivity reactions".

CLASSIFICATION OF OCULAR ALLERGIC DISEASES

Initially, when panelists were surveyed on sub-types of ocular allergic diseases that should be included in the classification of ocular allergy, consensus was reached that the following sub-types should be included: Seasonal conjunctivitis (SAC), Perennial conjunctivitis (PAC), Vernal keratoconjunctivitis (VKC), Atopic keratoconjunctivitis (AKC), and Contact blepharconjunctivitis (CBC).

At the face-to-face meeting, considering the high level of controversies found in the literature, panelists discussed this topic. It was decided to repeat this question in a 4th round. Even so, a consensus was not reached. Half of panelists (5/10) classified the following sub-types under the term "ocular allergy": SAC, PAC, VKC, AKC and, in spite of having different mechanisms, GPC and CBC.

In another topic regarding classification, more than 66.67% of panelists also agreed that ocular allergic diseases should be classified, in terms of duration, in acute and chronic and recurrent forms.

DIAGNOSIS OF OCULAR ALLERGIC DISEASES/DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The panel members agreed that anamnesis, slit-lamp examination and fluorescein staining are important diagnostic measures

to detect the ocular surface allergic disease ($\chi^2_{calc} < \chi^2_{0.05}$). There was also consensus about the importance of signs and symptoms to the diagnosis (Table 1; Table 2).

Dysfunctional tear syndrome and blepharitis were indicated by panelists (>66.67%) as the most important conditions that should be considered in the differential diagnosis of ocular allergies.

STAGING OF OCULAR ALLERGIC DISEASES

Regarding the importance to establish a staging, the majority agreed in some degree of importance (>66.67%), especially to follow patients and to determine algorithms of treatment. They also recommended that it should be made based on levels of severity, according to the signs of the disease ($\chi^2_{calc} < \chi^2_{0.05}$).

At the face-to-face meeting, the panel members tried to establish an appropriated staging based on levels of severity. However, they did not reach consensus regarding this topic. Therefore, a round 4 was generated to validate the suggestions made during the meeting. The analysis of the fourth round showed no consensus on the choice of the best staging criteria for Ocular Allergy. Merely illustrative, table 3 presents the chosen staging by less than half of panelists (4/10).

TREATMENT GUIDELINES

The panelists were questioned on the following goals for the ocular allergy therapy: control of signs and symptoms and tolerability to medications. The degree of importance agreed among the panelist is presented on table 4.

The panel members (>66.67%) recommended the environmental control and the need to avoid contact with known allergens as primary interventions that should be used as part of first-line step for the treatment of ocular allergy.

Table 1. Most important signs for ocular allergy diagnosis*

Signs	Level of importance
Papillary hypertrophy of superior tarsal	Extremely important
Diffuse conjunctival papillary hypertrophy	Extremely important
Shield ulcer	Extremely important
Limbal edema	Extremely important

*=Cronbach alpha=0.7

Table 2. Most important symptoms for ocular allergy diagnosis**

Symptoms	Level of importance
Itching	Extremely important
Tearing	Very important
Mucous discharge	Very important
Edema	Very important

**=Cronbach alpha=0.8

Table 3. Staging of ocular allergy severity

Grade/Level	Papilla	Conjunctiva	Cornea	Limbus
1	Micro: ≤ 0,5 mm	Hyperemia	(-)	(-)
2	Micro: ≤ 0,5 mm	Hyperemia	Sectorial SPK	Limbitis in 1 quadrant
3	Macro: ≥ 0,5 mm - 1 mm	Hyperemia and edema	Diffuse SPK	Limbitis in 2 quadrants
4	Giants: ≥ 1 mm	Hyperemia, edema and scar	Ulcer	Limbitis in 3 or more quadrants

SPK= superficial punctate keratitis

Artificial tears

The majority of panelists (>66.67%) answered that they always use topical lubricants for treating ocular allergy. Three remnant panelists indicated topical lubricants only for some chronic cases and for acute crisis. When asked about for how long, most of them (9 of 10) agreed that they should be used indefinitely. It was also consensus that preservative free artificial tears should be prescribed (>66.67%).

Anti-histamines

The majority of panel members (80%) agreed that topical anti-histamines are indicated only in the treatment of acute cases of ocular allergy and for a short period (less than 4 weeks) of time.

Mast cells stabilizers

Panelists reached consensus during the first round of questions, and at the face-to-face meeting they unanimously agreed (100%) that topical mast cells stabilizers are extremely important and should be always used in the treatment of ocular allergic patients during an undefined period of time.

Multiple action drugs (MAD)

When panel members were surveyed on the importance of the use of topical multiple action (anti-histamine, mast cell stabilizer and anti-inflammatory actions) drugs, consensus was reached (>66.67%) that they are extremely important for ocular allergy treatment. During the face-to-face meeting, panelists recommend a "once a day use" as being desirable for these drugs.

Topical vasoconstrictor

The majority of panelists (80%) did not recommend topical vasoconstrictors for the treatment of ocular allergic patients.

Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)

When panelists were inquired about their opinions regarding the use of topical NSAID in the treatment of ocular allergic patients, 90% of them agreed that it is not important, thus, they should not be recommended.

Topical corticosteroids

Even though more than half of panelists (6 of 10) agreed on the use of topical corticosteroids as an important choice for treating some chronic cases and acute crises of ocular allergy, no consensus was reached on this issue. However, during the face-to-face meeting, panel members (<66.67%) made some recommendations regarding the indications of this class of drugs. Considering the known treatment-related ocular adverse events with the use of topical corticosteroids, the panel agreed that they should not be used as first option treatment in the majority of ocular allergy cases. The panel also recommended the use of "weak topical corticosteroids" for treating specific cases, for a short period of time (less than 2 weeks), always considering the intensity of the acute crisis; and "strong corticosteroids", for treating acute crisis, also during a short period of time (from 2 to 4 weeks).

Table 4. Goals for ocular allergy therapy*

Symptoms	Level of importance (Likert scale result)
Symptoms control	Extremely important
Signs improvement	Extremely important
Tolerability	Extremely important
Quality of life	Extremely important
Time of action	Extremely important
Cost	Very important
Visual acuity improvement	Very important

*=Cronbach alpha=0.9

Topical immunomodulator

When asked about the need of to use topical immunomodulator for controlling signs and symptoms in ocular allergic patients, 90% of panelists answered that they never indicated this class of medication.

Systemic corticosteroids & immunomodulator/immunosuppression

Regarding the use of systemic treatment with corticosteroids or immunomodulator/immunosuppressant, no consensus was achieved on its use. Half of panelists indicate the use of these medications only for some severe cases of chronic allergic keratoconjunctivitis and the other half of them never use this systemic treatment for any type of ocular allergies.

Surgical treatment

Consensus was reached on indications of surgical treatment of ocular allergic patients. Eighty percent of panelists did not indicate any kind of surgery for treating ocular allergy. At the face-to-face meeting, panelists made some comments regarding this topic and agreed that surgical treatment may be indicated in very specific cases or in the presence of complications, and that it should be considered as ultimate treatment option for the most severe cases.

Unconventional treatment

During the face-to-face meeting, panelists discussed on indications of unconventional treatment, such us vaccine, homeopathies and acupuncture. They did not recommend these therapies for ocular allergy therapy.

DISCUSSION

A variety of scientific methods are used in scientific studies for consensus procedures, as Nominal Group, NIH Consensus Development, and Delphi Panel⁽¹²⁾. From all these, the Delphi Panel method is the most used in health field with more patterns described and standardized⁽¹³⁾.

There is no general agreement in the literature that defines specific criteria to determine when consensus has been achieved, or the best statistical method to use for responses analysis⁽¹⁰⁻¹¹⁾. The proposed analytical process performed in this study had the objective to ensure maximum validity of the results in Delphi methodology and improved evidence decisions achieved.

A result obtained from the panel was the recommendation of changing the term "allergic conjunctivitis", commonly used to denominate all ocular allergic disorders, to "ocular allergy". Ocular allergy seems to be a broad and more appropriated term to describe this group of heterogeneous diseases, whose basic mechanism is allergic, including conjunctivitis and keratoconjunctivitis.

Different classifications of the ocular allergic diseases have been proposed in the literature^(3,14-16). Recently, the International Ocular Inflammation Society proposed a classification based on the

type of immune response, dividing the ocular allergic conditions into 3 groups: IgE-mediated (SAC/PAC), IgE and non IgE-mediated (VKC/AKC) and non IgE-mediated (GPC/CBC)⁽¹⁶⁾.

Panelists discussed on different immunopathogenetic mechanisms involved in the various types of ocular allergies and the wide variety of clinical features of these diseases as well, as important issues that difficult the establishment of an appropriated classification. Although a consensus regarding this topic has not been reached, half of panelists suggested the inclusion of Seasonal and Perennial allergic conjunctivitis, Vernal and Atopic keratoconjunctivitis, Giant papillary conjunctivitis and Contact blepharokeratoconjunctivitis under the term "Ocular allergy".

Consensus was reached on the significance of establishing a staging of ocular allergic diseases based on levels of severity. Such staging would allow appropriated evaluation of progression, the establishment of algorithms of treatment, as well as objective assessment in clinical trials for analysis of treatment efficacy⁽⁵⁾.

During the meeting, some general staging applicable to all types of ocular allergy were proposed. However, panelists did not consensually agree on any suggested staging. A possible reason for this is the difficult of effectively evaluating the severity of different diseases together with all of their diverse clinical features. Thus, panelists are in agreement that staging of specific types of ocular allergic diseases are recommended, as those recently published based on severity of signs and symptoms of VKC⁽¹⁷⁾ and AKC⁽¹⁸⁾.

Advances in the understanding of ocular allergic disorders mechanisms have provided foundation for more rational guidelines of treatment of these diseases. The goals of therapy should include not only the control of signs and symptoms, but also improvement of ocular health of patients with ocular allergies^(2,4,6,19). Panelists suggested measures including environmental control and avoidance of allergens, which might be achieved by removing allergens source or changing occupational venue, as first line treatment. Another recommendation was the use of artificial tears for all cases of ocular allergies, aiming at either the removal and dilution of allergens or the reestablishment of the tear film, which can be compromised by ocular surface inflammation produced by the allergic response.

The panel recommended that the secondary treatment should include the use of topical anti-histamines, mast cell stabilizers and multi actions drugs, as measures of symptomatic control. Despite some clinical studies showing improvement of symptoms with its use in patients with SAC, topical non-steroidal anti-inflammatory drugs were not recommended⁽²⁰⁾.

The third line of treatment should be indicated for the most severe cases of keratoconjunctivitis, when topical medications failed in controlling allergic signs and symptoms. Panelists indicated the rational use of topical corticosteroids for treating some chronic cases and acute crises, considering a short time course of treatment and its ocular side effects. Although there are clinical trials showing that topical cyclosporine A might aid in the control of VKC and AKC patients⁽²¹⁻²²⁾, most of panelists did not indicate topical immunomodulator as routine to treat ocular allergies. They discussed on the need of high concentrations of the drug and the low tolerability to the available vehicles as limiting factors for its use.

Regarding the surgical approach, panelists in general contraindicated its use for any case of ocular allergy. However, after discussing during the face-to-face meeting, they suggested to consider such treatment in extremely severe cases for treating corneal complications, such as persistent and unresponsive to conventional treatment keratitis and very recurrent shield ulcer. Some publications have reported good results with the surgical removal of giant papillae from superior tarsal conjunctiva associated with several techniques, such as mucous membrane graft, for treating corneal complications in patients with VKC⁽²³⁻²⁴⁾. However, there is still a lack of evidence-based results that indicate rationality for their use. For

this same reason, panelists answered that they did not indicate unconventional treatment, such as vaccine, homeopathies and acupuncture for treating ocular allergies.

The task of creating guidelines for ocular allergies showed to be very complex. Thus, a larger consensus including experts from different groups around the world may be needed to further improve many controversial topics, especially an internationally acceptable classification and staging and a more rationale algorithm of treatment for this challenger group of diseases.

REFERENCES

1. Trocme SD, Karan K. Spectrum of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 29(5):423-7.
2. Ono SJ, Abelson M B. Allergic conjunctivitis: updates on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):118-22.
3. Calonge M. Classification of ocular atopic/allergic disorders and conditions: an unsolved problem. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 1999;(228):10-3.
4. Bielory L. Ocular allergy guidelines - a practical treatment algorithm. *Drugs*. 2002;62(9):1611-34.
5. Uchio E, Kimura R, Migita H, Kozawa M, Kadonosono K. Demographic aspects of allergic disorders and evaluation of new criteria for clinical assessment of ocular allergy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(2):291-6.
6. Bielory L. Ocular allergy treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(1):189-224.
7. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, Dua HS, Hom M, Karpecki PM, Laibson PR, Lemp MA, Meisler DM, Del Castillo JM, O'Brien TP, Pflugfelder SC, Rolando M, Schein OD, Seitz B, Tseng SC, van Setten G, Wilson SE, Yiu SC; Dysfunctional tear syndrome study group. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*. 2006;25(8):900-7.
8. Serle J, Cantor L, Gross R, Katz J, Mundorf T, Noecker R, et al. Best practice treatment algorithm for primary open-angle glaucoma: implications for U.S. ophthalmology practice. *Manag Care Interface*. 2002;15(7):37-48.
9. Pelton JN. The future of telecommunications: a Delphi survey. *J Commun*. 1981;31(1):177-89.
10. Goodman CM. Delphi technique: a critique. *J Adv Nurs*. 1987;12(6):729-34.
11. Pearson SD, Margolis CZ, Davis S, Schreier LK, Sokol HN, Gottlieb LK. Is consensus reproducible? A study of an algorithmic guidelines development process. *Med Care*. 1995;33(6):643-60.
12. Fink A, Koseoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984;74(9):979-83.
13. Milholland AV, Wheller SJ, Heieck JJ. Medical assessment by Delphi group opinion technique. *N Eng J Med*. 1973;288(24):1272-5.
14. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology*. 2000;107(6):1157-63.
15. Hodges MG, Keane-Myers AM. Classification of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(5):424-8.
16. BenEzra D. Classification of conjunctivitis and blepharitis. In BenEzraD, editor. *Blepharitis and conjunctivitis: guidelines for diagnosis and treatment*. Barcelona, Spain: Editorial Glosa; 2006.
17. Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(5):436-41.
18. Calonge M, Herreras JM. Clinical grading of atopic keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(5):442-5.
19. Mantelli F, Santos MS, Petitti T, Sgrulletta R, Cortes M, Lambiase A, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on topical treatments for vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1656-61.
20. Finegold I, Granet DB, D'Arienzo PA, Epstein AB. Efficacy and response with olopatadine versus epinastine in ocular allergic symptoms: a post hoc analysis of data from a conjunctival allergen challenge study. *Clin Ther*. 2006;28(10):1630-8.
21. Hingorani M, Moodaley L, Calder VL, Buckley RJ, Lightman S. A randomized, placebo-controlled trial of topical cyclosporine A in steroid dependent atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1998;105(9):1715-20.
22. Akpek EK, Dart JK, Watson S, Christen W, Dursun D, Yoo S, et al. A randomized trial of topical cyclosporin 0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2004;111(3):476-82.
23. Tse DT, Mandelbaum S, Epstein E, Baerveldt G, Fein W. Mucous membrane grafting for severe palpebral vernal conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(12):1879-83.
24. Nishiwaki-Dantas MC, Dantas PEC, Pezzutti S, Finzi S. Surgical resection of giant papillae and autologous conjunctival graft in patients with severe vernal keratoconjunctivitis and giant papillae. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2000;16(6):438-42.

XII Congresso Internacional de Catarata e Cirurgia Refrativa

30 de maio a 2 de junho de 2012

Parque Anhembi - SP

Informações:

CENACON - Centro Nacional de Congressos

Tel: (17) 3214-5900 - Fax: (17) 3214-5905

Site: <http://www.cataratarefrativa2012.com.br>

Os caminhos do ABO

The paths of the ABO

RUBENS BELFORT JR.¹

Prezado Editor,

Por acreditar que nenhum "ex" deve continuar influenciando em organizações após o término do seu mandato, até agora fiz questão de não participar dos Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, desde que deixei a sua editoria científica, há mais de 10 anos. Afinal, qualquer "ex" deve tomar muito cuidado para não tentar manter o passado no presente e complicar o futuro, cerceando novas gerações. Esta é a conduta em praticamente todas as instituições desde a Presidência da República até outras bem menores.

Mas, depois desses anos todos, julgo-me no direito de escrever esta carta para comentar alguns aspectos relacionados aos Arquivos Brasileiros de Oftalmologia que são elogiosas à editoria atual e também à anterior, tão bem liderada pelo Harley Bicas.

No Congresso Internacional de Imunologia Ocular, em novembro passado, na Índia, ao discutirem Doenças Infecciosas e Imunopatologia várias vezes o ABO, e artigos nele publicados, foram citados elogiosamente.

Não teria acontecido se os artigos não fossem bons, o ABO não estivessem indexados em praticamente todos os sistemas, incluindo PubMed. Mais importante ainda, esses artigos eviden-

temente seriam mundialmente desconhecidos se não estivessem em inglês.

O ABO está no caminho correto e já tem o seu material disponível e acessível ao mundo todo. É importante continuar publicando em inglês, principalmente artigos de excelente conteúdo, para ser líder e participar do primeiro mundo.

Cada vez mais o papel dos revisores e de todos os editores científicos é crucial para a manutenção do bom nível da publicação. É papel dessa equipe garantir que todos os artigos sejam resumidos, economizando-se o tempo de quem escreve, revisa e lê. Verifica-se que mesmo artigos de revisão podem ser curtos, abrangendo apenas os pontos importantes. Trata-se de publicar sim e de maneira objetiva o que é novo e pode ser útil para informar os outros e educar, mudando o comportamento clínico-cirúrgico ou mesmo o pensamento.

O ABO continua a contar em seu conselho editorial com excelentes oftalmologistas-cientistas e todos nós devemos muito a eles pelo seu importante, difícil, não remunerado e quase anônimo trabalho.

Cordialmente,

Rubens

Submitted for publication: December 27, 2011
Accepted for publication: January 9, 2012

¹ Professor, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: R.Belfort Jr., None.

Correspondence address: Rubens Belfort Jr. Rua Dr. Diogo de Faria, 1036 - 4º andar - São Paulo (SP) - 04037-003 - Brazil
E-mail: iara@oftalmo.epm.br



Visite Website do ABO
Arquivos Brasileiros de Oftalmologia

www.scielo.br/abo

**MARQUE EM
SUA AGENDA**

Foto: André Stéfano / SPQVB



XX Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e Reabilitação Visual
Cumbre de Las Americas para la Prevención de la Ceguera

12 a 15 de setembro de 2012
Anhembi - São Paulo - Brasil

UNIDOS PELA VISÃO

www.cbo2012.com.br



Ponto Zoom

O ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA (ABO, ISSN 0004-2749 - versão impressa e ISSN 1678-2925 - versão eletrônica), publicação bimestral oficial do Conselho Brasileiro de Oftalmologia, objetiva divulgar estudos científicos em Oftalmologia, Ciências Visuais e Saúde Pública, fomentando a pesquisa, o aperfeiçoamento e a atualização dos profissionais relacionados à área.

METODOLOGIA

São aceitos manuscritos originais, em português, inglês ou espanhol que, de acordo com a metodologia empregada, deverão ser caracterizados em uma das seguintes modalidades:

ESTUDOS CLÍNICOS

Estudos descritivos ou analíticos que envolvam análises em seres humanos ou avaliem a literatura pertinente a seres humanos.

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estudos analíticos que envolvam resultados populacionais.

ESTUDOS DE EXPERIMENTAÇÃO LABORATORIAL

Estudos descritivos ou analíticos que envolvam modelos animais ou outras técnicas biológicas, físicas ou químicas.

ESTUDOS TEÓRICOS

Estudos descritivos que se refiram à descrição e análise teórica de novas hipóteses propostas com base no conhecimento existente na literatura.

TIPOS DE MANUSCRITOS

A forma do manuscrito enviado deve enquadrar-se em uma das categorias a seguir. Os limites para cada tipo de manuscrito estão entre parênteses ao final das descrições das categorias. A contagem de palavras do manuscrito refere-se do início da introdução ao final da discussão, portanto, não participam da contagem a página de rosto, *abstract*, resumo, referências, agradecimentos, tabelas e figuras incluindo legendas.

EDITORIAIS

Os editoriais são feitos a convite e devem ser referentes a assuntos de interesse atual, preferencialmente relacionados a artigos publicados no mesmo fascículo do ABO (limites máximos: 1.000 palavras, título, 2 figuras ou tabelas no total e 10 referências).

ARTIGOS ORIGINAIS

Artigos originais apresentam experimentos completos com resultados nunca publicados (limites máximos: 3.000 palavras, título, resumo estruturado, 7 figuras ou tabelas no total e 30 referências). A avaliação dos manuscritos enviados seguirá as prioridades abaixo:

1. *Informação nova e relevante comprovada em estudo com metodologia adequada.*
2. *Repetição de informação existente na literatura ainda não comprovada regionalmente baseada em estudo com metodologia adequada.*
3. *Repetição de informação existente na literatura e já comprovada regionalmente, desde que baseada em estudo com metodologia adequada.*

* *Não serão aceitos manuscritos com conclusões especulativas, não comprovadas pelos resultados ou baseadas em estudo com metodologia inadequada.*

RELATOS DE CASOS OU SÉRIE DE CASOS

Relatos de casos ou série de casos serão considerados para publicação se descreverem achados com raridade e originalidade ainda não comprovadas internacionalmente, ou quando o relato apresentar respostas clínicas ou cirúrgicas que auxiliem na elucidação fisiopatológica de alguma doença (limites máximos: 1.000 palavras, título, resumo não estruturado, 4 figuras ou tabelas no total e 10 referências).

CARTAS AO EDITOR

As cartas ao editor serão consideradas para publicação se incluam comentários pertinentes a manuscritos publicados anteriormente no ABO ou, excepcionalmente, resultados de estudos originais com conteúdo insuficiente para serem enviados como Artigo Original. Elas devem introduzir nova informação ou nova interpretação de informação já existente. Quando seu conteúdo fizer referência a algum artigo publicado no ABO, este deve estar citado no primeiro parágrafo e constar das referências. Nestes casos, as cartas estarão associadas ao artigo em questão, e o direito de réplica dos autores será garantido na mesma edição. Não serão publicadas cartas de congratulações (limites máximos: 700 palavras, título, 2 figuras ou tabelas no total e 5 referências).

MANUSCRITOS DE REVISÃO

Manuscritos de revisão seguem a linha editorial da revista e são aceitos apenas por convite do editor. Sugestões de assuntos para artigos de revisão podem ser feitas diretamente ao editor, mas os manuscritos não podem ser enviados sem um convite prévio (limites máximos: 4.000 palavras, título, resumo não estruturado, 8 figuras ou tabelas no total e 100 referências).

PROCESSO EDITORIAL

Para que o manuscrito ingresse no processo editorial, é fundamental que todas as regras tenham sido cumpridas. A secretaria editorial comunicará inadequações no envio do manuscrito. Após a notificação, o autor correspondente terá o prazo de 30 dias para adequação do seu manuscrito. Se o prazo não for cumprido, o manuscrito será excluído.

Os manuscritos enviados ao ABO são avaliados inicialmente pelos editores quanto à adequação do seu conteúdo à linha editorial do periódico. Após essa avaliação, todos os manuscritos são encaminhados para análise e avaliação por pares, sendo o anonimato dos avaliadores garantido em todo o processo de julgamento. O anonimato dos autores não é implementado.

Após a avaliação editorial inicial, os comentários dos avaliadores podem ser encaminhados aos autores como orientação para as modificações que devam ser realizadas no texto. Após a implementação das modificações sugeridas pelos avaliadores, o manuscrito revisado deverá ser encaminhado, acompanhado de carta (enviada como documento suplementar) indicando pontualmente todas as modificações realizadas no manuscrito ou os motivos pelos quais as modificações sugeridas não foram efetuadas. Manuscritos que não vierem acompanhados da carta indicando as modificações ficarão retidos aguardando o recebimento da mesma. O prazo para envio da nova versão do manuscrito é de 90 dias após a comunicação da necessidade de modificações, sendo excluído após esse prazo. A publicação dependerá da aprovação final dos editores.

Os trabalhos devem destinar-se exclusivamente ao Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, não sendo permitido envio simultâneo a outro periódico, nem sua reprodução total ou parcial, ou tradução para publicação em outro idioma, sem autorização dos editores.

AUTORIA

Os critérios para autoria de manuscritos em periódicos médicos está bem estabelecido. O crédito de autoria deve ser baseado em indivíduos que tenham contribuído de maneira concreta nas seguintes três fases do manuscrito:

- I. Concepção e delineamento do estudo, coleta dos dados ou análise e interpretação dos dados.
- II. Redação do manuscrito ou revisão crítica do manuscrito com relação ao seu conteúdo intelectual.
- III. Aprovação final da versão do manuscrito a ser publicada.

O ABO requer que os autores garantam que todos os autores preencham os critérios acima e que nenhuma pessoa que preencha esses critérios seja preterida da autoria. Apenas a posição de chefe de qualquer indivíduo não atribui a este o papel de autor, o ABO não aceita a participação de autores honorários.

É necessário que o autor correspondente preencha e envie o formulário de Declaração de Contribuição dos Autores como documento suplementar.

PREPARAÇÃO DO ARTIGO

Os artigos devem ser enviados exclusivamente de forma eletrônica, pela Internet, na interface apropriada do ABO. As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e publicadas no artigo: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

O respeito às instruções é condição obrigatória para que o trabalho seja considerado para análise.

O texto deve ser enviado em formato digital, sendo aceitos apenas os formatos .doc. ou .rtf. O corpo do texto deve ser digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página. As seções devem se apresentar na sequência: Página de Rosto, *Abstract* e *Keywords*, Resumo e Descritores, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão Agradecimentos (eventuais), Referências, Tabelas (opcionais) e Figuras (opcionais) com legenda.

1. Página de Rosto. Deve conter: a) título em inglês (máximo de 135 caracteres, incluindo espaços); b) título em português ou espanhol (máximo de 135 caracteres, incluindo espaços); c) título resumido para cabeçalho (máximo 60 caracteres, incluindo os espaços); d) nome científico de cada autor; e) titulação de cada autor (área de atuação profissional*, cidade, estado, país e, quando houver, departamento, escola, Universidade); f) nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente; g) fontes de auxílio à pesquisa (se houver); h) número do projeto e instituição responsável pelo parecer do Comitê de Ética em Pesquisa; i) declaração dos conflitos de interesses de todos os autores; j) número do registro dos ensaios clínicos em uma base de acesso público.

*Médico, estatístico, enfermeiro, ortoptista, fisioterapeuta, estudante etc.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Todos os estudos que envolvam coleta de dados primários ou relatos clínico-cirúrgicos, sejam retrospectivos, transversais ou prospectivos, devem indicar, na página de rosto, o número do projeto e nome da Instituição que forneceu o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa. As pesquisas em seres humanos devem seguir a Declaração de Helsinque, enquanto as pesquisas envolvendo animais devem seguir os princípios propostos pela Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

É necessário que o autor correspondente envie, como documento suplementar, a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa ou seu parecer dispensando da avaliação do projeto pelo Comitê. Não cabe ao autor a decisão sobre a necessidade de avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Declaração de Conflito de Interesses. A página de rosto deve conter a declaração de conflitos de interesse de todos os autores (mesmo que esta seja inexistente). Para maiores informações sobre os potenciais conflitos de interesse acesse: Chamon W, Melo LA Jr, Paranhos A Jr. Declaração de conflito de interesse em apresentações e publicações científicas. Arq Bras Oftalmol. 2010;73(2):107-9. É necessário que todos os autores enviem os Formulários para Declaração de Conflitos de Interesse como documentos suplementares.

Ensaio Clínico. Todos os Ensaio Clínicos devem indicar, na página de rosto, número de registro em uma base internacional de registro que permita o acesso livre a consulta (exemplos: U.S. National Institutes of Health, Australian and New Zealand Clinical Trials Registry, International Standard Randomised Controlled Trial Number - ISRCTN, University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry - UMIN CTR, Netherlands Trial Register).

2. Abstract e Keywords. Resumo estruturado (*Purpose, Methods, Results, Conclusions*) com, no máximo, 300 palavras. Resumo não estruturado com, no máximo, 150 palavras. Citar cinco descritores em inglês, listados pela National Library of Medicine (MeSH - Medical Subject Headings).

3. Resumo e Descritores. Resumo estruturado (Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusões) com, no máximo 300 palavras. Resumo não estruturado com, no máximo, 150 palavras. Citar cinco descritores, em português listados pela BIREME (DeCS - Descritores em Ciências da Saúde).

4. Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. As citações no texto devem ser numeradas sequencialmente, em números arábicos sobrescritos e entre parênteses. É desaconselhada a citação nominal dos autores.

5. Agradecimentos. Colaborações de pessoas que mereçam reconhecimento, mas que não justificam suas inclusões como autores, devem ser citadas nessa seção. Estatísticos e editores médicos podem preencher os critérios de autoria e, neste caso, devem ser reconhecidos como tal. Quando não preencherem os critérios de autoria, eles deverão, obrigatoriamente, ser citados nesta seção. Não são aceitos escritores não identificados no manuscrito, portanto, escritores profissionais devem ser reconhecidos nesta seção.

6. Referências. A citação (referência) dos autores no texto deve ser numérica e sequencial, na mesma ordem que foram citadas e identificadas por algarismos arábicos sobrescritos. A apresentação deve estar baseada no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), conforme os exemplos que se seguem.

Os títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine.

Para todas as referências, cite todos os autores, até seis. Nos trabalhos com sete ou mais autores, cite apenas os seis primeiros, seguidos da expressão *et al*.

Exemplos de referências:

Artigos de Periódicos

Costa VP, Vasconcellos JP, Comegno PEC, José NK. O uso da mitomicina C em cirurgia combinada. *Arq Bras Oftalmol.* 1999; 62(5):577-80.

Livros

Bicas HEA. *Oftalmologia: fundamentos*. São Paulo: Contexto; 1991.

Capítulos de livros

Gómez de Liaño F, Gómez de Liaño P, Gómez de Liaño R. Exploración del niño estrábico. In: Horta-Barbosa P, editor. Estrabismo. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1997. p. 47-72.

Anais

Höfling-Lima AL, Belfort R Jr. Infecção herpética do recém-nascido. In: IV Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira; 1980 Jul 28-30, Belo Horizonte, Brasil. Anais. Belo Horizonte; 1980. v.2. p. 205-12.

Teses

Schor P. Idealização, desenho, construção e teste de um ceratômetro cirúrgico quantitativo [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997.

Documentos Eletrônicos

Monteiro MLR, Scaplan HB. Construção campimétrica causada por vigabatrin. Arq Bras Oftalmol. [periódico na Internet]. 2000 [citado 2005 Jan 31]; 63(5): [cerca de 4 p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-2749200000500012&lng=pt&nrm=iso

7. Tabelas. A numeração das tabelas deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas devem ter título e cabeçalho para todas as colunas e serem apresentadas em formatação simples, sem linhas verticais ou preenchimentos de fundo. No rodapé da tabela deve constar legenda para todas as abreviaturas (mesmo que definidas previamente no texto) e testes estatísticos utilizados, além da fonte bibliográfica quando extraída de outro trabalho. Todas as tabelas devem estar contidas no documento principal do manuscrito após as referências bibliográficas, além de serem enviadas como documento suplementar.

8. Figuras (gráficos, fotografias, ilustrações, quadros). A numeração das figuras deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. O ABO publicará as figuras em preto e branco sem custos para os autores. Os manuscritos com figuras coloridas apenas serão publicados após o pagamento da respectiva taxa de publicação de R\$ 500,00 por manuscrito.

Os gráficos devem ser, preferencialmente, em tons de cinza, com fundo branco e sem recursos que simulem 3 dimensões ou profundidade. Gráficos do tipo torta são dispensáveis e devem ser substituídos por tabelas ou as informações serem descritas no texto.

Fotografias e ilustrações devem ter resolução mínima de 300 DPI para o tamanho final da publicação (cerca de 2.500 x 3.300 pixels, para página inteira). A qualidade das imagens é considerada na avaliação do manuscrito.

Todas as figuras devem estar contidas no documento principal do manuscrito após as tabelas (se houver) ou após as referências bibliográficas, além de serem enviadas como documento suplementar.

No documento principal, cada figura deve vir acompanhada de sua respectiva legenda em espaço duplo e numerada em algarismo arábico.

Os arquivos suplementares enviados podem ter as seguintes extensões: JPG, BMP, TIF, GIF, EPS, PSD, WMF, EMF ou PDF, e devem ser nomeados conforme a identificação das figuras, por exemplo: "grafico_1.jpg" ou "figura_1A.bmp".

9. Abreviaturas e Siglas. Quando presentes, devem ser precedidas do nome correspondente completo ao qual se referem, quando citadas pela primeira vez, e nas legendas das tabelas e figuras (mesmo que tenham citadas abreviadas anteriormente no texto). Não devem ser usadas no título e no resumo.

10. Unidades: Valores de grandezas físicas devem ser referidos de acordo com os padrões do Sistema Internacional de Unidades.

11. Linguagem. A clareza do texto deve ser adequada a uma publicação científica. Opte por sentenças curtas na forma direta e ativa. Quando o uso de uma palavra estrangeira for absolutamente necessário, ela deve aparecer com formatação itálica. Agentes terapêuticos devem ser indicados pelos seus nomes genéricos seguidos, entre parênteses, pelo nome comercial, fabricante, cidade, estado e país de origem. Todos os instrumentos ou aparelhos de fabricação utilizados devem ser citados com o seu nome comercial, fabricante, cidade, estado e país de origem. É necessária a colocação do símbolo (sobrescrito) de marca registrada ® ou ™ em todos os nomes de instrumentos ou apresentações comerciais de drogas. Em situações de dúvidas em relação a estilo, terminologia, medidas e assuntos correlatos, o AMA Manual of Style 10th edition deverá ser consultado.

12. Documentos Originais. Os autores correspondentes devem ter sob sua guarda os documentos originais como a carta de aprovação do comitê de ética institucional para estudos com humanos ou animais; o termo de consentimento informado assinado por todos os pacientes envolvidos, a declaração de concordância com o conteúdo completo do trabalho assinada por todos os autores e declaração de conflito de interesse de todos os autores, além dos registros dos dados colhidos para os resultados do trabalho.

13. Correções e Retratações. Erros podem ser percebidos após a publicação de um manuscrito que requeiram a publicação de uma correção. No entanto, alguns erros, apontados por qualquer leitor, podem invalidar os resultados ou a autoria do manuscrito. Se alguma dúvida concreta a respeito da honestidade ou fidedignidade de um manuscrito enviado para publicação for levantada, é obrigação do editor excluir a possibilidade de fraude. Nestas situações o editor comunicará as instituições envolvidas e as agências financiadoras a respeito da suspeita e aguardará a decisão final desses órgãos. Se houver a confirmação de uma publicação fraudulenta no ABO, o editor seguirá os protocolos sugeridos pela International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e pelo Committee on Publication Ethics (COPE).

LISTA DE PENDÊNCIAS

Antes de iniciar o envio do seu manuscrito o autor deve confirmar que todos os itens abaixo estão disponíveis:

- Manuscrito formatado de acordo com as instruções aos autores.
- Limites de palavras, tabelas, figuras e referências adequados para o tipo de manuscrito.
- Todas as figuras e tabelas inseridas no documento principal do manuscrito.
- Todas as figuras e tabelas na sua forma digital para serem enviadas separadamente como documentos suplementares.
- Formulário de Declaração da Participação dos Autores preenchido e salvo digitalmente, para ser enviado como documento suplementar.
- Formulários de Declarações de Conflitos de Interesses de todos os autores preenchidos e salvos digitalmente, para serem enviados como documentos suplementares.
- Número do registro na base de dados que contem o protocolo do ensaio clínico constando na folha de rosto.
- Versão digital do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com a aprovação do projeto, para ser enviado como documento suplementar.

LISTA DE SÍTIOS DA INTERNET

Interface de envio de artigos do ABO

<http://www.scielo.br/ABO>

Formulário de Declaração de Contribuição dos Autores

http://www.cbo.com.br/site/files/Formulario_Contribuicao_dos_Autores.pdf

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

<http://www.icmje.org/>

Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals

http://www.icmje.org/urm_full.pdf

Declaração de Helsinque

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Princípios da *Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)*

<http://www.arvo.org/eweb/dynamicpage.aspx?site=arvo2&webcode=AnimalsResearch>

Chamon W, Melo LA Jr, Paranhos A Jr. Declaração de conflito de interesse em apresentações e publicações científicas. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(2):107-9.

<http://www.scielo.br/pdf/abo/v73n2/v73n2a01.pdf>

Princípios de Autoria segundo ICMJE

http://www.icmje.org/ethical_1author.html

Formulários para Declaração de Conflitos de Interesse

http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf

U.S. National Institutes of Health

<http://www.clinicaltrials.gov>

Australian and New Zealand Clinical Trials Registry

<http://www.anzctr.org.au>

International Standard Randomised Controlled Trial Number - ISRCTN

<http://isrctn.org/>

University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry - UMIN CTR

<http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm>

Nederlands Trial Register

<http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>

MeSH - Medical Subject Headings

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh&term=>

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

<http://decs.bvs.br/>

Formatação proposta pela International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

List of Journal Indexed in Index Medicus

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals>

AMA Manual of Style 10th edition

<http://www.amamanualofstyle.com/>

Protocolos da *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*

http://www.icmje.org/publishing_2corrections.html

Protocolos da *Committee on Publication Ethics (COPE)*

<http://publicationethics.org/flowcharts>

A

Aberrometria, 410
 Ácaros, 422
 Acesso aos serviços de saúde, 323
 Ácido hialurônico
 administração & dosagem, 44
 efeitos adversos, 44
 Actinomyces
 isolamento & purificação, 441
 Acuidade visual, 91, 127, 184, 410, 430, 449
 Adenocarcinoma sebáceo, 365, 444
 Adenovírus humanos
 isolamento & purificação, 417
 Adesão celular, 114
 Adesivo tecidual de fibrina
 uso terapêutico, 123
 Adulto, 286, 296, 365, 441
 Agentes fotossensibilizantes, 348
 Agulhas
 efeitos adversos, 134
 Ajustamento social, 330
 Alopecia
 diagnóstico, 55
 genética, 55
 quimioterapia, 55
 Ambliopia, 267
 Amiloidose, 286, 374
 Âmnio
 transplante, 55
 Anemia falciforme, 335
 Angiofluoresceinografia, 289, 338, 371, 395
 Animais, 352
 Anofthalmia, 365
 cirurgia, 357, 425
 complicações, 357
 psicologia, 330
 Anticorpos monoclonais, 289, 338
 administração & dosagem, 214, 352
 efeitos adversos, 214
 Antígeno HLA-B27, 132
 Antígeno HLA-DR4, 132
 Antígenos de superfície da hepatite B, 17
 Antígenos HLA, 88
 Aparelho lacrimal
 cirurgia, 283
 Apnéia do sono tipo obstrutiva
 complicações, 64
 Artéria oftálmica, 326
 Artrite reumatoide
 complicações, 132
 quimioterapia, 214
 Assistência à saúde, 175
 Astigmatismo
 quimioterapia, 414

Atenção primária à saúde, 175
 Atrofia óptica, 430
 Autoanticorpos, 405

B

Baixa visão, 262
 Banco de olhos, 17
 Beta-galactosidase
 metabolismo, 430
 Biologia molecular, 136
 Biomecânica
 fisiologia, 13
 Biometria, 85
 Blefarite, 422
 Blefaroespasmos
 quimioterapia, 414
 Blefaroptose
 cirurgia, 211
 Brasil, 323

C

Campos visuais, 88
 Canadá
 epidemiologia, 21
 Carcinoma basocelular
 diagnóstico, 245
 epidemiologia, 245
 Carcinoma de células escamosas, 21
 Carcinoma in situ, 21
 Catarata, 163, 323
 classificação, 110
 congenito, 85, 136, 271
 terapia, 271
 Cefazolina
 uso terapêutico, 441
 Cegueira, 279
 etiologia, 136
 prevenção & controle, 217, 323
 Células calciformes, 248
 Células epiteliais, 114, 248
 Células-tronco, 114, 248
 Ceratite, 97, 127
 microbiologia, 28
 Ceratocone, 13, 67, 410
 diagnóstico, 184
 Ceratoconjuntivite, 417, 452
 Ceratoconjuntivite seca
 etiologia, 132
 Ceratomileuse assistida por excimer laser in situ, 102
 Ceratoplastia endotelial com remoção da membrana de Descemet, 195
 Ceratoplastia penetrante, 410
 métodos, 184

Cicatriz
 prevenção & controle, 283
 Cirurgia filtrante, 201
 Cirurgia filtrante, 400
 Clima, 377
 Coelhos, 352
 Colágeno, 67
 Conjuntiva, 377
 patologia, 21, 64
 Conjuntivite, 64
 diagnóstico, 417
 Conjuntivite alérgica, 452
 Conjuntivite viral, 417
 Controle de qualidade, 17
 Consenso, 452
 Corantes fluorescentes
 uso diagnóstico, 377
 Coriorretinite, 255
 Córnea, 67, 97, 161, 377, 410
 anatomia & histologia, 85
 cirurgia, 127
 citologia, 114
 fisiologia, 13
 fisiopatologia, 184
 patologia, 118, 286, 430
 Coroide
 irrigação sanguínea, 395
 Corpo vítreo, 258, 338
 Corpos estranhos no olho, 296
 Corticosteroides, 452
 uso terapêutico, 132
 Criança, 209, 211, 255, 271, 292
 Cristalinas
 genética, 136
 Cromossomos humanos X, 55
 Cuidados pré-operatórios, 127, 166
 Curetagem, 441
 Custos, 400
 Custos de cuidados de saúde, 400
 estatística e dados numéricos, 323

D

Dacriocistite
 diagnóstico, 441
 microbiologia, 441
 Dacriocistostomia
 métodos, 283
 Degeneração macular, 289, 338, 352, 371, 449
 Densitometria
 métodos, 110
 Descolamento retiniano, 143, 292, 335
 Desenvolvimento infantil, 262
 Diabetes mellitus, 343, 422
 complicações, 64

Diagnóstico precoce, 444
 Diálise renal, 106
 Diplopia, 130
 Dispositivos ópticos, 201
 Distonia, 414
 Distrofia hereditária da córnea, 286
 Distrofia miotônica, 161
 Distrofias hereditárias da córnea, 118
 Doadores de tecidos, 17
 Doadores vivos, 248
 Doença crônica, 326
 Doença da hemoglobina SC, 190
 Doença de Fabry
 diagnóstico, 447
 Doença enxerto-hospedeiro, 123
 Doenças da córnea, 13, 17, 64
 cirurgia, 127
 patologia, 21
 Doenças da coróide
 quimioterapia, 352
 Doenças da íris
 diagnóstico, 61
 Doenças da túnica conjuntiva
 patologia, 123
 Doenças do aparelho lacrimal
 diagnóstico, 441
 quimioterapia, 441
 Doenças do nervo óptico
 diagnóstico, 222
 Doenças orbitárias
 diagnóstico, 374
 Doenças palpebrais, 422
 cirurgia, 64
 Doenças retinianas, 190, 449
 quimioterapia, 352
 Doenças reumáticas, 405

E

Ecocardiografia Doppler em cores, 326
 Ectrópio, 64
 Edema de córnea, 195
 Edema macular
 quimioterapia, 343
 Eletrodiagnóstico, 37
 Eletrofisiologia, 37
 Eletrorretinografia, 37, 190, 352
 métodos, 222
 Enfermedades de los ojos, 163
 Ensaio clínico controlado aleatório, 417
 Eucleação ocular
 psicologia, 330
 reabilitação, 330

Epitélio corneano, 348
 Epitélio pigmentado da retina, 449
 Erros de refração, 166
 Esclera
 lesões, 134
 patologia, 53, 430
 Esclerite, 132, 405
 Esclerostomia, 201
 Esclerótica
 cirurgia, 201
 Esotropia
 cirurgia, 24, 171
 diagnóstico, 171
 Espasmo hemifacial
 quimioterapia, 414
 Estimulação luminosa, 37, 91
 Estrabismo, 24
 cirurgia, 24, 180
 etiologia, 211
 Estudo comparativo, 114, 123
 Estudos de validação, 262
 Estudos transversais, 110, 245
 Exoftalmo, 374
 Exotropia
 cirurgia, 24, 267
 Exposição ambiental, 377
 Extração de catarata, 166, 323

F

Face
 cirurgia, 44
 Fator de necrose tumoral alfa, 352
 Fatores biológicos, 33
 Fatores de risco, 7, 217, 251
 Fatores de transcrição box pareados, 209
 Fatores socioeconômicos, 33
 Feminino, 53, 58, 127, 132, 286, 374, 441, 444
 Ferimentos oculares penetrantes, 296
 Ferimentos por arma de fogo
 complicações, 58
 Fibrose, 449
 etiologia, 211
 Fístula, 58
 Fluorcarbonetos, 296
 Folículo, 422
 Fotocoagulação, 279, 343, 368
 Fotofobia
 diagnóstico, 55
 genética, 55
 quimioterapia, 55
 Fóvea central, 289

G

Gama-cristalinas
 genética, 136
 Ganciclovir
 uso terapêutico, 417
 Géis
 uso terapêutico, 417
 Gelsolina, 286
 Genes, 136
 Glândulas salivares
 transplante, 425
 Glaucoma, 106, 400
 cirurgia, 201
 cirurgia, 300
 radioterapia, 300
 Glaucoma de ângulo aberto, 88, 361, 400
 Glaucoma de angulo fechado, 61

H

Haplotipos, 88
 Hemangioma, 207
 Hemangioma capilar
 terapia, 207
 Hemoglobina falciforme, 335
 Hemorragia retiniana, 368
 Hemorragia vítrea, 143, 335
 Hepatite B
 virologia, 17
 Hepatite C, 97
 Hipertensão
 complicações, 64
 Hipotensão ocular, 161
 Hospitais públicos, 251
 Humanos, 53, 58, 127, 132, 209, 211, 283, 286, 296, 365,
 374, 417, 441, 444
 Humor acuoso, 201
 Humor aquoso, 258

I

Ictiose
 diagnóstico, 55
 genética, 55
 quimioterapia, 55
 Idade gestacional, 251
 Idoso, 53, 441, 444
 Idoso de 80 anos ou mais, 127
 Imagem por ressonância magnética, 374
 Impacto psicossocial, 330
 Implante de lente intraocular, 166
 Implante de prótese, 127
 Implantes orbitários, 330, 425

Imuno-histoquímica, 118
 Imunossuppressores, 53, 405, 452
 Índice de gravidade de doença, 414
 Infecções humanas por adenovírus, 417
 diagnóstico, 417
 Infecções oculares bacterianas
 epidemiologia, 7
 microbiologia, 7, 28
 quimioterapia, 441
 terapia, 7
 Infecções oculares fúngicas
 epidemiologia, 7
 microbiologia, 7
 terapia, 7
 Infecções oculares parasitárias, 255
 Infecções oculares virais
 microbiologia, 258
 Infestações por ácaros, 422
 Inflamação, 405
 Inibidores da angiogênese, 143, 338
 administração & dosagem, 48
 uso terapêutico, 371
 Injeções intravenosas, 352
 Injeções intravítreas, 289, 338
 Insuficiência cardíaca, 326
 Insuficiência renal crônica, 106
 Interferon alfa
 efeitos adversos, 306
 Interferon beta
 efeitos adversos, 306
 Iridociclite
 diagnóstico, 209
 Íris
 patologia, 430
 Irritantes
 toxicidade, 377

L

Lactente, 58
 Lâmina limitante posterior da córnea, 195
 cirurgia, 435
 Lasers de excimer, 102
 Limbo da córnea, 114, 248
 Linfoma, 130
 Líquido cefalorraquidiano, 58
 Luteína, 289

M

Mácula lútea, 289
 Manifestações oculares, 377
 Masculino, 209, 211, 286, 296, 365, 441, 444

Meia-idade, 132, 365, 374, 444
 Melanoma, 53
 Membrana amniótica, 114
 Metanálise, 300
 Microscopia de imunofluorescência, 348
 Mitomicina
 efeitos adversos, 134
 Modelos animais de doença, 48
 Modelos teóricos, 91
 Mucopolissacaridose
 diagnóstico, 430
 ultrassonografia, 430
 Músculos faciais
 fisiopatologia, 414
 Músculos oculomotores
 cirurgia, 24, 64, 171, 180, 211
 Mutação, 136
Mycobacterium tuberculosis, 53

N

Nariz
 anormalidades, 209
 Neoplasias da túnica conjuntiva
 epidemiologia, 21
 Neoplasias das glândulas sebáceas
 diagnóstico, 444
 Neoplasias oculares
 patologia, 21
 Neoplasias palpebrais, 365
 cirurgia, 444
 epidemiologia, 245
 Neovascularização coroidal, 371
 Neovascularização da córnea, 48
 Neovascularização de coróide, 289, 338
 Neovascularização patológica, 48
 Nervo óptico, 430
 fisiologia, 37
 Neuropatia óptica isquêmica, 61
 Niño, 163
 Núcleo do cristalino, 110

O

Obesidade
 complicações, 64
 Obtenção de tecidos e órgãos, 17
 Oclusão da veia retiniana
 induzido quimicamente, 214
 Oftalmopatias
 etiologia, 430
 Oftalmopatias hereditárias, 292

Oftalmoplegia, 374
 Olho, 306
 efeitos de radiação, 300
 Olho artificial, 330
 Opacidade da córnea, 430, 447
 Órbita
 patologia, 58
 Oxigenoterapia, 279

P

Pacientes
 psicologia, 330
 País em desarrollo, 163
 Pálpebras
 anormalidades, 209
 cirurgia, 44, 64, 283
 Partículas beta, 300
 Percepção de forma, 91
 Percepção visual, 91
 Perda de células endoteliais da córnea, 195
 Período pós-operatório, 24
 Pigmentos da retina, 289
 Poluentes do ar
 efeitos adverso, 377
 Poluição do ar, 377
 Potenciais evocados visuais, 37
 Pré-escolar, 262
 Prematuro, 33
 Preservação de órgãos, 17
 Preservação de tecidos, 17
 Presión intraocular, 201
 Pressão intraocular, 106, 161, 326, 361
 fisiologia, 102
 Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos, 171, 180, 211
 métodos, 435
 Procedimentos cirúrgicos reconstrutivos, 444
 Procedimentos cirúrgicos refrativos, 102
 Propranolol
 uso terapêutico, 207
 Protocolos clínicos, 175
 Psicofísica, 91
 Pterígio
 cirurgia, 123
 Púrpura, Schoenlein-Henoch, 368

Q

Qualidade de vida, 410
 Queimaduras químicas, 48
 Queratinas
 fisiologia, 118

Questionários, 323, 452

R

Raios ultravioleta, 348

Reação em cadeia da polimerase
métodos, 258

Reagentes para ligações cruzadas
uso terapêutico, 348

Recém-nascido, 207, 279

Recém-nascido de muito baixo peso, 251

Reconhecimento visual de modelos, 91, 222

Recuperação de função fisiológica 330

Relatos de casos, 53, 55, 58, 61, 127, 130, 132, 134, 207,
209, 211, 214, 286, 292, 296, 365, 368, 371, 374, 441, 444,
447, 449

Reoperação, 171

Resistência microbiana a drogas, 28

Resultado de tratamento, 44, 357, 425

Retina, 37, 190, 306, 335, 352
fisiopatologia, 222
irrigação sanguínea, 395

Retinoblastoma, 365

Retinóides
uso terapêutico, 55

Retinopatia da prematuridade, 217, 279
terapia, 251

Retinopatia diabética, 143

Riboflavina, 67
farmacocinética, 348

S

Satisfação do paciente, 410

Saúde Pública, 175

Seguimentos, 184, 357

Seio cavernoso, 130

Serviços de saúde, 175, 271

Sinais e sintomas, 255

Síndrome, 64

Síndrome de Behçet
diagnóstico, 395

Síndrome de imunodeficiência adquirida, 130

Síndrome de Waardenburg, 209

Síndromes de olho seco, 97

Sistema de saúde, 175

Sistema internacional de unidades, 91

Sistema nervoso central, 130

Sobranceiras
anormalidades, 209

Substância própria
cirurgia, 410

Suíno 348

Suturas, 123

T

Taxa de sobrevida, 251

Técnicas citológicas, 248

Técnicas cosméticas, 44

Técnicas de cultura de células, 114

Técnicas de diagnóstico oftalmológico, 13, 166

Terapia ultravioleta, 67

Testes de sensibilidade microbiana, 28

Testes visuais, 91

Tomografia de coerência óptica, 289, 338, 343, 371, 395

Tomografia por raios x, 58

Tonometria ocular, 102, 161

Topografia da córnea, 85, 102, 161, 410

Toxinas botulínicas tipo A
uso terapêutico, 414

Toxoplasmose congênita, 255

Trabeculectomia, 300
métodos, 201

Transplante autólogo, 184, 248

Transplante de córnea, 17, 195
métodos, 435

Transtornos da motilidade ocular, 24

Transtornos da visão, 175
diagnóstico, 222

Traumatismos do nervo óptico, 222
cirurgia, 58

Traumatismos oculares, 58

Triagem neonatal, 33

Triancinolona
uso terapêutico, 343

Tuberculoma, 53

Tuberculose ocular
diagnóstico, 53
imunologia, 53

Túnica conjuntiva
transplante, 123

U

Úlcera da córnea, 132

Ultrassonografia Doppler em cores
métodos, 361

Uveíte, 395
diagnóstico, 258
microbiologia, 258
virologia, 258

Uveíte anterior
quimioterapia, 132

V

Vasculite, 368

Vasculite retiniana, 368

Vasos retinianos, 190

Velocidade do fluxo sanguíneo, 326
fisiologia, 361

Verde de indocianina
uso diagnóstico, 395

Vias visuais
patologia, 222

Visão binocular, 171
fisiologia, 184

Visão ocular, 33

Vitrectomia, 143, 296

Vitreoretinopatia proliferativa, 292

X

Xerofthalmia, 425

A

Aberrometry, 410
 Acquired immunodeficiency syndrome, 130
 Actinomyces
 isolation & purification, 441
 Adenocarcinoma, sebaceous, 365
 Adenovirus infections, human, 417
 diagnosis, 417
 Adenoviruses, human
 isolation & purification, 417
 Adrenal cortex hormones, 452
 therapeutic use, 132
 Adult, 286, 296, 365, 441
 Aged, 53, 441, 444
 Aged, 80 and over, 127
 Air pollutants
 adverse effects, 377
 Air pollution, 377
 Alopecia
 diagnosis, 55
 drug therapy, 55
 genetics, 55
 Amblyopia, 267
 Amnion
 transplantation, 55
 Amniotic membrane, 114
 Amyloidosis, 286, 374
 Angiofluoresceinography, 371
 Angiogenesis inhibitors, 338
 Angiogenesis inhibitors
 administration & dosage, 48
 therapeutic use, 371
 Animals, 352
 Anophthalmia
 surgery, 425
 Anophthalmos, 365
 complications, 357
 psychology, 330
 surgery, 357
 Anti-angiogenic drugs, 143
 Antibodies, monoclonal, 338
 administration & dosage, 214, 352
 adverse effects, 214
 therapeutic use, 289
 Aqueous humor, 201, 258
 Arthritis, rheumatoid
 complications, 132
 Astigmatism
 drug therapy, 414
 Autoantibodies, 405

B

Behçet syndrome
 diagnosis, 395

Beta particles, 300
 Beta-galactosidase
 metabolism, 430
 Biological factors, 33
 Biomechanics
 physiology, 13
 Biometry, 85
 Blepharitis, 422
 Blepharoptosis
 surgery, 211
 Blepharospasm
 drug therapy, 414
 Blindness, 279
 etiology, 136
 prevention & control, 217, 323
 Blood flow velocity, 326
 physiology, 361
 Botulinum toxins, type A
 therapeutic use, 414
 Brazil, 323
 Burns, chemical, 48

C

Canada
 epidemiology, 21
 Carcinoma in situ, 21
 Carcinoma, basal cell
 diagnosis, 245
 epidemiology, 245
 Carcinoma, squamous cell, 21
 Case reports, 53, 58, 61, 127, 130, 132, 134, 207, 209, 211,
 214, 286, 292, 296, 365, 368, 371, 374, 441, 444, 447, 449
 Cataract, 163, 323
 classification, 110
 congenital, 85, 136, 271
 therapy, 271
 Cataract extraction, 166, 323
 Cavernous sinus, 130
 Cefazolin
 therapeutic use, 441
 Cell adhesion, 114
 Cell culture techniques, 114
 Central nervous system, 130
 Cerebrospinal fluid, 58
 Child, 163, 209, 211, 255, 271, 292
 Childhood development, 262
 Choroid
 blood supply, 395
 Choroid diseases
 drug therapy, 352
 Choroidal neovascularization, 289, 338, 371
 Chromosomes, human, X, 55
 Chronic disease, 326

Cicatrix
 prevention & control, 283
 Climate, 377
 Clinical protocols, 175
 Collagen, 67
 Comparative study, 114, 123
 Conjunctiva, 377
 pathology, 21, 64
 transplantation, 123
 Conjunctival diseases
 pathology, 123
 Conjunctival neoplasms
 epidemiology, 21
 Conjunctivitis, 64
 diagnosis, 417
 Conjunctivitis, allergic, 452
 Conjunctivitis, viral, 417
 Consensus, 452
 Cornea, 67, 97, 161, 377, 410
 anatomy & histology, 85
 cytology, 114
 pathology, 118, 286, 430
 physiology, 13
 physiopathology, 184
 surgery, 127
 Corneal diseases, 13, 17, 64
 pathology, 21
 surgery, 127
 Corneal dystrophies, hereditary, 118, 286
 Corneal edema, 195
 Corneal endothelial cell loss, 195
 Corneal neovascularization, 48
 Corneal opacity, 430, 447
 Corneal stroma
 surgery, 410
 Corneal topography, 85, 102, 161, 410
 Corneal transplantation, 17, 195
 methods, 435
 Corneal ulcer, 132
 Costs, 400
 Cross-linking reagents
 therapeutic use, 348
 Cross-sectional studies, 110, 245
 Crystallins
 genetics, 136
 Curettage, 441
 Cytological techniques, 248

D

Dacryocystitis
 diagnosis, 441
 microbiology, 441

Dacryocystorhinostomy
 methods, 283

Delivery of health care, 175

Densitometry
 methods, 110

Descemet membrane, 195
 surgery, 435

Descemet stripping endothelial keratoplasty, 195

Developing countries, 163

Diabetes mellitus, 343, 422
 complications, 64

Diabetic retinopathy, 143

Diagnostic techniques, ophthalmological, 13, 166

Diplopia, 130

Diseases models, animal, 48

Drug resistance, microbial, 28

Dry eye syndromes, 97

Dystonia, 414

E

Early diagnosis, 444

Echocardiography Doppler, color, 326

Ectropion, 64

Electrodiagnosis, 37

Electrophysiology, 37

Electroretinography, 37, 190, 352
 methods, 222

Environmental exposure, 377

Epithelial cells, 114, 248

Epithelium, corneal
 physiology, 348

Esotropia
 diagnosis, 171
 surgery, 24, 171

Evoked potentials, visual, 37

Exophthalmos, 374

Exotropia
 surgery, 24, 267

Eye, 306
 radiation effects, 300

Eye, artificial, 330

Eye banks, 17

Eye diseases, 163
 etiology, 430

Eye diseases, hereditary, 292

Eye enucleation
 psychology, 330
 rehabilitation, 330

Eye foreign bodies, 296

Eye infections, bacterial
 drug therapy, 441
 epidemiology, 7

microbiology, 7, 28
 therapy, 7

Eye infections, fungal
 epidemiology, 7
 microbiology, 7
 therapy, 7

Eye infections, parasitic, 255

Eye infections, viral
 microbiology, 258

Eye injuries, 58

Eye injuries, penetrating, 296

Eye manifestations, 377

Eye neoplasms
 pathology, 21

Eyebrows
 abnormalities, 209

Eyelid diseases, 422
 surgery, 64

Eyelid neoplasms, 365
 epidemiology, 245
 surgery, 444

Eyelids
 abnormalities, 209
 surgery, 64, 283

F

Fabry disease
 diagnosis, 447

Face, 44

Facial muscles
 physiopathology, 414

Female, 53, 58, 127, 132, 286, 374, 441, 444

Fibrin tissue adhesive
 therapeutic use, 123

Fibrosis, 449
 etiology, 211

Filler, 44

Filtering surgery, 201, 400

Fistula, 58

Flourescent dyes
 diagnostic use 377

Fluorescein angiography, 289, 338, 395

Fluorocarbons, 296

Folliculitis, 422

Follow-up studies, 184, 357

Form perception, 91

Fovea centralis, 289

G

Gamma-crystallins
 genetics, 136

Ganciclovir
 therapeutic use, 417

Gels
 therapeutic use, 417

Gelsolin, 286

Genes, 136

Gestational age, 251

Glaucoma, 106, 400
 radiation effects, 300
 radiotherapy, 300
 surgery, 201, 300

Glaucoma, angle-closure, 61

Glaucoma, open-angle, 88, 361

Goblet cells, 248

Graft vs host disease, 123

H

Haplotypes, 88

Health care costs, 400
 statistics & numerical data, 323

Health Services, 175, 271

Health services accessibility, 323

Health systems, 175

Heart failure, 326

Hemangioma, 207

Hemangioma, capillary
 therapy, 207

Hemifacial spasm
 drug therapy, 414

Hemoglobin SC disease, 190

Hemoglobin sickle, 335

Hepatitis B
 virologia, 17

Hepatitis B surface antigens, 17

Hepatitis C, 97

HLA antigens, 88

HLA-B27 antigen, 132

HLA-DR4 antigen, 132

Hospitals, public, 251

Humans, 53, 58, 127, 132, 209, 211, 283, 286, 296, 365,
 374, 417, 441, 444

Hyaluronic acid, injection, 44

Hyaluronic acid, lower eyelid, 44

Hyaluronic acid, side effects, 44

Hypertension
 complications, 64

I

Ichthyosis
 diagnosis, 55

drug therapy, 55
genetics, 55

Immunohistochemistry, 118

Immunosuppressive agents, 53, 405, 452

Indocyanine green
diagnostic use, 395

Infant, 58

Infant, newborn, 207, 279

Infant, premature, 33

Infant, very low birth weight, 251

Inflammation, 405

Injections, intravenous, 352

Interferon alpha
adverse effects, 306

Interferon beta
adverse effects, 306

International system of units, 91

Intraocular pressure, 106, 161, 201, 326, 361
physiology, 102

Intravitreal injections, 289, 338

Iridocyclitis
diagnosis, 209

Iris
pathology, 430

Iris diseases
diagnosis, 61

Irritants
toxicity, 377

K

Keratins
physiology, 118

Keratitis, 97, 127
microbiology, 28

Keratoconjunctivitis, 417, 452

Keratoconjunctivitis sicca
etiology, 132

Keratoconus, 13, 67, 410
diagnosis, 184

Keratomileusis, laser in situ, 102

Keratoplasty, penetrating, 410
methods, 184

L

Lacrimal apparatus
surgery, 283

Lacrimal apparatus diseases
diagnosis, 441
drug therapy, 441

Lasers, excimer, 102

Lens implantation, intraocular, 166

Lens nucleus, crystalline, 110

Light coagulation, 368

Limbus corneae, 114, 248

Living donors, 248

Low vision, 262

Lutein, 289

Lymphoma, 130

M

Macula lutea, 289

Macular degeneration, 289, 338, 352, 371, 449

Macular edema
drug therapy, 343

Magnetic resonance imaging, 374

Male, 209, 211, 286, 296, 365, 441, 444

Melanoma, 53

Meta-analysis, 300

Microbial sensitivity tests, 28

Microscopy, immunofluorescence, 348

Middle aged, 132, 365, 374, 444

Mite infestation, 422

Mites, 422

Mitomycin
adverse effects, 134

Models, theoretical, 91

Molecular biology, 136

Mucopolysaccharidosis
diagnosis, 430
ultrasonography, 430

Mutation, 136

Mycobacterium tuberculosis, 53

Myotonic dystrophy, 161

N

Needles
adverse effects, 134

Neonatal screening, 33

Neovascularization, pathological, 48

Nose
abnormalities, 209

O

Obesity
complications, 64

Ocular hypotension, 161

Ocular motility disorders, 24

Oculomotor muscles
surgery, 24, 64, 171, 180, 211

Ophthalmic artery, 326

Ophthalmologic surgical procedures, 171, 180, 211
methods, 435

Ophthalmoplegia, 374

Optic atrophy, 430

Optic nerve, 430
physiology, 37

Optic nerve diseases
diagnosis, 222

Optic nerve injuries, 222
surgery, 58

Optic neuropathy, ischemic, 61

Optical devices, 201

Orbit
pathology, 58

Orbit diseases
diagnosis, 374

Orbital implants, 330, 425

Organ preservation, 17

Oxygen inhalation therapy, 279

P

Paired box transcription factors, 209

Patient satisfaction, 410

Patients
psychology, 330

Pattern recognition, visual, 91, 222

Photic stimulation, 37, 91

Photocoagulation, 279, 343

Photophobia
diagnosis, 55
drug therapy, 55
genetics, 55

Photorefractive keratectomy, 102

Photosensitizing agents, 348

Polymerase chain reaction
methods, 258

Postoperative period, 24

Preoperative care, 127, 166

Preschool, 262

Primary health care, 175

Primary open-angle glaucoma, 400

Propranolol
therapeutic use, 207

Prosthesis implantation, 127

Psychophysics, 91

Psychosocial impact, 330

Pterygium
surgery, 123

Public Health, 175

Purpura, Schoenlein-Henoch, 368

Q

Quality control, 17
 Quality of life, 410
 Questionnaires, 323, 452

R

Rabbits, 352
 Randomized controlled trial, 417
 Reconstructive surgical procedures, 444
 Recovery of function 330
 Refractive errors, 166
 Refractive surgical procedures, 102
 Renal dialysis, 106
 Renal insufficiency, chronic, 106
 Reoperation, 171
 Retina, 37, 190, 306, 335, 352
 blood supply, 395
 physiopathology, 222
 Retinal detachment, 143, 292, 335
 Retinal diseases, 190, 449
 drug therapy, 352
 Retinal hemorrhage, 368
 Retinal pigment epithelium, 449
 Retinal pigments, 289
 Retinal vasculitis, 368
 Retinal vein occlusion
 chemically induced, 214
 Retinal vessels, 190
 Retinoblastoma, 365
 Retinochoroiditis, 255
 Retinoids
 therapeutic use, 55
 Retinopathy of prematurity, 217, 279
 therapy, 251
 Rheumatic diseases, 405
 Rheumatoid arthritis
 drug therapy, 214
 Riboflavin, 67
 pharmacokinetics, 348
 Risk factors, 7, 217, 251

S

Salivary glands
 transplantation, 425
 Sclera
 injuries, 134
 pathology, 53, 430
 surgery, 201
 Scleritis, 132, 405
 Sclerostomy, 201
 Sebaceous adenocarcinoma, 444
 Sebaceous gland neoplasms
 diagnosis, 444
 Severity of illness index, 414
 Sickle cell disease, 335
 Signs and symptoms, 255
 Sleep apnea, obstructive
 complications, 64
 Social adjustment, 330
 Socioeconomic factors, 33
 Stem cells, 114, 248
 Strabismus, 24
 etiology, 211
 surgery, 24, 180
 Survival rates, 251
 Sutures, 123
 Swine, 348
 Syndrome, 64

T

Tissue and organ procurement, 17
 Tissue donors, 17
 Tissue preservation, 17
 Tomography, optical coherence, 289, 338, 343, 371, 395
 Tomography, x-ray, 58
 Tonometry, ocular, 102, 161
 Toxoplasmosis, congenital, 255
 Trabeculectomy, 300
 methods, 201
 Transplantation, autologous, 184, 248
 Treatment outcome, 357, 425
 Treatment, tear trough, 44
 Triamcinolone
 therapeutic use, 343
 Tuberculoma, 53

Tuberculosis, ocular
 diagnosis, 53
 immunology, 53
 Tumor necrosis factor-alpha, 352

U

Ultrasonography, Doppler, color
 methods, 361
 Ultraviolet rays, 348
 Ultraviolet therapy, 67
 Uveitis, 395
 diagnosis, 258
 microbiology, 258
 virology, 258
 Uveitis, anterior
 drug therapy, 132

V

Validation studies, 262
 Vasculitis, 368
 Vision disorders, 175
 diagnosis, 222
 Vision tests, 91
 Vision, binocular, 171
 physiology, 184
 Vision, ocular, 33
 Visual acuity, 91, 127, 184, 410, 430, 449
 Visual fields, 88
 Visual pathways
 pathology, 222
 Visual perception, 91
 Vitrectomy, 143, 296
 Vitreoretinopathy, proliferative, 292
 Vitreous body, 258, 338
 Vitreous hemorrhage, 143, 335

X

Xerophthalmia, 425

W

Waardenburg's syndrome, 209
 Wounds, gunshot
 complications, 58

A

Abbud CMM 24
 Abdallah VOS 279
 Abucham JZ 61
 Abud MB 335,352
 Acosta AX 430
 Ajzen S 326
 Akaishi L 435
 Akaishi PMS 53,283
 Albers MBV 97
 Albuquerque MC 227
 Albuquerque RC 33
 Allemann N 361
 Almeida MGB 227
 Almeida-Freitas DB 326
 Alves LFA 21
 Alves MR 377,452
 Amaral WOG 134
 Amaro MH 368
 Ambrósio Júnior R 13
 Amendoeira MRR 227
 Amorim RHC 262
 Anteck E 286
 Antunes-Foschini RMS 24
 Arana J 449
 Araújo AL 417
 Araújo MEXS 102
 Arruda GV 300
 Ávila MP 37,335,352,410
 Azevedo MJ 343

B

Barbosa CP 106,214
 Barreira Júnior AK 130,292
 Barreiro TRMP 248
 Barros JN 248
 Belfort Júnior R 248,258,286,417,457
 Beltrán F 452
 Bergés O 361
 Betinjane AJ 85

Bettega RBP 58
 Bicas HEA 24
 Bison SHDVF 441
 Bochnia CR 132
 Bottós KM 348,417
 Brandt CT 184
 Brum GS 24
 Bude LR 48
 Burnier JV 21
 Burnier Júnior MN 21,118,286

C

Cade F 5
 Caldeira AP 255
 Camarota IS 371
 Campos M 67
 Canziani ME 106
 Cardoso TC 33
 Cariello AJ 44,64,110,414,422,444
 Carneiro LB 352
 Carvalho LAV 91
 Carvalho RTC 7
 Carvalho SFG 255
 Castaldelli RMOB 88
 Castro E 166
 Castro RS 7
 Cavalcanti FRR 33
 Cavalcanti TC 48
 Cazorla FP 441
 Cella WP 37
 Chahud F 53
 Chamon W 91,241,243,319,321,348,393
 Chaoubah A 400
 Coêlho REA 33
 Commodaro AG 258
 Cordeiro SS 262
 Corrêa TPR 395
 Corrêa ZMS 118
 Costa EF 110
 Costa MC 251

Costa VP 300
 Coutinho AB 118
 Couto Júnior A 209
 Covre JL 114
 Cristovam PC 114
 Cunha FJM 184

D

Dadgostar H 289
 Daguano CR 132
 Damasceno RW 44,441
 Dantas AM 37
 Dantas PEC 97,123,229
 David RC 190
 Deghaide NHS 88
 Dellapi Júnior R 323
 Denapoli PMA 338
 Diniz B 214
 Dohlman C 5
 Doi LM 161
 Donadi EA 88
 Dourado L 352
 Draibe SA 106
 Dreyfuss JL 348

E

Eckert GU 217,251
 Eizenbaum F 171
 Endo RM 97
 Eskenazi DT 21
 Espíndola RF 323

F

Faria e Arantes TE 395,447
 Felberg S 97,123
 Feldman R 53
 Fendi LI 300
 Fernandes AUR 330
 Fernandes BF 21

Fernandes TAP	134
Fernandes Filho DJ	430
Ferreira RC	207
Fontes BM	13,166
Fortes Filho JB	217,251
Fragoso YD	306
Franco AMBV	267
França IS	425
França VP	425
Freitas CA	335
Freitas D	118,157,405,417,452
Freitas EC	352
Freitas LGA	335
Freitas W	414
Fruet J	357
Furtado JMF	175

G

Gabriel LAR	405
Gagliardo HGRG	33
Garcez RC	435
Garcia C	258
Garcia Filho CAA	161
Geha NMA	422
Gehlen M	132
Gil AL	343
Góes MA	106
Goldbach L	102
Goldchmit M	171,211,267
Gomes JAP	114,157,195,248,452
Gomes RLR	97
Gonçalves ACP	374
Goulart DR	330
Grandinetti AA	449
Grant LW	289
Grisolia ABD	195
Guedes RAP	400
Guedes VMP	400
Guzzo G	452

H

Haapalainen EF	114
Han SW	338
Hirai FE	17
Höfling-Lima AL	110,127,422,444
Hokazono K	222,296
Höpker LM	55
Hossaka SK	414

I

Iared W	326
Ibrahim FM	7
Ibrahim MM	7
Isaac DLC	335,352
Iskorostenski NTV	449

J

Jacondino GS	306
Jorge FC	175
Jorge R	143

K

Kandelman S	452
Kara-Júnior N	323
Kronbauer AL	91

L

Lavezzo MM	292,296
Lavinsky J	343
Leite C	271
Leite MT	83
Lewis H	289
Lima ACVMS	33
Lima AV	37
Lima EVS	335
Lima VC	395
Lira W	184
Lopes MF	28

Lottenberg CL	258
Loureiro RR	114
Lowen MS	444
Lozada OB	452
Lozano M	452
Luna EJA	228
Lupion FG	48

M

Maestrini AA	134
Maestrini HA	134
Magalhães FP	110
Magalhães LC	262
Maldonado-Bas A	201
Maldonado-Junyent A	201
Malta RFS	61
Mano JB	283
Marcio F	441
Maricato JT	338
Marques ACM	171
Marques JC	97
Marques MEA	365
Martins WP	7
Mascaro VLDM	102
Mastromauro R	306
Matoso HDMS	134
Matsuda M	377
Medeiros FA	83
Medina NH	228
Medrado J	425
Meira-Freitas D	326
Mello GHR	48
Melo Júnior LAS	161,241,243,326
Mendes MH	85
Messias A	143
Miyamoto C	64
Modelo RP	405
Monteiro MLR	61,130,222,374,377
Moraes Júnior HV	190
Moreira ATR	55

Moreira H	48
Moreno PAM	64
Moritz RBC	374
Mörschbacher R	207,228
Motta CT	368
Motta MMS	368
Moura FC	130
Muccioli C	258,395,447
Muniz CHG	343

N

Nader HB	348
Narikawa S	245,357,365
Nascimento HM	127
Násser LS	255
Natsuaki KL	357
Nishiwaki-Dantas MC	123
Nogueira Filho PA	195
Nosé W	13
Novaes P	377

O

Odashiro AN	118
Oliveira FM	48
Oliveira L	5
Oliveira LA	127
Oliveira LB	279
Oliveira LM	55,330
Osaki MH	44,64,414
Osaki TH	414
Oyamada MK	222

P

Padovani CR	245,357
Paggiaro MSS	306
Paranhos JFS	410
Paranhos Júnior A	106,326,410
Paula JS	175,300
Pazos HSB	195

Pazos PFMRB	195
Penha F	106
Pereira CI	414
Pereira FJ	58
Pereira IC	283
Pereira JAB	371
Pereira NC	28
Pinheiro MV	102
Pinho JRR	258
Pinto JRF	171
Pinto RMC	279
Polido JGF	102
Portella E	449
Portes AV	267
Prata TS	161
Prata Júnior JA	361
Procianoy RS	217,251

Q

Queiroz E	330
Quiroga-Reyes CR	163

R

Ramos MHMC	361
Rangel P	209
Rassi AR	352
Regatieri CV	214
Reis ASC	61
Renesto AC	67
Ribeiro ALP	258
Ribeiro CG	55
Ribeiro JAS	143
Ricardo JRS	114
Rigueiro MP	352
Rizzo LV	258
Rocha EM	7,157,175,391,392
Rocha GAN	28
Rodrigues EB	110,214
Rodrigues MLV	88,175
Rodrigues MPM	190

Roisman L	64
Roller AB	368
Rossi LDF	262
Rubin MR	123

S

Sakata L	85
Sakata LM	83
Saliba GR	262
Sallum JMF	338
Santana A	136
Sant'Anna AEBP	444
Santacruz C	452
Santo LCE	64
Santos FF	258
Santos JD	435
Santos JS	175
Santos LL	175
Santos MS	248,452
Santos PGB	251
Sarraff EP	414
Sartori JF	414
Sartori M	67
Sato EH	17
Schellini SA	245,357,365
Schor P	91,348,410
Scott IU	175
Serrcarbassa PD	102
Shiratori CN	17
Silva ABE	195
Silva ALF	102
Silva PCV	209
Silva RF	28
Silva TGC	102
Sitnik R	258
Soares AMA	262
Soares EJC	425
Soares JAS	255
Solari HP	286
Sousa AKS	161

Sousa JM	405
Sousa LB	28, 452
Souto AC	338
Souza AV	258
Souza NCM	33
Souza-Dias CM	171, 180, 211, 267, 382
Souza Filho JP	118
Stefanini FR	106
Sullivan DA	157
Suzuki R	61

T

Takahashi WY	292, 296
Tannure WT	335
Tartarella MB	217
Tavares MF	267
Tavares RS	335
Tomasetto GG	343
Tomé VAV	279
Torricelli A	61
Torricelli AAM	377

Trevisani VFM	405
Tzelikis PFM	435

U

Uesugui CF	211
------------------	-----

V

Valiatti FB	251
Vanini R	7
Vasconcelos GC	262
Velarde GC	13
Velasco e Cruz AA	53, 58, 283
Ventura AACM	289
Ventura MP	286
Viana GAP	44
Vianna LMM	444
Vieira JF	279
Vieira LA	405
Villas-Bôas FS	430
Vital Filho J	441

W

Wainsztein R	452
Waiswol M	136
Wasilewski D	48
Wilson HM	306
Wiwanitkit V	147
Wolff FRL	207

Y

Yabiku MM	414, 417
Yabiku ST	417
Yamashita LSFF	422
Yonamine FY	447
Yu MCZ	422

Z

Zaccarelli Filho CA	452
Zacharias LC	292, 296
Zenha F	88
Zimmermann-Paiz MA	163
Zin A	271
Zoroquiain P	21



gráfica e editora

Editada por

IPSIS GRÁFICA E EDITORA S.A.

Rua Vereador José Nanci, 151 - Parque Jaçatuba
CEP 09290-415 - Santo André - SP
Fone: (0xx11) 2172-0511 - Fax (0xx11) 2273-1557

Diretor-Presidente: Fernando Steven Ullmann;
Diretora Comercial: Helen Suzana Perlmann; **Diretora de Arte:** Elza Rudolf;
Editoração Eletrônica, CTP e Impressão: Ipsis Gráfica e Editora S.A.
Periodicidade: Bimestral; **Tiragem:** 7.900 exemplares



Publicidade
CONSELHO BRASILEIRO DE
OFTALMOLOGIA

R. Casa do Ator, 1.117 - 2º andar - Vila Olímpia -
São Paulo - SP - CEP 04546-004

Contato: Fabrício Lacerda
Fone: (5511) 3266-4000 - **Fax:** (5511) 3171-0953
E-mail: assessoria@cbo.com.br

AcrySof® IQ ReSTOR®, agora com o poder da TÓRICA.

O verdadeiro desempenho
em todas as distâncias
para seus pacientes
com astigmatismo

A combinação de tecnologias
comprovadas na plataforma
mais utilizada em todo o mundo:

- Tecnologia da LIO ReSTOR®
- Tecnologia tórica
- Óptica asférica da AcrySof® IQ
- Material AcrySof®

LIO AcrySof® IQ ReSTOR® Toric Reg. ANVISA nº 80147540138
© 2011 Novartis. Nov/2011

ACRY *Sof* IQ
ReSTOR®
LIO MULTIFOCAL TÓRICA



Alcon®

www.AcrySofReSTOR.com.br



**EXPERIMENTE A VIDA
POR COMPLETO.**

POLARIZE-SE

Pesquisas destacam que 97% das pessoas¹ se queixam do excesso de luminosidade, do ofuscamento e dos reflexos na estrada ou sobre objetos; e também que a grande maioria dos usuários de óculos desconhecem que podem ter um par de solares com grau.

Xperio é a marca de lentes polarizadas que traz toda a inovação e credibilidade do grupo Essilor e que atende a rigorosos padrões de desempenho e qualidade.

A lente polarizada Xperio proporciona total **conforto visual** ao **eliminar o ofuscamento** pela luz refletida em superfícies como carro, água ou estrada. O filtro polarizante deixa a **visão nítida** e livre de interferências, melhorando em 75% a sensibilidade ao contraste, conforme estudo clínico². O usuário tem melhor **percepção das cores** do ambiente, além da **proteção dos olhos** contra os raios solares.

(1) Sunglasses Omnibus Survey, 2008 Essilor of America & Lunt Associates

(2) Pesquisa com 20 usuários comparando performance visual com lentes polarizadas e não-polarizadas em situação de ofuscamento, mensurando Sensibilidade ao Contraste – Essilor International Saint-Maur R&D.

Ampla gama de disponibilidade em lentes visão simples e multifocais. Recomendado com anti-reflexo Crizal na face interna.

XPERIO.

A melhor experiência em lentes solares, no seu grau.

- ✓ Conforto visual
- ✓ Elimina o ofuscamento
- ✓ Nitidez de visão
- ✓ Real percepção das cores
- ✓ 100% de proteção UV



Visioffice. Uma fantástica experiência para os usuários.

Xperio®

NO SEU GRAU

A melhor experiência em lentes solares

SAC 0800 727 2007 | www.xperio.com.br