

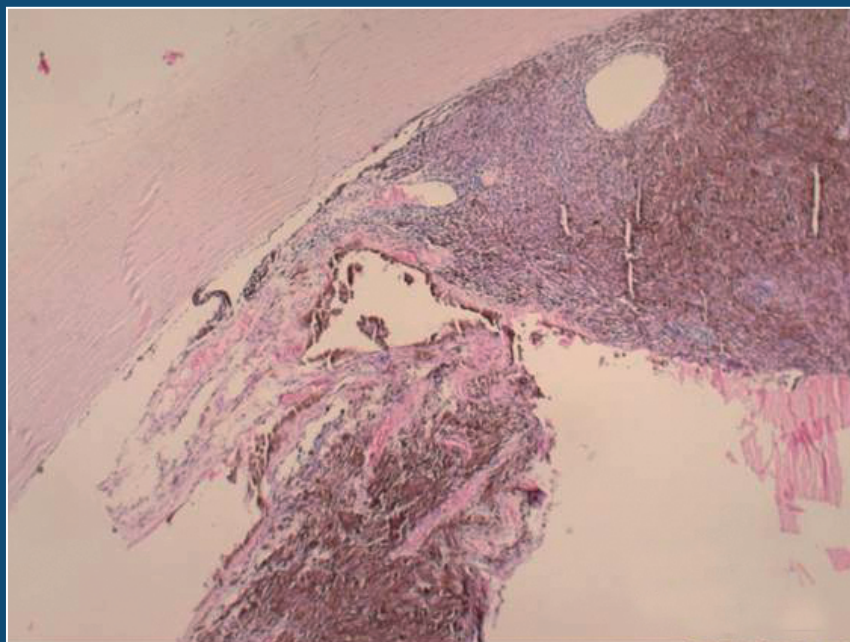
# Revista Brasileira de Oftalmologia

Publicação bimestral

Vol. 78 - nº 6 - Novembro-Dezembro 2019

Desde 1942

Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Oftalmologia  
Indexado nas bases de dados Scielo, Scopus e Lilacs



- ▶ Treatment of refractory amblyopia with levodopa associated with full-time occlusion in the dominant eye
- ▶ Aspectos clínicos e tratamento de pacientes com tuberculose ocular presumida em centro de referência de São Paulo, Brasil
- ▶ Ciliary body malignant melanoma: A dilemma on staging
- ▶ Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know?

# Revista Brasileira de Oftalmologia

ISSN 0034-7280

(Versão impressa)

ISSN 1982-8551

(Versão eletrônica)

PUBLICAÇÃO OFICIAL:  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA



Indexada nas bases de dados:



Disponível eletronicamente:



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

Publicação bimestral

Rev Bras Oftalmol, v. 78, n. 6, p. 349-428, Nov./Dez. 2019

## Editor Chefe

Arlindo José Freire Portes (RJ)

## Co-editores

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

## Corpo Editorial Internacional

Christopher Rapuano – Philadelphia – EUA  
Esmeralda Costa – Coimbra – Portugal  
Felipe A. A. Medeiros – Califórnia – EUA  
Francisco Rodriguez Alvira – Bogotá – Colômbia  
Helena Felipe – Lisboa – Portugal  
Jean Jacques De Laey – Ghent – Bélgica  
Jean-Philippe Nordmann – Paris – França  
Jesús Merayo-Llotes – Oviedo – Espanha  
Kevin M. Miller – Califórnia – EUA  
Keweh Mansouri – Paris – França  
Lihteh Wu – San José – Costa Rica  
Liliana Werner – Utah – EUA  
Paulo Torres – Lisboa – Portugal

## Corpo Editorial Nacional

Abelardo de Souza Couto – Rio de Janeiro – RJ  
Abraão da Rocha Lucena – Fortaleza – CE  
Alexandre Antonio Marques Rosa – Paraíba – PA  
Alexandre Augusto Cabral de Mello Ventura – Recife – PE  
Alexandre H. Príncipe de Oliveira – Salvador – BA  
Alexandre Seminoti Marcon – Porto Alegre – RS  
Ana Carolina Cabreira Vieira – Rio de Janeiro – RJ  
Ana Luisa Hoffing de Lima – São Paulo – SP  
André Correa de Oliveira Romano – Americana – SP  
André Curi – Rio de Janeiro – RJ  
André Luis Freire Portes – Rio de Janeiro – RJ  
André Marcio Vieira Messias – Ribeirão Preto – SP  
André Araujo Zin – Rio de Janeiro – RJ  
Andrea Kara José Senra – São Paulo – SP  
Antonio Marcelo Barbante Casella – Londrina – PR  
Armando Stefano Crema – Rio de Janeiro – RJ  
Beatriz de Abreu Fiuza Gomes – Rio de Janeiro – RJ  
Bruna Vieira Ventura – Recife – PE  
Bruno Diniz – Goiânia – GO  
Bruno Machado Fontes – Rio de Janeiro – RJ

Carlos Augusto Moreira Jr. – Curitiba – PR  
Carlos Eduardo Leite Arieta – São Paulo – SP  
Carlos Ramos de Souza Dias – São Paulo – SP  
Celso Marcelo da Cunha – Cuiabá – MT  
Claudio do Carmo Chaves – Manaus – AM  
Cristiano Caixeta Umbelino – São Paulo – SP  
Daniel Lavinsky – Porto Alegre – RS  
David Leonardo Cruvinel Isaac – Goiânia – GO  
Edmundo Frota De Almeida Sobrinho – Belém – PA  
Eduardo Buchele Rodrigues – Florianópolis – SC  
Eduardo Cunha de Souza – São Paulo – SP  
Eduardo Damasceno – Rio de Janeiro – RJ  
Eduardo Ferrari Marback – Salvador – BA  
Eliezer Benchimol – Rio de Janeiro – RJ  
Enzo Augusto Medeiros Fulco – Jundiá – SP  
Eugenio Santana de Figueiredo – Juazeiro do Norte – CE  
Fernando Caçango Trindade – Belo Horizonte – MG  
Fernando Marcondes Penha – Florianópolis – SC  
Fernando Orfice – Belo Horizonte – MG  
Fernando Roberto Zanetti – Vitória – ES  
Francisco de Assis Cordeiro Barbosa – Recife – PE  
Frederico Valadares de Souza Pena – Rio de Janeiro – RJ  
Frederico Guerra – Niterói – RJ  
Giovanni N.U.I. Colombini – Rio de Janeiro – RJ  
Guilherme Herzog Neto – Rio de Janeiro – RJ  
Hamilton Moreira – Curitiba – PR  
Harley Bicas – Ribeirão Preto – SP  
Haroldo Vieira de Moraes Jr. – Rio de Janeiro – RJ  
Hélio Bessa – Rio de Janeiro – RJ  
Helena Parente Solari – Niterói – RJ  
Heloisa Helena Abil Russ – Curitiba – PR  
Henderson Celestino de Almeida – Belo Horizonte – MG  
Hilton Arcoverde G. de Medeiros – Brasília – DF  
Homerio Gusmao de Almeida – Belo Horizonte – MG  
Ian Curi Bonotto de Oliveira Costa – Niterói – RJ  
Italo Mundialino Marcon – Porto Alegre – RS  
Iuuki Takasaka – Santa Isabel – SP  
Ivan Maynard Tavares – São Paulo – SP  
Jaco Lavinsky – Porto Alegre – RS  
Jair Giampini Junior – Cuiabá – MT  
Jeffersons Augusto Santana Ribeiro – Ribeirão Preto – SP  
João Borges Fortes Filho – Porto Alegre – RS  
João Marcelo de Almeida G. Lyra – Maceió – AL  
João Orlando Ribeiro Gonçalves – Teresina – PI  
Jorge Carlos Pessoa Rocha – Salvador – BA  
Jorge Alberto de Oliveira – Rio de Janeiro – RJ  
José Beniz Neto – Goiânia – GO  
Juliana Almodin Colalillo – Maringá – PR  
Laurentino Biccias Neto – Vitória – ES  
Leonardo Akashi – Brasília – DF  
Leonardo Proveti Cunha – SP  
Liana Maria V. de O. Ventura – Recife – PE  
Marcelo Netto – São Paulo – SP  
Marcelo Palis Ventura – Niterói – RJ  
Marcio Bittar Nehemy – Belo Horizonte – MG  
Marco Antonio Bonini Filho – Campo Grande – MS

Marco Antonio Guarino Tanure – Belo Horizonte – MG  
Marco Antonio Rey de Faria – Natal – RN  
Marcos Pereira de Ávila – Goiânia – GO  
Márcia de Lourdes Veronese Rodrigues – Ribeirão Preto – SP  
Márcia Rosa Bet de Moraes Silva – Botucatu – SP  
Márcia Vitória Moura Brasil – Rio de Janeiro – RJ  
Mário Genilhu Bomfim Pereira – Rio de Janeiro – RJ  
Mário Luiz Ribeiro Monteiro – São Paulo – SP  
Mário Martins dos Santos Motta – Rio de Janeiro – RJ  
Marlon Moraes Ibrahim – Franca – SP  
Maurício Abujamra Nascimento – Campinas – SP  
Maurício Bastos Pereira – Rio de Janeiro – RJ  
Maurício Dela Paolera – São Paulo – SP  
Miguel Ângelo Padilha Velasco – Rio de Janeiro – RJ  
Miguel Hage Amaro – Belém – PA  
Milton Ruiz Alves – São Paulo – SP  
Moyses Eduardo Zadjdenweber – Rio de Janeiro – RJ  
Nelson Alexandre Sabrosa – Rio de Janeiro – RJ  
Newton Kara José Jr. – São Paulo – SP  
Núbia Vanessa dos Anjos Lima Henrique de Faria – Brasília – DF  
Oswaldo Moura Brasil – Rio de Janeiro – RJ  
Otacilio de Oliveira Maia Júnior – Salvador – BA  
Patrick Frensel de Moraes Tzelikis – Brasília – DF  
Paulo Augusto de Arruda Mello Filho – São Paulo – SP  
Paulo Augusto de Arruda Mello – São Paulo – SP  
Pedro Carlos Carricondo – São Paulo – SP  
Pedro Duraes Serracarbassa – São Paulo – SP  
Raul N. G. Vianna – Niterói – RJ  
Renata Rezende – Rio de Janeiro – RJ  
Renato Ambrosio Jr. – Rio de Janeiro – RJ  
Ricardo Augusto Paletta Guedes – Juiz de Fora – MG  
Richard Yudi Hida – São Paulo – SP  
Riuitiro Yamane – Niterói – RJ  
Roberto Lorens Marback – Salvador – BA  
Roberto Pinto Coelho – Ribeirão Preto – SP  
Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira – Recife – PE  
Rogerio Alves Costa – Araraquara – SP  
Rogerio de Almeida Torres – Curitiba – PR  
Rubens Belfort Neto – São Paulo – SP  
Rubens Camargo Siqueira – São José do Rio Preto – SP  
Sebastião Cronemberger So. – Belo Horizonte – MG  
Sérgio Kwitko – Porto Alegre – RS  
Silvana Artioli Schellini – Botucatu – SP  
Suzana Matayoshi – São Paulo – SP  
Tânia Mara Cunha Schaefer – Curitiba – PR  
Tiago Bisol – Rio de Janeiro – RJ  
Vitor Cerqueira – Rio de Janeiro – RJ  
Yoshifumi Yamane – Rio de Janeiro – RJ

## Redação:

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

## Edição Bimestral

Secretaria: Marcelo Diniz

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

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

Normalização:  
Edna Terezinha Rother

Assinatura Anual:  
R\$420,00 ou US\$280,00

Impressão:  
Gráfica Colorset

Associada a  
ABEC - Associação Brasileira  
de Editores Científicos



# Revista Brasileira de Oftalmologia

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

## Diretoria da SBO 2019-2020

### Presidente:

Edna Emilia Gomes da Motta Almodin (PR)

### Presidentes Regionais:

**Sul:** Sergio Kwitiko (RS)

**Sudeste:** Eduardo Martines (SP)

**Nordeste:** Mario Ursulino Machado Carvalho (SE)

**Centro Oeste:** Maria Regina Vieira Angelo Marques (MT)

**Norte:** Cláudio do Carmo Chaves (AM)

### Secretário Geral:

Helder Alves da Costa Filho (RJ)

### 1º Secretário:

Oswaldo Ferreira Moura Brasil (RJ)

### 2º Secretário:

Juliana Almodin Colalilo (PR)

### Tesoureiro:

Arlindo José Freire Portes (RJ)

### Diretor de Cursos:

André Luís Freire Portes (RJ)

### Diretor de Publicações:

Newton Kara José Junior (SP)

### Diretor de Biblioteca:

Renata Attanasio de Resende Bisol (RJ)

### Conselho Consultivo:

Leonardo Akaishi (DF)

### Bruno Machado Fontes (RJ)

José Beniz Neto (GO)

### Conselho Fiscal:

#### Efetivos:

Paulo Gilberto Jorge Fadel (PR)

Durval Moraes de Carvalho Jr. (DF)

Victor Cvintal (SP)

#### Suplentes:

Tânia Mara Cunha Schaefer (PR)

Paulo Ferrara de Almeida Cunha (MG)

Lizabel Vieira Barbosa Gamperli (MS)

## SOCIEDADES FILIADAS À SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

### Associação Brasileira de Banco de Olhos e Transplante de Córnea

Presidente: Ari de Souza Pena

### Associação Brasileira de Catarata e Cirurgia Refrativa

Presidente: Walton Nosé

### Associação Catarinense de Oftalmologia

Presidente: João Arthur Etz Jr.

### Associação Maranhense de Oftalmologia

Presidente: Stephan Neves Noleto

### Associação Matogrossense de Oftalmologia

Presidente: Renato J. Bett Correia

### Associação Pan-Americana de Banco de Olhos

Presidente: Alvio Isao Shiguematsu

### Associação Paranaense de Oftalmologia

Presidente: Arthur Rubens Cunha Schaefer

### Associação Rondoniense de Oftalmologia

Presidente: Rodrigo Pascoal Azevedo

### Associação Sul Matogrossense de Oftalmologia

Presidente: Luiz Alexandre Lani

### Sociedade Alagoana de Oftalmologia

Presidente: Isaac Ramos

### Sociedade Brasileira de Administração em Oftalmologia

Presidente: Gustavo Victor Baptista de Paula

### Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica Ocular

Presidente: Roberto Murillo Limongi

### Sociedade Brasileira de Ecografia em Oftalmologia

Presidente: Norma Allemann

### Sociedade Brasileira de Glaucoma

Presidente: Wilma Lelis Barboza

### Sociedade Capixaba de Oftalmologia

Presidente: Nilo Filipe Filho

### Sociedade Cearense de Oftalmologia

Presidente: George Emilio Sobreira Carneiro

### Sociedade Goiana de Oftalmologia

Presidente: Fernando Heitor de Paula

### Sociedade Norte-Nordeste de Oftalmologia

Presidente: David da Rocha Lucena

### Sociedade de Oftalmologia do Amazonas

Presidente: Leonardo Bivar

### Sociedade de Oftalmologia da Bahia

Presidente: Amilton de Almeida Sampaio Júnior

### Sociedade de Oftalmologia do Nordeste Mineiro

Presidente: Mauro César Gobira Guimarães

### Sociedade de Oftalmologia de Pernambuco

Presidente: Bernardo Cavalcanti

### Sociedade de Oftalmologia do Rio Grande do Norte

Presidente: Nelson Roberto Salustino Galvão

### Sociedade de Oftalmologia do Rio Grande do Sul

Presidente: Terla Nunes de Castro

### Sociedade de Oftalmologia do Sul de Minas

Presidente: Mansur Elias Ticy Junior

### Sociedade Paraense de Oftalmologia

Presidente: Carlos Henrique Vasconcelos de Lima

### Sociedade Paraibana de Oftalmologia

Presidente: Jana Luiza Toscano Dias Mendes de Oliveira

### Sociedade Piauiense de Oftalmologia

Presidente: Almira Noronha

### Sociedade Sergipana de Oftalmologia

Presidente: Gustavo Barreto de Melo

# Revista Brasileira de Oftalmologia

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

## Diretoria da SBO 2019-2020

### Presidente:

Edna Emilia Gomes da Motta Almodin (PR)

### Presidentes Regionais:

**Sul:** Sergio Kwitiko (RS)

**Sudeste:** Eduardo Martines (SP)

**Nordeste:** Mario Ursulino Machado Carvalho (SE)

**Centro Oeste:** Maria Regina Vieira Angelo Marques (MT)

**Norte:** Cláudio do Carmo Chaves (AM)

### Secretário Geral:

Helder Alves da Costa Filho (RJ)

### 1º Secretário:

Oswaldo Ferreira Moura Brasil (RJ)

### 2º Secretário:

Juliana Almodin Colalilo (PR)

### Tesoureiro:

Arlindo José Freire Portes (RJ)

### Diretor de Cursos:

André Luís Freire Portes (RJ)

### Diretor de Publicações:

Newton Kara José Junior (SP)

### Diretor de Biblioteca:

Renata Attanasio de Resende Bisol (RJ)

### Conselho Consultivo:

Leonardo Akaishi (DF)

### Bruno Machado Fontes (RJ)

José Beniz Neto (GO)

### Conselho Fiscal:

#### Efetivos:

Paulo Gilberto Jorge Fadel (PR)

Durval Moraes de Carvalho Jr. (DF)

Victor Cvintal (SP)

#### Suplentes:

Tânia Mara Cunha Schaefer (PR)

Paulo Ferrara de Almeida Cunha (MG)

Lizabel Vieira Barbosa Gamperli (MS)

## SOCIEDADES FILIADAS À SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

### Associação Brasileira de Banco de Olhos e Transplante de Córnea

Presidente: Ari de Souza Pena

### Associação Brasileira de Catarata e Cirurgia Refrativa

Presidente: Walton Nosé

### Associação Maranhense de Oftalmologia

Presidente: Stephan Neves Noleto

### Associação Matogrossense de Oftalmologia

Presidente: Renato J. Bett Correia

### Associação Pan-Americana de Banco de Olhos

Presidente: Alvio Isao Shiguematsu

### Associação Paranaense de Oftalmologia

Presidente: Marcello Fonseca

### Associação Rondoniense de Oftalmologia

Presidente: Rodrigo Pascoal Azevedo

### Associação Sul Matogrossense de Oftalmologia

Presidente: Luiz Alexandre Lani

### Sociedade Alagoana de Oftalmologia

Presidente: Carlos Anchieta

### Sociedade Brasileira de Administração em Oftalmologia

Presidente: Paulo Gilberto Jorge Fadel

### Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica Ocular

Presidente: Murilo Alves Rodrigues

### Sociedade Brasileira de Ecografia em Oftalmologia

Presidente: Norma Allemann

### Sociedade Brasileira de Glaucoma

Presidente: Wilma Lelis Barboza

### Sociedade Capixaba de Oftalmologia

Presidente: Fernando Baldessin Marim

### Sociedade Catarinense de Oftalmologia

Presidente: Ayrton Roberto Bravo Ramos

### Sociedade Cearense de Oftalmologia

Presidente: George Emilio Sobreira Carneiro

### Sociedade Goiana de Oftalmologia

Presidente: Fernando Heitor de Paula

### Sociedade Norte-Nordeste de Oftalmologia

Presidente: David da Rocha Lucena

### Sociedade de Oftalmologia do Amazonas

Presidente: Leonardo Bivar

### Sociedade de Oftalmologia da Bahia

Presidente: Amilton de Almeida Sampaio Júnior

### Sociedade de Oftalmologia do Nordeste Mineiro

Presidente: Mauro César Gobira Guimarães

### Sociedade de Oftalmologia de Pernambuco

Presidente: Marcelo Maia Valença

### Sociedade de Oftalmologia do Rio Grande do Norte

Presidente: Nelson Roberto Salustino Galvão

### Sociedade de Oftalmologia do Rio Grande do Sul

Presidente: Isabel Habeyche Cardoso

### Sociedade de Oftalmologia do Sul de Minas

Presidente: Mansur Elias Ticly Junior

### Sociedade Paraense de Oftalmologia

Presidente: Carlos Henrique Vasconcelos de Lima

### Sociedade Paraibana de Oftalmologia

Presidente: Gustavo Dalia

### Sociedade Piauiense de Oftalmologia

Presidente: Almira Noronha

### Sociedade Sergipana de Oftalmologia

Presidente: Gustavo Barreto de Melo

# Revista Brasileira de Oftalmologia

ISSN 0034-7280

(Versão impressa)

ISSN 1982-8551

(Versão eletrônica)

Fundada em 01 de junho de 1942  
CODEN: RBOFA9

PUBLICAÇÃO OFICIAL:  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

Indexada nas bases de dados:



SciELO  
Scientific Electronic  
Library OnLine



SCOPUS



LILACS  
Literatura Latino-americana  
em Ciências da Saúde

Disponível eletronicamente:



www.sboportal.org.br



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

Publicação bimestral

Rev Bras Oftalmol, v. 78, n. 6, p. 349-428, Nov./Dez. 2019

## Sumário - Contents

### *Editorial*

---

- 350 **Do not allow protocols to obliterate your art of treating**  
*O Não deixe que os protocolos apaguem a sua arte de tratar*  
Eduardo Morizot, Fernando Gomez

### *Artigos Originais*

---

- 355 **Monitorização de células-tronco mesenquimais injetadas via retrobulbar próximas ao nervo óptico lesados de coelhos**  
*Monitoring of stem cells from adipose tissue injected via retrobulbar next to previously injured optic nerve of rabbits*  
Marisa Braga Potério Santucci, Paulo Kharmandayan, Thiago Borsoi Ribeiro, Keila Miriam Monteiro de Carvalho, Ângela Cristina Malheiros Luzo.
- 364 **Profile and variability of intraocular pressure after the EX-PRESS device implant**  
*Perfil e variabilidade da pressão intraocular após implante do dispositivo EX-PRESS*  
Rodrigo Egidio da Silva, Juliana de Lima Jácomo, Lara Ribeiro Vilela, Antônio Wilson Soares de Oliveira, Francisco Wellington Rodrigues
- 370 **Estudo epidemiológico das queratites infecciosas internadas num centro hospitalar terciário - revisão de 5 anos**  
*Epidemiological study of infectious keratitis in inpatients of a tertiary hospital center – revision of 5 years*  
Ana Marta, Nisa Silva, Inês Carneiro, Miguel Mesquita Neves, Miguel Gomes, Luís Oliveira

- 375 Ethical aspects in the use of electronic medical records: analyzing who matters the most**  
*Aspectos éticos no uso de registros médicos eletrônicos: analisando o que mais importa*  
 Gabriela Maia Chade, Elizabeth Maria Maia, Thiago José Muniz Machado Mazzeo, Natasha Ferreira Santos da Cruz, Mauricio Maia
- 380 Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói – RJ**  
*Prevalence of predisposing factors of low visual acuity in a youth population of the Geraldo Reis University College in Niterói – RJ*  
 Beatriz Moura de Lucena, Larissa de Amorim Machado, Pedro Mateus da Silva Barreto, Pedro Monnerat Tavares, Aline Maria Horta Rodrigues, Helena Parente Solari, Eduardo de França Damasceno, Luiz Cláudio Santos de Souza Lima
- 384 Aspectos clínicos e tratamento de pacientes com tuberculose ocular presumida em centro de referência de São Paulo, Brasil. Estudo retrospectivo**  
*Clinical description and treatment of patients with presumed ocular tuberculosis in São Paulo, Brazil. Retrospective study*  
 Karine Koller, Lucas Holderegger Ricci, José Angelo Lauletta Lindoso, Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso, Cristina Muccioli
- 389 Treatment of refractory amblyopia with levodopa associated with full-time occlusion in the dominant eye**  
*Tratamento da ambliopia refratária com o uso de levodopa associada à oclusão total do olho dominante*  
 Mariana Zaira Moraes Lima Ribeiro, Ana Regina Vieira Peixoto e Lucena, Barbara de Araujo Lima Dutra, Joao Crispim, Simone Benvindo Travassos
- 394 Effects of two different contact lenses on ocular physiological parameters and tear function tests**  
*Efeitos de duas lentes de contacto diferentes nos parâmetros fisiológicos oculares e nos testes de função lacrimal*  
 Adem Ugurlu, Turgay Ucak, Yucel Karakurt, Nurdan Gamze Tasli, Erel Icel, Hayati Yilmaz

## Relato de Caso

---

- 399 Facoanafilaxia por cristalino mergulhado na Síndrome de Marfan**  
*Phacoanaphylactic by dislocation of the lens in the Marfan Syndrome*  
 Breno Barreto Ribeiro, Graziella Acácio e Almeida, Marcela Caetano Bastos, Luciano Pimenta de Figueiredo, Luciano Sólvia Nasser
- 403 Visual loss as first clinical manifestation of X-linked adrenoleukodystrophy**  
*Perda visual como primeira manifestação clínica de adrenoleucodistrofia ligada ao X*  
 Maria Angélica Tosi Ferreira, João Francisco de Oliveira Gonzales, Elisa Pacheco Estima Correia, Rosana Cardoso Manique Rosa, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Rafael Fabiano Machado Rosa
- 406 Ciliary body malignant melanoma: A dilemma on staging**  
*Melanoma maligno do corpo ciliar: um dilema no faseamento*  
 Banu Alcioglu, Umit Aykan
- 409 Síndrome de Wolfram – Diagnóstico clínico de condição rara multissistêmica**  
*Wolfram syndrome – Clinical diagnosis of rare multisystemic condition*  
 Larissa Braga da Silva, Beatriz Iris dos Santos, Roberto Augusto Fernandes Machado

## Artigo de Atualização

---

- 413 Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know?**  
*Níveis de evidência: O que os Oftalmologistas devem saber?*  
 Fábio Barreto Moraes, Tiago Eugênio Faria e Arantes, Gustavo Barreto Melo, Cristina Muccioli

## Index

---

- 418 Index**

## Instruções aos Autores

---

- 426 Instrução aos autores**

# Do not allow protocols to obliterate your art of treating

*Não deixe que os protocolos apaguem a sua arte de tratar*

Eduardo Morizot<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-003-0826-525x>

Fernando Gomez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6055-7404>

**A**t the beginning of this century, there was a great revolution in the treatment of retinal diseases with the rise of intravitreal antiangiogenic agents. Initially, pegaptanib (Macugen) proved to be effective in inactivating VEGF 165, one of the isoforms of vascular endothelial growth factor (VEGF), which had been discovered as the great villain of wet age-related macular degeneration (wARMMD) – and of several other retinal diseases.<sup>(1)</sup>

Between 2004 and 2007, two other drugs, bevacizumab (avastin) and ranibizumab (lucentis) appeared in the market.

Due to the high cost of pegaptanib and to the fact it is specially designed to act only on VEGF 165, its use had become obsolete, which opened the market to the two more recent drugs, which were shown to be able of inactivating anti-VEGF A and to have lower cost.<sup>(2,3)</sup>

The years after their launch in the market witnessed great euphoria and expectations, with promises of curing wARMMD, or rather, of stopping its progression, thus stabilizing the visual condition. Initially, that is what actually happened... Later, another drug appeared, aflibercept (Eylia), as an option for a more prolonged treatment effect, as bevacizumab and ranibizumab had a lower half life, with the need for reapplications on a monthly basis. Aflibercept had a different mechanism of action from the other two drugs, thus promising higher efficacy. We then had three anti-VEGF drugs in the market, which were similar in their response to wARMMD treatment after they were submitted to countless clinical trials, with similar side effects, as well, but with small differences in action time and some differences in cost.<sup>(4)</sup>

Euphoria with initial results was replaced by frustration. We started seeing patients who were responsive to anti-VEGF at the beginning of the treatment having worse visual acuity after approximately two years of treatment, reaching the "baseline" vision level or worse, or even patients with poor or no response to the treatment. We started seeing active neovascular membranes rapidly becoming disciform membranes; we started to see an increase in geographical atrophy; and we were powerless. A chink was open to several protocols that varied, from the type of medication used to the frequency of applications. We discovered tachyphylaxis and started to change medications with some degree of success.<sup>(4-14)</sup> We started to have three different protocols guiding us as to the frequency of applications: 1) Pro re nata (PRN); 2) Treat and extend; 3) Monthly treatment. Which one is the best? Recent papers have suggested better results with "Treat and extend."<sup>(9,10,15)</sup>

## **Public Hospitals, Healthcare Plans, and Their Protocols**

The world crisis in public healthcare, mainly in Brazil, has suppressed the offer of specialized treatments, adjusting need to cost. Although it is considered an off-label medication, bevacizumab (Avastin) started to be adopted in some countries due to its low cost. And for these reasons, it began to be vilified by competing laboratories. A strict criterion was created, determined by ANVISA for this medication to be used in medical practice,<sup>(16)</sup> thus restricting its use: its vial must be used in up to 48 hours, stored in a refrigerated environment, with aspiration and application of the required doses, and after this period, it must be disregarded. In order to comply with this criterion, several patients need to receive their application on the same day, and if that does not happen, the cost of the medication increases to the level of the competitors' drugs that are not off label. The provision of bevacizumab by public services generally takes place in hospitals with oncological service, where it is used for the treatment of colorectal metastasis. The price of these medication has caused healthcare plans to be more stringent in authorizing the treatment, thus delaying applications and collaborating with a worse disease prognosis. They started to require sophisticated supplementary exams, such as fluorescein angiography and optical coherence tomography (OCT), which are by no means less important, and detailed reports with analyses that aren't always rapidly provided. Worse still, these exams are provided in stages: OCT exam is only authorized after the fluorescein angiography result is received. Thus, it hampers both the implementation of a suitable protocol and access of patients to the treatment.

<sup>1</sup> Instituto Benjamin Constant, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>2</sup> Policlínica de Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

### Patients and Protocols

The most important studies which protocols are based on do not consider the “real world”. In the real world, the patient is in the midst of scripts stipulated by medication prices and healthcare plans. It is unfeasible for patients to pay for their own access to treatment, as is maintaining a treatment within the stipulated protocols, since a very small part of the population would have conditions to pay for the treatment, considering the current socio-economic situation of the Brazilian population. The National Health System (SUS - Sistema Único de Saúde) started to offer treatment with bevacizumab; however, few people have access due to bureaucracies and to the continuation of applications.

The logistics to maintain a correct treatment is also complex. wARMD affects elderly patients with several comorbidities, who need companions available to escort them to doctors' appointments and to receive applications, as they frequently live far from reference hospitals and have precarious means of transportation.

There is also a great individual variation in responses to the treatment, which thus denotes lack of knowledge on disease etiopathogeny: some patients remain stable for a long time with few doses while others continue to get worse despite successive applications even in the absence of geographical atrophy.

It is therefore worth rethinking: do we follow protocols? Or do we adjust them to the reality of our patients?

### REFERENCES

1. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805–16.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419–31.
3. Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(6):875–82.e1.
4. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014;121(1):193–201.
5. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al.; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1388–98.
6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al.; IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1399–411.
7. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al.; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2013;120(11):2300–9.
8. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al.; MANTA Research Group. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(3):266–71.
9. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al.; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1144–67.
10. American Academy of Ophthalmology. Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-Related Macular Degeneration [Internet]. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2015 [cited 2016 Jun 10]. Available from: <http://www.aao.org/preferredpractice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>
11. Elias FT, Silva EN, Belfort R Jr, Silva MT, Atallah ÁN. Treatment Options for Age-Related Macular Degeneration: A Budget Impact Analysis from the Perspective of the Brazilian Public Health System. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139556.
12. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology.* 2016;123(1):70–77.e1.
13. Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica.* 2012;227(Suppl 1):2–10. Review.
14. Andriolo RB, Puga ME, Belfort Júnior R, Atallah AN. Bevacizumab for ocular neovascular diseases: a systematic review. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(2):84–91.
15. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al.; TREX-AMD Study Group. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2514–22.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Normas para aplicação do Bevacizumab- RDC nº 67/2007. Brasília (DF):ANVISA; 2007.



# Monitorização de células-tronco mesenquimais injetadas via retrobulbar próximas ao nervo óptico lesados de coelhos

## *Monitoring of stem cells from adipose tissue injected via retrobulbar next to previously injured optic nerve of rabbits*

Marisa Braga Potério Santucci<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7017-5234>

Paulo Kharmandayan<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2645-3521>

Thiago Borsoi Ribeiro<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5231-5766>

Keila Miriam Monteiro de Carvalho<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7976-8017>

Ângela Cristina Malheiros Luzo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1422-9119>

### RESUMO

**Objetivo:** Verificar a presença das células-tronco mesenquimais (MSC) na área próxima ao nervo óptico de coelhos previamente lesado com álcool absoluto. **Métodos:** Os 12 coelhos da raça Nova Zelândia foram distribuídos em 2 lotes. Após sedação, cada olho do animal recebeu uma injeção retrobulbar de 1 ml de álcool absoluto em um dos olhos e de 1 ml de solução fisiológica 0,9% (SF) no olho contralateral. Após 15 dias deste procedimento inicial todos os olhos dos animais pertencentes ao lote A, receberam via retrobulbar, uma solução contendo MSC de tecido adiposo humano e previamente marcadas com Qdots. Todos os olhos dos animais do lote B receberam solução PBS. **Resultados:** Após 15 dias desta última aplicação os animais foram sacrificados e as lâminas foram analisadas. A presença das MSC foi observada em 100% dos olhos dos animais do lote A. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a marcação prévia das MSC com Qdots permitiu o acompanhamento das mesmas na região aplicada e em áreas mais internas do nervo óptico. A permanência de MSC após 15 dias de aplicação ao redor do nervo óptico sugere a viabilidade e possível participação das mesmas no processo de regeneração do tecido lesado. Nas condições deste estudo, a via de aplicação retrobulbar permitiu a mobilização das células tronco do local de aplicação até áreas centrais dos nervos ópticos nos animais do lote A, sugerindo que esta poderá ser uma via de acesso eficaz para as MSC no processo de regeneração de neuropatias ópticas.

**Keywords:** Células tronco mesenquimais; Nervo óptico; Neuropatia; retrobulbar; Qdots; Coelhos

### ABSTRACT

**Objective:** To verify the presence of mesenchymal stem cells (MSC) in the area close to the optic nerve of previously injured with absolute alcohol. **Methods:** Twelve New Zealand breed rabbits were divided into two groups, and after sedation, each eye of the animal received a retrobulbar injection of 1 ml of absolute ethanol in one eye, and 1 ml of physiological solution 0.9% (PS) in the contralateral eye. After 15 days all eyes of animals belonging to group A, received via retrobulbar a solution containing MSCs from human adipose tissue (AT) and previously marked with Qdots, while all eyes of animals from group B received solution containing PBS. **Results:** The presence of MSC was observed in 100% of the eyes of the animals of group A and the more central areas near and into the optic nerve. **Conclusion:** The results suggest that the appointment of MSC with Qdots allowed their follow-up applied in the region and in the inner areas of the optic nerve. The MSC permanence after 15 days of application around the optic nerve suggests the feasibility and possible involvement of the same during the damaged tissue regeneration process. Under the conditions of this study, the route of retrobulbar application and the presence of the stem cells to the central areas of the optic nerves in animals of group A, suggests that this might be an effective approach for MSCs in regeneration process of optic neuropathies.

**Keywords:** Mesenchymal stem cells; Optic nerve; Neuropathy; Qdots; Rabbits

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Campinas – Hemocentro, Campinas, SP, Brasil.

Local onde foi realizada o trabalho: Departamento de Medicina Experimental da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) - UNICAMP / Departamento de Hematologia e de Oftalmologia - FCM - UNICAMP

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 30/05/2019 - Aceito para publicação em 16/09/2019.

## INTRODUÇÃO

**D**e acordo com dados da OMS divulgados em 1990, no mundo havia cerca de 38 milhões de indivíduos cegos e outros 110 milhões de indivíduos com baixa visão e risco de cegueira. Até 2020, a cegueira poderá mutilar cerca 76 milhões de pessoas no mundo, principalmente motivada pela atrofia do nervo óptico.<sup>(1-4)</sup> A neuropatia definitiva pode resultar de doenças ou complicações como: o papiledema crônico provocado por tumores cerebrais (não ressecáveis ou após a ressecção), hemorragia do nervo óptico, síndrome da necrose retiniana aguda, oclusão de veia central da retina, neuropatia óptica isquêmica não arterítica, glaucoma, dentre outras.<sup>(5-7)</sup>

A neuropatia causada pelo glaucoma já é considerada a terceira principal causa de cegueira irreversível no mundo.<sup>(8-10)</sup> O melhor conhecimento da fisiopatologia e principalmente da química molecular dessa doença, propiciaram o surgimento de novas e promissoras perspectivas de tratamento: a terapêutica e a regenerativa. Dentro dessa ótica inovadora, com o advento da medicina regenerativa, vários estudos demonstraram, que as células-tronco tem grande capacidade de autogeração, proliferação, expansão e diferenciação, podendo inclusive reconstituir tecidos lesados e até formar um novo órgão.<sup>(11-13)</sup>

A capacidade de imunomodulação, aliada a falta de expressão dos antígenos de histocompatibilidade, faz com que as células mesenquimais (MSC) dentre as demais linhagens de células tronco, sejam provavelmente as ideais para uso nas técnicas de medicina regenerativa.<sup>(14,15)</sup>

A principal fonte de obtenção das células-tronco é a medula óssea, mas elas podem ser adquiridas de outros tecidos como sangue de cordão, fígado fetal, líquido amniótico, de polpa dentária e tecido adiposo. Embora, nos últimos anos, a utilização de sangue de cordão tenha sido facilitada pela adoção de uma política pública de incentivo aos bancos de sangue de cordão, outra fonte de aquisição de MSC que tende a ser muito útil é o tecido adiposo, em virtude da grande facilidade de coleta durante procedimentos de lipoaspiração.<sup>(16-19)</sup>

As células tronco provenientes de tecido adiposo (MSC), têm capacidade para diferenciar em células originárias de linhagem mesoderma (osso, cartilagem e tendões) assim como nas de linhagens endo e ectoderma podendo originar, dentre outras, os cardiomiócitos, neurônios e células hepáticas.<sup>(20,23)</sup>

Estudos de caracterização demonstraram que as MSC não expressam antígenos de histocompatibilidade, HLA, classe II, de moléculas co-estimulatórias CD80, CD86 e CD40, nem marcadores da linhagem hematopoiética CD45, CD3, CD31. Expressam HLA classe I, em pequena quantidade, o que diminui os índices de rejeição pelo hospedeiro. Possuem também capacidade de imunomodulação. Dependendo do estímulo imunossuprimem ou estimulam.

As MSC controlam a secreção de fatores antiproliferativos, inibindo a proliferação de linfócitos T e a ação citotóxica. Atuam também em linfócitos natural killer (NK) e impedem a maturação e a função de células dendríticas. Na presença de Interferon gama, as MSC acabam liberando para a superfície, os antígenos HLA classe I intranucleares, aumentando a imunogenicidade.<sup>(18, 24,25)</sup> Devido a capacidade de imunomodular a resposta imune e conduzir a regeneração tecidual, alguns estudos, com modelos animais, estão avaliando a potencialidade destas células no tratamento de doenças auto-imunes, como esclerose múltipla, diabetes, lupus eritematoso sistêmico, dentre outras.<sup>(18)</sup>

As células mesenquimais, quando aplicadas por via endovenosa em experimentos com ratos, diferenciam-se em células neuronais no sistema nervoso central.<sup>(26-28)</sup> Sasaki e colaboradores<sup>(29)</sup> mostraram que em ratos, as MSC são capazes de se diferenciar em fibras de mielina e de reparar a medula espinal ou seja, confirmaram que em condições apropriadas, estas células se diferenciam em neurônios.<sup>(14,15)</sup> Ainda na área de Oftalmologia há na literatura relatos de utilização de células neuronais de cérebro de animais recém nascidos ou embrionários para transplantes de retina.<sup>(14,15)</sup>

A viabilidade de desenvolvimento de terapia celular a partir de células tronco, em especial das MSC, em conjunto com a utilização de fatores indutores de diferenciação neuronal e a confirmação da penetração destas células em tecidos lesados estimulou a realização deste estudo.

## OBJETIVOS

Confirmar a presença das MSC provenientes do tecido adiposo nos nervos ópticos previamente lesados de coelhos. Analisar a eficácia da aplicação das MSC pela via retrobulbar e a participação das mesmas na regeneração do nervo óptico previamente lesado.

## MÉTODOS

Os experimentos em animais foram realizados no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). As peças, com o material destinado ao estudo imunohistoquímico foram preparadas no Laboratório Experimental da Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, seguindo a técnica histológica para cortes em parafina. A extração, diferenciação cultura e expansão e análise imunofenotípica das células mesenquimais foram realizadas no laboratório de Biologia Celular do Hemocentro da UNICAMP. As análises de imunofluorescências das lâminas foram fotografadas no Instituto Nacional de Fotônica Aplicada à Biologia Celular – INFABIC e no Laboratório de Biologia Celular do Hemocentro da UNICAMP

### 1. Fontes de obtenção de células mesenquimais

As MSC foram obtidas de tecido adiposo humano de pacientes submetidos à cirurgia de lipoaspiração sob o efeito da anestesia geral no Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP (processo CEP-Nº 838/2008). Após esclarecimentos quanto a natureza do estudo, todos os pacientes submetidos à lipoaspiração que concordaram com a doação assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram selecionados pacientes com idade entre 25 e 50 anos e excluídos pacientes diabéticos e hipertensos.

### 2. Obtenção de células mesenquimais

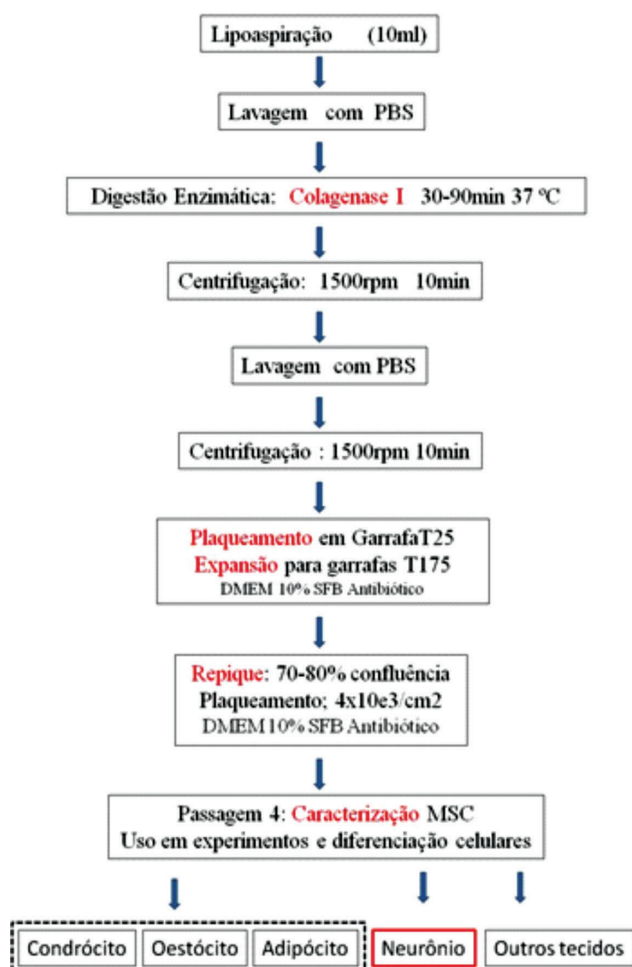
#### a. Tecido Adiposo

Após lipoaspiração, o material coletado foi submerso em uma solução tampão de fosfato (PBS-Phosphate Buffer Solution) estéril. Em seguida, o tecido adiposo obtido foi dissecado em pequenos fragmentos e lavado com PBS numa centrifugação de 1500 rpm por 8 minutos. Os fragmentos foram imersos em uma solução enzimática com Colagenase tipo I (1.5mg/mL), 25mM Hepes e albumina de soro bovino (BSA-20mg/ml) por 30-90 minutos a 37°C sob agitação continua até a dissolução do tecido

gorduroso. A reação enzimática foi desativada pela adição de igual volume de DMEM-low glucose (Dulbecco's Modified Eagle's Medium/Gibco, Rockville) com 10% soro fetal bovino (SFB) e centrifugada em rotação de 1500 rpm por 10 minutos. O pellet celular foi ressuspenso em tampão de lise de eritrócitos (pH 7,3) por 10 minutos e em seguida lavado em 40 ml de PBS gelado, a 1200g por 10min. Por final as células obtidas foram ressuspenso em meio de cultura DMEM-low glucose, com 10% FBS e cultivadas numa densidade de  $1,5 \times 10^5$  células/mL. As células foram mantidas em estufa a 37°C em 5% de CO<sub>2</sub> e umidade de 95%. Após 2-3 dias de incubação, as células foram lavadas com meio de cultura para a retirada de células mortas ou não aderentes.

### 3. Expansão e cultura das células-tronco mesenquimais

As células aderidas na placa de cultura foram incubadas por 5-7 dias em estufa a 37°C em 5% de CO<sub>2</sub> e umidade de 95% com meio de cultura DMEM-low glucose / 10% FBS para proliferação. Quando atingiam a confluência de 70-80%, eram tripsinizadas (Trypsina, Gibco, Rockville), contadas (câmara de Neubauer) e distribuídas na concentração de aproximadamente  $4 \times 10^3$  células/cm<sup>2</sup> em meio de cultivo DMEM-LG/ 10% FBS com antibiótico. Após a quarta passagem as células aderentes eram caracterizadas como células-tronco mesenquimais de tecido adiposo (Figura 1).



**Figura 1:** Obtenção de células-tronco mesenquimais a partir de tecido adiposo

### 4. Imunofenotipagem das células mesenquimais indiferenciadas por citometria de fluxo

Após a quarta passagem, as células aderentes foram coletadas, lavadas e ressuspenso em 50 µL de solução de lavagem (PBS1X sem Ca<sup>2+</sup> Mg<sup>2+</sup>, 3%FCS, 10mM HEPES pH 7,2). Em seguida, foram adicionados os seguintes anticorpos: anti-CD73, anti-CD90, anti-CD105, anti-CD3, anti-CD14, anti-CD45 e anti-IGg (controle positivo). Para remover o excesso de anticorpo, as células foram lavadas duas vezes com solução de lavagem e centrifugadas a 220g por 5 minutos. Dez mil eventos foram adquiridos com um FACS Calibur (Becton–Dickinson, CA, USA) e analisados através do Cell Quest Software (Becton–Dickinson, San Jose, CA, EUA). A marcação não específica foi verificada a partir da intensidade de fluorescência do controle isotópico correspondente, subtraída do percentual de população positivo correspondente.

### 5. Análise expressão gênica por PCR em tempo real (RT-PCR)

O RNA total foi extraído a partir de células mesenquimais indiferenciadas (controle) e de células mesenquimais em diferentes fases do processo de diferenciação utilizando o Kit R Neasy® Micro Kit (Qiagen), seguindo as orientações descritas pelo fabricante. As amostras de RNA foram tratadas com enzima DNase I para eliminar contaminação de DNA genômico e quantificadas por espectrofotometria a 260nm. A qualidade do RNA extraído foi avaliada por eletroforese em gel de agarose 1,2% corado com brometo de etídeo. As amostras de RNA tratadas foram transcritas em cDNA utilizando a enzima SuperScript III e também quantificadas por espectrofotometria a 260nm. A análise da expressão gênica foi realizada por meio da técnica de PCR em tempo real no equipamento ABI 5700 utilizando o reagente SYBRGreen. Foram analisados os genes Colágeno II, Agrecano e SOX 9 para a caracterização da diferenciação em condrócitos, a Osteocalcina e Osteopontina para a diferenciação em osteócitos e FABP4, PPARγ e LPL para a diferenciação em adipócitos. Com relação a diferenciação neuronal foram analisadas a expressão dos genes Nestina, beta III tubulina, Nkx6.1 e Ngn3.

### 6. Microscopia de varredura a laser confocal para estudo do fenótipo celular

Uma amostra de células foi cultivada e submetida à diferenciação neuronal sobre lamínulas de vidro tratadas com poli-L-isina. As células foram coletadas 8 dias após o tratamento, e fixadas com paraformaldeído em tampão fosfato por 15 min na temperatura ambiente e lavadas em PBS. Os anticorpos primários foram incubados por 18 h a 4° C em solução PBS contendo Triton X-100 e leite desnatado. Após a incubação com anticorpos primários, as células foram incubadas com anticorpo secundário conjugados com fluoresceína ou rodamina por 2 horas à temperatura ambiente, as lamínulas foram montadas e avaliadas em microscópio confocal. Os anticorpos primários que foram utilizados são: anti-nestina (IgG policlonal de cabra); beta III tubulina (IgG monoclonal de camundongo); anti-sinaptofisina (IgG policlonal de coelho)

### 7. Marcação para rastreamento celular in vivo

Para rastreamento das MSC in vivo as células foram marcadas com Qdots, o Qtracker Cell Labeling Kit (Invitrogen). As células foram submetidas à ação da tripsina (Gibco), suspensas em meio de cultura (DMEM-LG/10% SFB) e contadas. O protocolo à partir deste ponto segue o manual do produto. Sucintamente preparou-se uma solução de marcação 10mM misturando 1µl do componente A e B (Kit) à temperatura

ambiente por 5 minutos. Foi adicionado 0,2ml de meio de cultura de crescimento (DMEM-LG/10% SFB) e misturado sob agitação vigorosa por 30 segundos. A solução contendo  $1 \times 10^6$  células foi adicionada à solução de marcação, sendo levemente agitada a cada 5 a 10 minutos e incubada a 37°C por 45-60 minutos. Após esse período as células foram lavadas duas vezes com meio de cultura de crescimento e submetidas a teste in vitro de permanência da marcação, durante as gerações posteriores ou foram lavadas com PBS para posteriormente serem injetadas no animal.

### ANIMAIS

Foram utilizados 12 coelhos fêmeas, com idade entre 2 e 4 meses, da raça Nova Zelândia, pesando entre 800 e 1900 gramas (média de 1135,60 gramas), provenientes da Granja RG. Antes de serem incluídos no estudo, todos os animais foram acondicionados em ambiente com temperatura constante (21°C). Os animais apresentaram estado geral de saúde bom, livres de ecto e endoparasitas. Os procedimentos cirúrgicos no Núcleo de Medicina Experimental foram realizados após a constatação do perfeito estado de saúde dos coelhos, de acordo com as normas da Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) e as normas para o uso de animais em experimentos científicos estipuladas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). O protocolo desse estudo foi submetido ao Conselho de Ética do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental e já aprovado sob o protocolo CEEA IB 15891. Todas as coelhas foram pesadas e em seguida colocadas em gaiolas individuais, marcadas com um número de identificação (11 a 22). Para a identificação específica de cada animal foi utilizada caneta hidrográfica, inscrevendo-se nas duas orelhas o mesmo número da gaiola correspondente. As coelhas de 11-16 foram incluídas no lote A e de 17-22 no lote B. A seguir as coelhas foram anestesiadas com uma mistura de Cetamina na dose de 50 mg.kg<sup>-1</sup> e de "Rompun" na dose de 5 mg.kg<sup>-1</sup>, aplicada por via intramuscular. A anestesia tópica foi realizada instilando-se tetracaína a 0.5% (1 gota/olho), após a irrigação dos olhos com solução de cloreto de sódio 0.9%.

Neste estudo duplo cego, no qual o operador desconhecia o tipo de solução empregada para o tratamento, as soluções de álcool absoluto e SF foi previamente preparada em seringa de 10 ml, por um profissional que não participou dos procedimentos cirúrgicos e nem das análises laboratoriais. As duas soluções (SF e de álcool) foram aspiradas aleatoriamente, em seringas iguais e identificadas com os numerais 1 e 2. Para o experimento, 1 ml da solução da seringa 1 foi aplicada no olho direito e 1 ml de solução da seringa 2 no olho esquerdo na área retrobulbar de cada animal dos dois lotes. No 15º dia, nos dois olhos dos coelhos do lote A, na região retrobulbar foi feita a aplicação da solução contendo 1ml células-tronco mesenquimais de tecido adiposo (MSC) marcadas com quantum dots (Qdots). Os animais do lote B receberam solução de 1ml de PBS nos dois olhos também na região retrobulbar.

Após 15 dias da aplicação retrobulbar de MSC ou PBS, os animais foram então sacrificados e cada nervo óptico foi fixado para análise em laboratório. As análises das lâminas foram executadas sem o conhecimento prévio do procedimento cirúrgico e de qual lote de animais provinha o material de estudo.

### INJEÇÃO RETROBULBAR

Uma anestesia complementar tópica com colírio cloridrato de tetracaína 1% (Allergan), 1 gota em cada olho foi aplicada

após sedação dos animais. As pupilas foram dilatadas com 1 gota em cada olho de colírio ciclopentolato 1% (Allergan). Após a colocação do blefarostato, foi realizada uma incisão com tesoura de Wescott de 2mm na conjuntiva superior a 3mm do limbo para permitir acesso à região retrobulbar. Pela incisão uma cânula curva, com ponta romba foi inserida no espaço tenoniano. A identificação escleral realizada com a ponta da cânula foi monitorada oftalmoscópicamente com aparelho oftalmoscópio indireto, até atingir a borda papilar do disco óptico. A injeção da solução preconizada (no 1º dia 1 ml de SF ou de álcool e no 15º dia de solução contendo células-tronco ou PBS) foi então efetuada no espaço retrobulbar.

### AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS ANIMAIS

As avaliações clínicas dos olhos dos animais foram realizadas mediante utilização de lâmpada de fenda (haag straight) e estímulo luminoso com lanterna direcionada diretamente para cada pupila visando analisar a motilidade pupilar, antes dos procedimentos via retrobulbar e no 1º 7º e 15º dias após a aplicação retrobulbar de cada olho dos animais. Observou-se hiperemia conjuntival classificando-se como leve, moderada ou intensa, presença ou não de secreção ocular e reflexo pupilar.

### SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS

Após 15 dias da aplicação retrobulbar de MSC ou PBS e imediatamente após o exame macroscópico de controle, os animais receberam uma dose letal de tiopental a 3% (25 mg/kg de peso vivo), injetada na veia marginal da orelha imediatamente após o sacrifício do animal, os tecidos foram ressecados a partir de uma enucleação do globo ocular. Com lâmina de bisturi nº 23 o nervo óptico foi extirpado e conservado em formalina tamponada a 10%. Todos os frascos foram identificados para posterior inclusão do material em parafina.

### PROCESSAMENTO DAS LÂMINAS

Os tecidos fixados em formalina tamponada a 10% foram processados em parafina e arquivados no Laboratório de Hematologia e no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas. Foram confeccionados blocos de tecido parafinado e recortados transversalmente em espessura de 12 µm. As lâminas confeccionadas foram analisadas e fotografadas conforme processamento descrito a seguir:

### MÉTODO IMUNOHISTOQUÍMICO

Os nervos ópticos conservados em formalina tamponada a 10%, foram transferidos para um tubo com solução de 5ml de água destilada e sacarose 10% e mantidos por 24hs, até a saturação do tecido. Os nervos ópticos foram então imersos em solução contendo sacarose 20% por mais 24 horas e fixados em parafina a seguir.

### CONFECÇÕES DAS LÂMINAS

Os cortes dos tecidos foram realizados no sentido transversal ao nervo óptico respeitando-se a espessura de 12 µm. Utilizou-se o aparelho de criostato do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas. Os cortes foram aplicados na lâmina previamente silanizada (aproximadamente 5 cortes por lâmina) até a total extinção do tecido. A seguir as lâminas foram analisadas e fotografadas utilizando-se microscópio confocal em aumento de 10X, ganho de 854,9nm, laser 488 com intervalo da banda de emissão entre 600nm até 700nm.

## RESULTADOS

Os resultados das análises fenotípica, de estabilidade cromossômica e morfológica, das células tronco, estão descritas a seguir nas figuras 2 e 3.

As imagens dos olhos de 12 animais (24 olhos) adquiridas com microscopia óptica confocal confirmam a presença das células-tronco em 100% dos olhos dos animais do lote A que receberam células-tronco mesenquimais marcadas com Qdots e mais intensamente em todos os olhos que sofreram neuropatia óptica prévia com álcool absoluto (figura 4). As imagens de todos os controles negativos (lote B) estão demonstradas na figura 5.

Avaliação clínica dos animais: após a lesão do nervo óptico com álcool absoluto, todos os coelhos apresentaram hiperemia conjuntival leve, presença de secreção amarelada em pequena quantidade. Durante o estímulo luminoso foi observado midríase parálitica em todos os olhos esquerdos dos lotes A e B. O coelho número 12 (lote A) apresentou dificuldade na locomoção e instabilidade de equilíbrio. A hiperemia ocular observada nos olhos dos animais desapareceu progressivamente durante os 15 dias após a aplicação de álcool absoluto. Após a infusão de MSC todos os coelhos tinham uma discreta reversão dos sintomas de hiperemia, melhora motilidade física e apresentaram fotofobia e miose ao estímulo luminoso nos olhos que antes apresentavam midríase parálitica. A figura 6 demonstra o modo de pesquisa de sensibilidade à luz e miose em um dos olhos do coelho 11. Este método foi utilizado em todos os olhos dos coelhos conforme descrito na metodologia deste estudo.

## DISCUSSÃO

No Brasil, a ocorrência de casos de cegueira foi estimada em 0,4 a 0,5% da população, ou seja, de 4 a 5 mil pessoas por milhão de habitantes. Considerando que no ano 2000 a população brasileira era de 160 milhões de habitantes, o número de indivíduos cegos nos próximos anos será muito maior do que os 640.000 avaliados naquele ano.<sup>(2,4,30,31)</sup>

Embora, na última década, as pesquisas com MSC tenham trazido avanços significativos aplicáveis na terapia celular, ainda não há consenso quanto a alguns aspectos como: qual o marcador celular ideal, a via de administração, a preferência por determinado tipo celular, entre outros.

No presente estudo, na fase de acompanhamento pós-lesão do nervo óptico, buscou-se monitorar o comportamento das MSC originárias de tecido adiposo que foram aplicadas no espaço retrobulbar. A detecção da presença e da permanência das MSC no tecido lesado tornou-se possível em função da marcação prévia das células com Qdots. Os Qdots são nanopartículas fluorescentes, semicondutoras, adotadas mais recentemente para a obtenção de bioimagens nos estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*. Dentre outras propriedades, como fotoestabilidade e luminescência, apresentam boa resistência à degradação química ou metabólica e mínimos efeitos citotóxicos.

Os efeitos citotóxicos são dose dependentes e podem ser atenuados com o uso de baixas dosagens destas nanopartículas.<sup>(32)</sup> Muller-Borer e colaboradores<sup>(32)</sup> que usaram um modelo de co-cultura, durante a análise das imagens confocais, observaram que o número de células marcadas com Qdots não se altera, substancialmente, 72hs após a marcação. Por isso recomendaram que, tanto nos estudos *in vitro* como *in vivo*, o transplante das MSC marcadas com Qdots deve ser efetuado até 24 horas após

a marcação. Atualmente outros métodos para monitorização de células tronco estão sendo estudados. Assim, as MSC poderão ser monitoradas facilmente após o enxerto e diferenciação em células do hospedeiro.<sup>(33,34)</sup>

No presente estudo a marcação com Qdots permitiu confirmar a presença e a distribuição das MSC ao redor do nervo óptico nas lâminas obtidas após 15 dias da aplicação. O período de 15 dias para a monitorização das MSC foi adotado em função dos experimentos de Harting et al.<sup>(14,35)</sup> que avaliaram o comportamento de MSC e de células progenitoras usadas para o tratamento de lesão cerebral traumática, em ratos. Nos relatos de Harting e colaboradores<sup>(14)</sup> que utilizaram a via endovenosa para a aplicação das MSC, aproximadamente 50% das células que foram detectadas nos cérebros dos ratos, estavam presentes na área lesada ou na área de penumbra, ou seja, próximos da área lesionada. Estas células representaram uma pequena fração daquelas que haviam sido aplicadas inicialmente. Os autores relataram que cerca de 48 horas após a infusão das MSC a maioria das células permaneciam no pulmão. Aproximadamente, cerca de 1,5% a 3,7% das células infundidas conseguiu atravessar o pulmão e alcançar a circulação arterial. Somente cerca de 0,295% alcançaram a artéria carótida e uma quantidade muito pequena (0,0005%) atingiu e permaneceu no parênquima cerebral. Relataram também que na avaliação feita após duas semanas da aplicação o número de células que ainda permaneciam no cérebro dos animais era muito pequeno, menor do que na avaliação inicial.

A via endovenosa para o transplante de MSC apresenta o grande inconveniente da diminuição significativa da população de MSC transplantadas que alcançam seu local de ação, em função da retenção de células ao longo da circulação sistêmica, sendo o pulmão a principal barreira.<sup>(36)</sup>

Justifica-se a busca de outras vias de administração mais eficientes, que possam prescindir da circulação sistêmica. Harting e colaboradores<sup>(35)</sup> que aplicaram as MSC diretamente no tecido cerebral, relataram que na avaliação efetuada 2 dias após a aplicação, quase todas as células transplantadas localizavam-se ao redor do local da injeção. No entanto, na análise efetuada após 2 semanas já havia dispersão das células transplantadas.

No presente estudo, optou-se pela via retrobulbar e na análise das lâminas correspondentes aos 15 dias após a aplicação das MSC constatou-se que havia quantidade significativa de células distribuídas na área de penumbra, ou seja, ao redor da área lesionada do nervo óptico e em seu interior, um comportamento semelhante ao relatado por Harting e colaboradores,<sup>(35)</sup> quanto à distribuição de MSC no tecido cerebral.

É importante destacar que havia MSC no interior do nervo óptico, em número significativo (figura 4). Uma provável explicação é que a aplicação no espaço retrobulbar possibilita que a quase totalidade das células aplicadas alcance o seu local de ação.

A presença, em quantidade significativa, das MSC nas áreas mais centrais do nervo óptico sugere também, que quando depositadas proximamente as áreas vascularizadas peri-neurais, essas células acessam mais facilmente a porção mais interna do nervo óptico (artéria central da retina) fator que representa uma segunda vantagem da técnica de aplicação no espaço retrobulbar.

Na avaliação aos 15 dias, chamou à atenção a presença de MSC nos olhos dos animais do grupo A que receberam soro fisiológico (figura 4). Este achado pode ser atribuído à eventual agressão local provocada pela aplicação da solução fisiológica no espaço retrobulbar. A permanência das MSC no entorno do local da aplicação pode significar que a resposta inflamatória à

agressão direcionou a migração e a permanência destas células na área lesada. Este comportamento também observado nos olhos dos animais que receberam álcool absoluto sugere ser esta a via de drenagem e de defesa natural do nervo óptico (figura 4).

A opção pelo tecido adiposo como fonte de MSC foi norteada pela facilidade de obtenção em quantidades significativas tendo em vista a frequência com que são realizados os procedimentos de lipoaspiração em nosso meio. Considerou-se ainda os resultados de Manzini e colaboradores(37) e de outros autores, que indicaram o tecido adiposo como uma excelente fonte de MSC.<sup>(16-19,37)</sup> O tecido lipoaspirado quando submetido ao processo de digestão resulta em uma fração vascular contendo uma população heterogênea de células derivadas do sangue (granulócitos, monócitos, linfócitos e células hemopoéticas), estroma de células adiposas, células endoteliais progenitoras, células progenitoras de pericitos, pericitos e fibroblastos, entre outras.<sup>(37)</sup>

Manzini et al.<sup>(37)</sup> compararam a habilidade e a eficácia de MSC obtidas de tecido adiposo, de cordão umbilical e de medula óssea quanto à diferenciação em células semelhantes a hepatócitos e também quanto à capacidade de regenerar o parênquima hepático quando transplantadas como células indiferenciadas. Os autores concluíram que o tecido adiposo é uma excelente fonte de MSC e que quando obtidas de tecido adiposo podem ser consideradas como células de escolha para a terapia regenerativa do tecido hepático. No presente estudo, foram adotados a mesma fonte e o método de preparo para a obtenção das MSC.

A capacidade de proliferação das MSC, além das propriedades imunomoduladoras e plasticidade, sua capacidade em diferenciar na linhagem mesodérmica, assim como em outras células como mioblastos, cardiomiócitos, células neuronais e hepatócitos, sugerem ser uma promessa para a medicina regenerativa. Devido a sua biocompatibilidade, também podem ser aplicadas durante o crescimento celular em meios de cultura.<sup>(32,38)</sup>

Um protocolo para geração de um epitélio da córnea funcional e transplantável derivado de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos (iPS) foi iniciado no Japão e o primeiro transplante de córnea proveniente de células tronco pluripotentes já foi realizado com sucesso.<sup>(39)</sup>

A possibilidade de regeneração de células neuronais traz para a oftalmologia, a esperança de diminuir os índices de baixa visão na população mundial, um aspecto de grande relevância, uma vez que a cegueira é um fator limitante para qualquer ser humano.<sup>(30,31)</sup>

## CONCLUSÕES

A constatação de migração das MSC marcadas com Qdots para as porções mais internas do nervo óptico sugere a preservação da vitalidade das mesmas.

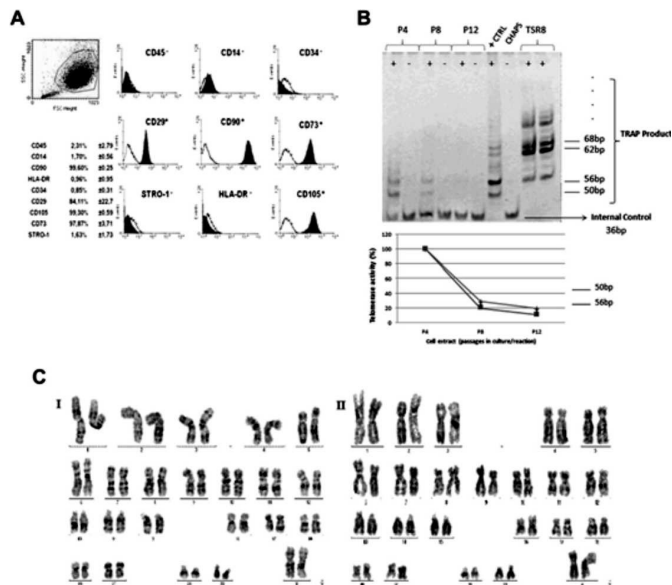
O modo de aplicação retrobulbar, permitiu que quantidades significativas de MSC atuassem localmente nas áreas lesionadas.

A proximidade das MSC com áreas vascularizadas na região peribulbar permitiu o acesso das mesmas à porção mais interna do nervo óptico (artéria central da retina), sendo esta, a provável via de acesso das MSC para todas as áreas em sofrimento.

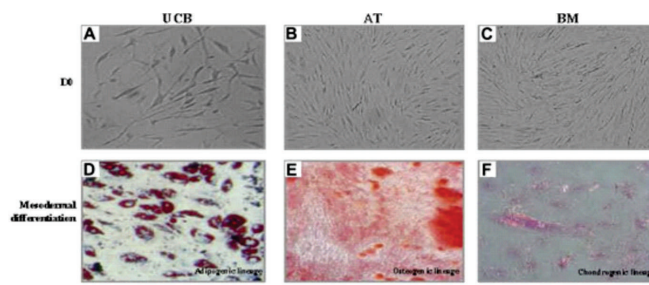
A facilidade na obtenção das células-tronco a partir do tecido adiposo, estimula a necessidade de estudos que definam a eficácia dos métodos de preservação destas células e da sua atuação nos tecidos lesados.

A permanência das MSC após 15 dias de aplicação retrobulbar na área analisada, sugere um possível indicador de vitalidade celular e atividade regeneradora do tecido neural.

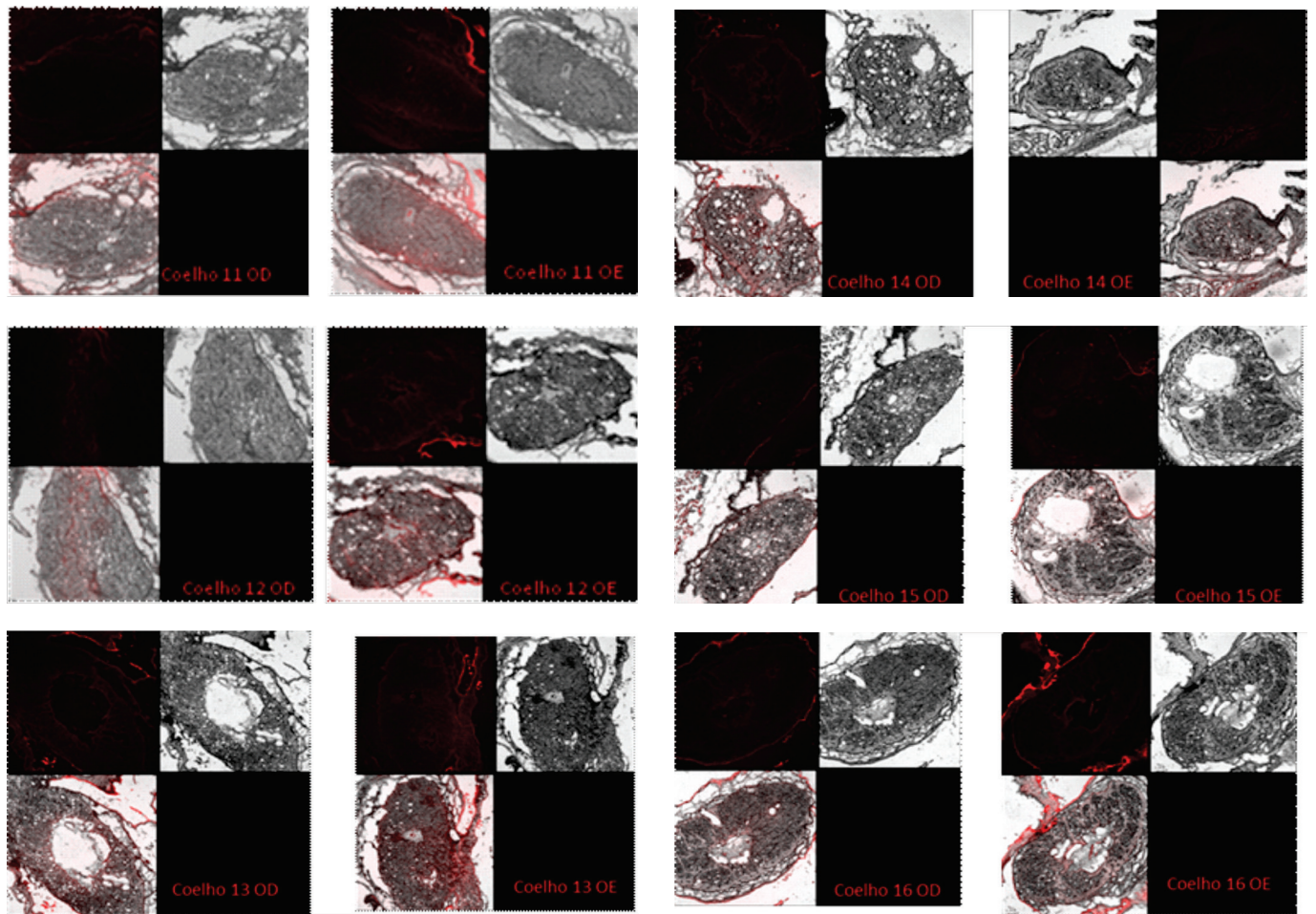
Os diferentes métodos descritos na literatura para monitorar as MSC transplantadas, aumentam consideravelmente a capacidade de compreender os mecanismos que controlam a morte de MSC, de identificar fatores tróficos e vias de aplicação que melhoram o enxerto das mesmas.



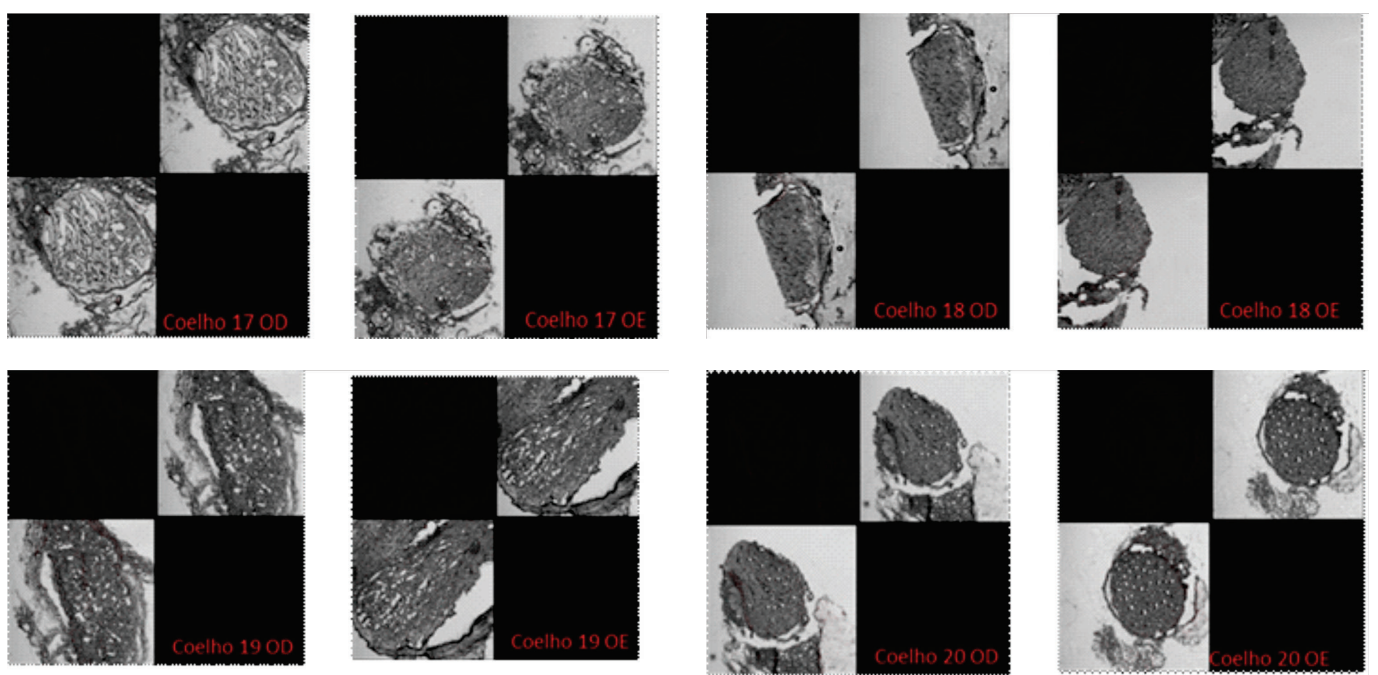
**Figura 2:** Caracterização das MSC e análise da estabilidade dos resultados genéticos. **(A):** análise de citometria de fluxo demonstrou que na 4ª passagem, 96,95% das células foram positivas para CD90, CD105, CD73 e CD29. Os demais marcadores, CD45, HLA, DR, CD34, CD14 e STRO-1, foram menores que 1%. **(B):** A atividade a enzima Telomerase, foi alta na 4ª passagem, e foi diminuindo nas passagens seguintes demonstrando uma baixa capacidade de instabilidade. **(C):** (I) Análise do cariótipo das MSC na 8ª passagem; (II) Análise do cariótipo das MSC na 10ª passagem. A análise citogenética não demonstrou nenhuma anormalidade demonstrando estabilidade genética.

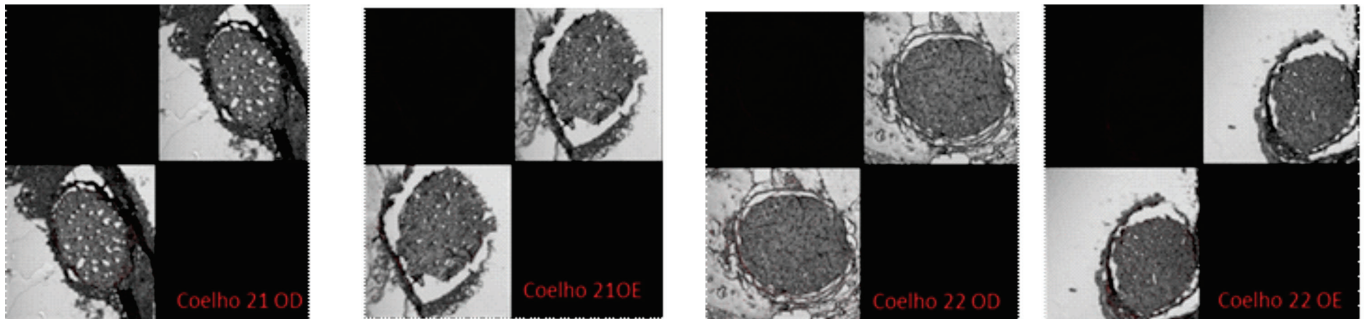


**Figura 3:** Diferenciação das MSC, da linhagem mesodérmica, diferenciação do hepatócito e análise funcional das DHLCs, armazenamento de glicogênio, absorção de ICG: **(A):** UCB, **(B):** AT e **(C):** BM e MSC indiferenciadas (U-MSCs) mostram a morfologia fibroblástica. Imagens de diferenciação das AT U-MSC em linhagem mesodérmica exemplificando as 3 diferentes fontes de diferenciação. **(D):** AT U-MSCs sofrem diferenciação para a linhagem adipogênica, confirmado pela presença de gotículas de gordura coradas com óleo vermelho. **(E):** AT U-MSCs sofrem diferenciação osteogênica confirmadas pela mineralização, armazenamento de cálcio, coradas com alizarina vermelha. **(F):** AT U-MSCs sofrem diferenciação condrogênica confirmado pela presença de condrocitos corados com sirius vermelho, resorcina e fucsina.

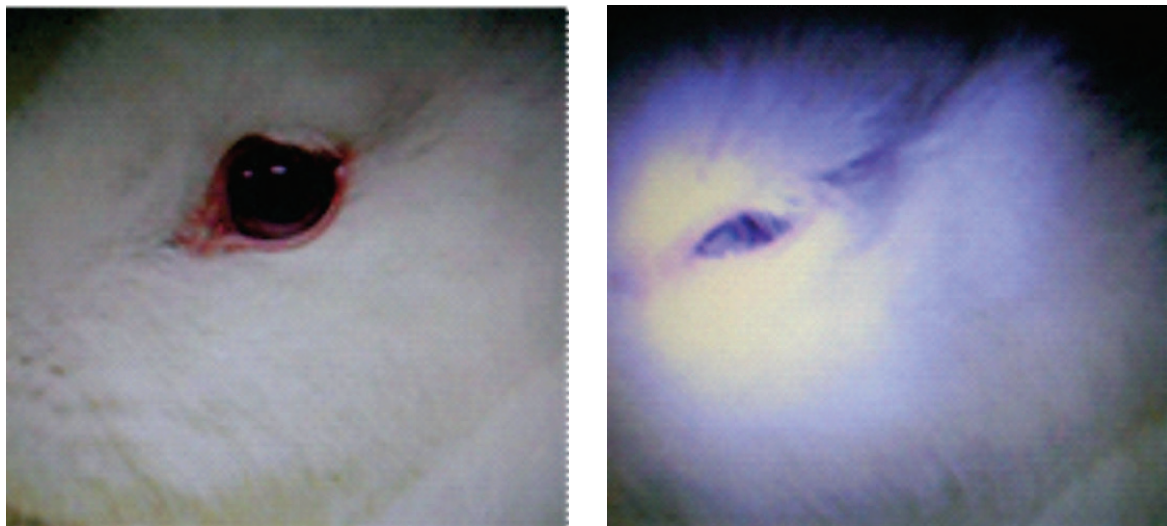


**Figura 4:** Microscopia confocal: nervo óptico do lote A. Coelhos que receberam células-tronco com Qdots. A imagem superior esquerda demonstra a presença das células-tronco registradas na cor vermelha; A imagem superior direita corresponde apenas ao nervo óptico e a imagem inferior esquerda corresponde à superposição das duas imagens superiores.





**Figura 5:** Microscopia confocal: nervo óptico do coelho do lote B que receberam PBS. A imagem superior esquerda demonstra a presença de PBS registrado na imunofluorescência; A imagem superior direita corresponde apenas ao nervo óptico e a imagem inferior esquerda corresponde à superposição das duas imagens superiores



**Figura 6:** Análise do reflexo pupilar à luz. Foto superior: OE do Coelho 11 no 15º dia após a aplicação das MSC antes do estímulo luminoso. Abaixo o mesmo olho durante o estímulo luminoso apresentando miose e fotofobia.

## REFERÊNCIAS

- Thylefors B, Négrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ.* 1995;73(1):115–21.
- Carvalho KM, Monteiro GB, Isaac CR, Shiroma LO, Amaral MS. Causes of low vision and use of optical aids in the elderly. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004;59(4):157–60.
- Frick KD, Foster A. The magnitude and cost of global blindness: an increasing problem that can be alleviated. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(4):471–6.
- Kara Jose N, Arieta CL. South american programme: Brazil. *Community Eye Health.* 2000;13(36):55–6.
- Sergott RC. Optic nerve sheath decompression: history, techniques, and indications. *Int Ophthalmol Clin.* 1991;31(4):71–81.
- Wax MB, Barrett DA, Hart WM Jr, Custer PL. Optic nerve sheath decompression for glaucomatous optic neuropathy with normal intraocular pressure. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(9):1219–28.
- Villain M, Sandillon F, Candon E, Muller AE, Arnould B, Privat A. Experimental model of optic nerve sheath fenestration. Histology, ultrastructure, and glial immunocytochemistry. *Orbit.* 1995;14(3):113–22.
- Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(5):389–93.
- Wilensky JT. The role of brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1996;41 Suppl 1:S3–7.
- Costa VP, Almeida GV, Kara-Jose N. Prevenção da cegueira por glaucoma. *Arq Bras Oftalmol.* 1998;61(3):356–60.
- Hipp J, Atala A. Tissue engineering, stem cells, cloning, and parthenogenesis: new paradigms for therapy. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2004;1(1):3–10.
- Guillot PV, Cui W, Fisk NM, Polak DJ. Stem cell differentiation and expansion for clinical applications of tissue engineering. *J Cell Mol Med.* 2007;11(5):935–44.
- Oertel M, Shafritz DA. Stem cells, cell transplantation and liver repopulation. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1782(2):61–74.
- Harting MT, Jimenez F, Xue H, Fischer UM, Baumgartner J, Dash PK, et al. Intravenous mesenchymal stem cell therapy for traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2009;110(6):1189–97.
- Ghosh F, Bruun A, Ehinger B. Immunohistochemical markers in full-thickness embryonic rabbit retinal transplants. *Ophthalmic Res.* 1999;31(1):5–15.
- Chang CF, Hsu KH, Chiou SH, Ho LL, Fu YS, Hung SC. Fibronectin and pellet suspension culture promote differentiation of human mesenchymal stem cells into insulin producing cells. *J Biomed Mater Res A.* 2008;86(4):1097–105.
- Chiu RC. Bone-marrow stem cells as a source for cell therapy. *Heart Fail Rev.* 2003;8(3):247–51.



18. Locatelli F, Maccario R, Frassoni F. Mesenchymal stromal cells, from indifferent spectators to principal actors. Are we going to witness a revolution in the scenario of allograft and immune-mediated disorders? *Haematologica*. 2007;92(7):872–7.
19. Bashir Q, Robinson SN, de Lima MJ, Parmar S, Shpall E. Umbilical cord blood transplantation. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010;8(11):786–801.
20. Anghileri E, Marconi S, Pignatelli A, Cifelli P, Galíe M, Sbarbati A, et al. Neuronal differentiation potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*. 2008;17(5):909–16.
21. Greco SJ, Zhou C, Ye JH, Rameshwar P. An interdisciplinary approach and characterization of neuronal cells transdifferentiated from human mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*. 2007;16(5):811–26.
22. Weir C, Morel-Kopp MC, Gill A, Tinworth K, Ladd L, Hunyor SN, et al. Mesenchymal stem cells: isolation, characterisation and in vivo fluorescent dye tracking. *Heart Lung Circ*. 2008;17(5):395–403.
23. Yamamoto Y, Banas A, Murata S, Ishikawa M, Lim CR, Teratani T, et al. A comparative analysis of the transcriptome and signal pathways in hepatic differentiation of human adipose mesenchymal stem cells. *FEBS J*. 2008;275(6):1260–73.
24. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007;25(11):2739–49.
25. Sundin M, Ringdén O, Sundberg B, Nava S, Götherström C, Le Blanc K. No alloantibodies against mesenchymal stromal cells, but presence of anti-fetal calf serum antibodies, after transplantation in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Haematologica*. 2007;92(9):1208–15.
26. Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science*. 2000;290(5497):1775–9.
27. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science*. 2000;290(5497):1779–82.
28. Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(8):4080–5.
29. Sasaki M, Honmou O, Akiyama Y, Uede T, Hashi K, Kocsis JD. Transplantation of an acutely isolated bone marrow fraction repairs demyelinated adult rat spinal cord axons. *Glia*. 2001;35(1):26–34.
30. Marigo FA, Cronemberger S, Calixto N. Neuroproteção: situação atual no glaucoma. *Arq Bras Oftalmol*. 2001;64(2):167–71.
31. Resnikoff S, Parajasegaram R. Blindness prevention programmes: past, present, and future. *Bull World Health Organ*. 2001;79(3):222–6.
32. Muller-Borer BJ, Collins MC, Gunst PR, Cascio WE, Kypson AP. Quantum dot labeling of mesenchymal stem cells. *J Nanobiotechnology*. 2007;5(1):9–9.
33. Melo BA, Luzo AC, Lana JF, Santana MH. Centrifugation Conditions in the L-PRP Preparation Affect Soluble Factors Release and Mesenchymal Stem Cell Proliferation in Fibrin Nanofibers. *Molecules*. 2019;24(15):E2729.
34. Duran M, Luzo AC, de Souza JG, Favaro WJ, Garcia P, Duran N. Graphene Oxide as Scaffolds for Stem Cells: an Overview. *Curr Mol Med*. 2017;17(9):619–26.
35. Harting MT, Sloan LE, Jimenez F, Baumgartner J, Cox CS Jr. Subacute neural stem cell therapy for traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2009;153(2):188–94.
36. Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, Monzon-Posadas WO, Xue H, Savitz SI, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev*. 2009;18(5):683–92.
37. Manzini BM, da Silva Santos Duarte A, Sankaramanivel S, Ramos AL, Latuf-Filho P, Escanhoela C, et al. Useful properties of undifferentiated mesenchymal stromal cells and adipose tissue as the source in liver-regenerative therapy studied in an animal model of severe acute fulminant hepatitis. *Cytotherapy*. 2015;17(8):1052–65.
38. Lin S, Xie X, Patel MR, Yang YH, Li Z, Cao F, et al. Quantum dot imaging for embryonic stem cells. *BMC Biotechnol*. 2007;7(1):67.
39. Hayashi R, Ishikawa Y, Katori R, Sasamoto Y, Taniwaki Y, Takayanagi H, et al. Coordinated generation of multiple ocular-like cell lineages and fabrication of functional corneal epithelial cell sheets from human iPS cells. *Nat Protoc*. 2017;12(4):683–96.elderly. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59(4):157–60.

---

**Autor correspondente:**

Clinica Potério

Rua Duque de Caxias, 780 - conj 91- Centro - Campinas - SP - Brazil

Fone: (19) 32328259 / (19) 996033396

E-mail: poterioa@hotmail.com

# Profile and variability of intraocular pressure after the EX-PRESS device implant

## *Perfil e variabilidade da pressão intraocular após implante do dispositivo EX-PRESS*

Rodrigo Egidio da Silva<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8072-4767>

Juliana de Lima Jácomo<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1971-3695>

Lara Ribeiro Vilela<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1971-3695>

Antônio Wilson Soares de Oliveira<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6728-5934>

Francisco Wellington Rodrigues<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7995-0273>

### ABSTRACT

**Objective:** The EX-PRESS device is a surgical alternative for the treatment of POAG. To describe the IOP behavior before and after the implantation of the EX-PRESS, the pharmacological treatment used in the pre and postoperative period and the complications in the first year of the postoperative period. **Methods:** A quantitative descriptive study with review of electronic medical records of a private ophthalmological reference hospital in Goiânia (GO) from 2013 to 2018. Sample composed of 8 eyes with POAG subjected to the EX-PRESS implant. We observed the variables: gender, age, operated eye, antiglaucomatous medications used, pre and postoperative intraocular pressure, and possible complications. **Results:** In the preoperative period, all eyes used antiglaucomatous drops, 75% used 3 or more different classes simultaneously. After 12 months of EX-PRESS, only 12.5% used three or more eye drops and 37.5% did not use any eye drops. On average, IOP varied from 18.63mmHg (SD 9.38) in the preoperative period to 14.50mmHg (SD 4.14) at 12 months postoperatively. Complications were: ocular hypotension, ocular hypertension; thinning of the conjunctival blister, cystic blister obstruction of the EX-PRESS. We resolved all complications. **Conclusion:** The efficacy of EX-PRESS in IOP reduction was verified in the study. Concomitantly, there was a considerable decrease in anti-glaucomatous medications, and few associated complications.

**Keywords:** Glaucoma drainage implants; Glaucoma; Intraocular pressure; Drug therapy; Postoperative complications; Prosthesis implantation/methods.

### RESUMO

**Objetivo:** O dispositivo EX-PRESS é uma alternativa cirúrgica para o tratamento do GPAA. Descrever o comportamento da PIO antes e após a implantação do EX-PRESS, o tratamento farmacológico utilizado no período pré e pós-operatório e as complicações no primeiro ano do pós-operatório. **Métodos:** Estudo descritivo quantitativo com revisão de prontuários eletrônicos de um hospital particular de referência oftalmológica de Goiânia (GO) no período de 2013 a 2018. Amostra composta por 8 olhos com GPAA submetidos ao implante de EX-PRESS. Foram observadas variáveis: sexo, idade, olho operado, medicações antiglaucomatosas usadas, pressão intraocular pré e pós-operatória, e possíveis complicações. **Resultados:** No pré-operatório, todos os olhos usavam colírios antiglaucomatosos, 75% faziam uso simultâneo de 3 ou mais classes diferentes. Após 12 meses do EX-PRESS, apenas 12,5% usavam três ou mais colírios e 37,5% não usavam nenhum colírio. Em média, as PIO variaram de 18,63 (DP 9,38) mmHg no pré-operatório para 14,50 (DP 4,14) mmHg em 12 meses do pós-operatório. As complicações foram: hipotensão ocular, hipertensão ocular, afinamento de bolha conjuntival, bolha cística, obstrução parcial do EX-PRESS. **Conclusão:** A eficácia do EX-PRESS na redução da PIO foi verificada na amostra desse estudo. Concomitantemente, constatou-se diminuição considerável de medicações anti-glaucomatosas, e poucas complicações associadas.

**Descritores:** Implantes para drenagem de glaucoma; Glaucoma; Pressão intraocular; Tratamento farmacológico; Complicações pós-operatórias; Implantação de prótese/métodos

<sup>1</sup> Hospital VER, Goiânia, GO, Brazil.

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brazil.

<sup>3</sup> Curso Acadêmico de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brazil.

Research developed by:

Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Goiânia, GO, Brazil.

Hospital VER – excelência em oftalmologia, Goiânia, GO, Brazil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 14/01/2019 - Aceito para publicação em 17/10/2019.

## INTRODUCTION

In 2010, WHO named glaucoma as the second leading cause of blindness in the world (8%), behind the cataract (51%), and the leading cause of irreversible blindness.<sup>(1)</sup> More recent epidemiologies estimate that 64.3 million people worldwide have glaucoma in 2013, with projections of 76 million for 2020 and 111.8 million for 2040.<sup>(2)</sup> In Brazil, epidemiological data are scarce. The latest studies describe a prevalence of 2% to 3% in the population over 40 years old.<sup>(3)</sup>

The most common form, Primary Open Angle Glaucoma (POAG), is defined by the European Glaucoma Society as a chronic and progressive optic neuropathy with morphological changes in the retinal and optic nerve fiber layers, in the absence of congenital or another ocular disease,<sup>(4)</sup> IOP is the most important and potentially modifiable risk factor that can positively affect the natural history of the disease, which is why it is the most studied and the basis of treatment.<sup>(5,6)</sup>

Drugs and surgical procedures have the primary goal of reducing IOP to avoid degeneration of the optic nerve<sup>(6-8)</sup> and preserving the patient's visual acuity to the same level as it was at the time of diagnosis. It is assumed that the determination of the target IOP should be, whenever possible, individualized.<sup>(8,9)</sup>

Trabeculectomy is the most commonly used surgical procedure in POAG and has remained the gold standard since its inception in 1968.<sup>(7)</sup> However, with the intense technological development in the field of ophthalmic microsurgery, innovative alternatives have emerged, such as the EX-PRESS mini glaucoma shunt (excessive pressure regulating shunt system) drainage device.<sup>(10-12)</sup>

EX-PRESS was approved in Europe in 1999, by the FDA in 2002<sup>(12)</sup> and in Brazil, by the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA), in April 2011 (n.º record: 80153480152).<sup>(13)</sup> The officially recommended technique is the insertion of the device under a partial-thickness scleral flap.<sup>(10,12,14)</sup> The mechanism of action of EX-PRESS, similar to trabeculectomy, is based on the deviation of the aqueous humor from the anterior chamber to the subconjunctival space, forming a filter bag. Thus, there is the reduction of IOP.

The advantages provided by the EX-PRESS include rapid learning curve, lower postoperative intraocular pressures, less inflammation (since there is no tissue removal), predictable outcomes related to consistent lumen size and controlled flow, and fewer postoperative complications.<sup>(12)</sup>

Since its launch in the market, several studies have compared EX-PRESS to other treatments dedicated to the treatment of glaucoma, especially with risks and complications. Current data show that devices such as the EX-PRESS, implanted under a scleral flap, have a better early postoperative safety profile when compared to trabeculectomy, and the effectiveness in reducing IOP by both methods is maintained.<sup>(15-17)</sup>

In view of well-established advantages, we consider it relevant to observe in detail the drainage effect of the EX-PRESS in IOP. When tracing the pressure variation profile, we will have data that will contribute to the precise evaluation of the stability and effectiveness of the device. In a population with high miscegenation such as in Brazil and the reduced concentration of studies in this segment, the parameters found in this study could be used to optimize the therapeutic choice for POAG, as well as to develop strategies to achieve better results with EX-PRESS.

## METHODS

This is a quantitative descriptive study done through a review of electronic medical records of a private ophthalmological hospital in Goiânia (GO) from 2013 to 2018. It was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of the Pontifical Catholic University of Goiás (PUC-GO).

The study has a sample of 8 eyes with a diagnosis of POAG. Inclusion criteria were patients over 18 years of age, IOP above 22mmHg, minimum use of two classes of antiglaucomatous medication, excavations greater than 0.7 with loss of neuronal rhyme, open angle confirmed, loss of visual field using Anderson criteria.<sup>(18-20)</sup> We excluded from the sample selection patients under 18 years old, charts with incomplete data, users of contact lens and/or patients with closed angle glaucoma.

All patients were assessed to IOP through the Topcon computerized tonometer CT-80 Japan pneumatic tonometer. For this preliminary study, the IOP measurement was chosen by the pneumatic tonometer, where the mean IOP was used after 3 isolated measurements in each operated eye. The following variables were observed: sex, age, operated eye, antiglaucomatous medications used, intraocular pressure and complications during the first year postoperatively. All patients underwent a complete ophthalmologic examination. The patients submitted to the EX-PRESS implant were treated by the same surgeon and the same surgical technique with the differential in the preparation of the scleral flap and the use or not of the antifibrotic agent depending on the case.<sup>(10)</sup>

Description of the technique: performed peribulbar anesthesia. Made a fornix based conjunctival flap. Hemostasis with bipolar cautery. Depending on the case, antifibrotic was applied. Rectangular scleral patch of approximately 4 mm. Temporal paracentesis through the cornea temporal region. The scleral flap is lifted and the center of the "blue line" adjacent to the clear cornea corresponding to the location of the trabecular meshwork is identified. A 26-gauge needle is inserted through the center of the "blue line" into the anterior chamber at an angle parallel to the plane of the iris.<sup>(10)</sup> The needle is withdrawn. The needle should not be moved sideways to prevent the formation of aqueous flow around the implant. The EX-PRESS shunt is preloaded on an injector. A metal rod is installed in the lumen of the shunt, which is connected to the end of the injector.<sup>(10)</sup>

When placing the shunt in the anterior chamber through the ostium created with the needle, the angle used to make the ostium is the same as the angle with the shunt.<sup>(10)</sup> The shunt is inserted until the end of the wound, leveling the plaque with the scleral bed. After this, an area is pressed in the axis of the injector, which retracts the metal rod in the lumen of the bypass, thus allowing the lumen of the shunt to be released from the injector.<sup>(10)</sup>

The scleral flap is then sutured in place with 10-0 nylon thread. A minimum of three sutures are required, and the number of sutures depends on the aqueous humor flow generated by injecting a balanced solution through the temporal paracentesis in the anterior chamber. Finally, the conjunctiva is closed with the nylon suture 10-0.<sup>(10)</sup> In our study, after closure of the planes, the surgeons tested via paracentesis the elevation of the bubble.

After the data were collected, they were transcribed into spreadsheets in Microsoft Excel® software. Subsequently, the quantitative variables were described by means of proportions and measures of central tendency and dispersion.

## RESULTS

The mean age of the patients was 54.63, with a maximum age of 73 and a minimum of 32 years, with a predominantly female gender (75%). Of the operated eyes, 62.5% were on the left eye (Table 1).

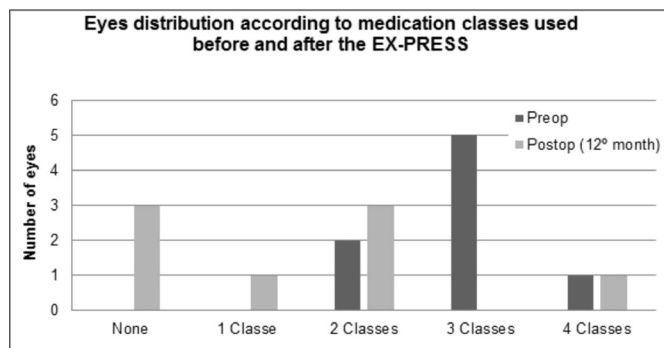
**Table 1**  
Characteristics of operated eyes

Variables	Eyes, n (%)
Age (years), mean (SD)	54.63, (16.03)
Interval (years)	32-73
Gender, n (%)	
Male	2 (25)
Female	6 (75)
Eye operated, n (%)	
Right	3 (37.5)
Left	5 (62.5)

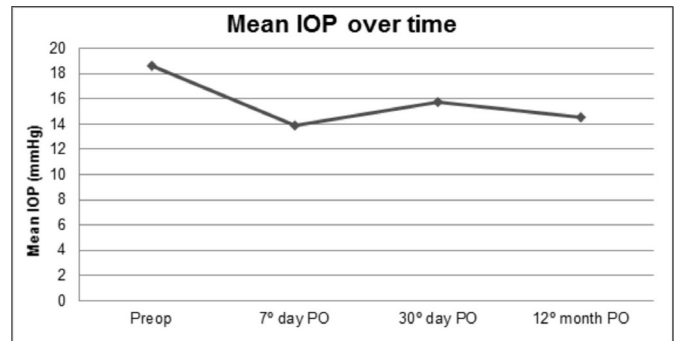
All eyes were treated with antiglaucomatous eye drops prior to surgical treatment, of which 75% made simultaneous use of 3 or more different classes of these eye drops. After 12 months of EX-PRESS, only 12.5% used three or more eye drops and 37.5% did not undergo any antiglaucomatous pharmacological treatment (Figure 1).

On average, intraocular pressures ranged from 18.63mmHg (SD 9.38) in the preoperative period to 13.88mmHg (SD 8.03) in seven days, 15.75mmHg (SD 3.93) in 30 days and 14.50mmHg (SD 4.14) at 12 months postoperatively. There was a mean reduction of 4.13mmHg (SD 10.22) in the IOP variation before EX-PRESS up to one year after the implant target IOP with medication in 75% of cases (Figure 2).

Postoperative complications are described in Table 2. Ocular hypotension (IOP <10mmHg) occurred in 62.5% of the eyes, and ocular hypertension (IOP = 22mmHg), conjunctival bladder thinning, cystic blistering and partial obstruction of the EX-PRESS occurred, each one of them, in 11% of the eyes. In the face of persistent increases in IOP, ocular massage, needlework, and antiglaucomatous eye drops were introduced. The thinning of the conjunctival bubble and cystic blister, were resolved with conjunctival regrowth and excision of the bubble, respectively. The partial obstruction of the EX-PRESS, which occurred after 15 days of implantation, had spontaneous resolution without the need for surgical repositioning.



**Figure 1:** Eyes distributed according to the number of classes of antiglaucomatous eye drops used before EX-PRESS and in the 12th month of implantation.



**Figure 2:** Mean IOP change from immediate preoperative up to 1 year after EX-PRESS.

**Table 2**  
Post-OP Complications and interventions

Complications	Cases n (%)
Hypotension ( $\leq 10$ mmHg)	5 (62.5)
Hypertension ( $\geq 22$ mmHg)	1 (12.5)
Conjunctival bladder thinning	1 (12.5)
Cystic blister	1 (12.5)
Partial Obstruction of EX-PRESS	1 (12.5)
Post operative interventions	
Conjunctival coating	1 (25)
Excision of the cystic blister	1 (25)
Massage	1 (25)
Needle	1 (25)

Post-OP: postoperative; n: absolute number of complications in relation to total number of eyes / n: absolute number of interventions

## DISCUSSION

In this study, we describe the IOP variation, measured with the pneumatic tonometer, of eyes submitted to the surgical treatment of glaucoma with EX-PRESS, correlating with pharmacological treatment, postoperative complications and variables of age, gender and side of the operated eye.

The present study identified that the majority of patients undergoing EX-PRESS implantation surgery were approximately 54 years old. The III Consensus on Primary Open Angle Glaucoma (POAG), published by the Brazilian Society of Glaucoma, says that age is directly proportional to the prevalence of POAG.<sup>(21-23)</sup> The American Academy of Ophthalmology provides us with the same epidemiological pattern, including the incidence of POAG.<sup>(24)</sup> The European Glaucoma Society, in 2014, reaffirms that there is an increase in POAG with increasing age and that there is a higher prevalence of POAG in Caribbean-Africans and Latinos compared to Caucasians.<sup>(4)</sup> Therefore, the data collected in this research match the data present in national and international literature.

Regarding gender, it was evidenced that the predominant sample of this study was of women. It is estimated that in the world there will be 79.6 million people with POAG in 2020, with the female gender corresponding to 55% of the cases.<sup>(21,25)</sup> In studies evaluating glaucoma, there is no consensus among the genus predominantly associated with POAG. Some studies have shown that males are more likely to have POAG than females,<sup>(26-30)</sup> as in the study by Kim et al.<sup>(30)</sup> This study suggests that hormonal

factors may be associated with the protection of the female gender to the development of POAG, since the endogenous estrogen produced until menopause<sup>(30,31)</sup> and the use of exogenous hormone therapy after menopause<sup>(30,32)</sup> were considered protective factors. However, in some studies there was a quantitative predominance of the female groups<sup>(33-35)</sup> when compared with the male groups,<sup>(36)</sup> corroborating with the sample of our study.

Before the surgical treatment, a pharmacological approach is suggested as the first choice. In the study sample, all eyes were treated with eye drops prior to implantation. At that time, most were simultaneously using 3 or more different classes of drugs. After 12 months of the EX-PRESS implant, there was a significant reduction in the use of eye drops, in about 87.5% of the cases. In a Dutch study,<sup>(37)</sup> published by De Jong et al., it was shown that, compared to trabeculectomy, patients undergoing EX-PRESS were less likely to use medications, and if necessary, fewer medications were prescribed to maintain IOP in normotensive eyes. Thus, the financial resources needed to maintain the controlled IOP were lower.<sup>(37)</sup> De Jong et al. also showed in a French study that the cost of medication after surgery is lower when the patient is submitted to the EX-PRESS procedure.<sup>(38)</sup> These studies show that, as in our study, there was less need for drug treatment after implantation of the EX-PRESS, resulting in reduction of expenses to maintain an appropriate IOP and, consequently, a better financial benefit to the patient.

The results of the studies cited above, as well as those of our work, are consistent with what is described in the literature. Dahan et al.<sup>(39)</sup> implanted the drainage device in 23 eyes and observed a reduction of the number of eyes under pharmacological treatment, initially 14 and after one year only 2 eyes needed the eye drops. EX-PRESS makes it possible not only to stop using the topical drug, but also to reduce the number of drug classes necessary to control IOP, as can be seen in the study by Lankaranian et al.,<sup>(40)</sup> where in a sample of 100 eyes submitted to the EX-PRESS there was a reduction in the average amount of medicine in use, dropping from  $2.7 \pm 1.1$  in the preoperative period to  $0.7 \pm 1.1$ .

In our study, mean intraocular pressure was approximately 18.63mmHg preoperatively, 13.88mmHg at 7 days, 15.75mmHg at 30 days and 14.5mmHg at 12 months postoperatively. That is, the IOP before EX-PRESS up to one year after the implant reduced on average 22.17% (4.5 mmHg). The literature reports that there is low IOP variation during the recent postoperative period, as well as the data collected in our study.<sup>(41)</sup>

This variation of IOP is consistent with the international literature, as stated in the article published by Liu et al.<sup>(42)</sup> Twenty-four eyes were studied and the mean IOP was  $10.2 \pm 2.8$  mmHg seven days after device placement,  $13.1 \pm 2.7$  mmHg at 30 days and  $14.0 \pm 3.6$  mmHg in 12 months, and all patients in this study had follow-up for at least one year, as well as in our study. However, in the study by Liu et al. the efficacy and safety of the implantation of the EX-PRESS together with the phacoemulsification in the POAG were evaluated,<sup>(42)</sup> which may have generated interference in the results of the study, since the efficacy and safety were not evaluated only with the implementation of the EX-PRESS.

Similar data were found by Mariotti et al.<sup>(43)</sup> In this study, 248 eyes treated with the EX-PRESS implant were included. Most of the eyes were submitted only to the implantation of EX-PRESS, and the rest had surgery combined with cataract extraction. After that, the results of both groups were grouped, showing that the mean preoperative IOP decreased from  $27.63 \pm 8.26$  mmHg ( $n = 248$ ) to  $13.80 \pm 2.83$  mmHg ( $n = 238$ ) in 12 months.

Since its launch in the market, several studies have compared EX-PRESS to other treatments for glaucoma, especially with risks and complications. Standard treatment with trabeculectomy may present postoperative complications, such as excessive filtration, shallow or flat anterior chamber, hypotonia, suprachoroidal hemorrhage, maculopathy, and choroidal detachment.<sup>(44-47)</sup> Several studies have described this device as safer compared to trabeculectomy,<sup>(15-17)</sup> however the EX-PRESS does not exempt the surgical treatment of complications. Our study corroborates with such safety of the device implanted under a scleral flap that the complications found have maintained a pattern of low incidence. The most frequent complication was ocular hypotension (IOP <10mmHg), which occurred in 62.5% of the eyes in the immediate postoperative period, all of which resolved spontaneously without any sequelae. Among comparative studies, both Hong et al. and Seider et al., with samples of 100 and 93 eyes respectively, found lower rates of early postoperative hypotonia and choroidal detachment in the EX-PRESS group.<sup>(23,48)</sup> Similarly, three other studies<sup>(24,49,50)</sup> reported fewer episodes of postoperative hypotension in patients treated with EX-PRESS.

In the aforementioned studies, it was also evidenced that the patients had lower rates of hyphema and postoperative visits, and presented a faster recovery of vision when compared to the patients submitted to trabeculectomy. In our sample, hyphema did not occur in any of the eyes, and the postoperative IOP reached values of hypertension (IOP = 22mmHg) in only 12.5% of the cases. This information agrees with data from the comparative studies cited, in which the mean IOP achieved was equivalent<sup>(23,48,49)</sup> in both treatments or even lower<sup>(34)</sup> in the eyes with EX-PRESS, a parameter that is directly related to the success of the treatment. What could justify the effectiveness of the drainage device compared to trabeculectomy would be the technique itself does not require iridectomy, which induces minimal inflammation, and consequently, fewer early postoperative complications and less need for the use of hypotonic postoperative medications.<sup>(21)</sup> In addition, greater control of aqueous humor flow through consistent lumen size of EX-PRESS tends to result in fewer complications, unlike trabeculectomy, where performing at different sizes could directly interfere with the intensity of the drainage.<sup>(39)</sup> This reality became a rule after the use of the device implantation technique under a scleral flap. Proven to be more effective and safe than those initially used for EX-PRESS implantation, this was the technique used in the eyes of our study.

This study presents some limitations, among them, the non-comparison between two methods of IOP measurement and the reduced number of eyes in the studied group. A possible justification for the low use of EX-PRESS in Brazil is because of its high cost in a developing country. The authors would like to point out that trabeculectomy remains the gold standard for the control of ocular hypertension. The EX-PRESS would be another possible resource, in specific cases, in the control of IOP in the fight against this important and impacting disease called glaucoma. A suggestion for future studies would be the development of prospective, double-blind, multicentric studies comparing trabeculectomy with EX-PRESS in the Brazilian population.

## CONCLUSION

Progressively, the EX-PRESS glaucoma filtration device gained more importance in the surgical field for the treatment of glaucoma. The results of our study, in agreement with the

international literature, revealed that the implantation of the EX-PRESS device is effective in reducing the IOP in patients with POAG, both in the short and medium term. Therefore, the reduced number of side effects to the eyeball and the low rate of interurrences associated with the procedure reduces the risks of the implant. At the same time, it was observed that there was a considerable decrease in the use of anti-glaucomatous medications for the control of IOP, reducing financial expenses in the treatment of POAG and improving the patient's quality of life.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all the staff of professionals at the Hospital VER de Goiânia for the support and assistance granted during the work, especially the employees Rosângela Alves dos Santos and Ana Carolina Martins dos Santos .

### REFERENCES

- Abner GH, Lahm EA, Islam J, Mario SP, Mary F, Siu DAY, et al. EFA Global Monitoring Report Regional Overview - Monitoring the Education for All goals: Sub-saharan Africa. *J Vis Impair Blind*. 2012;1(2):1-14.
- Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
- Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(11):4974-9.
- European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Brussels: European Glaucoma Society; 2014. 197 p.
- Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2144-53.
- Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Glaucoma. Recife: Secretaria Estadual de Saúde; 2007.
- European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. Brussels: European Glaucoma Society; 2017; Chapter 3. Treatment Principles and Options. p.130-95.
- Heijl AA, Alm A, Bengtsson B, Bergström A, Calissendorff B, Lindblom B. The Glaucoma Guidelines of the Swedish Ophthalmological Society. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)* . 2012;(251):1-40.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Glaucoma - PORTARIA No1.279. 2013. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.
- Sarkisian SR. The ex-press mini glaucoma shunt: technique and experience. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009 ;16(3):134-7.
- Gandolfi S, Traverso CF, Bron A, Sellem E, Kaplan-Messas A, Belkin M. Short-term results of a miniature draining implant for glaucoma in combined surgery with phacoemulsification. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2002;236:66.
- Salim S. Ex-PRESS glaucoma filtration device-surgical technique and outcomes. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51(3):83-94.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta de Registros [Internet]. Brasília (DF): ANVISA. 2011 [citado 2018 Out 1]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/?#/saude/25351660161201219/?numeroProcesso=25351660161201219>
- Maris PJ Jr, Ishida K, Netland PA. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J Glaucoma*. 2007;16(1):14-9.
- Rouse JM, Sarkisian SR Jr. Mini-drainage devices: the Ex-PRESS Mini-Glaucoma Device. *Dev Ophthalmol*. 2012;50:90-5.
- Salim S. The role of the Ex-PRESS glaucoma filtration device in glaucoma surgery. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(3):180-4.
- Samuelson TW, Stamper R, Gallardo M. Flow Dynamics of the EX-PRESS® Glaucoma Filtration Device. *US Ophthalmic Rev*. 2014;7(1):39-44.
- Caiado RR, Badaró E, Kasahara N. Intraocular pressure fluctuation in healthy and glaucomatous eyes: a comparative analysis between diurnal curves in supine and sitting positions and the water drinking test. *Arq Bras Oftalmol*. 2014;77(5):288-92.
- Anderson D. Automated static perimetry. St Louis: Mosby-Year Book; 1992.
- Schimiti RB, Costa VP. Perimetria computadorizada: Um guia básico de interpretação. 4a ed. Rio de Janeiro: Cultura Medica; 2017.
- Sociedade Brasileira de Glaucoma. 3o Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. Sociedade Brasileira de Glaucoma; 2009.
- Marquardt D, Lieb WE, Grehn F. Intensified postoperative care versus conventional follow-up: a retrospective long-term analysis of 177 trabeculectomies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(2):106-13.
- Hong BK, Winer JC, Martone JF, Wand M, Altman B, Shields B. Repeat selective laser trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2009;18(3):180-3.
- Mason SR, Ward LC. Primary open-angle glaucoma. *American Academy of Ophthalmology*; 2016. p. 46-88.
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7.
- Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4254-61.
- Rahman MM, Rahman N, Foster PJ, Haque Z, Zaman AU, Dineen B, et al. The prevalence of glaucoma in Bangladesh: a population based survey in Dhaka division. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(12):1493-7.
- Ramakrishnan R, Nirmalan PK, Krishnadas R, Thulasiraj RD, Tielsch JM, Katz J, et al. Glaucoma in a rural population of southern India: the Aravind comprehensive eye survey. *Ophthalmology*. 2003;110(8):1484-90.
- He M, Foster PJ, Ge J, Huang W, Zheng Y, Friedman DS, et al. Prevalence and clinical characteristics of glaucoma in adult Chinese: a population-based study in Liwan District, Guangzhou. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):2782-8.
- Kim KE, Kim MJ, Park KH, Jeoung JW, Kim SH, Kim CY, et al. Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Primary Open-angle Glaucoma Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Ophthalmology*; 2016;123(3):532-41.
- Lee A, Mitchell P. Female Reproductive Factors and Open Angle Glaucoma: The Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(11):1324-8.
- Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Musch DC, Pasquale LR, Stein JD. The potential association between postmenopausal hormone use and primary open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(3):298-303.
- Moon JY, Kim HJ, Park YH, Park TK, Park EC, Kim CY, et al. Association between Open-Angle Glaucoma and the Risks of Alzheimer's and Parkinson's Diseases in South Korea: A 10-year Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):11161.
- Kosior-jarecka E, Wróbel-dudzi D, Urszula Ł, Tomasz . Ocular and systemic risk factors of different morphologies of scotoma in patients with normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1480746.
- Han X, Zhao H, Wu C, MSc CL, Yan W, Hu Y, et al. Ten-Year Changes of Intraocular Pressure in Adults: the Liwan Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47(1):41-48.
- Niziol LM, Gillespie BW, Musch DC. Association of Fellow Eye With Study Eye Disease Trajectories and Need for Fellow Eye Treatment in Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) Participants. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(10):1149-56.

37. De Jong L, Lafuma A, Aguade AS, Clément O, Berdeaux G. PMD36 Cost-effectiveness of the ex-press glaucoma filtration device in the Netherlands. *Value Health*. 2011;14(7):A250–250.
38. De Jong L, Lafuma A, Clément O, Aguade A, Berdeaux G. G B. PMD37 Cost-effectiveness of the ex-press glaucoma filtration device in France. *Value Health*. 2011;14(7):A250–1.
39. Dahan E, Carmichael TR. Implantation of a miniature glaucoma device under a scleral flap. *J Glaucoma*. 2005;14(2):98–102.
40. Lankaranian D, Razeghinejad MR, Prasad A, Fakhraie G, Freitas DJ, Ichhpujani P, et al. Intermediate-term results of the Ex-PRESS miniature glaucoma implant under a scleral flap in previously operated eyes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39(5):421–8.
41. Chan JE, Netland PA. EX-PRESS Glaucoma Filtration Device: efficacy, safety, and predictability. *Med Devices (Auckl)*. 2015;8:381–8.
42. Liu B, Guo DD, Du XJ, Cong CY, Ma XH. Evaluation of Ex-PRESS implantation combined with phacoemulsification in primary angle-closure glaucoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(36):e4613.
43. Mariotti C, Dahan E, Nicolai M, Levitz L, Bouee S. Long-term outcomes and risk factors for failure with the EX-press glaucoma drainage device. *Eye (Lond)*. 2014;28(1):1–8.
44. Ruderman JM, Harbin TS Jr, Campbell DG. Postoperative suprachoroidal hemorrhage following filtration procedures. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(2):201–5.
45. Stewart WC, Shields MB. Management of anterior chamber depth after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 1988;106(1):41–4.
46. Gressel MG, Parrish RK 2nd, Heuer DK. Delayed nonexpulsive suprachoroidal hemorrhage. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(12):1757–60.
47. Kao SF, Lichter PR, Musch DC. Anterior chamber depth following filtration surgery. *Ophthalmic Surg*. 1989;20(5):332–6.
48. Seider MI, Rofagha S, Lin SC, Stamper RL. Resident-performed Ex-PRESS shunt implantation versus trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2012;21(7):469–74.
49. Ahmed II. EX-PRESS Glaucoma Filtration device: surgical pearls and techniques. *J Emmetropia*. 2013;4:105–14.
50. Brubaker RF, Pederson JE. Ciliochoroidal detachment. *Surv Ophthalmol*. 1983;27(5):281–9.

---

**Corresponding author:**

Francisco W. Rodrigues

Av.Americano do Brasil, n°260, Goiânia (GO), Brazil.

Zip code: 74180-110

E-mail: verfco.med@gmail.com

# Estudo epidemiológico das queratites infecciosas internadas num centro hospitalar terciário - revisão de 5 anos

## *Epidemiological study of infectious keratitis in inpatients of a tertiary hospital center – revision of 5 years*

Ana Marta<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-3495-4649>

Nisa Silva<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-5607-3212>

Inês Carneiro<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-8911-7883>

Miguel Mesquita Neves<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-3080-6035>

Miguel Gomes<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-2198-7444>

Luís Oliveira<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-7532-5991>

### RESUMO

**Objetivo:** A queratite infecciosa é uma doença de incidência relativamente elevada e é responsável por um número importante de internamentos. Neste estudo pretende-se estudar diversas características epidemiológicas e clínicas associadas às queratites infecciosas de alto risco num hospital terciário em Portugal. **Métodos:** Realizou-se um estudo retrospectivo, onde foram incluídos todos os doentes internados por abcesso da córnea no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), entre Abril de 2013 a Março de 2018. Caracterizou-se a população em relação aos fatores de risco, apresentação clínica, tempo de internamento, resultados de culturas, resistência antibiótica in vitro, tratamento efetuado e resultado funcional. **Resultados:** O estudo incluiu 105 doentes. Os principais fatores de risco foram antecedentes de cirurgia de córnea, uso de lentes de contacto e história recente de trauma ocular. 74,3% dos doentes tiveram cultura positiva com 87,9% a corresponderem a cultura bacteriana pura, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Streptococcus pneumoniae* os agentes etiológicos mais frequentes. 27,9% das culturas positivas eram resistentes a 3 ou mais classes de antibióticos. Todos os doentes iniciaram tratamento com colírios fortificados. 29,5% dos doentes necessitaram de realizar transplante de córnea. Ao final de 6 meses de seguimento, apenas 20,9% apresentavam AV>20/40. **Conclusão:** Na maioria dos casos, a etiologia foi bacteriana. Observou-se um número considerável de bactérias multirresistentes. Apesar do tratamento ter permitido uma melhoria da visão na maioria dos casos, um número considerável de doentes ficou com sequelas visuais importantes.

**Descritores:** Ceratite/microbiologia; Resistências microbianas a medicamentos; Infecções oculares.

### ABSTRACT

**Objective:** Infectious keratitis is a pathology with a high incidence and is responsible for a large number of prolonged stay hospital admissions. The purpose was to analyze the epidemiological and clinical data associated with high risk microbial keratitis at a central hospital in Portugal. **Methods:** A retrospective study of all inpatients presenting with corneal abscess in Centro Hospitalar Universitário do Porto, from April 2013 to March 2018 was performed. Target population was characterized by risk factors, clinical features, length of stay, culture results, in vitro antibiotic resistance, treatment and outcome. **Results:** This study included 105 patients. The main risk factors were previous corneal surgery, contact lenses wear and recent history of ocular trauma. 74.3% of patients had a positive culture, 87.9% of these corresponding to a pure bacterial culture, with *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* being the most common pathogens. 27.9% of positive cultures were resistant to 3 or more classes of antibiotics. All patients began treatment with fortified drops. 29.5% of patients required a corneal transplant. After 6 months of follow-up, only 20.9% presented a VA>20/40. **Conclusion:** Most cases were caused by bacteria. A considerable number of multi-resistant bacteria was identified. Despite most cases having improved after treatment, a large number of patients had a significant visual acuity sequelae.

**Keywords:** keratitis/microbiology; Drug resistance; Eye infections

<sup>1</sup> Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 17/03/2019 - Aceito para publicação em 25/09/2019.



## INTRODUÇÃO

A queratite infecciosa caracteriza-se pela presença de um infiltrado inflamatório estromal geralmente associado a defeito epitelial, originado pela invasão do tecido corneano por microorganismos.<sup>(1)</sup> Trata-se de uma importante causa de disfunção visual e cegueira, muitas vezes afetando populações socialmente excluídas do acesso a cuidados de saúde.<sup>(2)</sup> A incidência é relativamente elevada<sup>(3)</sup> e é responsável por um número importante de internamentos no nosso hospital. Em muitos casos pode estar associada a um mau prognóstico funcional, especialmente se não diagnosticada e tratada de forma adequada. Com um tratamento apropriado pode-se reduzir a incidência de perda de visão grave e restringir o dano corneano.<sup>(4)</sup>

A queratite infecciosa é rara na ausência de fatores predisponentes. Até recentemente, a maioria dos casos de queratite bacteriana estava associada com trauma ocular ou doença da superfície ocular.<sup>(5)</sup> Contudo, com o uso generalizado de lentes de contacto tem aumentado dramaticamente a incidência de queratites relacionadas com lentes de contacto sendo um dos principais fatores de risco nos Estados Unidos da América enquanto que nos países em desenvolvimento é mais comum serem causadas por trauma ocular durante atividades agrícolas.<sup>(2)</sup>

O método mais consensual para o diagnóstico é a colheita do exsudato ocular para estudo microbiológico, apesar de a sensibilidade rondar os 40-70% consistentemente ao longo dos últimos 10 anos.<sup>(6-8)</sup> Os microorganismos isolados dos casos graves de queratite e as suas respetivas sensibilidades ao tratamento também variam geograficamente e ao longo do tempo.<sup>(9)</sup> O surgimento de resistências a medicamentos e a disponibilidade de novos antimicrobianos tem tornado essencial a constante atualização de conhecimento sobre protocolos de tratamento.<sup>(4)</sup>

O padrão das queratites infecciosas varia significativamente de país para país e mesmo de região para região. Com este estudo pretende-se estudar diversas variáveis epidemiológicas e características clínicas associadas às queratites infecciosas de alto risco num hospital terciário em Portugal, permitindo avaliar questões diagnósticas, resistências a tratamentos e possíveis estratégias de prevenção.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo, onde foram incluídos todos os doentes internados por abcesso da córnea no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), entre Abril de 2013 a Março de 2018. Foram consultados todos os registos de internamento, episódios prévios de urgência, registos da consulta externa prévios e após o internamento, resultados microbiológicos, bem como os relatos cirúrgicos quando aplicados a cada caso.

A colheita de exsudato ocular foi realizada no serviço de urgência antes de os doentes serem internados. A decisão de internar exigiu pelo menos a presença de um dos seguintes critérios de gravidade: existência de lesão central; infiltrado superior a 2mm de maior diâmetro; falência terapêutica (não resolução ou agravamento clínico); e suspeita de organismo atípico (através da história clínica e características da biomicroscopia).

Para o estudo microbiológico, por protocolo, foram utilizados meios de cultura: agar sangue (meio não seletivo, para isolamento de bactérias gram negativas e positivas), agar chocolate (meio nutritivo para isolamento de micro-organismos exigentes), agar Sabouraud (cultivo e crescimento de espécies fúngicas) e tioglicolato (meio líquido enriquecido). Quando suspeita de

queratite de etiologia viral (aparência dendrítica característica), foi utilizado invariavelmente a análise da reação de polimerase em cadeia (PCR).

Dependendo do microrganismo isolado, o teste de suscetibilidade efetuado incluiu os seguintes agentes terapêuticos: B-lactâmicos (amoxicilina+ácido clavulânico, penicilina, ampicilina, oxacilina, piperacilina + tazobactam, imipenem), fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina), cefalosporina (ceftazidima, cefepime), aminoglicosídeos (tobramicina, gentamicina, neomicina, ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina (minociclina), polimixinas (polimixinaB e colistina), glicopetídicos (vancomicina, teicoplanina), macrólidos (eritromicina), bacteriostáticos (ácido fusídico), lincosaminas (clindamicina) e sulfonamidas (Sulfametoxazol + Trimetoprima).

Caracterizou-se a população do estudo em relação ao género, idade, lateralidade, fatores de risco, apresentação clínica, tempo de internamento, resultado de culturas, resistência antibiótica in vitro, tratamento efetuado e resultado funcional.

Os dados foram analisados usando o SPSS Statistics, versão 22.0. A análise estatística dos dados quantitativos, incluindo estatística descritiva e comparações paramétricas e não paramétricas foram realizadas para todas as variáveis. A análise de frequência foi realizada usando o teste Qui-Quadrado. Valores de p inferiores a 0.05 foram considerados com estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

### Características epidemiológicas

O estudo incluiu 105 doentes, 52,4% olhos direitos e 47,6% esquerdos. A maioria dos casos foram mulheres (60,0% vs 40,0%). A média de idade foi de 58,4±19,9 anos. O grupo etário entre os 60 e os 80 anos teve um maior número de doentes envolvidos (43,8%), com o género feminino a representar a grande maioria dos casos (65,2%) (Figura 1). A média das idades foi semelhante ao longo do tempo de estudo (teste Kruskal-Wallis, p=0,711), embora haja uma tendência para uma idade crescente, como se observa pela linha de tendências (Figura 2).

Os principais fatores de risco identificados foram: antecedentes de cirurgia de córnea (26,7%), o uso de lentes de contacto (24,8%) e história recente de trauma ocular (10,5%) (Figura 3).

Dos doentes com antecedentes de cirurgia de córnea, 71,4% tinham sido submetidos a uma queratoplastia penetrante (QP) (Figura 4).

Do subgrupo submetido previamente a QP, 60% dos casos tinham como patologia prévia à cirurgia uma falência de enxerto e em 15% dos casos tinham descemetocelo perfurado.

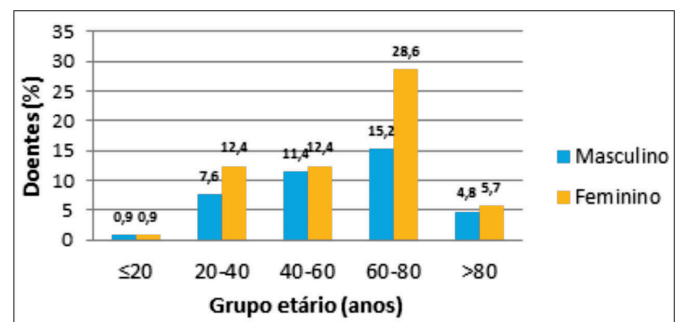


Figura 1: Distribuição dos doentes por grupo etário e género.

Relativamente à técnica de sutura, cerca de 94% dos doentes tinha sido utilizado sutura com pontos isolados, em oposição à sutura contínua presente nos restantes 6% dos casos, embora esta distribuição também reflita a técnica mais frequentemente utilizada no nosso serviço. Quanto ao tempo decorrido entre a data da realização da QP e o aparecimento do abscesso, verificou-se que em média demorou  $1,6 \pm 3,1$  anos, sendo que em mais de metade dos casos o abscesso ocorreu durante o primeiro ano pós-operatório (Figura 5). Além disso aquando do diagnóstico do abscesso de córnea, 63% deste subgrupo de doentes ainda estava a cumprir imunossupressão tópica e 10% imunossupressão sistémica, para prevenção da rejeição do enxerto.

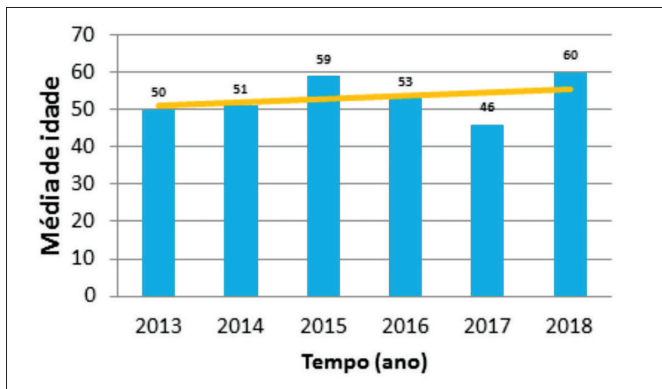


Figura 2: Média de idade dos doentes em cada ano, com linha de tendência.

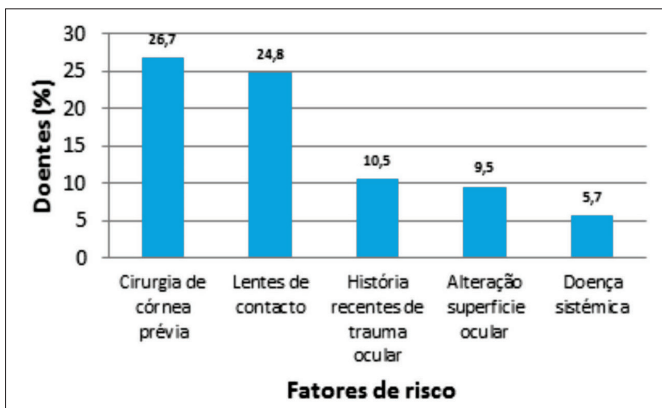


Figura 3: Distribuição de fatores de risco.

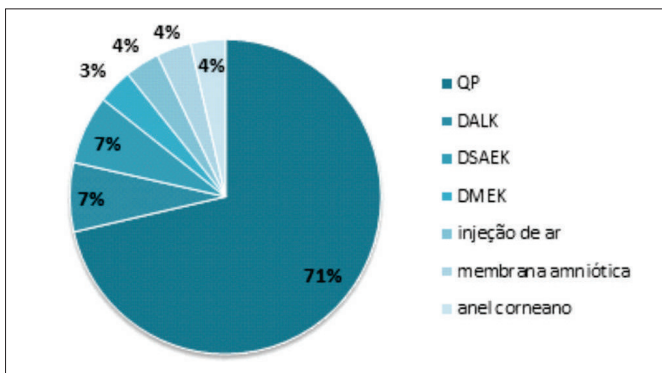


Figura 4: Cirurgia corneana prévia.

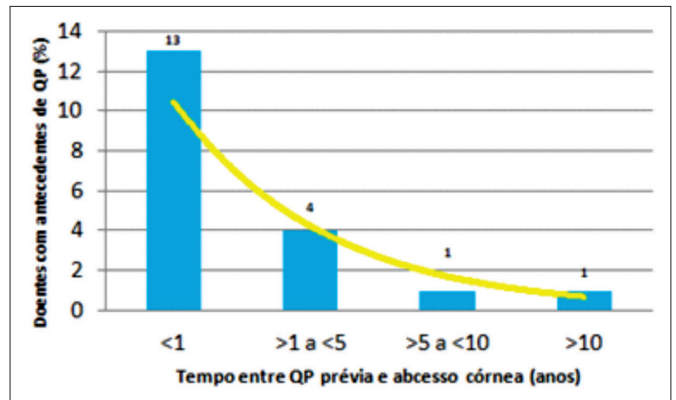


Figura 5: Tempo decorrido entre QP prévia e ocorrência de abscesso de córnea.

Foi considerado como fator de risco na categoria de “Doença sistémica” os seguintes: imunossupressão, diabetes mellitus e artrite psoriática. A categoria “Alteração da superfície ocular” incluiu rosácea, queratocone, paralisia facial e herpes ocular. O tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e a primeira observação no CHUP foi de  $6,2 \pm 7,1$  dias, sem diferença estatisticamente significativa entre os 2 géneros (teste t,  $p=0,787$ ). Os doentes com mais de 40 anos tendem a recorrer ao oftalmologista mais tarde (em média 7 dias) após o início dos sintomas, do que os doentes com 40 anos ou idade inferior (em média 3,3 dias) (teste t,  $p=0,049$ ).

**Resultados microbiológicos**

Dos 78 (74,3%) doentes que fizeram colheita do exsudato para análise microbiológica, 58 (74,4%) tiveram cultura positiva. Dos resultados positivos, 87,9% correspondiam a cultura bacteriana, 6,9% a cultura fúngica, 3,4% a cultura de Acanthamoeba e 1,7% a cultura mista (uma espécie de bactéria e uma de fungo). (Figura 6)

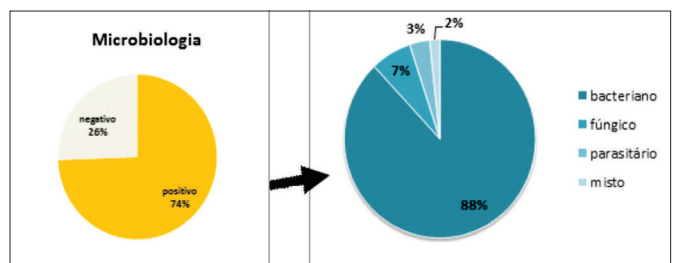


Figura 6: Resultado microbiológico

O isolado bacteriano mais comum foi Pseudomonas aeruginosa com 22,6%, seguido de Streptococcus pneumoniae com 12,9% (Figura 7). 61,3% dos isolados bacterianos foram gram positivos, sendo o Staphylococcus a espécie mais frequente. Dentro dos gram negativos (39%), a espécie predominantemente isolada foi a Pseudomonas (58,3%) (Figura 8). Não existem diferenças estatisticamente significativas relativamente à média de idades (teste T,  $p=0,406$ ) e à duração dos sintomas (teste t,  $p=0,301$ ) entre os doentes com exsudatos gram positivo e negativo.

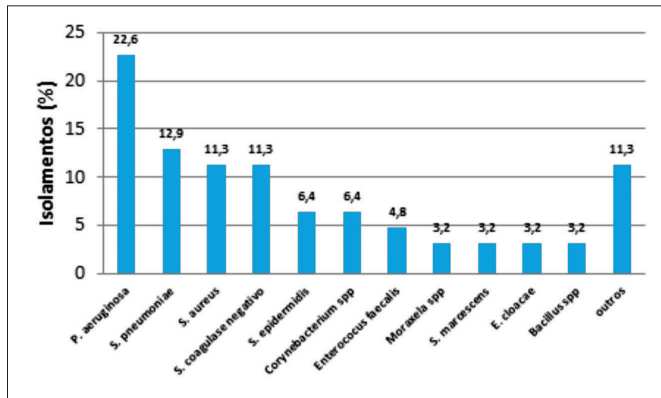


Figura 7: Distribuição de espécies bacterianas.

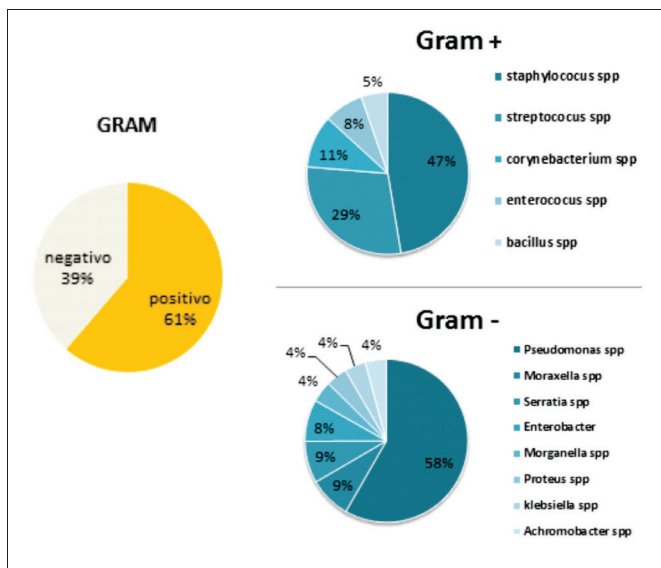


Figura 8: Gram negativo vs gram positivo.

Relativamente aos fatores de risco, as culturas positivas em doentes que sofreram trauma ocular foram positivas em 50% para coco gram positivo; em doentes portadores de lentes de contacto foram em 56,2% para bacilo gram negativo; e em doentes submetidos a queratoplastia penetrante prévia foram em 50% para coco gram positivo.

Os isolados fúngicos mais comuns foram *Fusarium* spp e *Candida* spp, com 40,0% cada. Relativamente a parasitas, foram identificados apenas 2 casos (3,4% dos doentes) de *Acanthamoeba*. O principal fator de risco identificado para queratites infecciosas fúngicas e parasitárias foi o uso de lentes de contacto.

Não existem diferenças estatisticamente significativas relativamente à média de idades (teste Kruskal-Wallis,  $p=0,116$ ) e à média de duração dos sintomas (Kruskal-Wallis,  $p=0,235$ ) entre os doentes com exsudatos bacterianos, fúngicos ou parasitários (teste).

Os antibióticos que apresentaram mais resistências in vitro foram colistina (60,9%) e ácido fusídico (57,1%). Em termos de classes, as lincosaminas e os bacteriostáticos são os que demonstraram mais resistências. Os glicopeptídeos (que inclui a vancomicina), as sulfonamidas e as fluoroquinolonas apresentam resistências inferiores a 10%. A distribuição de resistências por classe terapêutica pode ser melhor observada na figura 9.

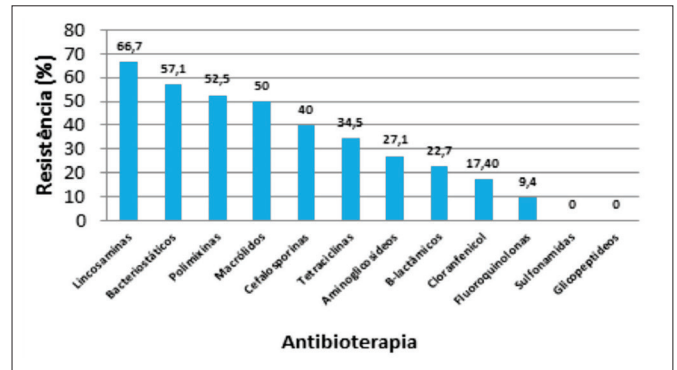


Figura 9: Resistências por antibióticos.

Observou-se que em 27,9% das culturas positivas eram resistentes a 3 ou mais classes de antibióticos, sem diferenças estatisticamente significativas entre gram positivos e gram negativos (teste Qui-quadrado,  $p=0,703$ ), com média de idades (teste Mann-Whitney,  $p=0,841$ ) e de duração de sintomas semelhantes (teste Mann-Whitney,  $p=0,799$ ).

### Tratamento médico e cirúrgico

O tempo médio de internamento foi de  $10,6 \pm 6,1$  dias. Doentes com exsudato ocular multirresistente não apresentaram maior número de dias de internamento (Teste Mann-Whitney,  $p=0,512$ ). Doentes com mais de 60 anos apresentaram em média um número maior de dias de internamento mas sem significância estatística (teste t,  $p=0,093$ ).

Todos os doentes iniciaram tratamento empírico com colírios fortificados (Ceftazidima 50mg/dL (5%), Gentamicina 15mg/mL (1,5%), Vancomicina 50mg/mL (5%) e/ou Voriconazol 10mg/mL (1%)), uma vez que apenas as queratites infecciosas de alto risco foram incluídas neste estudo. 29,5% dos doentes necessitaram de realizar transplante de córnea (87,1% realizaram queratoplastia penetrante e 12,9% realizaram queratoplastia lamelar anterior profunda), sendo que 38,7% destes doentes já tinham como antecedente transplante de córnea prévio. Em 71,0% dos casos, o transplante foi realizado no primeiro mês, com intenção curativa (abscessos resistentes ao tratamento médico e/ou associado a perfuração), sendo que 27,3% necessitaram de realizar novo enxerto posteriormente. Dois doentes foram eviscerados por olho doloroso, após acompanhamento prolongado. À admissão, 4,3% doentes do total apresentavam AV  $\geq 20/40$  enquanto que ao fim de 6 meses, 25,6% apresentavam essa AV (Figura 10).

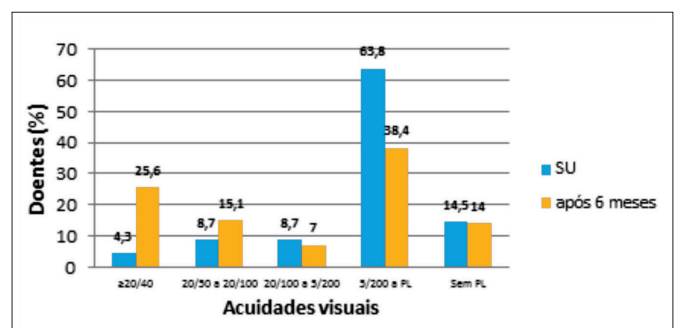


Figura 10: Acuidades visuais no Serviço de Urgência (SU) e 6 meses após internamento.

## DISCUSSÃO

As queratites infecciosas de alto risco ocorreram com mais frequência em mulheres e no grupo etário com idades entre os 60 e os 80 anos. Os fatores de risco mais frequentes foram cirurgia de córnea prévia, uso de lentes de contacto e história de trauma ocular, provavelmente a acompanhar a tendência global de diminuição dos casos associados a trauma ocular, (fator de risco mais frequentemente identificado nos países em desenvolvimento).<sup>(2)</sup> Verificou-se também uma procura clínica mais tardia nas faixas etárias mais velhas, o que pode indiciar a presença de uma população de risco com menos acesso imediato a cuidados de saúde. Foi possível isolar o agente causador da queratite na maioria dos casos, tendo a microbiologia apresentado uma sensibilidade acima da média descrita na maioria dos estudos publicados na literatura.<sup>(1,2,6,7)</sup> Na grande maioria dos casos, a etiologia foi bacteriana, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Streptococcus pneumoniae* os patogêneos mais frequentes.<sup>(10)</sup> A grande percentagem de isolamentos de *Pseudomonas aeruginosa* pode ser influenciada pela presença de um número considerável de portadores de lentes de contacto neste estudo. Segundo alguns estudos, a esta associação pode ser explicada pela capacidade desta espécie aderir ao material das lentes de contacto<sup>(11)</sup> e pelo tipo de soluções de preservação de lentes utilizadas.<sup>(12)</sup> O conhecimento dos fármacos potencialmente menos eficazes pelo padrão de resistência é deveras importante para o tratamento dessa doença.<sup>(13)</sup> No nosso estudo, verificou-se que os antibióticos usados no tratamento empírico de queratites infecciosas de alto risco apresentam ainda padrões de resistência aceitáveis, mas deverá considerar-se o ajuste terapêutico após o resultado do teste de sensibilidade aos antibióticos para evitar o aparecimento de multirresistências. Além disso também verificamos que o grupo das fluoroquinolonas apresentou baixas taxas de resistências, o que se poderá tornar uma opção para o tratamento empírico inicial, tal como já é realizado noutros centros hospitalares.<sup>(14)</sup> Foi realizado transplante de córnea em 29,5% dos casos, contrapondo os 5% que Kaye et al relatou no seu estudo.<sup>(15)</sup> Relativamente aos transplantes, 71,0% foram realizados no primeiro mês devido à presença de perfuração corneana e/ou infecção refratária ao tratamento médico. Contudo é um recurso de última linha dada a alta taxa de falência do enxerto, o que explica a necessidade de novos enxertos em 27,3% dos casos na nossa série. Apesar do tratamento ter permitido uma melhoria da visão na grande maioria dos casos, um número considerável de doentes apresentou sequelas visuais importantes no final do seguimento.

## CONCLUSÃO

A realização de estudos epidemiológicos numa dada região é fundamental para uma monitorização adequada das tendências etiológicas e para uma adequação dos tratamentos instituídos. Relativamente às ceratites infecciosas graves, o nosso estudo permitiu-nos perceber os agentes microbianos mais frequentemente envolvidos na nossa região, a incidência de bactérias multirresistentes ao longo do tempo e validar o nosso protocolo de tratamento que se encontra adequado, ou seja, com taxas de resistências aceitáveis para os fármacos que utilizamos como primeira linha. Esta monitorização não termina com este artigo. E seria importante ser iniciada e comparada com outros estudos congêneres. Dado se tratar de uma patologia que pode ter resultados catastróficos e de as resistências a antimicrobianos

estarem a aumentar no mundo inteiro, a monitorização apertada e a partilha da experiência local podem ser grande valia no sucesso da terapêutica nestes casos.

## REFERÊNCIAS

1. Torres P. Superfície ocular. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Oftalmologia; 2012.
2. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the Management of Infectious Keratitis. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1678–89.
3. Ezisi C, Ogbonnaya C, Okoye O, Ezeanosike E, Ginger-Eke H, Arinze O. Microbial keratitis—A review of epidemiology, pathogenesis, ocular manifestations, and management. *Nig J Ophthalmol*. 2018;26(1):13–23.
4. Gokhale NS. Medical management approach to infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2008 May;56(3):215–20.
5. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(7):834–8.
6. Srinivasan M, Gonzales CA, George C, Cevallos V, Mascarenhas JM, Asokan B, et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(11):965–71.
7. Keshav BR, Zacheria G, Ideculla T, Bhat V, Joseph M, Keshav BR, et al. Epidemiological characteristics of corneal ulcers in South sharqiya region. *Oman Med J*. 2008;23(1):34–9.
8. Saleh LH. Epidemiology and etiology of corneal ulcer worldwide systematic review. *Int J Adv Res (Indore)*. 2017;5(1):198–204.
9. Marasini S, Swift S, Dean SJ, Ormonde SE, Craig JP. Spectrum and Sensitivity of Bacterial Keratitis Isolates in Auckland. *J Ophthalmol*. 2016;3769341.
10. Kalliamurthy J, Kalavathy CM, Parmar P, Nelson Jesudasan CA, Thomas PA. Spectrum of bacterial keratitis at a tertiary eye care centre in India. *BioMed Res Int*. 2013;181564.
11. Alves M, Andrade B. Úlcera de córnea bacteriana. *Arq Bras Oftalmol*. 2000;63(6):495–8.
12. Laxmi Narayana B, Rao P, Bhat S, Vidyalakshmi K. Comparison of the antimicrobial efficacy of various contact lens solutions to inhibit the growth of *pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Int J Microbiol*. 2018;5916712.
13. Comarella J, Saraiva P, Saraiva F. Corneal ulcer: a retrospective study of a cases seen at the Hospital das Clínicas, Federal University of Espirito Santo. *Rev Bras Oftalmol*. 2015;74(2):76–80.
14. Lana F, Mascaro V, Araújo M. The influence of the laboratory in the treatment of the infectious keratitis. *Rev Bras Oftalmol*. 2011;70(3):174–8.
15. Kaye S, Tuft S, Neal T, Tole D, Leeming J, Figueiredo F, et al. Bacterial susceptibility to topical antimicrobials and clinical outcome in bacterial keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):362–8.

---

### **Autor correspondente:**

Ana Marta

Depto. de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário do Porto  
Endereço: Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal  
E-mail: analuisamarta@gmail.com

# Ethical aspects in the use of electronic medical records: analyzing who matters the most

## *Aspectos éticos no uso de registros médicos eletrônicos: analisando o que mais importa*

Gabriela Maia Chade<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2475-753X>

Elizabeth Maria Maia<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4993-2306>

Thiago José Muniz Machado Mazzeo<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9536-1893>

Natasha Ferreira Santos da Cruz<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5209-9204>

Maurício Maia<sup>4,5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7034-8091>

### ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the patients' perspectives regarding the introduction of the electronic medical record into use in an ophthalmologic hospital and its impact on the doctor/patient relationship. **Methods:** The cross-sectional study analyzed the impact of the electronic medical record on the doctor-patient relationship based on the patients' opinions after electronic medical record implementation compared with use of traditional paper records. The same doctor attended all patients and completed questionnaires during patient interviews that analyzed empathy, punctuality, efficiency, information clarity, doctor cordiality, respect, trustworthiness, patient benefits from the technology, confidentiality, and humanized care. The inclusion criteria included age of 18 years or older, adequate cognition, previous treatment in the same institution by the same doctor using paper medical records and later the electronic medical record, and free and informed written patient consent. The exclusion criteria included age below 18 years, inadequate time to answer the questionnaire, first patient visit, doubtful interview responses, and first visit before 6 months after electronic medical record implementation. The data were analyzed descriptively by relative and absolute frequencies. A previous pilot study of 20 patients yielded 95% confidence intervals for the percentages of agreement for the electronic medical record questionnaire responses obtained and found that 160 patients was adequate for performing the study. **Results:** The patients reported that the electronic medical record had a positive impact on the doctor-patient relationship in all areas considered. Over 94% of patients responded affirmatively when questioned about their confidence in the confidentiality of their data, 38.3% noted changes in the doctor's concern for service and 68% agreed that clarity of the information provided by the doctor was greater with the electronic medical record. **Conclusion:** Based on the patients' perceptions, the EMR positively affected the doctor-patient relationship after the implementation of the technology in a private ophthalmologic hospital.

**Keywords:** Electronic health records; Medical records; Physician-patient relations; Information systems; Delivery of health care; Ophthalmology ; Ethics; Bioethics

<sup>1</sup> Medical School, Fundação Educacional do Município de Assis, Assis, SP, Brazil.

<sup>2</sup> Instituto Brasileiro de Combate a Cegueira, Hospital de Olhos Oeste Paulista, Assis, SP, Brazil.

<sup>3</sup> Medical Residence Program, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>4</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 26/04/2019 - Aceito para publicação em 23/10/2019.

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar as perspectivas dos pacientes em relação à introdução do prontuário eletrônico em uso em um hospital oftalmológico e seu impacto na relação médico / paciente. **Métodos:** O estudo transversal analisou o impacto do prontuário eletrônico na relação médico-paciente com base na opinião dos pacientes após a implementação do prontuário eletrônico em comparação com o uso de registros tradicionais em papel. O mesmo médico atendeu a todos os pacientes e completou questionários com pacientes que analisaram empatia, pontualidade, eficiência, clareza da informação, cordialidade do médico, respeito, confiabilidade, benefícios para o paciente da tecnologia, confidencialidade e cuidado humanizado. Os critérios de inclusão incluíam idade de 18 anos ou mais, cognição adequada, tratamento prévio na mesma instituição pelo mesmo médico, usando registros médicos em papel e, posteriormente, o prontuário eletrônico e consentimento livre e esclarecido por escrito do paciente. Os critérios de exclusão incluíam, idade abaixo de 18 anos, tempo inadequado para responder ao questionário, primeira consulta do paciente, respostas duvidosas à entrevista e primeira visita antes de 6 meses após a implementação do prontuário eletrônico. Os dados foram analisados descritivamente por frequências relativas e absolutas. Um estudo piloto prévio de 20 pacientes forneceu intervalos de confiança de 95% para as porcentagens de concordância para as respostas do questionário de prontuário eletrônico obtido e constatou que 160 pacientes eram adequados para realizar o estudo. **Resultados:** Os pacientes relataram que o prontuário eletrônico teve impacto positivo na relação médico-paciente em todas as áreas consideradas. Mais de 94% dos pacientes responderam afirmativamente quando questionados sobre sua confiança na confidencialidade de seus dados, 38,3% observaram alterações na preocupação do médico com o serviço e 68% concordaram que a clareza das informações fornecidas pelo médico era maior com o prontuário eletrônico. **Conclusão:** As vantagens do prontuário eletrônico foram o rápido acesso à informação, clareza dos dados, recuperação rápida e organizada da informação e agilidade nos serviços.

**Descritores:** Registros eletrônicos de saúde; Registros médicos; Relações médico-paciente; Sistemas de informação; Assistência à saúde; Oftalmologia; Ética; Bioética

## INTRODUCTION

The phrase medical record originated from the Latin *promptuarium*, meaning “places where things are kept.” Until relatively recently, medical data were recorded and stored on paper; however, with rapid technologic advances in medicine, a more dynamic, practical, and easily accessible system that optimized time and data collection quickly became mandatory.<sup>(1,2)</sup> In 1972, the National Center for Health Services Research and Development and the National Center for Health Statistics of the United States promoted establishment of a minimal structure for ambulatory medical records, and shortly thereafter the first patient electronic medical record (EMR) emerged.<sup>(2)</sup>

In Brazil, interest in EMRs began in the 1990s, and in 2002, the Health Ministry proposed a minimal set of patient information that had to be included in a medical record. The Federal Council of Medicine (CFM), in its 1638 and 1639 resolutions, recognized the EMR as a legitimate instrument of medical attendance.<sup>(3,4)</sup> The CFM determined that the patient’s medical record and the information in it should be discreetly maintained for legal and scientific reasons.<sup>(4)</sup> In July 2007, through resolution 1821,<sup>(5)</sup> the technical standards for the digitalization and use of information systems for storing and handling patients’ records were approved, and the standards authorized elimination of paper records and patient information exchange.<sup>(3,5)</sup>

Health care is one of the most critical arenas in Brazil and the advancement of information technology is essential for disseminating medical knowledge, improving patient care, decreasing the margin of error, and improving the quality of information regarding the clinical history of patients.<sup>(6)</sup> The evolution of systems to store information in a medical record was marked by a study conducted by the Institute of Medicine of the United States; its conclusions visualized a viable process and declared that the EMR was essential for organizing information for teaching, research, and better quality health care.<sup>(2)</sup>

The EMR is becoming more attractive to health institutions that frequently search collections of clinical and administrative information to optimize and quantify care, reduce operating costs, and control improvement and storage of information.<sup>(6)</sup> In practice, the EMR emerged to replace the traditional written records that

for the most part contain inconsistent, subjective, and unreadable annotations and require a large physical storage space.<sup>(2,6)</sup> Data from 2010 indicated that 5% to 9% of Brazilian hospitals had an EMR, and less than 1% had an EMR that was integrated with other areas, e.g., complementary examinations.<sup>(7)</sup>

According to previous reports, the advantages of EMRs include patient satisfaction with the provided services, time of patient care, prevention of medical information loss or adulteration, reduced paper consumption, and reduced physical storage space.<sup>(7)</sup>

The information stored in EMRs is provided confidentially by patients during care or is obtained from examinations or diagnostic and therapeutic procedures. Therefore, the confidentiality of the EMR is a patient right and supported by the Federal Constitution of 1988, in which article 5, item X, guarantees the inviolability of privacy, private life, image, and honor of people.<sup>(8)</sup> These rights also are provided in the Brazilian Penal Code article 159<sup>(9)</sup> and in most codes of professional health ethics. The information in the EMR can be disclosed only with the consent of the patient or his or her caretaker.<sup>(2,4,5)</sup>

Microbioethics is the branch of bioethics that studies the relationships between doctors and patients and institutions and health professionals and analyzes the consequences of the evolution of applied science within the limits of human dignity.<sup>(1)</sup> Within the evolution of contemporary medicine, the EMR stands out; numerous scientific studies have reported that the technology is a great advance in medicine and facilitates medical work.<sup>(2,6,7)</sup> However, there is no strong evidence regarding the impact of the EMR on the doctor-patient relationship from the perspective of the patient. Studies have reported doctor-patient distancing when using this tool.<sup>(3)</sup> Bibliographic surveys on this subject are scarce and, therefore, it is unknown with certainty if the EMR positively impacts medical care when evaluated from the patients’ perception.

The basic characteristics that must govern bioethics are humility, interdisciplinary and intercultural competence, responsibility, and a sense of humanity.<sup>(1,2)</sup> Humanistic and scientific knowledge must always be considered together; separating them is a danger to the survival of human life and every ecosystem.<sup>(6,7)</sup> Technologic advances must be ethical in that they

must protect ecosystems and the environment in a generic way, which consequently affects every living being.<sup>(10)</sup>

Logging information is a daily task and duty of all healthcare professionals; the resultant medical chart or medical record is of paramount importance and aims to demonstrate the patient's evolution. Paper medical records have been used for a long time but are becoming obsolete, and several difficulties, such as the readability of the handwriting, paper deterioration, physical spaces for storage, loss of files, and others, undermine their continued use.<sup>(11-13)</sup>

With technologic evolution, EMRs have been gaining more and more prominence because they are designed to provide sustainability and support to users through use of complete information that facilitates decision making about optimal treatment for patients.<sup>(2, 10-13)</sup>

The current study evaluated, from the patients' perspective, the impact on the doctor-patient relationship after implementation of the EMR in a private ophthalmologic hospital.

## METHODS

The current cross-sectional study, which included 160 patients treated by the same physician, was conducted in a private hospital specializing in ophthalmologic care. The patient data had been stored previously in a traditional paper medical record and then in an EMR 6 months after integration of the technology into the practice. In the current study, the data were analyzed descriptively by means of absolute and relative frequencies. In addition, the 95% confidence intervals (CIs) for concordance percentages for the EMR questionnaire items also were determined during a previous pilot study that included 20 patients; the pilot study determined that a sample that included 160 patients was adequate for obtaining meaningful data in response to a questionnaire comprised of 10 objective questions. The possible responses to the questionnaire were yes, no, or do not know. The same attending doctor (GMC) administered the questionnaire 6 months after the implantation of the EMR. The total data collection required a period of 6 months and was developed with the application of the questionnaire. The same interviewer previously requested the authorization of the interviewee through the Free and Informed Consent Term (FICT). The Research Ethics Committee approved the study design and followed the tenets of the Declaration of Helsinki for human research and the FICT.

The same interviewer administered the questionnaire, which analyzed the basic criteria of medical ethics: empathy, punctuality, efficiency, clarity of information, cordiality, respect, confidence, benefits of technology to the patient, confidentiality, and humanized care.

The inclusion criteria included patient age older than 18 years, adequate cognition, and previous examination(s) at the same institution by the same doctor with data input into a traditional paper medical record, provision of the FICT to the patient, and the spontaneous willingness of the patient to participate in the study.

The exclusion criteria included inadequate time to respond to the questionnaire, patient interview during first consultation, dubious responses during the interview (ex: when the patient does not understand the context or does not remember about the medical consultation, but answer anyway), and first consultation within 2 months of EMR implantation.

The pilot study that included 20 consecutive patients during 6 months of EMR implementation resulted in a CI of 95% for the estimated global population (n=160), according to the care history of the previous 6 months.

The data obtained through the administration of a questionnaire comprised of 10 objective questions were analyzed descriptively by means of the absolute and relative frequencies. The 95% CIs were presented as the percentages of agreement for the EMR questionnaire items.

The questionnaire present in this study was elaborated based on the literature references, but has not been validated or previously applied to another similar work. That makes the study unpublished, with great scientific relevance.

**Table 1**  
**Distribution of responses to the electronic medical record questionnaire items**

	N	%
1 - In your opinion, has there been any positive change in the doctor's concern about your care?	160	100.0
Yes	59	36.9
No	95	59.4
Do not know	6	3.8
2 - Was the waiting time for the care greater than usual?	160	100.0
Yes	39	24.4
No	117	73.1
Do not know	4	2.5
3 - Was the consultation time longer than usual?	160	100.0
Yes	23	14.4
No	134	83.8
Do not know	3	1.9
4 - Was the clarity (knowledge) of the information provided by the doctor greater with the electronic medical record?	160	100.0
Yes	102	63.8
No	48	30.0
Do not know	10	6.3
5 - Did you feel comfortable in your relationship with the doctor?	160	100.0
Yes	158	98.8
No	2	1.3
6 - Did the doctor show you respect?	160	100.0
Yes	157	98.1
No	3	1.9
7 - Did you feel confident about the treatment offered?	160	100.0
Yes	152	95.0
No	3	1.9
Do not know	5	3.1
8 - Do you think that electronic medical record has advantages over the traditional paper record?	160	100.0
Yes	106	66.3
No	6	3.8
Do not know	48	30.0
9 - Did you feel secure about the confidentiality of your data?	160	100.0
Yes	155	96.9
No	1	0.6
Do not know	4	2.5
10 - Did you feel more welcomed, that is, your complaints were valued?	160	100.0
Yes	154	96.3
No	3	1.9
Do not know	3	1.9

**Table 2**  
**Matching percentages of the items**

	N (%)	CI 95%
1 - In your opinion, has there been any positive change in the doctor's concern about your care?	59/154 (38.3)	(30.6-46.5)
2 - Was the waiting time for the care greater than usual?	39/156 (25.0)	(18.4-32.6)
3 - Was the consultation time longer than usual?	23/157 (14.6)	(9.5-21.2)
4 - Was the clarity (knowledge) of the information provided by the doctor greater with the electronic medical record?	102/150 (68.0)	(59.9-75.4)
5 - Did you feel comfortable in your relationship with the doctor?	158/160 (98.8)	(95.6-99.8)
6 - Did the doctor show you respect?	157/160 (98.1)	(94.6-99.6)
7 - Did you feel confident about the treatment offered?	152/155 (98.1)	(94.4-99.6)
8 - Did you feel secure about the confidentiality of your data?	106/112 (94.6)	(88.7-98.0)
9 - Did you feel more welcomed, that is, your complaints were valued?	155/156 (99.4)	(96.5-99.9)
10 - In your opinion, has there been any positive change in the doctor's concern about your care?	154/157 (98.1)	(94.5-99.6)

N: number

## RESULTS

The questionnaire responses were analyzed to determine the patients' perspectives regarding the doctor-patient relationship before and after the EMR implementation.

Because the inclusion and exclusion criteria minimized confusion and the sampling was statistically more reliable, the studied variable was the effect of the EMR on the doctor-patient relationship compared to the traditional medical record based on the patients' perspective. Table 1 shows the responses to the questionnaire items from the 160 patients.

In table 1, except for the item regarding the advantages of the EMR over the traditional paper record, to which 30.0% of patients did not respond, the other questions had 6.3% or less of responses to which the patients responded that they did not know. The percentages of agreement and their 95% CIs are shown in table 2. In this analysis, the "do not know" responses were disregarded.

Table 2 shows that over 94% of patients responded affirmatively when questioned about their confidence in the confidentiality of their data, their comfort level with their relationship with their doctor, the respect shown to them by their doctor, the degree of welcoming they felt and the value given to their complaints, the confidence in their treatment plan, and if they believed the EMR offered advantages over the use of the paper medical record. In addition, 38.3% (95% CI, 30.6-46.5) responded that there was a change in the doctor's concern for service, 25.0% (95% CI, 18.4-32.6) reported that the waiting time for service was longer than usual, 14.6% (95% CI, 9.5-21.2) responded that the consultation time was longer than usual, and 68% (95% CI, 59.9-75.4) agreed that clarity (knowledge) of the information provided by the doctor was greater with the EMR.

## DISCUSSION

The objective of this study was to evaluate the impact of the EMR from the patients' perspective. To our knowledge, this is the first such study to evaluate this subject (search: PUBMED, February 10, 2018).

Table 1 shows that most of the patients' responses were positive regarding the use of the EMR. The confidence in the confidentiality of the medical data felt by the patients (confidentiality principle) was noteworthy, with 96.9% of the patients responding yes. The patients felt confident, respected, and comfortable during consultations. The clarity of information when using the EMR also was noteworthy (question 4), in that 63% of patients perceived greater clarity with the use of the EMR and reported that they have a better understanding of their examinations using the computer than previously on paper.

Some previously reported disadvantages associated with the EMR were that more than 50% of physicians believed that the doctor-patient relationship was affected negatively by EMR implementation, arguing that the computer represented a third person during medical consultations.<sup>(2,10-13)</sup> This observation should be considered, because it suggests a disadvantage associated with use of the EMR in the patients' eyes; this observation was not found in the current study.

Regarding the question about whether the EMR has advantages over the traditional paper record (principle of patient's benefit), 30% of patients responded that they did not know. This raises questions about whether the patients did not feel a difference between use of the EMR and the traditional paper record, were prepared to answer the inquiry, or did not understand the question. Most patients who responded that they did not know were of an advanced age, which may have affected the response. However, there is no way of knowing how the implementation of the EMR has provided advantages for the hospital, patients, physicians, and all hospital health professionals. This is due to failure to establish indicators that could indicate the effectiveness of this technology.<sup>(7)</sup>

The analysis of empathy (question 1) indicated that 59.4% patients did not discern any difference in the doctor's concern about their care; however, 36.9% of patients responded yes because of the perception that with use of the EMR there was a greater approximation and medical concern during the consultation compared with the traditional paper medical record, which does not agree with some reports.<sup>(2,10-13)</sup>

Regarding punctuality and efficiency (questions 2 and 3), i.e., the lengths of the waiting time for medical treatment and the consultation time, respectively, the answers indicated that there was no difference in the times, 73.1%, and 83.8%, respectively. The answers agreed with a report by the Heart Institute that its experience with EMR implementation showed that the benefits were increased agility in the registry and medical conduct, thus reducing the waiting time for medical care.<sup>(7)</sup>

However, other studies disagreed and considered the EMR to be disadvantageous, with increased time spent on patient care resulting from the learning curve for use of the new technology.<sup>(2,11,13)</sup> It also was noteworthy that regarding cordiality, respect, trust, and humanized care (questions 5, 6, 7, and 10), more than 95% of the patients interviewed answered yes, indicating that the implementation of this tool does not mechanize the medical care or harm the doctor-patient relationship. To the contrary, the patients felt respected, welcomed, and that their complaints were valued. These current results negated statements by some health professionals who expressed annoyance about the EMR be a tool that could mechanize medical care, compromised the humanization of care,



and that patients felt uncomfortable when the doctor divided his attention between the patient and the computer.<sup>(6)</sup>

In the fifth century BC, Hippocrates already encouraged physicians to record their assessments of patients to maintain control over the progression or stability of a disease. In Greek, “ethos” means ethics, i.e., that which belongs to good custom, universal principles, actions that we believe and do not change regardless of where we are.<sup>(2,10)</sup>

In 2007, resolution 1821 of the Brazilian Federal Council of Medicine authorized use of computerized systems to store and record medical information.<sup>(5)</sup> Among the advantages inherent in the EMR are rapid, organized access to information, data clarity, and service agility; however, achieving those advantages requires the solving of ethical, legal, and technical problems.<sup>(2,10-13)</sup>

Among the disadvantages are, more time spent in patient care, the learning curve associated with the new technology, hardware or software defects introducing malicious programs or even viruses to obtain sensitive data could cause loss of all medical files, and also doctor-patient relationship interference. A study on this subject reported that more than half of the professionals interviewed believed that the patient’s medical relationship was affected by implementation of the EMR; they argued that the computer would leave mechanized the medical appointment.<sup>(2,10-13)</sup>

The current study sought the patients’ opinions, following a humanistic philosophy, on the main elements of the doctor-patient relationship, which in most studies of EMRs have not been considered. Therefore, the current objective was to study, through a questionnaire, the patient’s perception of the EMR.<sup>(10-13)</sup> The methodology is classified as exploratory, in which a bibliographic survey was conducted on the subject and interviews were performed with patients who previously received a FICT and who agreed to participate in the interviews.<sup>(10)</sup> As limitations of the study, we can mention the communication bias in obtaining the results, because the same doctor who attended the patient, applied the questionnaire.

The interest in this research arose because in some studies the same statement was observed in which the doctor-patient relationship was impacted negatively due to the use of the EMR. Since the computer is the reason for the distance between the binomial (doctor-patient), several authors have approached this problem in this relationship regarding the informatization of the medical record.<sup>(11,12)</sup> The humanization and dehumanization dilemma that may be caused by the computer is a concern that emerged at the end of the 20th century and should be considered, because no hardware or software can replace the doctor and his or her attention to patients, which supplies them with hope.<sup>(13)</sup>

“Know all the theories, master all the techniques, but as you touch a human soul, be just another human soul” (Carl Gustav Jung).

## CONCLUSION

Based on the patients’ perceptions, the EMR positively affected the doctor-patient relationship after the implementation of the technology in a private ophthalmologic hospital.

## REFERENCES

- Almeida Junior JE de. A bioética, o biodireito e seus princípios. In: Almeida Junior JE de. Bioética: da principiologia à prática. Desafios dos limites orçamentários. Curitiba, PR: Juruá; 2017.
- Patrício CM, Maia MM, Machiavelli JL, Navaes MA. O prontuário eletrônico do paciente no sistema de saúde brasileiro: uma realidade para médicos? *Sci Med* 2011;21(3):121-31.

- Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM n. 1638, de 10 de julho de 2002. Define prontuário médico e torna obrigatória a criação da Comissão de Revisão de Prontuários nas instituições de saúde [Internet]. Brasília (DF): CFM; 2002. [citado 2017 Jun 21]. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2002/1638\\_2002.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2002/1638_2002.htm).
- Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM n. 1639, de 09 de agosto de 2002. Define o prontuário médico e torna obrigatória a criação da Comissão de Revisão de Prontuários nas instituições de saúde [Internet]. Brasília (DF): CFM; 2002. [citado 2017 Jun 21]. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2002/1638\\_2002.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2002/1638_2002.htm).
- Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM n.1.821 de 23 de novembro de 2007. Aprova as normas técnicas concernentes à digitalização e uso dos sistemas informatizados para a guarda e manuseio dos documentos dos prontuários dos pacientes, autorizando a eliminação do papel e a troca de informação identificada em saúde [Internet]. Brasília (DF): CFM; 2007. [citado 2017 15 Abr 2017]. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2007/1821\\_2007.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2007/1821_2007.htm).
- Mourão AD, Neves JTR. Impactos da implantação do prontuário eletrônico do paciente sobre o trabalho dos profissionais de saúde da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte [Internet]. Belo Horizonte: Faculdade Cenequista de Varginha, FACECA, 2007. [citado 2019 Out 21]. Disponível em: [https://www.aedb.br/seget/arquivos/artigos07/56\\_SEGET.pdf](https://www.aedb.br/seget/arquivos/artigos07/56_SEGET.pdf)
- Jatene DA, Consoni FL, Bernardes CR. Avaliação da implementação do Prontuário Eletrônico do Paciente e impactos na gestão dos serviços hospitalares: a experiência do InCor- Instituto do Coração [Internet]. In: XXXVI Encontro ANPAD, 2012 set 22-26. Rio de Janeiro (RJ): Associação Nacional de Pós-graduação e Pesquisa em Administração; 2012. [citado 2016 Out 21]. Disponível em: [http://www.anpad.org.br/admin/pdf/2012\\_GCT2188.pdf](http://www.anpad.org.br/admin/pdf/2012_GCT2188.pdf).
- Brasil. Constituição Federal de 1988. Inciso X do artigo 5. Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no país a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade [Internet]. [citado 2017 Jan 21]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm).
- Brasil. Presidência da República. Código penal. Decreto Lei 2848 de 07 de dezembro de 1940. Art. 154. Revelar alguém, sem justa causa, segredo, de que tem ciência em razão de função, ministério, ofício ou profissão, e cuja revelação possa produzir dano a outrem [Internet]. [citado 2015 jun 20]. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/topicos/10619917/artigo-154-do-decreto-lei-n-2848-de-07-de-dezembro-de-1940>.
- Conselho Federal de Medicina (CFM). Introdução: Apresentando a bioética. In: Conselho Federal de Medicina. Iniciação à bioética. Organizadores Costa SI, Garrafa V, Oselka G, organizadores. Brasília (DF): CFM; 1998.
- Palabindala V, Pamarthy A, Jonnalagadda NR. Adoption of electronic health records and barriers. *Adoption of electronic health records and barriers. J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6(5):32643.
- Alkureishi MA, Lee WW, Lyons M, Press VG, Imam S, Nkansah-Amankra A, Werner D, Arora VM. Impact of electronic medical record use on the patient-doctor relationship and communication: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2016;31:548-60.
- Stevenson F. The use of electronic patient records for medical research: conflicts and contradictions. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:124.

## Corresponding author:

Maurício Maia  
Rua Pedro de Toledo, 781, Vila Clementino,  
Postal Code: 04039-032, São São Paulo, SP – Brazil.  
Phone: +551155764981  
E-mail: maia mauricio@terra.com.br

# Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói – RJ

## *Prevalence of predisposing factors of low visual acuity in a youth population of the Geraldo Reis University College in Niterói – RJ*

Beatriz Moura de Lucena<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2678-5590>  
Larissa de Amorim Machado<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0576-0095>  
Pedro Mateus da Silva Barreto<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5385-0290>  
Pedro Monnerat Tavares<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0465-0732>  
Aline Maria Horta Rodrigues<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7860-9436>  
Helena Parente Solari<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1408-882X>  
Eduardo de França Damasceno<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7881-3584>  
Luiz Cláudio Santos de Souza Lima<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6867-3469>

### RESUMO

**Objetivo:** Determinar a prevalência de fatores predisponentes de baixa acuidade visual entre os alunos do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói-RJ. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal realizados em duas etapas. A primeira realizou-se a medida da acuidade visual dos alunos voluntários que aderiram ao termo de assentimento. Na segunda etapa foram selecionados aqueles alunos cuja acuidade visual não ultrapassaram 0,8 em pelo menos um dos olhos ou que apresentaram diferença de acuidade visual entre os olhos de duas linhas ou mais na tabela de Snellen, sendo encaminhados para avaliação oftalmológica completa no Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Antônio Pedro / Universidade Federal Fluminense. **Resultados:** Do total de 325 alunos matriculados, 134 (41,2%) participaram da primeira etapa do estudo e, destes, apenas 39 (29%) apresentaram baixa visão. Dos 39 alunos selecionados para a segunda etapa do estudo, apenas 14 (36%) se voluntariaram a prosseguir para avaliação oftalmológica completa, tendo as ametropias (57,14%), a ambliopia (21,42%) e o estrabismo (14,28%) como as principais causas de baixa visual identificadas. **Conclusão:** A prevalência de baixa visão (low vision=baixa visão tem definição, não se chama baixa visual) para essa comunidade foi de 29% e as principais causas identificadas foram as ametropias, as ambliopias e o estrabismo. Campanhas de conscientização e os problemas de adesão aos programas de triagem devem ser considerados em novos estudos.

**Descritores:** Acuidade visual; Criança; Prevalência; Refração; Saúde ocular

### ABSTRACT

**Purpose:** To determine the prevalence of predisposing factors of low visual acuity among the students of the Geraldo Reis University College in Niterói-RJ. **Methods:** This was a cross-sectional observational study during which the visual acuity of the volunteer students who adhered to the assent term was measured. Those students whose visual acuity did not exceed 0.8 in at least one eye or who presented a difference between the eyes of two lines or more in the Snellen table were selected for the next stage of the study and were referred for complete ophthalmologic evaluation in the Service of Ophthalmology of the Antônio Pedro University Hospital / Fluminense Federal University. **Results:** Of the total of 325 students enrolled, 134 (41.2%) participated in the first stage of the study and of these, only 39 (29%) presented visual impairment. Of the 39 students selected for the second phase of the study, only 14 (36%) volunteered to proceed for a complete ophthalmologic evaluation, with ametropias (57.14%), amblyopia (21.42%) and strabismus (14,28%) as the main causes of visual impairment identified. **Conclusion:** The prevalence of visual impairment for this community was 29% and the main causes identified were ametropias, amblyopia and strabismus. Awareness campaigns and problems of adherence to screening programs should be considered in new studies.

**Keywords:** Visual acuity; Kid; Prevalence; Refraction; Eye health

<sup>1</sup> Curso Acadêmico de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Programa de Residência de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Hospital Universitário Antônio Pedro e Colégio Geraldo Reis-Niterói/RJ

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 08/06/2019 - Aceito para publicação em 23/10/2019.

## INTRODUÇÃO

A escola é um ambiente propício à atenção oftalmológica primária, pois concentra grande número de crianças para triagem de acuidade visual. Assim, ações de promoção da saúde ocular são bem-vindas nesse contexto.<sup>(1)</sup>

Sabe-se que em muitas escolas de países desenvolvidos há a exigência da realização de um exame oftalmológico no ingresso escolar aos 4 e aos 7 anos de idade. Em contrapartida, no Brasil, somente 10% dos alunos nessa faixa etária já fizeram um exame oftalmológico,<sup>(2)</sup> possivelmente devido a dificuldades socioeconômicas e de acesso a serviços de saúde.<sup>(3)</sup> Este quadro reflete diretamente no baixo rendimento escolar, além de responder por 22,9% da evasão escolar entre os alunos do ensino fundamental da rede pública.<sup>(4)</sup>

Ainda na idade escolar, cerca de 20 a 25% dos indivíduos apresentam algum tipo de problema ocular, sendo mais relevantes, as ametropias (miopia, hipermetropia e astigmatismo), o estrabismo e a ambliopia.<sup>(5)</sup>

No nosso meio, em levantamento realizado em 40873 crianças em idade escolar, no estado de Alagoas, a prevalência de erros refracionais foi de 5,2% e 10,38% de anisometropes.<sup>(6)</sup> Considerando que a anisometropia é causa de ambliopia, o estudo revela a importância de se considerar avaliações desse tipo e a detecção precoce na população pré-escolar e escolar. O estrabismo é outro fator de risco importante para a ambliopia e afeta de 3-5% da população mundial.<sup>(7)</sup>

Além disso, uma criança com baixa visão pode se tornar um adulto com visão subnormal ou cego e, portanto, parcial ou totalmente incapaz para o labor, com impacto no orçamento público de previdência social e prejudicando o seu próprio desenvolvimento socioeconômico.<sup>(8)</sup>

A dificuldade de acesso de crianças ao exame oftalmológico ainda pode ter influência de fatores socioeconômicos e as campanhas de triagem oferecem uma oportunidade compreender essa realidade. Não obstante, muitos estudos demonstram que um grande número de crianças encaminhadas por campanhas de rastreio não comparece à consulta, seja por desinteresse seja por desinformação. São necessárias, portanto, campanhas que reforcem a importância do acompanhamento oftalmológico regular, e que estabeleça o elo escola-família-saúde.<sup>(9)</sup>

Percebe-se, então, que a demanda atual por educação em saúde ocular não se direciona a professores apenas, mas também à comunidade geral em que se incluem os alunos e seus familiares.<sup>(1)</sup>

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de fatores predisponentes de baixa visão entre os alunos do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói-RJ.

## MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional transversal para detectar a prevalência de fatores predisponentes de baixa visual entre estudantes de 6 aos 19 anos de idade, oriundos do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói-RJ. Durante as etapas previstas para realização do projeto, foram respeitadas as orientações contidas no Código de Ética Médica (CEP), as normas da Associação Médica Mundial, assim como a Declaração de Helsinque e a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

A primeira etapa da triagem visual foi realizada por alunos de medicina, através de contato prévio e autorização da

direção do colégio. Utilizando-se a tabela de acuidade visual de Snellen com optípos tipo “E” voltado para as 4 direções possíveis, considerando uma distância de exame padronizada em 6 metros. Foram selecionados para a próxima etapa do estudo, aqueles alunos cuja acuidade visual não ultrapassou 0,8 em pelo menos um dos olhos ou que apresentou diferença entre os olhos de duas linhas ou mais.

Uma análise por faixa etária em três níveis (7 - 10 anos, 11- 14 anos, 15 - 19 anos) foi realizada na 1ª e 2ª fase do estudo.

Os alunos selecionados foram então encaminhados ao serviço de oftalmologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), onde foram submetidos a uma avaliação oftalmológica completa com anamnese direcionada, teste de acuidade visual (Snellen), exame de refração com cicloplegia, motilidade ocular, biomicroscopia, tonometria de aplanção e oftalmoscopia indireta.

O Ministério da saúde (portaria 3.128, de 24/12/2018) considera baixa visão ou visão subnormal quando a acuidade visual corrigida no melhor olho é menor que 0,3 e maior que 0,05, ou seu campo visual é menos de 20o no melhor olho com a melhor correção óptica.<sup>(8)</sup>

## RESULTADOS

Foram examinados 134 alunos, dos quais 76 (56,7%) pertenciam ao sexo feminino e 58 (43,2%) ao sexo masculino. A prevalência de baixa acuidade visual (BV) na primeira etapa de triagem foi de 24 entre as meninas (17,9% do total) e de 15 entre os meninos (11,2% do total), conforme a Tabela 1. Já a distribuição dos indivíduos estudados por AV aferida na triagem esta representada na Tabela 2.

No momento do exame, 11 estudantes usavam óculos, incluindo 6 cuja AV não ultrapassou 0,8 mesmo com essa correção e 5 com correção refrativa correta, perfazendo, respectivamente, 4,4% e 3,7% do total de alunos triados.

Após a triagem, foram selecionados 39 indivíduos (29,1% do total) para a segunda etapa do estudo, dos quais, 25 (64,1%) não compareceram à consulta oftalmológica.

Já entre os 14 (35,9%) estudantes selecionados para a segunda etapa do estudo e que compareceram à avaliação oftalmológica, 10 eram do sexo feminino (71,4%) e apenas 4 do sexo masculino (28,6%), como demonstrado na Tabela 1.

A ordenação por idade dos alunos triados abrangeu um intervalo de 7 aos 19 anos, predominando escolares de 7 aos 10 anos (44,8%) durante a primeira fase do estudo de 11 aos 14 anos (50%) durante a segunda fase do estudo, conforme visto na Tabela 3.

As causas de BV diagnosticadas após o exame oftalmológico estão distribuídas na Tabela 4, incluindo apenas 1 aluno que apresentou exame oftalmológico sem anormalidades e alcançou a acuidade visual maior que no momento da triagem.

## DISCUSSÃO

Após triagem inicial ativa em ambiente escolar, a dinâmica de recrutamento para a segunda etapa no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) ocorreu por contato telefônico com agendamento de data disponível para progressão do estudo.

A medida da AV aferida tanto na escola quanto na segunda etapa foi realizada através da tabela de Snellen. Apesar de um dos critérios de inclusão dos estudantes para a segunda fase do estudo ter sido definido por uma AV menor ou igual a 0,8, estudos revelam que o mais indicado seria usar como corte a AV de 0,7, pois isso diminuiria a chance de falsos positivos e reduziria os gastos gerados por exames desnecessários.<sup>(10)</sup>

**Tabela 1**  
Distribuição dos voluntários por sexo nas diferentes etapas do Colégio Universitário Geraldo Reis, Niterói-RJ

Gênero	Feminino	%	Masculino	%	Total
Alunos testados (1ª etapa)	76	56,7	58	43,3	134
Alunos convocados (2ª etapa)	15	38,5	24	61,5	39
Alunos comparecidos ao HUAP	10	71,4	4	28,6	14

**Tabela 2**  
Distribuição dos voluntários por acuidade visual do Colégio Universitário Geraldo Reis, Niterói-RJ

Acuidade visual*	Olho direito		Olho Esquerdo	
	n**	%***	n	%
> 0,8	101	75,37	111	82,83
> 0,8	33	24,62	23	17,16
<b>Total</b>	134	100	134	100

\*Snellen; \*\* número de voluntários; \*\*\* percentual de voluntários

**Tabela 3**  
Distribuição dos voluntários por faixa etária dos alunos do Colégio Universitário Geraldo Reis, Niterói-RJ

Idades	Total de alunos	Frequência relativa %	Total de alunos com BAV	Frequência relativa %	Total de Alunos que compareceram	Frequência relativa %
7 a 10	60	44,8	15	38,5	4	28,6
11 a 14	37	27,6	13	33,3	7	50,0
15 a 19	37	26,6	11	28,2	3	21,4
<b>Total</b>	134	100,00	39	100	14	100

**Tabela 4**  
Distribuição por causas de baixa visual detectada nos voluntários do Colégio Universitário Geral Reis, Niterói-RJ

Impressão diagnóstica	Ocorrência	% do total
Ametropias	8	57,14
Ambliopias	3	21,42
Exotropia	2	14,28
Sem alterações visuais	1	7,14
Total de diagnósticos	14	100

Contudo, a metodologia adotada não invalida o estudo pois, além de o exame ter sido realizado por acadêmicos de Medicina treinados, o ponto de corte adotado para a AV assegurou um menor número de falsos negativos, elevando a sensibilidade da triagem. Além do que, outros trabalhos reconhecidos no campo científico já usaram tal critério, como revela estudo realizado com crianças pré-escolares e escolares em favela do Alto da Boa Vista, no Rio de Janeiro.<sup>(5)</sup>

O total de estudantes matriculadas na escola foi de 325, do qual somente 134 (41,2%) participaram da pesquisa. Esse dado mostra a necessidade de conscientização sobre a importância da saúde preventiva em nível primário.<sup>(6)</sup> Neste sentido, professores e familiares são peças fundamentais para o adequado estímulo do investigado a buscar participação nas campanhas de triagem oftalmológica.

Cabe ressaltar ainda que o papel dos professores pode ser estendido para agentes ativos na execução da triagem. Essa dinâmica pode ser realizada a partir de programas específicos, como revela o Plano de Oftalmologia Sanitária Escolar realizado em São Paulo, no qual foram utilizados educadores em saúde ocular para capacitar os professores na realização do exame de triagem. A partir deste plano, inferiu-se também que o exame realizado por oftalmologista deve ser realizado apenas em nível mais avançado de complexidade, avaliando e corrigindo os problemas detectados. Afinal, o exame médico realizado em larga escala por um profissional altamente especializado acaba sendo mais oneroso.

Obtivemos como resultado da triagem, revela uma tendência percentual em que a prevalência de baixa visão em relação ao sexo foi maior entre as meninas do que entre os meninos. De fato, as deficiências visuais soem ser mais frequentes no sexo feminino, como mostra estudo realizado em Sorocaba,<sup>(11)</sup> em que a relação foi de 18,6% para elas e 9,7% para eles.

Para os triados, as idades que tiveram maior representatividade foram 8, 9 e 10 anos; porém foram as idades 8 e 11 anos que tiveram maior prevalência de B.A.V. Se levarmos em consideração que as crianças mais velhas correspondem às séries mais elevadas, deveríamos esperar menor prevalência de encaminhamento nas idades maiores. Essa hipótese é sustentada, à medida que crianças de séries acima já apresentam desenvolvimento psicomotor maior em relação às de séries abaixo, sendo mais capacitadas a entenderem os comandos do exame oftalmológico. Ou ainda, que as crianças mais velhas podem já ter sido submetidas à tabela optométrica de Snellen, tornando o exame mais fácil devido à familiarização com o teste.

Além disso, não podemos deixar de relacionar as séries mais baixas com uma maior prevalência de BV, uma vez que as deficiências visuais são possíveis responsáveis por manter alunos mais tempo em determinada série, devido ao baixo rendimento escolar. Corroborando essa afirmação, uma pesquisa com 700 crianças verificou que 22,1% delas poderiam ter suas deficiências visuais como causa de baixo rendimento escolar.<sup>(12)</sup> Outro realizado na Colômbia, com 832 escolares, mostrou que 60% dos alunos repetentes tinham transtornos visuais.<sup>(13)</sup> Também estudo brasileiro mostrou que 25% dos alunos com problemas visuais tinham baixo rendimento.<sup>(4)</sup>

A prevalência de BV encontrada no presente estudo a partir do exame de triagem foi de 29,1%. Em outro estudo realizado com crianças de 8 a 10 anos tal prevalência foi de 20%.<sup>(14)</sup> e em um terceiro estudo, a prevalência foi de 34,8% dos estudantes examinados.<sup>(4)</sup> Estes valores variam com a metodologia oferecida, e com a possibilidade de a escola já ter sido submetida a programas de avaliações oftalmológicas anteriores. Tendo como base tais referenciais, o presente estudo está no intervalo de prevalência estabelecido por essas literaturas.

Dos participantes da pesquisa, 11 usavam óculos no momento do exame, porém 6 deles precisavam de ajuste refrativo. Em estudo realizado com 4359 crianças chinesas dos 5-15 anos, metade delas necessitava de prescrição refrativa nova.<sup>(15)</sup> Em uma outra análise, a BV foi mais prevalente entre aqueles que usavam correção (42%) contra os que não usavam (12,1%).<sup>(11)</sup>

Faltar à consulta médica atrasa diagnósticos e a correção dos déficits visuais. Não é incomum crianças que necessitam de óculos não terem prescrição, pois mesmo quando conseguem o diagnóstico, elas não dão seguimento, e o tratamento é comprometido. Em estudo realizado com alunos do ensino fundamental I, quase metade deles que tinham indicação nunca obtiveram correção refrativa prescrita.<sup>(16)</sup>

No presente estudo, do total de 39 crianças selecionadas, 25 não compareceram a consulta, representando um índice de 64,1%. Observou-se que na Campanha Nacional de Reabilitação Visual “Olho no Olho”, 368.748 escolares foram encaminhados, mas apenas 177.175 (48,0%) compareceram à consulta contra 52% de ausências.<sup>(9)</sup>

Assim, podemos ressaltar que a possibilidade de acesso à consulta médica não assegura cuidado completo à saúde ocular dos escolares. É preciso divulgação de informações a respeito da importância do tratamento das doenças causadoras de BV na população infantil, a fim de uma maior compreensão e das morbidades oculares e potenciais complicações ou sequelas.

A distribuição entre aos alunos convocados para exame oftalmológico no HUAP e os que estiveram presentes nas consultas mostrou diferença entre os parâmetros de sexo e idade. Os convocados foram 24 jovens do sexo feminino e 15 do sexo masculino, porém os que efetivamente compareceram na consulta foram 10 meninas e 4 meninos, evidenciando uma adesão maior proporcional das alunas em comparação aos alunos. Esse fato pode refletir uma tendência já precoce e cultural de maior atenção à saúde da mulher em contraste com o comportamento adotado pelos homens sobre a sua própria saúde.

A ordenação por idade dos que foram convocados em relação aos que compareceram abrangeu nos 2 casos valores de um intervalo entre 7 até 19 anos, predominando no primeiro caso a faixa etária de 7 a 10 anos (60 alunos), de 11 a 14 anos (37 alunos) e de 15 a 19 anos (37 alunos). Já no segundo caso, efetivamente responderam a convocação de forma abundante os investigados de 11 a 14 anos, com 7 comparecimentos ao HUAP. Ao se considerar a taxa de adesão para essa faixa etária, temos que 50% desses alunos triados e convocados se mostraram presentes no serviço, o que pode refletir um comportamento específico dos pais desses jovens dessa faixa etária.

Os resultados das impressões diagnósticas seguem um padrão na qual as ametropias aparecem em primeiro lugar, dado que também se fez presente no estudo das alterações oculares em crianças pré-escolares e escolares no município de Duque de Caxias – RJ3. Em nosso estudo esse valor representou mais da metade das impressões diagnósticas, correspondendo a 8 investigados (57,1%) dos 14 que responderam a convocação. Seguindo nos achados, temos 3 casos (21,4%) de ambliopia. O diagnóstico de exotropia ocorreu em 2 pacientes, com representatividade de 14,3%. Por fim, um dos pacientes encaminhados pela triagem ao serviço de oftalmologia não apresentou alterações oculares, se configurando um falso positivo da triagem, fato que é condizente com a baixa especificidade do exame.

## CONCLUSÃO

A prevalência de baixa visão na comunidade de um colégio de aplicação foi de 29%. Entre as causas de baixa visão

encontramos as ametropias (57,14%), ambliopia (21,42%) e estrabismo (21,4%). Chamamos atenção para o absenteísmo de 64,1% e medidas de engajamento de toda a comunidade precisam ser consideradas em novos estudos para aumentar a adesão.

## REFERÊNCIAS

1. Leavell H, Clark EG. Medicina preventiva. São Paulo: McGrawHill; 1976.
2. Temporini ER. Ação preventiva em problemas visuais de escolares. *Rev Saude Publica*. 1984;18(3):259–62.
3. Couto Júnior AS, Jardim JL, Oliveira DA, Gobetti TC, Portes AJ, Neurauter R. Alterações oculares em crianças pré-escolares e escolares no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Oftalmol*. 2010;69(1):7–11.
4. Toledo CC, Paiva AP, Camilo GB, Maior MR, Leite IC, Guerra MR. Early detection of visual impairment and its relation to academic performance. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010;56(4):415–9.
5. Couto AS Jr, Pinto GR, Oliveira DA, Holzmeister D, Portes AL, Neurauter R, et al. Prevalência das ametropias e oftalmopatias em crianças pré-escolares e escolares em favelas do Alto da Boa Vista, Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Oftalmol*. 2007;66(5):304–8.
6. Barbosa LE, Morais PM, Barbosa MM, Perez MF, Silva LP, Martin D, et al. Prevalência de Ametropias e anisometropias em crianças no Ensino fundamental nas escolas de 14 municípios do Estado de Alagoas. *Rev Bras Oftalmol*. 2017;76(3):128–32.
7. Monteiro S, Casal I, Vale C, Borges T, Miranda V, Parreira R, et al. Estrabismo em Idade Ambliogênica: Estudo Retrospectivo de 12 meses consecutivos de Referência Oftalmológica Hospitalar. *Oftalmologia*. 2016;40(4):317–23.
8. Oliveira D, Shimano S, Salomão A, Pereira K. Evaluation of socioeconomic profile, professional training and health status of people with visual impairment. *Rev Bras Oftalmol*. 2017;76(5):255–8.
9. Abud AB, Ottaiano JA. Aspectos socioeconômicos que influenciam no comparecimento ao exame oftalmológico de escolares com alterações visuais. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(5):773–9.
10. Oliveira AM, Fernandes BM, Costa L, Lima A, Couto AS Junior, Portes A. Detecção de ambliopia, ametropias e fatores ambliogênicos em comunidade assistida por Programa da Saúde da Família no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Oftalmol*. 2010;69(5):285–9.
11. Gianini RJ, Masi E, Coelho EC, Oréfice FR, Moraes RA. Prevalence of low visual acuity in public school's students from Brazil. *Rev Saude Publica*. 2004;38(2):201–8.
12. Netto AA, Oechsler RA. Avaliação da Acuidade Visual de Alunos do Primeiro Grau de Uma Escola Municipal de Florianópolis. *Arq Catarinense Med*. 2003;32(1):21–4.
13. Guerrero VR, Martinez CC, Wooley L. Defectos de refracción y rendimiento académico en la escuela primaria. *Colomb Med*. 1989;20:8–10.
14. Jeveaux GC, Portes AJ, Couto Júnior AS, Shinzato F. Prevenção à cegueira em crianças de 3 a 6 anos assistidas pelo programa de saúde da família (PSF) do Morro do Alemão – Rio de Janeiro. *Rev Bras Oftalmol*. 2008;67(5):226–30.
15. He M, Xu J, Yin Q, Ellwein LB. Need and challenges of refractive correction in urban Chinese school children. *Optom Vis Sci*. 2005;82(4):229–34.
16. Gasparetto ME, Temporini ER, Carvalho KM, Kara-José N. Dificuldade visual em escolares: conhecimentos e ações de professores do ensino fundamental que atuam com alunos que apresentam visão subnormal. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(1):65–71.

### Autor correspondente:

Beatriz Moura de Lucena

Av. Marques do Paraná, 303 – Centro, Niterói – RJ, 24033-900

E-mail: beatrizlucena@id.uff.br

# Aspectos clínicos e tratamento de pacientes com tuberculose ocular presumida em centro de referência de São Paulo, Brasil.

## Estudo retrospectivo

### *Clinical description and treatment of patients with presumed ocular tuberculosis in São Paulo, Brazil. Retrospective study*

Karine Koller<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3338-1132>  
Lucas Holderegger Ricci<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6442-4246>  
José Angelo Lauletta Lindoso<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4405-4401>  
Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9105-9785>  
Cristina Muccioli<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6870-6187>

#### RESUMO

**Objetivo:** Descrever aspectos clínicos e esquema terapêutico dos pacientes com tuberculose ocular presumida tratados em um centro de referência em tuberculose de São Paulo. **Métodos:** Estudo retrospectivo descritivo. O teste exato de Fisher foi realizado quando apropriado. **Resultados:** A queixa mais comum foi baixa acuidade visual (83,1%), seguida por dor ocular generalizada (25,3%) e visão turva (22,8%). A uveíte posterior foi a apresentação mais comum (35,7%). O tratamento consistiu no esquema atualmente recomendado de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE). A prednisona oral foi incluída no tratamento de 37 pacientes, para tratamento da inflamação aguda, embora não tenha diminuído a prevalência de complicações crônicas, em comparação com a recuperação completa ( $p = 0,1$ ). O diagnóstico precoce (<70 dias) foi associado a maiores taxas de recuperação total ( $p = 0,005$ ). Não houve significância estatística quando se comparou a terapia de 6 a 9 meses ( $p = 0,7$ ). **Conclusão:** A uveíte tuberculosa pode ser tratada por uma terapia com duração de seis meses. Um breve curso de esteroides melhora os sintomas agudos, embora não reduza as complicações a longo prazo.

**Descritores:** Tuberculose ocular/tratamento farmacológico; Uveíte/tratamento farmacológico; Tuberculina; Esteroides/uso terapêutico

#### ABSTRACT

**Purpose:** To analyze and describe the therapy used in presumed ocular tuberculosis in a referral center in São Paulo, Brazil. **Methods:** Retrospective, descriptive study. Fisher's exact test was performed when appropriate. **Results:** The most common complaint was low visual acuity (83.1%), followed by generalized ocular pain (25.3%) and blurred vision (22.8%). Posterior uveitis was the most common presentation (35.7%). Treatment consisted of the currently recommended association of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol (RHZE) regimen. Oral prednisone was included in the treatment of 37 patients for acute inflammation, although it did not significantly decrease the prevalence of chronic complications compared to full recovery ( $p = 0,1$ ). Early diagnosis (< 70 days) was associated with higher rates of full recovery ( $p = 0.005$ ). No statistical significance was observed when comparing 6 to 9-month therapy ( $p = 0.7$ ). **Conclusion:** Tuberculous uveitis can be treated with a 6-month duration RHZE therapy. A brief course of steroids may improve acute symptoms, although it did not reduce long-term disabilities.

**Keywords:** Ocular tuberculosis/drug therapy; Uveitis/drug therapy; Tuberculin; Steroids/therapeutic use

<sup>1</sup> Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Anhembi Morumbi, Laureate International Universities, Oftalmologia, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Instituto Clemente Ferreira, Secretaria de Saúde de São Paulo, SP, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 19/06/2019 - Aceito para publicação em 06/10/2019.

## INTRODUÇÃO

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* ainda é uma preocupação notável nos países em desenvolvimento, representando uma causa importante de uveíte no Brasil.<sup>(1,2)</sup> Essa micobactéria invade principalmente os pulmões, mas pode afetar qualquer órgão, geralmente por meio da disseminação hematogênica ou reações de hipersensibilidade.

A tuberculose extrapulmonar (EPTB) é definida mediante qualquer evidência de tuberculose sem anormalidades radiográficas pulmonares.<sup>(3)</sup> A tuberculose ocular (TO) manifesta-se como doença primária (quando o olho é foco inicial da infecção) ou secundária (quando o acometimento ocular se dá por via hematogênica – casos em que pode haver concomitância de outros sítios de acometimento).<sup>(4,5)</sup> O olho é uma localização extrapulmonar rara de tuberculose (TB): ocorre em 1 a 2% dos casos de tuberculose sistêmica.<sup>(6)</sup> Lee<sup>(7)</sup> descreveu padrões de EPTB vistos na Coreia, embora não tenha havido menção de manifestações oculares. Ao considerar o olho, a micobactéria parece afetar as áreas mais vascularizadas do olho, como a úvea, devido ao seu conteúdo vascular e suprimento de oxigênio.<sup>(8)</sup>

Quando a infecção acomete a úvea anterior, os pacientes também podem apresentar sinais concomitantes de conjuntivite, ceratite e esclerite.<sup>(9,10)</sup> Quando acomete a úvea posterior, os pacientes podem frequentemente apresentar coroidite, vasculite retiniana e lesão do nervo óptico<sup>(11-13)</sup> Estudos mostraram que os tubérculos coroides são o padrão mais comum de inflamação ocular nessa infecção,<sup>(14,15)</sup> além de apresentar correlação positiva em pacientes com HIV, como já foi proposto no passado.<sup>(16)</sup>

O diagnóstico pode ser muito difícil e muitas vezes é estabelecido pela ausência de outras alterações<sup>(17)</sup> ou presumivelmente.<sup>(18)</sup> A história clínica de contato prévio, teste cutâneo positivo para tuberculose (PPD) e lesão ocular com a presença de infecção por micobactéria em qualquer parte do corpo, quando associados, indicam tratamento imediato, uma vez que a terapia específica com medicamentos antituberculosos e corticosteroides leva tempo para surtir efeito. Infecções comuns que podem induzir disfunção visual e são frequentemente associadas à TB, como o citomegalovírus, toxoplasmose e sífilis devem ser também avaliadas, e o tratamento deve ser adequado para cada caso.

## MÉTODOS

Estudo retrospectivo descritivo no qual foram coletados dados de oitenta e três (83) prontuários médicos (166 olhos), no período de 2010 a 2013, de pacientes atendidos no Instituto Clemente Ferreira (centro terciário de referência em tuberculose do município de São Paulo, Brasil), e no Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo. Os dados foram coletados e analisados a fim de descrever características clínicas observadas ao exame oftalmológico, as quais incluíram: acuidade visual corrigida, tonometria de aplanação, biomicroscopia (células, flare, pKs) e mapeamento de retina. Foram ainda considerados dados referentes à descrição das lesões (quando presentes), opções terapêuticas e resolução da tuberculose ocular.

Os critérios de inclusão foram baseados na presença de lesões oculares sugestivas de TB e confirmadas por exame oftalmológico, PPD maior que 10 mm, alterações nos exames

de radiografia de tórax e tomografia computadorizada de alta resolução, considerando a presença de imunossupressão ou história prévia de contato com TB. Resultados de PPD maiores que 15 mm foram considerados positivos para todos os casos. Os pacientes diagnosticados com outra doença infecciosa (comprovada por sorologia) e aqueles com PPD negativo ou com prontuário incompleto foram excluídos. A comparação de frequência e o teste exato de Fisher foram realizados quando apropriados.

Este estudo adere aos princípios da Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto Clemente Ferreira, o qual dispensou o termo de consentimento por se tratar de estudo retrospectivo.

## RESULTADOS

A queixa mais comum foi baixa acuidade visual (BAV), presente em 69 pacientes (83,1%), seguida por dor ocular generalizada (25,3% - 21) e visão turva (22,8% - 16). Outros sintomas também foram descritos em 34 pacientes e são apresentados na tabela 1.

**Tabela 1**  
**Sinais e Sintomas**

Sintomas e sinais	% e No.
Hiperemia ocular	14 (37,8)
Fotofobia	9 (24,3)
Ardência ocular	3 (8,1)
Nódulo palpebral	2 (5,4)
Ptose e edema palpebral	2 (5,4)
Prurido	2 (5,4)
Diplopia	2 (5,4)
Floaters	2 (5,4)
Lacrimajamento excessivo	1 (2,7)
Sensação de corpo estranho ocular	1 (2,7)
<b>Total</b>	<b>34 (100)</b>

Os pacientes foram avaliados de acordo com a história de exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* no passado, e apenas 12% relataram uma fonte de infecção, enquanto 59% não relataram exposição aparente e 28,9% não forneceram nenhuma informação. A distribuição etária é mostrada na tabela 2.

**Tabela 2**  
**Distribuição etária**

Idade (anos)	% e No.
≤ 20	4 (4,81)
21- 40	31 (37,3)
41- 60	34 (40,9)
61- 80	3 (14,4)
≥ 81	2 (2,4)
<b>Total</b>	<b>84 (100)</b>

A média (e desvio padrão) da idade dos pacientes afetados foi de 46 ± 14,4 anos (variação: 16 a 82 anos) e a área média de endureção do PPD foi de 25,2 ± 6,58 (variação de 10 a 39 mm).

Quarenta e seis (55%) pacientes apresentavam lesões oculares bilaterais na avaliação inicial ou durante o curso da infecção ativa, enquanto 37 (45%) pacientes apresentavam lesões unilaterais.

A quase totalidade dos pacientes (82 pacientes – compoendo 98,7% do total de pacientes) foi tratada com a terapia antituberculosa atualmente indicada, ou seja, com o esquema quádruplo de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Apenas um paciente (1,2% do total) recebeu outro tratamento não especificado. A duração do tratamento foi de 6 meses para 11 pacientes (13,2%), 9 meses para 46 pacientes (55,4%) e 12 meses para 21 pacientes (25,3%). Cinco pacientes (6%) não foram incluídos devido à perda de seguimento. Além da terapia antituberculosa atualmente indicada, os pacientes também foram avaliados quanto ao uso concomitante de prednisona oral em doses decrescentes ao longo de 6 semanas a partir de 60 mg por dia. Esse mesmo esquema de corticoterapia oral foi repetido mediante novas evidências de inflamação ocular, juntamente com a investigação de outro diagnóstico alternativo possível. Apenas 37 pacientes (44,5%) foram assim orientados por escrito através de receita médica, enquanto 43 pacientes (51,8%) foram orientados a comparecerem ao posto de saúde onde eram medicados por funcionários treinados. Nenhuma informação quanto à forma de prescrição foi disponibilizada em três pacientes (3,6%).

A frequência das lesões é mostrada na tabela 3, de acordo com o exame oftalmológico.

Cinco pacientes não foram incluídos no percentual total

**Tabela 3**  
**Frequência das lesões oculares**

Lesão descrita	% e No.
Uveíte posterior	28 (35,7)
1) <i>Granuloma(s) de coróide</i>	15 (19,2)
2) <i>Vasculite retiniana (± hemorragia vítrea)</i>	10 (12,8)
3) <i>Coriorretinite multifocal</i>	2 (2,5)
4) <i>Granuloma macular</i>	1 (1,2)
Uveíte anterior	26 (33,2)
1) <i>Granulomatosa</i>	16 (20,5)
2) <i>Com granuloma de íris</i>	6 (7,6)
3) <i>Com sinéquia posterior</i>	4 (5,1)
Uveíte intermediária	7 (8,9)
1) <i>Ciclite posterior</i>	4 (5,1)
2) <i>Inespecífica</i>	3 (3,8)
Esclerite anterior	5 (6,4)
Ceratite intersticial	5 (6,4)
Panuveíte granulomatosa	2 (2,5)
Uveíte indeterminada	2 (2,5)
Neurite óptica	1 (1,2)
Descolamento periférico da retina	1 (1,2)
Granuloma palpebral	1 (1,2)
<b>Total</b>	<b>78 (100)</b>

final devido à ausência de um exame oftalmológico completo.

A resposta terapêutica foi avaliada por quatro parâmetros:

1. Melhora da acuidade visual medida na distância de pelo menos 20 pés ou 6 metros.
2. Melhora da dor ocular.
3. Redução da reação inflamatória na câmara anterior ou regressão das lesões do segmento posterior.
4. Naqueles com tuberculose pulmonar, através da regressão dos achados de radiografia de tórax e/ou de tomografia computadorizada de alta resolução.

Após o seguimento, 51 pacientes (60,2%) apresentaram

recuperação completa (conforme os 4 critérios acima), enquanto 27 pacientes (39,7%) tiveram uma complicação crônica (sequela), definida como duradoura por mais de 6 meses após o término do tratamento, e resumido na tabela 4.

**Tabela 4**  
**Complicações a longo prazo**

Sequela reportada	% e No.
Baixa acuidade visual persistente	
1) Causas irreversíveis	10 (37)
2) Catarata subcapsular posterior	3 (14,8)
3) Catarata nuclear	2 (7,4)
4) Cicatriz macular	2 (7,4)
Prurido persistente	6 (22,2)
Conjuntivite crônica	4 (14,8)
Atrofia do bulbo ocular	1 (3,7)
<b>Total</b>	<b>28 (100)</b>

Persistente piora da acuidade visual foi definida como piora da acuidade visual medida em comparação com a acuidade medida na apresentação inicial também a 6 metros de distância. Ao avaliar a porcentagem de sequelas, os pacientes diagnosticados antes dos 70 dias de sintomas iniciais tiveram menor probabilidade de apresentar alguma complicação descrita na tabela 4 (44%), em comparação com aqueles diagnosticados mais tardiamente (55% -  $p = 0,005$ ). Os corticosteroides foram eficazes na redução dos sintomas de queixas agudas, especialmente na acuidade visual e a dor ocular, embora não tenham sido significativamente eficazes em reduzir a incidência de sequelas a longo prazo estratificadas pelo tempo ( $p = 0,1$ ). Três pacientes necessitaram de um novo curso de prednisona além do inicial, embora nenhum outro diagnóstico tenha sido encontrado.

Ao comparar a duração do tratamento de 6 meses versus 9 meses, não foi encontrada diferença significativa ( $p = 0,7$ ). Curiosamente, a ocorrência de sequelas a longo prazo foi maior naqueles com doença ocular unilateral, em comparação com aqueles portadores de doença bilateral ( $p = 0,03$ ).

## DISCUSSÃO

A tuberculose intraocular é incomum e a sua ocorrência depende da população estudada.<sup>(19-21)</sup> A infecção primária do olho é rara, e geralmente afeta o segmento externo anterior, como conjuntiva, pálpebra, esclera e córnea. Segmentos posteriores e internos do olho, como nervo óptico, retina, coróide e conteúdo intraocular, foram associados à doença secundária.

Embora a maioria das lesões descritas neste estudo sugira disseminação hematogênica, uma vez que a formação de granuloma aponta para essa suposição<sup>(22)</sup> nossos dados também descrevem lesões corneanas e externas em poucos pacientes, sugerindo uma possível causa de implante direto de microorganismos ou possivelmente devido à reação de hipersensibilidade desencadeada por um sítio distante<sup>(23,24)</sup> uma vez que a lesão vascular está mais associada a esta última. Além disso, a frequência de lesões tem sido descrita mais comumente como doença unilateral,<sup>(25)</sup> enquanto o presente estudo verificou uma maior frequência de lesões oculares bilaterais.

O diagnóstico definitivo ainda é bastante difícil de ser realizado, uma vez que envolve estruturas intraoculares delicadas, sendo às vezes impossível realizar um exame histopatológico



direto.<sup>(26)</sup> Mesmo quando possível, as culturas não disponibilizam resultados de forma suficientemente rápida para o início imediato de uma terapia específica.

Estudos mostram que a falta de critérios diagnósticos uniformes retarda ainda mais esse processo.<sup>(27,28)</sup> Portanto, o diagnóstico permanece presumido na maioria dos casos.

Várias técnicas moleculares e bioquímicas estão sendo usadas para esse fim. A reação em cadeia da polimerase dos fluidos intraoculares tem sido usada no passado, porém sua sensibilidade tem sido considerada baixa.<sup>(29,30)</sup> O teste de liberação de interferon-gama (IGRA) tem se tornado progressivamente mais utilizado, devido a sua especificidade e sensibilidade satisfatórias.<sup>(31,32)</sup>

Embora esses exames não sejam suficientes para o diagnóstico definitivo, a precisão diagnóstica aumenta quando se encontram associados a sinais clínicos ou PPD positivo.<sup>(33,34)</sup> Nenhum teste molecular foi realizado em nosso serviço. Os pacientes foram avaliados através de sintomas clínicos, juntamente com PPD positivo, exame oftalmológico, radiografia de tórax, história de contato próximo com um paciente portador de TB ativa, boa resposta ao tratamento e exclusão de outras causas potenciais.

Este estudo retrospectivo demonstrou maior frequência de casos em mulheres em relação aos homens, concordando com relatos prévios<sup>(35-37)</sup> de que o sexo feminino é um possível fator de risco para o EPTB.

Segundo Lara et al.,<sup>(38)</sup> 5 dos 7 casos confirmados de tuberculose ocular acometiam pacientes entre 61 e 80 anos. No nosso serviço, no entanto, a maioria dos casos foi observada em pacientes entre 41 e 60 anos (40,9%), seguidos pelos pacientes entre 21 a 40 anos (37,34%), o que pode indicar que a ETPB não está associada apenas à imunosenescência, como citado anteriormente.<sup>(39)</sup> Pelo contrário, a idade jovem parece ser um fator de risco independente.<sup>(36)</sup>

A maioria das lesões oculares aqui descritas consistem em granulomas coroidais focais ou difusos. Curiosamente, a uveíte anterior também foi bastante frequente, quase alcançando a mesma proporção. Outros estudos<sup>(40,41)</sup> relataram a panuveíte como a apresentação inicial mais comum. No entanto, neste estudo ela foi observada apenas em 2 pacientes (2,5%).

Como possíveis causas de BAV associadas, foram observadas: catarata nuclear (7,4%) e subcapsular posterior (14,8%), vasculite retiniana (12,8%) cicatriz macular (7,4%), granuloma macular (1,2%), coriorretinite multifocal (2,5%), uveíte anterior (33,2%), uveíte intermediária (8,9%), panuveíte granulomatosa (2,5%), uveíte indeterminada (2,5%), esclerite (6,4%), ceratite intersticial (6,4%) e neurite óptica (1,2%). Uveíte anterior, catarata e vasculite retiniana foram as causas mais importantes de BAV, em concordância com o observado na literatura.<sup>(8,42)</sup>

Lou et al.<sup>(43)</sup> compararam as opiniões de especialistas de países desenvolvidos e em desenvolvimento sobre a duração do tratamento da tuberculose ocular e observaram que a terapia com 6 meses e 9 meses foram as durações de tratamento mais comuns, embora a última tenha prevalecido. Um estudo retrospectivo<sup>(37)</sup> comparou diferentes durações de tratamento, e observou um resultado melhor com duração de pelo menos 9 meses, que leva a uma menor recorrência de inflamação. Em nossa análise, quando comparamos o resultado final (recuperação total versus seqüela), nenhuma significância foi observada entre o tratamento de 6 meses e 9 meses.

Bansal et al.<sup>(44)</sup> propuseram um regime típico com corticosteroides orais e drogas antituberculosas para o tratamento da tuberculose ocular, embora Shoughy et al.<sup>(45)</sup> afirmem que estas últimas são suficientes para a resolução completa da escleroceratite.

A recuperação completa parece estar associada ao diagnóstico precoce.<sup>(42)</sup> Doze dentre dezesseis pacientes com baixa acuidade visual persistente foram diagnosticados após 70 dias da apresentação inicial.

Cinco pacientes desenvolveram catarata durante ou após a terapia com prednisona, embora não tenha sido possível determinar a verdadeira etiologia, uma vez que a uveíte prolongada também é causa de catarata. O procedimento cirúrgico padrão de facoemulsificação com o implante de lente intraocular para esses pacientes parece ser seguro e pode ser realizado adequadamente.<sup>(40)</sup>

Recomendações para corticoterapia ainda são confusas. Poucos estudos mostram resultados positivos, mas não deve ser utilizada como terapia única, uma vez que há risco de recorrência da inflamação,<sup>(46-48)</sup> o que praticamente não ocorre quando medicamentos antituberculose são associados. Estes últimos parecem diminuir a carga de antígenos e atenuar as reações de hipersensibilidade<sup>(49,50)</sup> recomenda o uso de esteroides em casos de risco à mácula, uma vez que os benefícios superam as possíveis adversidades e reduzem os riscos de cicatrizes maculares.<sup>(51)</sup> A prednisona parece diminuir a sintomatologia aguda, e nenhum evento adverso foi relatado em nossos pacientes, embora não tenha reduzido a ocorrência de complicações a longo prazo.

Uma ativa vigilância oftalmológica deve ser considerada em pacientes de alto risco, como nos portadores HIV positivo e de EPTB, já que é possível que ocorram lesões inflamatórias oculares sem sintomatologia, o que também foi observado em um estudo transversal de pacientes portadores de HIV co-infectados com tuberculose multirresistente, quando submetidos a exame oftalmológico.<sup>(38)</sup> Além disso, deve-se notar que infecções adicionais podem comumente se manifestar com lesão intraocular, mimetizando lesões observadas na tuberculose ocular, como toxoplasmose, sífilis e citomegalovírus.

## CONCLUSÃO

Devido aos resultados devastadores da tuberculose extrapulmonar não tratada e à alta prevalência relativa de complicações crônicas observadas em nosso serviço, uma vigilância oftalmológica precoce completa com monitoramento cuidadoso deve ser indicada para pacientes de alto risco, a fim de evitar maior morbidade.

O diagnóstico da tuberculose ocular é difícil de ser realizado, mas deve sempre ser considerado em casos de uveíte de origem desconhecida para permitir o tratamento o mais breve possível.

Um breve curso de prednisona oral parece acelerar a resolução e melhorar os sintomas agudos, e a duração mínima do tratamento deve ser de pelo menos 6 meses, embora a comparação de grupos maiores seja necessária para uma conclusão mais aprofundada.

## REFERÊNCIAS

1. Maciel MS, Mendes PD, Gomes AP, Batista RS. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. *Rev Bras Clin Med.* 2012;10(3):226–30.
2. Muccioli C, Belfort R Jr. Presumed ocular and central nervous system tuberculosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(2):217–9.
3. World Health Organization (WHO). Definitions and reporting framework for tuberculosis: 2013 revision (updated December 2014). Genève: WHO; 2013.
4. Campos WR, Oréfice F, Siqueira RC, Cunha AN. Uveíte posterior em paciente com tuberculose pulmonar em atividade: relato de um caso. *Rev Bras Oftalmol.* 1997;56(10):773–81.

5. Querido VP, Garcia CA, Rodrigues KF, Segundo PS. Tuberculose ocular. *Rev Bras Oftalmol*. 2008;67(2):90–2.
6. Campos WR, Fernandes LC, Azevedo JF, Oréfice F. Tuberculose. In: Oréfice F. *Uveíte clínica e cirúrgica: Atlas e Texto*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. p:415–8.
7. Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78(2):47–55.
8. Campos WR, Campos GS, Miranda SS. Tuberculose intraocular. *Rev Bras Oftalmol*. 2011;70(6):437–51.
9. Alcolea A, Suarez MJ, Lizasoain M, Tejada P, Chaves F, Palenque E. Conjunctivitis with regional lymphadenopathy in a trainee microbiologist. *J Clin Microbiol*. 2009;47(9):3043–4.
10. Babu K, Mukhopadhyay M, Bhat SS, Chinmayee J. Orbital and adnexal tuberculosis: a case series from a South Indian population. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014;4(1):12.
11. Cordero-Coma M, Salazar R, Costales F. Tuberculous uveitis: an update. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014;9(2):125–37.
12. Gupta A, Gupta V. Tubercular posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):71–88.
13. Gupta V, Shoughy SS, Mahajan S, Khairallah M, Rosenbaum JT, Curi A, et al. Clinics of ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):14–24.
14. M A, El-Asrar A, Abouammoh M, Al-Mezaine HS. Tuberculous uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009;16(4):188–201.
15. Mehta S, Mansoor H, Khan S, Saranchuk P, Isaakidis P. Ocular inflammatory disease and ocular tuberculosis in a cohort of patients co-infected with HIV and multidrug-resistant tuberculosis in Mumbai, India: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):225.
16. Bouza E, Merino P, Muñoz P, Sanchez-Carrillo C, Yáñez J, Cortés C. Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(1):53–61.
17. Jakubowiak W. Extra-pulmonary tuberculosis, TB manual – NTP guidelines. Warsaw: National TB and Lung Disease Research Institute; 2001. pp 5–23.
18. Tabbara KF. Tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(6):493–501.
19. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso*. 8a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010.
20. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis—an update. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(6):561–87.
21. Nechaeva OB, Burylova EA. [The ocular tuberculosis epidemic situation in the Sverdlovsk Region]. *Tuberk Biolezní Legkih*. 2009;7(7):14–9. Russian.
22. Sharma A, Thapa B, Lavaju P. Ocular tuberculosis: an update. *Nepal J Ophthalmol*. 2011;3(1):52–67.
23. Garip A, Diedrichs-Mohring M, Thurau SR, Deeg CA, Wildner G. Uveitis in a patient treated with Bacille-Calmette-Guérin: possible antigenic mimicry of mycobacterial and retinal antigens. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2457–62.e1-2.
24. Spratt A, Key T, Vivian AJ. Chronic anterior uveitis following bacille Calmette-Guérin vaccination: molecular mimicry in action? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45(4):252–3.
25. Sahu GN, Mishra N, Bhutia RC, Mohanty AB. Manifestations in ocular tuberculosis. *Ind J Tub*. 1998;45:153.
26. Varma D, Anand S, Reddy AR, Das A, Watson JP, Currie DC, et al. Tuberculosis: an under-diagnosed aetiological agent in uveitis with an effective treatment. *Eye (Lond)*. 2006;20(9):1068–73.
27. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(4):562–70.
28. Alvarez GG, Roth VR, Hodge W. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Int J Infect Dis*. 2009;13(4):432–5.
29. Biswas J, Narain S, Das D, Ganesh SK. Pattern of uveitis in a referral uveitis clinic in India. *Int Ophthalmol*. 1996-1997;20(4):223–8.
30. Ishihara M, Ohno S. [Ocular tuberculosis]. *Nihon Rinsho*. 1998;56(12):3157–61.
31. Leung CC, Yam WC, Yew WW, Ho PL, Tam CM, Law WS, et al. T-Spot.TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):834–40.
32. Itty S, Bakri SJ, Pulido JS, Herman DC, Faia LJ, Tufty GT, et al. Initial results of QuantiFERON-TB Gold testing in patients with uveitis. *Eye (Lond)*. 2009;23(4):904–9.
33. Kurup SK, Buggage RR, Clarke GL, Ursea R, Lim WK, Nussenblatt RB. Gamma interferon assay as an alternative to PPD skin testing in selected patients with granulomatous intraocular inflammatory disease. *Can J Ophthalmol*. 2006;41(6):737–40.
34. Ang M, Wong W, Ngan CC, Chee SP. Interferon-gamma release assay as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. *Eye (Lond)*. 2012;26(5):658–65.
35. García-Rodríguez JF, Álvarez-Díaz H, Lorenzo-García MV, Mariño-Callejo A, Fernández-Rial Á, Sesma-Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Aug;29(7):502–9.
36. Kruijshaar ME, Abubakar I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999-2006. *Thorax*. 2009;64(12):1090–5.
37. Ang M, Hedayatfar A, Wong W, Chee SP. Duration of anti-tubercular therapy in uveitis associated with latent tuberculosis: a case-control study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):332–6.
38. Lara LP, Ocampo V Jr. Prevalence of presumed ocular tuberculosis among pulmonary tuberculosis patients in a tertiary hospital in the Philippines. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1):1.
39. Boughton B, Albini T, Karakousis P, Rao N. Tuberculosis: ancient killer can thrive in the eye. *EYENET Infectious Disease*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011.
40. Al-Shakarchi F. Mode of presentations and management of presumed tuberculous uveitis at a referral center. *Iraqi Postgrad Med J*. 2015;14(1):91–5.
41. Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D, Abu El-Asrar AM. Clinical and optical coherence tomographic findings and outcome of treatment in patients with presumed tuberculous uveitis. *Int Ophthalmol*. 2008;28(6):413–23.
42. Almeida SR, Finamor LP, Muccioli C. Alterações oculares em pacientes com tuberculose. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(2):177–9.
43. Lou SM, Montgomery PA, Larkin KL, Winthrop K, Zierhut M, Rosenbaum JT, Uveitis Specialists Study Group. Diagnosis and treatment for ocular tuberculosis among uveitis specialists: the international perspective. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):32–9.
44. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bambery P, Arora SK. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):772–9.
45. Shoughy SS, Jaroudi MO, Tabbara KF. Clinical manifestations and outcome of tuberculous sclerokeratitis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(9):1301–3.
46. Morimura Y, Okada AA, Kawahara S, Miyamoto Y, Kawai S, Hirakata A, et al. Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. *Ophthalmology*. 2002;109(5):851–7.
47. Gupta V, Gupta A, Arora S, Bambery P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1744–9.
48. Cimino L, Herbort CP, Aldigeri R, Salvarani C, Boiardi L. Tuberculous uveitis, a resurgent and underdiagnosed disease. *Int Ophthalmol*. 2009;29(2):67–74.
49. Gupta V, Arora S, Gupta A, Ram J, Bambery P, Sehgal S. Management of presumed intraocular tuberculosis: possible role of the polymerase chain reaction. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(6):679–82.
50. Shakarchi FI. Ocular tuberculosis: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2223–7.
51. Maganhoto AP, Correia S, Squillace LO, Pasquarelli Neto RI. Esclerite posterior bilateral simultânea e unilateral recorrente. *Rev Bras Oftalmol*. 2018; 77(1): 38–42.

---

**Autor correspondente:**

Karine Koller  
 Rua Botucatu 822, São Paulo, SP, Brasil. Cep: 04023-062.  
 E-mail: karinekkoller@gmail.com

# Treatment of refractory amblyopia with levodopa associated with full-time occlusion in the dominant eye

## *Tratamento da ambliopia refratária com o uso de levodopa associada à oclusão total do olho dominante*

Mariana Zaira Moraes Lima Ribeiro<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-9581-4071>

Ana Regina Vieira Peixoto e Lucena<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-1410-2852>

Barbara de Araujo Lima Dutra<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0003-4813-713X>

Joao Crispim<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-8569-1159>

Simone Benvindo Travassos<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-0872-0021>

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate visual outcomes of levodopa treatment associated with full occlusion of the dominant eye in patients with refractory amblyopia. **Methods:** A prospective study of 19 attended patients who were subject to treatment with Levodopa and Carbidopa on doses of 0.7mg/kg/day, a ratio of 4:1 divided into three daily doses for 5 weeks, combined with full occlusion (24 hours/day) of the dominant eye. The ophthalmologic exam from previous consultations up to treatment and after 8 weeks of therapy were collected from medical record data. Patients who had completed treatment for more than 12 months were included for complete eye examination. **Results:** The mean age before treatment with levodopa was  $11.0 \pm 4.2$  years old (varying from 7 to 23 years). The best-corrected visual acuity (Snellen chart) of the amblyopic eye before treatment was  $0.24$  ( $0.6$  in logMAR)  $\pm 0.16$ , after 8 weeks of treatment it was  $0.47$  ( $0.3$  in logMAR)  $\pm 0.33$ , while during the final evaluation it was  $0.46$  ( $0.3$  in logMAR)  $\pm 0.34$ . There was a statistically significant improvement in vision after 8 weeks of therapy which was maintained until the final evaluation ( $p = 0.007$ ). **Conclusion:** Levodopa/Carbidopa therapy at doses of 0.7 mg/kg/day at a ratio of 4:1 divided in three daily doses, associated with full occlusion of the dominant eye during 5 weeks had a significant improvement on the visual acuity of the amblyopic eye, and persisted up to 1 year after the treatment.

**Keywords:** Amblyopia; Levodopa/administration & dosage; Drug combinations

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os resultados visuais do tratamento com levodopa associada à oclusão total do olho dominante em pacientes ambliopes. **Métodos:** Estudo prospectivo de 19 pacientes atendidos e submetidos ao tratamento com levodopa e carbidopa na dose de 0,7 mg/kg/dia e proporção de 4:1, divididos em três doses diárias, durante cinco semanas, combinada a oclusão total (24 horas/dia) do olho dominante. Foram coletados dados do prontuário referentes ao exame oftalmológico da consulta anterior ao tratamento e após 8 semanas de terapia. Os pacientes com término do tratamento com mais de 12 meses foram reconvidados para exame oftalmológico completo. **Resultados:** A média de idade dos pacientes previamente ao tratamento com levodopa foi de  $11,0 \pm 4,2$  anos (variando de 7 a 23 anos). A acuidade visual melhor corrigida (Snellen) do olho ambliope antes do tratamento foi de  $0,24$  ( $0,6$  em logMAR)  $\pm 0,16$ , após 8 semanas de tratamento foi de  $0,47$  ( $0,3$  em logMAR)  $\pm 0,33$  e na avaliação final foi de  $0,46$  ( $0,3$  em logMAR)  $\pm 0,34$ . Houve melhora estatisticamente significante da visão após 8 semanas de tratamento que se manteve até a avaliação final ( $p = 0,007$ ). **Conclusão:** A terapia com levodopa/carbidopa em doses de 0,7mg/kg/dia na proporção de 4:1 dividida em três doses diárias, associada à oclusão total do olho dominante durante 5 semanas, apresentou uma melhora significativa na acuidade visual do olho ambliópico e persistiu até 1 ano após o tratamento.

**Descritores:** Ambliopia; Levodopa/administração & dosagem; Combinação de medicamentos.

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Fundacao Altino Ventura, Recife, PE, Brazil.

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Instituto Cearense de Oftalmologia; Centro Universitario Christus, Fortaleza, CE, Brazil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 12/07/2019 - Aceito para publicação em 11/10/2019.

## INTRODUCTION

Amblyopia is the main cause of visual impairment in children, affecting 4% of the general population.<sup>(1,2)</sup> It consists of a unilateral or bilateral reduction of visual acuity secondary to an abnormal visual experience during early childhood which causes vision impairment and monocular blindness and is commonly associated with strabismus, anisometropia, and visual deprivation (in particular congenital cataract and ptosis).<sup>(3)</sup>

Vision development occurs in the first six years of life. However, sensory plasticity is greater in the first two years. Any obstacle to the development of vision until this age causes a rapid loss in visual acuity. However, treatment during this period also promotes rapid recovery.<sup>(4,5)</sup> Although the age at which amblyopia can be recovered is still discussed, it is considered refractory when treated in children over eight-years-old.<sup>(3)</sup>

Many children with amblyopia are treated with occlusion of the dominant eye and have an incomplete response with some decrease in visual acuity. These patients show impairment in their self-image, as well as difficulties in school, work and social relationships.<sup>(6)</sup>

Oral levodopa is used to complement the dopamine deficiency in the brains of adults with Parkinson's disease and children with Dopamine-Responsive Dystonia. Although there is no evidence of a dopamine deficiency in the brain of patients with amblyopia, levodopa has been used by some physicians for the treatment of amblyopia since 1995 on an investigational basis.<sup>(7,8)</sup>

Studies in deprived amblyopic animals have suggested that neurotransmitters are involved in visual plasticity and may partially restore visual acuity in adult cats. Changes in evoked potentials and electroretinogram have been observed in patients with Parkinson's, indicating the participation of dopamine in the physiology of vision.<sup>(9)</sup> In a previous clinical trial, there was a significant improvement in visual acuity in patients who were considered as having refractory amblyopia with levodopa/benserazide combined with partial occlusion of the dominant eye, followed by a total occlusion period.<sup>(10)</sup> Improvements in visual acuity and evoked visual potentials were also reported in other studies with levodopa, but much of the improvement was regressed from drug discontinuation.<sup>(11)</sup>

Thus, this study aims to evaluate the visual results of levodopa therapy associated with total occlusion of the dominant eye in refractory amblyopic patients in an attempt to elucidate questions about their benefit after 8 weeks and after 1 year of treatment.

## METHODS

### Study Design

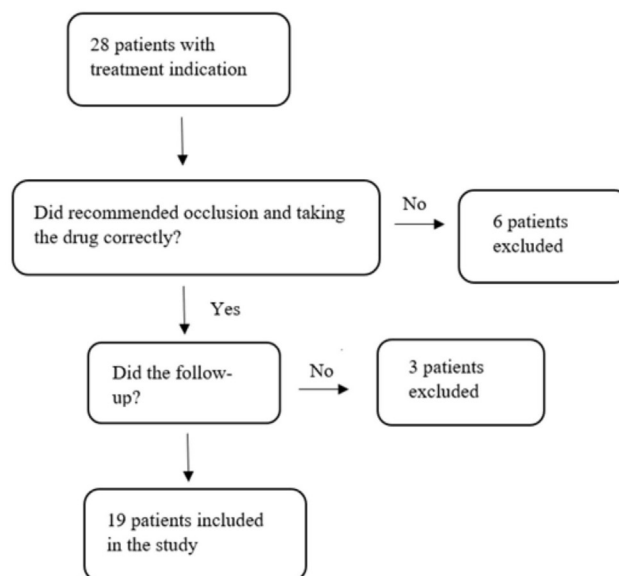
A prospective study was conducted at Altino Ventura Foundation, Recife-PE, Brazil. The hospital ethics committee approved this study, which followed the tenets of the Declaration of Helsinki. Patients screened with refractory amblyopia were invited to participate (Table 1).

An initial clinical evaluation was performed with anamnesis and complete ophthalmologic examination after informed consent was obtained and a detailed explanation of the present study was provided.

The initial sample consisted of 28 patients: 6 were excluded because they did not perform the treatment correctly and 3 were lost in the follow-up (Figure 1). Nineteen patients were included with treatment indication with Levodopa and Carbidopa

**Table 1**  
Inclusion and exclusion criteria for entry into study

Inclusion	Exclusion
Between 7 and 30 years old	Amblyopia still reversible with traditional occlusion
	Active ocular disease, infection or allergies
	Systemic condition or taking medications that may affect a study outcome variable



**Figure 1:** Flow diagram of study selection process.

combined with the total occlusion (24h/day) of the dominant eye and with a follow-up time of at least 1 year after the medication was used. Patients who did not have the recommended occlusion or who stopped taking the drug for more than one day were excluded from the analysis.

### Data collection

Forms with epidemiological information and ophthalmological exams previous to treatment (visit 1) and within 8 weeks of therapy (visit 2) were completed. The current visual acuity of patients was verified on visit 3. Neurological examination was not performed during the visits. On visit 3, patients were questioned about side effects and adverse reactions during therapy.

Vision was measured through the Snellen chart at 3 meters, with the best optical correction for ametropias throughout the study. The best-corrected visual acuity (BCVA) was considered to correspond to the line where the patient could read more than half of the optotypes. The concept of anisometropia used was a difference of refraction between the eyes above 2 diopters (D).<sup>(12)</sup> Improvement in treatment was considered when a gain in 2 lines of vision was achieved on the Snellen chart.

### Treatment

Treatment consisted of Levodopa/Carbidopa at a dose of 0.7 mg/kg/day and a ratio of 4:1 divided into three daily doses

after meals for 5 weeks, combined with the total occlusion (24h/day) of the dominant eye. Patients maintained complete occlusion until there were no more gains on the Snellen chart between two visits within a one-month interval, and were instructed to initiate partial occlusion of 6h/day until one year of treatment.

### Statistical Analysis

Numerical variables were expressed by their means and standard deviations (SD) and the categorical variables were expressed by their absolute and relative frequencies. The Friedman test and Student's T-test were used for evaluating the mean differences between visits, while the Chi-squared test was used for evaluating the differences in frequency.

## RESULTS

In evaluating the demographic profile of the analyzed patients, it was observed that the age ranged from 7 to 23 years, with an average of  $11 \pm 4.2$  years, and they were predominantly female (63%). Among the clinical characteristics found, the most prevalent cause of amblyopia was the combination of strabismus and anisometropia (42%), with isolated strabismus (26%) being the second major cause. Hyperopia (63%) was the main source of ametropias. Foveal visuscopy (89%) was greater than extrafovealvisuscopy (10%), and the follow-up time was 1 year (Table 2).

**Table 2**  
Clinical and demographic characteristics of patients with amblyopia treated with levodopa (n=19)

<b>Age</b> (mean $\pm$ standard deviation) in years-old	<b>11.0 <math>\pm</math> 4.2</b>
7 to 12	14 (73,7)
13 to 17	3 (15,8)
>17	2 (10,5)
<b>Gender</b>	
Male	7 (36)
Female	12 (63)
<b>Cause of amblyopia</b>	
Strabismus	5 (26)
Ametropia	2 (10)
Anisometropia	3 (15)
Strabismus + anisometropia	8 (42)
<b>Ametropia</b>	
Myopia	5 (26)
Hyperopia	12 (63)
Astigmatism > 3 D	3 (15)
<b>Visuscopy (amblyopic eye)</b>	
Foveal	17 (89)
Extrafoveal	2 (10)
<b>Follow-up</b> (mean $\pm$ standard deviation) in years	<b>2.5 <math>\pm</math> 1.6</b>
1 to 3	13 (68)
> 3	6 (15)

Results expressed by mean and n(%).

There was an increase in visual acuity greater than two lines of sight in 13 patients (68%) after 8 weeks of levodopa (L-dopa) treatment and remained after 1 year of therapy in 10 of the 19 patients (52%). The mean BCVA at the beginning of the treatment was  $0.24$  ( $0.6$  in logMAR)  $\pm 0.24$  (ranging from 0.10 to 0.50)

on a decimal scale. It improved to  $0.47$  ( $0.3$  in logMAR)  $\pm 0.33$  (ranging from 0.10 to 1.00) after 8 weeks of therapy, remaining at  $0.46$  ( $0.3$  in logMAR)  $\pm 0.34$  (ranging from 0.13 to 1.00) in the last evaluation, with a statistically significant difference between these measures ( $p = 0.007$ ). The BCVA found at visit 1 was lower than that observed at visits 2 and 3 ( $p < 0.05$ ). There was no statistical difference between BCVA on visits 2 and 3 ( $p = 0.615$ ). None of the patients reported side effects or adverse reactions during the 5 weeks of treatment with Levodopa/Carbidopa.

Table 3 presents the lines of improvement after treatment. For comparison of results, patients were divided into three groups: group 1 (7 to 12 years), group 2 (13 to 17 years) and group 3 (older than 17 years).

**Table 3**  
Lines of improvement after treatment

Group 1		Group 2		Group 3	
AGE	Lines of improvement	AGE	Lines of improvement	AGE	Lines of improvement
7	2	13	4	19	4
7	5	13	5	23	3
7	0	16	3		
8	0				
8	0				
9	0				
9	3				
9	2				
10	5				
10	6				
10	2				
10	3				
10	2				
11	7				

When comparing the initial progress with the final improvement, it was found that 10 of the 13 patients who achieved progress in their initial BCVA (at 8 weeks) maintained a statistically significant improvement after a period of more than one year of treatment ( $p = 0.003$ ) (Table 4).

**Table 4**  
Initial improvement x Final improvement in patients treated with levodopa

	Final improvement		p-value*
	No	Yes	
Initial improvement	No	6	0,003
	Yes	3	

\*Fisher's exact test

## DISCUSSION

Levodopa is a precursor of dopamine and its traditional use is in Parkinson's disease. Because dopamine does not cross the blood-brain barrier, the treatment that attempts to increase its concentrations in the central nervous system uses levodopa, which transports through the barrier and is transformed into dopamine. Since levodopa can also be converted to dopamine at the peripheral level, causing undesirable effects, carbidopa

is simultaneously administered to inhibit this transformation. Dopamine is a neurotransmitter present in the amacrine and interplexiform cells of the retina and central nervous system. Through action on D1 and D2 receptors in the retina, it influences the receptive field properties of the retinal neuron at the communicating junctions between the horizontal cells and in the adaptive light movements between the cones and rods.<sup>(6)</sup>

In this study, we demonstrated that visual acuity was statistically significantly improved after Levodopa/Carbidopa therapy with an enhancement maintained for more than 1 year after treatment. The long-term effect of this treatment has been questioned in published studies.<sup>(6,11)</sup>

Patients were subdivided into three groups, considering age, since brain plasticity is still relevant in patients under 17-years-old,<sup>(13)</sup> which may generate a bias when compared with older patients. Recent studies indicate the possibility that brain plasticity may remain relevant for a longer period than previously thought, which makes this division more important.<sup>(14,15)</sup> In our study, there was a range of sightlines regardless of age.

Recent publications, such as the multicenter randomized clinical trial of the pediatric ocular disease investigations group of 2015, concluded that amblyopic patients did not benefit from Levodopa/Carbidopa-based treatment.<sup>(11)</sup> However, there are some divergent points in the treatment form used in this study and in the present study. The dose that is administered to patients at the Altino Ventura Foundation is adjusted for weight and the dominant eye occlusion is 24 hours per day. Other well-conducted publications showed a positive association of amblyopia improvement with the medication in test when combined with total occlusion of the dominant eye, with this being a great differential in the studies with negative associations because they only used the occluder for 2 hours per day in the dominant eye for 12 weeks<sup>(8,16,17)</sup> and the Levodopa dosage was three times lower than in the PEDIG study.<sup>(11,18)</sup>

Although this had a small follow-up study, the cause of the difference in the results of this study compared with other important clinical trials was probably the longer occlusion period during treatment and some differences in the screening of eligible patients for medication. Foveal visuscopy in the amblyopic eye was an important criterion in the selection of these patients. We believe that foveal visuscopy is important in Levodopa therapy success, instead of extrafoveal visuscopy. Patients were not excluded from treatment due to age restriction, as other studies were conducted with patients older than 8 yearsold. However, patients were excluded from Levodopa therapy in this study if they had still reversible amblyopia with traditional occlusion. No adverse effects were observed during our treatments, which is the same as reported in previous studies.<sup>(10,11)</sup>

Amblyopia is a relatively common pathology and has an important consequence on the reduction in quality of life, causing an impact on family life, social interaction, difficulty in performing daily tasks and behavioral changes.<sup>(19)</sup> These impacts can be reduced with this possible treatment. Unlike other studies, this study was not limited to the age of the patients because refractory amblyopia (the disease in question in this study) is diagnosed after 7 years.

Limitations of our study include the absence of a control group and the limited sample number. In addition, an assessment of the effectiveness of the effect of occlusion and levodopa alone may also be considered a limitation.

Despite this, the results point to a favorable response to the treatment of refractory amblyopia with the use of Levodopa with total occlusion. Some reports on the relationship between amblyopia and Levodopa as treatment in the last 5 years can be observed in Table 5.

**Table 5**  
Summary of studies showing age x dose x occlusion time

Study	Age, y	Dose L-dopa/ carbidopa mg/kg 3 times daily	Occlusion time	Conclusion
Sofi IA (2016) <sup>(12)</sup>	5 to 20	2.0 + 0.2	Full time	Improvement
PEDIG (2015) <sup>(11)</sup>	7 to 12	0.76 + 0.17	2 hours/daily	Didnot improve
Orge FH (2015) <sup>(20)</sup>	46	2.0 + 0.5	Full time	Improvement
Dadeya (2009) <sup>(17)</sup>	3 to 12	1.5 + 3.0	Full time	Improvement
Bhartiya (2002) <sup>(16)</sup>	6 to 18	0.62 + 0.15	Full time	Improvement

## CONCLUSION

This study confirms the positive results of this treatment, showing that the visual acuity of the amblyopic eye after the use of Levodopa/Carbidopa for five weeks associated with total occlusion of the dominant eye obtained a significant improvement and that it remained after 1 year of treatment.

A larger case series and longer follow-up are necessary to thoroughly evaluate this combined treatment. The possibilities for improvement with this therapy are still open, which demands a deeper understanding of the theme.

## REFERENCES

1. Wu C, Hunter DG. Amblyopia: diagnostic and therapeutic options. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(1):175–84.
2. Simons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis. *Surv Ophthalmol.* 2005;50(2):123–66.
3. Pescosolido N, Stefanucci A, Buomprisco G, Fazio S. Amblyopia treatment strategies and new drug therapies. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014;51(2):78–86.
4. Greenwald MO, Parks MM. Amblyopia. Philadelphia: Duane TD, editor. *Clinical ophthalmology.* Philadelphia: Lippincott; 1992. Vol. 1.
5. Mundkur N. Neuroplasticity in children. *Indian J Pediatr.* 2005;72(10):855–7.
6. Yang X, Luo D, Liao M, Chen B, Liu L. Efficacy and tolerance of levodopa to treat amblyopia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2012;23(1):10.5301/ejo.5000174.
7. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML. Levodopa/carbidopa treatment for amblyopia in older children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1995;32(3):143–51.
8. Procianoy E, Fuchs FD, Procianoy L, Procianoy F. The effect of increasing doses of levodopa on children with strabismic amblyopia. *J AAPOS.* 1999;3(6):337–40.

9. Gottlob I, Stangler-Zuschrott E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(4):776–80.
10. Procianoy E, Procianoy L, Procianoy F. Resultados do tratamento da ambliopia com levodopa combinada à oclusão. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(5):717–20.
11. Repka MX, Kraker RT, Dean TW, Beck RW, Siatkowski RM, Holmes JM, et al.; Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of levodopa as treatment for residual amblyopia in older children. *Ophthalmology*. 2015;122(5):874–81.
12. Sofi IA, Gupta SK, Bharti A, Tantry TG. Efficiency of the occlusion therapy with and without levodopa-carbidopa in amblyopic children-A tertiary care centre experience. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016;10(2):249–57.
13. Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, Edwards AR, Birch E, Cotter SA, et al.; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(4):437–47.
14. Levi DM. Prentice award lecture 2011: removing the brakes on plasticity in the amblyopic brain. *Optom Vis Sci*. 2012;89(6):827–38.
15. Zagai RM. Amblyopia: Types, diagnosis, treatment, and new perspectives [Internet]. San Francisco; American Academy of Ophthalmology; c2019.[cited 2019 Oct 8]. Available from: <https://aao.org/disease-review/amblyopia-types-diagnosis-treatment-new-perspectiv>.
16. Bhartiya P, Sharma P, Biswas NR, Tandon R, Khokhar SK. Levodopa-carbidopa with occlusion in older children with amblyopia. *J AAPOS*. 2002;6(6):368–72.
17. Dadeya S, Vats P, Malik KP. Levodopa/carbidopa in the treatment of amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009;46(2):87–90.
18. Kraus CL, Culican SM. New advances in amblyopia therapy I: binocular therapies and pharmacologic augmentation. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(11):1492–6.
19. Carlton J, Kaltenthaler E. Amblyopia and quality of life: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2011;25(4):403–13.
20. Orge FH, Dar SA. Visual acuity improvement of amblyopia in an adult with levodopa/carbidopa treatment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52 Online:e45-7.

---

**Corresponding author:**

Mariana Zaira Moraes Lima Ribeiro, MD.  
Fundação Altino Ventura.  
Rua da Soledade, 170, Boa Vista. Recife, PE, Brasil.  
Zip code: 50070-040.  
Phone: +55 (81) 3302-4300.  
E-mail: marianazaira@yahoo.com.br

# Effects of two different contact lenses on ocular physiological parameters and tear function tests

## *Efeitos de duas lentes de contacto diferentes nos parâmetros fisiológicos oculares e nos testes de função lacrimal*

Adem Ugurlu<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8900-7043>  
Turgay Ucak<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4977-4942>  
Yucel Karakurt<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8104-3819>  
Nurdan Gamze Tasli<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8587-3430>  
Erel Icel<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7150-5581>  
Hayati Yilmaz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4691-118X>

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the effects of two types of contact lenses made of two different types of silicone hydrogel material on ocular physiological parameters and tear function tests. **Methods:** The contact lenses with the appropriate diopters were supplied to the volunteering patients. The patients were evaluated before wearing the contact lenses (visit0:V0), at the first month (visit1:V1) and at the third month (visit2:V2) following their wear. At all visits a detailed biomicroscopic examination was done, ocular physiological variables were collected, the tear function tests were performed and the tear meniscus area (TMA) was visualized and measured with anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT). **Results:** The results of Schirmer 1 test were  $12.07 \pm 1.51$  [9-16] mm for the right eyes (samfilcon A group) and  $12.09 \pm 1.5$  [9-16] mm for the left eyes (senofilcon A group) at V0. ( $p=0.950$ ) At V2, the mean Schirmer 1 test results were  $11.92 \pm 1.34$  [9-15] mm in the samfilcon A group and  $12.2 \pm 1.41$  [9-16] mm in the senofilcon A group ( $p=0.239$ ). The mean TMA dimensions in the AS-OCT images were  $338.42 \pm 47.1$  [241-401] microns in the samfilcon A group and  $338.42 \pm 47.1$  [241-401] microns in the senofilcon A group at V0. ( $p>0.05$ ). At V2, the mean TMA dimensions were  $337.2 \pm 45.53$  [241-402] microns in the samfilcon A group and  $340.31 \pm 48.22$  [240-411] microns in the senofilcon A group ( $p=0.728$ ). **Conclusions:** Our study has demonstrated that contact lenses containing samfilcon A and senofilcon A silicone hydrogel material do not cause meaningful ocular surface problems.

**Keywords:** Silicone geis; Contact lens; Ocular physiological phenomena; Tears

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar os efeitos de dois tipos de lentes de contacto feitas de dois tipos diferentes de material de hidrogel de silicone nos parâmetros fisiológicos oculares e testes de função lacrimal. **Métodos:** As lentes de contacto com as dioptrias apropriadas foram fornecidas aos pacientes voluntários. Os pacientes foram avaliados antes do uso das lentes de contacto (visita0: V0), no primeiro mês (visita1: V1) e no terceiro mês (visita2: V2), após o uso destas. Em todas as visitas, foi realizado um exame biomicroscópico detalhado, as variáveis fisiológicas oculares foram recolhidas, os testes de função lacrimal foram realizados e a área do menisco lacrimal (TMA) foi visualizada e medida com tomografia de coerência óptica do segmento anterior (AS-OCT). **Resultados:** Os resultados do teste de Schirmer 1 foram  $12,07 \pm 1,51$  [9-16] mm para os olhos direitos (grupo samfilcon A) e  $12,09 \pm 1,5$  [9-16] mm para os olhos esquerdos (grupo senofilcon A) em V0. ( $p = 0,950$ ) Em V2, os resultados médios do teste de Schirmer 1 foram  $11,92 \pm 1,34$  [9-15] mm no grupo samfilcon A e  $12,2 \pm 1,41$  [9-16] mm no grupo senofilcon A ( $p = 0,239$ ). As dimensões médias do TMA nas imagens AS-OCT foram  $338,42 \pm 47,1$  [241-401] microns no grupo samfilcon A e  $338,42 \pm 47,1$  [241-401] microns no grupo senofilcon A em V0. ( $p > 0,05$ ).> Em V2, as dimensões médias do TMA foram  $337,2 \pm 45,53$  [241-402] microns no grupo samfilcon A e  $340,31 \pm 48,22$  [240-411] microns no grupo senofilcon A ( $p = 0,728$ ). **Conclusões:** O nosso estudo demonstrou que as lentes de contacto que contêm material de hidrogel de silicone de samfilcon A e senofilcon A não causam problemas significativos na superfície ocular.

**Descritores:** Géis de silicone; Lentes de contato; Fenômenos fisiológicos oculares; Lágrimas

<sup>1</sup> Erzincan Binali Yildirim University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology, Erzincan, Turkey

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 18/07/2019 - Aceito para publicação em 17/10/2019.



## INTRODUCTION

The availability and popularity of contact lenses keep being on the rise day by day for individuals with refractive errors.<sup>(1,2)</sup> Furthermore, there is a sustained development in the contact lens technology and there is an extending range of varieties.<sup>(3,4)</sup> Oxygen permeability is an important parameter for the construction of lens materials.<sup>(4-7)</sup> Because silicone hydrogel contact lens materials provide better oxygen permeability compared to conventional hydrogel materials, they ensure a more comfortable and safe use for patients.<sup>(8-13)</sup> Moreover, irritation and foreign body sensation occur less commonly with this type of lenses since their water retention properties are better compared to those made of other types of material.<sup>(14-18)</sup> Polyvinylpyrrolidone (PVP) has been used in the structure of silicone hydrogel contact lenses for many years.<sup>(3,16-19)</sup> Manufacturers are continuously in the search of developing contact lenses made of different silicone hydrogel materials.<sup>(18-21)</sup> These efforts form the grounds of advances in the development of more comfortable and safer contact lenses for use.<sup>(7-10,22,23)</sup>

The aim of our study is to investigate the effects of two types of contact lenses, which were made of two different types of silicone hydrogel material. To determine the effects of these lenses on the eye, the tear function tests, and the dimensions of the tear meniscus area (TMA) were evaluated.

## METHODS

In the period from January 2018 to November 2018; 116 eyes of 58 patients were included in the study, who applied for the treatment of refractive errors to the Department of Ophthalmology of the Faculty of Medicine of Erzincan University. Informed consent was obtained from all patients. The study was designed as a single-blind, prospective, single-center study. The principles of the Declaration of Helsinki were followed during the conduct of the study.

### Inclusion criteria

All patients were contact lens users at least one year. Participants were aged 18 or above, myopic, able to achieve visual acuity of 20/20 (LogMAR:0) with spherical contact lenses and were absent of any ocular or systemic condition and medications, which would preclude contact lens wear or affect ocular health.

### Exclusion criteria

Patients who did not attend the regular follow-up visits, and who had astigmatism degrees of more than 0.25 diopters and contact lens user less than one year were excluded from the study.

### Lenses

The contact lenses with the appropriate diopters were supplied to the volunteering patients so that the Bausch and Lomb® Ultra contact lenses containing samfilcon A silicone hydrogel material and the Johnson-Johnson Vision® Acuvue Oasys contact lenses containing senofilcon A silicone hydrogel material would be worn to the right (samfilcon A group) and left (senofilcon A group) eyes respectively.

### Clinical evaluation

The patients used these contact lenses for three month without knowing which contact lens they wore on which eye. Participants were instructed to wear the contact lenses for a minimum of 6 days/week and 8 hr/day. Participants attended a

baseline visit for assessment of their suitability for the trial and were dispensed with contact lenses if suitable. The best-corrected visual acuity according to the Snellen chart and autorefractometer measurements were determined, and detailed biomicroscopic and fundoscopic examinations were performed in all patients. Before the start of the use of contact lenses in the study; all patients were evaluated with tear function tests (Schirmer 1 test and the tear film break-up time (TBUT) test) and the dimensions of the tear meniscus area with anterior segment optical coherence tomography (Nidek Co., Ltd., Japan). They attended follow-up visits at 1st month and 3rd month. At each visit, ocular physiological variables were collected using a 0 to 4 (0.5 steps) CCLRU (Cornea and Contact Lens Research Unit grading scale)<sup>(24)</sup> and the tear function tests (Schirmer 1 test, TBUT test) were performed and the tear meniscus area was visualized with AS-OCT. Corneal staining was graded using fluorescein strips (Fluorets ophthalmic strips, 1 mg; Chauvin Pharmaceuticals, Essex, United Kingdom) together with a cobalt blue light and yellow Wratten 12 filter.

### Statistical analysis

IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 22 program was used for the statistical analyses. The normality of the distribution of continuous variables was determined by the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive statistics for continuous variables were expressed as means  $\pm$  SD with ranges [ ] or medians (25th-75th percentile), where applicable. Meanwhile, the categorical data were expressed as numbers of cases and percentages. The independent t-test and ANOVA test were used as the parametric test for comparing the normally distributed data. Post hoc multiple comparisons were adjusted using Bonferroni correction. The Mann Whitney-U analysis was used as the non-parametric test. Analysis of variance in repeated measurements was used for analyzing the repeating data and the Friedman variance analysis was used when the data were not normally distributed. Differences were considered significant if  $p \leq 0.05$ .

## RESULTS

Of the study patients, 31 were males and 27 were females. The mean age of the patients was  $27.15 \pm 5.73$  [18-44] years. The mean refraction values in the study patients were  $-2.06 \pm 1.01$  [-0.50\_-3.00] D in the samfilcon A group and  $-2.03 \pm 0.92$  [-0.50\_-3.00] D in the senofilcon A group. There was not a difference between the two eyes with respect to the mean refractive error values ( $p=0.551$ ). The mean best corrected visual acuity (BCVA) values of all patients included in the study were 20/20 (logMAR:0) for both eyes.

Comparison of 2 groups in terms of tear function tests and AS-OCT measurements are shown in table 1.

The results of Schirmer 1 test were  $12.07 \pm 1.51$  [9-16] mm in the samfilcon A group and  $12.09 \pm 1.5$  [9-16] mm in the senofilcon A group at V0. ( $p=0.950$ ) At V1; the mean Schirmer 1 test results were  $11.89 \pm 1.39$  [9-15] mm in the samfilcon A group and  $12.25 \pm 1.38$  [8-15] mm in the senofilcon A group. ( $p=0.113$ ) The mean Schirmer 1 test results were  $11.92 \pm 1.34$  [9-15] mm in the samfilcon A group and  $12.2 \pm 1.41$  [9-16] mm in the senofilcon A group at V2. ( $p=0.239$ )

There were no statistically significant differences between the Schirmer 1 test values with in the samfilcon A and senofilcon A groups. ( $p=0.598$  and  $p=0.854$ , respectively).

**Table 1**  
**Comparison of 2 groups in terms of tear function tests and anterior segment OCT measurements**

	Samfilcon -A group	Senofilcon -A group	p-value
Schirmer V0	12,07±1,51	12,09±1,5	0,950
Schirmer V1	11,89±1,39	12,25±1,38	0,113
Schirmer V2	11,92±1,34	12,2±1,41	0,239
TBUT V0	11,96±1,44	11,96±1,44	>0,05
TBUT V1	11,93±1,33	12,1±1,5	0,507
TBUT V2	12,22±1,29	11,96±1,31	0,272
TMA V0	338,42±47,1	338,42±47,1	>0,05
TMA V1	336,6±46,5	341,88±48,12	0,562
TMA V2	337,2±45,53	340,31±48,22	0,728

The mean tear film breakup time (TBUT) was 11.96±1.44 [9-15] sec in both two groups at V0.(p>0.05) At V1, the mean TBUT was 11.93±1.33 [9-15] sec in the samfilcon A group and

12.1±1.5 [9-16] sec in the senofilcon A group (p=0,507). The mean TBUT was 12.22±1.29 sec in the samfilcon A group and 11.96±1.31 sec in the senofilcon A group at V2. (p=0,272) There were no statistically significant differences between the TBUT values with in the samfilcon A and senofilcon A groups. (p=0.329 and 0.789 respectively)

The mean TMA dimensions in the AS-OCT images were 338.42±47.1 [241-401] microns in the samfilcon A group and 338.42±47.1 [241-401] microns in the senofilcon A group at V0. (p>0.05). The average TMA measurements were 336.6±46.5 [244-402] microns in the samfilcon A group and 341.88±48.12 [240-402] microns in the senofilcon A group at V1. (p=0.562) At V2, the mean TMA dimensions were 337.2±45.53 [241-402] microns in the samfilcon A group and 340.31±48.22 [240-411] microns in the senofilcon A group. (p=0.728)

There were no statistically significant differences between the TMA measurements with in the samfilcon A and senofilcon A groups. (p=0.889 and p=0.829 respectively)

Ocular physiological variables for samfilcon A and senofilcon A groups for all lens wear visits are shown in table 2.

**Table 2**  
**Ocular physiological variables for Samfilcon-A and Senofilcon-A groups**

	Samfilcon-A group	Senofilcon-A group	P1 value	P2 value	P3 value
Bulbar redness V0	0.09±0.29	0.09±0.29	>0.05		
Bulbar redness V1	0.15±0.44	0.11±0.31	0.623	0.867	0.899
Bulbar redness V2	0.13±0.38	0.13±0.38	>0.05		
Limbal redness V0	0.25±0.51	0.25±0.51	>0.05		
Limbal redness V1	0.31±0.57	0.29±0.56	0.867	0.374	0.789
Limbal redness V2	0.33±0.51	0.31±0.5	0.851		
Upper lid redness V0	0.24±0.42	0.24±0.42	>0.05		
Upper lid redness V1	0.25±0.51	0.24±0.5	0.853	0.782	0.924
Upper lid redness V2	0.27±0.59	0.25±0.58	0.871		
Upper lid roughness <sup>α</sup> V0	0.15±0.35	0.15±0.35	>0.05		
Upper lid roughness <sup>α</sup> V1	0.18±0.39	0.16±0.37	0.803	0.534	0.778
Upper lid roughness <sup>α</sup> V2	0.22±0.41	0.18±0.39	0.637		
Corneal stain. type V0	0.35±0.48	0.35±0.48	>0.05		
Corneal stain. type V1	0.38±0.49	0.36±0.48	0.845	0.556	0.689
Corneal stain. type V2	0.42±0.49	0.4±0.49	0.848		
Corneal stain. depth V0	0.2±0.4	0.2±0.4	>0.05		
Corneal stain. depth V1	0.25±0.44	0.24±0.42	0.827	0.458	0.582
Corneal stain. depth V2	0.27±0.45	0.25±0.44	0.831		
Corneal stain. extent V0	0.25±0.44	0.25±0.44	>0.05		
Corneal stain. extent V1	0.31±0.46	0.33±0.47	0.840	0.155	0.142
Corneal stain. extent V2	0.33±0.47	0.35±0.48	0.842		
Conjunctival staining V0	0.29±0.45	0.29±0.45	>0.05		
Conjunctival staining V1	0.31±0.45	0.33±0.47	0.840	0.637	0.574
Conjunctival staining V2	0.33±0.46	0.36±0.52	0.703		

P1 value: shows p value of difference between the two groups. P2 value: shows p value of parameters within Samfilcon-A group. P3 value: shows p value of parameters within Senofilcon-A group. α: lid roughness which are evaluated with fluorescein staining. stain.: staining.

There wasn't any significant increase in bulbar redness compared to baseline visit (V0) both in samfilcon A and senofilcon A groups. (p=0.867 and 0.899 respectively) There was no difference between two groups in terms of bulbar redness for all visits (V0,V1 and V2). (p>0.05, 0.623 and >0.05 respectively)

There wasn't any significant increase in limbal redness compared to baseline visit (V0) both in samfilcon A and senofilcon A groups. (p=0.374 and 0.789 respectively) There was no difference between two groups in terms of limbal redness for all visits (V0,V1 and V2). (p>0.05, 0.867 and 0.851 respectively)<sup>(9)</sup>

There was no statistically significant change in upper lid redness compared to V0 both in samfilcon A and senofilcon A groups. ( $p=0.782$  and  $0.924$  respectively) There wasn't any difference between two groups in upper lid redness for all visits (V0,V1 and V2). ( $p>0.05$ ,  $0.853$  and  $0.871$  respectively)

There wasn't any significant increase in upper lid roughness compared to baseline visit (V0) both in samfilcon A and senofilcon A groups. ( $p=0.534$  and  $0.778$  respectively) There was no difference between two groups in terms of limbal redness for all visits (V0,V1 and V2). ( $p>0.05$ ,  $0.803$  and  $0.637$  respectively)

There was no significant increase in the grade of the corneal staining type compared to V0 both in samfilcon A and senofilcon A groups. ( $p=0.556$  and  $0.689$  respectively) There wasn't any difference between two groups in the grade of the corneal staining type for all visits (V0,V1 and V2). ( $p>0.05$ ,  $0.845$  and  $0.848$  respectively)

There wasn't any significant increase in the grade of the corneal staining depth compared to baseline visit (V0) both in samfilcon A and senofilcon A groups. ( $p=0.458$  and  $0.582$  respectively) There was no difference between two groups in terms of the grade of the corneal staining depth for all visits (V0,V1 and V2). ( $p>0.05$ ,  $0.827$  and  $0.831$  respectively)

There was no significant increase in the grade of the corneal staining extent compared to V0 both in samfilcon A and senofilcon A groups. ( $p=0.155$  and  $0.689$  respectively) There wasn't any difference between two groups in the grade of the corneal staining extent for all visits (V0,V1 and V2). ( $p>0.05$ ,  $0.840$  and  $0.842$  respectively)

The increase in conjunctival staining wasn't statistically significant compared to baseline visit both in samfilcon A and senofilcon A groups. ( $p=0.637$  and  $0.574$  respectively) There was no difference between two groups in conjunctival staining for all visits (V0,V1 and V2). ( $p>0.05$ ,  $0.840$  and  $0.703$  respectively)

## DISCUSSION

The aim of our study was to compare the effects of two different types of contact lenses on the tear function tests and ocular physiological parameters. These lenses were different in their structures, containing samfilcon A and senofilcon A silicone hydrogel material. The statistical analyses showed that there were no differences between these two different types of silicone hydrogel material in the contact lenses in regards to their effects on the tear function tests and on the ocular physiological variables.

The number of studies evaluating the comparative effects of these two different silicone hydrogel materials is limited in the literature. Schafer et al. evaluated the contact lenses containing either samfilcon A or senofilcon A silicone hydrogel material in regards to their effects on the results of the blink test in their study, reporting that the need for blinking occurred later and better visual stability was obtained with the use of the contact lenses containing samfilcon A compared to those lenses containing senofilcon A.<sup>(25)</sup>

Tasci et al. compared three types of contact lenses containing senofilcon A, balafilcon A, and comfilcon A silicone hydrogel materials respectively in their study and they found no significant differences between these three different silicone hydrogel materials in causing dry eye symptoms.<sup>(26)</sup>

Diec et al. compared two types of contact lenses containing silicone hydrogel and hydrogel material in regards to the side effect profile and the degree of comfort experienced by the users.<sup>(27)</sup> It is stated that contact lenses containing silicone hydrogel material

can be preferred to reduce hypoxia-related side effects because lenses containing this agent provided a higher level of oxygen permeability.<sup>(27)</sup>

Mukherjee et al. compared bandage contact lenses containing comfilcon A and senofilcon A silicone hydrogel material after photorefractive keratectomy surgery, finding out that the pain scores were lower in the senofilcon A group in their study.<sup>(28)</sup>

A limitation to our study was that only two types of silicone hydrogel materials (samfilcon A and senofilcon A) were evaluated. Another limitation of the study was that the patients had only three month follow-up time.

## CONCLUSION

Our study has demonstrated that contact lenses containing samfilcon A and senofilcon A silicone hydrogel material do not cause any meaningful dry eye symptoms and ocular physiological disorders. Furthermore, no differences were seen between the use of these two types of contact lenses in regards to the emergence of any untoward effects on the ocular surface.

## REFERENCES

1. Epstein AB, Wilson B, Reindel WT. How visual performance influences patients' perceptions of contact lens wear. *CL Spectrum*. 2016;31(13):20–5.
2. Schafer J, Steffen R, Reindel W, Chinn J. Evaluation of surface water characteristics of novel daily disposable contact lens materials, using refractive index shifts after wear. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1973–9.
3. Jones L, May C, Nazar L, Simpson T. In vitro evaluation of the dehydration characteristics of silicone hydrogel and conventional hydrogel contact lens materials. *Cont Lens Anterior Eye*. 2002;25(3):147–56.
4. Tighe BJ. A decade of silicone hydrogel development: surface properties, mechanical properties, and ocular compatibility. *Eye Contact Lens*. 2013;39(1):4–12.
5. Dumbleton KA, Chalmers RL, Richter DB, Fonn D. Vascular response to extended wear of hydrogel lenses with high and low oxygen permeability. *Optom Vis Sci*. 2001;78(3):147–51.
6. Riley C, Young G, Chalmers R. Prevalence of ocular surface symptoms, signs, and uncomfortable hours of wear in contact lens wearers: the effect of refitting with daily-wear silicone hydrogel lenses (senofilcon a). *Eye Contact Lens*. 2006;32(6):281–6.
7. Jacob JT. Biocompatibility in the development of silicone-hydrogel lenses. *Eye Contact Lens*. 2013;39(1):13–9.
8. Nichols JJ. Contact lenses 2015. *Contact Lens Spectr*. 2016;31:18–23.
9. Willcox MD, Phillips B, Ozkan J, Jalbert I, Meagher L, Gengenbach T, et al. Interactions of lens care with silicone hydrogel lenses and effect on comfort. *Optom Vis Sci*. 2010;87(11):839–46.
10. Dumbleton K, Keir N, Moezzi A, Feng Y, Jones L, Fonn D. Objective and subjective responses in patients refitted to daily-wear silicone hydrogel contact lenses. *Optom Vis Sci*. 2006;83(10):758–68.
11. Keir N, Luensmann D, Woods CA, Bergenske P, Fahmy M, Fonn D. Effect of masking on subjective responses to daily disposable contact lenses. *Optom Vis Sci*. 2016;93(8):828–35.
12. Chalmers R, Long B, Dillehay S, Begley C. Improving contact-lens related dryness symptoms with silicone hydrogel lenses. *Optom Vis Sci*. 2008;85(8):778–84.
13. Lira M, Pereira C, Real Oliveira ME, Castanheira EM. Importance of contact lens power and thickness in oxygen transmissibility. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015;38(2):120–6.
14. Young G, Riley CM, Chalmers RL, Hunt C. Hydrogel lens comfort in challenging environments and the effect of refitting with silicone hydrogel lenses. *Optom Vis Sci*. 2007;84(4):302–8.

15. Dumbleton KA, Woods CA, Jones LW, Fonn D. Comfort and adaptation to silicone hydrogel lenses for daily wear. *Eye Contact Lens*. 2008;34(4):215–23.
16. Maldonado-Codina C, Morgan PB, Efron N, Canry JC. Characterization of the surface of conventional hydrogel and silicone hydrogel contact lenses by time-of-flight secondary ion mass spectrometry. *Optom Vis Sci*. 2004;81(6):455–60.
17. Chalmers RL, Keay L, McNally J, Kern J. Multicenter case-control study of the role of lens materials and care products on the development of corneal infiltrates. *Optom Vis Sci*. 2012;89(3):316–25.
18. Mann A, Tighe B. Contact lens interactions with the tear film. *Exp Eye Res*. 2013;117:88–98.
19. Michaud L, Forcier P. Comparing two different daily disposable lenses for improving discomfort related to contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2016;39(3):203–9.
20. Andrasko G, Ryen K. Corneal staining and comfort observed with traditional and silicone hydrogel lenses and multipurpose solution combinations. *Optometry*. 2008;79(8):444–54.
21. Chalmers RL, Hickson-Curran SB, Keay L, Gleason WJ, Albright R. Rates of adverse events with hydrogel and silicone hydrogel daily disposable lenses in a large postmarket surveillance registry: the TEMPO Registry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(1):654–63.
22. Fonn D, Dumbleton K. Dryness and discomfort with silicone hydrogel contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2003;29:S101–S104. discussion S15–8, S92–4.
23. Guillon M. Are silicone hydrogel contact lenses more comfortable than hydrogel contact lenses? *Eye Contact Lens*. 2013;39(1):86–92.
24. Terry RL, Schnider CM, Holden BA, Cornish R, Grant T, Sweeney D, et al. CCLRU standards for success of daily and extended wear contact lenses. *Optom Vis Sci*. 1993;70(3):234–43.
25. Schafer J, Reindel W, Steffen R, Mosehauer G, Chinn J. Use of a novel extended blink test to evaluate the performance of two polyvinylpyrrolidone-containing, silicone hydrogel contact lenses. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:819–25.
26. Tasci YY, Gurdal C, Sarac O, Nacaroglu SA. The Long-term effects of silicone hydrogel contact lenses on the ocular surface and tear function tests. *Turk J Ophthalmol*. 2014;44(3):201–6.
27. Diec J, Tilia D, Thomas V. Diec J, Tilia D, Thomas V. Comparison of silicone hydrogel and hydrogel daily disposable contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2018;44 Suppl 1:S167–72.
28. Mukherjee A, Ioannides A, Aslanides I. Comparative evaluation of Comfilcon A and Senofilcon A bandage contact lenses after transepithelial photorefractive keratectomy. *J Optom*. 2015;8(1):27–32.

---

**Corresponding author:**

Adem Ugurlu

Erzincan Binali Yildirim University, Faculty of Medicine,  
Department of Ophtalmology, 24100, Erzincan, Turkey Tel:

+90446 212 2222 Fax: +90446 212 2211.

E-mail: ademugurlu88@hotmail.com

# Facoanafilaxia por cristalino mergulhado na Síndrome de Marfan

## *Phacoanaphylactic by dislocation of the lens in the Marfan Syndrome*

Breno Barreto Ribeiro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7330-1440>  
Graziella Acácio e Almeida<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9965-6402>  
Marcela Caetano Bastos<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0663-0460>  
Luciano Pimenta de Figueiredo<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3539-2844>  
Luciano Sólía Násser<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0864-6047>

### RESUMO

A síndrome de Marfan é uma doença de herança autossômica dominante e que afeta o tecido conjuntivo com manifestações fenotípicas que envolvem os sistemas esquelético, cardiovascular e ocular. As principais manifestações oculares são a subluxação do cristalino, a miopia e o descolamento da retina. O objetivo deste artigo foi relatar a conduta clínico-cirúrgica de um paciente portador da síndrome de Marfan com cristalino luxado para a cavidade vítrea e que evoluiu com severa reação facoanafilática caracterizada por um glaucoma secundário severo e descompensação corneana.

**Descritores:** Síndrome de Marfan; Glaucoma/complicações; Vitrectomia

### ABSTRACT

*Marfan syndrome is an autosomal dominant inheritance disease that affects connective tissue with phenotypic manifestations involving the skeletal, cardiovascular and ocular systems. The main ocular manifestations are the subluxation of the lens, myopia and retinal detachment. The aim of this article was to report the clinical and surgical management of a patient with Marfan syndrome with luxated lens for the vitreous cavity and who developed a severe phacoanaphylactic reaction characterized by severe secondary glaucoma and corneal decompensation.*

**Keywords:** Marfan Syndrome; Glaucoma/complications; Vitrectomy

<sup>1</sup> Departamento de Glaucoma, Oftalmos, Montes Claros, MG, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Retina e Vítreo, Oftalmos, Montes Claros, MG, Brasil

<sup>3</sup> Residência em Oftalmologia, Fundação Hilton Rocha, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Retina e Vítreo, Clínica Oftalmológica Luciano Násser, Montes Claros, MG, Brasil

<sup>5</sup> Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes, Montes Claros, MG, Brasil

Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes, Montes Claros, MG, Brasil

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 02/11/2018 - Aceito para publicação em 31/03/2019.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan é uma doença de herança autossômica dominante e que afeta o tecido conjuntivo com manifestações fenotípicas que envolvem os sistemas esquelético, cardiovascular e ocular.<sup>(1)</sup> As principais manifestações oculares são a subluxação do cristalino, a miopia e o descolamento da retina.<sup>(2)</sup> Dentre as manifestações esqueléticas destacam-se: as deformidades torácicas e da coluna, a dolicoestenomelia, a aracnodactilia e a estatura elevada. O deslocamento do cristalino para a cavidade vítrea constitui uma complicação relativamente incomum, mas potencialmente séria nestes pacientes.<sup>(3,4)</sup> O cristalino deslocado pode desencadear uma importante reação inflamatória que produzirá uveíte, edema de córnea, opacificação vítrea e glaucoma secundário, com respectiva redução da acuidade visual.<sup>(5)</sup> As tentativas de retirada do cristalino luxado pelo cirurgião, sem o uso da vitrectomia, podem intensificar as complicações e produzir, também, o descolamento da retina. As complicações aumentam, proporcionalmente, ao tempo de permanência do material cristalino no vítreo.<sup>(6)</sup> A vitrectomia efetiva associada a façofragmentação do material cristalino promove uma resolução significativa e, até definitiva, da reação façoanafilática nestes casos.<sup>(7)</sup> O objetivo deste artigo é relatar a conduta clínico-cirúrgica de um paciente portador da síndrome de Marfan e que evoluiu com severa reação façoanafilática secundária ao deslocamento do cristalino para a cavidade vítrea.

## RELATO DE CASO

F.A.M., sexo masculino, 48 anos, cor de pele morena e natural do Norte de Minas Gerais. Paciente compareceu na urgência do Hospital Municipal da cidade de Montes Claros, relatando baixa visual súbita e forte dor ocular em olho direito (OD); negava qualquer tipo de trauma ou outra intercorrência neste olho. Associadamente, apresentava intensa cefaléia e náuseas. Ao adentrar o consultório, observou-se que o paciente era portador da síndrome de Marfan pelas alterações esqueléticas apresentadas: estatura elevada e alterações nas mãos e tórax (Figura 1).

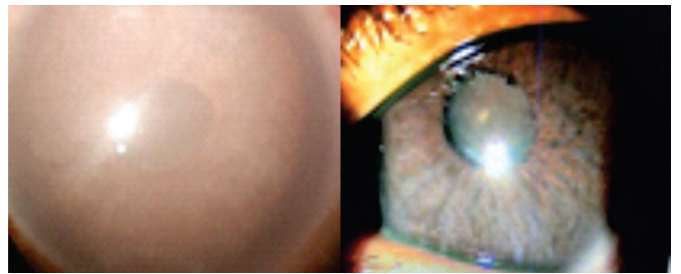


**Figura 1:** Estatura elevada, dolicoestenomelia, aracnodactilia e alterações torácicas.

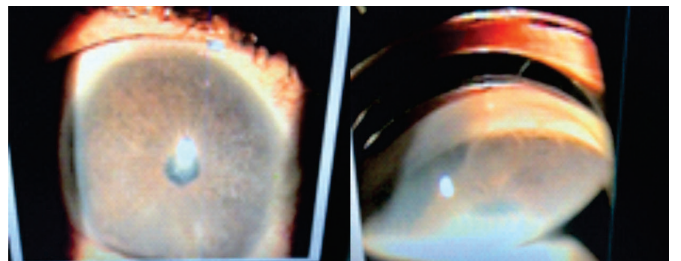
Ao exame de OD: acuidade visual (AV) de vultos, hiperemia conjuntival de 3+/4+, edema de córnea, iridodonese e afacia. Em olho esquerdo, notava-se presença de catarata subluxada (Figura 2).

A pressão intraocular (Po) em OD era superior a 50 mmHg. Foi instituído, imediatamente, o tratamento clínico com hipotensores oculares e corticóide tópico, além de acetazolamida

oral (dosagem máxima com reposição de potássio). Nas primeiras 24-48 horas houve melhora substancial do quadro clínico (Figura 3).



**Figura 2:** Biomicroscopia de OD e OE, respectivamente, mostrando a descompensação corneana em OD.



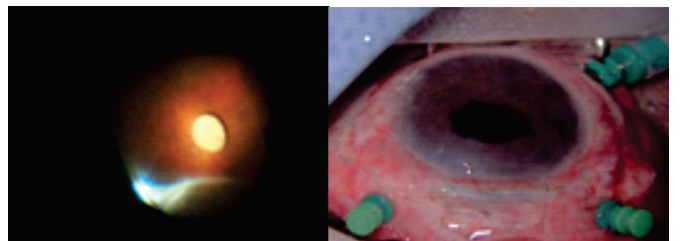
**Figuras 3:** Biomicroscopia e gonioscopia de OD, após o início do tratamento clínico.

Realizou-se a ultrassonografia neste olho, onde foi detectado a presença do cristalino deslocado no fundo da cavidade vítrea e repousando sobre o disco óptico (Figura 4).



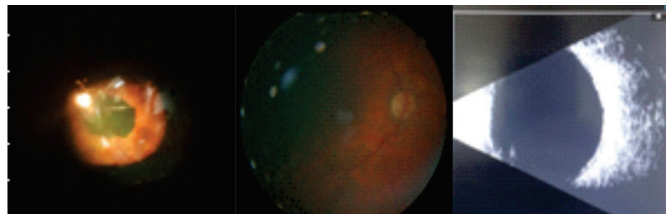
**Figura 4:** Presença do cristalino luxado na cavidade vítrea.

Após a realização do risco cirúrgico, o paciente, já com o olho estabilizado, foi submetido, com sucesso, à cirurgia de vitrectomia posterior com façofragmentação do núcleo mergulhado (catarata branca leitosa) e implante de lente intraocular (Lio) de 10 dioptrias pela Net technique, que consiste em criar uma rede, pelo sulco ciliar, com fio de polipropileno 9.0 com duas agulhas retas (Ethicon®), onde apoia-se a Lio (Figuras 5).



**Figuras 5:** Per-operatório de OD mostrando núcleo cataratoso mergulhado sobre a retina.

O pós-operatório evoluiu sem intercorrências e, após 2 meses da cirurgia, encontra-se com olho sem sinais inflamatórios, AV com refração plana de 20/40, córnea compensada, Po de 14 mmHg (em uso de 02 hipotensores tópicos) e com fundo de olho preservado (Figuras 6).



**Figuras 6:** Dois meses de pós-operatório do OD mostrando o olho calmo, córnea transparente e retina colada.

## DISCUSSÃO

O deslocamento do cristalino para a cavidade vítrea constitui um dos principais mecanismos da facoanafilaxia, visto que o material cristalino possui propriedades antigênicas.<sup>(6)</sup> Além da síndrome de Marfan, outras causas podem ser citadas como a homocistinúria, os traumatismos oculares e, obviamente, as complicações inerentes à cirurgia de catarata. Os estudos histopatológicos demonstram que o material cristalino possui propriedades antigênicas e este material provoca uma reação que pode variar desde uma resposta antígeno-anticorpo até uma reação de hipersensibilidade tardia como a endoftalmite facoalérgica.<sup>(8)</sup> A resposta inflamatória inicia-se de 24 horas a 14 dias após o deslocamento do cristalino para a cavidade vítrea.<sup>(9)</sup> Entretanto, há casos em que a resposta inflamatória poderá levar até 3 meses após o ocorrido, e, também, há núcleos sem material cortical significativo no qual o estímulo a esta resposta poderá ocorrer em até 2 anos.<sup>(6,9)</sup>

A descompensação corneana que ocorre costuma ser transitória em cerca de 30 a 50% dos casos e, na maioria das vezes é um reflexo da Po elevada e, também, do trauma cirúrgico. Somente em 10% destes pacientes, o edema de córnea permanece, resultando em ceratopatia bolhosa cujo tratamento é o transplante de córnea.<sup>(6)</sup>

Em casos onde há boa AV sem presença de uveíte ou glaucoma, a simples observação pode ser considerada, mas estudos demonstram que, ao longo de 6 a 12 meses, existe risco de manifestar as complicações oculares.<sup>(6,10)</sup> Pelo alto índice das complicações inerentes à reação inflamatória, a melhor abordagem constitui-se na retirada do cristalino luxado para a cavidade vítrea, através da vitrectomia associada a facofragmentação de todo material cristalino.<sup>(6,7,11)</sup> A cirurgia deve ser o mais precoce possível, por causa da resposta facoanafilática, mas alguns estudos demonstram que os olhos tratados em torno de 3 semanas têm uma menor incidência de glaucoma no pós-operatório.<sup>(9,10)</sup> Recomenda-se que a cirurgia seja feita em olhos estáveis, apesar de na prática, ocorrerem cirurgias na presença de Po elevada e com resposta inflamatória ativa. Após a vitrectomia e a facofragmentação, optou-se pelo implante de Lio, podendo ser utilizada tanto a lente de câmara anterior como a de câmara posterior com fixação escleral.<sup>(12)</sup> No caso relatado, foi realizada a técnica de implante de Lio pela Net technique, uma vez que não havia suporte para sustentar a

LIO e para evitarmos o uso de uma lente de câmara anterior e uma provável piora do estado da córnea.<sup>(13)</sup>

Descrição da técnica cirúrgica para a fixação escleral da Lio: Realizou-se uma peritomia nos 4 quadrantes do globo ocular a partir do limbo e, após cauterização da superfície escleral, criou-se um sulco superficial na esclera a 2 mm do limbo e paralelo a este, com 4 mm de comprimento. Foi usado o fio de sutura de polipropileno 9.0 com duas agulhas retas (Ethicon®). A agulha reta do polipropileno foi inserida numa extremidade de cada sulco escleral e foi inserida dentro de outra agulha 26 gauge (13 x 4,5 mm) inserida no sulco diametralmente oposto ao se encontrarem no eixo visual. A agulha de polipropileno foi tracionada pela agulha de 26 gauge até sair pelo sulco do outro lado do globo ocular. A agulha de polipropileno volta pelo mesmo sulco que ela saiu, porém, na outra extremidade (4 mm de extensão), sendo tracionada pela agulha de calibre 26 gauge para sair no sulco oposto também a 4 mm de distância do ponto de entrada inicial. Foi dado um nó em U dentro do sulco escleral, para que o fio ficasse protegido e não tocasse a conjuntiva. Este procedimento foi feito nos eixos horizontal e vertical do globo ocular, formando uma rede em forma de quadrado de 4 mm de extensão de cada lado, no eixo visual. Uma Lio de acrílico hidrofóbico dobrável de 3 peças (Sensar® - Jhonson & Jhonson®) de 10 dioptrias foi inserida através de uma incisão corneana de 2,75 mm de extensão sobre a rede, ficando estável e centrada.

Em relação ao glaucoma secundário, a resposta imunológica persistente pode obstruir de forma determinante e definitiva a malha trabecular provocando o aparecimento do glaucoma secundário.<sup>(8)</sup> Estudos demonstraram que cerca de 50% dos pacientes permanecem com aumento significativo da Po e, com isto, apresentam indicação de tratamento cirúrgico anti-glaucomatoso adicional.<sup>(14)</sup> Ressalta-se que, em alguns casos pode ocorrer, também, o glaucoma cortisônico com conseqüente comprometimento da visão final do paciente, visto que caso a intervenção cirúrgica não seja indicada, a reação facoanafilática só poderá ser controlada, clinicamente, com o uso prolongado de corticoides tópicos e sistêmicos.<sup>(10)</sup>

Conclui-se que quanto mais precoce for a retirada do material cristalino da cavidade vítrea melhor é a evolução do quadro clínico e com menores complicações nos pacientes portadores da síndrome de Marfan.

## REFERÊNCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM (TM). Baltimore: Johns Hopkins University; 2001.
2. Sallum JM, Chen J, Perez AB. Anomalias oculares e características genéticas na síndrome de Marfan. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(6):623-8.
3. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med.* 1979;300(14):772-7.
4. Demetracopoulos CA, Sponseller PD. Spinal deformities in Marfan syndrome. *Orthop Clin North Am.* 2007;38(4):563-72.
5. Lambrou FH Jr, Stewart MW. Management of dislocated lens fragments during phacoemulsification. *Ophthalmology.* 1992;99(8):1260-2.
6. Kim JE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE, Murray TG, Davis JL, Smiddy WE. Endophthalmitis in patients with retained lens fragments after phacoemulsification. *Ophthalmology.* 1996;103(4):575-8.

7. Lavinsky J, Fior O, Goldhardt R, Ricardi LM. Complicações da luxação do cristalino para a cavidade vítrea. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(4):435-9.
8. Mandia C Jr, Almeida GV, Almeida PB, Cohen R. Glaucoma facolítico. In: Almeida HG, Cohen R. *Glaucomas secundários.* 2ª ed. São Paulo: Roca; 2005.
9. Kim JE, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Murray TG, Rubsamen PE, Davis JL, et al. Retained lens fragments after phacoemulsification. *Ophthalmology.* 1994;101(11):1827-32.
10. Epstein DL, Jedziniak JA, Grant WM. Obstruction of aqueous outflow by lens particles and by heavy-molecular-weight soluble lens proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978;17(3):272-7.
11. Cleasby GW, Fung WE, Webster RG Jr. The lens fragmentation and aspiration procedure (phacoemulsification). *Am J Ophthalmol.* 1974;77(3):384-7.
12. Hutton WL, Snyder WB, Vaiser A. Management of surgically dislocated intravitreal lens fragments by pars plana vitrectomy. *Ophthalmology.* 1978;85(2):176-89.
13. De Novelli FJ, Neto TL, de Sena Rabelo G, Blumer ME, Suzuki R, Ghanem RC. Net technique for intraocular lens support in aphakia without capsular support. *Int J Retina Vitreous.* 2017;3(1):32.
14. Blodi BA, Flynn HW Jr, Blodi CF, Folk JC, Daily MJ. Retained nuclei after cataract surgery. *Ophthalmology.* 1992;99(1):41-4.

---

**Autor correspondente:**

Luciano Sólida Nasser  
Rua Valter Ferreira Barreto, 57, Bairro Ibituruna, Montes Claros - MG.  
CEP: 39401-347  
Tel: (55) 38 99993-8034



# Visual loss as first clinical manifestation of X-linked adrenoleukodystrophy

## *Perda visual como primeira manifestação clínica de adrenoleucodistrofia ligada ao X*

Maria Angélica Tosi Ferreira<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5485-4031>

João Francisco de Oliveira Gonzales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0472-6058>

Elisa Pacheco Estima Correia<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3437-7215>

Rosana Cardoso Manique Rosa<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6770-6572>

Paulo Ricardo Gazzola Zen<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7628-4877>

Rafael Fabiano Machado Rosa<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-0660-5719>

### ABSTRACT

*X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) represents a group of diseases characterized by the accumulation of very long chain fatty acids (VLCFAs) in the tissues. Its clinical manifestations are usually manifold. Visual changes may be present, but they often appear later in the disease. We describe here the case of a 9-year-old boy with X-ALD, whose first symptom was visual loss, which began at 8 years of age. His ophthalmologic evaluation revealed no alterations. Shortly thereafter, he suffered a head injury. The magnetic resonance imaging of brain revealed findings that led to the suspicion of X-ALD. The plasma VLCFA dosage confirmed this diagnosis. This report aims to show that in cases of visual loss with a normal ophthalmic examination, a high index of suspicion should be given for conditions such as X-ALD, since it affects the cortical routes related to vision. Fundoscopy findings appear late in X-ALD.*

**Keywords:** Adrenoleukodystrophy; Peroxisomal disorders; Vision disorders; Blindness, cortical; Magnetic resonance imaging

### RESUMO

A adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD) representa um grupo de doenças caracterizadas pelo acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFAs) nos tecidos. Suas manifestações clínicas costumam ser múltiplas. Alterações visuais podem estar presentes, contudo costumam surgir mais tardiamente na doença. Descrevemos aqui o caso de um menino de 9 anos com X-ALD, cujo primeiro sintoma foi perda visual, iniciada aos 8 anos de idade. A sua avaliação oftalmológica não revelou alterações. Pouco tempo depois, ele sofreu um traumatismo craniano. A imagem de ressonância magnética de encéfalo revelou achados que levaram a suspeita de X-ALD. A dosagem dos VLCFAs no plasma confirmou este diagnóstico. Este relato tem como objetivo mostrar que em casos de perda visual com um exame oftalmológico normal, deve-se ter um alto índice de suspeita para condições como a X-ALD, pois a mesma afeta as vias corticais relacionadas à visão. Nessa doença, os achados da fundoscopia aparecem mais tardiamente.

**Descritores:** Adrenoleucodistrofia; Transtornos peroxissômicos; Transtornos da visão; Cegueira cortical; Imagem por ressonância magnética.

<sup>1</sup> Physician Undergraduate Course, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Institution: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 18/12/2018 - Aceito para publicação em 04/02/2019.

## INTRODUCTION

**X**-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) represents a group of metabolic diseases characterized by the accumulation of very long chain fatty acids (VLCFAs) in all tissues. This occurs as a result of deficiency of the peroxisomal  $\beta$ -oxidation enzyme, due to a range of function mutations in the ABCD1 gene on chromosome Xq28. X-ALD manifests with multifocal demyelination of the central and peripheral nervous system and atrophy of the adrenal gland cortex. There are several X-ALD phenotypes. The most frequent phenotypes are adult-onset adrenomyeloneuropathy (AMN) and cerebral childhood adrenoleukodystrophy (CCALD).<sup>(1)</sup> The phenotype with the most severe signs and symptoms is CCALD, which corresponds to 40% of cases of ALD.<sup>(2)</sup> Although there is no detailed and large-scale study of the natural history of the disease, previously published data suggest that X-ALD patients born pre-symptomatic.<sup>(3)</sup> However, its clinical manifestations are usually manifold and appear between 6 and 12 years of age.<sup>(2)</sup> Visual changes may also be present, but they usually appear later.<sup>(4)</sup>

We describe here the case of a 9-year-old boy with X-ALD, whose first symptom was visual loss.

## CASE REPORT

The patient was a 9-year-old boy. He was the third child of a 42-year-old mother and a 64-year-old father. The parents were not blood relatives and there were no similar cases in the family. His gestation evolved without interurrences, and he presented an adequate neuropsychomotor development, without learning difficulties. There was no evidence of behavioral changes as well.

At 8 years of age, he started with a visual loss complaint. He could not see the blackboard in school properly, and he reported frequent headaches. Over time, he also began to complain of difficulty in listening. He had no previous history of seizures or other neurological signs. The decrease in his performance at school led him to an ophthalmological evaluation. It did not reveal any changes. Visual acuity was 20/20 in both eyes. Biomicroscopy showed photoreactive pupils, transparent corneas, and no crystalline opacities in both eyes. Ocular motility and intraocular pressure also did not indicate marked changes. The funduscopy was normal.

Due to the persistence and progression of the symptoms, the boy was referred to the psychiatric consultation. Shortly thereafter, he suffered a head injury. In consultation with the neurologist, this showed generalized hyperreflexia and bilateral Babinski's sign. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed areas of T2-weighted hypersignal in brainstem and white matter of posterior, parietal, occipital and temporal frontal regions. Due to this situation, CCALD was suspected. The measurement of very long chain fatty acids (VLCFA) in plasma (C22: 0; C24: 0; C26: 0), with evidence of their increase, confirmed this diagnosis. The measurement of very long chain fatty acids (VLCFA) in plasma (C22: 0; C24: 0; C26: 0) highlighted their increase and confirmed the diagnosis.

## DISCUSSION

CCALD is a degenerative disease, that can progress to severe dysfunctions and death within approximately 2 years after onset of symptoms.<sup>(3)</sup> Initially, these patients tend to be diagnosed

with attention deficit hyperactivity disorder, due to learning difficulties and behavioral changes.<sup>(5)</sup> However, the disease usually evolves with other symptoms, which include hearing impairment and coordination weaknesses.<sup>(6)</sup> The visual system is also frequently affected in X-ALD,<sup>(1)</sup> and its dysfunction can progress rapidly. The most common visual disturbances are loss of visual acuity, visual field defects, visual agnosia, homonymous hemianopia, strabismus, and cortical blindness.<sup>(4)</sup> What is striking in our case is that visual loss usually occurs only years after the onset of systemic disease, when many of the other clinical findings are already present.<sup>(4)</sup> In our patient, however, the visual loss appeared as a first and only symptom.

Loss of vision may not be explained by changes in the fundus during the early stages of the disease.<sup>(7)</sup> Perhaps for this reason, the ophthalmological evaluation of our patient was normal, since the disease was in its initial phase. The finding of leukodystrophy in MRI suggests that the visual symptoms presented by our patient may have a cerebral origin, such as cortical blindness. One study used optical coherence tomography to determine whether children with CCALD could have subclinical retinal axonal or neuronal loss before the development of neurological symptoms. The conclusion of this study indicated that retinal structural abnormalities are not detectable prior to the development of neurological manifestations in CCALD.<sup>(7)</sup> In addition, the visual brainstem evoked responses become abnormal only at more advanced stages of the disease.<sup>(8)</sup> Visual deterioration occurs about 6 months after the onset of neurological symptoms, and is believed to be due to the progressive thinning of the ganglion cell layer and inner plexiform layer of the retina, as a consequence of the transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cell secondary to optic radiation demyelination.<sup>(2)</sup> Furthermore, some authors suggest that there is a loss of<sup>(9)</sup> photoreceptors and dysfunction in the inner retina or synaptic transmission.

## CONCLUSION

Thus, this report aims to show that a high index of suspicion is required for conditions such as X-ALD, which affect the cortical routes related to vision, even in the absence of visual symptoms and a normal ophthalmologic examination. The follow-up of patients with X-ALD by an ophthalmologist is relevant, since the findings of funduscopy usually appear with the development of the disease, and they indicate a visual impairment that tends to evolve very quickly.

## REFERENCES

1. Grainger BT, Papchenko TL, Danesh-Meyer HV. Optic nerve atrophy in adrenoleukodystrophy detectable by optic coherence tomography. *J Clin Neurosci*. 2010;17(1):122-4.
2. Ohkuma Y, Hayashi T, Yoshimine S, Tsuneoka H, Terao Y, Akiyama M, et al. Retinal Ganglion Cell Loss in X-linked Adrenoleukodystrophy with an ABCD1 Mutation (Gly266Arg). *Neuroophthalmology*. 2014;38(6):331-5.
3. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):606-15.
4. Gess A, Christiansen SP, Pond D, Peters C. Predictive factors for vision loss after hematopoietic cell transplant for X-linked adrenoleukodystrophy. *J AAPOS*. 2008;12(3):273-6.

5. Shimozawa N, Honda A, Kajiwara N, Kozawa S, Nagase T, Takemoto Y, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: diagnostic and follow-up system in Japan. *J Hum Genet.* 2011;56(2):106–9.
6. Suzuki Y, Imamura A, Shimozawa N, Kondo N. The clinical course of childhood and adolescent adrenoleukodystrophy before and after Lorenzo's oil. *Brain Dev.* 2001;23(1):30–3.
7. Aquino JJ, Sotirchos ES, Saidha S, Raymond GV, Calabresi PA. Optical coherence tomography in x-linked adrenoleukodystrophy. *Pediatr Neurol.* 2013 Sep;49(3):182–4.
8. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(9):1465–74.
9. Courtney RJ, Pennesi ME. Interval spectral-domain optical coherence tomography and electrophysiology findings in neonatal adrenoleukodystrophy. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(6):807–10.

---

**Corresponding author:**

Prof. Rafael Fabiano Machado Rosa MD PhD Post-Doc Genética Clínica – UFCSPA / CHSCPA  
Rua Sarmento Leite, 245 / 403- Zip code: 90050-170, Porto Alegre - RS – Brazil  
Phone: 55-51-33038771  
E-mail: rfmrosa@gmail.com

# Ciliary body malignant melanoma: A dilemma on staging

## *Melanoma maligno do corpo ciliar: um dilema no faseamento*

Banu Alicioglu<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6334-7445>

Umit Aykan<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6826-4673>

### ABSTRACT

*Choroidal melanomas are the most common primary intraocular malignant tumor in adults. They tend to be more malignant; because of their location hidden behind the iris they can not be detected until they become larger. Therapeutic strategy is related by size, extension, number and location of tumor and growth patterns. High frequency ultrasound biomicroscopy (UBM) gives high resolution, cross-sectional images of the anterior segment lesions. Postequatorial lesions and intracranial extension of the melanomas are scanned by magnetic resonance imaging (MRI). We report a case of bilobed tumor with confusing appearance in preoperative imaging studies and macroscopy following enucleation. MRI is the perfect imaging method to reveal extension and size of the tumor in the posterior chamber. Combined use of UBM and MRI provides appropriate staging of ocular melanomas.*

**Keywords:** *Melanoma/diagnosis; Ultrasound; Ciliary body/pathology; Magnetic resonance imaging; Microscopy acoustic; Neoplasm staging.*

### RESUMO

Melanomas coroidais são os tumores malignos intra-oculares primários mais comuns em adultos. Eles tendem a ser mais malignos; devido à sua localização ser escondida por detrás da íris eles não podem ser detectados até se tornarem maiores. A estratégia terapêutica está relacionada com tamanho, extensão, número e localização dos padrões tumorais e de crescimento. O biomicroscópio ultra-sônico de alta frequência (BMU) fornece imagens transversais de alta resolução das lesões do segmento anterior. Lesões pós-equatoriais e de extensão intracraniana dos melanomas são digitalizadas em ressonância magnética (RM). Relatamos um caso de tumor com dois lóbulos, com aparência confusa em exames de imagem pré-operatórios e macroscopia após enucleação. A RM é o método de imagem perfeito para revelar a extensão e o tamanho do tumor na câmara posterior. O uso combinado de BMU e MRI fornece o faseamento apropriado dos melanomas oculares.

**Descritores:** *Melanoma/diagnóstico; Corpo ciliar/patologia; Imagem por ressonância magnética; Microscopia acústica; Estadiamento de neoplasias.*

<sup>1</sup> Department of Radiology, Zonguldak Bulent Ecevit, University Medical Faculty Zonguldak, Turkey.

<sup>2</sup> World Eye Hospital, Istanbul, Turkey.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 05/01/2019 - Aceito para publicação em 29/05/2019.

## INTRODUCTION

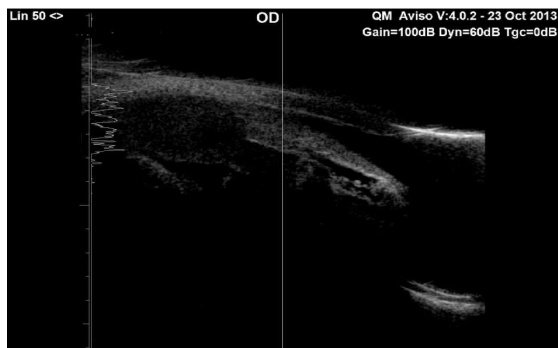
Iris and ciliary body melanomas constitute about 15% of ocular melanoma cases. Ciliary body melanomas tend to be more malignant and because of their location hidden behind the iris they can not be detected until they become larger. Because of the aggressive behaviour of the tumor, the therapeutic strategy is related by the size, extension, number and the location of the tumor and the growth patterns.<sup>(1)</sup> Therefore preoperative evaluation is very crucial. A case of bilobed ciliary body melanoma tumor causing confusion about the number and extension on preoperative imaging studies and enucleation material is reported.

## CASE REPORT

Ninety-one years old age male patient applied to our clinic because of decreased vision of the right eye for two months. In the clinical history, he had many previously excised skin lesions at different times and he had been diagnosed as malignant melanoma, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma pathologically. In some of these excisions, the surgical margins were reported to be tumor positive, however he had not received any additional therapy.

Ophthalmologic examination revealed that the visual acuity was at hand movements level in the right eye; 10/10 in the left eye. On biomicroscopic evaluation of the right eye a 3x3.2 mm in size, well defined, vascularized nevus was seen at the 6 o'clock radial location, protruded from the sclera and subconjunctivally, 1-2 mm distance to the limbus. Anterior segment was normal, pupil was regular and lens was centralized. Left eye was pseudophakic. On fundusoscopic examination of the right eye, vitreous was degenerated and liquefied, the tobacco dust sign was positive and retina was detached near totally; the left eye was normal. Ocular conventional sonography detected near total retinal detachment. Ultrasound biomicroscopy (UBM) revealed a smooth, well defined, round solid mass arising from the ciliary body (Figure 1). Magnetic resonance imaging (MRI) of the both orbits and brain was performed (Figure 2). At 5-7 o'clock location, crescentic lesion measuring 5x14x7 (apxtcc) mm in size over the retina inferior to the lens was detected. The nodule was hyperintense on T1 weighted images; hypointense on T2 weighted images, with contrast enhancement. There was also retinal detachment. The lesion was thought to be a malignant melanoma of the ciliary body. There was not extraocular extension.

The patient was consulted by medical oncology and radiation oncology departments, no metastasis was detected. Enucleation

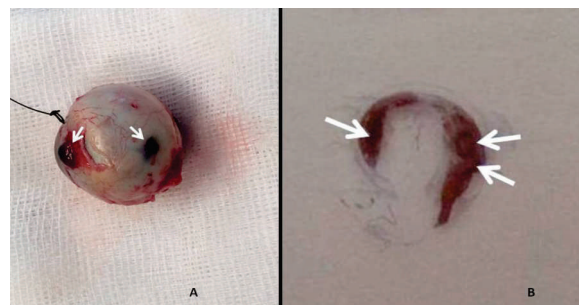


**Figure 1:** Ultrasound biomicroscopy shows hypoechogenic nodular, solitary lesion measuring 5mm at the ciliary body.



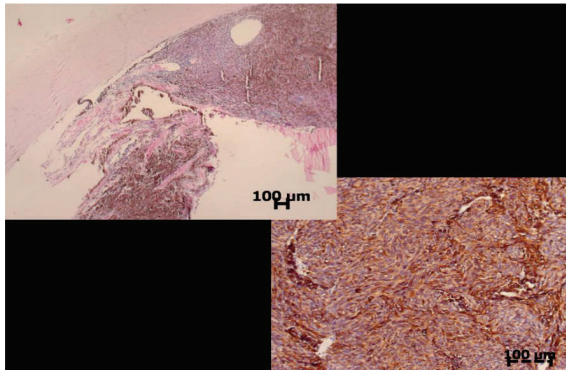
**Figure 2:** **A)** Precontrast fat saturated T1 W axial MRI shows a hyperintense micronodule at 6 o'clock. **B)** Postcontrast fat saturated axial scans reveal a lentiform lesion with homogenous and avid enhancement. **C)** T2 weighted sagittal scan. The tumour at the ciliary body (arrow) extending posteriorly along the choroidea. There is not extraocular extension. Retinal detachment is also seen (thin arrows).

associated with porous sphere implantation was performed to enable mobile prosthetic application. Following enucleation, unexpectedly two distinct pigmented micronodular lesion was detected (Figure 3 A). The first lesion was at the 6 o'clock, a second lesion was observed behind the former. The second lesion thought to be missed on MRI but macroscopic examination revealed a black-brown colored 1.5x1x0.5 cm tumor starting from ciliary body and continuing all the way along choroidea at the posterior by forming bilobar nodular mass (Figure 3B). Each nodule was approximately 0.5cm in diameter and connected to each other by a thin rim of tumor tissue. Appropriate tissue samples from the tumor were prepared by routine tissue processor and 4µ thickness sections were stained by Hematoxylin-Eosine for routine light microscopic evaluation. The tumoral tissue consisted of short bundles of spindle cells with oval hyperchromatic nuclei and prominent eosinophilic nucleoli. Some of the tumor cells contained intracytoplasmic rough granular dark brown pigment. Spindle cell bundles were haphazardly intersecting each other and mitotic figures were evident. Tumoral lesion did not invade the sclera or optic nerve but performed complete retina elevation. On immunohistochemical evaluation, tumoral lesion showed positive cytoplasmic expression with HMB-45 and S-100. KI-



**Figure 3:** **A)** Following enucleation, two discrete hyperpigmented masses, one in preequatorial region anterior to the rectus muscle insertion and the other in the postequatorial location. **B)** The globe was dissected into two hemispheres between the cornea anteriorly and the optic nerve exit posteriorly. The tumor was starting from the ciliary body with nodular bulging appearance but simultaneously was extending posteriorly throughout the choroidea and forming a second nodular growing.

67 proliferation index was stated as 5%. According to light microscopic and immunohistochemical evaluation, the case was diagnosed as malignant melanoma- spindle B type (Figure 4).



**Figure 4:** 5X, H.E: Tumoral lesion composed of pigment containing spindle cells starting from ciliary body and continuing all the way along choroidea. 20X, HMB-45 Tumoral cells showed diffuse strong positive cytoplasmic staining with HMB-45 immunohistochemistry.

## DISCUSSION

Preoperative imaging findings and enucleation material were in contradiction about the tumor's number and extension. One tumor at the ciliary body extending to posterior chamber along the choroidea was found in preoperative UBM and MRI imaging studies. Nevertheless enucleation specimen revealed two distinct lesions suggesting that MRI missed the second tumor. The patient was risky to develop multiple melanomas because of his previous skin melanomas history, therefore we first suggested multiple ocular melanomas or de novo lesion appeared in scanning-surgery interval. But histopathologic study concluded that there was one bilobed lesion. When the MRI scans were retrospectively investigated, the size and posterior extension of the lesion was compatible with pathologic size but superficial spread was not clearly visible.

Choroidal melanoma is classically a unilateral and unifocal tumor. Multifocal tumors are rare but they may occur in cases associated with immune deficiency, systemic malignancy, cutaneous melanoma, neurofibromatosis, familial atypical mole and melanoma syndrome, or Li-Fraumeni syndrome that might contribute to multifocality of cancer in general.<sup>(2)</sup> Our case was risky to have multiple choroidal melanomas because of his malignant melanoma history.

Choroidal melanomas appear as a mushroom- shaped, crescentic or flat tumor arising from choroid layer.<sup>(2,3)</sup> Without local invasion or extraocular extension, the size of the tumor is critical for therapeutic management.<sup>(4)</sup> Conventional ultrasonography, may visualize posterior chamber but the resolution is highly limited. UBM is a very valuable technique for high resolution in vivo evaluation of anterior segment tumours. UBM reaches a resolution up to 50 mm, with a 4 to 5 mm of tissue penetration which is similar to low power light microscopy; therefore the correlation with histological characteristics is good. Even small melanocytosis lesions are detectable by UBM.<sup>(5)</sup> Tumor borders, surface, internal echotexture and local extension can be delineated, therefore UBM is very helpful in treatment planning.<sup>(1)</sup> The high resolution, surface imaging ability of UBM is limited for the lesions located on the anterior segment of the

eye where the probe applications can be performed. Accordingly superficial lesions located behind the equator of the eye can not be analyzed by UBM. Postequatorial lesions and intracranial extension of the melanomas are scanned by MRI. Exudative retinal detachment can be associated with uveal melanomas. Differentiation of choroidal melanoma from retinal detachment can be difficult in some cases.

Magnetic resonance imaging reveal also extraocular extension of the tumor. Melanotic melanoma appears typically hyperintense on T1 weighted images, hypointense on T2-weighted images with contrast enhancement following gadolinium based contrast injection.<sup>(4)</sup> Retinal detachment have a pathognomonic V shape appearance with hyperintense on T1 and hypointense on T2-weighted images due to intracellular methemoglobin without contrast enhancement.

Melanotic melanoma is usually associated with retinal detachment and noncontrast images can not distinguish the tumor from the detachment.<sup>(4)</sup> Because of high cellularity of the melanomas, they can be differentiated from retinal detachment on diffusion weighted images (DWI).<sup>(6)</sup> We had DWI sequence for brain, with thick slices (1 cm), because of thick slice and small size of the tumors, none of the tumors were visible on DWI.

In conclusion, MRI is the perfect imaging method to reveal extension and size of the tumor in the posterior chamber. Combined use of UBM and MRI provides appropriate staging of ocular melanomas.

## ACKNOWLEDGEMENT

The authors are very grateful to Prof.Dr.Fusun Baba for her pathological assistance.

## REFERENCES

1. Marigo FA, Finger PT, McCormick SA, Iezzi R, Esaki K, Ishikawa H, et al. Iris and ciliary body melanomas: ultrasound biomicroscopy with histopathologic correlation. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(11):1515-21.
2. Honavar SG, Shields CL, Singh AD, Demirci H, Rutledge BK, Shields JA, et al. Two discrete choroidal melanomas in an eye with ocular melanocytosis. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(1):36-41.
3. Mohamed MD, Gupta M, Parsons A, Rennie IG. Ultrasound biomicroscopy in the management of melanocytoma of the ciliary body with extrascleral extension. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(1):14-6.
4. Houle V, Bélair M, Allaire GS. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: choroidal melanoma. *Radiographics.* 2011;31(5):1231-6.
5. Velazquez-Martin JP, Krema H, Fulda E, Yücel YH, Simpson ER, Pavlin CJ. Ultrasound biomicroscopy of the ciliary body in ocular/ oculodermal melanocytosis. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(4):681-7.
6. Erb-Eigner K, Willerding G, Taupitz M, Hamm B, Asbach P. Diffusion-weighted imaging of ocular melanoma. *Invest Radiol.* 2013;48(10):702-7.

## Corresponding author:

Banu Alicioglu

Department of Radiology, Bulent Ecevit University, Medical Faculty, Esenkoy, Kozlu 67100 Zonguldak, Turkey.

Phone: 90 372 2612025

E-mail: alicioglu.b@gmail.com

# Síndrome de Wolfram – Diagnóstico clínico de condição rara multissistêmica

## *Wolfram syndrome – Clinical diagnosis of rare multisystemic condition*

Larissa Braga da Silva<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4885-4027>

Beatriz Iris dos Santos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6745-5470>

Roberto Augusto Fernandes Machado<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8499-9031>

### RESUMO

A Síndrome de Wolfram consiste em uma patologia neurodegenerativa de caráter genético, também conhecida pela sigla DIDMOAD que traduz os principais achados dessa doença, Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Atrofia Óptica e Surdez. O artigo visa relatar o caso de um paciente diagnosticado clinicamente com essa síndrome em um ambulatório geral de oftalmologia. Tendo em vista que os pacientes portadores dessa alteração genética apresentam mais de um par craniano afetado e quadro clínico sem histórico de meningite ou outras alterações neurológicas, tem-se que pensar em alterações raras, como é o caso dessa síndrome. A partir do diagnóstico, aplicou-se o questionário WRUS em consulta, o qual permitiu a comparação do paciente abordado com dados obtidos internacionalmente disponíveis na literatura.

**Descritores:** Síndrome de Wolfram/diagnóstico; Atrofia óptica; Diabetes mellitus; Acuidade visual.

### ABSTRACT

*Wolfram Syndrome consists of a neurodegenerative pathology of genetic character, also known by the acronym DIDMOAD that translates the main findings of this disease, Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness. The article report the case of a patient diagnosed clinically with this syndrome in a general ophthalmology out patient clinic. Considering that patients with this genetic alteration have more than one cranial nerve affected by the disease and clinical history without meningitis or other neurological alterations, one has to think about rare alterations, as is the case with this syndrome. From the diagnosis, the WRUS questionnaire was applied in consultation, which all owed the comparison of the patient with concepts obtained internationally available in the literature.*

**Keywords:** *Wolfram syndrome/diagnosis; Optic atrophy; Diabetes mellitus; Visual acuity.*

---

<sup>1</sup> Curso Acadêmico de Medicina, Centro Universitário Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Centro Universitário Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 22/01/2019 - Aceito para publicação em 28/06/2019.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Wolfram (SW) foi descrita em 1938 pela primeira vez por Wolfram e Wagener. Os pesquisadores a classificaram como uma síndrome de caráter hereditário caracterizada pela presença de diabetes mellitus e atrofia óptica, ambas adquiridas no início da vida. As descrições subsequentes adicionaram diabetes insipidus e surdez à síndrome, as quais se desenvolvem em aproximadamente 73 e 62% dos doentes, respectivamente.<sup>(1)</sup>

Diante disso, patologia também foi nomeada DIDMOAD, iniciais dos principais achados clínicos, sendo eles diabetes insipidus, diabetes mellitus, atrofia óptica e surdez.<sup>(2)</sup> A atrofia óptica e diabetes mellitus são considerados critérios diagnósticos mínimos.<sup>(3)</sup>

Na Síndrome, a perda da acuidade visual corriqueiramente se define como uma perda simétrica de alta frequência, com uma progressão degenerativa relativamente lenta que surge na segunda ou terceira década de vida.<sup>(2)</sup> Já o diabetes mellitus evolui lentamente com menor número de complicações, como alterações microvasculares, cetoacidose diabética e oscilação da glicemia, quando comparado a pacientes portadores de diabetes tipo 1 por outra etiologia. A perda auditiva tende a ser lentamente progressiva e afeta principalmente as altas frequências, entre 250 e 2000 Hz, resultando em diagnósticos tardios.<sup>(4)</sup>

A SW se traduz em uma desregulação na homeostasia do cálcio no Retículo Endoplasmático (RE), o qual realiza o armazenamento desse íon e é capaz de identificar conformações proteicas anormais e encaminhá-las para a degradação. Entretanto, por mutações genéticas autossômicas recessivas, o RE perde essa capacidade e passa a acumular proteínas aberrantes, o que desencadeia uma resposta ao estresse, levando à apoptose de células neuronais e células beta pancreáticas, sendo responsável pelas alterações clínicas vistas nessa síndrome. Portanto, a SW acaba integrando um aspecto mitocondrial secundário.<sup>(5)</sup>

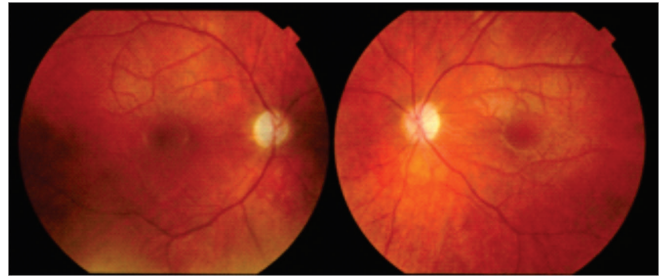
Sendo essa uma síndrome de raridade considerável, com diversidade fenotípica associada a sintomas que por si só fecham diagnósticos de patologias específicas, o objetivo deste presente relato é ilustrar uma apresentação clínica da SW, a fim de aprimorar seu diagnóstico.

## CASO CLÍNICO

Paciente K.Z.C., sexo masculino, 13 anos, relata baixa acuidade visual há cinco anos com piora progressiva, intensificando-se há um ano, fazendo com que o mesmo chegasse a fazer uso de lupa em ambiente escolar, apesar da correção óptica no início dos sintomas através do uso de lentes corretoras. Como história progressiva relatou diabetes mellitus insulínica há cerca de quatro anos, assim como hipoacusia e daltonismo. K.Z.C. não apresentou intercorrências durante o nascimento que ocorreu por meio de parto cesárea com 38 semanas, assim como, não possui antecedentes familiares positivos. Não apresenta, até então, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor ou história prévia de doenças neurológicas.

Em exames laboratoriais solicitados: Hemoglobina glicada: 7,6%, os demais - Vitamina B12, Cobre Sérico e Magnésio, se encontravam dentro dos limites da normalidade, descartando outros possíveis distúrbios metabólicos.

Ao exame oftalmológico notou-se acuidade visual: 20/80 em ambos os olhos (AO) com correção. Tonometria 13/12 mmHg. Fundo de olho: raros microaneurismas e palidez do nervo óptico AO (Figura 1). Ectoscopia e motilidade ocular sem alterações.

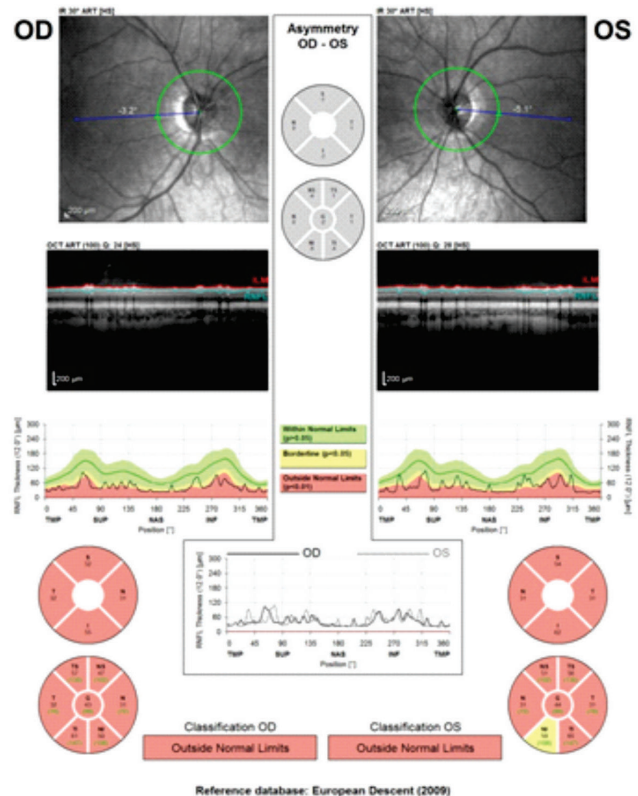


**Figura 1:** Fundoscopia demonstrando palidez do nervo óptico AO e microaneurismas

Exame físico neurológico: ramo coclear do VIII par craniano (Vestibulococlear) comprometido. Coordenação, equilíbrio, sensibilidade, força, marcha e reflexos superficiais e profundos sem alterações.

O paciente havia sido submetido em outro serviço ao exame de Angiografia Ocular e de Tomografia de Coerência Óptica (OCT) há dois anos, os quais se mostraram sem alterações.

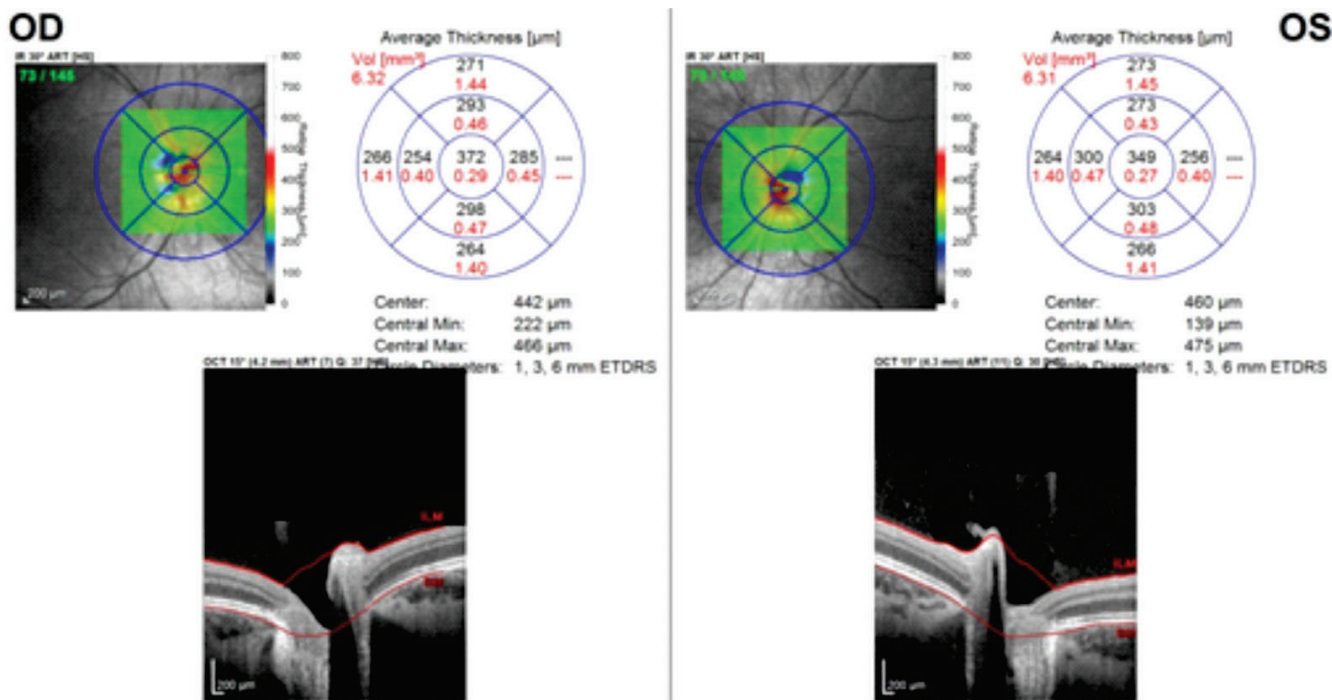
Diante disso, na primeira impressão diagnóstica, inferiu-se o quadro de distrofia retiniana e distúrbio metabólico. A conduta foi solicitação de uma nova OCT (Figura 2), compatível com perdas na camada de fibras ópticas (NFL).



**Figura 2:** OCT comprovando perdas na camada de fibras nervosas AO.

Ainda, solicitou-se nova OCT realizada através do aparelho Spectralis Heidelberg® com protocolo de escaneamento para a camada de fibras nervosas (NFL), que demonstrou camada de células ganglionares preservada e perda da camada de fibras nervosas nos quatro quadrantes em AO, com escavação normal (Figura 3).





**Figura 3:** OCT representando escavação normal em AO.

A conduta final adotada foi a solicitação de exame genético visando a pesquisa de mutações no gene WFS1 pela técnica de sequenciamento. As análises realizadas no referido teste identificaram duas variantes possivelmente patogênicas para a SW, em heterozigose, no éxon 8 do gene WFS1. O paciente segue em acompanhamento em ambulatório especializado em visão subnormal.

### DISCUSSÃO

Dentro das atrofias ópticas hereditárias há um grupo heterogêneo de doenças descritas por atrofia óptica bilateral, sendo que as principais são: Atrofia Óptica do tipo Kjer, Síndrome de Behr e SW. Esta última, apresenta hereditariedade autossômica recessiva, apresentação entre 5 e 21 anos de idade, atrofia óptica difusa e grave e anormalidades sistêmicas além de DIDMOAD, como baixa estatura,<sup>(6)</sup> sendo todos esses itens encontrados no paciente em questão.

A SW é considerada uma doença rara de caráter neurodegenerativo que está intimamente ligado a alterações genéticas,<sup>(7)</sup> a sua incidência é de 1 caso em 770.000 avaliados da população geral.<sup>(8)</sup>

O diagnóstico da SW é clínico, utilizando análise mutacional através de exames genéticos para fortalecer a conclusão clínica. Os critérios mínimos para o diagnóstico são: Diabetes mellitus (DM) e atrofia óptica, ambos com início antes dos 15 anos, com valor preditivo positivo de 83% e negativo de 1%.<sup>(4)</sup>

Os sintomas da patologia estão correlacionados com a média de idade dos pacientes, o diabetes mellitus surge aos 6 anos, enquanto a atrofia óptica é evidenciada a partir dos 11 anos de idade. A surdez surge aos 15 em sua maioria, sendo que aos 30 anos cerca de 65% dos pacientes já portarão esta deficiência.<sup>(9)</sup>

Apesar de o paciente do estudo ser portador de diabetes mellitus, a papilite diabética não se enquadra no caso, uma vez que esta se caracteriza por telanquectasias na superfície da papila ou

por disfunção do nervo óptico discreta,<sup>(6)</sup> no entanto o paciente apresentava apenas palidez no nervo óptico.

A imagem característica em pacientes com perda da camada de fibras nervosas consiste em margens do disco óptico bem definidas, diminuição de fibras na retina que assume um padrão mosqueado, pequenos vasos indefinidos e detalhes da retina incompreensíveis. A perda difusa das fibras retinadas são de difícil percepção, especialmente quando bilaterais,<sup>(10)</sup> quadro compatível ao paciente abordado.

O prognóstico da síndrome é reservado em decorrência da maioria dos pacientes morrerem de forma prematura com deficiências neurológicas graves. Até o presente momento, nenhum tratamento está disponível. A expectativa de vida média para esses pacientes é de 35 anos.<sup>(5)</sup>

No paciente em questão, foi aplicado a escala WURS (Wolfram Unified Rating Scale), um método para avaliar de forma individual a gravidade e a diversidade de sintomas da SW, com foco nos distúrbios neurodegenerativos previamente conhecidos, permitindo uma medição confiável e válida da gravidade do caso. Com isso é possível avaliar a evolução da doença e estabelecer a intervenção mais adequada para cada paciente. A WURS mostra seu valor preditivo relevante ao conseguir quantificar e qualificar a qualidade de vida dos pacientes, sendo esse parâmetro considerado como o quesito mais relevante para ensaios clínicos, segundo a Food and Drug Administration (FDA).<sup>(8)</sup>

A escala é constituída por uma avaliação comportamental e por uma física, sendo a última composta de duas partes, uma delas requer a avaliação de um médico e a outra requer a avaliação dos próprios pais (Tabela 1).<sup>(8)</sup>

Cada item do domínio físico ganha uma pontuação de 0 – 4, sendo zero correspondente a ausência de sintomas e quatro, presença dos sintomas com a maior gravidade. Já no domínio comportamental a pontuação vai de 0 – 3, seguindo a mesma linha de raciocínio, sendo zero um comportamento normal e três,

presença de distúrbio de maior gravidade. Assim, desenvolveu-se uma mediana, desvio padrão e intervalo de pontuação no WURS de acordo com estudo feito com 12 participantes.<sup>(8)</sup> Esses valores estão representados na tabela 2, juntamente com os valores encontrados para o paciente em questão.

A pontuação do paciente nessa escala foi calculada a partir do domínio físico, primeiramente com a baixa acuidade visual de 20/80 em AO vista em primeira consulta, sem correção óptica, representando alto impacto na vida do paciente, permitindo a soma de 3 pontos. Além disso, a hipoacusia apresentada foi considerada, sendo esta de pequena intensidade, somando apenas

1 ponto. Por fim, quanto ao domínio comportamental foi atribuído 1 ponto para comportamentos estereotipados/ repetitivos, os quais estavam presentes no paciente em mãos com movimentos circulares, porém eram esporádicos e controláveis. Sendo assim, a soma final representou 4 pontos.

Salientamos com esse relato a importância do conhecimento clínico geral ao especialista, com uma abordagem do paciente como um todo, pois o mesmo já havia sido consultado e acompanhado por outras três especialidades (pediatria, otorrinolaringologia e endocrinologia) que abordaram apenas patologias isoladas, retardando o diagnóstico definitivo.

**Tabela 1**  
**Domínios e Itens do WURS para avaliações físicas e comportamentais**

Domínio WURS	Itens	Pontuação máxima
Físico – avaliação médica	(1) Clareza da Fala, (2) Reprodução de Sons Repetitivos Anormais, (3) Protrusão da Língua, (4) Acuidade Visual, (5) Audição, (6) Movimento Passivo de Braços, Pernas e Pescoço, (7) Tônus de Braços e Pernas, (8) Sons repetitivos com as mãos, (9) Distonia Máxima, (10) Movimentos Espontâneos Normais, (11) Marcha, (12) Estabilidade de Tronco, (13) Teste de Tração por Retropulsão Calcâneo, (14) Tiques Motorizados ou Estereótipos, (15) Mioclonia, (16) Tremor de Repouso, (17) Tremor com Postura ou Ação Mantida, (18) Dismetria, (19) Coréia de músculos apendiculares, (20) Caminhada Tandem	124
Físico – avaliação dos pais	(1) Regulação de temperatura, (2) Controle da bexiga, (3) Controle intestinal	12
Comportamental	(1) Humor Triste, (2) Apatia, (3) Ansiedade, (4) Agressão Contra os Outros, (5) Agressão Contra Si, (6) Comportamentos Estereotipados / Repetitivos, (7) Compulsões, (8) Alucinações Auditivas, (9) Obsessões	54
Pontuação total	Soma de avaliações físicas e comportamentais	190

**Tabela 2**  
**Comparativo entre valores encontrados na escala WURS para o paciente estudado e dados encontrados na literatura**

Domínio WURS	Mediana	Mínimo	Máximo	Paciente relatado
<b>Avaliação física</b>	5	0	29	4
<b>Avaliação comportamental</b>	3,5	0	14	1
<b>Pontuação total</b>	11,5	3	40	4

## REFERÊNCIAS

- Hilson JB, Merchant SN, Adams JC, Joseph JT. Wolfram syndrome: a clinicopathologic correlation. *Acta Neuropathol.* 2009;118(3):415-28.
- Li M, Liu J, Yi H, Xu L, Zhong X, Peng F. A novel mutation of WFS1 gene in a Chinese patient with Wolfram syndrome: a case report. *BMC Pediatr.* 2018 ;18(1):116.
- Karzon R, Narayanan A, Chen L, Lieu JE, Hershey T. Longitudinal hearing loss in Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 ;13(1):102.
- Rivas-Gómez B, Reza-Albarrean A. Diabetes mellitus y atrofia? ptica: est?dio dels?ndrome de Wolfram. *Gac Med Mex.* 2017;153(4):466-72.
- Delprat B, Maurice T, Delettre C. Wolfram syndrome: MAMs' connection? *Cell Death Dis.* 2018;9(3):364.
- Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmologia clínica.* 8a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
- Bessahraoui M, Paquis V, Rouzier C, Bouziane-Nedjadi K, Naceur M, Niar S, et al. [Familial Wolfram syndrome]. *Arch Pediatr.* 2014;21(11):1229-32. French.
- Nguyen C, Foster ER, Paciorkowski AR, Viehoveer A, Considine C, Bondurant A, et al.; Washington University Wolfram Study Group. Reliability and validity of the Wolfram Unified Rating Scale (WURS). *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:89.
- Urano F. Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Curr Diab Rep.* 2016;16(1):6.
- Monteiro ML. Avaliação da camada de fibras nervosas da retina nas afecções neurooftalmológicas da via óptica anterior. *Rev Bras Oftalmol.* 2012;71(2).

### Autor correspondente:

Larissa Braga da Silva  
Av. José João Muraro, 1657, Jardim Porto Alegre, Toledo - PR.  
CEP:85.906-370  
E-mail: larissabragaa1@gmail.com

# Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know?

## *Níveis de evidência: O que os Oftalmologistas devem saber?*

Fábio Barreto Morais<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4426-8175>  
Tiago Eugênio Faria e Arantes<sup>3</sup> <http://orcid.org/0000-0002-8122-3446>  
Gustavo Barreto Melo<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5765-2008>  
Cristina Muccioli<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6870-6187>

### **ABSTRACT**

*Facing an enormous influx of information from medical research, clinicians need to differentiate robust study findings from spurious ones. The levels of evidence are an important component of Evidence-Based Medicine. Understanding the levels helps the Ophthalmologist to prioritize information and make right clinical decisions. The aim of this article is to describe the hierarchy of studies regarding their scientific evidence focusing on ophthalmology.*

**Descritores:** Níveis de evidência; Pesquisa clínica; Medicina Baseada em Evidências; Tipos de estudos

### **RESUMO**

Em face a um enorme influxo de informações de pesquisa médica, os clínicos precisam diferenciar os achados de estudos robustos dos espúrios. Os níveis de evidência são um componente importante da Medicina Baseada em Evidências. Compreender os níveis ajuda o oftalmologista a priorizar as informações e tomar decisões clínicas corretas. O objetivo deste artigo é descrever a hierarquia dos estudos em relação à evidência científica com enfoque na oftalmologia.

**Keywords:** Levels of evidence; Medical research; Evidence-Based Medicine; Types of studies

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

<sup>2</sup> Hospital de Olhos de Sergipe, Aracaju, SE, Brazil

<sup>3</sup> Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem, Joinville, SC, Brazil

Funding sources: No specific financial support was provided for this study.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 27/01/2019 - Aceito para publicação em 24/03/2019.

## INTRODUCTION

Facing an enormous influx of information from medical research, clinicians need differentiate robust study findings from spurious ones and to decide which results they can use with high confidence and which they should be more skeptical about.<sup>(1)</sup> The levels of evidence (LE) are an important component of Evidence-Based Medicine (EBM). Understanding the levels and why they are assigned to publications and abstracts helps the reader to prioritize information.<sup>(2)</sup>

The LE were originally described in a report by the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination in 1979.<sup>(3)</sup> The purpose of the report was to develop recommendations on the periodic health exam and base those recommendations on evidence in the medical literature. The authors developed a system of rating evidence when determining the effectiveness of a particular intervention.

Since the introduction of LE, several other organizations and journals have adopted variation of the classification system. Diverse specialties are often asking different questions and it was recognized that the type and level needed to be modified accordingly.<sup>(2)</sup>

Ophthalmologists are encouraged to find the highest evidence to answer clinical questions. The aim of this article is to describe the hierarchy of studies regarding their scientific evidence focusing on ophthalmology.

### Types of Studies

Multiple LE rating scales exist, and although there are some differences among the various scales, most are very similar. A pyramid (Figure 1) has expressed the idea of hierarchy of medical evidence for so long that not all evidence is the same.

Various versions of the evidence pyramid have been described, but all of them focused on showing weaker study designs in the bottom (basic science and case series), followed by case-control and cohort studies in the middle, then randomized controlled trials (RCTs), and at the very top, systematic reviews and meta-analysis. This description is intuitive and likely correct in many instances. The placement of systematic reviews at the top underwent several changes in interpretation, but still was thought of as an item in the hierarchy.<sup>(4)</sup>

In this paper we will describe the study types starting from the smallest to the highest LE as well as the best practice guides for conducting each type of research.

### Animal Research / In Vitro Studies (Basic science studies).

Basic science studies investigate the cause-outcome relationships between a dependent variable and independent

variables, such as animal experiment, genetic and cell studies. Also, method development studies investigate the development and improvement of biochemical (e.g., enzymes, markers or genes).<sup>(5)</sup> These kinds of study have a low LE, being at the base of the pyramid

Several checklists have been developed to guide authors in the preparing, conducting and reporting stages of their studies.<sup>(6)</sup> The ARRIVE checklist supplies transparency and accuracy in the animal experiments.<sup>(7)</sup>

Over the past decade, a new discipline in biomedical research has emerged. Translational science, as it has been termed, is concerned with the application of laboratory or “bench” science to the diagnosis and treatment of human diseases.<sup>(8)</sup> Moreover; the role of well-informed clinicians, invested in promoting as well as utilizing new research, is clearly recognized as crucial for the communal advancement of medicine and continued support of basic science.<sup>(9)</sup> The Translational Eye Research stimulates communication between basic scientists and clinicians.

### Experts Opinion / Letters.

Letters to the editor of an academic journal are usually open post publication reviews of a paper, often critical of some aspect of the original paper. An expert opinion is often biased by the author’s experience or opinions and there is no control of confounding factors.<sup>(2)</sup> They provide an important platform for comments on current approaches in ocular medicine, but present low level in the hierarchy of evidence.

### Case Reports / Case Series

Patient and disease characteristics related to some interesting and remarkable type defined in a patient are called a “case report”. When the number of patients is more than one, this is called a “case series”. These are the simplest research types and do not contain a control group. Case series are usually starting points of the examined hypothesis in the Case-control, cross-sectional or cohort studies.<sup>(10)</sup>

Case reports present clinical observations customarily collected in healthcare delivery settings. They have proved helpful in the identification of adverse and beneficial effects, the recognition of new diseases, unusual forms of common diseases, and the presentation of rare diseases.<sup>(11)</sup>

The CARE (CAse REport) guidelines include a reporting checklist, an international initiative aimed at promoting transparent and accurate reporting of health research studies to enhance the value and reliability of medical research literature. This 13-item checklist includes indications regarding the title, key words, abstract, introduction, patient information, clinical findings, timeline, diagnostic assessment, therapeutic interventions, follow-up and outcomes, discussion, patient perspective, and informed consent. The implementation of the CARE guidelines by medical journals improved the completeness and transparency of published case reports.<sup>(12)</sup>

### Case-Control Studies

When studying rare diseases or diseases with long latency, it makes sense to start with groups who do (cases) and do not (controls) have the outcome of interest and to investigate the exposures retrospectively. The advantage of this design is its biggest drawback: in assessing exposures retrospectively, cases may overreport exposures relative to controls (recall bias). Where and how to select the appropriate control group for a series of cases also may affect the study findings (potential selection bias).<sup>(1)</sup>



FIG 1- LEVELS OF EVIDENCE OR HIERARCHY OF EVIDENCE. (The hierarchies rank studies according to the probability of bias)

Case-control studies are observational by design, generally quick, cheap, easy to perform. Furthermore, case-control studies are particularly suitable for studying risk factors associated with rare diseases or conditions.<sup>(13)</sup> The STROBE statement for case-control studies guides authors (checklist of items that should be included in reports of observational studies).<sup>(14)</sup>

### Cohort Studies

A Cohort is a special group of people who have been selected according to some defining characteristics and they have certain disease risk factors or health outcome. Cohort Studies, also called follow-up studies, are generally prospective and enquire: "What will happen in the future?" Individuals are followed over time in cohort studies, and researchers assess exposure and outcome during follow-up.<sup>(6)</sup>

A cohort study analyzes two or more groups forward from exposure to outcome. This study can be done by going ahead in time from the present (prospective cohort study) or, alternatively, by going back in time to comprise the cohorts and following them up to the present (retrospective cohort study). A cohort study is the best way to identify incidence and natural history of a disease, and can be used to examine multiple outcomes after a single exposure. However, this type of study is less useful for rare events or those that take a long time to develop. A cohort study should provide specific definitions of exposures and outcomes: determination of both should be as objective as possible.<sup>(15)</sup> As well as in case-control studies, the STROBE statement for cohort studies helps authors.<sup>(14)</sup>

Cohort studies often are viewed as the gold standard in observational epidemiology. The available evidence generated from these studies for eye diseases has been promising with the capacity to evaluate multiple outcomes with a measure of absolute risk in addition to a measure of association. The effort and expense to conduct cohort studies can be justified with these high LE.<sup>(16)</sup>

### Randomized Controlled Trials

In modern-day EBM, randomized controlled trials (RCTs) represent a cornerstone on which we base our clinical decision.<sup>(17)</sup> A RCT is a type of scientific experiment which aims to reduce bias when testing a new treatment. People participating in the trial are randomly allocated to either the group receiving the treatment under investigation or to the group receiving standard treatment (or placebo treatment) as the control. Randomization minimizes selection bias and the different comparison groups allow the researchers to determine any effects of the treatment when compared with the no treatment (control) group, while other variables are kept constant. The RCT is often considered the gold standard for a clinical trial. RCTs are often used to test the efficacy or effectiveness of various types of medical intervention and may provide information about adverse effects, such as drug reactions<sup>(18)</sup>. RCTs are expensive and slow, however, their LE is higher due to the fact that randomization removes the allocation bias.<sup>(6)</sup>

Shen et al.<sup>(19)</sup> reported a Fragility of Results in Ophthalmology Randomized Controlled Trials. According to the authors, statistically significant dichotomous results in ophthalmology RCTs are often fragile, meaning that a difference of only a few events can change the statistical significance of the result.

The Optic Neuritis Treatment Trials<sup>(20)</sup> is an example of a RCT. Many respected journals endorse the CONSORT statement in order to improve the scientific quality and transparency of RCTs. Authors should be used to the CONSORT statement as a guideline in RCTs.<sup>(21)</sup>

### Systematic Review and Meta-Analysis

Several clinical studies (RCTs or Cohort) may be conducted in a clinical area over a period of years in different parts of the world. The results may be different and there may be different properties such as sample size and multicenter. A Meta-Analysis combines the statistical results of different studies in a particular clinical area.<sup>(22)</sup> Systematic reviews and meta-analyses are essential to summarize evidence relating to efficacy and safety of health care interventions accurately and reliably and the PRISMA statement guides the authors in the preparation of a Meta-Analysis.<sup>(23)</sup> A Systematic Review evaluates and interprets the evidence of all studies conducted in a clinical area. The main difference from a Meta-Analysis is that former combines the evidence of different studies based on interpretation instead of combining statistical results.<sup>(6)</sup>

Chen et al.<sup>(24)</sup> in a survey of systematic reviews and meta-analyses published in ophthalmology until 2010 noted some interesting aspects: 1- The number of published systematic reviews and meta-analyses in ophthalmology has been increasing progressively over the past few years; 2- Retina and glaucoma were the two major subspecialties accounting for 35% and 21% of the published, respectively; 3- The major topics published in retina were age-related macular degeneration (37%), tumors (14%), and diabetic retinopathy (12%); 4- The author affiliations of these studies were largely from the USA (30%) and the UK (22%); 5- About 60% of the systematic reviews and meta-analyses were published in ophthalmology journals, followed by the Cochrane Library (15.75%) and other non-ophthalmic journals (25.14%), respectively.

### SOME IMPORTANT CONCEPTS

The goal of public health is to decrease or prevent diseases in the population. Relative risks (RR) and odds ratios (OR) estimate the strength of association between diseases and risk factors. A risk factor may be strongly related to a disease, but may contribute less to the problem of that disease in the population if its prevalence is low. In epidemiology, RR or relative risk is the ratio of the probability of an outcome in an exposed group to the probability of an outcome in an unexposed group. An OR is a statistical tool defined as the ratio of the odds of A in the presence of B and the odds of A without the presence of B. This statistic attempts to quantify the strength of the association between A and B.<sup>(25)</sup>

RCTs are the gold standard in the assessment of a treatment effect. The magnitude of this effect can be presented in various ways. In 1998, Laupacis et al.<sup>(26)</sup> reported the Number Needed to Treat (NNT), an expression of the number of patients who must be treated to prevent one adverse event. A statistical tool called NNT has been proposed, and is now included in some textbooks and used in research articles and guidelines. The NNT is the inverse of the difference in rates and is usually expressed as a whole number. If the difference between the infection rates on two treatments is 17%, then  $100 / 17 = 6$  is the NNT.<sup>(27)</sup>

### EVIDENCE IN OPHTHALMOLOGY: ARE WE DOING BETTER?

Ang et al. in 2001<sup>(28)</sup> analyzed publishing trends in two internationally renowned ophthalmology journals. In conclusion, it was suggested that the standard of publications has improved in the British Journal of Ophthalmology and the American Journal of Ophthalmology, with an increasing international contribution over the past two decades.

Siddiqui et al.<sup>(29)</sup> evaluated the quality of reporting of all diagnostic studies published in five major ophthalmic journals in the year 2002 using the Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) initiative parameters. According to the authors, the standards of that time of reporting of diagnostic accuracy tests are highly variable. The STARD initiative may be a useful tool for appraising the strengths and weaknesses of diagnostic accuracy studies.

Lai et al.<sup>(30)</sup> evaluated the proportion of interventions that are evidence based in the acute care unit of a regional eye hospital (Hong Kong Eye Hospital in July 2002). This study demonstrated that the majority of interventions in the ophthalmic unit were evidence based and comparable to the experience of other specialties.

Bojikian et al.<sup>(17)</sup> in 2015 carried out a research to determine whether the LE of papers published in 4 major ophthalmology journals have improved over a decade. They identified all articles from American Journal of Ophthalmology, Archives of Ophthalmology (now JAMA Ophthalmology), British Journal of Ophthalmology, and Ophthalmology published from January 1, 1997, to December 31, 1997, and from January 1, 2007, to December 31, 2007. The articles were then screened to include only clinical articles. Each manuscript was assigned a LE using the criteria from the Oxford Centre for EBM. It was assessed whether citation frequency was associated with its levels of evidence. They concluded that, given the cost and difficulty associated with performing a large, prospective trial to answer any given question, it is realistic to assume that the lower LE publications will continue to play a large role in guiding our field. It seems that not only the absolute number, but also the proportion of high-level publications, has increased over the decade studied (all journals showed an improvement in their mean LE over this decade). Additionally, authors seem to be less frequently citing weakest LE publications, which should indicate improved critical evaluation.

#### RESEARCH FUNDING AND CONFLICTS OF INTEREST IN MEDICAL RESEARCH

Lexchin et al.<sup>(31)</sup>, in a systematic review on sponsorship and pharmaceutical research results and quality, noted that: Research sponsored by the drug industry was more likely to produce results favouring the product made by the company sponsoring the research than studies funded by other sources. Thus, when a pharmaceutical company funds research into drugs, studies are likely to produce results favourable to the sponsoring company's product. This cannot be explained by the reported quality of the methods in research sponsored by industry. The result may be due to inappropriate comparators or to publication bias.

Bero et al.<sup>(32)</sup> in a review published by Cochrane states that: Sponsorship of drug and device studies by the manufacturing company leads to more favorable efficacy results and conclusions than sponsorship by other sources.

According to Bekelman et al.,<sup>(33)</sup> financial relationships among industry, scientific investigators, and academic institutions are widespread. Conflicts of interest arising from these ties can influence biomedical research in important ways.

#### CONCLUSION

Not all therapeutic recommendations are based on evidence of equal quality. EBM is about finding evidence and using that evidence to make clinical decisions. A cornerstone of EBM is the hierarchical system of classifying evidence. However, this does not mean that this hierarchy should be adopted blindly; there is

now increasing recognition that not all randomized, controlled trials are equal. A badly performed randomized, controlled trial may rank lower than a well-conducted cohort or case-control study. Furthermore, there is also increasing recognition that even a well-conducted randomized, controlled trial does not mean that an intervention is adopted automatically; translating a result into clinical practice depends on a consideration of local circumstances, patient values, and resource availability. The proportion of publications in ophthalmology has increased over time, therefore, understanding the types of scientific evidence as well as its hierarchy is fundamental to guide research without wasting time prioritizing information for correct clinical decision making.

#### REFERENCES

1. Wang JJ, Attia J. Study designs in epidemiology and levels of evidence. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):367–70.
2. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305–10.
3. The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J.* 1979; 121(9): 1193–254.
4. Paul M, Leibovici L. Systematic review or meta-analysis? Their place in the evidence hierarchy. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(2):97–100.
5. Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(15):262–8.
6. SSüt N. Study designs in medicine. *Balkan Med J.* 2014;31(4):273–277.
7. Carol Kilkenny, William J. Browne, Innes C. Cuthill, Michael Emerson, Douglas G. Altman Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol.* 2010 Jun; 8(6): e1000412.
8. Knox BE. Translational science in ophthalmology. *J Ophthalmic Vis Res.* 2012;7(1):1.
9. Fang FC, Casadevall A. Lost in translation—basic science in the era of translational research. *Infect Immun.* 2010;78(2):563–6.
10. Rosenbaum SE. Basic and Clinical Biostatistics. *JAMA.* 1991;265(5):652.
11. Hauben M, Aronson JK. Gold standards in pharmacovigilance: the use of definitive anecdotal reports of adverse drug reactions as pure gold and high-grade ore. *Drug Saf.* 2007;30(8):645–55.
12. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *Headache.* 2013;53(10):1541–7.
13. Sedgwick P. Case-control studies: advantages and disadvantages. *MJ* 2013;348:f7707 doi: 10.1136/bmj.f7707 (Published 3 January 2014).
14. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. G\*tzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):344–9.
15. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet.* 2002;359(9303):341–5.
16. Soh SE, Saw SM. Cohort studies: design and pitfalls. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(1):3–5.
17. Bojikian KD, Gupta D, Dettori JM, Dettori NJ, Dettori JR, Chang P, et al. Evidence in ophthalmology: are we doing better? *Ophthalmology.* 2015;122(12):2584–6.
18. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials.* 1981;2(1):31–49.
19. Shen C, Shamsudeen I, Farrokhyar F, Sabri K. Fragility of Results in Ophthalmology Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *Ophthalmology.* 2018;125(5):642–8.

20. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al.; The Optic Neuritis Study Group. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med*. 1992;326(9):581–8.
21. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al.; CONSORT. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28–55.
22. Friedman L M, Furberg C D, DeMets D L: *Fundamentals of Clinical Trials*. 4rd edition. Springer-Verlag, New York; 2004.
23. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.
24. Chen H, Jhanji V. Survey of systematic reviews and meta-analyses published in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(6):896–9.
25. Nakayama T, Zaman MM, Tanaka H. Reporting of attributable and relative risks, 1966–97. *Lancet*. 1998;351(9110):1179.
26. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*. 1988;318(26):1728–33.
27. Hutton JL. Misleading statistics: the problems surrounding number needed to treat and number needed to harm. *Pharmaceut Med*. 2010;24(3):145–9.
28. Ang A, Tong L, Bhan A. Analysis of publication trends in two internationally renowned ophthalmology journals. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(12):1497–8.
29. Siddiqui MA, Azuara-Blanco A, Burr J. The quality of reporting of diagnostic accuracy studies published in ophthalmic journals. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(3):261–5.
30. Lai TY, Wong VW, Leung GM. Is ophthalmology evidence based? A clinical audit of the emergency unit of a regional eye hospital. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(4):385–90.
31. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326(7400):1167–70.
32. Bero L. Industry sponsorship and research outcome: a Cochrane review. *JAMA Intern Med*. 2013;173(7):580–1.
33. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003;289(4):454–65.
34. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, Wilson MC, Richardson WS. *Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group.* *JAMA*. 2000;284(10):1290–6.

---

**Corresponding author:**

Dr. Fábio B. Morais, MD

Hospital de Olhos de Sergipe

Rua Campo do Brito 995, São José Aracaju, SE, Brazil.

Zip code: 49020-380

E-mail: Fabiomoraisoftalmo@gmail.com

# Índice Remissivo do volume 78

## Autores

	ED.	PÁG		ED.	PÁG
<b>Abud, Tulio Batista ... et al. Doença do Enxerto-versus-hospedeiro ocular: Revisão.....</b>	1	65	<b>Barbosa, Karla Costa Resende ... et al. Anterior uveitis as a manifestation of ocular tuberculosis.....</b>	3	195
<b>Allocco, Alejandro Rodolfo ... et al. Acute bilateral Irvine-Gass Syndrome following uneventful cataract surgery in a patient without systemic risk factors.....</b>	5	334	<b>Barreto, Pedro Mateus da Silva ... et al. Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói - RJ.....</b>	6	380
<b>Almeida, Alexandra ... et al. Aplicação do modelo WINROP no rastreamento de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses.....</b>	1	30	<b>Barros Junior, Alexandre Mendonça de ... et al. Transient retinal artery occlusion after phacoemulsification under local anesthetic block.....</b>	4	264
<b>Almeida, Ellen Chrystine Xavier de ... et al. Glaucoma de ângulo fechado devido a síndrome de íris em platô.....</b>	5	330	<b>Bastos, Marcela Caetano ... et al. Facoanafilaxia por cristalino mergulhado na Síndrome de Marfan.....</b>	6	399
<b>Almeida, Graziella Acácio e ... et al. Facoanafilaxia por cristalino mergulhado na Síndrome de Marfan.....</b>	6	399	<b>Becker, Thiago Oliveira Freitas ... et al. Avaliação da acuidade visual em escolares do ensino fundamental.....</b>	1	37
<b>Almodin, Flavia ... et al. Eficácia do travoprostá 0,004% na redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma.....</b>	1	27	<b>Benetti, Beatriz ... et al. Avaliação e triagem da acuidade visual em escolares da primeira infância.....</b>	2	112
<b>Almodin, Juliana ... et al. Eficácia do travoprostá 0,004% na redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma.....</b>	1	27	<b>Bertrand, Romero Henrique Carvalho ... et al. Epidemiological profile and visual outcome of ocular trauma in a referral center in northeastern Brazil.....</b>	5	310
<b>Alves, Débora Leticia Souza ... et al. Laceração palpebral e canalicular neonatal em parto cesáreo.....</b>	2	130	<b>Bezerra, Fernanda Machado ... et al. Clinical profile and ophthalmologic manifestations of Herpes Zoster Ophthalmicus.....</b>	3	170
<b>Alves, Milton Ruiz ... et al. Tratamento da aniseiconia induzida na correção óptica de anisometropia em escolares do ensino fundamental.....</b>	4	255	<b>Biancardi, Ana Luiza ... et al. Descolamento seroso de coroide como manifestação tardia da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.....</b>	1	52
<b>Alves, Milton Ruiz Rodrigues ... et al. Tratamento da aniseiconia induzida na correção óptica de anisometropia em escolares do ensino fundamental.....</b>	4	255	<b>Biancardi, Ana Luiza ... et al. Esporotricose ocular: manifestações atípicas.....</b>	1	59
<b>Amaral, Bruno Andrade ... et al. Retrospective study to assess the impact of ranibizumab 0.5mg in the visual acuity of patients with macular diseases in a real life context.....</b>	1	07	<b>Biancardi, Ana Luiza ... et al. Síndrome de Blau: infiltrados subepiteliais como manifestações oftalmológicas incomuns.....</b>	1	62
<b>Amaral, Joana ... et al. Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade.....</b>	2	81	<b>Biazim, Débora ... et al. Microscopia confocal no auxílio diagnóstico de Distrofia Corneana de Schnyder.....</b>	4	268
<b>Ambrósio Jr, Renato ... et al. Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade.....</b>	2	81	<b>Biazim, Débora Fernandes ... et al. Blefarite: epidemiologia, etiologia, apresentações clínicas, tratamento e evolução de nossos pacientes.....</b>	5	300
<b>Ambrósio Júnior, Renato ... et al. Lente Macular Scharioth.....</b>	5	342	<b>Bittencourt, Walkiria Shimoya ... et al. Lentes de contato provocando conjuntivite por Ralstonia Pickettii.....</b>	1	49
<b>Andrade, Fabio Mendonça Xavier ... et al. Clinical profile and ophthalmologic manifestations of Herpes Zoster Ophthalmicus.....</b>	3	170	<b>Bonatti, Renata Cristina Franzon ... et al. Síndrome de Tolosa-Hunt, uma oftalmoplegia dolorosa.....</b>	4	271
<b>Anjo, Raquel Perrota Pioli ... et al. Esporotricose ocular: manifestações atípicas.....</b>	1	59	<b>Bordallo, Lucas Emanuel dos Santos ... et al. Influência dos sintomas visuais no desempenho escolar de adolescentes.....</b>	4	246
<b>Arantes, Tiago Eugênio Faria e ... et al. Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know?.....</b>	6	413	<b>Borges, Clainijane Ramalho ... et al. Blefarite: epidemiologia, etiologia, apresentações clínicas, tratamento e evolução de nossos pacientes.....</b>	5	300
<b>Araujo, Hilkias Adachi ... et al. Estudo comparativo entre as medidas da pressão ocular dos tonômetros de rebote, pneumático e de Goldmann.....</b>	3	162	<b>Branco, André Barbosa Castelo ... et al. Retrospective study to assess the impact of ranibizumab 0.5mg in the visual acuity of patients with macular diseases in a real life context.....</b>	1	07
<b>Araujo, João Pedro Vedovelli de ... et al. Estudo comparativo entre as medidas da pressão ocular dos tonômetros de rebote, pneumático e de Goldmann.....</b>	3	162	<b>Brum, Igor Vilela ... et al. Perfil epidemiológico dos atendimentos em um serviço público de urgência oftalmológica.....</b>	5	297
<b>Araujo, Maria Emilia Xavier dos Santos ... et al. Clinical profile and ophthalmologic manifestations of Herpes Zoster Ophthalmicus.....</b>	3	170	<b>Brum, Isabela Vilela ... et al. Perfil epidemiológico dos atendimentos em um serviço público de urgência oftalmológica.....</b>	5	297
<b>Arieta, Carlos Eduardo Leite ... et al. Pediatric traumatic cataract review: origin of the trauma.....</b>	2	103	<b>Bueno, Lara Marques Pimenta ... et al. Análise da eficácia do crosslinking transepiteliais em pacientes portadores de ceratocone.....</b>	5	287
<b>Assis, Lorrana Luyse dos Anjos ... et al. Síndrome de Pierre Robin associada à Síndrome de Duane familiar do tipo III.....</b>	1	46	<b>Caiaido, Anna Vitória Porfírio Ramos ... et al. Epidemiologia da conjuntivite no departamento de emergência de um hospital de referência em Goiânia.....</b>	3	175
<b>Assman, Rafaela ... et al. Retinopatia da prematuridade: análise de uma tentativa de redução de danos.....</b>	2	117	<b>Callou, Ana Lindaura ... et al. A influência do oxido nítrico na fisiopatologia da neuropatia glaucomatosa.....</b>	1	70
<b>Aykan, Banu Alcioglu, Umit ... et al. Ciliary body malignant melanoma: A dilemma on staging.....</b>	6	406	<b>Câmara, Stephanie do Nascimento ... et al. Anterior uveitis as a manifestation of ocular tuberculosis.....</b>	3	195
<b>Azevedo, Camila Pantoja ... et al. Influência dos sintomas visuais no desempenho escolar de adolescentes.....</b>	4	246	<b>Campos, Gabriel Mota ... et al. Perfil epidemiológico dos atendimentos em um serviço público de urgência oftalmológica.....</b>	5	297
<b>Baccega, Felipe ... et al. O uso de enxerto e retalho de periósteo em Oftalmologia.....</b>	2	144	<b>Campos, Marcos Adriano Garcia ... et al. Epidemiological profile and visual outcome of ocular trauma in a referral center in northeastern Brazil.....</b>	5	310
<b>Bachiega, Thiago Martins ... et al. Manifestações neurooftalmológicas associadas a doença de Lyme.....</b>	2	133	<b>Canedo, Ana Laura Caiado ... et al. Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade.....</b>	2	81
<b>Báó, Sônia Nair ... et al. Causes of death and discard of donated corneal tissues: Federal District eye bank analysis 2014 -2017.....</b>	4	227	<b>Capalbo, Rafael Verardino ... et al. Manifestações neurooftalmológicas associadas a doença de Lyme.....</b>	2	133
<b>Barbosa Júnior, José Bonifácio ... et al. Anterior uveitis as a manifestation of ocular tuberculosis.....</b>	3	195	<b>Cardoso, Ana Paula Amador Pinheiro ... et al. Metodologia de ensino de anatomia do globo ocular.....</b>	4	239
<b>Barbosa, Annamaria Ciminelli ... et al. Manifestações oftalmológicas dos pacientes idosos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.....</b>	2	91	<b>Carneiro, Inês ... et al. Estudo epidemiológico das queratites infecciosas internadas num centro hospitalar terciário - revisão de 5 anos.....</b>	6	370



ED.	PÁG	ED.	PÁG
		<b>Dall'Oglio, Lincoln Pereira S. ... et al. Endophthalmitis after cataract surgery: results from seven years of epidemiological surveillance .....</b>	2 86
<b>Carneiro, Ines Soares ... et al. The challenging approach to a combined neurotrophic and exposure corneal ulcer .....</b>	3 192	<b>Damasceno, Eduardo de França ... et al. Autofluorescência em um caso de distrofia macular anular concêntrica benigna .....</b>	4 260
<b>Carneiro, Kássia Lima ... et al. Glaucoma de ângulo fechado devido a síndrome de frís em platô.....</b>	5 330	<b>Damasceno, Eduardo de França ... et al. Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói – RJ.....</b>	6 380
<b>Carneiro, Luis Oliveira... et al. The challenging approach to a combined neurotrophic and exposure corneal ulcer .....</b>	3 192	<b>Dantas, Brunno ... et al. Orthokeratology on patient with ectasic córnea .....</b>	5 327
<b>Carricondo, Pedro Carlos ... et al. Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia .....</b>	5 315	<b>Dantas, Isabella ... et al. Eficácia do travoprost 0,004% na redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma .....</b>	1 27
<b>Carvalho, Keila Miriam Monteiro de ... et al. Monitorização de células-tronco mesenquimais injetadas via retrobulbar próximas ao nervo óptico lesados de coelhos .....</b>	6 355	<b>Del Ciampo, Luiz Antonio ... et al. Triagem de acuidade visual reduzida em uma unidade de Atenção Primária à Saúde .....</b>	4 250
<b>Casagrande, Diego ... et al. Microscopia confocal no auxílio diagnóstico de Distrofia Corneana de Schnyder.....</b>	4 268	<b>Del Cid, Nancy Carolina Quezada ... et al. Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases.....</b>	1 11
<b>Casagrande, Diego ... et al. Blefarite: epidemiologia, etiologia, apresentações clínicas, tratamento e evolução de nossos pacientes.....</b>	5 300	<b>Demachki, Nabila Terra ... et al. Descolamento seroso de coroide como manifestação tardia da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada .....</b>	1 52
<b>Casal, Inês ... et al. Desmascarando o queratocone: efeito do epitélio corneano no queratocone .....</b>	1 22	<b>Di Zazzo, Antonio ... et al. Doença do Enxerto-versus-hospedeiro ocular: Revisão.....</b>	1 65
<b>Chade, Gabriela Maia ... et al. Ethical aspects in the use of electronic medical records: analyzing who matters the most .....</b>	6 375	<b>Dias, Maurílio Roriz ... et al. Blefarite: epidemiologia, etiologia, apresentações clínicas, tratamento e evolução de nossos pacientes.....</b>	5 300
<b>Chalita, Maria Regina Catai ... et al. Causes of death and discard of donated corneal tissues: Federal District eye bank analysis 2014 -2017.....</b>	4 227	<b>Dias, Mirna de Melo ... et al. Giant frontal lipoma mimicking frontal mucocele .....</b>	3 199
<b>Chauobah, Alfredo ... et al. Custos não médicos diretos e indiretos relacionados ao glaucoma primário de ângulo aberto no Brasil.....</b>	3 166	<b>Donato, Elias ... et al. Considerações sobre o glaucoma facomórfico. Diagnóstico e tratamento .....</b>	3 179
<b>Chauobah, Alfredo ... et al. Avaliação econômica do glaucoma primário de ângulo aberto .....</b>	4 233	<b>Donato, Mariela Grossi ... et al. Considerações sobre o glaucoma facomórfico. Diagnóstico e tratamento .....</b>	3 179
<b>Clemente, Kleber Cunha... et al. Cicatrização: uso de matriz de colágeno .....</b>	4 274	<b>Duarte, Leonardo Simões ... et al. Orthokeratology on patient with ectasic córnea.....</b>	5 327
<b>Coelho, João... et al. Desmascarando o queratocone: efeito do epitélio corneano no queratocone .....</b>	1 22	<b>Duarte, Thaissa Faloppa ... et al. Manifestações neuroftalmológicas associadas a doença de Lyme .....</b>	2 133
<b>Colombini, Giovanni Nicola ... et al. Manifestações oftalmológicas dos pacientes idosos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.....</b>	2 91	<b>Dutra, Barbara de Araujo Lima ... et al. Treatment of refractory amblyopia with levodopa associated with full-time occlusion in the dominant eye .....</b>	6 389
<b>Cordeiro, Frederico de Miranda ... et al. Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia .....</b>	5 315	<b>El Khalek, Mohammed Othman Abd ... et al. Comparative study between intravitreal ranibizumab and triamcinolone treatment of diabetic macular edema as regard to optical coherence tomography changes and visual acuity .....</b>	4 219
<b>Cordeiro, Marina Alves de Campos ... et al. Considerações sobre o glaucoma facomórfico. Diagnóstico e tratamento .....</b>	3 179	<b>El-Hefni, Mohamed Maher ... et al. Comparative study between intravitreal ranibizumab and triamcinolone treatment of diabetic macular edema as regard to optical coherence tomography changes and visual acuity .....</b>	4 219
<b>Corrêa e Silva, Rodrigo Salustiano ... et al. Análise da eficácia do crosslinking transepitelial em pacientes portadores de ceratocone .....</b>	5 287	<b>Elias, Verônica Yaneth Burgos ... et al. Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases.....</b>	1 11
<b>Correia, Elisa Pacheco Estima ... et al. Visual loss as first clinical manifestation of X-linked adrenoleukodystrophy .....</b>	6 403	<b>Esporcatte, Louise Pellegrino Gomes ... et al. Manifestações oculares na febre Chikungunya .....</b>	5 338
<b>Correia, Fernando Faria ... et al. Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade .....</b>	2 81	<b>Eyer-Silva, Walter Araujo ... et al. Manifestações oftalmológicas dos pacientes idosos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.....</b>	2 91
<b>Cortela, Denise da Costa Boamorte ... et al. Avaliação da acuidade visual em escolares do ensino fundamental .....</b>	1 37	<b>Falcão, Inês ... et al. Aplicação do modelo WINROP no rastreamento de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses.....</b>	1 30
<b>Costa, Elaine de Paula Fiod ... et al. Epidemiological profile and visual outcome of ocular trauma in a referral center in northeastern Brazil .....</b>	5 310	<b>Farias, Ana Beatriz Xavier Landim de ... et al. Entrópio palpebral severo pós cirurgia de correção de ptose .....</b>	2 141
<b>Costa, Lindemberg Assunção ... et al. Retrospective study to assess the impact of ranibizumab 0,5mg in the visual acuity of patients with macular diseases in a real life contexto.....</b>	1 07	<b>Feijó, Eduardo Damous ... et al. Giant frontal lipoma mimicking frontal mucocele .....</b>	3 199
<b>Costa, Pedro Jorge Cavalcante ... et al. Treatment of Blowout fracture with video-assisted surgery .....</b>	3 188	<b>Felício, Eduardo Modenesi ... et al. Correlação entre parâmetros cardiovasculares e alterações glaucomatosas do nervo óptico em portadores de insuficiência cardíaca congestiva .....</b>	2 122
<b>Costa, Roberta ... et al. Triagem de acuidade visual reduzida em uma unidade de Atenção Primária à Saúde .....</b>	4 250	<b>Fernandes, Geraldo José Medeiros ... et al. Evaluation of the color vision acuity pattern of undergraduates of health courses in a Brazilian university .....</b>	4 242
<b>Costa, Wagner do Carmo ... et al. Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética .....</b>	2 107	<b>Ferraz, Ivan ... et al. Triagem de acuidade visual reduzida em uma unidade de Atenção Primária à Saúde .....</b>	4 250
<b>Cravo, Leonardo Medlig de Sousa ... et al. Descolamento seroso de coroide como manifestação tardia da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.....</b>	1 52	<b>Ferreira Junior, José Paulo Pinotti ... et al. Correlação entre parâmetros cardiovasculares e alterações glaucomatosas do nervo óptico em portadores de insuficiência cardíaca congestiva .....</b>	2 122
<b>Cravo, Leonardo Medling de Souza ... et al. Esporotricose ocular: manifestações atípicas .....</b>	1 59	<b>Ferreira, Ana Iara Costa ... et al. Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética .....</b>	2 107
<b>Crispim, Joao ... et al. Treatment of refractory amblyopia with levodopa associated with full-time occlusion in the dominant eye.....</b>	6 389	<b>Ferreira, Carolina de Villa Nova Japiassu... et al. Esclerite posterior.....</b>	2 137
<b>Cruz, Natasha Ferreira Santos da ... et al. Ethical aspects in the use of electronic medical records: analyzing who matters the most .....</b>	6 375	<b>Ferreira, Catharina Iagla Borsuk ... et al. Avaliação e triagem da acuidade visual em escolares da primeira infância.....</b>	2 112
<b>Cunha, Breno Resende Rodrigues da ... et al. Síndrome de Pierre Robin associada à Síndrome de Duane familiar do tipo III.....</b>	1 46	<b>Ferreira, Maria Angélica Tosi ... et al. Visual loss as first clinical manifestation of X-linked adrenoleukodystrophy .....</b>	6 403
<b>Dabees, Mohamed Mostafa Fathy ... et al. Comparative study between intravitreal ranibizumab and triamcinolone treatment of diabetic macular edema as regard to optical coherence tomography changes and visual acuity .....</b>	4 219	<b>Ferreira, Mariama de Almeida ... et al. Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia .....</b>	5 315
<b>Daher, Nathalie ... et al. Manifestações neuroftalmológicas associadas a doença de Lyme .....</b>	2 133		
<b>Dall'Oglio, Lincoln ... et al. Eficácia do travoprost 0,004% na redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma.....</b>	1 27		

	ED.	PÁG		ED.	PÁG
<b>Figueirêdo, Lucas Vianna ... et al.</b> Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases.....	1	11	<b>Guimarães, Bruna Dantas Aires ... et al.</b> Entrópio palpebral severo pós cirurgia de correção de ptose .....	2	141
<b>Figueiredo, Luciano Pimenta de ... et al.</b> Facoanafilaxia por cristalino mergulhado na Síndrome de Marfan .....	6	399	<b>Hilarião, Ana Aurea Vilas Boas Pombo ... et al.</b> Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia .....	5	315
<b>Filipe, Helena Prior ... et al.</b> The role of scientific journals in advancing continuing professional development .....	5	285	<b>Hilgert, Gabriel Rebello ... et al.</b> Uso de retinógrafo portátil como ferramenta no rastreamento de retinopatia diabética.....	5	321
<b>Fix, Daniel ... et al.</b> Avaliação e triagem da acuidade visual em escolares da primeira infância.....	2	112	<b>Hirakawa, Thiago Henrique ... et al.</b> Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética .....	2	107
<b>Fonseca, Bárbara Miorim ... et al.</b> Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases .....	1	11	<b>Icel, Erel ... et al.</b> Effects of two different contact lenses on ocular physiological parameters and tear function tests.....	6	394
<b>Fraga, Guilherme Baptista Rosalem ... et al.</b> Correlação entre parâmetros cardiovasculares e alterações glaucomatosas do nervo óptico em portadores de insuficiência cardíaca congestiva .....	2	122	<b>Jácomo, Juliana de Lima ... et al.</b> Profile and variability of intraocular pressure after the EX-PRESS device implant .....	6	364
<b>Freitas, João Alberto Holanda de ... et al.</b> Considerações sobre o glaucoma facomórfico. Diagnóstico e tratamento .....	3	179	<b>Kara-Junior, Newton ... et al.</b> Oftalmologia 4.0.....	3	157
<b>Freitas, Sirley Maria de ... et al.</b> Custos não médicos diretos e indiretos relacionados ao glaucoma primário de ângulo aberto no Brasil.....	3	166	<b>Karakurt, Yucel ... et al.</b> Effects of two different contact lenses on ocular physiological parameters and tear function tests.....	6	394
<b>Freitas, Sirley Maria de ... et al.</b> Avaliação econômica do glaucoma primário de ângulo aberto .....	4	233	<b>Kataguri, Paula ... et al.</b> Microscopia confocal no auxílio diagnóstico de Distrofia Corneana de Schnyder.....	4	268
<b>Furlam, Fernanda ... et al.</b> Dry eye in systemic lupus erythematosus patients.....	5	293	<b>Kharmandayan, Paulo ... et al.</b> Monitorização de células-tronco mesenquimais injetadas via retrobulbar próximas ao nervo óptico lesados de coelhos.....	6	355
<b>Furtado, Leticia de Oliveira ... et al.</b> Esporotricose ocular: manifestações atípicas .....	1	59	<b>Koch, Camila Ribeiro ... et al.</b> Retrospective study to assess the impact of ranibizumab 0,5mg in the visual acuity of patients with macular diseases in a real life context.....	1	07
<b>Gameiro, Gustavo Rosa ... et al.</b> Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia .....	5	315	<b>Koller, Karine ... et al.</b> Aspectos clínicos e tratamento de pacientes com tuberculose ocular presumida em centro de referência de São Paulo, Brasil. Estudo retrospectivo .....	6	384
<b>Garcia, Isabel ... et al.</b> Correção de estrabismo incomitante por cirurgia de recuo-resecção combinadas do mesmo músculo reto.....	1	56	<b>Léda, Rayssa Medeiros ... et al.</b> Giant frontal lipoma mimicking frontal mucocele .....	3	199
<b>Germano, Caroline Schiave ... et al.</b> Estudo das causas de cegueira e baixa de visão em uma escola para deficientes visuais na cidade de Bauru .....	3	183	<b>Leite Junior, Diniz Pereira ... et al.</b> Lentes de contato provocando conjuntivite por Ralstonia Pickettii .....	1	49
<b>Germano, Flavio Augusto Schiave ... et al.</b> Estudo das causas de cegueira e baixa de visão em uma escola para deficientes visuais na cidade de Bauru .....	3	183	<b>Leite, Cibele Peixoto ... et al.</b> Treatment of lateral rectus paralysis by transposition of superior rectus to lateral rectus .....	3	159
<b>Germano, Jorge Estéfano ... et al.</b> Estudo das causas de cegueira e baixa de visão em uma escola para deficientes visuais na cidade de Bauru.....	3	183	<b>Lemes, Macleise Andres ... et al.</b> Dry eye in systemic lupus erythematosus patients.....	5	293
<b>Germano, Renato Antunes Schiave ... et al.</b> Estudo das causas de cegueira e baixa de visão em uma escola para deficientes visuais na cidade de Bauru .....	3	183	<b>Lessa Filho, Luciano Schwartz ... et al.</b> Treatment of Blowout fracture with video-assisted surgery .....	3	188
<b>Ghirelli, Wagner ... et al.</b> Endophthalmitis after cataract surgery: results from seven years of epidemiological surveillance.....	2	86	<b>Libório, João Lucas de Oliveira Pegurin ... et al.</b> Correlação entre parâmetros cardiovasculares e alterações glaucomatosas do nervo óptico em portadores de insuficiência cardíaca congestiva .....	2	122
<b>Goginski, Julia ... et al.</b> Dry eye in systemic lupus erythematosus patients.....	5	293	<b>Lima, Luiz Cláudio Santos de Souza ... et al.</b> Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói – RJ.....	6	380
<b>Gomes, Carlos Eduardo de Mello ... et al.</b> Avaliação econômica do glaucoma primário de ângulo aberto .....	4	233	<b>Lindoso, Ana Angélica Bulcão Portela ... et al.</b> Aspectos clínicos e tratamento de pacientes com tuberculose ocular presumida em centro de referência de São Paulo, Brasil. Estudo retrospectivo .....	6	384
<b>Gomes, Lucy Oliveira ... et al.</b> Catarata e a expressão cromática na obra de Monet .....	5	304	<b>Lindoso, José Angelo Lauletta ... et al.</b> Aspectos clínicos e tratamento de pacientes com tuberculose ocular presumida em centro de referência de São Paulo, Brasil. Estudo retrospectivo .....	6	384
<b>Gomes, Miguel ... et al.</b> Desmascarando o queratocone: efeito do epitélio corneano no queratocone .....	1	22	<b>Loiola, Diogo Souza ... et al.</b> Causes of death and discard of donated corneal tissues: Federal District eye bank analysis 2014 -2017.....	4	227
<b>Gomes, Miguel ... et al.</b> The challenging approach to a combined neurotrophic and exposure corneal ulcer.....	3	192	<b>Longo, Sabrina ... et al.</b> Dry eye in systemic lupus erythematosus patients.....	5	293
<b>Gomes, Thais Mota ... et al.</b> Epidemiological profile and visual outcome of ocular trauma in a referral center in northeastern Brazil.....	5	310	<b>Lopes, Bernardo ... et al.</b> Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade .....	2	81
<b>Gomez, Fernando ... et al.</b> Do not allow protocols to obliterate your art of treating .....	6	350	<b>Lopes, Ícaro Silva ... et al.</b> Transient retinal artery occlusion after phacoemulsification under local anesthetic block .....	4	264
<b>Gonçalves, Lucas Augusto Prestes ... et al.</b> Dry eye in systemic lupus erythematosus patients .....	5	293	<b>Lucas, Micheline Borges ... et al.</b> Causes of death and discard of donated corneal tissues: Federal District eye bank analysis 2014 -2017.....	4	227
<b>Gonzales, João Francisco de Oliveira ... et al.</b> Visual loss as first clinical manifestation of X-linked adrenoleukodystrophy.....	6	403	<b>Lucena, Ana Regina Vieira Peixoto e ... et al.</b> Treatment of refractory amblyopia with levodopa associated with full-time occlusion in the dominant eye.....	6	389
<b>Granhem, Hicaro Donato ... et al.</b> Metodologia de ensino de anatomia do globo ocular .....	4	239	<b>Lucena, Beatriz Moura de ... et al.</b> Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói – RJ .....	6	380
<b>Gravina, Daniela Marcelo ... et al.</b> Custos não médicos diretos e indiretos relacionados ao glaucoma primário de ângulo aberto no Brasil.....	3	166	<b>Luz, Reginaldo Adalberto ... et al.</b> Endophthalmitis after cataract surgery: results from seven years of epidemiological surveillance .....	2	86
<b>Gravina, Daniela Marcelo ... et al.</b> Avaliação econômica do glaucoma primário de ângulo aberto .....	4	233	<b>Luz, Reginaldo Adalberto ... et al.</b> Blearfite: epidemiologia, etiologia, apresentações clínicas, tratamento e evolução de nossos pacientes .....	5	300
<b>Guaresch, Bianca Luiza Valduga ... et al.</b> Blearfite: epidemiologia, etiologia, apresentações clínicas, tratamento e evolução de nossos pacientes .....	5	300	<b>Luzo, Ângela Cristina Malheiros ... et al.</b> Monitorização de células-tronco mesenquimais injetadas via retrobulbar próximas ao nervo óptico lesados de coelhos.....	6	355
<b>Guedes, Ricardo Augusto Paletta ... et al.</b> Custos não médicos diretos e indiretos relacionados ao glaucoma primário de ângulo aberto no Brasil .....	3	166	<b>Machado, Larissa de Amorim ... et al.</b> Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói – RJ.....	6	380
<b>Guedes, Ricardo Augusto Paletta ... et al.</b> Cirurgias micro-invasivas do glaucoma. Vale a pena? .....	4	217			
<b>Guedes, Ricardo Augusto Paletta ... et al.</b> Avaliação econômica do glaucoma primário de ângulo aberto .....	4	233			
<b>Guedes, Vanessa Maria Paletta ... et al.</b> Custos não médicos diretos e indiretos relacionados ao glaucoma primário de ângulo aberto no Brasil.....	3	166			
<b>Guedes, Vanessa Maria Paletta ... et al.</b> Avaliação econômica do glaucoma primário de ângulo aberto .....	4	233			

ED.	PÁG	ED.	PÁG
		<b>Morato, Rodrigo Macioca ... et al. Epidemiologia da conjuntivite no departamento de emergência de um hospital de referência em Goiânia</b> .....3	175
		<b>Moreira, Filipe Garcia ... et al. Estudo da dor no período pós-operatório de cirurgia de catarata: utilização de dipirona no intraoperatório</b> .....2	98
		<b>Morizot, Eduardo ... et al. Do not allow protocols to obliterate your art of treating</b> .....6	350
		<b>Motta, César ... et al. Lente Macular Scharioth</b> .....5	342
		<b>Motta, Mario Martins dos Santos... et al. Lente Macular Scharioth</b> .....5	342
		<b>Muccioli, Cristina ... et al. Aspectos clínicos e tratamento de pacientes com tuberculose ocular presumida em centro de referência de São Paulo, Brasil. Estudo retrospectivo</b> .....6	384
		<b>Muccioli, Cristina ... et al. Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know?</b> .....6	413
		<b>Nakahima, Fabiana ... et al. Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética</b> .....2	399
		<b>Nascimento, Franklin Coelho ... et al. Metodologia de ensino de anatomia do globo ocular</b> .....4	239
		<b>Nascimento, Maria Antonieta da Anunciação Ginguerra ... et al. O uso de enxerto e retalho de periósteo em Oftalmologia</b> .....2	144
		<b>Nassarala Junior, João Jorge ... et al. Epidemiologia da conjuntivite no departamento de emergência de um hospital de referência em Goiânia</b> .....3	175
		<b>Nassaralla Neto, João Jorge ... et al. Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia</b> .....5	315
		<b>Násser, Luciano Sólita ... et al. Façoanafilaxia por cristalino mergulhado na Síndrome de Marfan</b> .....6	370
		<b>Neiva, Luísa ... et al. Aplicação do modelo WINROP no rastreamento de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses</b> .....1	30
		<b>Neppel, Aline ... et al. Dry eye in systemic lupus erythematosus patients</b> .....5	293
		<b>Nespolo, Daniele Foussalussa ... et al. Síndrome de Pierre Robin associada à Síndrome de Duane familiar do tipo III</b> .....1	46
		<b>Neves, Luis Miguel... et al. Desmascarando o queratocone: efeito do epitélio corneano no queratocone</b> .....1	22
		<b>Neves, Miguel Mesquita ... et al. The challenging approach to a combined neurotrophic and exposure corneal ulcer</b> .....3	192
		<b>Neves, Miguel Mesquita ... et al. Estudo epidemiológico das queratites infecciosas internadas num centro hospitalar terciário - revisão de 5 anos</b> .....6	370
		<b>Nishihara, Renato ... et al. Retinopatia da prematuridade: análise de uma tentativa de redução de danos</b> .....2	117
		<b>Nogueira, Pedro Thalles Bernardo de Carvalho ... et al. Treatment of Blowout fracture with video-assisted surgery</b> .....3	188
		<b>Okamoto, Cristina Terumi ... et al. Retinopatia da prematuridade: análise de uma tentativa de redução de danos</b> .....2	117
		<b>Oldenburg Neto, Carlos ... et al. Retinopatia da prematuridade: análise de uma tentativa de redução de danos</b> .....2	117
		<b>Oliveira, Antônio Wilson Soares de ... et al. Profile and variability of intraocular pressure after the EX-PRESS device implant</b> .....6	364
		<b>Oliveira, Lauro Augusto de ... et al. Doença do Enxerto-versus-hospedeiro ocular: Revisão</b> .....1	65
		<b>Oliveira, Luis ... et al. Desmascarando o queratocone: efeito do epitélio corneano no queratocone</b> .....1	22
		<b>Oliveira, Luís ... et al. Estudo epidemiológico das queratites infecciosas internadas num centro hospitalar terciário - revisão de 5 anos</b> .....6	370
		<b>Oliveira, Maria Liz Cunha de ... et al. Catarata e a expressão cromática na obra de Monet</b> .....5	304
		<b>Oliveira, Rodrigo Santos Custodio ... et al. Avaliação e triagem da acuidade visual em escolares da primeira infância</b> .....2	112
		<b>Oréfice, Fernando ... et al. Potencial do teste IGRA (Interferon Gama Release Assay) para o diagnóstico de tuberculose ocular. Revisão e análise comparativa com o teste tuberculínico cutâneo (PPD)</b> .....3	202
		<b>Orlandin, Luiz Fernando ... et al. Tratamento da aniseiconia induzida na correção óptica de anisometropia em escolares do ensino fundamental</b> .....4	255
		<b>Orro, Vitória Oshiro ... et al. Cicatrização: uso de matriz de colágeno</b> .....4	274
		<b>Padoveze, Maria Clara ... et al. Endophthalmitis after cataract surgery: results from seven years of epidemiological surveillance</b> .....2	86
		<b>Paiz, Martin Arturo Zimmermann ... et al. Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases</b> .....1	11
		<b>Paletta, Laura Assis de Castro ... et al. Custos não médicos diretos e indiretos relacionados ao glaucoma primário de ângulo aberto no Brasil</b> .....3	166
		<b>Parreira, Ricardo ... et al. Aplicação do modelo WINROP no rastreamento de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses</b> .....1	30
		<b>Machado, Roberto Augusto Fernandes ... et al. Síndrome de Wolfram – Diagnóstico clínico de condição rara multissistêmica</b> .....6	409
		<b>Magalhães, Ingrid Haubert ... et al. Pediatric traumatic cataract review: origin of the trauma</b> .....2	103
		<b>Magurno, Mauricio Gabriel ... et al. Acute bilateral Irvine-Gass Syndrome following uneventful cataract surgery in a patient without systemic risk factors</b> .....5	334
		<b>Maia, Elizabeth Maria ... et al. Ethical aspects in the use of electronic medical records: analyzing who matters the most</b> .....6	375
		<b>Maia, Mauricio ... et al. Ethical aspects in the use of electronic medical records: analyzing who matters the most</b> .....6	375
		<b>Maia, Sofia ... et al. Aplicação do modelo WINROP no rastreamento de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses</b> .....1	30
		<b>Malheiro, Luísa ... et al. Aplicação do modelo WINROP no rastreamento de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses</b> .....1	30
		<b>Mansour Hassan Ahmed... et al. Comparative study between intravitreal ranibizumab and triamcinolone treatment of diabetic macular edema as regard to optical coherence tomography changes and visual acuity</b> .....4	219
		<b>Mantovani, Charles Maroly Lessa ... et al. Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases</b> .....1	11
		<b>Marquez, Roseane Lucena ... et al. Análise da eficácia do crosslinking transepitelial em pacientes portadores de ceratocone</b> .....5	287
		<b>Matayoshi, Suzana ... et al. O uso de enxerto e retalho de periósteo em Oftalmologia</b> .....2	144
		<b>Matos, Alexis Galeno ... et al. A influência do óxido nítrico na fisiopatologia da neuropatia glaucomatosa</b> .....1	70
		<b>Matsuhara, Mylene Leal ... et al. Avaliação da acuidade visual em escolares do ensino fundamental</b> .....1	37
		<b>Matsuhara, Mylene Leal ... et al. Orthokeratology on patient with ectatic córnea</b> .....5	327
		<b>Mazzeo, Thiago José Muniz Machado ... et al. Lente Macular Scharioth</b> .....5	342
		<b>Mazzeo, Thiago José Muniz Machado ... et al. Ethical aspects in the use of electronic medical records: analyzing who matters the most</b> .....6	375
		<b>Medeiros, Felipe ... et al. Esclerite posterior</b> .....2	137
		<b>Medeiros, Felipe Beltrão ... et al. Results of Scharioth macular lens implant in patients with age-related macular degeneration</b> .....2	127
		<b>Medeiros, Felipe Beltrão de ... et al. Estudo comparativo entre as medidas da pressão ocular dos tonômetros de rebote, pneumático e de Goldmann</b> .....3	162
		<b>Medeiros, Hilton Arcoverde Gonçalves de ... et al. Results of Scharioth macular lens implant in patients with age-related macular degeneration</b> .....2	127
		<b>Medeiros, Hilton Arcoverde Gonçalves de ... et al. Estudo comparativo entre as medidas da pressão ocular dos tonômetros de rebote, pneumático e de Goldmann</b> .....3	162
		<b>Medeiros, João Eugênio Gonçalves de ... et al. Esclerite posterior</b> .....2	137
		<b>Melo, Gustavo Barreto ... et al. Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know?</b> .....6	413
		<b>Mendes, Igor Barbosa ... et al. Retrospective study to assess the impact of ranibizumab 0.5mg in the visual acuity of patients with macular diseases in a real life context</b> .....1	07
		<b>Menéres, Pedro ... et al. Aplicação do modelo WINROP no rastreamento de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses</b> .....1	30
		<b>Miranda, Vasco ... et al. Aplicação do modelo WINROP no rastreamento de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses</b> .....1	30
		<b>Miura, Heloisa ... et al. Avaliação da acuidade visual em escolares do ensino fundamental</b> .....1	37
		<b>Monte, Rosana Caldeira ... et al. Glaucoma de ângulo fechado devido a síndrome de íris em platô</b> .....5	330
		<b>Montenegro, Afra de Abreu e Lima ... et al. Entrópio palpebral severo pós cirurgia de correção de ptose</b> .....2	141
		<b>Moraes Junior, Haroldo Vieira de ... et al. Descolamento seroso de coróide como manifestação tardia da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada</b> .....1	52
		<b>Moraes Junior, Haroldo Vieira de ... et al. Esporotricose ocular: manifestações atípicas</b> .....1	59
		<b>Moraes Junior, Haroldo Vieira de ... et al. Síndrome de Blau: infiltrados subepiteliais como manifestações oftalmológicas incomuns</b> .....1	62
		<b>Moraes, Henrique ... et al. Síndrome de Blau: infiltrados subepiteliais como manifestações oftalmológicas incomuns</b> .....1	62
		<b>Morais, Fábio Barreto ... et al. Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know?</b> .....6	413

	ED.	PÁG		ED.	PÁG
<b>Paula, Cristiane Coimbra de ... et al. Lentes de contato provocando conjuntivite por Ralstonia Pickettii.....</b>	1	49	<b>Ricci, Lucas Holderegger ... et al. Aspectos clínicos e tratamento de pacientes com tuberculose ocular presumida em centro de referência de São Paulo, Brasil. Estudo retrospectivo .....</b>	6	384
<b>Pereira, Ana Cláudia Alves ... et al. Cicatrização: uso de matriz de colágeno .....</b>	4	274	<b>Rivas, Ana Marissa Ordoñez ... et al. Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases.....</b>	1	11
<b>Pereira, Carlos Fernando Adani ... et al. Triagem de acuidade visual reduzida em uma unidade de Atenção Primária à Saúde .....</b>	4	250	<b>Rodrigues, Aline Maria Horta ... et al. Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói – RJ.....</b>	6	380
<b>Pereira, Clarissa dos Reis ... et al. Autofluorescência em um caso de distrofia macular anular concêntrica benigna.....</b>	4	260	<b>Rodrigues, Bárbara Emily Matos ... et al. Retrospective study to assess the impact of ranibizumab 0.5mg in the visual acuity of patients with macular diseases in a real life contexto .....</b>	1	07
<b>Pereira, Maurício B. ... et al. Autofluorescência em um caso de distrofia macular anular concêntrica benigna.....</b>	4	260	<b>Rodrigues, Francisco Wellington ... et al. Profile and variability of intraocular pressure after the EX-PRESS device implant .....</b>	6	364
<b>Pessoa, Monaliza dos Santos ... et al. Influência dos sintomas visuais no desempenho escolar de adolescentes.....</b>	4	246	<b>Rodrigues, Tiago ... et al. Considerações sobre o glaucoma facomórfico. Diagnóstico e tratamento .....</b>	3	179
<b>Pinho, Viviane ... et al. A influência do óxido nítrico na fisiopatologia da neuropatia glaucomatosa.....</b>	1	70	<b>Rosa, Rafael Fabiano Machado ... et al. Visual loss as first clinical manifestation of X-linked adrenoleukodystrophy.....</b>	6	403
<b>Pinto, Luciano Moreira ... et al. Epidemiological profile and visual outcome of ocular trauma in a referral center in northeastern Brazil .....</b>	5	310	<b>Rosa, Rosana Cardoso Manique ... et al. Visual loss as first clinical manifestation of X-linked adrenoleukodystrophy.....</b>	6	403
<b>Porfírio-Neto, Francisco ... et al. Results of Scharioth macular lens implant in patients with age-related macular degeneration .....</b>	2	127	<b>Sabino, Larissa Rocha de Andrade ... et al. Entrópio palpebral severo pós cirurgia de correção de ptose .....</b>	2	141
<b>Portes, André Luís Freire ... et al. Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia .....</b>	5	315	<b>Salomão, Marcella ... et al. Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade .....</b>	2	81
<b>Portes, Arlindo Jose Freire ... et al. Ultrassonografia do nervo óptico no modo A para o diagnóstico do glaucoma .....</b>	1	15	<b>Salustiano, Luciana Ximenes ... et al. Análise da eficácia do crosslinking transeptal em pacientes portadores de ceratocone .....</b>	5	287
<b>Portes, Arlindo Jose Freire ... et al. Manifestações oftalmológicas dos pacientes idosos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.....</b>	2	91	<b>Sampaio, Thiatiane Lima ... et al. Causes of death and discard of donated corneal tissues: Federal District eye bank analysis 2014 -2017.....</b>	4	227
<b>Portes, Arlindo José Freire ... et al. Revista Brasileira de Oftalmologia: Acesso Aberto e Visibilidade .....</b>	1	05	<b>Santana, João Carlos Dominice ... et al. Síndrome de Blau: infiltrados subepiteliais como manifestações oftalmológicas incomuns .....</b>	1	62
<b>Portes, Arlindo José Freire ... et al. Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia .....</b>	5	315	<b>Santos Junior, Maxuel Nogueira dos ... et al. Síndrome de Tolosa-Hunt, uma oftalmoplegia dolorosa .....</b>	4	271
<b>Portes, Arlindo José Freire ... et al. Manifestações oculares na febre Chikungunya .....</b>	5	338	<b>Santos, Beatriz Iris dos ... et al. Síndrome de Wolfram – Diagnóstico clínico de condição rara multissistêmica .....</b>	6	409
<b>Porto, Laís Sousa ... et al. Correção de estrabismo incomitante por cirurgia de recuo-ressecção combinadas do mesmo músculo reto.....</b>	1	56	<b>Santos, Gian Francisco Rodrigues Cooper dos ... et al. Treatment of lateral rectus paralysis by transposition of superior rectus to lateral rectus.....</b>	3	159
<b>Prata Junior, João Antonio ... et al. Glaucoma de ângulo fechado devido a síndrome de íris em platô.....</b>	5	330	<b>Santos, Maria Vitória Tenório Novais dos ... et al. Treatment of Blowout fracture with video-assisted surgery .....</b>	3	188
<b>Primiano Junior, Helio Paulo ... et al. Tratamento da aniseiconia induzida na correção óptica de anisometropia em escolares do ensino fundamental.....</b>	4	255	<b>Santos, Myrna Serapiao Dos ... et al. Clinical profile and ophthalmologic manifestations of Herpes Zoster Ophthalmicus .....</b>	3	170
<b>Purim, Kátia Sheylla Malta ... et al. Avaliação e triagem da acuidade visual em escolares da primeira infância.....</b>	2	112	<b>Santos, Thiago Viana ... et al. Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia .....</b>	5	315
<b>Quadrado, Maria João ... et al. Considerações sobre o glaucoma facomórfico. Diagnóstico e tratamento .....</b>	3	179	<b>Santucci, Marisa Braga Potério ... et al. Monitorização de células-tronco mesenquimais injetadas via retrobulbar próximas ao nervo óptico lesados de coelhos.....</b>	6	355
<b>Queiroz, Renato Szttern ... et al. Manifestações oftalmológicas dos pacientes idosos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.....</b>	2	91	<b>Saraiva, Fábio Petersen ... et al. Estudo da dor no período pós-operatório de cirurgia de catarata: utilização de dipirona no intraoperatório .....</b>	2	98
<b>Ramos, Renata de Iracema Pulcheri ... et al. Laceração palpebral e canalicular neonatal em parto cesárea.....</b>	2	130	<b>Saraiva, Fábio Petersen ... et al. Laceração palpebral e canalicular neonatal em parto cesárea.....</b>	2	130
<b>Rebello, Paulo Bernardo ... et al. Esclerite posterior .....</b>	2	137	<b>Sarti, Maria José Marroquín ... et al. Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases.....</b>	1	11
<b>Rebello, Paulo Bernardo Ferreira ... et al. Results of Scharioth macular lens implant in patients with age-related macular degeneration .....</b>	2	127	<b>Sena Jr., Nelson ... et al. Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade .....</b>	2	81
<b>Rebello, Paulo Bernardo Ferreira ... et al. Estudo comparativo entre as medidas da pressão ocular dos tonômetros de rebote, pneumático e de Goldmann .....</b>	3	162	<b>Sena Junior, Nelson Batista ... et al. Lente Macular Scharioth .....</b>	5	342
<b>Resende, Débora Guimarães ... et al. Síndrome de Pierre Robin associada à Síndrome de Duane familiar do tipo III.....</b>	1	46	<b>Sequeira, Bianca Jorge ... et al. Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética .....</b>	2	107
<b>Ribeiro, Breno Barreto ... et al. Facoanafilaxia por cristalino mergulhado na Síndrome de Marfan.....</b>	6	399	<b>Shalaby, Dina Abd El Hamid Mahmoud ... et al. Comparative study between intravitreal ranibizumab and triamcinolone treatment of diabetic macular edema as regard to optical coherence tomography changes and visual acuity .....</b>	4	219
<b>Ribeiro, Eurica ... et al. Os efeitos a longo prazo do uso de concentrado de plaquetas em olho seco diabético: uma série de casos .....</b>	1	42	<b>Silva Neto, João de Sá da ... et al. Treatment of Blowout fracture with video-assisted surgery .....</b>	3	188
<b>Ribeiro, Flávia Beatriz de Andrade Oliveira ... et al. Evaluation of the color vision acuity pattern of undergraduates of health courses in a Brazilian university .....</b>	4	242	<b>Silva, Ana Marta, Nisa ... et al. Estudo epidemiológico das queratites infecciosas internadas num centro hospitalar terciário - revisão de 5 anos.....</b>	6	370
<b>Ribeiro, Leila Braga ... et al. Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética .....</b>	2	107	<b>Silva, Bianca Hayashi Borges da ... et al. Cicatrização: uso de matriz de colágeno.....</b>	4	274
<b>Ribeiro, Luiz Eduardo ... et al. Os efeitos a longo prazo do uso de concentrado de plaquetas em olho seco diabético: uma série de casos .....</b>	1	42	<b>Silva, Camilla de Magalhães Nardelli ... et al. Epidemiologia da conjuntivite no departamento de emergência de um hospital de referência em Goiânia.....</b>	3	175
<b>Ribeiro, Mariana Zaira Moraes Lima ... et al. Treatment of refractory amblyopia with levodopa associated with full-time occlusion in the dominant eye.....</b>	6	389	<b>Silva, Flávia Sotolani ... et al. Endophthalmitis after cataract surgery: results from seven years of epidemiological surveillance .....</b>	2	86
<b>Ribeiro, Marina Moura Rezende ... et al. Os efeitos a longo prazo do uso de concentrado de plaquetas em olho seco diabético: uma série de casos.....</b>	1	42	<b>Silva, Gabriel Felipe Lyra ... et al. Metodologia de ensino de anatomia do globo ocular .....</b>	4	239
<b>Ribeiro, Pedro Henrique Oliveira... et al. Evaluation of the color vision acuity pattern of undergraduates of health courses in a Brazilian university.....</b>	4	242	<b>Silva, Jerrar Janedson Xavier ... et al. Entrópio palpebral severo pós cirurgia de correção de ptose.....</b>	2	141
<b>Ribeiro, Thiago Borsoi ... et al. Monitorização de células-tronco mesenquimais injetadas via retrobulbar próximas ao nervo óptico lesados de coelhos.....</b>	6	355			

	ED.	PÁG		ED.	PÁG
<b>Silva, Larissa Braga da ... et al. Síndrome de Wolfram – Diagnóstico clínico de condição rara multissistêmica</b> .....	6	409	<b>Tavares, Pedro Monnerat ... et al. Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói – RJ</b> .....	6	380
<b>Silva, Lucas Motta Gadelha ... et al. Influência dos sintomas visuais no desempenho escolar de adolescentes</b> .....	4	246	<b>Teixeira, Jorge Antônio Meireles ... et al. Treatment of lateral rectus paralysis by transposition of superior rectus to lateral rectus</b> .....	3	159
<b>Silva, Rafael de Azevedo ... et al. Metodologia de ensino de anatomia do globo ocular</b> .....	4	239	<b>Ticianeli, José Geraldo ... et al. Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética</b> .....	2	107
<b>Silva, Rafael Fernandes Lopes ... et al. Estudo da dor no período pós-operatório de cirurgia de catarata: utilização de dipirona no intraoperatório</b> .....	2	98	<b>Timbó, Fabiano ... et al. Os efeitos a longo prazo do uso de concentrado de plaquetas em olho seco diabético: uma série de casos</b> .....	1	42
<b>Silva, Renata Siqueira da ... et al. Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade</b> .....	2	81	<b>Travassos, Simone Benvindo ... et al. Treatment of refractory amblyopia with levodopa associated with full-time occlusion in the dominant eye</b> .....	6	389
<b>Silva, Rodrigo Egidio da ... et al. Profile and variability of intraocular pressure after the EX-PRESS device implant</b> .....	6	364	<b>Trevizan, Eduardo ... et al. Uso de retinógrafo portátil como ferramenta no rastreamento de retinopatia diabética</b> .....	5	321
<b>Silva, Thiago George Cabral ... et al. Laceração palpebral e canalicular neonatal em parto cesáreo</b> .....	2	130	<b>Troncoso, Leandro Lopes ... et al. Transient retinal artery occlusion after phacoemulsification under local anesthetic block</b> .....	4	264
<b>Silvano, Elisa ... et al. Síndrome de Blau: infiltrados subepiteliais como manifestações oftalmológicas incomuns</b> .....	1	62	<b>Ucak, Turgay ... et al. Effects of two different contact lenses on ocular physiological parameters and tear function tests</b> .....	6	394
<b>Simas, Isabella Cristina ... et al. Glaucoma de ângulo fechado devido a síndrome de íris em platô</b> .....	5	330	<b>Ugurlu, Adem ... et al. Effects of two different contact lenses on ocular physiological parameters and tear function tests</b> .....	6	394
<b>Siqueira, Felipe Rubens Camargo ... et al. Potencial do teste IGRA (Interferon Gama Release Assay) para o diagnóstico de tuberculose ocular. Revisão e análise comparativa com o teste tuberculínico cutâneo (PPD)</b> .....	3	202	<b>Uneda, Lucas de Azevedo Melo ... et al. Correlação entre parâmetros cardiovasculares e alterações glaucomatosas do nervo óptico em portadores de insuficiência cardíaca congestiva</b> .....	2	122
<b>Siva, Alex Eduardo ... et al. Síndrome de Tolosa-Hunt, uma oftalmoplegia dolorosa</b> .....	4	271	<b>Valbon, Bruno de Freitas ... et al. Estudo da dor no período pós-operatório de cirurgia de catarata: utilização de dipirona no intraoperatório</b> .....	2	98
<b>Skare, Thelma ... et al. Dry eye in systemic lupus erythematosus patients</b> .....	5	293	<b>Valbon, Bruno de Freitas ... et al. Correlação entre parâmetros cardiovasculares e alterações glaucomatosas do nervo óptico em portadores de insuficiência cardíaca congestiva</b> .....	2	122
<b>Solari, Helena Parente ... et al. Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói – RJ</b> .....	6	380	<b>Valentim, João Hélio do Nascimento Ribeiro ... et al. Transient retinal artery occlusion after phacoemulsification under local anesthetic block</b> .....	4	264
<b>Sousa, Cristina de Jesus ... et al. Catarata e a expressão cromática na obra de Monet</b> .....	5	304	<b>Vetorasso, Gabriella Hiss ... et al. Manifestações neurooftalmológicas associadas a doença de Lyme</b> .....	2	133
<b>Sousa, Luciene Barbosa de ... et al. Doença do Enxerto-versus-hospedeiro ocular: Revisão</b> .....	1	65	<b>Vianna, Mariella Saponara ... et al. Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases</b> .....	1	11
<b>Souza, Ana Gabriela Garcia de ... et al. Avaliação e triagem da acuidade visual em escolares da primeira infância</b> .....	2	112	<b>Victor, Thayssa Neiva da Fonseca ... et al. Causes of death and discard of donated corneal tissues: Federal District eye bank analysis 2014 -2017</b> .....	4	227
<b>Souza, Bruna Angelina Alves ... et al. Giant frontal lipoma mimicking frontal mucocele</b> .....	3	199	<b>Vilela, Lara Ribeiro ... et al. Profile and variability of intraocular pressure after the EX-PRESS device implant</b> .....	6	364
<b>Souza, Bruno Sá Antunes de ... et al. Transient retinal artery occlusion after phacoemulsification under local anesthetic block</b> .....	4	264	<b>Xavier, Carolina de Aquino ... et al. Descolamento seroso de coróide como manifestação tardia da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada</b> .....	1	52
<b>Souza, Guilherme Macedo ... et al. Correção de estrabismo incomitante por cirurgia de recuo-ressecção combinadas do mesmo músculo reto</b> .....	1	56	<b>Ximenes, Rodrigo Álvares Salum ... et al. Análise da eficácia do crosslinking transepitelial em pacientes portadores de ceratocone</b> .....	5	287
<b>Souza, Guilherme Macedo ... et al. Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia</b> .....	5	315	<b>Yilmaz, Hayati ... et al. Effects of two different contact lenses on ocular physiological parameters and tear function tests</b> .....	6	394
<b>Souza, Juliano Mendes de ... et al. Uso de retinógrafo portátil como ferramenta no rastreamento de retinopatia diabética</b> .....	5	321	<b>Zen, Paulo Ricardo Gazzola ... et al. Visual loss as first clinical manifestation of X-linked adrenoleukodystrophy</b> .....	6	403
<b>Takatsu, Marcus Vinicius ... et al. Tratamento da aniseiconia induzida na correção óptica de anisometropia em escolares do ensino fundamental</b> .....	4	255	<b>Zimmermann, Anita ... et al. Pediatric traumatic cataract review: origin of the trauma</b> .....	2	103
<b>Tanaka, Henrique Akio ... et al. Pediatric traumatic cataract review: origin of the trauma</b> .....	2	103	<b>Zimmermann, Isaque Toledo ... et al. Pediatric traumatic cataract review: origin of the trauma</b> .....	2	103
<b>Tasli, Nurdan Gamze ... et al. Effects of two different contact lenses on ocular physiological parameters and tear function tests</b> .....	6	394			

## Assunto

	ED.	PÁG		ED.	PÁG
<b>Catarata</b>			<b>Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade. Renato Ambrósio Jr., Bernardo Lopes, Joana Amaral, Fernando Faria Correia, Ana Laura Caiado Canedo, Marcella Salomão, Renata Siqueira da Silva, Nelson Sena Jr.</b> .....	2	81
Estudo da dor no período pós-operatório de cirurgia de catarata: utilização de dipirona no intraoperatório. Filipe Garcia Moreira, Rafael Fernandes Lopes Silva, Fábio Petersen Saraiva, Bruno de Freitas Valbon .....	2	98	<b>The challenging approach to a combined neurotrophic and exposure corneal ulcer. Miguel Mesquita Neves, Luis Oliveira, Ines Soares Carneiro, Miguel Gomes</b> .....	3	192
Pediatric traumatic cataract review: origin of the trauma. Anita Zimmermann, Ingrid Haubert Magalhães, Henrique Akio Tanaka, Isaque Toledo Zimmermann, Carlos Eduardo Leite Arieta .....	2	103	<b>Causes of death and discard of donated corneal tissues: Federal District eye bank analysis 2014 -2017. Diogo Souza Loiola, Sônia Nair Bão, Thayssa Neiva da Fonseca Victor, Micheline Borges Lucas, Maria Regina Catai Chalita, Thatiane Lima Sampaio</b> .....	4	227
Catarata e a expressão cromática na obra de Monet. Cristina de Jesus Sousa, Maria Liz Cunha de Oliveira, Lucy Oliveira Gomes .....	5	304	<b>Microscopia confocal no auxílio diagnóstico de Distrofia Corneana de Schnyder. Débora Biazim, Diego Casagrande, Paula Kataguirí</b> .....	4	268
Acute bilateral Irvine-Gass Syndrome following uneventful cataract surgery in a patient without systemic risk factors. Alejandro Rodolfo Allocco, Mauricio Gabriel Magurno .....	5	334	<b>Cicatrização: uso de matriz de colágeno. Ana Cláudia Alves Pereira, Kleber Cunha Clemente, Bianca Hayashi Borges da Silva, Vitória Oshiro Orro</b> .....	4	274
<b>Córnea</b>			<b>Análise da eficácia do crosslinking transepitelial em pacientes portadores de ceratocone. Roseane Lucena Marquez, Lara Marques Pimenta Bueno, Rodrigo Salustiano Corrêa e Silva, Rodrigo Álvares Salum Ximenes, Luciana Ximenes Salustiano</b> .....	5	287
Desmarcarando o queratocone: efeito do epitélio corneano no queratocone. João Coelho, Inês Casal, Luis Miguel Neves, Miguel Gomes, Luis Oliveira .....	1	22			
Síndrome de Blau: infiltrados subepiteliais como manifestações oftalmológicas incomuns. João Carlos Dominice Santana, Ana Luiza Biancardi, Haroldo Vieira de Moraes Junior, Elisa Silvano, Henrique Moraes .....	1	62			

	ED.	PÁG		ED.	PÁG
Dry eye in systemic lupus erythematosus patients. Julia Goginski, Lucas Augusto Prestes Gonçalves, Aline Neppel, Macleise Andres Lemes, Sabrina Longo, Fernanda Furlam, Thelma Skare.....	5	293	<b>Estrabismo</b>		
Estudo epidemiológico das queratites infecciosas internadas num centro hospitalar terciário - revisão de 5 anos. Ana Marta, Nisa Silva, Inês Carneiro, Miguel Mesquita Neves, Miguel Gomes, Luís Oliveira.....	6	370	Muscle transposition for the treatment of paralytic strabismus. Retrospective review of 23 cases. Lucas Vianna Figueirêdo, Charles Maroly Lessa Mantovani, Mariella Saponara Vianna, Bárbara Miorim Fonseca, Verónica Yaneth Burgos Elías, Maria José Marroquín Sarti, Martin Arturo Zimmermann Paiz, Ana Marissa Ordoñez Rivas, Nancy Carolina Quezada Del Cid.....	1	11
<b>Doença Externa</b>			Correção de estrabismo incomitante por cirurgia de recuo-ressecção combinadas do mesmo músculo reto. Laís Sousa Porto, Isabel Garcia, Guilherme Macedo Souza.....	1	56
Os efeitos a longo prazo do uso de concentrado de plaquetas em olho seco diabético: uma série de casos. Marina Moura Rezende Ribeiro, Fabiano Timbó, Luiz Eduardo Ribeiro, Eurica Ribeiro.....	1	42	Treatment of lateral rectus paralysis by transposition of superior rectus to lateral rectus. Cibele Peixoto Leite, Jorge Antônio Meireles Teixeira, Gian Francisco Rodrigues Cooper dos Santos.....	3	159
Esporotricose ocular: manifestações atípicas. Letícia de Oliveira Furtado, Ana Luiza Biancardi, Leonardo Medling de Souza Cravo, Raquel Perrota Pioli Anjo, Haroldo Vieira de Moraes Junior.....	1	59	<b>Ética</b>		
Doença do Enxerto-versus-hospedeiro ocular: Revisão. Tulio Batista Abud, Antonio Di Zazzo, Lauro Augusto de Oliveira, Luciene Barbosa de Sousa.....	1	65	Ethical aspects in the use of electronic medical records: analyzing who matters the most. Gabriela Maia Chade, Elizabeth Maria Maia, Thiago José Muniz Machado Mazzeo, Natasha Ferreira Santos da Cruz, Mauricio Maia.....	6	375
Blefarite: epidemiologia, etiologia, apresentações clínicas, tratamento e evolução de nossos pacientes. Maurílio Roriz Dias, Bianca Luiza Valduga Guaresch, Clainijane Ramalho Borges, Débora Fernandes Biazim, Diego Casagrande, Reginaldo Adalberto Luz.....	5	300	<b>Genética</b>		
<b>Ensino</b>			Visual loss as first clinical manifestation of X-linked adrenoleukodystrophy. Maria Angélica Tosi Ferreira, João Francisco de Oliveira Gonzales, Elisa Pacheco Estima Correia, Rosana Cardoso Manique Rosa, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Rafael Fabiano Machado Rosa.....	6	403
Oftalmologia 4.0. Newton Kara-Junior.....	3	157	<b>Glaucoma</b>		
Metodologia de ensino de anatomia do globo ocular. Ana Paula Amador Pinheiro Cardoso, Hicaro Donato Granhen, Gabriel Felipe Lyra Silva, Rafael de Azevedo Silva, Franklin Coelho Nascimento.....	4	239	Ultrassonografia do nervo óptico no modo A para o diagnóstico do glaucoma. Arlindo Jose Freire Portes.....	1	15
The role of scientific journals in advancing continuing professional development. Helena Prior Filipe.....	5	285	Eficácia do travoprost 0,004% na redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma. Juliana Almodin, Flavia Almodin, Lincoln Dall'Oglio, Isabella Dantas.....	1	27
Perfil Multicêntrico do Acadêmico de Medicina e suas Perspectivas sobre o Ensino da Oftalmologia. Mariama de Almeida Ferreira, Gustavo Rosa Gameiro, Frederico de Miranda Cordeiro, Thiago Viana Santos, Ana Aurea Vilas Boas Pombo Hilarião, Guilherme Macedo Souza, João Jorge Nassaralla Neto, Pedro Carlos Carricondo, Arlindo José Freire Portes, André Luís Freire Portes.....	5	315	A influência do óxido nítrico na fisiopatologia da neuropatia glaucomatosa. Alexis Galeno Matos, Viviane Pinho Gurgel, Ana Lindaura Callou.....	1	70
Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know?. Fábio Barreto Morais, Tiago Eugênio Faria e Arantes, Gustavo Barreto Melo, Cristina Muccioli.....	6	413	Correlação entre parâmetros cardiovasculares e alterações glaucomatosas do nervo óptico em portadores de insuficiência cardíaca congestiva. João Lucas de Oliveira Pegurim Libório, José Paulo Pinotti Ferreira Junior, Lucas de Azevedo Melo Uneda, Guilherme Baptista Rosalem Fraga, Eduardo Modenesi Felício, Bruno de Freitas Valbon.....	2	122
<b>Epidemiologia</b>			Estudo comparativo entre as medidas da pressão ocular dos tonômetros de rebote, pneumático e de Goldmann. Hilkias Adachi Araujo, João Pedro Vedovelli de Araujo, Felipe Beltrão de Medeiros, Paulo Bernardo Ferreira Rebelo, Hilton Arcoverde Gonçalves de Medeiros.....	3	162
Avaliação da acuidade visual em escolares do ensino fundamental. Thiago Oliveira Freitas Becker, Denise da Costa Boamorte Cortela, Heloisa Miura, Mylene Leal Matsuhara.....	1	37	Custos não médicos diretos e indiretos relacionados ao glaucoma primário de ângulo aberto no Brasil. Sirley Maria de Freitas, Ricardo Augusto Paletta Guedes, Vanessa Maria Paletta Guedes, Laura Assis de Castro Paletta, Daniela Marcelo Gravina, Alfredo Chauobah.....	3	166
Manifestações oftalmológicas dos pacientes idosos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Annamaria Ciminelli Barbosa, Renato Sztern Queiroz, Giovanni Nicola Colombini, Arlindo Jose Freire Portes, Walter Araujo Eyer-Silva.....	2	91	Considerações sobre o glaucoma facomórfico. Diagnóstico e tratamento. João Alberto Holanda de Freitas, Elias Donato, Mariela Grossi Donato, Marina Alves de Campos Cordeiro, Tiago Rodrigues, Maria João Quadrado.....	3	179
Avaliação e triagem da acuidade visual em escolares da primeira infância. Ana Gabriela Garcia de Souza, Beatriz Benetti, Catharina Iagla Borsuk Ferreira, Daniel Fix, Rodrigo Santos Custodio Oliveira, Kátia Sheylla Malta Purim.....	2	112	Cirurgias micro-invasivas do glaucoma. Vale a pena?. Ricardo Augusto Paletta Guedes.....	4	217
Epidemiologia da conjuntivite no departamento de emergência de um hospital de referência em Goiânia. Anna Vitória Porfírio Ramos Caiado, Rodrigo Macioca Morato, Camilla de Magalhães Nardelli Silva, João Jorge Nassaralla Junior.....	3	175	Avaliação econômica do glaucoma primário de ângulo aberto. Sirley Maria de Freitas, Ricardo Augusto Paletta Guedes, Daniela Marcelo Gravina, Vanessa Maria Paletta Guedes, Alfredo Chauobah, Carlos Eduardo de Mello Gomes.....	4	233
Estudo das causas de cegueira e baixa de visão em uma escola para deficientes visuais na cidade de Bauru. Flavio Augusto Schiave Germano, Caroline Schiave Germano, Renato Antunes Schiave Germano, Jorge Estéfano Germano.....	3	183	Glaucoma de ângulo fechado devido a síndrome de íris em platô. Kássia Lima Carneiro, Isabella Cristina Simas Aguiar, Rosana Caldeira Monte, Ellen Chrystine Xavier de Almeida, João Antonio Prata Junior.....	5	330
Evaluation of the color vision acuity pattern of undergraduates of health courses in a Brazilian university. Pedro Henrique Oliveira Oliveira Ribeiro, Geraldo José Medeiros Fernandes, Flávia Beatriz de Andrade Oliveira Ribeiro.....	4	242	Profile and variability of intraocular pressure after the EX-PRESS device implant. Rodrigo Egidio da Silva, Juliana de Lima Jácomo, Lara Ribeiro Vilela, Antônio Wilson Soares de Oliveira, Francisco Wellington Rodrigues.....	6	364
Influência dos sintomas visuais no desempenho escolar de adolescentes. Camila Pantoja Azevedo, Lucas Emanuel dos Santos Bordallo, Lucas Motta Gadelha Silva, Monaliza dos Santos Pessoa.....	4	246	<b>Lente de Contato</b>		
Triagem de acuidade visual reduzida em uma unidade de Atenção Primária à Saúde. Carlos Fernando Adani Pereira, Roberta Costa, Luiz Antonio Del Ciampo, Ivan Ferraz.....	4	250	Orthokeratology on patient with ectatic córnea. Brunno Dantas, Mylene Leal Matsuhara, Leonardo Simões Duarte.....	5	327
Perfil epidemiológico dos atendimentos em um serviço público de urgência oftalmológica. Gabriel Mota Campos, Isabela Vilela Brum, Igor Vilela Brum.....	5	297	Effects of two different contact lenses on ocular physiological parameters and tear function tests. Adem Ugurlu, Turgay Ucak, Yucel Karakurt, Nurdan Gamze Tasli, Erel Icel, Hayati Yilmaz.....	6	394
Prevalência de fatores predisponentes de baixa visual em uma população de jovens do Colégio Universitário Geraldo Reis em Niterói - RJ. Beatriz Moura de Lucena, Larissa de Amorim Machado, Pedro Mateus da Silva Barreto, Pedro Monnerat Tavares, Aline Maria Horta Rodrigues, Helena Parente Solari, Eduardo de França Damasceno, Luiz Cláudio Santos de Souza Lima.....	6	380	Lentes de contato provocando conjuntivite por Ralstonia Pichettii. Cristiane Coimbra de Paula, Walkiria Shimoya Bittencourt, Diniz Pereira Leite Junior.....	1	49
			<b>Neuro-Oftalmologia</b>		
			Manifestações neurooftalmológicas associadas a doença de Lyme. Nathalie Daher, Thiago Martins Bachiega, Gabriella Hiss Vetorasso, Thaissa Faloppa Duarte, Rafael Verardino Capalho.....	2	133
			Monitorização de células-tronco mesenquimais injetadas via retrobulbar próximas ao nervo óptico lesados de coelhos. Marisa Braga Potério Santucci, Paulo Kharmandayan, Thiago Borsoi Ribeiro, Keila Miriam Monteiro de Carvalho, Ângela Cristina Malheiros Luzo.....	6	355

ED.	PÁG	ED.	PÁG
<b>Oculoplástica</b>			
Entrópio palpebral severo pós cirurgia de correção de ptose. Larissa Rocha de Andrade Sabino, Afra de Abreu e Lima Montenegro, Bruna Dantas Aires Guimarães, Ana Beatriz Xavier Landim de Farias, Jerrar Janedson Xavier Silva .....	2	141	
O uso de enxerto e retalho de periósteo em Oftalmologia. Felipe Baccega, Suzana Matayoshi, Maria Antonieta da Anunciação Ginguerra Nascimento .....	2	144	
Giant frontal lipoma mimicking frontal mucocele. Rayssa Medeiros Léda, Mirna de Melo Dias, Bruna Angelina Alves Souza, Eduardo Damous Feijó .....	3	199	
<b>Oftalmopediatria</b>			
Treatment of refractory amblyopia with levodopa associated with full-time occlusion in the dominant eye. Mariana Zaira Moraes Lima Ribeiro, Ana Regina Vieira Peixoto e Lucena, Barbara de Araujo Lima Dutra, Joao Crispim, Simone Benvindo Travassos.....	6	389	
<b>Oncologia</b>			
Ciliary body malignant melanoma: A dilemma on staging . Banu Alcioglu, Umit Aykan .....	6	406	
<b>Órbita</b>			
Síndrome de Tolosa-Hunt, uma oftalmoplegia dolorosa. Maxuel Nogueira dos Santos Junior, Alex Eduardo Siva, Renata Cristina Franzon Bonatti.....	4	271	
<b>RBO</b>			
Revista Brasileira de Oftalmologia: Acesso Aberto e Visibilidade. Arlindo José Freire Portes.....	1	05	
<b>Refração</b>			
Tratamento da aniseiconia induzida na correção óptica de anisometropia em escolares do ensino fundamental. Helio Paulo Primiano Junior, Luiz Fernando Orlandin, Marcus Vinicius Takatsu, Milton Ruiz Alves, Milton Ruiz Rodrigues Alves.....	4	255	
<b>Retina</b>			
Retrospective study to assess the impact of ranibizumab 0.5mg in the visual acuity of patients with macular diseases in a real life context. Bárbara Emily Matos Rodrigues, André Barbosa Castelo Branco, Igor Barbosa Mendes, Camila Ribeiro Koch, Bruno Andrade Amaral, Lindemberg Assunção Costa.....	1	07	
Aplicação do modelo WINROP no rastreio de Retinopatia de Prematuridade (ROP) numa amostra de prematuros portugueses. Luísa Malheiro, Inês Falcão, Luísa Neiva, Alexandra Almeida, Sofia Maia, Vasco Miranda, Ricardo Parreira, Pedro Menéres .....	1	30	
Descolamento seroso de coróide como manifestação tardia da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Nabila Terra Demachki, Carolina de Aquino Xavier, Leonardo Medlig de Sousa Cravo, Ana Luíza Biancardi, Haroldo Vieira de Moraes Junior.....	1	52	
Endophthalmitis after cataract surgery: results from seven years of epidemiological surveillance. Reginaldo Adalberto Luz, Lincoln Pereira S. Dall'Oglio, Flávia Sotolani Silva, Wagner Ghirelli, Maria Clara Padoveze ..	2	86	
Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética . Thiago Henrique Hirakawa, Wagner do Carmo Costa, Fabiana Nakahima, Ana Iara Costa Ferreira, Leila Braga Ribeiro, José Geraldo Ticianeli, Bianca Jorge Sequeira.....	2	107	
Retinopatia da prematuridade: análise de uma tentativa de redução de danos. Cristina Terumi Okamoto, Rafaela Assman, Carlos Oldenburg Neto, Renato Nishihara .....	2	117	
Results of Scharioth macular lens implant in patients with age-related macular degeneration. Felipe Beltrão Medeiros, Paulo Bernardo Ferreira Rebelo, Hilton Arcoverde Gonçalves de Medeiros, Francisco Porfirio-Neto.....	2	127	
Comparative study between intravitreal ranibizumab and triamcinolone treatment of diabetic macular edema as regard to optical coherence tomography changes and visual acuity. Mansour Hassan Ahmed, Mohammed Othman Abd El Khalek, Mohamed Mostafa Fathy Dabees, Mohamed Maher El-Hefni, Dina Abd El Hamid Mahmoud Shalaby .....	4	219	
Autofluorescência em um caso de distrofia macular anular concêntrica benigna. Clarissa dos Reis Pereira, Maurício B. Pereira, Eduardo de França Damasceno .....	4	260	
Transient retinal artery occlusion after phacoemulsification under local anesthetic block. João Hélio do Nascimento Ribeiro Valentim, Bruno Sá Antunes de Souza, Ícaro Silva Lopes, Leandro Lopes Troncoso, Alexandre Mendonça de Barros Junior .....	4	264	
Uso de retinógrafo portátil como ferramenta no rastreamento de retinopatia diabética. Gabriel Rebello Hilgert, Eduardo Trevizan, Juliano Mendes de Souza .....	5	321	
Lente Macular Scharioth. César Motta, Mario Martins dos Santos Motta, Nelson Batista Sena Junior, Thiago José Muniz Machado Mazzeo, Renato Ambrósio Júnior.....	5	342	
Do not allow protocols to obliterate your art of treating. Eduardo Morizot, Fernando Gomez .....	6	350	
<b>Síndrome</b>			
Síndrome de Pierre Robin associada à Síndrome de Duane familiar do tipo III. Débora Guimarães Resende, Daniele Foussalussa Nespolo, Lorrana Luyse dos Anjos Assis, Breno Resende Rodrigues da Cunha .....	1	46	
<b>Síndrome</b>			
Síndrome de Wolfram – Diagnóstico clínico de condição rara multissistêmica. Larissa Braga da Silva, Beatriz Iris dos Santos, Roberto Augusto Fernandes Machado .....	6	409	
<b>Trauma</b>			
Laceração palpebral e canalicular neonatal em parto cesárea. Débora Leticia Souza Alves, Fábio Petersen Saraiwa, Renata de Iracema Pulcheri Ramos, Thiago George Cabral Silva .....	2	130	
Treatment of Blowout fracture with video-assisted surgery. João de Sá da Silva Neto, Maria Vitória Tenório Novais dos Santos, Pedro Thalles Bernardo de Carvalho Nogueira, Luciano Schwartz Lessa Filho, Pedro Jorge Cavalcante Costa .....	3	188	
Epidemiological profile and visual outcome of ocular trauma in a referral center in northeastern Brazil. Elaine de Paula Fiod Costa, Thais Mota Gomes, Thailon Azevedo Mendes, Marcos Adriano Garcia Campos, Romero Henrique Carvalho Bertrand, Luciano Moreira Pinto.....	5	310	
<b>Uveíte</b>			
Esclerite posterior. Paulo Bernardo Ferreira Rebelo, Carolina de Villa Nova Japiassu, Felipe Medeiros, Hilton Arcoverde Gonçalves de Medeiros, João Eugênio Gonçalves de Medeiros.....	2	137	
Clinical profile and ophthalmologic manifestations of Herpes Zoster Ophthalmicus. Fabio Mendonca Xavier Andrade, Fernanda Machado Bezerra, Myrna Serapiao Dos Santos, Maria Emilia Xavier dos Santos Araujo .....	3	170	
Anterior uveititis as a manifestation of ocular tuberculosis. Stephanie do Nascimento Câmara, José Bonifácio Barbosa Júnior, Karla Costa Resende Barbosa .....	3	195	
Potencial do teste IGRA (Interferon Gama Release Assay ) para o diagnóstico de tuberculose ocular. Revisão e análise comparativa com o teste tuberculínico cutâneo (PPD). Felipe Rubens Camargo Siqueira, Fernando Oréfica .....	3	202	
Manifestações oculares na febre Chikungunya. Louise Pellegrino Gomes Esporcatte, Arlindo José Freire Portes.....	5	338	
Aspectos clínicos e tratamento de pacientes com tuberculose ocular presumida em centro de referência de São Paulo, Brasil. Estudo retrospectivo. Karine Koller, Lucas Holderegger Ricci, José Angelo Lauletta Lindoso, Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso, Cristina Muccioli.....	6	384	
Facoanafilaxia por cristalino mergulhado na Síndrome de Marfan. Breno Barreto Ribeiro, Graziella Acácio e Almeida, Marcela Caetano Bastos, Luciano Pimenta de Figueiredo, Luciano Sólvia Nasser .....	6	399	

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

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

## APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

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

### A esta carta devem ser anexados:

- Declaração de Conflitos de Interesse, quando pertinente. A Declaração de Conflitos de Interesses, segundo Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000, veda que em artigo científico seja feita promoção ou propaganda de quaisquer produtos ou equipamentos comerciais;
- Informações sobre eventuais fontes de financiamento da pesquisa;
- Artigo que trata de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre Informado.

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

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

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

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

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

**Artigo de Revisão:** Tem como finalidade examinar a bibliografia publicada sobre um determinado assunto, fazendo uma avaliação crítica e sistematizada da literatura sobre um determinado tema e apresentar as conclusões importantes, baseadas nessa literatura. Somente serão aceitos para publicação quando solicitado pelos Editores. Deve ter: Texto, Resumo, Descritores, Título em Inglês, Abstract, Keywords e Referências.

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

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

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

### Preparo do Manuscrito:

A) Folha de Rosto deverá conter:

- Título do artigo, em português e inglês, contendo entre dez e doze palavras, sem considerar artigos e preposições. O Título deve ser motivador e deve dar idéia dos objetivos e do conteúdo do trabalho;
- Nome completo de cada autor, sem abreviaturas, porém se o autor já possui um formato utilizado em suas publicações, deve informar à secretaria da revista;
- Indicação do grau acadêmico e/ou função acadêmica e a afiliação institucional de cada autor, separadamente. Se houver mais de uma afiliação institucional, indicar apenas a mais relevante. Cargos e/ou funções administrativas não devem ser indicadas.
- Indicação da Instituição onde o trabalho foi realizado;
- Nome, endereço, e-mail do autor correspondente;
- Fontes de auxílio à pesquisa, se houver;
- Declaração de inexistência de conflitos de interesse.

### B) Segunda folha

**Resumo e Descritores:** Resumo, em português e inglês, entre 150 e 300 palavras. Para os artigos originais, deverá ser estruturado (Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusão), ressaltando os dados mais significativos do trabalho. Para Relatos de Caso, Revisões ou Atualizações, o resumo não deverá ser estruturado. Abaixo do resumo, especificar no mínimo cinco e no máximo dez descritores (Keywords) que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde - disponível no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br/>

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



### C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

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

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

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

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

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

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

**Conclusão:** Devem ser baseadas nos resultados obtidos.

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

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

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

#### Artigos de Periódicos:

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

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

#### Livros:

Yamane R. *Semiologia ocular*. 2a ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003.

#### Capítulos de Livro:

Oréfice F, Boratto LM. *Biomicroscopia*. In: Yamane R. *Semiologia ocular*. 2ª ed. Rio de Janeiro:

Cultura Médica; 2003.

Dissertações e Teses:

Cronemberger S. *Contribuição para o estudo de alguns aspectos da aniridia* [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1990.

Publicações eletrônicas:

Herzog Neto G, Curi RLN. Características anatômicas das vias lacrimais excretoras nos bloqueios funcionais ou síndrome de Milder. *Rev Bras Oftalmol* [periódico na Internet]. 2003 [citado 2006 jul 22];62(1):[cerca de 5p.]. Disponível em: [www.sboportal.org.br](http://www.sboportal.org.br)

**Tabelas e Figuras:** Todas as tabelas e figuras também devem ser enviadas em arquivo digital, as primeiras preferencialmente em arquivos Microsoft Word® e as demais em arquivos Microsoft Excel®, Tiff ou JPG. As grandezas, unidades e símbolos utilizados nas tabelas devem obedecer a nomenclatura nacional.

**Legendas:** As legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo as suas citações no texto.

**Abreviaturas e Siglas:** Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto ou nas legendas das tabelas e figuras.

Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

O texto deve apresentar em espaço duplo, no formato 210mm x 297mm ou A4, em páginas separadas e numeradas, com margens de 3cm e letras de tamanho que facilite a leitura (recomendamos as de nº 14). O texto deve conter as respectivas ilustrações, digitadas no programa Word.

A Revista Brasileira de Oftalmologia reserva o direito de não aceitar para avaliação os artigos que não preencham os critérios acima formulados.

Versão português-inglês: Seguindo os padrões dos principais periódicos mundiais, a Revista Brasileira de Oftalmologia contará com uma versão eletrônica em inglês de todas as edições. Desta forma a revista impressa continuará a ser em português e a versão eletrônica será em inglês.

A Sociedade Brasileira de Oftalmologia se compromete a custear a tradução dos artigos para língua inglesa, porém seus autores uma vez que tenham aprovado seus artigos se disponham a traduzir a versão final para o inglês, está será publicada na versão eletrônica antecipadamente a publicação impressa (ahead of print).

*\* É obrigatório para todos autores que desejam publicar os seus artigos na Revista Brasileira de Oftalmologia o envio do Identificador Digital do Orcid. Mais informações sobre o cadastramento e a obtenção do ID Orcid poderá ser encontrado o site - <https://orcid.org>*

**\* Nota importante:** A "Revista Brasileira de Oftalmologia" em apoio às políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso somente aceitará para publicação, a partir de 2008, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, disponível no endereço: <http://clinicaltrials.gov> ou no site do Pubmed, no item <ClinicalTrials.gov>.

O número de identificação deverá ser registrado abaixo do resumo.

Os trabalhos poderão ser submetidos pela Internet, pelo site - [rbo.emnuvens.com.br](http://rbo.emnuvens.com.br)

# Revista Brasileira de Oftalmologia

Declaração dos Autores (é necessária a assinatura de todos os autores)

Em consideração ao fato de que a Sociedade Brasileira de Oftalmologia está interessada em editar o manuscrito a ela encaminhado pelo(s) o(s) autor(es) abaixo subscrito(s), transfere(m) a partir da presente data todos os direitos autorais para a Sociedade Brasileira de Oftalmologia em caso de publicação pela Revista Brasileira de Oftalmologia do manuscrito..... Os direitos autorais compreendem qualquer e todas as formas de publicação, tais como na mídia eletrônica, por exemplo. O(s) autor (es) declara (m) que o manuscrito não contém, até onde é de conhecimento do(s) mesmo(s), nenhum material difamatório ou ilegal, que infrinja a legislação brasileira de direitos autorais.

Certificam que, dentro da área de especialidade, participaram cientemente deste estudo para assumir a responsabilidade por ele e aceitar suas conclusões.

Certificam que, com a presente carta, descartam qualquer possível conflito financeiro ou de interesse que possa ter com o assunto tratado nesse manuscrito.

Título do Manuscrito

---



---

Nome dos Autores

---



---

Minha assinatura abaixo indica minha total concordância com as três declarações acima.

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      \_\_\_\_\_      \_\_\_\_\_  
DATA                      ASSINATURA DO AUTOR                      ORCID

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      \_\_\_\_\_      \_\_\_\_\_  
DATA                      ASSINATURA DO AUTOR                      ORCID

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      \_\_\_\_\_      \_\_\_\_\_  
DATA                      ASSINATURA DO AUTOR                      ORCID

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      \_\_\_\_\_      \_\_\_\_\_  
DATA                      ASSINATURA DO AUTOR                      ORCID

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      \_\_\_\_\_      \_\_\_\_\_  
DATA                      ASSINATURA DO AUTOR                      ORCID