

Oftalmologia

Revista
da Sociedade
Portuguesa

SPO 

Avaliação da Toxicidade
Retiniana da
Hidroxicloroquina

| pág 193

Sono em Oftalmologia

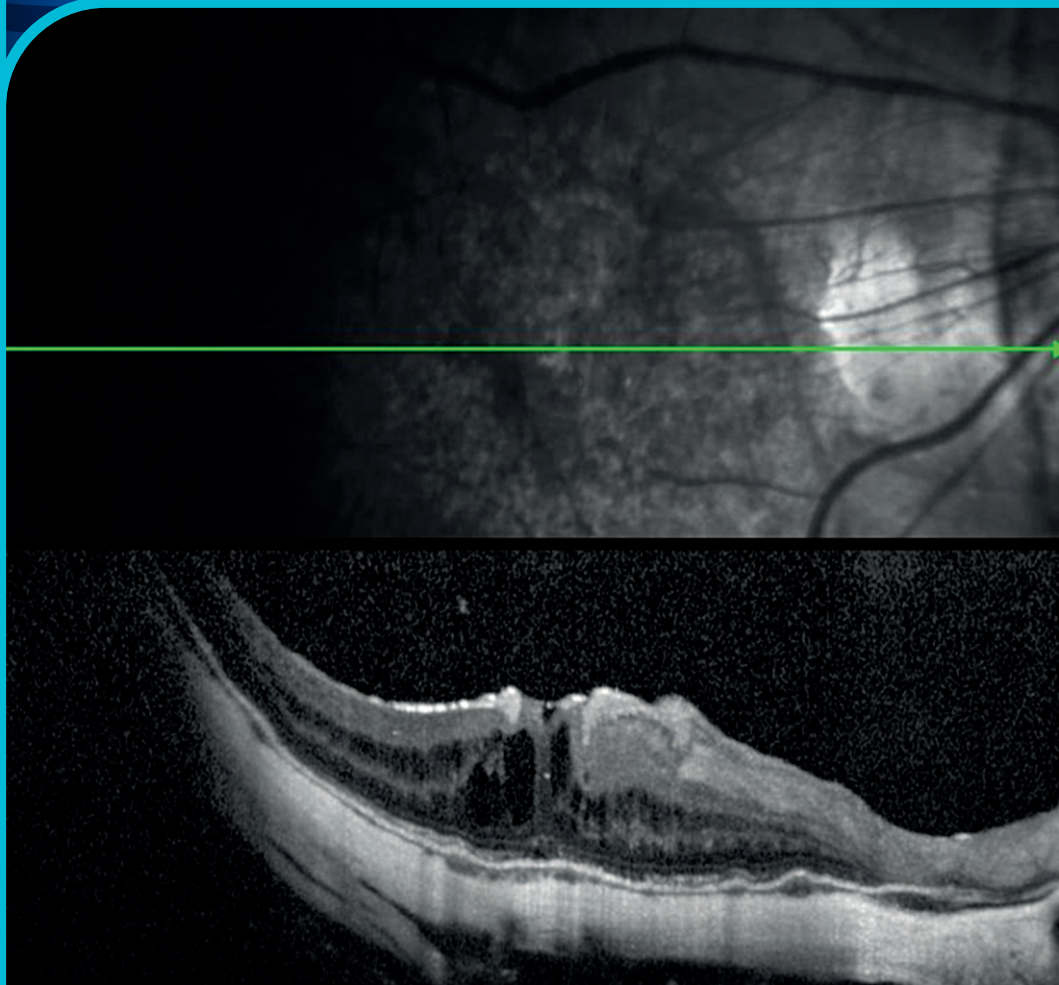
| pág 207

Papel do Micro-Bypass
Trabecular no Controlo
do Glaucoma: 1 Ano
de Follow-Up

| pág 213

Buraco Macular de Plena
Espessura na Alta Miopia
- Casos Clínicos

| pág 301



Oftalmologia

REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE OFTALMOLOGIA

Publicação Trimestral | Vol. 36 | Julho - Setembro 2012

Editor

José Henriques
editor.revista.spo@gmail.com

Conselho Redactorial

António Campos
Cristina Seabra
Isabel Lopes Cardoso
João de Deus
João Segurado
Marinho Santos
Olga Berens
Pedro Cruz
Ricardo Faria
Rui Proença

Sociedade Portuguesa de Oftalmologia

Comissão Central

Presidente
Manuela Carmona

Vice-Presidente
Paulo Torres

Tesoureiro
Augusto Magalhães

Vogais
Eduardo Silva
Rufino Silva

Secretária-Geral Adjunto
Ana Amaral

Secretário-Geral
José Pedro Silva

Mesa da Assembleia Geral
Presidente
Jorge Breda

Vice-Presidente
Nuno Canas Mendes

1ª Secretária
Sandra Moniz

2ª Secretário
Barros Madeira

Conselho Fiscal

Manuel Vinagre
Luís Agrelós
João Filipe da Silva

Coordenadores das Secções da S.P.O.

Grupo Português de Retina-Vítreo
João Nascimento

Grupo Português de Inflamação Ocular

Ana Paula Sousa

Grupo Português de Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo

Rita Dinis da Gama

Cirurgia Implanto-Refractiva de Portugal

Francisco Loureiro

Grupo Português de Contactologia

Miguel Amaro

Grupo Português de Glaucoma

Manuela Carvalho

Grupo Português de Neurooftalmologia

Ivone Cravo

Grupo Português de Patologia, Oncologia e Genética Ocular

João Cabral

Grupo Português de Ergoftalmologia

Fernando Bivar

Editor da página da S.P.O na Internet

Helena Filipe

Índice

Editorial	V	Libertação de Levofloxacina a Partir de Um Hidrogel à Base de PHEMA: Uma Contribuição para o Desenvolvimento de Lentes de Contacto Terapêuticas Contendo Fármacos	237
<i>António Travassos</i>		<i>Raquel Galante, Patrizia Paradiso, Guilhermina Martins Moutinho, Ana Isabel Fernandes, José Luis Mata, Rogério Colaço, Benilde Saramago e Ana Paula Serro</i>	
Nota do Editor	VII	DSAEK – A espessura será realmente importante?	247
<i>José Henriques</i>		<i>Sérgio Brito, Ana Cardoso, Esmeralda Costa, Andreia Rosa, M. João Quadrado, Joaquim Murta</i>	
Artigos Originais		Alterações da Hemodinâmica Retrobulbar no Glaucoma Pseudoesfoliatiivo	257
Avaliação da Toxicidade Retiniana da Hidroxicloroquina	193	<i>Cláudia Loureiro, Cláudia Gonçalves, Maria Inês Rodrigues, Mário Ornelas, António Figueiredo, Manuel Monteiro Grillo</i>	
<i>Tatiana Gregório, Isabel Pires, Maria da Luz Cachulo, Aldina Reis, Catarina Mateus, Bárbara Oliveiros, JR Faria de Abreu, Rufino Silva, Miguel Castelo-Branco</i>		Degenerescência Macular Ligada à Idade (DMLI) Exsudativa como Factor de Risco para Ansiedade e Depressão	263
Sono em Oftalmologia	207	<i>M^a Sara Patrício, Maria Picoto, Joana Portelinha, Marta Guedes, Ana Sofia Donato, Fernanda Vaz, António Rodrigues</i>	
<i>João Paulo Cunha, Joana Ferreira, Arnaldo Santos, Luís Abegão Pinto, Teresa Paiva</i>		Qual o Papel da Adesão Vítreo-Macular na Degenerescência Macular Associada à Idade?	267
Papel do Micro-Bypass Trabecular no Controlo do Glaucoma: 1 Ano de Follow-Up	213	<i>Audrey Sampaio, Ana Amaral, Teresa Brito, Miguel Marques, Rita Flores, Maria João Veludo</i>	
<i>Joana Ferreira, Luís Abegão Pinto, Arnaldo Santos, Maria Lisboa, João Paulo Cunha</i>		Aberrometria Corneana na Trissomia 21	273
Tomografia de Coerência Óptica do Segmento Anterior: Pré e Pós Iridotomia Laser Periférica	219	<i>Arnaldo Santos, Rita Rosa, Ana Duarte, Joana Ferreira, João Paulo Cunha, Alcina Toscano</i>	
<i>Lígia Ribeiro, Dália Meira, Joaquim Sequeira, Luís Agrelas</i>		Motivo de Referência em Oftalmologia Pediátrica e sua Tradução Clínica num Centro Terciário	279
Prevalência de Adesão Vítreo-Macular Focal na Degenerescência Macular Ligada à Idade Exsudativa	225	<i>Teresa Varandas, Filipe Braz, Filipe Fraga, Maria de Lourdes Vieira, Gabriela Varandas, Raquel Seldon, Ana Escada, Maria Jorge Raposo</i>	
<i>Rita Pinto, Teresa Varandas, Rui Fialho, Marta Vila-Franca, João Nascimento, Paulo Caldeira Rosa</i>			
Comparison of Macular Thickness and Volume in Amblyopic Children using Time Domain Optical Coherence Tomography	231		
<i>Filipe Silva, Samuel Alves, Susana Pina, Ana Rita Azevedo, Peter Pêgo, Maria João Santos, Ricardo São João</i>			

Alterações Refractivas e Topográficas Após Cirurgia de Esotropia	287	Revisão de 172 doentes com Patologia Tumoral da Órbita	321
<i>Rita Rosa, Arnaldo Santos, Ana Paixão, Vítor Maduro, Alcina Toscano</i>		<i>Ricardo Oliveira, Lígia Cardoso, Júlia Veríssimo, Rui Proença</i>	
Estudo Comparativo entre a Refracção com Autorrefractómetro e Esquiascopia em Crianças sob Cicloplegia com Ciclopentolato 1% - Resultados Preliminares	293	Síndrome de Stuve-Wiedemann: Casos Clínicos	325
<i>Rita Gama, Tânia Yang Nom, Daniela Cândido da Costa, Joana Chambel dos Santos, Rute Sousa da Costa</i>		<i>Ana Martinho Silva, Ana Maria Silva Carvalho, J. Maia Seco, F. Bivar, Arabela Coelho, A. Castanheira-Dinis</i>	
Comunicações Curtas e Casos Clínicos		Caso Clínico Mistério	
Buraco Macular de Plena Espessura na Alta Miopia – Casos Clínicos	301	Qual o Diagnóstico?	329
<i>Ana Martinho Silva, Rui Fialho, Rita Pinto, Maria Luísa Colaço, Filipe Braz, João Nascimento</i>		<i>Tânia Rocha, António Mendes Carvalho, Mário Neves, João Filipe Silva, António Roque Loureiro</i>	
Síndrome de Susac	307	Caso Clínico Mistério	
<i>Mafalda Macedo, Maria João Furtado, Irene Barbosa, Maria Araújo, Miguel Gomes, Miguel Lume, Maria João Menéres, Angelina Meireles, Marinho Santos</i>		Resposta ao Caso do Número Anterior	331
Síndrome de Wolfram: Diagnóstico e 6 Anos de Acompanhamento	315	<i>Marta Guedes, João MartinsI, Sara Patrício, Ana Almeida, Maria Picoto, João Costa</i>	
<i>Rita Gentil, Cristina Freitas, Cristina Almeida, Natacha Moreno</i>		Secção Histórica e Iconográfica - Histórias da Oftalmologia Portuguesa	
		COL center de Oftalmologia	333
		<i>João Segurado</i>	
		Indicações aos Autores e Normas de Publicação	335

Editorial

O FOGO QUE ARDE SEM SE VER

As *nuances* da cor do fogo numa lareira a arder são mais belas e vivas do que as cores da paleta de um qualquer pintor. O calor do lume aquece-nos, torna mais agradável o ambiente que nos rodeia, dá-nos aconchego. Esse mesmo lume queima a madeira que levou muitos anos a crescer, queima todo o trabalho humano para a preparar e produz cinza (vapor de água e anidrido carbónico), num ciclo a que os seres humanos se habituaram e de que dependem. Mas, também produz uma quantidade variável de monóxido de carbono, gás tóxico e letal, e cinzas, das quais, em um qualquer momento, renascerá outra árvore, outra forma de vida, num outro contexto, numa outra e diferente natureza.

Esse fogo que arde na lareira, controlado, acolhedor e reconfortante pode, se uma qualquer corrente de ar o descontrolar, lançar fagulhas e sem regras destruir o *puzzle* que o rodeia, uma casa, uma mata, uma cidade, um hospital. É sobre esse fogo destruidor que escrevo, particularmente do fogo posto, por incendiários esquizofrénicos, por madeireiros oportunistas ou por negócios obscuros que hoje incendeiam à vista de todos o Serviço Nacional de Saúde, a relação médico/doente, a relação médico/médico e as relações entre os profissionais da saúde.

Projetámos a floresta, ordenámos os terrenos, plantámos as árvores e sonhámos respirar o oxigénio de uma fotossíntese renovada e ampliada. Tivemos sucesso, corremos e brincámos no “Choupal”, baixámos a taxa de morte perinatal, aumentámos a esperança de vida, controlámos a tensão arterial, mas não conseguimos controlar a ambição, a mediocridade, o respeito que, solidariamente, devemos ter por cada um de nós e pelos outros. Somos uns infelizes... Nas televisões injuriamos o vizinho porque as folhas caducas do seu quintal caíram no nosso jardim, criticamos o tempo de espera para retirar uma árvore que se nos atravessou no caminho e criticamos quem planta árvores autóctones, incapazes de produzir celulose que floresça a riqueza nacional. Estranha forma de pensar quando não conseguimos produzir neste mesmo país e de forma industrial um simples envelope de carta, temos o papel, mas não “sabemos” fazer o envelope.

Na agricultura, vemos uma ministra licenciada em Direito que, mesmo com “crista”, ainda não conseguiu alargar o espaço de convívio dentro dos galinheiros. Na saúde, temos um economista que poupa no dinheiro mas esbanja na doença e ainda vislumbramos um ministro-adjunto que desafia todas as regras da decência, porque o curso que adquiriu mais não lhe proporciona do que dar “passos” acelerados para incendiar o nosso País.

Este já é um País cheio de fuligem, com fumo por todos os lados onde a inteligência quase não consegue sobreviver. Citando Guerra Junqueiro, este é um país governado por “(...) dois partidos sem ideias, sem planos, sem convicções incapazes, vivendo ambos do mesmo utilitarismo cético e perverso, análogos nas palavras, idênticos nos atos, iguais um ao outro como duas metades do mesmo zero, e não se malgando e fundindo, apesar disso, pela razão que alguém deu no parlamento, de não caberem todos numa vez na mesma sala de jantar.”

Um País com gente capaz de aconselhar os jovens melhor preparados, o futuro deste País, a emigrarem sem honra, para sobreviverem aos incendiários.

“Como resistir? Pela força? Impossível. Não há balas nem libras, não há ouro nem ferro. Qual o meio então? Um único: a força moral. Não vale tudo, mas vale alguma coisa...”

Que os Médicos Oftalmologistas compreendam e ponderem a força moral que assiste à relação médico/doente e à missão que cada um deve desempenhar para se auto-excluir “(...) de uma burguesia, cívica e politicamente corrupta até à medula, não discriminando já o bem do mal, sem palavras, sem vergonha, sem carácter, havendo homens que honrados na vida íntima, descambam na vida pública em pantomineiros e sevandijas, capazes de toda a veniaga e de toda a infâmia” (Guerra Junqueiro, *in* Pátria, 1896). Que deste incêndio de valores, a que a nossa sociedade está sujeita, ressurgja da floresta não ardida, uma “filosofia superior, moldada a uma razão prática luminosa”, que sustente também as boas práticas clínicas e a relação médico/doente.

António Travassos

Nota do Editor

José Henriques

MELHORAR A ESCRITA CIENTÍFICA, AGILIZAR A REVISÃO E AUMENTAR A VISIBILIDADE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA OFTALMOLÓGICA NACIONAL – DESAFIOS DA OFTALMOLOGIA REVISTA DA SPO

Nestes 2 anos como editor e conselho redactorial da OFTALMOLOGIA tínhamos como objectivo conseguir a indexação da revista da SPO. Não foi ainda possível levar a cabo este objectivo mas temos dado passos para alicerçar essa ação. O processo de indexação é exigente como poderemos avaliar. Deixo algumas indicações sobre os aspectos avaliados que temos tido a preocupação de ajustar na revista e no processo editorial:

Finalidade e cobertura: a revista deve conter assuntos predominantemente das áreas médica e biomédica;

Qualidade de Conteúdo: mérito científico é o aspecto primordial a considerar, tal como originalidade dos artigos, sua importância e validade do campo de conhecimentos, e contribuição para área temática;

Qualidade do trabalho Editorial: a revista deve mostrar características que contribuam para objectividade, credibilidade e qualidade do conteúdo tais como: 1. Informação sobre o processo de selecção dos artigos, arbitragem pelos pares (internos e externos), 2. Declaração de adesão a preceitos éticos, 3. Declaração de potenciais conflitos de interesse dos autores, 4. Correção de enganos com publicação de erratas, 5. Patrocínio publicitário não deve influenciar no conteúdo científico publicado, 6. Indicar fonte de financiamento (ex. Sociedade Médica), 7. Obrigatório uso de Uniforme Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, 8. Encorajam o uso do Editorial Policy Statement do Council of Science Editors;

Qualidade de Produção: qualidades de impressão, layout, gráficos, ilustrações são importantes; observância das regras editoriais estabelecidas; papel acid-free;

Tipos de Conteúdo: 1. As publicações nas quais predominam artigos originais são consideradas de maior importância e são seleccionadas mais frequentemente. Por ordem de prioridade valorizam as revistas que publicam: 1º resultados de investigações originais; 2º observações clínicas originais acompanhadas por análise e discussão; 3º estudos sobre aspectos filosóficos, éticos ou sociais da saúde ou das ciências biomédicas; 4º revisões críticas; 5º compilações estatísticas; 6º descrição de avaliações, métodos ou procedimentos; 7º estudos-caso com discussão. 2. Revistas que cubram áreas já bem representadas na Medline também têm menores hipóteses de indexação. 3. Revistas que publicam reprinted articles, relatórios de actividades associativas, resumos de literatura ou de monografias, não são habitualmente indexadas, 4. Cobertura geográfica: os critérios de indexação são os mesmos para revistas publicadas em inglês ou em outras línguas. 5. No intuito de satisfazer os interesses do maior número de investigadores em todo o mundo, revistas muito específicas e voltadas para um pequeno publico local tem menor hipótese de aceitação.

Vamos ter que fazer ainda mais alguns ajustes para nos adaptarmos às exigências dos requisitos de indexação. Cremos que essa tarefa vai ser possível com a nova equipa da revista. Há aspectos que consideramos essenciais para que corra bem o processo de indexação e este seja sustentável. Estamos empenhados em concretizá-los até ao fim do ano corrente. Um deles é o processo de submissão e de revisão por pares. Não é possível e sustentável continuar a fazê-lo como até aqui porque é muito consumidor de tempo e energias e não é eficaz.

Temos que passar a usar uma plataforma de submissão electrónica onde os autores submetem os seus manuscritos em formato uniformizado preenchendo os campos necessários sem os quais a submissão não é possível. Fica de imediato disponível ao editor chefe que selecciona e envia aos revisores. Os autores sabem de imediato que o seu trabalho foi recebido e conseguem rastrear o seu percurso ao longo do processo de revisão e aceitação. Além disso, dado o volume de trabalho, o processo de revisão deverá passar a ter um apoio profissional de secretariado, ficando o editor e conselho redactorial com as funções essenciais do processo de revisão, selecção, alinhamento dos manuscritos, controlo do processo editorial.

Estamos a estudar a possibilidade de colocar a revista na plataforma de publicação e gestão de publicações OJS – Open Journal System, um sistema “open source” com uma ampla comunidade de utilizadores e forte impacto no domínio “open access”. Este sistema é usado pelo SARC – Serviço de Alojamento de Revistas Científicas, integrado no projecto Brimuda. Este foi criado para desenvolver a publicação online de revistas científicas em Portugal, facilitando a gestão de revistas científicas e apoiando nas melhores práticas.

O projeto Blimunda tem como principais objetivos fazer o levantamento das políticas das editoras e revistas científicas nacionais em relação ao auto-arquivo em repositórios institucionais e registar as mesmas na base de dados internacional SHERPA/RoMEO. A OFTALMOLOGIA está inserida na base de dados SHERPA/RoMEO desde 22 Agosto 2012 <http://www.sherpa.ac.uk/romeo/search.php?country=PT> onde pode ser consultada através de um link para a página da SPO, aumentando a visibilidade internacional daquilo que se publica em Portugal. Desta forma a revista da SPO OFTALMOLOGIA entra na era do “open access” e da maior visibilidade da produção científica nacional.

Melhorar a escrita científica

O Serviço de Oftalmologia do CHUC levou a cabo um curso sobre comunicação em ciência e escrita científica em Coimbra no mês Setembro pp no qual o editor da Oftalmologia foi convidado para representar a nossa revista. Foi uma actividade excelente e serviu de mote para “As escolhas do Editor” no Congresso da SPO de 2012. Iremos abordar esta temática e contribuir para a melhoria da escrita e da visibilidade da produção científica portuguesa, a nível nacional e da comunidade internacional, nomeadamente Brasil e outros membros dos PALOPs. Um maior número de projectos de investigação científica, a melhoria da qualidade da investigação e da comunicação particularmente, da escrita científica, contribuirão decisivamente para aumento do VALOR e do PRESTÍGIO do nosso país em termos internacionais.

José Henriques
Editor da OFTALMOLOGIA

Avaliação da Toxicidade Retiniana da Hidroxicloroquina

Tatiana Gregório¹, Isabel Pires², Maria da Luz Cachulo², Aldina Reis³, Catarina Mateus⁴, Bárbara Oliveiros⁵, JR Faria de Abreu⁶, Rufino Silva⁷, Miguel Castelo-Branco⁸

¹Interna do Complementar de Oftalmologia; Licenciatura em Medicina

²Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia, Licenciatura em Medicina

³Ortoptista Especialista, Mestrado em Ciências da Visão

⁴Ortoptista Especialista

⁵Licenciatura em Matemática ramo de Investigação Operacional, Mestrado em Gestão e Economia da Saúde e Assistente de Biofísica / Biomatemática na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)

e no Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem (IBILI)

⁶Chefe de serviço de Oftalmologia, Professor auxiliar convidado da FMUC, Licenciatura em Medicina, Doutoramento pela Universidade de Coimbra

⁷Chefe de serviço de Oftalmologia, Professor auxiliar convidado da FMUC, Licenciatura em Medicina, Doutoramento pela Universidade de Coimbra

⁸Professor Auxiliar da FMUC, Director do IBILI, Licenciatura em Medicina

Centro de Responsabilidade Integrado (CRI) de Oftalmologia, Hospitais da Universidade de Coimbra EPE Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem – AIBILI

PRÉMIO NOVARTIS 2011 (ex aequo)

RESUMO

Introdução: A toxicidade retiniana da Hidroxicloroquina (HCQ) é rara mas pode estar associada a perda visual grave e progressiva. O rastreio oftalmológico regular é essencial na sua deteção precoce, enquanto as alterações sub-clínicas poderão ser reversíveis.

Objectivo: Avaliar a função macular central e detectar sinais precoces de toxicidade retiniana em doentes a realizar tratamento contínuo com HCQ através da Perimetria Estática Computorizada - 10º centrais (PEC 10-2), Microperimetria (MP1), Electroretinograma multifocal (ERGmf) e Cambridge Colour Test (CCT).

Material e Métodos: Estudo prospectivo em que foram incluídos 76 olhos de 39 doentes a realizar tratamento médico contínuo com HCQ. Foram registados os sintomas visuais, dose diária (mg e mg/Kg) e cumulativa. Todos os doentes realizaram exame oftalmológico completo com avaliação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), biomicroscopia e fundoscopia. A investigação foi complementada com PEC 10-2, MP1, CCT e ERGmf. Os respectivos resultados foram comparados com um grupo controlo ajustado para a idade e características demográficas.

Resultados: Foram estudados 76 olhos de 39 doentes, com média de idade de $46,5 \pm 1,5$ anos, na maioria mulheres (92,5%). Em 67,1% dos pacientes foi estabelecido o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e nos restantes de Artrite Reumatóide (AR). A duração média do tratamento foi de $7,1 \pm 0,7$ anos (0,5 a 38 anos), com dose diária média de 5,7 mg/Kg/dia e dose cumulativa média de 956,9 g. Nenhum paciente apresentava sintomas ou sinais de toxicidade retiniana na fundoscopia, com MAVC média de $84,7 \pm 2,8$ letras e PEC 10-2 sem alterações. O ERGmf revelou redução estatisticamente significativa da amplitude da onda P1 em todos os anéis, especialmente do 2 ao 5 ($p < 0,001$). A avaliação cromática pelo CCT mostrou alterações nos 3 eixos, particularmente no azul ($p < 0,001$). Objectivou-se, ainda, redução na sensibilidade retiniana no anel central da MP1 ($p = 0,001$). O ERGmf mostrou uma especificidade superior aos restantes testes realizados (82,1%),

enquanto que a avaliação do eixo azul no CCT revelou maior sensibilidade (79%). A principal correlação identificada foi entre a duração do tratamento e a amplitude da onda P1 no ERGmf.

Conclusões: As alterações precoces no ERGmf e CCT ocorrem em doentes a realizar tratamento com HCQ mesmo na ausência de sintomas ou sinais clínicos de toxicidade retiniana. Assim, estes testes devem ser incluídos no rastreio oftalmológico regular pois permitem identificar pacientes que necessitam de monitorização mais frequente, de forma a evitar que os danos causados pela toxicidade do fármaco se tornem irreversíveis.

Palavras-chave

Toxicidade retiniana, hidroxicloroquina (HCQ), electroretinograma multifocal (ERGmf), microperimetria (MP), Cambridge Colour Test (CCT).

ABSTRACT

Evaluation of Hydroxychloroquine Retinal Toxicity

Introduction: Hydroxychloroquine (HCQ) retinal toxicity is rare but can be associated with severe and progressive visual loss. Ophthalmologic screening is important for early detection, while sub-clinical changes may be reversible.

Purpose: To evaluate central macular function and detect early signs of retinal toxicity in patients on HCQ treatment using: central (10°) static perimetry, microperimetry (MP1), multifocal electroretinogram (mfERG) and Cambridge Colour Test (CCT).

Material and methods: 76 eyes of 39 patients receiving HCQ were prospectively studied. Visual symptoms, daily (mg and mg / kg) and cumulative doses were recorded. All patients underwent complete ophthalmological examination with assessment of best corrected visual acuity (BCVA), slit-lamp biomicroscopy and fundoscopy. Further testing was performed using central (10°) static perimetry, MP1, CCT and ERGmf. Test results were compared with those obtained in an age-matching control group.

Results: 76 eyes from 39 patients with a mean age of $46,5 \pm 1,5$ years, mostly women (92,5%) were included. 67,1% of patients had systemic lupus erythematosus (SLE) and the remaining Rheumatoid Arthritis (RA). Mean treatment duration was $7,1 \pm 0,7$ years (0,5 to 38 years), with mean daily dose of 5.7 mg/kg and mean cumulative dose of 956.9 g. No patient had symptoms or signs of retinal toxicity. Mean BCVA was $84,7 \pm 2,8$ letters and all patients had normal Humphrey 10-2 visual field. mfERG revealed statistical significant reduction in P1 wave amplitude in all rings, especially ring 2 to 5 ($p < 0.001$). CCT showed significant alterations in all of the three chromatic axes, particularly in the tritan axis ($p < 0.001$). MP1 identified a reduction in central retinal sensitivity ($p = 0.001$). mfERG was more specific than the other tests (82,1%), while the evaluation of tritan axis with CCT showed greater sensitivity (79%). The main correlation was identified between the duration of treatment and the P1 wave amplitude in mfERG.

Conclusions: The early changes in CCT and mfERG occur in patients on HCQ treatment in the absence of symptoms or clinical signs of retinal toxicity. These tests should be included in routine ophthalmologic screening to identify patients who require more careful evaluation to prevent irreversible damage.

Key-words

Retinal toxicity, hydroxychloroquine (HCQ), multifocal electroretinogram (mfERG), microperimetry (MP), Cambridge Colour Test (CCT).

INTRODUÇÃO

Os fármacos anti-maláricos cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) são efectivos e largamente utilizados no tratamento de diversas conectivites e doenças dermatológicas, especialmente na Artrite Reumatóide (AR) e Lupus Eritematoso Sistémico (LES), contudo têm sido associados ao desenvolvimento de toxicidade ocular, sendo a retinopatia a mais preocupante, 1-11 classicamente descrita como maculopatia “em olho de boi”.¹²⁻¹⁴

Cambiaggi, em 1957, foi o primeiro a reportar na literatura científica a retinotoxicidade da CQ,¹⁵ seguido por Hobbs et al. em 1959.¹⁶ Uma década mais tarde, Shearer e Dubois, confirmaram que a toxicidade era partilhada pela HCQ.¹⁷ Concomitantemente com o relato de novos casos de retinotoxicidade nas décadas seguintes,^{1,2,5-11,18} mesmo quando efectuada observação oftalmológica seriada, a sua incidência diminuiu consideravelmente pelo uso de doses mais baixas e ajustadas ao peso por parte dos reumatologistas, bem como pela menor toxicidade associada ao uso da HCQ, que substituiu a CQ.^{6,10,19}

O risco de retinotoxicidade pela HCQ é considerado baixo, tendo sido descritos apenas 47 casos de retinopatia entre 1960 e 2005.²⁰ Levy e os seus associados encontraram um caso de toxicidade definitiva e 5 de toxicidade provável entre 1207 utilizadores.⁶ Mavrikakis et al. relataram uma incidência de 0,5%.¹⁰ Um estudo mais recente, com 3995 doentes, mostrou uma prevalência de 0,65% entre os utilizadores de HCQ, valores intimamente relacionados com a duração do tratamento e, conseqüentemente, com a dose cumulativa. Nesse estudo, o risco de toxicidade parece ser praticamente nulo nos primeiros 5 anos de tratamento aumentando para 1% (cerca de 5 vezes mais) com elevadas doses cumulativas e duração de tratamento superior a 5-7 anos.²¹ Apesar de ser uma situação rara, pode estar associada a perda grave, irreversível e até progressiva de visão, mesmo após suspensão do fármaco.^{6,9-11,19,22-26}

A toxicidade retiniana foi definida por Easterbrook, em 1999, como um defeito bilateral, reprodutível e permanente do campo visual confirmado por 2 testes diferentes.²⁷ Nos estadios mais avançados caracteriza-se pela degenerescência do epitélio pigmentar da retina (EPR) e retina neurosensorial, com disfunção dos fotorreceptores, oftalmoscopicamente caracterizada por uma maculopatia anular.¹²⁻¹⁴

Os factores de risco associados ao desenvolvimento e progressão de retinopatia por HCQ são: dose diária superior a 400 g/dia ou a 6,5 mg/Kg/dia, dose cumulativa maior que 1000g, duração do tratamento superior a 5 anos, presença de disfunção hepática e/ou renal concomitante, idade do doente e existência de retinopatia prévia.^{1,2,6,9-11,20,26,28-35} Em

estudos recentes, a dose cumulativa e a duração do tratamento têm sido considerados os factores mais importantes na predisposição para toxicidade retiniana.^{11,21,23,26,35}

O rastreio oftalmológico regular é essencial na detecção precoce de alterações funcionais sub-clínicas, potencialmente reversíveis após a suspensão do fármaco, facto crucial em termos de prognóstico visual.^{8,9,11,28} No entanto, a avaliação seriada e frequente destes doentes, dispendiosa, não reuniu consenso entre autores, nomeadamente no que diz respeito à frequência, bem como metodologia a usar. Na tentativa de uniformizar procedimentos, a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) publicou, em 2002, recomendações para o rastreio oftalmológico; este deveria compreender a observação oftalmológica complementada com a perimetria estática computadorizada dos 10º centrais (PEC 10-2). Os doentes seriam estratificados de acordo com o risco de toxicidade, devendo ser vigiados anualmente na existência de algum critério de alto risco ou se excedidos os 5 anos de tratamento contínuo.⁹ Em 2011 estas recomendações foram revistas, enfatizando a necessidade da introdução de novos testes objectivos, como o electroretinograma multifocal (ERGMf), a tomografia de coerência óptica (OCT) ou a autofluorescência macular (AF), aparentemente mais sensíveis na detecção precoce de alterações estruturais e/ou funcionais. Segundo a AAO deverão ser incluídos na avaliação de rotina sempre que disponíveis e realizados de imediato se detectada qualquer alteração reprodutível no PEC 10-2.³⁵

O ERGMf, ao permitir a avaliação objectiva da função visual e o mapeamento topográfico da função retiniana no pólo posterior¹¹ tem demonstrado ser útil na detecção precoce de toxicidade^{23,33,34,36-41} e, em estudos mais recentes, mais sensível que a campimetria central.^{35,41} Pode detectar sinais precoces de alteração na função retiniana, mesmo na ausência de qualquer sintoma ou achado sugestivo na fundoscopia, perimetria ou grelha de Amsler.^{23,33,37,38} Maturi et al. objectivaram que a diminuição da sensibilidade retiniana na região para e peri-central é a alteração mais característica.²⁸ Segundo Lai e os seus associados a depressão da amplitude da resposta retiniana evoluía com a manutenção da medicação e poderia ser reversível com a suspensão da mesma.¹¹ Mais recentemente, Lyons e Severns reportaram o aumento da relação entre a amplitude da resposta central relativamente à para-central como indicativo de toxicidade precoce.²³ Parece, portanto, ser uma mais-valia quer na avaliação precoce quer na seriada destes doentes.^{11,23,28,33,34,37-39,42}

Também a visão cromática pode ser afectada pela HCQ. Foram descritas alterações precoces e subtis no eixo do azul que podem evoluir para discromatopsia no eixo verde-vermelho com o avançar da maculopatia.^{14,18,43-45} Apesar de não

reunir consenso sobre a sua especificidade e sensibilidade, a avaliação da visão cromática parece ser uma ferramenta útil na avaliação destes doentes.^{14,43-45} Os testes computadorizados obtiveram melhores resultados,^{14,44} contudo não são, ainda, considerados pela AAO como componentes na observação oftalmológica de rotina.^{9,35} O Cambridge Colour Test (CCT) é um teste objectivo que, através de procedimentos psicofísicos rigorosos, fornece informação quantitativa, que parece ser útil na detecção de toxicidade precoce.¹⁴

Finalmente, a microperimetria é um teste psicofísico que associa a informação funcional obtida com a determinação da sensibilidade retiniana à sua morfologia, permitindo assim obter uma correlação estrutura-função numa área seleccionada. A MP1 permite a avaliação automática independente das características de fixação.⁴⁶

Não obstante o elevado número de trabalhos publicados, permanecem algumas divergências entre os autores relativamente ao melhor esquema de rastreio praticável na clínica diária.

Este estudo prospectivo pretende avaliar a função macular central e detectar sinais precoces de toxicidade retiniana em doentes a realizar tratamento médico contínuo com HCQ através do PEC 10-2, MP1, ERGmf e CCT.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo prospectivo 76 olhos de 39 doentes a realizar tratamento médico contínuo com HCQ. Todos tinham seguimento clínico em consultas de Reumatologia e foram referenciados à consulta de Retina Médica do Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia dos HUC para vigilância periódica de toxicidade ocular associada ao tratamento sistémico.

A avaliação clínica destes doentes incluiu o registo da informação demográfica, da patologia sistémica pela qual realizam o tratamento, duração do mesmo e a pesquisa de alterações sistémicas associadas, nomeadamente disfunção hepática ou renal. Foram calculadas a dose diária total e ajustada ao peso (mg/dia e mg/kg/dia) e dose cumulativa (g) do fármaco. Foram ainda registados a presença de quaisquer sintomas visuais.

O exame oftalmológico compreendeu a determinação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) com escala Early Treatment of Diabetic Retinopathy (ETDRS), biomicroscopia do segmento anterior, avaliação da tensão intra-ocular com tonometria de aplanção de Goldmann e fundoscopia, após midriase pupilar. A investigação foi complementada com PEC 10-2 (Humphrey Field Analyzer HFA II, Carl Zeiss Meditec, Dublin, USA), ERGmf (Sistema RETIscan;

Roland Consult, Wiesbaden, Germany), microperimetria (MP1, Nidek Technologies, Padova, Italy) e CCT (Cambridge Research Systems, Lda., CRS, Rochester, UK). Os resultados obtidos para cada um dos exames realizados foram comparados com um grupo controlo respectivo ajustado para a idade e características demográficas.

Foram excluídos todos os doentes com: (i) qualquer opacidade do meio, catarata ou condição ocular que pudesse interferir com a MAVC, análise e obtenção de imagens ou outro procedimento diagnóstico e (ii) qualquer outra patologia retiniana, nomeadamente distrofia de cones, Degenerescência Macular da Idade (DMI), vasculite retiniana ou miopia superior a -6 dioptrias.

Os doentes foram informados e esclarecidos acerca dos procedimentos previstos pelo protocolo de estudo. O consentimento informado foi obtido em todos e os termos da declaração de Helsinquia foram respeitados.

ERGmf

O ERGmf permite estudar a actividade eléctrica da região central da retina (30°) em diferentes localizações. O estímulo consiste num conjunto de 61 hexágonos apresentados num monitor a uma distância de 33 cm. As áreas dos hexágonos aumentam com a excentricidade, de modo a compensar a diferente densidade de cones ao longo da retina. Cada hexágono é modulado temporalmente entre branco e preto de acordo com uma sequência-m binária (frame rate: 60Hz).

O doente é instruído a fixar uma cruz vermelha que se encontra no centro do monitor. A fixação é controlada ao longo de todo o exame, que tem a duração de aproximadamente 8 minutos.

Foram utilizados eléctrodos positivos DTL plus, após 10 minutos de adaptação à luz e em midriase pupilar. Os eléctrodos neutro e negativos foram colocados na testa e junto ao canto externo dos olhos, respectivamente. Os eléctrodos apresentaram uma impedância inferior a 10 kΩ. Os erros refractivos para longe foram corrigidos.

As respostas locais do ERGmf foram normalizadas para a área, de modo a obter uma densidade de resposta (nV/deg²). Para análise, a amplitude da onda P1 (1ª onda positiva) foi calculada para cada hexágono bem como o respectivo tempo de latência. As 61 localizações foram agrupadas em 5 anéis (A) concêntricos, do centro para a periferia: A1-central (4.4° diâmetro), A2 -paracentral (4.4°-13.6°), A3 -pericentral (13.6°-25.8°), A4 (25.8°-40.8°) e A5 (40.8°-58.7°) - anéis periféricos.

Foi calculada a média das amplitudes para cada anel,

excepto para A1, que consiste apenas num estímulo hexagonal.

CCT

O CCT determina vectores de discriminação cromática no espaço de cor bidimensional CIE (1976) $u'v'$. Calcula-se um valor quantitativo para cada um dos três eixos cromáticos (vermelho, verde e azul), numa estratégia denominada por "staircase". O score final para cada eixo é obtido em unidades de espaço de cor $u'v'$ 10⁻⁴ (CIE (1976)).

O exame foi realizado em ambiente escotópico e em monocularidade. O sujeito é instruído a olhar para o monitor, posicionado a 180 cm, que apresenta um padrão de círculos com diferentes tamanhos e luminâncias. Sobreposto a este padrão está um estímulo colorido - "C" de Landolt - em que a abertura adquire várias orientações ao longo do exame (direita, esquerda, cima ou baixo) e o sujeito tem que identificar a sua posição.

Microperimetria

Na realização da MP1 utilizou-se uma cruz vermelha (2° diâmetro) como alvo de fixação; tamanho do estímulo Goldmann III com tempo de projecção de 200ms; 76 pontos estudados numa área de 20° (centrada na região foveal); e ainda a estratégia de limiar 4-2.

O exame foi efectuado em midriase pupilar e os doentes foram instruídos a fixar a cruz de fixação durante todo o exame e pressionar o botão de resposta sempre que identificassem a presença de um estímulo (ponto luminoso). Os resultados funcionais obtidos foram sobrepostos a uma retinografia (adquirida com o próprio aparelho). O mapa de sensibilidade (em dB) foi analisado no final do exame e foram considerados três anéis (A) para análise: A1 (4° diâmetro), A2 (4°-12°) e A3 (12°-20°).

PEC 10-2

Para determinar o campo visual central utilizou-se a estratégia SITA-fast com o programa 10-2 que pesquisa 68 pontos situados nos 10° centrais e separados a cada 2 graus.

Após avaliação do limiar de sensibilidade foveal, o exame foi realizado, em monocularidade, com um estímulo branco, tamanho III e que tem a duração de 0,2 segundos. Foi determinado o limiar de sensibilidade (em dB) para cada ponto através da projecção de vários estímulos de intensidades supra e infra-limiar e que, por definição, corresponde ao estímulo de menor intensidade visto metade das vezes em que for apresentado.

Metodologia Estatística

A descrição das variáveis qualitativas foi realizada

através de frequências enquanto que para as quantitativas apresentam-se a média e erro-padrão, mínimo e máximo observados, e os valores dos percentis 25, 50 e 75 da distribuição. Utilizou-se o teste t-Student para amostras independentes ou o de Mann-Whitney para a comparação entre os grupos controlo e sob tratamento com HCQ, consoante os dados amostrais se ajustavam, ou não, a uma distribuição gaussiana, tendo-se recorrido para tal ao teste de Kolmogorov-Smirnov; o mesmo critério foi aplicado na avaliação da correlação entre pares de variáveis, tendo-se determinado o coeficiente de correlação de Pearson na presença de distribuições normais ou o coeficiente de correlação de Spearman na falta deste pressuposto.

A estratificação de acordo com o risco foi efectuada segundo os critérios actuais da AAO considerando as variáveis duração de tratamento (cut-off 5 anos), dose diária e ajustada ao peso (cut-off 400mg/dia ou 6,5 mg/Kg/dia), dose cumulativa (cut-off 1000g) e a idade do doente como co-variável.³⁵ Para a respectiva análise recorreu-se ao *General Linear Model* (GLM).

A análise descrita foi efectuada com recurso ao SPSS, versão 18.

Finalmente foi realizada a análise de curvas ROC, através da aplicação MedCalc, versão 9.2.0.1., para identificar os exames passíveis de serem utilizados na classificação dos doentes, identificando-se o ponto de corte óptimo.

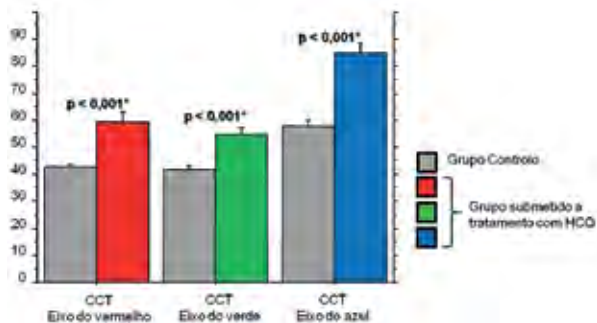
RESULTADOS

Foram estudados prospectivamente 76 olhos de 39 doentes, na sua maioria mulheres (92,5%), com média de idade de $46,5 \pm 1,5$ anos (variação entre 23 e 69 anos). Em 67,1% dos pacientes foi estabelecido o diagnóstico LES e nos restantes (32,9%) de AR. A média da duração do tratamento foi de $7,1 \pm 0,7$ anos (variação entre 0,5 e 38 anos), excedendo os 5 anos em 24 pacientes (61,5%). A dose diária média foi de 5,7 mg/Kg/dia (2,5 a 8,0 mg/Kg/dia) e a dose cumulativa média de 956,9 g (36,5 a 5548 g). Em, aproximadamente, um terço dos doentes a dose diária ajustada ao peso e a dose média cumulativa total (33,3% e 35,9%, respectivamente) eram superiores ao cut-off indicado como de alto risco, definidos pela AAO e acima citados.³⁵ Todos estavam medicados com dose diária igual ou inferior a 400 mg. Nenhum dos doentes apresentava patologia hepática ou renal associada. Em comum o facto de se apresentarem assintomáticos, sem achados sugestivos de toxicidade à fundoscopia, com MAVC média de $84,7 \pm 2,8$ letras (77 a 90 letras) e PEC 10-2 sem alterações.

Os resultados de cada um dos exames complementares

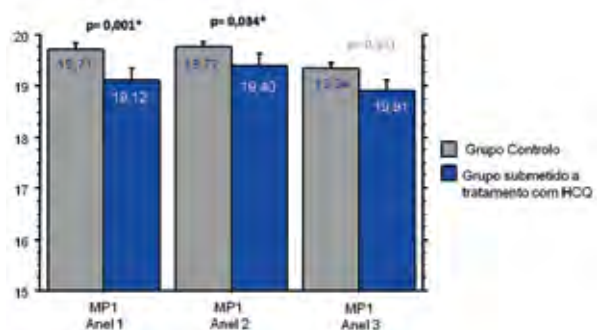
realizados foram comparados com um grupo controlo respectivo ajustado à idade e características demográficas (médias de idade, em anos, e respectivo erro-padrão: CCT – 44, 6 ± 1,7; MP1 – 38,2 ± 1,4; ERGmf - 43,7 ± 1,8)

A avaliação cromática pelo CCT mostrou alterações estatisticamente significativas ($p < 0,001$) no grupo tratado com HCQ comparativamente ao grupo controlo nos 3 eixos, particularmente no azul, como se pode observar no gráfico 1.



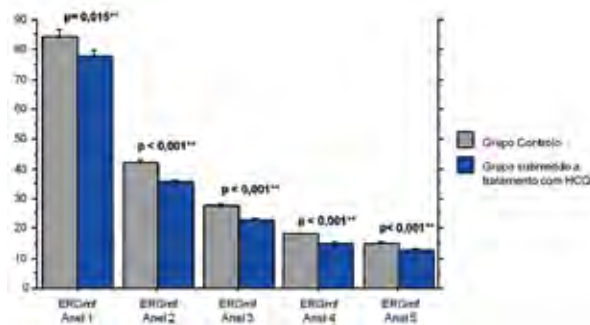
Gráf. 1 | Resultados obtidos no CCT no grupo controlo (N=60) em comparação com o grupo submetido a tratamento com HCQ (N=79). Pode-se objectivar alteração estatisticamente significativa nos 3 eixos cromáticos, especialmente no azul ($p < 0,001$). *Teste de Mann-Whitney.

A MP1 mostrou redução estatisticamente significativa na sensibilidade retiniana no anel central (A1) ($p = 0,001$) com tendência para apresentar decréscimo igualmente no A2 ($p = 0,034$). O anel mais periférico (A3) não apresentou diferença entre o grupo controlo e os submetidos a tratamento. Os resultados encontram-se organizados no gráfico 2.



Gráf. 2 | Comparação dos resultados obtidos na MP1 entre o grupo controlo (N=31) e o grupo sob tratamento contínuo com HCQ (N=79), com diminuição estatisticamente significativa da sensibilidade retiniana nos anéis 1 e 2 no grupo a realizar tratamento médico. *Teste de Mann-Whitney.

O ERGmf revelou decréscimo estatisticamente significativo na amplitude da onda P1 em todos os anéis, especialmente nos anéis 2 a 5 ($p < 0,001$), comparativamente ao grupo controlo, como se encontra esquematizado no gráfico 3.



Gráf. 3 | Comparação dos resultados da amplitude da onda P1 nos 5 anéis do ERGmf entre o grupo controlo (N=78) e o grupo submetido a tratamento com HCQ (N=79). Pode-se facilmente verificar uma redução estatisticamente significativa na amplitude da onda P1 em todos os anéis, especialmente do 2 ao 5 no grupo sob tratamento com HCQ vs grupo controlo. **Teste t-student.

Não se encontrou qualquer correlação entre os vários exames realizados entre si, bem como no estudo comparativo entre o grupo com diagnóstico de LES e o com AR.

Através do GLM foi possível identificar a duração do tratamento como a variável com maior impacto no conjunto dos exames realizados. Verificou-se que o tempo de medicação (inferior vs superior a 5 anos) permite explicar 19% da variabilidade encontrada na amplitude da onda P1 no anel 1 do ERGmf entre esses 2 sub-grupos (A1: $p < 0,001$, $\eta^2_{parcial} = 19\%$); Encontrou-se, ainda, associação entre a duração do tratamento e as alterações na amplitude da onda P1 nos anéis 2 e 5 (A2: $p < 0,001$, $\eta^2_{parcial} = 16,4\%$; e A5: $p = 0,006$, $\eta^2_{parcial} = 10,8\%$) e entre a idade do doente e a redução da sensibilidade retiniana nos anéis 2 e 3 da MP1 ($p = 0,011$, $\eta^2_{parcial} = 9,3\%$ e $p = 0,014$, $\eta^2_{parcial} = 8,7\%$ respectivamente). Neste estudo não se encontrou efeito da dose cumulativa ou da dose diária ajustada ao peso no resultado dos diversos exames realizados.

Foi, ainda, estudada a correlação, através do coeficiente de Spearman, entre os factores de risco (duração do tratamento, dose cumulativa, dose diária ajustada ao peso e idade) e os vários exames realizados. Considerando todo o grupo de doentes incluídos neste trabalho foram encontradas relações estatisticamente significativas entre: (i) o CCT e a idade; (ii) a diminuição da sensibilidade retiniana nos anéis

2 e 3 da MP1 e a duração de tratamento, dose cumulativa e idade, e (iii) o declínio da amplitude da onda P1 no ERGmf e a duração de tratamento, dose cumulativa e idade. Contudo todas estas correlações são fracas ($r < 0,4$), com pouco robustez, e devem ser desprezadas. Considerando apenas o sub-grupo dos doentes sob tratamento contínuo há mais de 5 anos já é possível objectivar uma correlação estatística significativa e com valor de $r > 0,4$, o que já demonstra alguma robustez e relevância, entre o CCT e a idade do paciente, ou seja, quanto maior a idade do paciente medicado há mais de 5 anos, maiores as alterações objectivadas no CCT. Foi igualmente encontrada, para o mesmo subgrupo, uma correlação significativa entre a diminuição da sensibilidade retiniana no anel 2 (para-central) da MP1 e a dose cumulativa e duração do tratamento.

Finalmente foi avaliada, para cada um dos testes, a sua capacidade discriminatória de doença, com a determinação das curvas de ROC, dos valores de sensibilidade e

especificidade, dos valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) bem como da área sob a curva (AUC) e respectivos intervalos de confiança (IC) e ainda definido o ponto de corte ideal. Os resultados obtidos encontram-se sumarizados na tabela 1. De acordo com esta análise sobre a acuidade dos exames realizados pode-se verificar que todos eles podem ser utilizados para classificar os doentes. Contudo, os que apresentam maior capacidade discriminatória são a avaliação do eixo azul no CCT e a amplitude da onda P1 nos anéis 2 ao 5 do ERGmf. É, ainda, possível objectivar que a determinação da amplitude da onda P1 nos anéis 2 ao 5 do ERGmf mostrou uma especificidade superior aos restantes testes realizados (média de 82,1%), enquanto a avaliação do eixo azul no CCT revelou maior sensibilidade (79%).

As figuras 1 e 2 documentam, com exemplo de dois dos olhos incluídos no estudo, os resultados obtidos nos diferentes exames realizados.

Tabela 1 | Tabela que sumariza a capacidade discriminatória para cada um dos exames realizados, nomeadamente a área sob a curva (AUC) e respectivos intervalos de confiança (IC), o ponto de corte ideal, a sensibilidade e especificidade bem como o valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN).

Variável		AUC			Ponto de corte ideal	Sensibilidade		Especificidade		VPP	VPN
		Valor	IC95%	p		Valor	IC95%	Valor	IC95%		
CCT	Verde	0,682	0,596-0,759	<0,001	> 46,50	56,58	44,7-67,9	71,67	58,6-82,5	71,7	56,6
	Vermelho	0,704	0,620-0,779	<0,001	> 51,00	47,37	35,8-59,2	83,33	71,5-91,7	78,3	55,6
	Azul	0,770	0,690-0,838	<0,001	> 59,90	78,95	68,1-87,5	61,67	48,2-73,9	72,3	69,8
MP1	A1	0,706	0,609-0,791	<0,001	≤ 19,83	72,97	61,4-82,6	64,52	45,4-80,8	83,1	50,0
	A2	0,623	0,524-0,716	0,046	≤ 19,94	59,46	47,4-70,7	67,74	48,6-83,3	81,5	41,2
ERGmf Amplitude onda P1	A 1	0,610	0,529-0,688	0,015	≤ 86,30	73,68	62,3-83,1	47,44	36,0-59,1	57,7	64,9
	A 2	0,724	0,646-0,793	<0,001	≤ 34,30	46,05	34,5-57,9	87,18	77,7-93,7	77,8	62,4
	A 3	0,750	0,674-0,814	<0,001	≤ 24,10	71,05	59,5-80,9	71,79	60,5-81,4	71,1	71,8
	A 4	0,754	0,679-0,820	<0,001	≤ 14,80	55,26	43,4-66,7	88,46	79,2-94,6	82,4	67,0
	A 5	0,732	0,655-0,800	<0,001	≤ 13,10	61,84	50,0-72,8	80,77	70,3-88,8	75,8	68,5

DISCUSSÃO

A CQ e HCQ são fármacos amplamente utilizados no tratamento de várias doenças reumatismais, auto-imunes e dermatológicas, contudo apresentam efeitos tóxicos oculares, nomeadamente retinopatia.^{1,2,5,6,8,10,11,15-17} Uma vez estabelecida, as consequências visuais poderão ser graves, irreversíveis e até progressivas.^{6,9-11,22-26} Apesar da toxicidade da HCQ ser comprovadamente inferior à da CQ, facto que permitiu que a suplantasse ao longo dos anos,^{1,6,10,47} os seus efeitos retinianos não são desprezíveis. Apesar de raros, existem casos de toxicidade descritos na literatura científica, mesmo quando submetidos a vigilância oftalmológica.^{1,2,6-11,18,27,28,30,32,33,48} O rastreio oftalmológico destes doentes é crucial na detecção precoce de toxicidade,^{8,9,26,34} enquanto alterações funcionais subtis ainda poderão ser reversíveis com a suspensão da medicação.^{8,9,11,21,23,28,33,35} Contudo, os critérios e procedimentos diagnósticos, bem como o esquema de vigilância, não são consensuais nem claramente definidos. O debate sobre as recomendações adequadas mantém-se pelo facto de ser uma entidade rara mas com consequências possivelmente devastadoras.¹⁸ A empresa responsável pela distribuição deste fármaco recomenda a avaliação oftalmológica complementada

com exames campimétricos trimestrais.⁴⁹ Há autores que defendem a não realização de qualquer vigilância específica.^{50,51} Em 2002, a AAO organiza algumas normas para rastreio da toxicidade ocular da CQ e HCQ, em que preconiza a avaliação oftalmológica anual com observação do fundo ocular sob midriase complementada com PEC 10-2 após cinco anos de terapêutica contínua, antecipada na presença de qualquer factor de risco ou sintoma ocular.⁹ Se detectadas alterações fundoscópicas características ou a presença de escotomas reprodutíveis na campimetria central o único tratamento disponível é a suspensão do fármaco, decisão que deve ser tomada em conjunto com o reumatologista, internista ou dermatologista assistente.⁹

A estratificação do risco é essencial para o correcto seguimento destes doentes. Os factores estipulados pela AAO^{9,35} e associados a maior probabilidade de retinopatia são dose diária superior a 400 mg ou ajustada ao peso superior a 6,5 mg por Kg, dose cumulativa maior que 1000g, mais de 5 anos de tratamento contínuo, bem como a idade do paciente, patologia renal ou hepática associada e retinopatia concomitante.^{1,2,6,9-11,18,20,26,28-35} Classicamente consideradas a dose diária e a ajustada ao peso como os factores mais preponderantes no risco de retinopatia,^{2,6,9,18,20,26,29} este facto tem vindo a

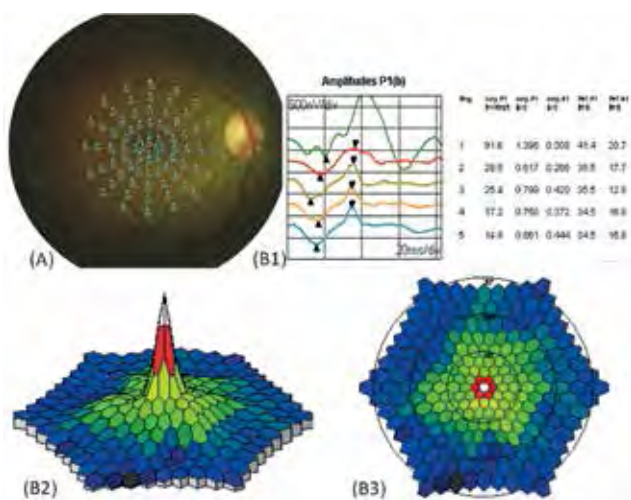


Fig. 1 | Caso clínico do OD de uma doente do sexo feminino de 33 anos sob tratamento médico contínuo para LES com HCQ há 10 anos. Está medicada com 400 mg/dia e dose diária ajustada ao peso de 6,7 mg/Kg/dia e dose cumulativa total de 1460 g. Encontra-se assintomática, com MAVC de 85 letras sem alterações à fundoscopia ou na campimetria central. O CCT revela alterações cromáticas no eixo azul; (A) A MPI mostra alterações discretas na sensibilidade retiniana. (B). O ERGmf evidencia depressão paracentral com diminuição da amplitude da onda P1 no A2.

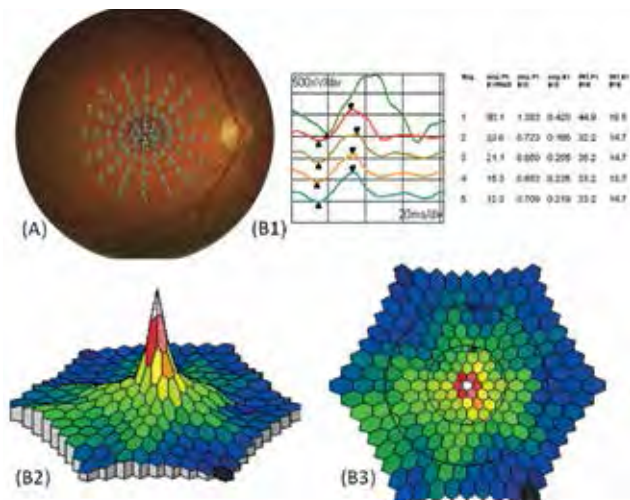


Fig. 2 | Caso clínico do OD de uma doente do sexo feminino de 60 anos medicada há 4 anos com HCQ por LES. Com dose diária de 400 mg, ajustada ao peso de 6,9 mg/Kg/dia e cumulativa de 584g. Apresenta MAVC de 90letras, sem sintomas ou sinais de toxicidade à fundoscopia ou na campimetria central. O CCT evidencia ligeira discromatopsia no eixo azul; (A) A MPI não mostra alterações significativas na sensibilidade retiniana (B) É possível objectivar no ERGmf diminuição da amplitude da onda P1 dos anéis 2 a 5.

perder importância em estudos mais recentes, que dão maior destaque à dose cumulativa e à duração do tratamento.^{11,21,23,35}

No presente estudo os autores consideraram um grupo constituído por 76 olhos de 39 doentes, na maioria mulheres (92,5%) com idade média de 46,5±1,5 anos (variação 23-69 anos). Em comum é de realçar o facto de estarem assintomáticos, sem défices visuais ou alterações na fundoscopia e no PEC 10-2 realizado. Apesar de todos os doentes estarem medicadas com uma dose diária igual ou inferior a 400 mg, quando calculada a mesma ajustada ao peso variava entre 2,5 a 8,0 mg/Kg/dia, excedendo num terço dos pacientes os 6,5/mg/Kg/dia recomendados. Na altura da avaliação, a média da duração do tratamento era de 7,1 ± 0,7 anos, sendo superior a 5 anos em 24 doentes (61,5%). A dose cumulativa média estimada foi de 956,9 g (de 36,5 a 5548 g), superior aos 1000g estipulados como critério de alto risco em 36% dos pacientes. Foi excluída qualquer patologia renal ou hepática concomitante bem como a presença de maculopatia prévia.

Com recurso ao GLM foi possível identificar a duração de tratamento superior a 5 anos como a variável com maior impacto nos exames realizados, nomeadamente na amplitude da onda P1 nos anéis 1, 2 e 5 do ERGmf. Isso permite, inclusivamente, explicar a variabilidade de 19% e 16% nas alterações encontradas nos anéis 1 e 2 do ERGmf, respectivamente, nos testes efectuados aos doentes submetidos a tratamento por um período inferior a 5 anos, em relação ao sub-grupo tratado por um período superior. O mesmo efeito é extensível aos anéis 3 e 4 do ERGmf. Por outro lado, a idade do paciente está relacionada com a diminuição da sensibilidade retiniana objectivada nos anéis 2 e 3 da microperimetria. Com esta análise, não se encontrou qualquer efeito da dose cumulativa ou diária ajustada ao peso.

Para aprofundar estes dados foram obtidas as correlações entre os factores classicamente descritos como de alto risco^{9,35} e os resultados obtidos nos exames realizados. Considerando todo o grupo de doentes, apenas foram obtidas correlações fracas que não devem ser valorizadas. Quando se estratifica e se equaciona apenas o sub-grupo submetido a tratamento contínuo há mais de 5 anos é possível constatar que quanto maior a idade do doente mais alterações se encontram na avaliação cromática com CCT e doses cumulativas superiores e maior duração do tratamento estão associados a menor sensibilidade retiniana no anel 2 da microperimetria.

Recentemente, Wolfe e Marmor publicaram um trabalho que incluiu 3995 doentes que realizaram tratamento ou estavam medicadas com HCQ. Apesar de concluírem que a retinopatia é uma consequência rara desta terapêutica, o risco de toxicidade estava estreitamente relacionado com a duração de tratamento e com a dose cumulativa, sendo praticamente nulo nos primeiros anos. Segundo os autores, este

aumenta em cerca de 5 vezes após 7 anos de tratamento ou quando a dose cumulativa excede os 1000g. A dose diária ou ajustada ao peso e a idade não estariam associadas a maior probabilidade de retinopatia, pelo que recomendam, apenas, vigilância anual após completados os 5 anos de tratamento contínuo.²¹

Em 2011, a AAO publicou a revisão das orientações de rastreio, dando ênfase a novos testes objectivos como o ERGmf, o OCT e a AF. A fundoscopia e a avaliação campimétrica central, até então considerados como gold-standard, têm demonstrado ser menos sensíveis na detecção de alterações funcionais precoces e subtis que estes novos exames, facto que assume capital relevância no prognóstico visual destes pacientes. De acordo com as recomendações actuais, pelo menos um destes testes deve ser incluídos na avaliação oftalmológica de rotina, sendo indispensáveis na ínfima suspeição clínica.³⁵ Com a realização deste estudo, que incluiu doentes medicadas com HCQ sem sinais ou sintomas de toxicidade retiniana, foi possível analisar os resultados dos exames clínicos realizados, nomeadamente o ERGmf, microperimetria e CCT.

O ERGmf é um teste objectivo da função visual que permite o mapeamento topográfico das respostas locais da retina no pólo posterior.¹¹ Tem sido sugerido como a chave para a detecção precoce de toxicidade, ainda num estágio pré-clínico,^{11,23,28,33,36-41} inclusive mais sensível que a campimetria central.^{35,41,42}

Neste trabalho, o ERGmf foi avaliado em cinco anéis concêntricos e objectivou-se redução estatisticamente significativa da amplitude da onda P1 em todos os anéis, especialmente nos anéis 2 ao 5 ($p < 0,001$), com depressão da sensibilidade retiniana para e peri-central nos pacientes sob tratamento, comparativamente ao grupo controlo.

Também Lyons and Severns calcularam a média da amplitude do ERGmf para 5 anéis concêntricos e desenvolveram um programa de análise comparativo entre os resultados dos vários anéis com o anel central. Os autores encontraram alterações em 28% dos olhos, sendo a mais frequentemente observada o aumento da relação da amplitude de resposta do anel 1 em relação ao anel 2, o que equivale a perda peri-central na sensibilidade retiniana (em 62% dos casos). Segundo os mesmos, a metodologia aplicada fornece informação quantitativa e clara para detecção precoce de toxicidade.²³

Maturi et al. identificaram alterações no ERGmf em 11 de 19 pacientes (58%) medicadas com HCQ, sendo, igualmente, a diminuição da sensibilidade retiniana na região peri-central a alteração mais frequentemente encontrada.²⁸

Lai e os seus associados reforçaram a relação das alterações objectivadas no ERGmf com a toma da HCQ ao realizarem um estudo prospectivo com monitorização dos

resultados deste exame ao longo de 2 anos. Constataram o declínio longitudinal da função retiniana com a manutenção da medicação que poderia ser reversível com a sua suspensão. Os autores encontraram alterações no ERGmf em 5 dos 24 olhos (21%) submetidos à avaliação inicial e, aos 2 anos de seguimento, em 12 dos 18 olhos (67%) que mantiveram a terapêutica. Neste estudo identificaram, ainda, correlação entre a dose cumulativa e as alterações na amplitude da resposta retiniana no ERGmf.¹¹ Anos mais tarde os mesmos autores mostraram que o ERGmf fornecia uma avaliação objectiva da função retiniana e que poderia complementar os achados da perimetria central.⁴²

Igualmente Moschos et al., através de um estudo comparativo entre o ERGmf e o Electrooculograma (EOG), constataram que o primeiro mostrava alterações retinianas mais precoces, presentes em 8 dos 20 doentes (40%) incluídos no estudo. Estas alterações foram reversíveis seis meses após a suspensão da terapêutica em 5 desses 8 pacientes (62,5%).³⁹

Chang et al. descreveram alterações precoces no ERGmf em 17 de 46 olhos (37%) medicados com HCQ, clinicamente assintomáticos sem sinais de toxicidade retiniana. Estes 17 doentes registavam, em média, doses cumulativas e duração do tratamento superior em relação aos que apresentavam ERGmf dentro dos limites da normalidade.³³

No presente trabalho, a avaliação da amplitude da onda P1 nos anéis 2 ao 5 do ERGmf mostrou ser o teste mais específico (média de 82,1%) de entre os efectuados. Foi, ainda, possível relacionar o decréscimo na amplitude da onda P1 em todos os anéis do ERG com a duração do tratamento, sendo mais marcada no sub-grupo submetido a mais de 5 anos de terapêutica continua com HCQ. É importante referir que foram objectivadas, no presente estudo, alterações no ERGmf não só em pacientes medicados há vários anos (exemplo de caso clínico com duração de tratamento de 38 anos e dose cumulativa de 5548 g, com depressão marcada na região para-central), bem como em doentes com doses cumulativas tão baixas como 146g, medicados com menos de 400 mg/dia há apenas 2 anos e com dose diária ajustada ao peso inferior ao classicamente recomendado.

Lyons and Severns dividiram os doentes submetidos a tratamento com HCQ em 2 subgrupos, consoante a dose cumulativa fosse inferior ou superior a 1250g, e constataram alterações no ERGmf em cerca de metade dos pacientes com elevadas doses cumulativas em comparação aos 17,6% encontrados no subgrupo exposto a menor dose, o que equivale a um risco 2,8 vezes superior. Descreveram alterações significativas mesmo em doentes com doses cumulativas totais baixas, na ordem dos 400g. No trabalho publicado apontam a dose cumulativa como o factor preditivo mais importante, não encontrando relação com a dose diária ajustada ao peso,

a duração de tratamento ou a idade do paciente. Os autores propõem a inclusão do ERGmf numa estratégia de rastreio prudente individualizada com base na dose cumulativa.²³

Por sua vez, Maturi et al. encontraram diminuição na resposta foveal no ERGmf em 8 dos 19 doentes (42%) com medicados dose inferior a 6.5mg/Kg/dia,²⁸ enquanto que Lai e os seus associados descreveram alterações em pacientes medicados há menos de 5 anos.¹¹ Numa revisão da literatura, Yam e Kwok registaram casos de retinopatia em pacientes tratados por um período de 1,9 meses bem como 14 casos de doentes medicados com dose inferior à considerada de alto risco.²⁰ Também Elder et al. constataram alterações campimétricas para-centrais precoces em doentes tratados há menos de 5 anos e com doses inferiores às recomendadas.³²

Estes dados vêm contrariar a hipótese, defendida por outros autores, de que a toxicidade retiniana não se desenvolve em pacientes com doses diárias inferiores a 400 mg/dia ou a 6,5 mg/Kg/dia.^{2,6,29,52} Sugere, igualmente, que outros factores, genéticos ou adquiridos, possam influenciar o desenvolvimento de retinotoxicidade. Shroyer et al. sugeriram que uma mutação no gene ABCA4 pode aumentar a susceptibilidade para a toxicidade pela HCQ, mesmo com doses diárias recomendadas, contudo nunca foi confirmado cientificamente.³¹

A constatação de casos de toxicidade, mesmo na ausência de qualquer critério de alto risco durante os primeiros anos de tratamento, implica cautela e vigilância, com avaliação obrigatória à mínima suspeição clínica.

O ERGmf tem ganho popularidade, com recomendação, por parte de vários autores, para ser integrado na vigilância destes doentes,^{11,23,40} estando inclusivé já incluído nas recentes orientações da AAO para o rastreio oftalmológico regular.³⁵ Este tem demonstrado ser eficaz na detecção precoce de toxicidade retiniana pelo que não deve ser considerado como alternativa mas sim como teste útil, essencial na abordagem destes doentes. Contudo, os resultados do ERGmf devem ser analisados com precaução, sendo fundamental determinar em que casos a perda precoce e sub-clínica de função retiniana evolui para estadios que possam comprometer significativamente a visão. Será necessária a realização de um estudo longitudinal, com seguimento destes doentes e avaliar os resultados obtidos ao longo do tempo. Actualmente, a detecção destas alterações precoces permitem identificar os doentes em risco de desenvolverem retinopatia e que necessitam de vigilância mais apertada e cuidadosa, não sendo, contudo, indicação evidente para suspensão da terapêutica. Essa decisão deverá ser sempre equacionada no âmbito de uma equipa pluridisciplinar com reumatologista, internista ou dermatologista assistente, pois a HCQ é arma terapêutica eficaz no controle da patologia de base, que permite evitar os efeitos adversos de tratamentos alternativos, como a corticoterapia

ou imunossupressores,^{53,54} sendo que sua suspensão pode acarretar um aumento da actividade da doença sistémica,⁵⁵ o que se pode revelar mais prejudicial que as possíveis consequências visuais com a continuação da sua toma.⁵⁴ Lai e os seus associados optaram por apenas suspender a medicação nos pacientes com alterações no ERGmf que desenvolveram sintomas visuais ou defeitos campimétricos.¹¹ Marmor realça que as alterações precoces são importantes na estratificação dos doentes que requerem observação mais regular mas, segundo o autor, é pouco provável que representem toxicidade clinicamente relevante ou que requeiram alteração da terapêutica.⁵⁴ Encontram-se descritas importantes variações intra-pessoais na amplitude do ERGmf (na ordem dos 10 a 30%),⁵⁶⁻⁵⁸ o que pode reduzir a eficácia deste exame na decisão clínica, pelo que são necessários critérios estipulados bem definidos que indiquem quando as alterações encontradas necessitam de uma abordagem mais agressiva. No entanto, esta variabilidade pode ser minimizada ao identificar anéis concêntricos centrais e avaliar a médias das respectivas amplitudes do sinal retiniano, o que permite aumentar a sua sensibilidade.²³ Outra possível desvantagem apontada ao ERGmf é o facto de não estar universalmente disponível. Há ainda que considerar a hipótese remota de que as doenças auto-imunes crónicas de base possam afectar a retina^{11,23,54} e o facto da HCQ poder apresentar efeitos farmacológicos retinianos que não correspondam a toxicidade.⁵⁴

O CCT, realizado para avaliar a função cromática, mostrou, neste trabalho, alterações estatisticamente significativas no grupo tratado com HCQ nos 3 eixos, particularmente no azul ($p < 0,001$). Revelou ser um exame de fácil execução, sensível e que fornece informação quantitativa que pode ser extremamente útil na detecção precoce e minimização de toxicidade retiniana.

É importante salientar que a avaliação do eixo azul pelo CCT foi a que apresentou maior sensibilidade (79%) no conjunto de testes realizados neste estudo. Foi ainda possível constatar correlação entre os resultados do CCT e a idade do paciente no sub-grupo com duração de tratamento superior a 5 anos.

Há diversos estudos que mostram que a visão cromática se encontra claramente afectada em pacientes com maculopatia, em estadio avançado de toxicidade,^{18,20,40} mas foram, igualmente, descritas alterações precoces e subtis no eixo azul que podem evoluir para discromatopsia no eixo verde-vermelho com o avançar da retinopatia.^{14,18,43-45}

Yam e Kwok encontraram, numa exhaustiva revisão bibliográfica, alterações nos testes da função cromática em 16 dos 22 casos (72%) de retinopatia avaliados entre 1960 e 2005.²⁰ Contudo, escasseiam os artigos sobre a avaliação de sinais de toxicidade precoce na visão cromática.

Apesar de não reunir consenso sobre a sua especificidade e sensibilidade,^{9,35,59} a avaliação da visão cromática parece ser uma ferramenta útil na avaliação de toxicidade precoce,^{14,43-45} com os testes computadorizados a obterem melhores resultados no rastreio destes doentes comparativamente a outras opções, nomeadamente ao teste de Ishiara.^{14,44} Ventura et al. estudaram a visão cromática em 32 doentes assintomáticos sem sinais de toxicidade medicados com CQ através do CCT, do teste FarnsworthMunsell H100 (FM100), do Farnsworth D15 e o teste Lanthony dessaturado (D15d). O CCT permitiu identificar discromatopsia em 24 dos doentes (75%) avaliados, dos quais 11 apresentavam alterações selectivas no eixo azul e 13 anomalias mais difusas. Foi o teste que apresentou maior sensibilidade entre os realizados com o D15 a apresentar os piores resultados. Os autores descreveram, ainda, correlação entre as alterações objectivadas no CCT e a dose cumulativa, contudo foram observados testes fora da normalidade mesmo em casos de doses cumulativas baixas.¹⁴

Neubauer e os seus associados estudaram a visão cromática em doentes com alterações pigmentares ligeiras inespecíficas na fundoscopia bem como em casos de retinotoxicidade definitiva, através de teste de cores computadorizado. Os autores descreveram alterações precoces no eixo do azul que afectaria o eixo verde/vermelho em estadios avançados da patologia.⁴⁴ Os mesmos achados tinham sido constatados por Vu e Easterbrook.⁴³ A metodologia testada demonstrou ser sensível e específica, e um teste normal teoricamente excluiria toxicidade retiniana.⁴⁴

É importante na interpretação dos resultados obtidos nos testes cromáticos a avaliação numa primeira abordagem, especialmente em doentes do sexo masculino, para excluir discromatopsia congénita.⁹ Encontram-se descritas na literatura alterações relacionadas com o envelhecimento, como a catarata, que podem produzir defeitos no eixo azulamarelo contudo, nesses casos, não existe perda de sensibilidade no espectro do vermelho,^{60,61} ao contrario dos resultados encontrados no presente estudo, com alteração identificada nos 3 eixos cromáticos.

O CCT parece ser uma mais-valia e deve ser incluído no rastreio oftalmológico destes doentes, pois parece permitir, através de um exame quantitativo, simples e rápido, a estratificação dos doentes que necessitam de investigação e vigilância mais atenta bem como ser útil no seguimento destes doentes. Contudo o estudo da visão cromática não é, ainda, considerado pela AAO como componente na observação oftalmológica de rotina.^{9,35} Tal como no ERGmf, discromatopsia ligeira, sem outros achados sugestivos de toxicidade, não é sinónimo de retinopatia.⁴³ Permite identificar os doentes que necessitam de avaliação mais cuidadosa e de outros

exames complementares mas não implica a suspensão imediata da terapêutica.

Finalmente, a microperimetria permite a exacta correlação entre os detalhes topográficos do fundo ocular e a sua sensibilidade à luz, com a possibilidade de relacionar estrutura-função numa área seleccionada. A MP1 permite a avaliação automatizada independente das características de fixação.⁴⁶ O sistema permite inclusive quantificar o limiar de sensibilidade exactamente nos mesmos pontos da retina testados em exames anteriores, sendo extremamente útil para valorizar alterações objectivadas durante o seguimento.

No presente trabalho foi possível identificar o decréscimo estatisticamente significativo na sensibilidade retiniana no anel central (A1) ($p=0,001$) com tendência para apresentar o mesmo resultado no A2 ($p=0,034$). O anel mais periférico (A3) não evidenciou diferença entre o grupo controlo e os submetidos a tratamento. Foi possível estabelecer correlação entre as alterações no anel 2 da MP1 e a dose cumulativa e tempo de medicação, o que nos indica que a sensibilidade retiniana diminui com o aumento da dose cumulativa e da duração do tratamento. Não estão reportados, até à data, estudos comparativos dos resultados da MP1 nos doentes submetidos a tratamento contínuo com HCQ.

Em resumo, todos os doentes incluídos neste estudo encontravam-se assintomáticos, sem défices visuais, alterações fundoscópicas ou campimétricas. Contudo, os exames realizados, nomeadamente o ERGmf, o CCT e a MP1 permitiram identificar alterações retinianas precoces. De acordo com os resultados obtidos, estes testes parecem ter maior sensibilidade na detecção precoce de toxicidade em comparação ao anteriormente preconizado como gold-standard.

Uma vez estabelecida perda campimétrica para-central ou alterações maculares fundoscópicas, o dano retiniano pode ser irreversível e pode progredir mesmo com a suspensão da terapêutica.⁶² Até à data não existe qualquer tratamento eficaz para esta condição, excepto a suspensão da medicação.^{9,11,35} Daí a necessidade da utilização testes sensíveis que permitam a identificação atempada e a minimização da toxicidade retiniana.

Tal como em publicações anteriores,^{9,11,18,35} os autores deste estudo consideram essencial a estratificação de acordo com o risco de toxicidade. Após uma avaliação inicial antes ou aquando do início da terapêutica, os doentes devem ser observados anualmente, excepto na presença de sintomas ou sinais suspeitos. Se observada alteração em qualquer exame realizado, os pacientes devem ser observados num curto espaço de tempo e, se comprovada a retinotoxicidade, a decisão de suspender a terapêutica deve ser sempre equacionada no âmbito geral, em equipa multi-disciplinar.

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, novos exames complementares, nomeadamente o CCT e o ERGmf, demonstraram ser sensíveis e específicos na avaliação de alterações precoces e subtis na função retiniana, mesmo na ausência de sintomas ou sinais de toxicidade, nomeadamente na fundoscopia ou no PEC 10-2.

É importante reforçar que as alterações precoces observadas nestes testes permitem identificar doentes com maior probabilidade de desenvolverem retinopatia; contudo, na ausência de outros sinais clínicos, não são indicação imediata para a suspensão da medicação.

Este grupo de trabalho propõem a alteração das recomendações de rastreio destes doentes, com a realização de ERGmf, já incluído nas orientações mais recentes,³⁵ bem como do CCT. Estes devem ser realizados na avaliação oftalmológica inicial, na presença de qualquer sinal ou sintoma suspeito de toxicidade, em particular alterações campimétricas, mesmo que inespecíficas, em doentes de alto risco ou sob tratamento médico há mais de 5 anos e serem incluídos no rastreio oftalmológico regular a complementar observação oftalmológica e PEC 10-2. Enquanto não estão disponíveis outros métodos que possam clarificar o maior risco de toxicidade precoce, como testes genéticos ou avaliação metabólica, a estratificação com base nos critérios risco definidas pela AAO, nomeadamente a duração do tratamento, parecem-nos fundamentais para a correcta orientação destes doentes.

Contudo, apesar dos resultados obtidos serem entusiasmantes, é importante complementar a informação obtida com um estudo longitudinal destes doentes com o objectivo de avaliar a evolução dos exames bem como registar qualquer sintoma ou sinal sugestivo de toxicidade a fim de definir critérios claros que nos permitam direccionar a orientação destes doentes e possível decisão terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985; 12:692-694.
2. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* 1991;23:292-296.
3. Wallace D J. Antimalarial therapies. In: Wallace D J, Hahn B H, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 563-73.
4. Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 243-63.
5. Carr RE, Gouras P, Gunkel RD. Chloroquine therapy.

- Arch Ophthalmol 1966; 55: 171-178.
6. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis & Rheumatism* 1997 Aug; 40(8): 1482-6.
 7. Fielder A, Grahan E, Jones S, Silman A, Tullo A. Royal College of Ophthalmologists guidelines: ocular toxicity and hydroxychloroquine. *Eye* 1998; 12:907-909.
 8. Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 649-656.
 9. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109: 1377-1382.
 10. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, Mavrikakis M. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology* 2003; 110:1321-1326.
 11. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:794-807.
 12. Bernstein H, Zvaifler N, Rubin M, Mansour SAM. The ocular deposition of chloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1963(2): 384-392.
 13. Easterbrook M. Dose relationships in patients with early chloroquine retinopathy. *J Rheumatol* 1987;14:472-475.
 14. Ventura DF, Silveira LC, Nishi M, et al. color vision loss in patients treated with chloroquine. *Arq Bras Oftalmol* 2003;66:9-15.
 15. Cambiaggi A. Unusual lesions in a case of systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1957; 57: 451-453.
 16. Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 1959; 2: 478-480.
 17. Shearer RV, Dubois EL. Ocular changes induced by long term hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy. *Am J Ophthalmol* 1967; 64: 245-252.
 18. Payne JF, Hubbard GB, Aeberg TM, Yan J. Clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:245-250.
 19. Easterbrook M. An ophthalmic view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *The Journal of Rheumatology* 1999;26:9.
 20. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 2006; 12(4):294-304.
 21. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010;62:775-784.
 22. Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. *Can j Ophthalmol* 1992;27:237-239.
 23. Lyons JS, Severns ML. Detection of Early Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Enhanced by Ring Ratio Analysis of Multifocal Electroretinography. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 801-809.
 24. Shinjo SK, Maia Jr OO, Tizziani VAP et al. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration. *Clin Rheumatol* 2007;26:1248-1253.
 25. Tehrani R, Ostrowski R, Hariman R, Jay W. *Seminars in Ophthalmology* 2008, 23: 201-209.
 26. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine. Risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol* 2011;129(1):30-39.
 27. Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin* 1999; 39:49-57.
 28. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 973-981.
 29. Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *AM J Med* 1983;75:40-45.
 30. Easterbrook M. The ocular safety of hydroxychloroquine. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 1993 Oct; 23(2 suppl 1):62-7.
 31. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131: 761-766.
 32. Elder M, Rahman AM, McLay J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1729-1733.
 33. Chang W, Katz B, Warner J, Vitale A, Creel D, Digre K. A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using hydroxychloroquine. *Retina* 28: 1478-1486, 2008.
 34. Semmer AE, Lee MS, Harrison AR. Hydroxychloroquine retinopathy screening. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1653-1655
 35. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415-422.
 36. Maturi RK, Folk JC, Nichols B, Oetting TT, Kardon

- RH. Hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1262-1263.
37. So SC, Hedges TR, Schuman JS, Quireza MLA. Evaluation of hydroxychloroquine retinopathy with multifocal electroretinography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:251-258.
38. Penrose PJ, Tzekov RT, Sutter EE, Fu AD, Allen JR. AW, Fung WE, Oxford KW. Multifocal electroretinography evaluation for early detection of retinal dysfunction in patients taking hydroxychloroquine. *Retina* 2003;23:503-512.
39. Moschos M, Moschos M, Apostolopoulos M, Mallias J, Bouros C, Theodossiadi G. Assessing hydroxychloroquine toxicity by the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol* 2004; 108: 47-53.
40. Teoh SC, Lim J, Koh A, LIM T, FU E. Abnormalities on the multifocal electroretinogram may precede clinical signs of hydroxychloroquine retino-toxicity. *Eye*. 2006 Jan; 20(1): 129-32.
41. Gilbert ME, Savino PJ. Missing the bull's eye. *Surv Ophthalmol* 2007;52(4):440-442.
42. Lai TY, Ngai JW, Chan WM, Lam Ds. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. *Doc Ophthalmol* 2006; 112:177-87.
43. Linda Vu BL, Easterbrook M, Hovis JF. Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 1999;106:1799-1804.
44. Neubauer AS, Samari-kermani K, Schaller U, Welge-Lüßen U, Rudolph G. Detecting chloroquine retinopathy:electro-oculogram versus colour vision. *Br J Ophthalmol* 2003;87:902-908.
45. Razeghinejad MR, Torkaman F, Amini H. Blue-yellow perimetry can be an early detector of hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. *Med Hypotheses* 2005; 65(3):629-630.
46. Midena E. Microperimetry. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:183-186.
47. Mavrikakis M, S Papazoglou S, Sfikakis P, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis* 1996; 55; 187-189.
48. Easterbrook M. The use of Amsler grids in early chloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1368-1372.
49. Sanofi-Aventis. Plaquenil: prescribing information including black box warning. Bridgewater, NJ, USA 2006.
50. Morsmann CDG, Livesey SJ, Richards IM, Jessop JD, Mills PV. Screening for hydroxychloroquine retinal toxicity: is it necessary? *Eye* 1990;4:572-576.
51. Morand EF, McCloud PI, Littlejohn GO. Continuation of long term treatment for hydroxychloroquine retinal toxicity in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1318-1321.
52. Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol* 1987;104:139-144.
53. Block JA. Hydroxychloroquine and retinal safety. *Lancet* 1998;351:771.
54. Marmor MF. The dilemma of hydroxychloroquine screening: new information from the multifocal ERG. *Am J Ophthalmol* 2005;140:894-895.
55. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-154.
56. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Ito Y, Tanikawa A. Normal values of retinal response densities in multifocal electroretinogram. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996;100:810-816.
57. Tzekov RT, Gerth C, Werner JS. Senescence of human multifocal electroretinogram components: a localized approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:549-560.
58. Seiple W, Clements CJ, Greenstein VC, Carr RE, Holopigian K. Test-retest reliability of the multifocal electroretinogram and Humphrey visual fields in patients with retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 2004;109:255-272.
59. Nylander u. ocular damage in chloroquine therapy. *Acta Ophthalmol.* 1966;75:171-178.
60. Ruddock KH. Light transmission through the ocular media and macular pigment and its significance for psychophysical investigation. In: Jameson D, Hurvich LM, eds. *Visual psychophysics*. Berlin; New York: Springer-Verlag 1972;455.
61. Inherited and acquired colour vision deficiencies: fundamental aspects and clinical studies, Foster DH, ed. Boca Raton: CRC Press, 1991.
62. Sassani JW, Brucker AJ, Cobbs W et al. Progressive chloroquine retinopathy. *Ann Ophthalmol* 1983;15:19-22.

Vencedor “ex aequo” do prémio SPO/Novartis
Melhor apresentação na área da Retina

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

Sono em Oftalmologia

João Paulo Cunha¹, Joana Ferreira², Arnaldo Santos², Luís Abegão Pinto², Teresa Paiva³

¹Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia

²Interno do Internato Complementar de Oftalmologia

³Centro de Electroencefalografia e Neurofisiologia Clínica - CENC

PRÉMIO BORGES DE SOUSA 2011

RESUMO

Introdução: O encerramento palpebral durante o sono ajuda a induzir e a manter o sono, reduzindo o *input* luminoso e protegendo a superfície ocular. Não há apenas um relaxamento do levantador palpebral, mas também uma contracção activa do músculo orbicular, que mantém os olhos fechados.

População e Métodos: Baseados na sua experiência clínica com os doentes seguidos na consulta de neurooftalmologia que referem patologia do sono ou com patologia oftalmológica relacionável com o sono, os autores realizaram um artigo de revisão.

Resultados: Doentes com apneia obstrutiva do sono exibem com maior frequência patologia corneana, glaucoma primário de ângulo aberto, glaucoma de tensão normal.

Também a neuropatia óptica isquémica anterior não-arterítica (NOIA-NA) tem sido frequentemente associada ao sono, assim como as cefaleias matinais. Também os doentes com miopatias faciais, ptoses congénitas (após ressecção significativa do músculo elevador) e alguns casos de doença ocular da tiróide verificaram haver uma oclusão palpebral incompleta durante o sono.

Conclusões: Os autores concluem que existem várias associações entre patologias do sono e patologias oftalmológicas.

Palavras-Chave

Sono, oftalmologia, apneia obstrutiva do sono, lagofalmo, neuropatia

ABSTRACT

Introduction: Eyelid closure at sleep helps induce and maintain the sleep by reducing the input light and protecting the ocular surface. There is not just a relaxation of the levator muscle, but also an active contraction of the orbicularis muscle, which keeps the eyes closed.

Population and Methods: The authors performed a review article based on clinical experience with patients followed in the department of Neurophthalmology with sleep and ophthalmic pathologies associated.

Results: Patients with obstructive sleep apnea often exhibit more corneal pathology, primary open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma. Also anterior ischemic optic neuropathy non-arteritic (AION-NA) has been frequently associated with sleep, as well as morning headaches. Also, patients with facial myopathy, congenital ptosis (significant after resection of the levator muscle) and some cases of thyroid eye disease have found an incomplete eyelid closure at sleep.

Conclusions: The authors conclude that there are several associations between sleep disorders and diseases of the eye.

Key-words

Sleep, ophthalmology, obstructive sleep apnea, lagophthalmos, neuropathy.

INTRODUÇÃO

A sucessão cíclica de dias e noites formatou a vida na Terra desde o seu início. A existência de estruturas detetoras de luz nos seres vivos proporciona-lhes dois tipos de informação: por um lado, imagens com forma, cor e movimento e por outro lado, sinais temporais que distinguem o dia da noite e sua duração relativa. Estas, associadas ao desenvolvimento de marcapassos endógenos permitem aos seres vivos anteciparem o anoitecer, modulando os seus comportamentos físicos e sociais.¹

Durante muito tempo assumiu-se que o marcapasso humano era bastante diferente de outras espécies, mais sensível às actividades sociais e ao tempo de dormir, do que à luz. A opinião científica começou a mudar quando se constatou o efeito da exposição à luz brilhante.² O ciclo diário luz-escuridão é o “zeitgeber” mais importante do ritmo circadiano, mas a hora das refeições e as interações sociais também são reguladores do ritmo endógeno.³

Sabemos que os núcleos supraquiasmáticos (NSQ) constituem o principal marcapasso do sistema circadiano dos mamíferos e recebem informação directamente da retina, através de uma via aferente monossináptica, a via retino-hipotalâmica (VRH), que apesar de ter sido descoberta em 1972⁴, só na última década é que assistimos a uma nova forma de “olhar para o olho” como um dos protagonistas dos sistemas circadianos.

A VRH, via neuronal directa da retina para os NSQ, foi considerada distinta das outras vias ópticas porque o marcapasso circadiano de uma percentagem importante de cegos (sem percepção luminosa) responde à luz⁵. Este sistema aferente, uma via monossináptica específica, constitui um segundo sistema retiniano detector de luz, não imagiogenico, sensível às variações de brilho na escuridão e na claridade, cujo fotopigmento responsável pela cascata da fototransdução é a melanopsina^{6,7}. Esta expressa-se numa pequena percentagem (2%) de células ganglionares tipo III⁸, cuja sensibilidade máxima corresponde a um comprimento de onda (λ max) de 447-482 nm (banda azul do espectro luminoso).⁹ (Figura 1)

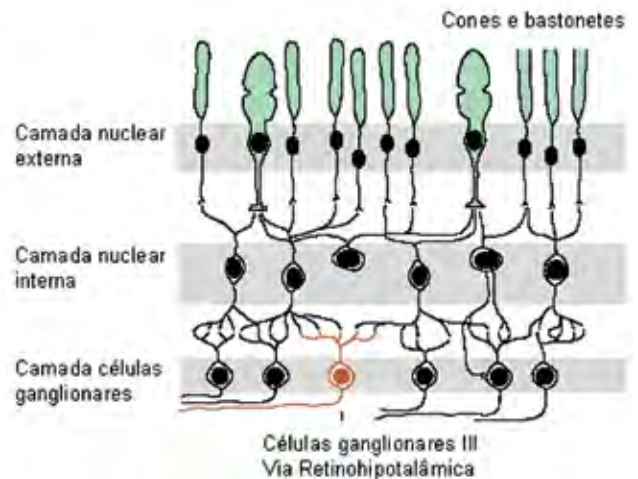


Fig. 1 | Células fotorreceptoras retinianas: Cones, bastonetes e células ganglionares tipo III Adaptado de Cermakian & Sassone-Corsi, 2002.

Os NSQ localizados no hipotálamo, recebem as projecções retinianas e as aferências de outras regiões cerebrais e emitem eferências destinadas à Glândula Pineal (GP), a última glândula endócrina com função reconhecida, que outrora foi conhecida como o “terceiro olho” devido ao facto da síntese rítmica da melatonina reflectir a luz ambiental. (Figura 2)

O OLHO E O SONO

Quando dormimos, uma das primeiras coisas que fazemos é fechar os olhos. O encerramento palpebral durante o sono ajuda a induzir e a manter o sono, reduzindo o input luminoso e protegendo a superfície ocular. Não há apenas um relaxamento do levantador palpebral, mas também uma contração ativa do músculo orbicular, que mantém os olhos fechados. Em situações de fraqueza do músculo orbicular como nas miopatias faciais, nas ptoses congénitas (após ressecção significativa do músculo elevador) e nalguns

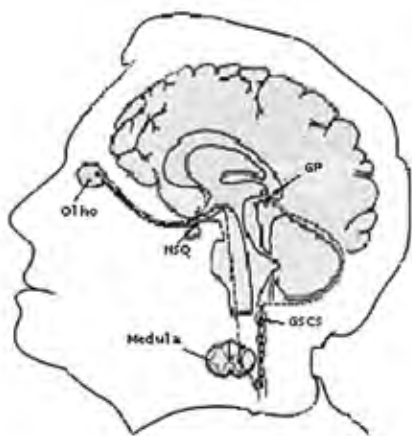


Fig. 2 | CO sistema circadiário humano.

Corte sagital do cérebro humano mostrando a via retino-hipotalâmica. Olho, núcleos supraquiasmáticos (NSQ) e as eferências com a glândula pineal (GP). Esta via passa pelo núcleo paraventricular do hipotálamo e pelo gânglio simpático cervical superior (GSCS).

Adaptado de Sack & Lewy, 2001.

casos de doença ocular da tiróide pode haver uma oclusão palpebral incompleta durante o sono.¹⁰

A posição dos olhos no sono varia durante o mesmo e entre indivíduos. Sir Charles Bell descreveu em 1823 a elevação dos olhos durante o encerramento palpebral forçado, um movimento designado por fenômeno de Bell.¹¹ Além disso, os olhos movem-se rápida e amplamente durante as fases de movimento rápido dos olhos (REM), uma etapa normal do sono que ocorre várias vezes por noite. Uma diminuição do fenômeno de Bell poderá estar na origem de sintomatologia do lagofalmo noturno. Episódios sintomáticos de lagofalmo noturno podem ocorrer em indivíduos normais, mas os principais fatores subjacentes identificados são o consumo de álcool e a ingestão de medicamentos hipnóticos.¹²

Em 1981, Culbertson e Ostler descreveram uma entidade caracterizada por pálpebras superiores relaxadas e redundantes com conjuntivite papilar marcada, em homens obesos de meia-idade e idosos, denominada por síndrome da laxidão palpebral (Floppy Eyelid Syndrome - FES).¹³ A pálpebra afetada pode everter-se espontaneamente e originar lesões corneanas homolaterais. O lado afetado corresponde ao lado preferencial do paciente para dormir, e se ambos os lados são afetados, o paciente dorme para os dois lados, alternadamente, ou dorme de bruços. Apesar de descritos vários casos de pacientes com Pickwick, não se encontrou nenhuma associação estatisticamente significativa entre o FES e a apneia obstrutiva do sono (AOS).

Existem várias associações entre patologias do sono e patologias oftalmológicas. (Tabela 1)

Tabela 1 | Associações entre patologia do Sono e patologia Oftalmológica.

Doenças Oftalmológicas Associadas A Patologia Do Sono
Síndrome da laxidão Palpebral (<i>Floppy eyelid syndrome</i>) Queratite superficial Cicatrizes e Perfuração corneana
Glaucoma primário de ângulo aberto Glaucoma normotensional
Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica Papiledema com aumento da pressão intra craniana

Doentes com apneia obstrutiva do sono exibem muitas vezes alterações da córnea, como queratites punctatas superficiais, úlceras de córnea, cicatrizes corneanas significativas e perfurações.¹⁴

Existe um aumento da prevalência de glaucoma primário de ângulo aberto em pacientes com apneia obstrutiva do sono¹⁵ e também uma alta prevalência de perturbações respiratórias durante o sono em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto.¹⁶ Outros estudos têm relatado uma associação significativa entre glaucoma de tensão normal e AOS, particularmente em pacientes idosos.¹⁷ Estudos com pacientes com glaucoma de tensão normal e apneia de sono mostraram que a neuropatia óptica pode estar relacionada com episódios isquêmicos agudos.¹⁸ Outro paralelismo interessante entre a AOS e o glaucoma de tensão normal foi destacado por um estudo que mostrou um grau significativamente maior de enfartes cerebrais e perda de massa branca no corpo caloso num grupo com glaucoma normotensional em comparação com controlos estudados com ressonância magnética.¹⁹

Também a neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterítica (NOIA-NA) (Figura 3) tem sido frequentemente associada ao sono. Não só pelas profundas mudanças fisiopatológicas que ocorrem durante o sono, bem como pelo elevado número de pacientes que referem a sua perda visual ao acordar.²⁰

Pacientes com apneia de sono têm muitas vezes cefaleias matinais. A pressão intracraniana (PIC) de pacientes com AOS foi medida durante a noite e foram encontrados episódios marcadamente elevados relacionáveis com os episódios de apneia.²¹ Pequenas séries e casos clínicos



Fig. 3 | Exemplo de patologia oftalmológica associada a Apneia de sono.
Neuropatia óptica isquémica anterior - não arterítica (B).

isolados de pacientes com papiledema e apneia de sono têm sido publicados.^{22,23} Pacientes mais idosos com hipertensão intracraniana idiopática e papiledema poderão ter a apneia de sono como um fator causal, e o seu tratamento com CPAP (continuous positive airway pressure) pode reverter o edema do disco óptico.²⁴ Tais pacientes têm muitas vezes a PIC normal quando é medida durante o dia, podendo as medições noturnas ser mais úteis na orientação diagnóstica.

PATOLOGIA OFTALMOLÓGICA E O SONO

O olho é particularmente importante na regulação do ritmo sono-vigília, sobretudo porque o marcapasso circadiano endógeno tem um ritmo natural de 24,2 a 24,9 horas, o que corresponde à duração da rotação da Terra 100-200 milhões de anos atrás. Esta periodicidade endógena ligeiramente mais longa do que as 24 horas requer sincronização com a duração do dia na Terra - 24 horas. Esta sincronização envolve ajustes regulares do marcapasso circadiano, conhecidos como mudanças de fase, que dependem da exposição a “pistas” de tempo ambiental, particularmente o ciclo luz-escurecimento ou dia-noite.

Um exemplo clássico da importância destes ajustes entre os tempos biológico e ambiental é o fenómeno de jet lag. Após uma viagem de longa distância, um indivíduo pode ficar desajustado do ritmo dia-noite do local de destino. No entanto, após vários dias de exposição ao ciclo dia-noite local, consegue sincronizar o seu tempo biológico com o ambiental local, por avanço ou atraso de fase.²⁵

Os efeitos da luz no sistema circadiano humano podem ser medidos com diversas metodologias. Duas das mais frequentemente utilizadas são o efeito sobre a duração do ciclo vigília-sono e o efeito sobre a supressão de melatonina. O início da secreção de melatonina começa 2 horas antes da hora habitual de adormecer, aumenta na fase de escurecimento atingindo o pico a meio da noite, diminuindo progressivamente na segunda metade da noite, razão pela qual é designada por “hormona da escurecimento”. A exposição à luz de intensidade suficiente durante este tempo pode causar a supressão aguda da produção de melatonina, com uma consequente queda dos seus níveis séricos.²⁶ Existe uma variação inter-individual considerável na exposição de luz necessária para a supressão de melatonina e mudança de fase. A intensidade, a duração, o espectro luminoso e o momento em relação ao ciclo circadiano são importantes na determinação desse efeito.²⁷

Para algumas pessoas com cegueira estas pistas de luz estão indisponíveis, pelo que as perturbações dos ritmos circadianos podem ser comuns. Entre estas destaca-se a síndrome do ciclo sono-vigília em livre curso (“free-running”), que se caracteriza por atrasos progressivos do início e término do sono, com incapacidade de manter uma sincronização estável de sono-vigília de 24 horas, descrito em indivíduos cegos e normovisuais.²⁸ Estes distúrbios em livre curso são caracterizados por um atraso consistente do ciclo circadiano (até 60 a 70 minutos por dia) que pode ser detectado através da medição em intervalos regulares de outro ritmo marcador, como o aumento diário na concentração de melatonina no plasma. Os sintomas periódicos de insónia e sonolência diurna ocorrem frequentemente quando o marcapasso atrasa ou avança de fase relativamente ao tempo desejado para dormir.²⁹ Mas as vias ópticas imagiogénicas e não imagiogénicas são independentes, daí que alguns indivíduos cegos (sem percepção luminosa consciente) possam ter ritmos circadianos sem alterações.

Num estudo com crianças e jovens adultos com deficiência visual, identificou-se um subgrupo de doentes com deficiência visual que tinha níveis anormalmente elevados de sesta durante o dia, acordares nocturnos e aumento da latência do sono medida por actigrafia. Estes resultados sugeriram que a natureza da doença ocular determina a probabilidade de níveis patológicos de sonolência, particularmente, se a patologia for do nervo óptico. Outras variáveis do paciente, como a acuidade visual ou a idade em que se inicia a subvisão do paciente, não são preditivos de patologia do ritmo sono-vigília.³⁰

Por outro lado, várias doenças oftalmológicas podem acompanhar-se de alterações da ritmicidade da secreção de melatonina. Em doentes com uveíte, o pico plasmático de melatonina estava diminuído e acredita-se que no glaucoma

a redução do pico de melatonina esteja relacionada com a deficiente percepção luminosa.³¹

Sabendo-se que o ritmo circadiano sono-vigília é gerado por um marcapasso endógeno dependente da expressão periódica de genes³² e que a luz é o principal sincronizador da VRH, a cirurgia de catarata ao permitir maior transmissão de luz visível poderia melhorar a sincronização deste sistema. Muitos daqueles que desenvolvem catarata visualmente significativa têm mais de 60 anos. Nesta população, muitas perturbações relacionadas com a idade têm sido descritas nos ritmos hormonais, na temperatura corporal, no ritmo sono-vigília, entre outras e vários factores podem contribuir para isso, incluindo o stress, a ansiedade, a depressão,

os efeitos colaterais de medicamentos, as doenças crónicas, a cafeína e o álcool.

Os primeiros estudos que relacionaram a cirurgia de catarata com a recuperação do ritmo sono vigília datam de 2002³³, tendo encontrado maior percentagem de perturbações do ritmo sono-vigília nos doentes com catarata do que em outros indivíduos da mesma idade sem esta patologia.

Sabemos que a luz azul é responsável por mais de 50% da sensibilidade à melanopsina, pelo que as lentes intra-oculares (utilizadas para corrigir a afaquia aquando da cirurgia de catarata) com cromóforo amarelo (filtro para a luz azul) poderiam reduzir a supressão de melatonina de acordo com Mainster.³⁴ No entanto, vários estudos provaram haver melhoria do ritmo sono-vigília, utilizando métodos subjectivos (Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e Escala de sonolência de Epworth) e objectivos (registo actigráfico semanal do ritmo actividade-reposo) (Figura 4) antes e um mês após a cirurgia de catarata bilateral, independentemente dos filtros das lentes intra-oculares.^{35,36}

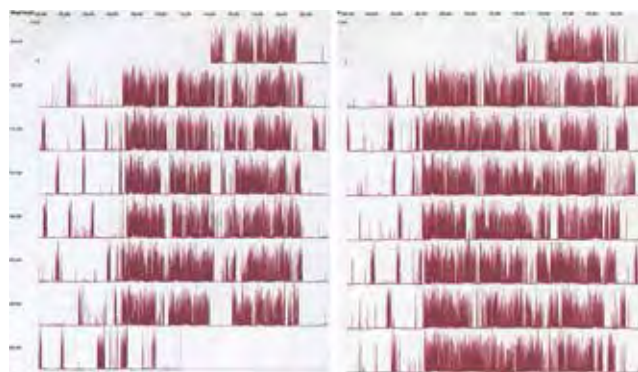


Fig. 4 | Registos actigráficos pré e pós-operatórios.

Observam-se menos acordares nocturnos, menos episódios de sonolência diurna e maior actividade no pós-operatório. (Cunha, Ferreira, Paiva & Castanheira-Dinis, 2011).

CONCLUSÕES

Por tudo o que foi referido, podemos concluir que lesões do sistema circadiano não alteram a ritmicidade, mas podem alterar a capacidade destes ritmos se sincronizarem com as pistas ambientais. A multidisciplinaridade da cronobiologia é imensamente atractiva e obriga a uma permanente actualização de conhecimentos.

BIBLIOGRAFIA

1. Maronde E, Stehle JH. The mammalian pineal gland: known facts, unknown facets. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2007; 18 (4): 142-149.
2. Campbell SS, Dawson D, Zully J. When the human circadian system is caught napping: evidence for endogenous rhythms close to 24 h. *Sleep*. 1993; 16(7):638-40.
3. Klerman EB, Rimmer DW, Dijk DJ, Kronauer RE, Rizzo JF, Czeisler CA. Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am J Physiol*. 1998; 43: 99-6.
4. Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol*. 1972; 146(1):1-14.
5. Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*. 2003; 549(3):945-952.
6. Panda S, Sato TK, Castrucci AM, Rollag MD, DeGrip WJ, Hogenesch JB, Provencio I, Kay SA. Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science*. 2002 Dec 13; 298(5601): 2213-2216.
7. Bellingham J, Foster RG. Opsins and mammalian phot entrainment. *Cell Tissue Res*. 2002; 309(1):57-71.
8. Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, Yau KW, Gamlin PD. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*. 2005; 433:749-54.
9. Foster RG. Bright blue times. *Nature*. 2005; 433: 698-9.
10. Franzco AM. The eye and sleep *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2005; 33: 117-125.
11. Bell C. On the motions of the eye in illustration of the uses of the muscles and nerves of the orbit. *Phil Trans R Soc Lond* 1823; 113: 166-86.
12. Sturrock GD. Nocturnal lagophthalmos and recurrent erosion. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 97-103.
13. Culbertson WW, Ostler HB. The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 568-75.

14. Culbertson WW, Tseng SC. Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. *Cornea* 1994; 13: 33–42.
15. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106: 1009–12.
16. Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 638–41.
17. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D et al. Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2002; 216: 180–4.
18. Goldblum D, Mathis J, Bohnke M et al. Nocturnal measurements of intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma and sleep apnea syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 216: 246–9.
19. Ong K, Farinelli A, Billson F, Houang M, Stern M. Comparative study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with low-tension glaucoma and control subjects. *Ophthalmology* 1995; 102: 1632–8.
20. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 641–7.
21. Sugita Y, Iijima S, Teshima Y et al. Marked episodic elevation of cerebrospinal fluid pressure during nocturnal sleep in patients with sleep apnea hypersomnia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60: 214–19.
22. Bloomfield RL, Felts JH, Burkart JM, Cashwell FL. Optic disc edema in a pickwickian man mimicking hypertensive crisis. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 27–30.
23. Marcus DM, Lynn J, Miller JJ, Chaudhary O, Thomas D, Chaudhary B. Sleep disorders: a risk factor for pseudotumor cerebri? *J Neuroophthalmol* 2001; 21: 121–3.
24. Lee AG, Golnik K, Kardon R, Wall M, Eggenberger E, Yedavally S. Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology* 2002; 109: 482–5.
25. Cuthbertson FM, Peirson SN, Wulff K, Foster RG, Downes SM. Blue light-filtering intraocular lenses: Review of potential benefits and side effects. *Cataract Refract Surg* 2009; 35:1281–1297
26. Zeitzer JM, Dijk D-J, Kronauer RE, Brown EN, Czeisler CA. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol* 2000; 526:695–702.
27. Turner PL, Mainster MA. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1439–1444.
28. Weber AL, Cary MS, Connor N, et al. Human non-24-hour sleep-wake cycles in an everyday environment. *Sleep*. 1980; 2: 347.
29. Leger D, Guilleminault C, Defrance R, Domont A, Pailard M. Blindness and sleep patterns. *Lancet* 1996; 348: 830–1.
30. Wee R, van Gelder R. Sleep Disturbances in Young Subjects with Visual Dysfunction. *Ophthalmology*. 2004; 111(2): 297-302.
31. Touitou Y, Le Hoang P, Claustrat B, et al. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with a functional alteration of the retina in relation with uveitis. *Neurosci Lett*. 1986;70:170–4.
32. Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*. 2000; 1: 1013-8.
33. Asplund R, Lindblad BE. The development of sleep in persons undergoing cataract surgery. *Arch Gerontol Geriatr*. 2002; 35: 179–187.
34. Mainster MA. Violet and blue light blocking intraocular lenses: photoprotection versus photoreception. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90: 784-792.
35. Cunha JP, Ferreira J, Paiva T, Castanheira-Dinis A. Filtro Amarelo e o Ritmo Circadiário. *Oftalmologia* 2011; 35: 53-60.
36. Davison JA, Patel AS, Cunha JP, Schwiegerling J, Muf-tuoglu O. Recent studies provide an updated clinical perspective on blue light-filtering IOLs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* DOI 10.1007/s00417-011-1697

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central (Director: J. Pita Negrão)
Alameda de Santo António dos Capuchos,
1169-050 Lisboa
joaopaulobrancocunha@gmail.com

Papel do Micro-Bypass Trabecular no Controlo do Glaucoma: 1 Ano de Follow-Up

Joana Ferreira¹, Luís Abegão Pinto¹, Arnaldo Santos¹, Maria Lisboa¹, João Paulo Cunha²

¹Interno do Internato Complementar de Oftalmologia

²Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia

PRÉMIO BAUSH + LOMB 2011

RESUMO

Introdução: O i-Stent® “trabecular micro-bypass stent modelo GTS100R/L” tem como objectivo a redução da Pressão Intra-Ocular (PIO) e/ou da medicação antiglaucomatosa em doentes com Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA), Glaucoma Pseudoexfoliativo (GPX) ou Glaucoma Pigmentar (GP). Este stent pode ser usado como terapêutica cirúrgica isolada ou como cirurgia combinada com a facoemulsificação.

Objectivo: Estudo prospectivo, unicêntrico, não randomizado, que pretende comparar a eficácia da facoemulsificação per si com a eficácia da facoemulsificação combinada com o implante de i-Stent® na redução da PIO.

Métodos/População: Num total de 35 olhos de 35 doentes os autores compararam os valores da PIO (obtidos por tonometria de aplanção de Goldmann) pré-operatoriamente e no 1º, 3º, 6º e 12º meses de pós-operatório. Os 35 doentes foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: grupo 1 – 17 olhos submetidos a facoemulsificação combinada com implante de micro-bypass trabecular, grupo 2 - 18 olhos submetidos a facoemulsificação.

Resultados: As diferenças entre os valores obtidos pré e pós-operatoriamente da PIO foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$), verificando-se reduções médias de 5,4 e 2,6 mmHg nos grupos 1 e 2, respectivamente.

Conclusões: Em doentes com catarata e glaucoma, a cirurgia de facoemulsificação associada ao implante deste dispositivo representa uma nova abordagem terapêutica que proporciona uma diminuição significativa da PIO.

Palavras-chave

Facoemulsificação, micro-bypass trabecular, pressão intra-ocular, ângulo da câmara anterior, tonometria.

ABSTRACT

Introduction: The iStent® “trabecular micro-bypass stent model GTS100R/L” is aimed at reducing the Intraocular Pressure (IOP) and/or antiglaucoma medication in patients with primary open angle glaucoma (POAG), glaucoma pseudoexfoliative (GPX) or pigmentary glaucoma (PG). This stent can be used as surgical therapy alone or as combined surgery with phacoemulsification.

Purpose: Prospective non-randomized, institutional study to compare the efficacy of

phacoemulsification itself with the efficiency of phacoemulsification combined with the deployment of i-stent in reducing the Intraocular Pressure.

Population and Methods: A total of 35 eyes of 35 patients, the authors compared the IOP (Goldmann applanation tonometry) preoperatively, the first, third, sixth and twelve month postoperatively. The 35 patients were randomized into two groups: group 1 - 17 eyes underwent implantation of trabecular micro-bypass, group 2 - 18 eyes that underwent phacoemulsification. **Results:** The differences between values obtained pre-and post-operatively IOP were statistically significant ($p < 0.001$) and there were mean reductions of 5,4 and 2,6 mmHg in groups 1 and 2, respectively.

Conclusions: In patients with cataract and glaucoma, phacoemulsification combined with implantation of this device represents a new therapeutic approach that provides a significant decrease in IOP.

Key words

Phacoemulsification, trabecular micro-bypass, intraocular pressure, anterior chamber angle, tonometry.

INTRODUÇÃO

Catarata e glaucoma são duas das principais causas de cegueira em doentes idosos. Cerca de 20% dos casos de catarata com indicação cirúrgica têm concomitantemente glaucoma ou hipertensão ocular (HTO)¹. Numerosos estudos têm demonstrado que a extracção de catarata com implante de lente intra-ocular (LIO) reduz a pressão intra-ocular (PIO), minimizando a necessidade de terapêutica anti-glaucomatosa no controlo da PIO²⁻¹⁰. Esta diminuição pode ser tanto maior quanto maior for a pressão inicial. Muitas teorias têm sido propostas para explicar esse efeito em termos de mudanças anatómicas e bioquímicas após a cirurgia de catarata. O micro-bypass trabecular iStent® (Glaukos Corp., Laguna Hills, CA) é um dispositivo ab interno para o tratamento do glaucoma de ângulo aberto (GAA), glaucoma pseudoexfoliativo (GPX) ou glaucoma pigmentar (GP). Tem a sua principal indicação como adjuvante na redução da PIO após cirurgia de catarata em doentes com glaucoma de ângulo aberto moderado. Este estudo prospectivo pretende comparar a eficácia da facoemulsificação per si com a eficácia da facoemulsificação combinada com o implante de iStent® na redução da PIO.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Num total de 35 olhos de 35 doentes os autores compararam os valores da PIO (obtidos por tonometria

de aplanção de Goldmann) pré-operatoriamente e no primeiro, terceiro, sexto e décimo segundo meses de pós-operatório.

Os doentes seleccionados tinham diagnóstico de catarata com melhor acuidade visual corrigida inferior a 5/10 e glaucoma primário de ângulo aberto confirmado por gonioscopia e PIO inferior a 28 mmHg sem medicação ou inferior a 22 mmHg com terapêutica tópica. Foram excluídos glaucomas avançados (E/D superior a 8/10, défices perimétricos importantes ou PIO superior a 28 mmHg com medicação), glaucomas neovasculares, glaucomas de ângulo fechado, olhos com história anterior de queratopatia, uveíte, cirurgia ocular prévia (de glaucoma, refractiva ou de segmento posterior).

Os 35 doentes seleccionados foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: grupo 1 – 17 olhos submetidos a facoemulsificação com implante de lente intraocular de câmara posterior (LIO CP) combinada com implante de micro-bypass trabecular (iStent®), grupo 2- 18 olhos submetidos a facoemulsificação com implante de LIO CP. Foi obtido o consentimento informado dos doentes para a participação no estudo, tendo sido cumpridos os requisitos da Declaração de Helsínquia.

Micro-bypass trabecular

O iStent® (Glaukos Corp., Laguna Hills, CA) *micro-bypass* trabecular (figura1), modelo GTS100R/L, está disponível na Europa para o tratamento de glaucoma de ângulo aberto e no Canadá para uso em conjunto com

a cirurgia de catarata para a redução da pressão intra-ocular em doentes com glaucoma de ângulo aberto ligeiro a moderado, previamente tratados com medicação hipotensora ocular. Trata-se de um dispositivo de titânio heparina-revestido, não ferro-magnético, com dimensões aproximadas de 1 mm de comprimento e 0,3 mm de altura. O iStent® é inserido ab interno através de uma pequena incisão corneana temporal, e implantado no canal de Schlemm, no quadrante nasal inferior. O implante deste stent no canal de Schlemm permite a drenagem do humor aquoso directamente da câmara anterior para o referido canal fazendo um *bypass* à resistência oferecida pela malha trabecular.



Fig. 1 | iStent® (Glaukos Corp., Laguna Hills, CA) micro-bypass trabecular.

Técnica Cirúrgica

As facoemulsificações com implante de LIO CP foram realizadas no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central, pelo mesmo cirurgião (JPC). A técnica cirúrgica utilizada foi semelhante em todos os casos: incisões corneanas temporais de 2,65 mm, capsulorhexis circular contínua de cerca de 5,5 mm, “*quick-chop*”, irrigação/aspiração e implante de LIO no saco capsular. Após implante da LIO, induziu-se miose com acetilcolina e procedeu-se ao reposicionamento da cabeça do doente (inclinada no sentido oposto ao do cirurgião) e do microscópio, para melhor visualização do ângulo. Sob anestesia intracamerular com lidocaína a 1% sem conservantes, o stent foi implantado no canal de Schlemm, no quadrante nasal inferior, através da incisão temporal corneana. O iStent® vem pré-carregado em insersor estéril de uso único e a sua extremidade distal deve aproximar-se da malha trabecular com um ângulo de 15° para facilitar a penetração nos tecidos. O stent fica implantado após pressionar o

botão do aplicador e apenas a sua extremidade proximal permanecerá visível na câmara anterior. Um pequeno refluxo de sangue reflecte o correcto posicionamento da prótese, sendo o trauma cirúrgico mínimo. A técnica termina com a aspiração de material visco-elástico, hidratação do estroma corneano, injeção de cefuroxime intracamarular e instilação de apraclonidina. No pós-operatório foram prescritos colírios de antibiótico e esteroides durante 2 semanas.

Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o software GraphPad (Graphpad Prism® ver. 5.0; Graphpad Software Inc, CA, Estados Unidos América). Os dados obtidos foram analisados através do teste *t Student*, comparadas médias e desvios padrão. Valores de $p < 0,001$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Os dois grupos foram considerados demograficamente semelhantes com idades médias de 72,1 anos para o grupo 1 e de 77,2 anos para o grupo 2.

A PIO basal pré-operatória foi semelhante entre os grupos (grupo 1: $21,9 \pm 1,8$ mmHg; grupo 2: $20,7 \pm 2,8$ mmHg). A PIO média foi de $16,5 \pm 2,3$ mmHg no grupo 1 e de $18,1 \pm 2,3$ mmHg no grupo 2, num follow-up de 12 meses. As diferenças entre os valores de PIO obtidos pré-operatoriamente e ao 12º mês de pós-operatório foram estatisticamente significativos no grupo 1 ($p = 4,05 \times 10^{-9}$) enquanto que no grupo 2 não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,0017$), verificando-se reduções médias de 5,4 e 2,6 mmHg nos grupos 1 e 2, respectivamente (Figuras 2, 3 e 4).

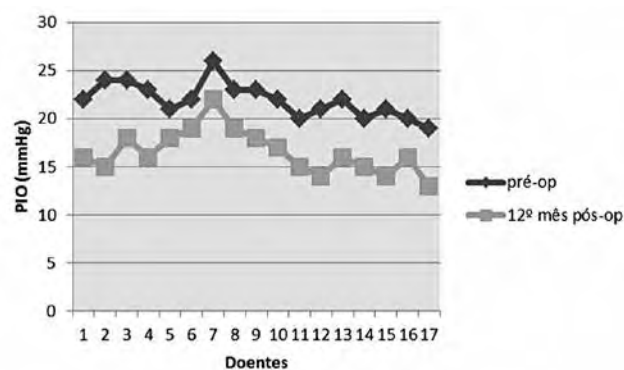


Fig. 2 | PIO pré e pós-operatórias (12º mês de follow-up) no grupo 1.

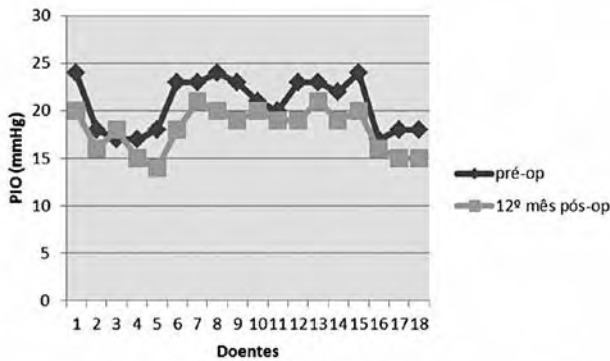


Fig. 3 | PIO pré e pós-operatórias (12º mês de follow-up) no grupo 2.

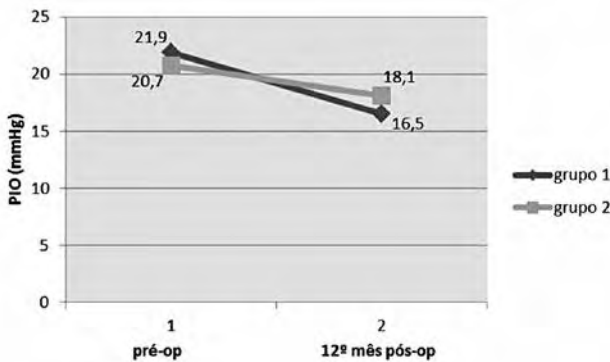


Fig. 4 | Comparação das PIO médias pré e pós-operatórias nos dois grupos.

DISCUSSÃO

Numerosos estudos mostraram variações da PIO após a cirurgia de catarata^{1-9,11-18}.

São muitas as teorias propostas para explicar esse efeito após a cirurgia de catarata, tanto anatómicas como bioquímicas. Uma das mais descritas assenta na diminuição da resistência do escoamento do humor aquoso associada ao aumento da profundidade da câmara anterior¹⁻³. Outros estudos descreveram diminuições da PIO mais acentuadas em doentes com PIO pré-operatória mais elevadas^{7,13}, como é exemplo um estudo de Hayashi⁷ em que foi registada uma redução da PIO, no qual apenas 19,1% dos doentes com glaucoma de ângulo aberto deixaram de necessitar de terapêutica anti-glaucomatosa, após cirurgia de catarata.

A principal causa de hipertensão ocular (HTO) nos doentes com glaucoma deve-se ao aumento da resistência do fluxo através da malha trabecular¹⁹.

Desde a aprovação do iStent® no Canadá e na Europa,

publicaram-se vários estudos sobre o assunto²⁰⁻³¹. Num estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico realizado na Alemanha, Espanha e Suíça por Spiegel e colaboradores (20) que incluiu doentes com glaucoma primário de ângulo aberto, a redução da PIO observada no grupo iStent® foi de $5,7 \pm 3,8$ mmHg (25,4%) e a diminuição da medicação para o glaucoma foi de $1,0 \pm 0,8$ fármacos (66,7%), com um follow-up de 6 meses.

No estudo de Fea com um follow-up de 15 meses, 67% dos doentes operados a catarata com implante de iStent® reduziram a necessidade de fármacos anti-hipotensores contra 24% dos doentes só operados a catarata. Também neste estudo a redução da PIO média foi de 3,2 mmHg no grupo iStent® contra 1,6 mmHg no grupo operado apenas a catarata (21). Os estudos realizados no Canadá mostraram que o implante de mais de um iStent® reduz ainda mais a pressão intra-ocular (PIO média foi de 13,9 mmHg com dois dispositivos e de 14,1 mmHg com três dispositivos aos 12 meses após a cirurgia)²². No estudo de Samuelson, o que à data conta com a maior amostra (111 olhos com iStent® contra 122 só operados a catarata) mostrou resultados de 72% versus 50%, ($p < 0,001$) de doentes sem terapêutica anti-glaucomatosa após a cirurgia²³. Num estudo com um follow-up de 3 anos, o número médio de medicamentos utilizados antes da cirurgia diminuiu de 2,4 para 0,8 e a PIO registou uma redução de 38,56 % no final do seguimento²⁴.

Num estudo fluorofotométrico, a facilidade de drenagem trabecular aumentou 275% nos doentes com iStent® e 46% nos doentes operados a catarata, enquanto que no fluxo aquoso não houve alteração significativa nos diferentes doentes²⁵.

Pacientes com glaucoma avançado e PIO mal controlada não são candidatos adequados para o iStent®, devendo ser considerados procedimentos mais invasivos.

O implante de iStent® requer alguma curva de aprendizagem que é facilmente adquirida. Para os primeiros implantes, sugerimos a escolha de doentes cujos olhos tenham pigmentação trabecular adequada à fácil identificação dos pontos de referência. A orientação do microscópio e a correcta colocação da lente foram os principais desafios, nos 2 primeiros implantes. Esta técnica é simples e rápida, quando comparada com a trabeculectomia e não se associou a complicações, como hipotonia, hipotálamia, descolamento da coroideia, entre outras descritas para as cirurgias filtrantes.

Estudos prospectivos têm mostrado que a redução de cada mmHg da PIO se associa a uma diminuição em cerca de 10% do risco de progressão do glaucoma. Tendo em conta que a compliance dos doentes à terapêutica médica é um desafio importante na não evolução do glaucoma, conseguir reduzir para zero a necessidade de fármacos para obter a PIO

alvo, melhora substancialmente a qualidade de vida destes doentes. Este facto reduz também as lesões conjuntivais e corneanas associadas ao uso crónico de fármacos tópicos²⁶, que esteve associado em alguns estudos^{27,28} à redução da probabilidade de sucesso de futuras trabeculectomias.

Quarenta anos após a apresentação do protótipo do implante de Molteno, continuam a surgir no mercado implantes que visam a redução da PIO sobretudo indicados em doentes pseudofáquicos²⁹.

CONCLUSÕES

A facoemulsificação com implante de LIO reduz a PIO e se associada a implante de micro-bypass trabecular (iStent®) essa redução será ainda maior. Estes factos sugerem que em doentes com catarata e glaucoma, a cirurgia de facoemulsificação associada ao implante deste dispositivo representa uma nova abordagem terapêutica que proporciona uma diminuição significativa da PIO e uma redução da medicação anti-glaucomatosa, contribuindo para uma evolução mais lenta desta neuropatia óptica progressiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90:262-267.
2. Shingleton BJ, Gamell LS, O'Donoghue MW, Baylus SL, King R. Long-term changes in intraocular pressure after clear corneal phacoemulsification: normal patients versus glaucoma suspect and glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 885-890.
3. Barak A, Desatnik H, Ma-Naim T, Ashkenasi I, Neufeld A, Melamed S. Early postoperative intraocular pressure pattern in glaucomatous and nonglaucomatous patients. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:607-611.
4. Meyer MA, Savitt ML, Kopitas E. The effect of phacoemulsification on aqueous outflow facility. *Ophthalmology* 1997; 104: 1221-1227.
5. Tong JT, Miller KM. Intraocular pressure change after sutureless phacoemulsification and foldable posterior chamber lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:256-262.
6. Çekiç O, Batman C. Hyposecretion of aqueous; another mechanism for reduced intraocular pressure after phacoemulsification [letter]. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:574.
7. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:1779-1786.
8. MATHALONE N, HYAMS M, NEIMAN S, BUCKMAN G, HOD Y, GEYER O. Long-term intraocular pressure control after clear corneal phacoemulsification in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 479-483.
9. Shingleton BJ, Pasternack JJ, Hung JW, O'Donoghue MW. Three and five year changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma* 2006; 15:494-498.
10. Shingleton BJ, Nguyen BK, Eagan EF, Nagao K, O'Donoghue MW. Outcomes of phacoemulsification in fellow eyes of patients with unilateral pseudoexfoliation; single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:274-279.
11. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmology* 2000; 107:698-703.
12. Altan C, Bayraktar S, Altan T, Eren H, Yilmaz OF. Anterior chamber depth, iridocorneal angle width, and intraocular pressure changes after uneventful phacoemulsification in eyes without glaucoma and with open iridocorneal angles. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:832-838.
13. Pereira FAS, Cronemberger S. Ultrasound biomicroscopic study of anterior segment changes after phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 2003; 110:1799-1806.
14. Issa SA, Pacheco J, Mahmood U, Nolan J, Beatty S. A novel index for predicting intraocular pressure reduction following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:543-546.
15. Cho YK. Early intraocular pressure and anterior chamber depth changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation in nonglaucomatous eyes. Comparison of groups stratified by axial length. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1104-1109.
16. Olsen T, Gimbel H. Phacoemulsification, capsulorhexis, and intraocular lens power prediction accuracy. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19:695-699.
17. Çekiç O, Batman C. Effect of capsulorhexis size on postoperative intraocular pressure. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:416-419.
18. Kim DD, Doyle JW, Smith MF. Intraocular pressure reduction following phacoemulsification cataract extraction with posterior chamber lens implantation

- in glaucoma patients. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30:37–40.
19. Rosenquist R, Epstein D, Melamed S, Johnson M, Grant WM. Outflow resistance of enucleated human eyes at two different perfusion pressures and different extents of trabeculectomy. *Curr Eye Res.* 1989;12:1233–40.
20. Spiegel D, García-Feijó J, García-Sánchez J, Lamielle H, Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: preliminary analysis of treatment by cataract surgery and the iStent trabecular micro-bypass stent. *Adv Ther.* 2008 May; 25(5):453-64.
21. Fea AM. Abstract presented at: the Annual Meeting for the American Academy of Ophthalmology. Atlanta, GA: 2008. Nov, Results of phacoemulsification compare with phacoemulsification and stent implantation in patients with POAG at 15 months.
22. Belovay GW, Ahmed II. Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat primary open-angle glaucoma. Presented at: The ASCRS Symposium on Cataract, IOL and Refractive Surgery; April 9-14, 2010; Boston, MA
23. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE; US iStent Study Group. Randomized Evaluation of the Trabecular Micro-Bypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology.* 2010 Sep 8
24. Ferrari E, Bandello F, Roman-Pognuz D, Menchini F. Combined clear corneal phacoemulsification and ab interno trabeculectomy: three-year case series. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Sep; 31(9):1783-8.
25. Fernández-Barrientos Y, García-Feijó J, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernández-Pérez C, García Sánchez J. Fluorophotometric study of the effect of the glaukos trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jul;51(7):3327-32.
26. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea.* 2004 Jul;23(5):490-6.
27. Brodway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A.: Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva. I. The conjunctival cell profile. *Arch. Ophthalmol.*, 1994, 112, 1437-1445
28. Baudouin C, Liang H, Hamard P, Riancho L, Creuzot Garchier C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F, The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2007
29. Freedman J. What Is New After 40 Years of Glaucoma Implants. *J Glaucoma.* 2010 Feb 22.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central (Director: J. Pita Negrão)
Alameda de Santo António dos Capuchos,
1169-050 Lisboa
joanaptf@gmail.com

Tomografia de Coerência Óptica do Segmento Anterior: Pré e Pós Iridotomia Laser Periférica

Lígia Ribeiro¹, Dália Meira², Joaquim Sequeira³, Luís Agrelos⁴

¹Interna do Internato Complementar de Oftalmologia CHVNGaia/Espinho

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia do CHVNGaia/Espinho

³Assistente Graduado de Oftalmologia do CHVNGaia/Espinho

⁴Director do Serviço de Oftalmologia do CHVNGaia/Espinho
Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho EPE

RESUMO

Objectivo: Avaliar quantitativamente as alterações na morfologia da câmara anterior após iridotomia laser periférica (ILP) por tomografia de coerência óptica do segmento anterior (SA-OCT).

Métodos: Realizou-se o estudo morfológico dos ângulos irido-corneanos nasal e temporal com SA-OCT antes e após ILP a seis doentes com classificação gonioscópica de Shaffer ≤ 1 . Este grupo foi comparado com um grupo controlo de seis doentes com ângulos irido-corneanos abertos (Shaffer ≥ 3). Os parâmetros quantitativos medidos foram: distância da abertura angular (DAA), área do espaço irido-trabecular (AEIT) e profundidade central da câmara anterior (PCA).

Resultados: Onze olhos de 6 doentes foram incluídos no estudo. A média de idades era de $69 \pm 16,8$ anos (46-82 anos), 4 doentes do sexo masculino. O período de tempo decorrido entre a realização da ILP e a reavaliação foi de $32,7 \pm 10,0$ dias (15-42 dias). A média da PCA pré e pós ILP foi $2,011 \pm 0,195$ mm e $2,095 \pm 0,229$ mm, respectivamente, correspondendo a um aumento de 4,2%, $p=0,012$. No grupo controlo a média da PCA era $2,973 \pm 0,219$ mm, valor 1,5 vezes superior à PCA dos olhos com ângulo estreito. O aumento dos valores de DAA e AEIT após ILP foi estatisticamente significativo, em todos os casos.

Conclusões: A ILP aumenta a profundidade central e periférica da câmara anterior. São necessários estudos prospectivos, em grande escala, com SA-OCT para definir a sua utilidade no rastreio de ângulos estreitos.

Palavras-chave

Tomografia de coerência óptica do segmento anterior, iridotomia laser periférica, ângulo fechado, ângulo irido-corneano.

Anterior Segment Optical Coherence Tomography: Before and After Laser Peripheral Iridotomy

ABSTRACT

Purpose: To evaluate quantitative changes in anterior segment morphology after laser peripheral iridotomy (LPI) using anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT).

Methods: Morphological study of nasal and temporal iridocorneal angle was carried out by AS-OCT before and after LPI to six patients with Shaffer gonioscopy ≤ 1 . This group was compared

with a control group of six patients with open iridocorneal angles (Shaffer ≥ 3). The angle-opening distance (AOD), the trabecular-iris space area (TISA) and the anterior chamber depth (ACD) were measured.

Results: Eleven eyes of 6 patients were included. The mean age was $69 \pm 16,8$ years (range 46-82), 4 were male. The mean time between ILP and the SA-OCT examination was $32,7 \pm 10,0$ days (range 15-42). The mean central ACD was $2,011 \pm 0,195$ mm and $2,095 \pm 0,229$ mm before and after LPI, respectively, increasing by 4,2%, $p=0,012$. In the control group the mean ACD was $2,973 \pm 0,219$ mm, 1,5 times the ACD value in eyes with narrow angle. AOD and TISA increased significantly after ILP in all patients.

Conclusions: LPI leads to the increase of central and peripheral anterior chamber depth. Prospective, large-scale studies are needed to define the role of OCT in screening for narrow angles.

Keywords

Anterior segment optical coherence tomography, laser peripheral iridotomy, angle closure, irido-corneal angle.

INTRODUÇÃO

A crise de glaucoma agudo de ângulo fechado pode ser profilaticamente evitada com iridotomia laser periférica (ILP) com laser Nd:YAG. Os olhos em risco de desenvolverem uma crise de glaucoma agudo de ângulo fechado caracterizam-se por câmaras anteriores baixas e ângulos irido-corneanos estreitos, baixos comprimentos axiais, e uma deslocação anterior do cristalino. A probabilidade dum indivíduo com câmara anterior (CA) baixa e ângulo irido-corneano estreito desenvolver uma crise de glaucoma agudo de ângulo fechado é inferior a 10%¹, mas no entanto é consensual que sempre que um oftalmologista detecte um ângulo irido-corneano estreito deve realizar uma ILP.¹

A gonioscopia com lente de contacto, e o sistema de classificação introduzido por Shaffer² é o método clínico de eleição para caracterizar o ângulo da CA. Nesta classificação o examinador faz uma estimativa numérica do ângulo da CA com base na visualização de regiões anatómicas. Trata-se, portanto, duma técnica subjectiva, muito dependente do julgamento e da experiência do examinador e por isso com grande variabilidade inter-observador. Esta técnica permite apenas uma avaliação qualitativa, e além disso o contacto da lente com o olho pode causar distorção mecânica dos tecidos do ângulo irido-corneano.

A biomicroscopia ultrassónica (UBM) é um método objectivo e reprodutível de avaliação do ângulo da CA, mas é realizada em decúbito dorsal e exige contacto com o olho (contacto da sonda ou imersão), o que pode causar um aumento artificial do ângulo da CA.³

A tomografia de coerência óptica do segmento anterior (SA-OCT) é uma técnica quantitativa, não-invasiva e de não-contacto, que permite uma medição rápida e cómoda de vários parâmetros do segmento anterior, fornecendo imagens de alta resolução.⁴ O SA-OCT apresenta uma excelente reprodutibilidade inter-sessão e inter-operador dos parâmetros angulares nasal e temporal.^{5,6}

Neste estudo avaliamos quantitativamente, com SA-OCT, as alterações na morfologia central e periférica da câmara anterior após ILP.

MÉTODOS

Seis doentes (12 olhos) observados na consulta de glaucoma do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia foram incluídos no estudo e comparados com um grupo controlo (6 indivíduos). Todos os doentes foram submetidos a exame oftalmológico completo incluindo avaliação da acuidade visual com melhor correção, biomicroscopia do segmento anterior, gonioscopia com lente de contacto sob condições de baixa luminosidade, medição da pressão intra-ocular por tonómetro de aplanção de Goldmann e fundoscopia. A gonioscopia foi sempre realizada pelo mesmo oftalmologista (DM), usando uma lente de gonioscopia Zeiss 4 espelhos, sendo os ângulos irido-corneanos classificados nos quatro quadrantes de acordo com a escala de Schaffer. Os olhos dos doentes seleccionados não apresentavam sinéquias anteriores periféricas.

O estudo morfológico dos ângulos irido-corneanos nasal e temporal foi realizado através de imagens de SA-OCT

(Heidelberg Engineering, GmbH, Dossenheim, Germany) acoplado a lâmpada de fenda, sob condições uniformes de iluminação. Foram seleccionados apenas os quadrantes nasal e temporal porque não é necessário qualquer contacto físico com o doente para a obtenção das imagens. O SA-OCT utiliza um comprimento de onda de 1310nm, permitindo obtenção de imagens do segmento anterior com resolução axial de 10 μ m e frequência de 200Hz, com uma profundidade de 7mm e uma largura máxima de 15mm¹⁶.

Os doentes classificados à gonioscopia como tendo ângulos estreitos (Shaffer ≤ 1) realizaram SA-OCT antes e após duas semanas da ILP com Nd:YAG laser. Seis indivíduos com ângulos abertos (Shaffer ≥ 3) foram também estudados como grupo controlo.

No nosso estudo, os parâmetros quantitativos medidos foram a profundidade central da câmara anterior (PCA), a distância de abertura angular a 500 e 750 μ m (DAA₅₀₀, DAA₇₅₀) e a área do espaço irido-trabecular a 500 e 750 μ m (AEIT₅₀₀, AEIT₇₅₀).

A PCA foi calculada como a distância entre a superfície posterior da córnea e a superfície anterior da lente, perpendicular ao diâmetro horizontal da CA. Os cálculos da DAA e da AEIT foram efectuados segundo o esquema representado na figura 1.

As imagens obtidas por SA-OCT foram analisadas usando o software de auto-análise versão 1.0.2.0 do SA-OCT, após confirmação manual da localização do esporão escleral. O cálculo da DAA e do AEIT é automático, o que permite uma medição reprodutível e padronizada dos parâmetros do ângulo irido-corneano.

A análise estatística foi realizada usando SPSS para Windows versão 16.0, a média dos valores dos diferente parâmetros foi comparada usando o teste *t-Student* (valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos).

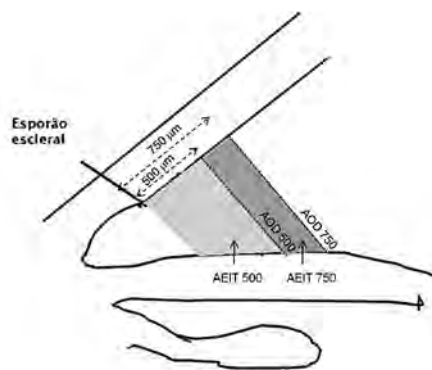


Fig. 1 | Representação esquemática dos parâmetros medidos por tomografia de coerência óptica de segmento anterior. Distância de abertura angular a 500 e 750 μ m (DAA₅₀₀, DAA₇₅₀); Área do espaço irido-trabecular a 500 e 750 μ m (AEIT₅₀₀, AEIT₇₅₀).

RESULTADOS

Onze olhos de 6 doentes caucasianos com ângulo estreito foram incluídos no estudo. Um olho foi excluído por não se conseguir identificar o esporão escleral. Quatro doentes (66,7%) eram do sexo masculino, e 2 (33,3%) do sexo feminino, com uma média de idades de 69 \pm 16,8anos (46-82 anos). O período de tempo entre a realização da ILP e a reavaliação foi em média 32,7 dias ($\pm 10,0$; 15-42dias).

A média da PCA foi 2,011 \pm 0,195 e 2,095 \pm 0,229mm antes e após ILP, respectivamente, correspondendo a um aumento de 4,2%, $p=0,012$. Verificou-se um aumento da PCA em 9 dos 11 olhos analisados. A DAA e o AEIT apresentaram um aumento estatisticamente significativo em todos os casos (Tabela 1).

Tabela 1 | Alterações nos Parâmetros do SA-OCT Pré e Pós-ILP* (média \pm DP).

	2,011(\pm 0,195)	2,011(\pm 0,195)	2,011(\pm 0,195)	2,011(\pm 0,195)	2,011(\pm 0,195)
Pré-ILP	2,011(\pm 0,195)	0,260(\pm 0,051)	0,329(\pm 0,073)	0,109(\pm 0,027)	0,184(\pm 0,039)
Pós-ILP	2,095(\pm 0,229)	0,365(\pm 0,095)	0,491(\pm 0,087)	0,137(\pm 0,033)	0,253(\pm 0,019)
Controlo	2,973(\pm 0,219)	0,631(\pm 0,202)	0,804(\pm 0,232)	0,262(\pm 0,068)	0,418(\pm 0,143)
p1	0,012	0,001	<0,001	0,001	<0,001
p2	<0,001	0,006	0,003	0,002	0,008
p3	<0,001	0,022	0,020	0,005	0,032

PCA, Profundidade central da câmara anterior; DAA, Distância de abertura angular; AEIT, Área do espaço irido-trabecular; ILP, Iridotomia laser periférica.

p1, Comparação entre os valores pré e pós-ILP.

p2, Comparação entre os valores pré-ILP e o grupo controlo.

p3, Comparação entre os valores pós-ILP e o grupo controlo.

* representados na tabela apenas os valores do quadrante nasal.

Tabela 2 | Estudos publicados sobre alterações morfológicas do segmento anterior após ILP por SA-OCT.

Autores	Ano	Localização	Nº Indivíduos (nº olhos)	Parâmetros avaliados
Chalita M et al ¹¹	2005	Ohio	1 (2 olhos)	Aumento do AEIT ₇₅₀ nos quadrantes nasal e temporal
Memarzadeh F et al ¹²	2007	Califórnia	10 (10 olhos)	DAA ₅₀₀ , ARA ₇₅₀ , ARA ₅₀₀ , AEIT ₅₀₀ e AEIT ₇₅₀ aumentaram significativamente após ILP
See J et al ¹³	2007	Singapura	17 (17 olhos)	O aumento da iluminação bem como a ILP resultaram no aumento significativo de DAA ₅₀₀ e AEIT ₇₅₀
Lei K et al ¹⁴	2009	Beijing	15 (15 olhos)	ILP conduziu ao aumento da PCA e do VCA
Ang GS et al ¹⁵	2010	Nova Zelândia	71 (71 olhos)	Aumento significativo da DAA, AEIT e AIT após ILP

ILP, iridotomia laser periférica; AEIT, área do espaço irido-trabecular; DAA, distância abertura angular; ARA, área do recesso angular; PCA, profundidade da câmara anterior; VCA, volume da câmara anterior; AIT, ângulo irido-trabecular.

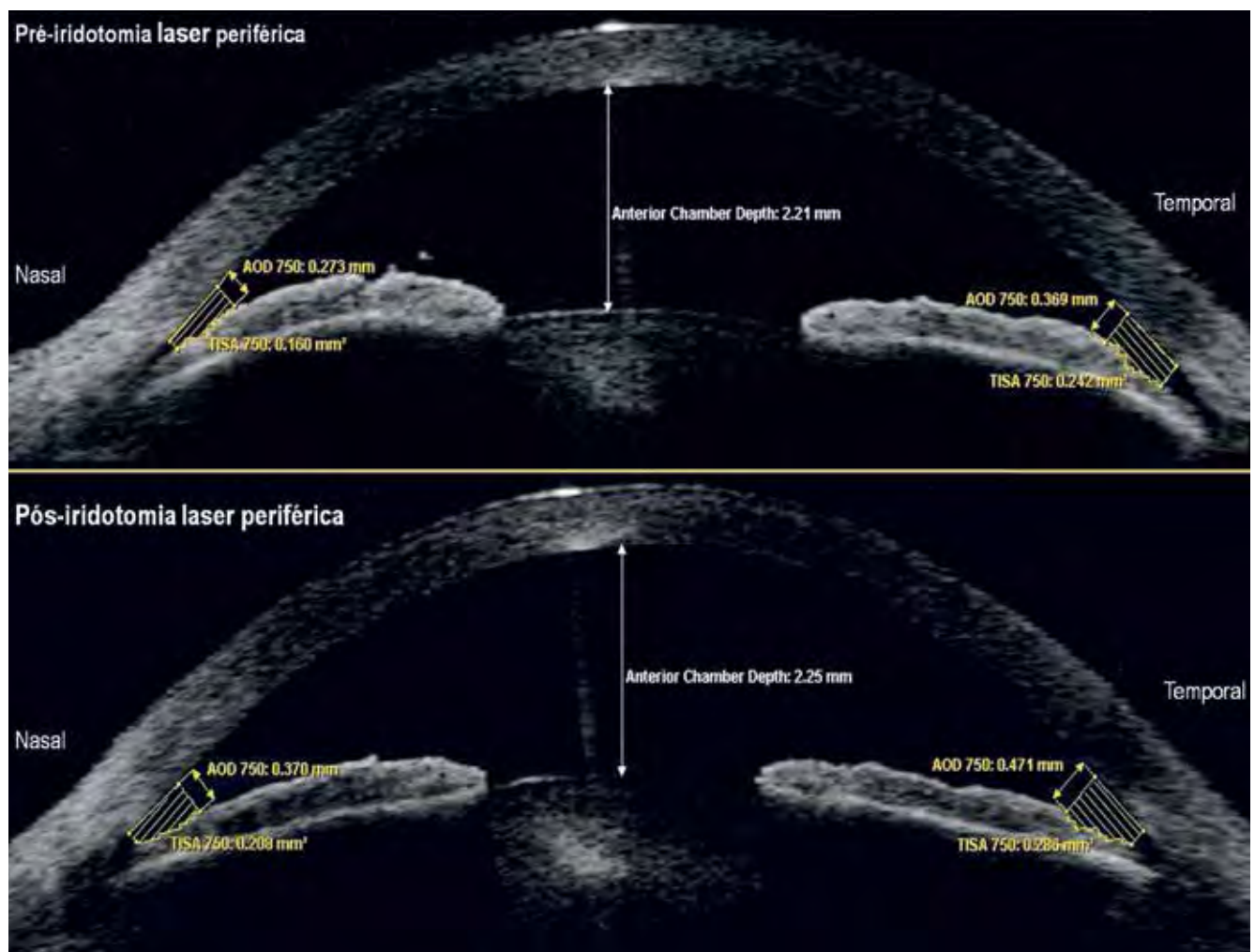


Fig. 2 | Alteração morfológicas na câmara anterior por tomografia de coerência óptica de segmento anterior após iridotomia laser periférica.

Não se verificou diferença estatisticamente significativa nos valores médios da DAA e do AEIT entre os quadrantes nasal e temporal.

O grupo controlo era constituído por 6 indivíduos de raça caucasiana (6 olhos), 2 (33,3%) do sexo masculino e 4 (66,7%) do sexo feminino. A média de idades era inferior ao grupo com ângulo estreito ($55 \pm 7,7$; 48-70anos), mas sem significado estatístico ($p=0,103$). A média da PCA neste grupo foi de $2,973 \pm 0,219$ mm, valor 1,5 vezes superior à PCA dos olhos com ângulo estreito. A diferença observada nos parâmetros do ângulo irido-corneano (DAA e AEIT) está documentada na Tabela 1. Há uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo com ângulo estreito e o grupo controlo, que se esbateu após a ILP.

DISCUSSÃO

A alteração da morfologia do ângulo da CA após ILP está amplamente estudada por UBM^{7,8,9}. No entanto, a literatura é escassa na avaliação do ângulo irido-corneano após-ILP com SA-OCT (Tabela 2). Gazzard e col. demonstraram por UBM a abertura do ângulo camerular após ILP, mas sem alteração da profundidade central da CA⁹. No estudo realizado por Kaushik e col., que incluiu 55 olhos, os valores de AOD aumentaram significativamente após ILP nos quadrantes nasal e temporal, enquanto à gonioscopia essa alteração foi apenas significativa no quadrante onde se realizou a iridotomia⁷.

Radhakrishnan e col. avaliaram os parâmetros do ângulo da CA através de UBM e SA-OCT em 31 olhos de 24 indivíduos. Ambos os métodos apresentaram excelentes correlações com os achados gonioscópicos na identificação de ângulos estreitos, sendo os parâmetros de OCT ligeiramente superiores, com 100% de sensibilidade e 95,7% de especificidade¹⁰.

Na UBM os parâmetros habitualmente utilizados na medição do ângulo camerular são a distância de abertura angular (DAA) e o ângulo irido-trabecular, que são muito dependentes da configuração da superfície da íris. Posteriormente, foi introduzida a área do recesso angular (ARA), que é menos dependente da morfologia da íris. Radhakrishnan e col propuseram um novo parâmetro para imagens de SA-OCT, o AEIT, correspondendo à área onde o humor aquoso contacta com a malha trabecular¹⁰. A AEIT difere do ARA porque mede apenas a área de filtração anatomicamente anterior ao esporão escleral, não incluindo o recesso angular não filtrante. Para além disso, o esporão escleral é mais fácil de identificar devido à sua alta reflectividade, podendo ser identificado com maior precisão que o recesso

angular. Teoricamente, na avaliação da AEIT e da DAA a $500\mu\text{m}$ é mais apropriada, porque se aproxima do comprimento da malha trabecular. No entanto, as medidas a $750\mu\text{m}$ usam informação de uma região maior da imagem, e são menos afectadas pela ondulação da superfície da íris¹⁰.

O nosso estudo com SA-OCT mostrou que a ILP resultou não só no aumento da profundidade da periferia da CA (comprovado pelo aumento dos quatro parâmetros utilizados: DAA_{500} , DAA_{750} , AEIT_{500} e AEIT_{750}) mas também da sua profundidade central (Figura 2).

A SA-OCT permitiu uma fácil e rápida aquisição de imagens em secção completa da câmara anterior, com grande comodidade para o paciente, e sem a distorção mecânica provocada pela sonda e pelo decúbito inerentes às imagens obtidas por UBM.

CONCLUSÃO

A facilidade de aquisição e análise de imagens fazem do OCT um instrumento valioso na avaliação do efeito da ILP no ângulo da câmara anterior.

Seria desejável a elaboração de estudos em larga escala na população caucasiana, com a finalidade de avaliar o SA-OCT como método de rastreio de ângulos estreitos; e tentar estabelecer critérios objectivos, nomeadamente definir valores cut-off nos parâmetros de SA-OCT a partir dos quais os doentes beneficiariam de ILP profilática.

REFERÊNCIAS

1. Wilensky J, Slamovits T. Should patients with anatomically narrow angles have prophylactic iridectomy? *Surv Ophthalmol* 1996; 41: 31-32-
2. Shaffer RN. A new classification of the glaucomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1960; 58: 219-225.
3. Ishikawa H, Inazumi K, Liebmann JM, Ritch R. Inadvertent corneal indentation can cause artifactitious widening of the iridocorneal angle on ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31: 342-45.
4. Radhakrishnan S, Huang D, Smith DS. Optical coherence tomography imaging of the anterior chamber angle. *Ophthalmol Clin N Am* 2005; 18: 375-81.
5. Li H, Leung C, Cheung C, Wong L et al. Repeatability and reproducibility of the anterior chamber angle measurement with anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1490-1492.
6. Kim DY, Sung KR, Kang SY, Cho JW, Lee KS, Park

- SB, Kim ST, Kook MS. Characteristics and reproducibility of anterior chamber angle assessment by anterior-chamber optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2009 Nov [Epub ahead of print]
7. Kaushik S, Kumar S, Jain R, Bansal R et al. Ultrasound biomicroscopy quantification of the change in anterior chamber angle following laser iridotomy in early chronic primary angle closure glaucoma. *Eye* 2007; 21: 735-741
 8. He M, Friedman D, Ge J, Huang W et al. Laser peripheral iridotomy in eyes with narrow drainage angles: ultrasound biomicroscopy outcomes. *Ophthalmol* 2007; 114: 1513-1519.
 9. Gazzard G, Friedman D, Devereux J, Chew P et al. A prospective ultrasound biomicroscopy evaluation of changes in anterior segment morphology after laser iridotomy in asian patients. *Ophthalmol* 2003; 110: 630-638.
 10. Radhakrishnan S, Goldsmith J, Huang D, et al. Comparison of optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for detection of narrow anterior chamber angles. *Arch ophthalmol* 2005; 123: 1053-59.
 11. Chalita MR, Li Y, Patil C, et al. High-speed optical coherence tomography of laser iridotomy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 1133-6.
 12. Memarzadeh F, Li Y, Chopra V, et al. Anterior Segment optical coherence tomography for imaginh the anterior chamber following laser peripheral iridotomy. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 877-79.
 13. See J, Chew P, Smith S, Nolan W et al. Changes in anterior segment morphology in response to illumination and after laser iridotomy in Asian eyes: an anterior segment CT study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1485-1489.
 14. Lei K, Wang N, Wang L, Wang B. Morphological changes of the anterior segment after laser peripheral iridotomy in primary angle closure. *Eye* 2009; 23: 345-350
 15. Ang GS, Wells AP. Changes in Caucasian eyes after laser peripheral iridotomy: an anterior segment optical coherence tomography study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010 Nov;38(8):778-85.
 16. Leung C, Cheung C, Li H et al. Dynamic analysis of dark-light changes of the anterior chamber angle with anterior segment OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4116-4122.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

Dr. Lígia Ribeiro
Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia, Portugal
ligiamfr@gmail.com

Prevalência de Adesão Vitreo-Macular Focal na Degenerescência Macular Ligada à Idade Exsudativa

Rita Pinto^{1,4}, Teresa Varandas^{1,4}, Rui Fialho^{1,4}, Marta Vila-Franca^{1,2,5},
João Nascimento^{2,3,6,7}, Paulo Caldeira Rosa^{1,2,7}

¹Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, Lisboa

²Instituto de Retina de Lisboa

³Hospital Beatriz Ângelo

⁴Interno de Oftalmologia

⁵Assistente Hospitalar

⁶Assistente Hospitalar Graduado

⁷Assistente Hospitalar – Coordenador Clínico

RESUMO

Introdução: O papel da interface vitreo-retiniana na Degenerescência Macular Ligada à Idade (DMI) tem suscitado muito interesse, com alguns estudos a sugerir uma associação entre a presença de adesão e/ou tracção vitreo-retinianas e o desenvolvimento de DMI exsudativa. Pretendeu-se determinar a prevalência de Adesão Vitreo-Macular (AVM) focal numa amostra de doentes com DMI exsudativa, e comparar com a mesma prevalência num grupo-controle.

Material e Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo observacional que incluiu 65 olhos com DMI Exsudativa, todos tendo realizado Tomografia de Coerência Óptica Spectral Domain - SD-OCT (Cirrus®) - e Angiografia Fluoresceínica no momento do diagnóstico. Foi reunido um grupo-controle de 72 olhos, com distribuição por idade e sexo aproximada à do grupo de estudo. Foi avaliado o OCT macular quanto à presença de AVM, definida pela visualização da hialoideia posterior focalmente aderente à camada interna da retina. Registou-se ainda a presença de edema intraretiniano, subretiniano, e/ou subepitelial.

Resultados: A média das idades e a distribuição por sexo foram semelhantes entre os grupos de estudo e controle ($p > 0,05$). No grupo de estudo, a prevalência de AVM foi de 29,2%; e no grupo controle, de 19,4%; esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,181$). Nos doentes do estudo, também não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre a prevalência de edema intraretiniano, subretiniano, e de descolamento do epitélio pigmentar, entre grupos com e sem AVM.

Conclusão: Os nossos resultados sugerem uma maior prevalência de AVM nos doentes com DMI exsudativa, apesar da fraca evidência estatística. Estes dados poderão vir a justificar a relevância da vitrectomia ou da vitreólise farmacológica como uma opção terapêutica complementar em alguns doentes.

Palavras-chave

Degenerescência Macular Ligada à Idade exsudativa, adesão vitreo-macular, OCT.

ABSTRACT

Introduction: The role of the vitreoretinal interface in Age-Related Macular Degeneration (ARMD) has become a topic of growing interest over the last years, with several studies suggesting a relationship between the presence of vitreomacular traction and/or adhesion and the development of exudative ARMD. The authors analysed the prevalence of focal vitreomacular adhesion (VMA) in a sample of patients with exudative ARMD.

Materials and Methods: This was an observational retrospective study that included 65 eyes with exudative ARMD, all having been analysed with Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT Cirrus®) of the macula, and Fluorescein Angiography, at the time of diagnosis. The control group included 72 eyes, with a similar age and gender distribution relative to the study group. The macular OCT was examined for the presence of VMA, defined by the visualization of the posterior hyaloid focally adherent to the inner retinal layers. The presence of intraretinal, subretinal, and/or subepithelial edema was also recorded.

Results: Age and gender distribution were similar between the study and control groups ($p > 0.05$). In the sample group, the prevalence of VMA was 29.2%; and in the control group it was 19.4%; this difference was not statistically significant ($p = 0.181$). Amongst study patients, occurrence of intraretinal, subretinal or subepithelial edema was not significantly different ($p > 0.05$) between groups with and without VMA.

Conclusion: Our results suggest a higher prevalence of VMA in exudative ARMD patients, even if statistically not robust. This data contributes towards justifying the relevance of vitrectomy or pharmacological vitreolysis as a complementary therapeutic option in some patients.

Keywords

Exudative Age-Related Macular Degeneration, vitreomacular adhesion, OCT.

INTRODUÇÃO

A Degenerescência Macular Ligada à Idade (DMI) é a principal causa irreversível de perda de visão na população com mais de 65 anos¹. As primeiras alterações detectáveis, a nível ultraestrutural, consistem em depósitos lipídicos laminares ao nível da membrana de Bruch, provavelmente resultantes do *turnover* dos segmentos externos dos fotoreceptores. Os drusa são já o primeiro sinal clínico de DMI, tratando-se de depósitos amarelados localizados entre o epitélio pigmentar da retina (EPR) e a membrana de Bruch, constituídos por lipofuscina, factores de complemento, proteína amilóide e outros componentes celulares. A par dos drusa, surgem alterações da membrana de Bruch que se julga dificultarem a transferência de nutrientes e fluidos entre o EPR e a coróide, provocando um estado de isquémia retiniana relativa. Por sua vez, esta isquémia poderá constituir um incentivo à neovascularização local, originando o fenótipo exsudativo da DMI, responsável pela maior parte dos casos de perda acentuada de visão nesta doença².

Restam por esclarecer vários aspectos da fisiopatologia desta doença. Nos últimos anos tem surgido um interesse crescente pelo papel da inflamação neste contexto; e em 2005, foi identificada a ligação entre polimorfismos de genes do complemento e a expressão da DMI². Estes parecem predispor quer ao aparecimento de drusen laminares basais^{3,4} quer à evolução para a DMI avançada, exsudativa e/ou atrófica⁵. Desde então outros *locus* de susceptibilidade têm sido revelados, também implicados em ambos os fenótipos da DMI avançada - como o gene de uma família de proteases expressas no EPR². Em estudos realizados apenas em doentes com DMI exsudativa, tem sido bem particularmente bem documentada uma associação entre variantes deste gene e este fenótipo^{6,7}.

Recentemente têm também sido expostas hipóteses respeitantes aos factores que afectam a evolução da doença, entre os quais se destaca o papel da interface vitreo-retiniana. Alguns estudos prévios sugerem uma associação entre a presença de adesão e/ou tracção vitreo-retinianas e o desenvolvimento de DMI exsudativa⁸⁻¹³.

Pretendeu-se, neste estudo, determinar a prevalência de adesão vitreo-macular focal numa amostra de doentes com DMI exsudativa, e comparar com a mesma prevalência num grupo-controle.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo observacional que incluiu 65 olhos (55 doentes) com DMI Exsudativa, todos tendo realizado Tomografia de Coerência Óptica Spectral Domain - SD-OCT (Cirrus®, Zeiss, Humphrey, San Leandro, California, EUA) - e Angiografia Fluoresceínica no momento do diagnóstico, entre Janeiro de 2008 e Junho 2011. Excluíram-se doentes com antecedentes de procedimento intra-ocular e com síndrome de tracção vítreo-macular – esta definida pela observação de adesão vitreo-retiniana com ruptura evidente do contorno foveal, associada a componente proliferativa sobre a camada interna da retina, com alterações quísticas mais ou menos evidentes. Os restantes critérios de exclusão foram tratamento com Laser, inflamação intra-ocular, miopia de mais de 3D ou outra patologia intra-ocular.

O grupo-controle incluiu 72 olhos (55 doentes), com distribuição semelhante em termos de idade e sexo, sem patologia retiniana, cumprindo também os restantes critérios de exclusão mencionados.

Foi avaliado o OCT macular quanto à presença de AVM, definida pela visualização da hialoideia posterior focalmente aderente à camada interna da retina, interessando a região foveal. Registou-se também a presença de edema intraretiniano, subretiniano, e/ou subepitelial.

Para a análise estatística foi utilizado o SPSS (versão 16,0 Inc., Chicago, Illinois, USA). Todos os valores são apresentados como média +/- desvio padrão (σ). Na análise da diferença de variáveis entre grupos foram utilizados os testes de T-student, de Qui-Quadrado, e de Fisher com simulação de Monte-Carlo. Um p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

A média de idades no grupo sob estudo, e considerando cada olho individualmente, foi de 72,3 +/- 7,0 anos, e de 70,0 +/- 6,4 anos no grupo controle ($p=0,057$). No grupo de estudo 27 (49,1%) doentes eram do sexo maculino; e no grupo controle 27 doentes (67,5%) eram do sexo masculino também ($p=0,233$).

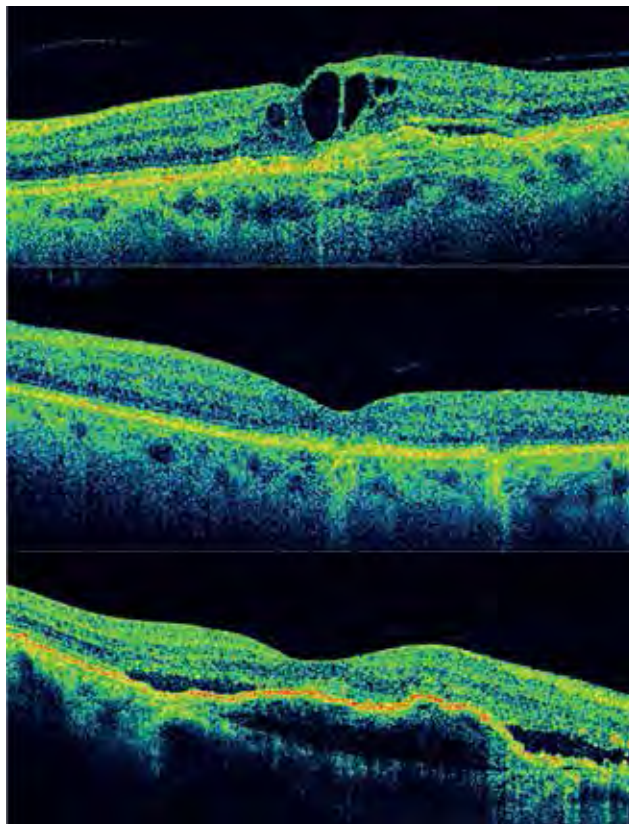


Fig. 1 | Exemplos de SD-OCT evidenciando AVM no grupo de estudo (em cima), no grupo controle (meio) e edema subretiniano e DEP no grupo de estudo (baixo).

Foram 13 os olhos em que foi realizado OCT mais de 6 meses antes do diagnóstico – destes, nenhum apresentava AVM.

No grupo sob estudo, o OCT obtido no momento do diagnóstico foi o primeiro OCT realizado em 61 (93,8%) dos doentes – nenhum dos doentes com OCT prévio apresentava AVM nesse exame.

No grupo sob estudo, a prevalência de AVM foi de 29,2%; e no grupo controle, foi de 19,4%; esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,181$) - Figs.1 e 2.

Relativamente à presença de edema retiniano e descolamento do EPR (Fig.1), não foram identificadas diferenças entre os grupos com e sem AVM ($p>0,05$): nos doentes com AVM, 57,9% apresentaram edema intraretiniano; nos doentes sem AVM esta percentagem foi de 60,9% ($p=0,824$). Observou-se edema subretiniano em 78,9% dos doentes com AVM, e em 73,9% dos doentes sem AVM ($p=0,668$). Observou-se descolamento do EPR em 47,4% dos doentes com AVM; e em 54,3% dos doentes sem AVM ($p=0,608$) – Fig. 3.

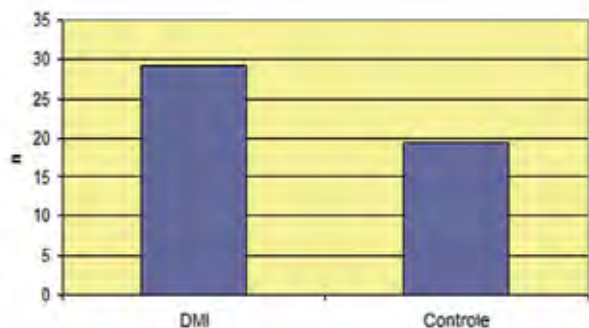


Fig. 2 | Prevalência de AVM no grupo de doentes com DMI e grupo-controle.

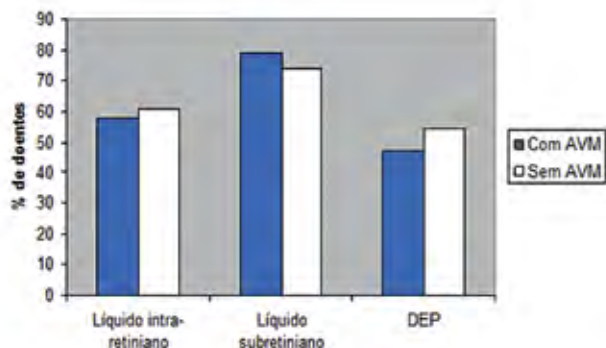


Fig. 3 | Localização do líquido visível no OCT no grupo da DMI, com ou sem AVM.

DISCUSSÃO

A primeira chamada de atenção para a importância da interface vítreo-retiniana na DMI data de 1996, correspondendo a um estudo onde se documentou uma maior prevalência de descolamento do vítreo (DPV) incompleto, detectado ecograficamente, em doentes com DMI (exsudativa ou atrófica), comparados com doentes sem patologia da retina⁹. Outro estudo ecográfico mostrou uma percentagem significativamente menor de DPV total em doentes com DMI, seca ou exsudativa, do que em doentes com retina normal¹⁰.

Posteriormente o OCT foi incorporado no mesmo contexto; e em três estudos verificou-se uma proporção maior de casos de adesão vítreo-macular central, visível no OCT, num grupo de doentes com DMI exsudativa, comparados com doentes com DMI seca ou sem patologia da retina¹¹⁻¹³. Mojana et al. inclusivamente detectaram uma relação directa entre a severidade do fenótipo exsudativo

e a presença de critérios de tracção vítreo-macular propriamente dita¹³; e verificaram uma tendência para a adesão vítreo-macular ser mais frequente na DMI com neovascularização do tipo minimamente clássica¹³. Na série de Lee e colaboradores, a zona de adesão focal coincidia quase sempre com a zona de actividade neovascular¹². Os mesmos autores também procuraram uma eventual associação entre o tipo de neovascularização presente e a existência de adesão vítreo-retiniana, relação esta que não foi encontrada¹².

Seguindo o mesmo conceito orientador, vários autores têm recentemente começado a olhar para o efeito da cirurgia vítreo-retiniana sobre a DMI. Brock e seus colaboradores estudaram uma série de casos de DMI em fase III (classificação AREDS) bilateral em que um dos olhos foi submetido a vitrectomia por membrana ou buraco macular; e constataram, aos 5,5 anos de follow-up em média, que a progressão para DMI avançada foi significativamente menor nos olhos operados¹⁵. Mojana e colaboradores registaram uma melhoria estrutural e funcional modesta em 5 doentes com tracção vítreo-macular submetidos a vitrectomia e hialoidectomia posterior¹³; e encontram-se documentados outros casos de DMI exsudativa com adesão vítreo-macular que foram submetidos ao mesmo procedimento, com resultados satisfatórios¹⁴.

Além de poder condicionar a evolução da DMI, a presença de adesão vítreo-macular também poderá determinar uma menor resposta aos agentes anti-VEGF, como parece demonstrar um estudo recente de Lee e Koh¹⁶. Por outro lado, num estudo prospectivo que visou comparar a eficácia da vitrectomia associada a triamcinolona e bevacizumab locais vs. terapêutica convencional anti-VEGF, no tratamento da DMI exsudativa, não se verificou diferença significativa nos resultados funcionais entre os dois grupos¹⁷. Contudo, 45% dos doentes vitrectomizados não tiveram necessidade de repetir tratamento com anti-VEGF local, sugerindo um ganho em relação ao tratamento convencional¹⁷.

A AVM, ao produzir tracção sobre a retina visível em maior ou menor grau, poderá hipoteticamente gerar ou contribuir para a manutenção de um estado micro-inflamatório local, estando este ambiente implicado na patogénese da DMI¹⁸. A proximidade de eventuais moléculas pró-inflamatórias contidas no vítreo poderá ser outro factor a considerar. Decorrem actualmente estudos que focam a segurança e eficácia da microplasma, como indutora de descolamento completo do vítreo, nos doentes com DMI e AVM⁸.

Os nossos resultados sugerem uma maior prevalência de AVM nos doentes com DMI exsudativa, apesar da fraca

evidência estatística. Neste último aspecto, diferem das séries publicadas, em que a prevalência de AVM também foi superior nos doentes com DMI exsudativa mas de um modo estatisticamente significativo¹¹⁻¹³. Note-se que o tamanho da amostra em 2 destas séries até foi de 50 e 61 olhos com DMI exsudativa respectivamente^{11,13}, enquanto que a nossa reuniu 65 olhos. Só na série de Lee e colaboradores (12) a amostra foi consideravelmente maior (251 olhos).

Por um lado, há a considerar a possibilidade do nosso método ter levado a uma subestimação da prevalência real de AVM na amostra, por ter sido retrospectivo, uma vez que isto implica o não ter havido especial atenção para captar a hialoideia posterior aquando da realização do OCT. O tipo particular de equipamento utilizado seria outro motivo a considerar na explicação da discrepância entre os nossos resultados e os existentes na literatura.

Contudo, dois dos três estudos que mostraram prevalência significativamente mais elevada da AVM na DMI exsudativa, realizados com OCT, foram retrospectivos também^{12,13}. Segundo, o nosso estudo baseou-se no SD-OCT, que produz de imagens com maior resolução estrutural do que o Time-Domain-OCT, tecnologia utilizada em dois dos referidos estudos^{11,12}.

No sentido de trazer luz a esta questão, serão necessários mais estudos prospectivos com SD-OCT em indivíduos com DMI.

Entretanto, e sobretudo perante o exposto, não se pode deixar de colocar a hipótese da prevalência de AVM na DMI exsudativa de facto não ser mais elevada do que em indivíduos sem patologia.

CONCLUSÕES

Os nossos resultados sugerem uma maior prevalência de AVM nos doentes com DMI exsudativa. O SD-OCT parece ser o exame ideal para identificar estes doentes, uma vez que permite simultaneamente fazer o diagnóstico e o controle da evolução da doença.

Se estudos posteriores vierem a demonstrar a relevância da AVM na fisiopatologia da DMI exsudativa, o papel da vitrectomia ou da vitreólise farmacológica como opção terapêutica nos doentes com AVM que não respondem à terapêutica anti-VEGF deverá ser objecto de estudo continuado.

Aguardam-se resultados de estudos multicêntricos prospectivos, randomizados e controlados que ajudem a definir melhor o papel da AVM na DMI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT et al. (Eye Diseases Prevalence Research Group). Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):564-72.
2. Yannoff M, Duker JS (lead editors). *Ophthalmology*; 3rd Ed. Missouri, USA: Mosby Elsevier 2008. p. 658-61.
3. Grassi MA, Folk JC, Scheetz TE, Taylor CM, Sheffield VC, Stone EM. Complement Factor H polymorphism p.Tyr402His and cuticular drusen. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:93-9.
4. Boon CJ, Klevering JB, Hoyng CB, Zonneveld-Vrieling MN, Nabuurs SB, Blokland E et al. Basal laminar drusen caused by compound heterozygous variants in the CFH gene. *The American Journal of Human Genetics*. 2008 (82): 516-23.
5. Francis PJ, Schultz DW, Hamon S, Ott J, Weleber RG, Klein ML. Haplotypes in the Complement Factor H (CFH) gene: associations with drusen and advanced age-related macular degeneration. *PLoS ONE* 2007. 2(11): e1197.
6. DeWan A, Liu M, Hartman S, Zhang S, Liu DT, Zhao C et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006, 314 (5801): 989-92.
7. DeAngelis MA, Ji F, Adams S, Morrison MA, Haring AJ, Sweeney M et al. Alleles in the HtrA serine peptidase 1 gene alter the risk of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008,115 (7):1209-15.
8. Gallemore RP, Jumper JM, McCuen BW 2nd, Jaffe GJ, Postel EA, Toth CA. Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with ocular coherence tomography; *Retina* 2000, 20: 115-20.
9. Weber-Krause B, Eckardt U. [Incidence of posterior vitreous detachment in eyes with and without age-related macular degeneration. An ultrasonic study]. *Ophthalmologie* 1996;93:660-5.
10. Ondeş F, Yilmaz G, Acar MA, Unlü N, Kocaoğlan H, Arsan AK. Role of the vitreous in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44(1):91-3.
11. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007; 144:741-6.
12. Lee SJ, Lee CS, Koh HJ. Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular

- degeneration: Paired Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:621-6.
13. Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, Silva GA, Kozak I, Nigam N et al. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol* 2008;146(2):218-27.
14. Ikeda T, Sawa H, Koizumi K. Pars plana Vitrectomy for regression of choroidal neovascularisation with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scan* 2000;78:460-4.
15. Roller AB, Mahajan VB, Boldt HC. Effects of vitrectomy on age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117:1381-6.
16. Lee SJ, Koh HJ. Effects of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 2011;118:101-12.
17. Koss MJ, Scholtz S, Haeussler-Sinangin Y, Singh P, Koch FH. Combined intravitreal pharmacosurgery in patients with occult choroidal neovascularization secondary to wet age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2010; 224:72-8.
18. Bandello F (revisor); Retina Study Group. Age-Related Macular Degeneration. 1ª Ed. Loures, Portugal: Théa Portugal. 2010: p. 51-5.
-

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO
ritaguerrapinto@gmail.com

Comparison of Macular Thickness and Volume in Amblyopic Children using Time Domain Optical Coherence Tomography

Filipe Silva¹, Samuel Alves¹, Susana Pina¹, Ana Rita Azevedo¹, Peter Pêgo¹, Maria João Santos¹, Ricardo São João²

¹Serviço de Oftalmologia do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca EPE

²Instituto Politécnico de Santarém

RESUMO

Objectivo: Alterações corticais e do corpo geniculado externo estão bem documentadas na ambliopia mas o envolvimento retiniano é controverso. Pretende-se comparar o volume e espessura maculares entre o olho ambliope e o olho adelfo, em crianças com ambliopia unilateral por anisometropia ou estrabismo, utilizando a tomografia de coerência óptica.

Material e métodos: Crianças até aos 18 anos, com diagnóstico de ambliopia unilateral, foram examinadas por meio de Stratus OCT, para obtenção de volume e espessura maculares. A análise estatística foi feita com recurso ao teste não-paramétrico dos postos de Wilcoxon para amostras emparelhadas.

Resultados: Foram estudadas 19 crianças, 15 das quais com estrabismo e 4 com anisometropia. A espessura foveal mínima foi significativamente maior no olho ambliope. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa da espessura da mácula no olho ambliope nas áreas nasal interna, inferior interna e inferior externa; o volume e espessura maculares foram também inferiores noutras áreas maculares do olho ambliope, sem significado estatístico.

Conclusão: Parece haver diferença na espessura macular entre o olho ambliope e o olho adelfo, em crianças com ambliopia por estrabismo ou anisometropia, pelo menos nalgumas áreas maculares. Os nossos resultados estão de acordo com trabalhos já publicados, apesar de serem refutados por outros, reflectindo as diferentes condições experimentais em que foram realizados.

Palavras-chave

Ambliopia, estrabismo, anisometropia, tomografia de coerência óptica.

ABSTRACT

Purpose: Cortical and lateral geniculate changes are well documented in amblyopia but retinal involvement is controversial. Our aim was to compare macular volume and thickness between

the sound and the amblyopic eye, in children with unilateral amblyopia due to anisometropia or strabismus, using optical coherence tomography.

Materials and Methods: Amblyopic children up to the age of 18 were examined with Stratus OCT3, assessing macular volume and thickness. Statistical analysis was done using the Wilcoxon signed rank test and a level of significance of 5% was chosen.

Results: 19 amblyopic patients were studied, 15 with strabismus and 4 with anisometropia. The foveal minimum thickness was significantly greater in the amblyopic eye; by contrast, significantly reduced thickness was found in the inner nasal, inner inferior and outer inferior macular areas of the amblyopic eye. Macular volume and retinal thickness in the other macular areas were reduced in amblyopic eyes but this was not significant.

Conclusions: There seems to be a difference in macular thickness between both eyes in patients with unilateral amblyopia due to strabismus or anisometropia, at least in some areas. Our results are according to some studies performed so far, although others contradict these results, reflecting the different experimental settings used.

Key-words

Amblyopia, strabismus, anisometropia, optical coherence tomography.

INTRODUCTION

Amblyopia may be defined as a reduced best corrected visual acuity in one or both eyes, due to abnormal visual experience during the critical period of visual development.

It is the most frequent cause of unilateral poor visual acuity in children and young adults, with an estimated incidence of 1.6-3.6%¹, although its incidence could be higher in medical underserved populations². Although it usually develops during the first 2-3 years of postnatal period, amblyopia can be developed up to the age of 9.

This condition is secondary to visual deprivation or abnormal ocular interaction and is usually divided into three sub-types: strabismic, anisometric/ametropic and form deprivation (cataract, ptosis, nystagmus); furthermore, these can co-exist.

Functional changes are well documented in amblyopia, including loss of visual acuity and contrast sensitivity³. As for structural changes, visual cortex and lateral geniculate nucleus are known to be affected in amblyopia but retinal involvement is still a controversial issue, with different studies showing conflicting results.

Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive technique, allowing high resolution, cross-sectional tomographic imaging of the retina and optic nerve. Our aim was to compare macular thickness and volume between the normal and the amblyopic eye, in children with unilateral amblyopia due to strabismus or anisometropia, using Stratus OCT3, based on time domain (TD) detection technology.

PATIENTS AND METHODS

This prospective study was performed according to the tenets of the Declaration of Helsinki for research in human subjects. Written informed consent was obtained from the parents of all enrolled children.

Children up to the age of 18, presenting with unilateral amblyopia, were considered eligible for this study. Amblyopia was defined as a best corrected visual acuity (BCVA) difference of at least 2 lines; causes for amblyopia included either strabismus or anisometropia, defined as a cycloplegic spherical equivalent difference greater than 2 diopters between both eyes. Clinical examination included BCVA at 6 meters with Snellen chart (or tumbling "E" when needed); ocular motility and alignment evaluation, including cover testing at near and distance; cycloplegic refraction with automated refractor RM8900 (Topcon, Tokyo, Japan); anterior segment examination; intra-ocular pressure measurement and funduscopy. Exclusion criteria included ocular disease, previous ocular surgery, cycloplegic refractive error higher than 5 diopters (either myopia or hyperopia), strabismic plus anisometric amblyopia, neurological disease, nystagmus, OCT signal less than 5 and uncooperative children unable to keep fixation.

Patients were dilated with cyclopentolate 1%, 1 drop every 5 minutes for 15 minutes. 20 minutes later, after dilation was complete, OCT was performed using the Stratus OCT3 (Carl Zeiss-Humphrey-Meditec, Dublin, California, USA). The software used was 4.0.2. Images were obtained

with the Fast Macular Thickness Map, which consists of six consecutive 6 mm radial line scans centered on the macula. Macular scans were evaluated with *Retinal Thickness/Volume Tabular* program, displaying the results in three concentric circles, as shown in figure 1. The central ring was the foveal region, measuring 1.00 mm in diameter; the inner and outer rings were each divided in 4 quadrants, having 3 and 6 mm in diameter, respectively. An average retinal thickness and volume were reported for each of the nine regions, as well as the foveal minimum thickness and total macular volume. Each OCT was performed by the same operator and only the images centred on the fovea were accepted.

For the statistical analysis we used the non-parametric Wilcoxon signed rank test for related samples, given the fact that our data distribution was not normal and the

sample size was small. Differences of macular volume and thickness were considered significant ($\alpha=0.05$) if the smallest sum of the ranks of the same sign were lesser or equal than the critical values present in the Wilcoxon table ^{4,5}.

RESULTS

19 patients were included in this study, 13 of which were female (68.4%) and 6 were male. Mean age was 8.05 years, ranging from 4 to 14 years. Strabismic amblyopia was present in 15 patients (78.9%) and anisometropic amblyopia in 4 patients. 10 cases involved the left eye (52.6%).

Among the studied children, the foveal minimum thickness was significantly greater in the amblyopic eye; by contrast, significantly reduced thickness was found in the

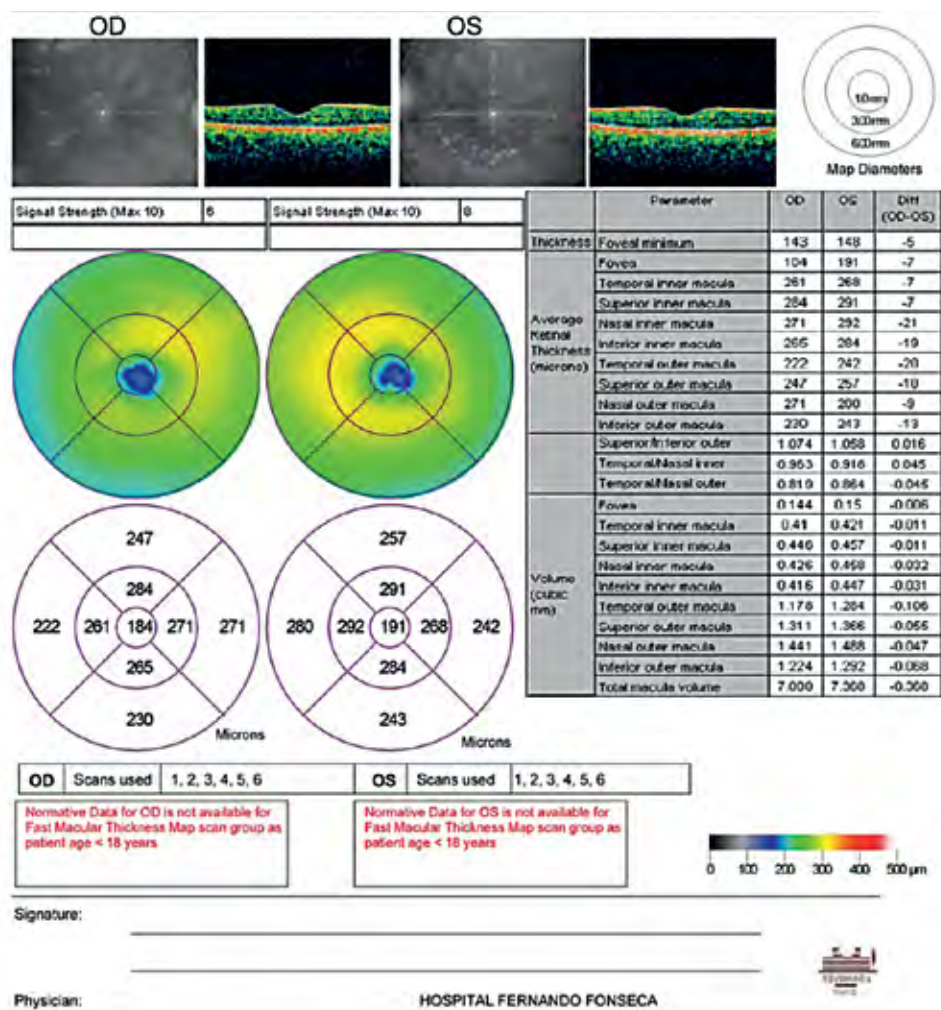


Fig. 1 | Sample OCT images from a patient with unilateral amblyopia due to strabismus.

inner nasal, inner inferior and outer inferior macular areas of the amblyopic eye (table 1).

Macular volume and retinal thickness in the other macular areas were reduced in amblyopic eyes but this was not statistically significant.

DISCUSSION

Functional and clinical changes are known to occur in patients with amblyopia, including reduced visual acuity and contrast sensitivity, disturbance of colour vision and motion sense or pupillary abnormalities³.

The deleterious effects of amblyopia in visual structures have long been studied but the results are conflicting.

Visual cortex changes were reported in experimental visual deprivation amblyopia, namely in layer IVe in V1⁶⁻⁹, the primary visual cortex; this does not seem to be the case in human strabismic and/or anisometropic amblyopes¹⁰⁻¹². Extrastriate abnormalities in some amblyopic patients have also been demonstrated by functional MRI and psychophysiological studies¹².

Lateral geniculate nucleus alterations have been well established in animals¹³ and in humans, with shrunken

cells in layers supplied by the amblyopic eye¹³⁻¹⁵. These changes are thought to be caused by retrograde inhibition originating in the visual cortex¹⁶.

As for retinal involvement, this is still a controversial issue. Recent technology has given us the opportunity of studying the retina *in vivo* and this has led to a wide number of studies in amblyopic patients, either using OCT, scanning laser polarimetry¹⁷ or confocal scanning laser ophthalmoscopy¹⁸ in order to assess retinal changes. Several works using OCT have focused on the macula¹⁹⁻²¹, the optic nerve²²⁻²⁵ or both²⁶⁻³³, with contradictory results.

Park *et al*²¹ studied macular thickness in 20 amblyopic patients using spectral domain OCT (SD-OCT); amblyopia was caused by strabismus, anisoastigmatism and unilateral ptosis. In their study, they found significant thinning of several retinal layers in amblyopic eyes, especially in the ganglion cell layer+inner plexiform layer, and suggested those changes could be caused by retrograde inhibition originating in the striate cortex. It was also found that some of the studied layers were thicker in some macular locations and thinner in others, raising the possibility that different macular areas undergo different pathological changes in amblyopia.

31 children with amblyopia due to unilateral high myopia were studied by Pang *et al*²⁰ using Stratus OCT3 and were found to have significant higher minimum foveal thickness and average foveal thickness but lower inner and outer macular thickness in amblyopic eyes. Similar results were found in a large population-based study, The Sydney Childhood Eye Study, by Huynh *et al*³¹. OCT scan data was studied in 3529 patients with strabismic or anisometropic amblyopia, showing significant greater foveal minimum thickness in amblyopic than in non-amblyopic eyes, as well as greater central macular thickness in amblyopic eyes, although the later was not significant. The inner macular ring was also significantly thinner in amblyopic children, with no difference found in outer macular ring thickness.

Several other studies have been performed in amblyopic patients. Yoon *et al*²⁶ found no significant difference in macular thickness in 31 patients with unilateral hyperopic amblyopia. The same was found by Altintas *et al*²⁷, who investigated 14 unilateral strabismic amblyopic patients and concluded there was no difference between macular thickness and volume between both eyes. Kee *et al*²⁸ compared 26 strabismic and/or anisometropic amblyopic patients with 42 normal children and also found no significant difference in foveal thickness between both groups. On the other hand, Dickmann *et al*²⁹ concluded that foveal volume and macular thickness was higher in

Table 1 | Results.

Thickness (µm)			
Foveal minimum	185.16	177.63	7.53*
Average foveal (1 mm)	204.95	206.32	-1.37
Inner macula (3 mm)			
Nasal	279.79	285.63	-5.84*
Superior	281.90	285.84	-3.94
Temporal	267.58	269.53	-1.95
Inferior	279.11	285.00	-5.89*
Outer macula (6 mm)			
Nasal	277.05	273.05	4.00
Superior	257.21	257.32	-0.11
Temporal	236.26	240.05	-3.79
Inferior	245.68	252.79	-7.11*
Volume (mm ³)	7.27	7.37	-0.1

Macular thickness in different areas and macular volume. The marked differences (*) were statistically significant (α=0.05) in the Wilcoxon signed rank test.

strabismic amblyopia but not in anisometropic amblyopia. Al-Haddad *et al*³³, studying 82 unilateral amblyopic patients with SD OCT, identified an increased central macular thickness in the amblyopic eyes but this was only significant in the anisometropic patients and not in the strabismic group. Finally, Aguirre *et al*²⁹ compared 68 normal and 124 uni or bilateral ametropic amblyopic eyes, having found the retinas of amblyopic eyes to have a more considerable macular thickness than normal eyes, at least in some areas.

The conflicting results of all the above mentioned studies reflect the different experimental settings used, especially regarding the type of amblyopia (strabismic, anisometropic or both; unilateral vs bilateral amblyopia), the mean age of the studied populations and the detection technology used (TD vs SD OCT).

Some animal studies have demonstrated abnormal findings in retinal structures, namely degeneration of retinal ganglion cells^{34,35}, thinning of the IPL and decreased nucleolar volume of RGC³⁶ and a decrease in the density of Müller fibers³⁷. We speculate that this could have happened in our population. Also, as Park *et al*²¹, we hypothesize these changes may have been caused by retrograde inhibition originating in the striate cortex.

Our study has several limitations. The small number of patients makes it difficult to generalize our results. Also, the number of anisometropic amblyopic patients should have been higher, in order to assess any possible differences between strabismic and anisometropic amblyopia. Higher resolution technology, such as SD OCT, could have helped us establishing which specific layers were responsible for the macular thickness differences found in our patients.

In conclusion, there seems to be a difference in macular thickness between both eyes in patients with unilateral amblyopia due to strabismus or anisometropia, at least in some areas. More large studies, such as the Sydney Childhood Eye Study³¹, are required to confirm retinal changes in amblyopia.

REFERENCES

- Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, et al. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS* 2000; 4: 194-9.
- Simons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 123-66.
- Tong LM. Unifying concepts in mechanism of amblyopia. *Med Hypotheses* 1997; 48: 97-102.
- Siegel, S. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. New York: McGraw-Hill Book Co. 1956. p. 75-83.
- Wilcoxon, F. Individual Comparisons by ranking methods. *Biometrics* 1945; 1: 80-83.
- Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol* 1970; 206: 419-36.
- Daw NW, Wyatt HJ. Kittens reared in a unidirectional environment: evidence for a critical period. *J Physiol* 1976; 257: 155-70.
- Daw NW, Berna NE, Ariel M. Interaction of critical periods in the visual cortex of kittens. *Science* 1978; 199: 565-7.
- Harwerth RS, Smith EL, Dunca GC et al. Multiple sensitive periods in the development of the primate visual system. *Science* 1986; 232: 235-8.
- Horton JC, Hocking DR. Pattern of ocular dominance columns in human striate cortex in strabismic amblyopia. *Vis Neurosci* 1996; 13: 787-95
- Horton JC, Stryker MP. Amblyopia induced by anisometropia without shrinkage of ocular dominance columns in human striate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5494- 8.
- Hoyt CS. Amblyopia: a neuro-ophthalmic view. *J Neuroophthalmol.* 2005; 25: 227-31.
- Wiesel TN, Hubel DH. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cats lateral geniculate body. *J Neurophysiol* 1963; 26: 978-93.
- von Noorden GK, Crawford ML. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2729-32.
- von Noorden GK, Crawford ML, Levacy RA. The lateral geniculate nucleus in human anisometropic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 788-90.
- Demer JL, von Noorden GK, Volkow ND, Gould KL. Brain activity in amblyopia. *American Orthoptic Journal* 1991; 41: 56-57.
- Baddini-Caramelli C, Hatanaka M, Polati M, Umino AT, Susanna R Jr. Thickness of the retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes: a scanning laser polarimetry study. *J AAPOS* 2001; 5: 82-4.
- Miki A, Shirakashi M, Yaoeda K, Kabasawa Y, Ueki S, Takagi M et al. Optic disc measurements using the Heidelberg Retina Tomograph in amblyopia. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1025-8.
- Aguirre F, Mengual E, Hueso JR, Moya M. Comparison of normal and amblyopic retinas by optical coherence

- tomography in children. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20: 410-8.
20. Pang Y, Goodfellow GW, Allison C, Block S, Frantz KA. A prospective study of macular thickness in amblyopic children with unilateral high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2444-9.
21. Park KA, Park do Y, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography measurements in amblyopia: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1700-6.
22. Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2224-30.
23. Repka MX, Goldenberg-Cohen N, Edwards AR. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 247-51.
24. Repka MX, Kraker RT, Tamkins SM, Suh DW, Sala NA et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 143-7.
25. Miki A, Shirakashi M, Yaoeda K, Kabasawa Y, Ueki S, Takagi M et al. Retinal nerve fiber layer thickness in recovered and persistent amblyopia. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1061-4.
26. Yoon SW, Park WH, Baek SH, Kong SM. Thicknesses of macular retinal layer and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with hyperopic anisometropic amblyopia. *Korean J Ophthalmol* 2005; 19: 62-7.
27. Altintas O, Yüksel N, Ozkan B, Caglar Y. Thickness of the retinal nerve fiber layer, macular thickness, and macular volume in patients with strabismic amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005; 42: 216-21.
28. Kee SY, Lee SY, Lee YC. Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children. *Korean J Ophthalmol* 2006; 20: 177-81.
29. Dickmann A, Petroni S, Salerni A, Dell’Omo R, Bales-trazzi E. Unilateral amblyopia: An optical coherence tomography study. *J AAPOS* 2009; 13: 148-50.
30. Quoc EB, Delepine B, Tran TH. Thickness of retinal nerve fiber layer and macular volume in children and adults with strabismic and anisometropic amblyopia. *J Fr Ophthalmol* 2009; 32: 488-95.
31. Huynh SC, Samarawickrama C, Wang XY, Rochtchina E, Wong TY, Gole GA et al. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia: the Sydney Childhood Eye Study. *Ophthalmology* 2009; 116: 1604-9.
32. Dickmann A, Petroni S, Perrotta V, Salerni A, Parrilla R, Aliberti S et al. A morpho-functional study of amblyopic eyes with the use of optical coherence tomography and microperimetry. *J AAPOS* 2011; 15: 338-41.
33. Al-Haddad CE, Mollayess GM, Cherfan CG, Jaafar DF, Bashshur ZF. Retinal nerve fibre layer and macular thickness in amblyopia as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1696-9.
34. von Noorden GK, Crawford ML, Middleditch PR. Effect of lid suture on retinal ganglion cells in *Macaca mulatta*. *Brain Res* 1977; 122: 437-44.
35. Chow KL, Riesen AH, Newell FW. Degeneration of retinal ganglion cells in infant chimpanzees reared in darkness. *J Comp Neurol* 1957; 107: 27-42.
36. Rasch E, Swift H, Riesen AH, Chow. Altered structure and composition of retinal cells in darkreared mammals. *Exp Cell Res* 1961; 25: 348-63.
37. Weiskrantz L. Sensory deprivation and the cat’s optic nervous system. *Nature* 1958; 181: 1047-50.

Este trabalho foi apresentado como comunicação oral no XVIII Congresso Latinoamericano de Estrabismo, México, Novembro de 2010 e no 53º Congresso Português de Oftalmologia, Vilamoura, Dezembro de 2010

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

Filipe Silva
Serviço de Oftalmologia
Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca EPE
Venteira, IC 19, 2720-276, Amadora, Portugal
ssfilipe@gmail.com

Libertação de Levofloxacinina a Partir de Um Hidrogel à Base de PHEMA: Uma Contribuição para o Desenvolvimento de Lentes de Contacto Terapêuticas Contendo Fármacos

Raquel Galante¹, Patrícia Paradiso¹, Guilhermina Martins Moutinho², Ana Isabel Fernandes², José Luis Mata^{1,3}, Rogério Colaço¹, Benilde Saramago¹ e Ana Paula Serro^{1,2}

¹Centro de Química Estrutural - Instituto Superior Técnico

²Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz

³Academia Militar

RESUMO

Introdução: A maioria das formulações oftálmicas são apresentadas na forma de colírios, o que conduz a perdas significativas de fármaco e pode causar efeitos secundários indesejáveis, resultantes da rápida absorção deste pela corrente sanguínea. O desenvolvimento de novos sistemas de veiculação de fármacos, que aumentem o tempo de residência destes no olho e melhorem a sua biodisponibilidade tem sido objecto de investigação. Neste contexto, as lentes de contacto hidrófilas (LCHs) terapêuticas parecem constituir uma abordagem promissora, devido ao contacto prolongado com o olho.

Objectivo: Neste trabalho, estudou-se a libertação de levofloxacinina, um antibiótico adequado para o tratamento de afecções oculares, a partir de um hidrogel à base de poli-2-hidroxietilmetacrilato (pHEMA) contendo poli(vinil pirrolidona) (PVP).

Materiais e Métodos: O hidrogel foi preparado por polimerização térmica e em seguida carregado com levofloxacinina por imersão numa solução do fármaco. Foi caracterizado relativamente à capacidade de intumescimento, hidrofília, transparência e coeficiente de atrito. A morfologia/topografia superficial foi analisada por microscopia electrónica de varrimento. Realizaram-se ensaios de libertação do fármaco *in vitro*, num equipamento concebido para simular o movimento das pálpebras, sendo a concentração do fármaco no sobrenadante determinada por cromatografia líquida de elevada eficiência.

Resultados: O hidrogel apresenta propriedades adequadas para ser utilizado em LCHs. A extrapolação dos resultados obtidos para as condições do olho indica que será possível manter a concentração de antibiótico acima das concentrações mínimas inibitórias para diferentes bactérias colonizadoras da superfície do olho durante cerca de 10 horas.

Conclusão: Os resultados obtidos poderão constituir uma contribuição valiosa para o desenvolvimento de LCHs terapêuticas.

Palavras-chave

Lentes de contacto terapêuticas; hidrogéis de p-HEMA; libertação de fármacos; levofloxacinina.

ABSTRACT

Introduction: Most ophthalmic formulations are applied as eyedrops, which lead to significant drug loss and may cause undesirable side effects, as a result of the rapid absorption into the blood stream. The development of new drug delivery systems, which increase the residence time of the drugs in the eye and improve its bioavailability, has been object of research. In this context, therapeutic soft contact lenses (SCLs) seem to constitute a promising alternative, due to the prolonged contact with the eye.

Objective: In this work we studied the release of levofloxacin, an antibiotic used in the treatment of ocular diseases, from a poly-2-hydroxyethylmethacrylate (pHEMA) based hydrogel containing poly(vinyl pyrrolidone) (PVP).

Materials and Methods: The hydrogel was prepared by thermal polymerization and then loaded with levofloxacin by soaking in the drug solution. It was characterized with respect to its swelling behaviour, hydrophilicity, transparency and friction coefficient. The surface morphology/topography was analysed by scanning electron microscopy. *In vitro* drug release experiments were carried out using an equipment conceived to simulate the eyelid movement, and the drug concentration in the supernatant determined by high performance liquid chromatography.

Results: The hydrogel presents suitable properties to be used in SCLs. The extrapolation of the obtained results to the eye conditions suggests that it should be possible to maintain the antibiotic concentration above the minimum inhibitory concentrations of different bacteria colonizers of the eye surfaces for about 10 hours.

Conclusion: The results obtained may constitute a valuable contribution to the development of therapeutic SCLs.

Keywords

Therapeutic contact lenses; p-HEMA hydrogels; drug release; levofloxacin.

INTRODUÇÃO

Actualmente, os colírios constituem o tratamento mais comum para um vasto número de doenças oculares provocadas por agentes patogénicos¹. No entanto, a sua eficácia terapêutica é limitada pelo facto de, após instilação, cerca de 90-95% do fármaco neles contido ser absorvido através da conjuntiva ou ser perdido devido à drenagem lacrimal^{1,2}. Além da baixa taxa de penetração na córnea, o curto tempo de permanência origina uma elevada variabilidade na concentração de fármaco nos tecidos intra-oculares e conduz à necessidade de administrações frequentes, que poderão conduzir a uma eventual diminuição da taxa de adesão dos doentes aos tratamentos.

A fim de reduzir as perdas de fármaco, os efeitos secundários sistémicos e, conseqüentemente, melhorar a eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento das patologias oculares, têm sido realizados esforços para desenvolver novos sistemas de libertação de fármacos mais adequados. A incorporação nos colírios de microemulsões, nanosuspensões ou nanoestruturas como lipossomas ou nanopartículas

tem sido alvo de grande interesse por parte dos investigadores^{3,4}. Contudo, de um modo geral, os resultados obtidos apenas apontam para um ligeiro aumento do tempo de permanência do fármaco no olho e da sua biodisponibilidade^{4,6}.

O recurso a lentes de contacto hidrófilas como veículos de armazenamento e veiculação dos fármacos constitui uma alternativa promissora, devido ao seu elevado grau de conforto, biocompatibilidade e contacto prolongado com a superfície do olho^{7,8}. A utilização deste tipo de dispositivos para fins terapêuticos é uma técnica já bem estabelecida na prática clínica oftalmológica moderna⁹. No entanto, habitualmente, elas são usadas fundamentalmente com o objectivo de proteger o olho, aliviar a dor, manter a hidratação da superfície ocular e eventualmente corrigir erros de refração⁹⁻¹¹. O seu papel pode ser importante no período pós-cirúrgico, na protecção da córnea durante os processos de crescimento e adesão celular que conduzem à sua cicatrização, no caso de úlceras queráticas ou após a cirurgia refractiva e contra agentes irritantes como os fios de sutura. Por vezes, as lentes de contacto são prescritas para utilização conjunta com colírios, a fim de prolongar o tempo de permanência dos fármacos na

córnea. Todavia, tanto quanto sabemos, ainda não existem no arsenal terapêutico oftalmológico lentes pré-carregadas com fármacos. O desenvolvimento deste tipo de dispositivos tem suscitado grande interesse por parte da comunidade clínica, académica e também ao nível industrial, tendo sido publicados, nos últimos anos, inúmeros estudos sobre o assunto¹²⁻¹⁴. A utilização de hidrogéis na manufactura das lentes é reconhecida como uma mais-valia, na medida em que as suas propriedades podem ser ajustadas segundo diferentes estratégias^{7,15}, para obter perfis de libertação do fármaco adequados às necessidades terapêuticas.

No presente trabalho estudou-se o perfil de libertação de *in vitro* levofloxacin a partir de um hidrogel à base de poli-2-hidroxietilmetacrilato (pHEMA), o polímero base das lentes de contacto hidrófilas convencionais¹⁶. Na preparação do hidrogel incluiu-se uma pequena percentagem de poli(vinil pirrolidona) (PVP), que confere uma maior hidrofília ao material e possui características lubrificantes^{17,18}, aspectos essenciais ao bom desempenho das lentes de contacto. O antibiótico escolhido, levofloxacin, pertence à classe das fluoroquinolonas e apresenta um largo espectro de actividade contra infecções oculares, sendo amplamente utilizado tanto no seu tratamento como profilaxia^{19,20}.

O hidrogel, preparado por termopolimerização, foi caracterizado relativamente à sua transmitância, morfologia/topografia, capacidade de intumescimento, molhabilidade e comportamento tribológico (coeficiente de atrito). Em seguida foi carregado com o antibiótico por imersão numa solução do mesmo. O estudo da libertação do fármaco foi realizado num equipamento construído no nosso laboratório (“*Simu-blink*”), especialmente concebido para simular o movimento das pálpebras sobre os materiais que constituem as lentes de contacto. Os resultados obtidos foram utilizados para inferir sobre a eficácia *in vivo* do sistema estudado, tendo por base um modelo desenvolvido para mimetizar as condições do olho e o valor das concentrações mínimas inibitórias (MICs) determinadas para bactérias tipicamente referenciadas como colonizadoras da superfície do olho (*Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*).

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparação do hidrogel

O hidrogel foi preparado por dissolução de quantidades apropriadas do agente reticulante dimetacrilato de etileno-glicol (EGDMA, Sigma-Aldrich) e do iniciador 2,2'-azobis (2-metilpropionitrilo) (AIBN, Sigma-Aldrich) em 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA, Sigma-Aldrich), de forma a obter concentrações de 80 mM e 10 mM, respectivamente. Em seguida,

adicionou-se poli(vinil pirrolidona) (PVP K30, BASF) (concentração final 0.02 g/mL). Após completa dissolução, a solução foi desgaseificada por ultra-sons (5 min), submetida ao borbulhar de um fluxo brando de azoto (15 min) e injectada num molde constituído por duas placas de vidro silanizado, separadas por um espaçador de poliuretano. O molde foi colocado num forno a 50 °C durante 12 horas e posteriormente a 70 °C durante 24 h. A folha de hidrogel obtida foi fervida em água durante 15 min para remover os monómeros que não reagiram e facilitar o corte das amostras a utilizar no estudo (5X1cm²). As amostras hidratadas (espessura 0,45 mm) foram então secas num forno a 50 °C durante a noite.

Caracterização do hidrogel

1. Cinética de intumescimento

As amostras de hidrogel secas foram pesadas (W_0) e imersas numa solução de cloreto de sódio (NaCl, Sigma-Aldrich) (130 mM) a 25 °C. Em períodos definidos, as amostras foram retiradas desta solução e a sua superfície foi cuidadosamente seca sobre papel absorvente. Procedeu-se então à sua pesagem (W_i) e voltou-se a colocar as amostras na solução. Repetiu-se este procedimento diversas vezes durante 36 h, a fim de determinar a cinética de intumescimento do material. A capacidade de intumescimento (SC) foi calculada através de:

$$SC = \frac{W_i - W_0}{W_0} \times 100 \quad (1)$$

A permeabilidade ao oxigénio (D_k) foi estimada através da equação¹:

$$D_k = 1,67e^{0,0397WAC} \quad (2)$$

onde a capacidade de absorção de água, WAC, é definida por:

$$WAC = \frac{W_\infty - W_0}{W_\infty} \times 100 \quad (3)$$

sendo W_∞ o peso da amostra hidratada no equilíbrio.

Todos os ensaios foram realizados em triplicado.

2. Microscopia electrónica de varrimento (SEM)

A morfologia/topografia da superfície do hidrogel foi analisada utilizando um microscópio electrónico de varrimento Hitachi S2400 (15 KeV). As amostras hidratadas foram imersas em azoto líquido, armazenadas a -80 °C durante 4 horas e em seguida liofilizadas durante a noite. Antes da análise SEM os hidrogéis foram cobertos por um revestimento de ouro de espessura \approx 4nm.

3. Transmitância

A transmitância à luz visível das amostras de hidrogel hidratadas (T) foi determinada no intervalo de comprimentos de onda 450-750 nm, utilizando um espectrofotómetro UV-Vis Beckman DU-70. As medidas foram realizadas em triplicado.

4. Molhabilidade

A hidrofiliabilidade do hidrogel foi determinada através da medida do ângulo de contacto com água em amostras secas (3 h em forno de vácuo). Utilizou-se o método da gota sésil. Gotas de volume 2-3 μL (16 gotas distribuídas por 2 amostras) foram depositadas com auxílio de uma seringa micrométrica, sobre a superfície do hidrogel, no interior de uma câmara previamente saturada com vapor de água. A imagem das gotas foi adquirida durante 10 min, utilizando uma câmara de vídeo (JAI CV-A50) acoplada a um microscópio (Wild M3Z) que se encontra ligado a um detector de imagens (Data Translation DT3155). A aquisição e análise das imagens foram realizadas utilizando o *software* ADSA-P (Axisymmetric Drop Shape Analysis Profile).

5. Coeficiente de atrito

As experiências tribológicas foram executadas num nanotribómetro CSM. As amostras de hidrogel hidratadas foram colocadas numa célula de líquidos, tendo-se usado como lubrificante uma solução de NaCl (130 mM). O contra-corpo utilizado foi uma semi-esfera de polimetilmetacrilato (PMMA) de raio 2 mm, com um acabamento superficial de baixa rugosidade. Aplicou-se uma carga normal de 20 mN, sendo a velocidade de deslizamento 0,7 cm/s. O resultado apresentado corresponde a uma média de 3 medidas.

Incorporação do fármaco no hidrogel

As amostras de hidrogel foram carregadas com levofloxacina (Sigma-Aldrich, 98%) por imersão numa solução do fármaco (13 mL, 5mg de levofloxacina/mL) durante a noite. Após o carregamento, a superfície das amostras foi seca com papel absorvente e procedeu-se à sua pesagem.

Ensaio de libertação do fármaco

As lentes carregadas com o fármaco (3 exemplares) foram imobilizadas nas células de medida individuais do equipamento “Simublink”, contendo 13 ml de solução de NaCl. Este equipamento (Fig. 1) é constituído basicamente por um sistema de biela-manivela que transforma o movimento de rotação de um motor passo-a-passo num movimento linear alternado de elongação ajustável, sendo todos os parâmetros do movimento geridos por um interface Arduino (Uno + EasyDriver) controlado por um computador. O contra-corpo

utilizado nos ensaios foi um cilindro de PMMA de 3,5 g, que se fez deslizar sobre as amostras de hidrogel com uma velocidade de 14 cm/s e exercendo uma pressão de 16 kPa, para simular o efeito das pálpebras²². Em intervalos de tempo pré-determinados, alíquotas de 1 mL do sobrenadante foram recolhidas, repondo-se em seguida o mesmo volume de solução de NaCl fresca.

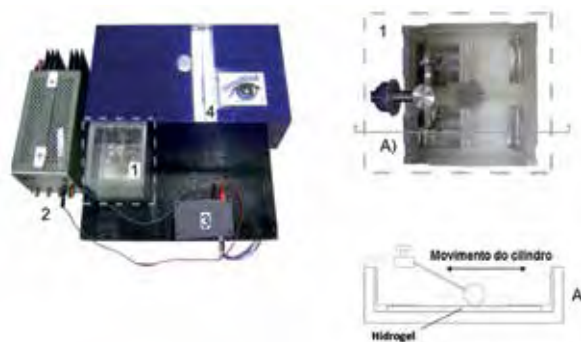


Fig. 1 | “Simublink”: equipamento utilizado para simular o movimento das pálpebras sobre os hidrogéis. 1 - Células de medida, 2 - Fonte de alimentação, 3 - Controlador do motor passo-a-passo, 4 - Motor passo-a-passo e estrutura mecânica.

Quantificação do antibiótico

A concentração de levofloxacina no meio de libertação foi determinada por cromatografia líquida de elevada eficiência (HPLC), utilizando um equipamento Jasco com detector UV-VIS e uma coluna C-18 Watters Nova-Pak. O comprimento de onda do detector foi fixado em 290 nm. A fase móvel, composta por água, acetonitrilo, ácido fosfórico e trietilamina (86/14/0,65/0,3 v/v/v/v, todos os reagentes Sigma-Aldrich) foi introduzida na coluna com um caudal de 1 mL/min e uma pressão de 14 MPa, de acordo com o método descrito em²³.

Determinação das concentrações mínimas inibitórias e da actividade antimicrobiana do antibiótico

As concentrações mínimas inibitórias (MICs) da levofloxacina relativamente a dois microrganismos, *S. aureus* e *P. aeruginosa*, foram estimadas através de testes de difusão em agar. Culturas de ambas as bactérias foram obtidas por inoculação de 50 mL de agar Mueller Hinton (Belton, Dickinson & Co.) com 350 μL de suspensões preparadas em água destilada estéril. O meio inoculado foi colocado em placas quadrangulares, onde após solidificação se dispuseram diversos discos de papel. Cada um dos discos foi impregnado com 15 μL de uma solução de levofloxacina de concentração definida, que variou entre 7,8 e 500 $\mu\text{g/mL}$. Após incubação durante a noite a 37 °C,

mediu-se o diâmetro dos halos de inibição.

A fim de averiguar sobre a manutenção da actividade antimicrobiana do fármaco após libertação do hidrogel, realizaram-se ensaios análogos com soluções provenientes dos ensaios de libertação e compararam-se as concentrações do antibiótico estimadas através dos testes microbiológicos com as determinadas por HPLC.

Todos os ensaios foram realizados em triplicado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização do hidrogel

1. Intumescimento em água

O hidrogel pHEMA, por si só, apresenta um conteúdo em água de 38%²⁴. A adição de monómeros e outros compostos mais hidrofílicos constitui uma estratégia para aumentar o conteúdo e capacidade de retenção de água dos hidrogéis de pHEMA (habitualmente designados por convencionais). A permeabilidade ao oxigénio deste tipo de hidrogéis está directamente relacionada com o seu conteúdo em água. Embora seja essencial, para a manutenção da saúde da córnea, garantir uma boa permeabilidade ao oxigénio, um teor em água demasiadamente elevado poderá comprometer a durabilidade das lentes (que rasgam mais facilmente) e conduzir a uma maior desidratação do olho (por evaporação da água das lentes).

O hidrogel sobre o qual recai este estudo contém uma pequena quantidade de PVP (0,02 mg/mL), um polímero sintético hidrofílico com propriedades lubrificantes, que é responsável por se atingir uma capacidade de intumescimento em água de cerca de 56%. A respectiva cinética de intumescimento pode ser observada na Fig. 2, onde se pode constatar que o valor de equilíbrio se atinge em aproximadamente 2 h.

O valor estimado para a permeabilidade ao oxigénio, a partir da capacidade de absorção de água do material (ver equação 2), foi $D_k = 7$ barrer (ou $D_k/l_0 = 15,5$ barrer/mm,

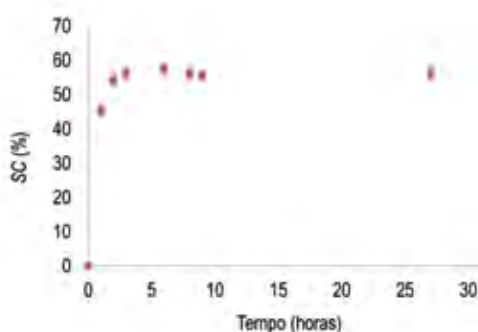


Fig. 2 | Capacidade de intumescimento do hidrogel em água.

onde l_0 corresponde à espessura das amostras hidratadas). Estes valores estão de acordo com os encontrados na literatura para materiais semelhantes utilizados na produção de lentes de contacto hidrófilas^{21,25}, e encontram-se acima do valor mínimo necessário para satisfazer 96% do consumo de oxigénio normal da córnea mesmo durante a noite ($D_k/l_0 = 5,0$ barrer/mm)²⁶. Harvitt e Bonanno²⁷ consideram ser necessário fornecer à córnea níveis superiores de oxigenação para evitar hipoxia durante a utilização nocturna de lentes de contacto ($D_k/l_0 = 12,5$ barrer/mm). Ainda assim, o hidrogel estudado cumpre os requisitos.

2. Morfologia/topografia

As imagens SEM do hidrogel evidenciaram uma superfície não porosa, bastante homogénea e sem defeitos, em toda a sua extensão (Fig. 3a).

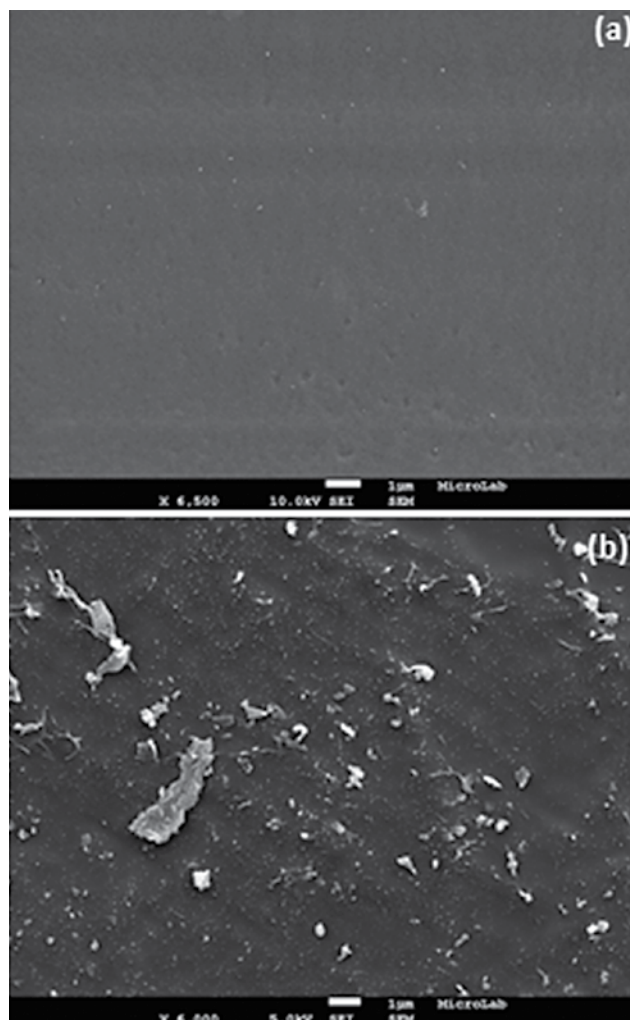


Fig. 3 | Micrografias SEM do hidrogel sem (a) e com (b) levofloxacin.

Nas amostras carregadas com antibiótico foi possível observar alguns aglomerados, que se presumem ser do fármaco (Fig. 3b). Após os ensaios de libertação do fármaco as superfícies não apresentaram alterações significativas.

3. Transmitância

As amostras do hidrogel apresentaram uma elevada transparência: no seu estado hidratado $T = 88.0 \pm 0.1 \%$. Este valor está dentro dos reportados na literatura para hidrogéis destinados à produção de lentes de contacto hidrófilas^{21,28}.

4. Molhabilidade

A hidroflicidade dos hidrogéis que constituem as lentes de contacto afigura-se uma característica determinante no conforto que estes dispositivos proporcionam aos seus utilizadores. Além disso, o carácter hidrofílico é também essencial para minimizar a deposição de proteínas e lípidos sobre a superfície das lentes. O ângulo de contacto inicial da água com o hidrogel em estudo foi $70 \pm 7^\circ$, valor da mesma ordem de grandeza dos encontrados na literatura para hidrogéis do mesmo tipo²⁹. Após 10 min, observou-se um decréscimo de cerca de 5° no ângulo de contacto, fruto do espalhamento e absorção de água por parte do material.

5. Coeficiente de atrito

O atrito constitui também um factor a ter em conta para o conforto das lentes de contacto. Em meio lubrificado (solução de NaCl), o hidrogel utilizado neste trabalho apresentou um coeficiente de atrito de 0.33 ± 0.07 . Embora as condições experimentais (ex. geometria do contra corpo, carga normal, velocidade de deslizamento) não sejam exactamente as mesmas que as reportadas noutros estudos, constata-se que este valor cai dentro da gama observada por Yañez *et al.* para hidrogéis de pHEMA contendo PVP²⁵ e é semelhante ao observado por Roba *et al.*¹⁸ para diversas lentes de contacto comerciais.

Libertação do fármaco

A Fig. 4 mostra que o hidrogel libertou um total de $\approx 1,8$ mg de levofloxacin / g de hidrogel hidratado em 10 h. A libertação é caracterizada por um pico na primeira hora (próximo de 0,6 mg de antibiótico/ g de hidrogel hidratado), decorrendo posteriormente de forma gradual e controlada.

Estimativa da eficácia *in vivo* do sistema estudado

Com base no perfil de libertação do fármaco e em parâmetros fisiológicos do olho referidos na literatura, elaborou-se um modelo que permitiu extrapolar o comportamento do hidrogel para as condições *in vivo*. Detalhes do modelo podem ser consultados noutra publicação³⁰.

A partir dos dados apresentados na Fig. 4, estimou-se a

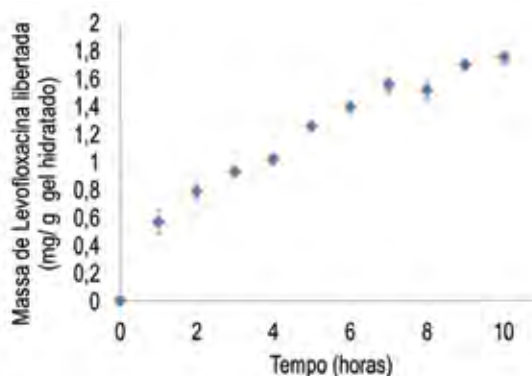


Fig. 4 | Curva cumulativa de libertação da levofloxacin a partir do hidrogel.

massa média de fármaco libertada/minuto em cada hora. Assumiu-se que esse valor foi observado no ponto médio de cada hora (30 min na 1ª hora, 90 min na 2ª hora, etc.) e ajustou-se uma função matemática do tipo $M_t = a + b \cdot \ln(t)/t$ a esses pontos (onde M_t corresponde à massa média de fármaco libertada/minuto e t ao minuto correspondente), utilizando o software *Table Curve*®. Uma vez obtidos os parâmetros da função ($a=0,00012$, $b=6,7$), foi possível estimar a massa de fármaco libertada em cada minuto, M_t . Tendo em conta que o volume do fluido lacrimal presente no olho em cada instante é $7 \mu\text{L}$, e que a taxa de renovação deste fluido é $1,2 \mu\text{L}/\text{min}$ ^{31,32,33}, calculou-se a concentração de antibiótico presente no olho no 1º minuto:

$$[Levo]_1 = \frac{M_1}{7 \mu\text{L}} \quad (4)$$

e nos minutos seguintes:

$$[Levo]_t = \frac{M_t}{7 \mu\text{L}} + 0,83 [Levo]_{t-1} \quad t > 1 \quad (5)$$

Note-se que, o volume de fluido lacrimal renovado em cada minuto, $1,2 \mu\text{L}$, corresponde a cerca de 17% do volume de líquido presente no olho em cada instante, pelo que, em cada minuto permanece no olho 83% da massa de antibiótico que aí se encontrava no minuto anterior. Estes cálculos deram origem ao perfil apresentado na Fig. 5.

Para efeitos comparativos, estimou-se também a concentração do fármaco no olho, ao longo do tempo, decorrente da utilização de um colírio utilizado no tratamento de infecções oculares, Quixin®. Para tal, considerou-se o procedimento recomendado, que consiste na instilação tópica de 2 gotas do colírio com uma concentração de 5 mg/mL , uma vez por hora¹⁹. Admitiu-se para cada gota um volume de $10 \mu\text{L}$ e que, apenas 10% do medicamento permanece no fluido lacrimal.

De acordo com estes dados, a cada instilação a massa de fármaco que poderá ser utilizada eficazmente é apenas 10 µg. Admitindo que, tal como referido anteriormente, devido à taxa de renovação do fluido lacrimal, a quantidade de antibiótico presente no olho em cada minuto é 83% da estimada para o minuto anterior, e dado que apenas ocorre instilação, e conseqüente entrada de mais antibiótico, de hora a hora, a concentração do fármaco no olho para esta forma de administração deverá apresentar um perfil tipo serra (Fig. 5).

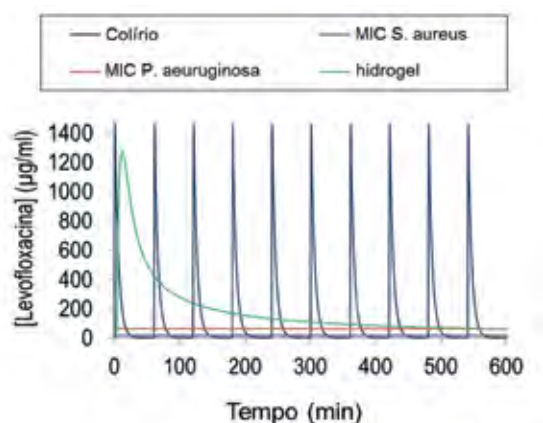


Fig. 5 | Estimativa da concentração de levofloxacina no fluido lacrimal para um colírio e para o sistema de libertação controlada do fármaco em estudo. Comparação com as MICs de *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

A previsão da eficácia *in vivo* de ambos os sistemas, implicou a determinação das concentrações mínimas inibitórias (MICs) de 2 tipos de bactérias tipicamente referenciadas como colonizadoras da superfície do olho: *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Constatou-se que, para que o tratamento seja eficaz, a concentração do fármaco deverá ser superior a MIC = 16 µg/mL para o *S. aureus* e MIC = 62 µg/mL para a *P. aeruginosa*. Estes valores estão bastante acima dos encontrados na literatura^{20,34,35}. É sabido que os valores das MICs dependem do método utilizado na sua estimativa, da estirpe do microrganismo e das condições utilizadas experimentalmente. Assim, e dado que os valores obtidos são majorantes dos reportados noutras fontes, a observação de concentrações superiores deverá ser o garante de um tratamento eficaz contra estes microrganismos.

Conforme se pode constatar através da análise da Fig. 5, no caso do colírio são necessárias várias aplicações por dia. Com efeito, cerca de 20 min após cada instilação, a concentração do antibiótico no fluido lacrimal desce abaixo dos valores das MICs. Contrariamente, no caso do hidrogel, a concentração do fármaco no fluido lacrimal deverá manter-se acima de ambas as MICs durante 9,7 h. Este sistema

apresenta ainda a vantagem de conduzir a um pico de libertação inicial do fármaco menos intenso do que os previstos para o colírio, em cada hora.

Testes microbiológicos permitiram concluir que não ocorre perda de actividade do antibiótico libertado do hidrogel.

CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho indicam que, através de um método de termopolimerização, é possível obter um hidrogel à base de pHEMA, contendo PVP, que apresenta propriedades adequadas para utilização em lentes de contacto hidrófilas terapêuticas destinadas à libertação de fármacos *in situ*. Após carregamento por imersão numa solução de levofloxacina, o hidrogel demonstrou ser capaz de originar uma libertação prolongada do fármaco (cerca de 10 h), adequada ao tratamento de patologias oculares de origem bacteriana. A quantidade de fármaco libertada deverá assegurar a manutenção da concentração do antibiótico no olho acima das MICs de microrganismos como *S. aureus* e *P. aeruginosa*, durante períodos próximos daqueles que se recomendam para a utilização de lentes de contacto diárias. Este resultado deverá contribuir para o desenvolvimento de formas de tratamento mais cómodas e eficazes, comparativamente às vertentes tópicas.

Agradecimentos

À empresa BASF pela oferta do produto Kollidon® 30 (K30). Ao investigador Dr. Miguel Ângelo Rodrigues do CQE-IST por ter facultado a utilização do equipamento de HPLC. À Fundação para a Ciência e Tecnologia pela bolsa de doutoramento SFRH/BD/71990/2010 e pelo financiamento atribuído através dos projectos PEst-OE/QUI/UI0100/2011 e ESF 07-FANAS-FP-009.

BIBLIOGRAFIA

1. Gulsen D, Chauhan A. Dispersion of microemulsion drops in HEMA hydrogel: a potential ophthalmic drug delivery vehicle. *Int J Pharm* 2005; 292: 95-117.
2. Costa VP, Braga ME, Guerra JP, Duarte AR, Duarte CM, Leite EO, et al. Development of therapeutic contact lenses using a supercritical solvent impregnation method. *J Supercrit Fluids* 2010; 52: 306-316.
3. Kim J, Conway A, Chauhan A. Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses. *Biomaterials* 2008; 28: 2259-2269.
4. Gaudana R, Jwala J, Boddu SH, Mitra AK. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res* 2009; 26:1197-1216.

5. Braga ME, Pato MT, Silva HC, Ferreira EI, Gil MH, Duarte CM. Supercritical solvent impregnation of ophthalmic drugs on chitosan derivatives. *J Supercrit Fluids* 2008; 44: 245-257.
6. Meisner D, Mezei M. Liposome ocular delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev* 1995; 16: 75-93.
7. Peng C, Kim J, Chauhan A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone hydrogel contact lenses containing vitamin E diffusion barriers. *Biomaterials* 2010; 31: 4032-4047.
8. Ciolino JB, Hoare TR, Iwata NG, Behlau I, Dohlman CH, Langer R, DS Kohane; A drug-eluting contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3346-3352.
9. Rubinstein MP. Disposable contact lenses as therapeutic devices. *Journal of the British Contact Lens Association* 1995; 18: 95-97.
10. Millis EAW, Chapter 13 - Therapeutic contact lenses, in *Medical Contact Lens Practice*, ed. Edinburgh: Butterworth-Heinemann. 2005; p. 129-135.
11. McDermott ML, Chandler JW. Therapeutic uses of contact lenses. *Surv Ophthalmol* 1989; 33: 381-394.
12. Xinming L, Yingde C, Lloyd AW, Mikhailovsky SV, Sandeman SR, Howel CA. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2008; 31: 57-64.
13. Ciolino JB, Dohlman CH, Kohane DS. Contact lenses for drug delivery. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(3): 156-60.
14. White CJ, Tieppo A, Byrne ME. Controlled drug release from contact lenses a comprehensive review from 1965-present. *J Drug Deliv Sci Technol* 2011; 21(5): 369-384.
15. Wu L, Brazel CS. Surface crosslinking for delayed release of proxiphylline from p-hema hydrogels. *Int J Pharm* 2008; 349: 1-10.
16. Karlgard CCS, Wong NS, Jones LW, Moresoli C. *In vitro* uptake and release studies of ocular pharmaceutical agents by silicon containing and p-hema hydrogel contact lens materials; *Int J Pharm* 2003; 257: 141-151.
17. Lee SG, Brunello GF, Jang SS, Bucknall DG. Molecular dynamics simulation study of (PVP-co-HEMA) hydrogels: Effect of water content on equilibrium structures and mechanical properties. *Biomaterials* 2009; 30: 6130-6141.
18. Roba M; Duncan EG, Hill GA, Spencer ND, Tosatti SGP. Friction measurements on contact lenses in their operating environment. *Tribol Lett* 2011; 44: 387-397i.
19. Quixin (levofloxacin ophthalmic solution) 0,5%. 2012 (11/04/2012) Available: <http://www.quixin.com/>.
20. Dajcs JJ, Thibodeaux BA, Marquart ME, Girgis DO, Traidej M, O'Callaghan RJ. Effectiveness of Ciprofloxacin, Levofloxacin, or Moxifloxacin for Treatment of Experimental Staphylococcus aureus Keratitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1948-1952.
21. Efron N, Maldonado-Codina C. Development of Contact Lenses from a Biomaterial Point of View – Materials, Manufacture, and Clinical Application. *Comprehensive Biomaterials*, Oxford: Elsevier. 2011; p. 517-541.
22. Rennie AC, Dickrell PL, Sawyer WG. Friction coefficient of soft contact lenses : measurements and modelling. *Tribol Lett* 2005; 18: 499-504.
23. Wong FA, Juzwin SJ, Flor SC. Rapid stereospecific high-performance liquid chromatographic determination of levofloxacin in human plasma and urine. *J Pharm Biomed Anal* 1997; 15: 765-771.
24. McArthur SL, McLean KM, St. John HAW, Griesser HJ. XPS and surface-MALDI-MS characterisation of worn HEMA-based contact lenses. *Biomaterials* 2001; 22: 3295-3304.
25. Milton MH, Bruce AS, Soft lens material. *Manual of Contact Lens Prescribing And Fitting*, 3 ed: Elsevier Health Sciences. 2006; p.312-321.
26. Brennan NA, Beyond Flux: Total corneal oxygen consumption as an index of corneal oxygenation during contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2005; 82(6): 467-472.
27. Harvitt DM, Bonanno JA. Re-evaluation of the oxygen diffusion model for predicting minimum contact lens Dk/t values needed to avoid corneal anoxia. *Optom Vis Sci* 1999; 76(10): 712-719.
28. Yañez F, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Macromolecule release and smoothness of semi interpenetrating PVP-pHEMA networks for comfortable soft contact lenses. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 69:1094-1103.
29. Yañez F, Martikainen L, Braga MEM, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Duarte CMM. Supercritical fluid-assisted preparation of imprinted contact lenses for drug delivery. *Acta Biomater* 2011; 7: 1019-1030.
30. Galante R, Paradizo P, Moutinho GM, Fernandes AI, Oliveira MC, Mata JL, Colaço R, Saramago B, Serro AP. A model for the kinetics of drug delivery from SCLs, To be published.
31. Hoang-Xuan T, Baudouin C, Creuzot-Garcher C. Inflammatory diseases of the conjunctiva. New York: Thieme Publishers. 2001; p. 297.
32. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S. Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1265-1269.
33. Ali M, Horikawa S, Venkatesh S, Saha J, Hong JW, Byrne ME. Zero-order therapeutic release from imprinted hydrogel contact lenses within *in vitro* physiological ocular tear flow. *J Control Release* 2007; 124: 154-162.
34. Licata L, Smith CE, Goldschmidt RM, Barrett JF, Frosco M. Comparison of the postantibiotic and postantibiotic sub-MIC effects of levofloxacin and ciprofloxacin on Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 950-955.
35. Lister PD. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis in an *in vitro* pharmacodynamic model. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 1): S33-S38.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar





DSAEK – A espessura será realmente importante?

Sérgio Brito¹, Ana Cardoso¹, Esmeralda Costa², Andreia Rosa², M. João Quadrado³, Joaquim Murta⁴

¹Interno do Internato Médico de Oftalmologia; Licenciatura em Medicina

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia; Licenciatura em Medicina

³Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia; Mestrado em Medicina

⁴Director do Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra; Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

RESUMO

Introdução: O DSAEK (Descemet stripping endothelial keratoplasty) é a técnica cirúrgica de transplante lamelar posterior da córnea de eleição no tratamento selectivo de patologias do endotélio. Na actualidade, a obtenção de lenticulos dadores ultrafinos é motivo de acesa discussão. Será que a espessura, forma e regularidade do lenticulo influenciam o resultado funcional e estrutural?

Objectivo: Avaliação da correlação entre espessura do lenticulo dador, perda de células endoteliais e a acuidade visual pós-DSAEK.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 85 DSAEK efectuados por descompensação endotelial (Distrofia de Fuchs e queratopatia bolhosa). Os lenticulos foram obtidos por três procedimentos distintos: 62 através de corte único com microqueratótomo (cabeça 300µm); 10 pela técnica de 2 passos unicamente com microqueratótomo e 13 pela técnica de 2 passos utilizando no primeiro corte LASER Femtosegundo e no segundo o microqueratótomo (cabeça 300µm). A profundidade de corte foi avaliada por paquimetria e variou de acordo com a espessura corneana total e residual final pretendida. A espessura pós-operatória do lenticulo (central e periférica da zona óptica) foi avaliada por OCT-CA. A evolução da acuidade visual foi estimada pela escala logMAR e equivalente decimal e a perda endotelial por microscopia especular. Estas variáveis foram correlacionadas estatisticamente com a espessura lenticular. Foram constituídos dois grupos designados por Grupo I e Grupo II com base na espessura lenticular central (I- lenticulos ultrafinos com menos de 130 µm e II- lenticulos finos com mais de 130 µm). A acuidade visual e contagem endotelial foram comparadas entre os dois grupos e correlacionados com a espessura do lenticulo.

Resultados: Avaliámos 47 doentes, maioritariamente do sexo feminino (3:1) com idade média 67±15 anos. O tempo de seguimento médio foi de 11.8 meses. Vinte e dois olhos foram submetidos concomitantemente a facoemulsificação e implante de lente intra-ocular no saco capsular. A AV média corrigida evoluiu de 0.70±0.80 logMAR (0.20±0.16 decimal) para 0.20±0.70 logMAR (0.63±0.20 decimal) após o transplante (p<0.05). O grupo I apresentou AV média pós-operatória de 0.10±0.80 logMAR (0.80±0.16 decimal) e o grupo II de 0.22±0.70 logMAR (0.60±0.20 decimal). A melhoria média de acuidade visual corrigida para os grupos I e II é, respectivamente, de 0.30 e 0.40 logMAR (0.50 e 0.40 decimal) (p=0.01). Os grupos I e II apresentaram respectivamente: espessura central média de 81±19,6 µm e de 200±33,5 µm; espessura periférica média de 104±20 µm e 217±42,9 µm. A avaliação da interdependência estatística das variáveis espessura lenticular e acuidade visual, demonstra uma relação inversa significativa nos lenticulos ultrafinos (r=-0.302; p=0.049). O erro refractivo pós-operatório é menor no grupo I (p=0.04). A correlação do equivalente esférico com a espessura corneana não é estatisticamente significativa (p>0.05). A perda endotelial média (grupo I- 21,4% aos 3 meses e grupo II- 38,5% aos 12 meses) varia inversamente com a espessura lenticular (p<0.05).

Conclusão: O DSAEK proporciona uma melhoria significativa da acuidade visual. Os lentículos mais finos e regulares estão associados a uma melhor e mais precoce recuperação da acuidade visual. Os lentículos ultrafinos com menor espessura periférica apresentam maior perda pós-operatória de células endoteliais.

Palavras-chave

DSAEK, lenticulo ultrafino, acuidade visual, perda endotelial, LASER Femtosegundo.

ABSTRACT

Introduction: DSAEK (Descemet stripping endothelial keratoplasty) is the surgical technique for posterior lamellar corneal transplantation of choice in selective treatment of diseases of the endothelium. At present, obtaining ultrathin donor lenticules is cause for heated debate. Does the thickness, shape and regularity of the lenticule influence the structural and functional outcome? Objective: Evaluation of correlation between donor lenticule thickness, endothelial cell loss and visual acuity after DSAEK.

Methods: A retrospective study of 85 DSAEK made by endothelial decompensation (Fuchs' dystrophy and bullous keratopathy). The lenticules were obtained by three different procedures: 62 with single cutting through microkeratome (300µm head), 10 by 2-step technique with microkeratome and 13 by 2-step technique using Femtosecond LASER in the first cut and microkeratome in the second (300µm head). The cutting depth was evaluated by pachymetry and varied according to the residual corneal thickness and desired final total. The thickness of postoperative lenticular (central and peripheral optical zone) was assessed by OCT-CA. The evolution of visual acuity was estimated by the logMAR scale and equivalent decimal and the loss of endothelial cells by specular microscopy. These were correlated statistically with the lenticular thickness. Were divided into two groups designated as Group I and Group II based in central lenticular thickness (I-lenticule ultrathin with less than 130 micron and II- thin lenticule with more than 130 mm). Visual acuity and endothelial cell were compared between the two groups and correlated with the thickness of the lenticule.

Results: We evaluated 47 patients, mostly female (3:1) with mean age 67±15 years. The mean follow-up was 11.8 months. Twenty-two eyes underwent concurrent phacoemulsification and implantation of intraocular lens in the capsular bag. Average corrected AV evolved from of 0.70 ± 0.80 logMAR (0.20 ± 0.16 decimal) to 0.20 ± 0.70 logMAR (0.63 ± 0.20 decimal) after transplantation (p <0.05). Group I presented average postoperative AV of 0.10 ± 0.80 logMAR (0.80 ± 0.16 decimal) and group II of 0.22 ± 0.70 logMAR (0.60 ± 0.20 decimal). The average improvement of visual acuity for the groups I and II are respectively of 0.30 and 0.40 logMAR (0.50 and 0.40 decimal) (p=0.01). Groups I and II had, respectively: mean central thickness of 81 ± 19.6 µm and 200 ± 33.5 µm; averaged peripheral thickness 104 ± 20 µm and 217 ± 42.9 micrometers. The statistical evaluation of the interdependence of variables lenticular thickness and visual acuity, demonstrates a significant inverse relation in ultrathin lenticules (r = -0,302, p = 0.049). The postoperative refractive error is smaller in group I (p = 0.04). The correlation of refractive error with corneal thickness is not statistically significant (p > 0.05). The average endothelial cell loss (group I, 21.4% at 3 months and group II, 38.5% at 12 months) varies inversely with the thickness of lenticule (p <0.05).

Conclusion: The DSAEK provides a significant improvement in visual acuity. The finest and regular lenticules are associated with a better and earlier recovery of visual acuity. The ultrathin lenticules with thinner peripheral optic zone have higher postoperative loss of endothelial cells.

Keywords

DSAEK, ultrathin lenticule, visual acuity, endothelial cell loss, Femtosecond LASER.

INTRODUÇÃO

DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) é uma técnica cirúrgica de transplante lamelar posterior da córnea. Actualmente representa a opção terapêutica de eleição na resolução de patologias corneanas confinadas ao endotélio, tais como a Distrofia de Fuchs e a queratopatia bolhosa pseudofáquica. É a alternativa ideal à queratoplastia penetrante que até recentemente era a solução cirúrgica padrão da transplantação corneana. A queratoplastia lamelar posterior, introduzida em 1998 por Melles e posteriormente melhorada por Terry e Gorovoy, revolucionou a transplantação da córnea e conduziu ao desenvolvimento do DSAEK. As principais vantagens desta técnica são a substituição selectiva do tecido patológico de forma minimamente invasiva, com recuperação funcional mais precoce, predictível e estável, mantendo maior integridade estrutural com menos complicações intra e pós-operatórias.^{3,5,10,12,15}

A espessura e regularidade corneanas resultantes, podem influenciar significativamente a evolução pós-operatória, quer funcional avaliada pela acuidade visual (AV), quer estrutural avaliada pela perda de células endoteliais.

O DSAEK enfrenta o desafio de obtenção de lenticulos ultrafinos, tecnicamente manipuláveis e com o menor comprometimento da viabilidade endotelial. Para o DSAEK, pretende-se desenvolver uma técnica funcionalmente eficaz como o DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) mas isenta das complicações e dificuldades técnicas de preparação e implante que lhe são inerentes, particularmente a dificuldade de manuseamento levando a uma perda substancial de células endoteliais no acto operatório.^{2,8}

No DASEK, O disco corneano posterior constituído por estroma, membrana de Descemet e endotélio, pode ser obtido de modo automatizado só com o microqueratótomo ou pela técnica de 2 passos com o microqueratótomo isoladamente ou em associação com LASER Femtosegundo.⁸ O microqueratótomo permite uma dissecação profunda, regular e consistente.⁷ No entanto, a profundidade do corte é limitada pela dimensão pré-definida das cabeças de corte existentes no mercado. A qualidade da superfície de corte é influenciada pela curvatura corneana, pressão da câmara anterior artificial e velocidade de translação/oscilação.⁷ O LASER Femtosegundo tem o potencial de resolver algumas destas dificuldades técnicas. Na produção de “flaps” no LASIK é preciso e reproduzível.¹⁴ No entanto, a sua aplicação em ablações mais profundas exigidas para o DSAEK, associa-se a maior dispersão energética e imprevisibilidade quanto à configuração lamelar posterior e qualidade da superfície de corte.⁷

Tanto o microqueratótomo como o LASER Femtosegundo permitem a obtenção de lenticulos posteriores ultrafinos com preservação da integridade das células endoteliais.^{7,8}

A espessura dos lenticulos permanece relativamente estável três meses após o transplante. A contagem de células endoteliais reduz-se nos primeiros seis meses e posteriormente a perda não é significativa.¹⁶

A espessura lenticular ideal não está definida. Tradicionalmente, preconizava-se como adequado o intervalo entre 150 e 200 μm .¹⁰ Estudos recentes indiciam que lenticulos mais finos poderão estar associados a um melhor resultado funcional.^{6,8,11,13} Neste sentido, as técnicas de preparação de lenticulos ultrafinos parecem promissoras.

Neste estudo propomo-nos avaliar a importância no DSAEK da espessura do lenticulo a nível central (EC) e a nível periférico (EP), correlacionando estas variáveis com a acuidade visual e a perda de células endoteliais.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo e descritivo de 85 DSAEK consecutivos realizados, entre 2008 e 2011, pela secção de Córnea do Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE e Departamento de Oftalmologia do Centro Cirúrgico de Coimbra.

Os parâmetros avaliados foram obtidos pela consulta dos processos clínicos dos doentes.

A avaliação pré-operatória incidiu na melhor AV corrigida (MAVc), biomicroscopia, fundoscopia, tonometria, microscopia especular, ecografia, topografia corneana e biometria ecográfica/óptica.

A contagem de células endoteliais da córnea dadora foi realizada pelo Banco de Olhos de acordo com protocolos já estabelecidos e que obrigam à realização de microscopia especular até às 48 horas *post-mortem*.¹⁹

A preparação do lenticulo dador efectuou-se por dissecação corneana com microqueratótomo e/ou LASER Femtosegundo, de acordo com três procedimentos diferentes: 62 lenticulos através de um único corte com microqueratótomo (MORIA® CBm300) com cabeça de 300 μm ; 10 através da técnica de 2 passos apenas com o microqueratótomo e 13 pela técnica de 2 passos: o primeiro corte com LASER Femtosegundo (Intralase FS 60®) e o segundo com o microqueratótomo com cabeça de 300 μm . Nos casos em que se utilizou a técnica de 2 passos, a profundidade dos cortes foi definida por paquimetria corneana em função das espessuras total, residual após o primeiro corte e a final pretendida.

O DSAEK foi realizado por dois cirurgiões experientes (J.N.M. e M.J.Q.) e de acordo com procedimentos já publicados^{5,9,11}: acesso à câmara anterior por duas portas límbicas; manutenção da câmara anterior por sistema de irrigação; marcação da dimensão da descemetorexis (anel 9mm) na face anterior da córnea; descemetorexis; excisão em bloco da membrana Descemet com o endotélio; iridectomia inferior; introdução do lentículo dador na câmara anterior com o auxílio de cânula e fórceps de Busin e coaptação deste à córnea receptora com bolha de ar. A facoemulsificação e implante de lente intra-ocular (LIO) no saco capsular efectuou-se no mesmo ato cirúrgico sempre que necessário.

A correcção refractiva propositadamente induzida nos transplantes associados a cirurgia de catarata teve referências diferentes de acordo com a técnica utilizada. Nos mais recentes, com lentículos ultrafinos preparados pela técnica de 2 passos, o objectivo foi alcançar a emetropia enquanto nos anteriores DSAEK com lentículos convencionais foi sempre apenas a hiper correcção de 1.00 a 1.50 D.

Foram excluídos 18 doentes por apresentarem patologia ocular passível de influenciar a recuperação funcional. Não foram incluídos 23 olhos pelo facto de alguns apresentarem um tempo de seguimento curto (< 3 meses) e outros ausência de registos da contagem endotelial ou da espessura do lentículo.

Deste modo, o estudo restringiu-se a 52 olhos (47 doentes). Esta amostra foi caracterizada quanto a: idade, género, indicação cirúrgica, tempo de seguimento, antecedentes patológicos, complicações operatórias, acuidade visual pré e pós-operatória.

De acordo com a espessura central pós-operatória do lentículo, os doentes foram distribuídos por 2 grupos: Grupo I com espessura inferior a 130 µm e Grupo II com espessura superior a 130 µm. O Grupo I é constituído por lentículos obtidos pelos 3 procedimentos anteriormente descritos. Os lentículos do grupo II foram preparados por corte único ou pela técnica de 2 passos com microqueratótom.

A análise funcional baseou-se na avaliação da evolução da MAVc pela escala de logMAR e equivalente decimal, assim como do erro refractivo associado. A evolução estrutural foi avaliada pela contagem endotelial (Tomey EM 3000®) e espessura do lentículo na zona óptica central e periférica por Tomografia de Coerência Óptica de câmara anterior (OCT-CA) - Spectralis tracking laser tomography (Heidelberg engineering®). O cálculo da espessura periférica foi obtido pela média das espessuras temporal e nasal a 3 mm do eixo central.

A espessura lenticular pós-operatória foi correlacionada com a acuidade visual, equivalente esférico e contagem de células endoteliais.

Os grupos foram comparados quanto à evolução funcional (acuidade visual e ametropia) e estrutural (contagem de células endoteliais), tendo por base os dados da última consulta médica. Estas consultas foram realizadas em média aos 12 meses, tendo decorrido as mais precoces aos 3 meses de pós-operatório.

A análise estatística foi produzida pelo software aplicativo SPSS (Statistical Package for the Social Sciences- IBM SPSS Statistics). Os resultados foram descritos através da média ± desvio padrão e intervalo da amostra. As variáveis apresentam, na maioria dos casos, distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov). A dimensão do grupo I é inferior à do grupo II, pelo que foi usado o teste não paramétrico de Mann-Whitney com comparações múltiplas ajustadas para relacionar os diversos parâmetros entre os 2 grupos. As correlações foram determinadas pelo coeficiente de correlação de Spearman no primeiro grupo e pelo coeficiente de correlação de Pearson no segundo grupo e na amostra global. Os testes foram avaliados ao nível de significância de 5%.

RESULTADOS

No período de seguimento pós-operatório médio de 11.8 meses, foram avaliados 47 doentes, maioritariamente do sexo feminino (13♂:34♀) e com idade média de 67±15 anos.

No Quadro I encontram-se discriminadas as indicações para a realização do DSAEK: Distrofia de Fuchs (51,9%); queratopatia bolhosa pós-traumática (1,9%); pós-cirúrgica (pseudofáquica: 36,6%; afáquica: 1,9%; fáquica - LIO CA: 5,8% e cirurgia filtrante: 1,9%). Em 22 olhos (42,3%), foi realizada no mesmo tempo operatório facoemulsificação e implante de LIO.

Quadro I | Indicações cirúrgicas para DSAEK.

Aspectos Demográficos		n
Distrofia de Fuchs		27
Queratopatia Bolhosa	Pseudofáquica	
	c/ D. Fuchs	9
	s/ D. Fuchs	10
	Afáquica	1
	Fáquica- LIO CA	3
	Cirurgia filtrante	1
	Traumatismo	1
Total		52

Foram excluídos 11 doentes (16,4%) com outras patologias oculares, 6 (8,9%) com complicações pós-operatórias e 1 (1,5%) por falecimento (Quadro II).

Assim foram incluídos 52 olhos submetidos a DSAEK.

O grupo I (n=13) é constituído por 9 lentículos obtidos pela técnica de 2 passos com LASER Femtosegundo e microqueratótomo (cabeça de 300 µm), 3 pela mesma técnica mas apenas com utilização do microqueratótomo e 1 por corte único com o microqueratótomo. O grupo II (n=39) é representado por lentículos exclusivamente preparados com o microqueratótomo: 37 por corte único e 2 pela técnica de dois passos.

No cômputo geral, as espessuras médias central e

periférica dos lentículos foram respectivamente de 173±60 µm e 191±62 µm. O grupo I apresenta espessura central média de 81±19,6 (intervalo: 65-125) µm e espessura periférica média de 104±20 (intervalo:75-127) µm. O grupo II apresenta espessura central média de 200±33,5 (intervalo:137-265) µm e espessura periférica média de 217±42,9 (intervalo:142-306) µm.

Os valores da EC e da EP dos lentículos obtidos para os 2 grupos e para a amostra global são apresentados no quadro III.

Na Figura 1 encontra-se representado um OCT-CA exemplificativo das medições das espessuras lenticulares e corneanas totais.

Quadro II | Co-morbilidades pré-operatórias /complicações pós-operatórias. Foram excluídos 17 doentes por apresentarem patologias oculares associadas que poderiam limitar o potencial visual pós-operatório. Um doente faleceu durante o período de seguimento.

Co-morbilidades pré-operatórias	n	Complicações pós-operatórias	n
Alta miopia	2	Bloqueio pupilar	1
Glaucoma	1	Deslocamento do lentículo	3
EMC	2	Falência do enxerto	1
DMI exsudativa	2	Síndrome de Urretz- Zavalia	1
Membrana epirretiniana	3		
DR	1	Total	6
Total	11	Óbito	1

Quadro III | Espessura dos lentículos em µm nos 2 grupos. EC – espessura central; EP – Espessura periférica.

	Grupo I (n=13)		Grupo II (n=39)		Amostra total (n=52)	
	Média (DP)	Intervalo	Média (DP)	Intervalo	Média (DP)	Intervalo
EC	81(±19,6)	65-125	200,6 (±33,5)	137-265	172,9 (±59,5)	65-265
EP	104,3 (±19,9)	74,5-127	217,3 (±42,9)	142-306	191,2 (±61,8)	74,5-306



Fig. 1 | OCT-CA pós-DSAEK 3º mês: espessura do lentículo na zona central; espessura do lentículo nas zonas periféricas (temporal e nasal aos 3 mm); espessura total da córnea central e periférica.

Após o transplante, a MAVc média melhorou de 0.70 ± 0.80 logMAR (0.20 ± 0.16 decimal) para 0.20 ± 0.70 logMAR (0.63 ± 0.20 decimal) e 95% dos doentes apresentou um ganho médio de 0.40 logMAR (0.40 decimal). Nenhum doente demonstrou diminuição pós-operatória da MAVc. Estes resultados são apresentados na figura 2 na escala decimal.

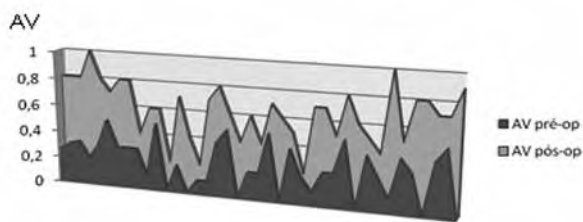


Fig. 2 | Gráfico comparativo da AV pré e pós-DSAEK; Melhoria da AV em 95% dos doentes.

O grupo I apresenta MAVc média pós-operatória de 0.10 ± 0.80 logMAR (0.80 ± 0.16 decimal). A MAVc média pós-operatória no grupo II é de 0.22 ± 0.70 logMAR

(0.60 ± 0.20 decimal). A melhoria média da MAVc para os grupos I e II é, respectivamente, de 0.30 logMAR (0.50 decimal) e 0.40 logMAR (0.40 decimal) ($p=0.01$). Os valores de acuidade visual pré e pós-operatória para os grupos I, II e amostra total são resumidos no Quadro IV.

A diferença entre os dois grupos é significativa ($p=0.01$), sendo MAVc média pós-operatória superior no grupo I. No grupo I a MAVc final é superior a 0.10 logMAR (0.80 decimal) em 77,7% dos doentes. Apenas 16,6% no grupo II apresenta MAVc semelhante e em 3,3% não se verificou melhoria ($p<0.05$). A Figura 3 apresenta graficamente a MAVc pós-operatória e respectiva melhoria de AV de cada grupo.

No conjunto dos dois grupos existe uma correlação, inversamente proporcional, entre os valores de MAVc pós-operatória e a espessura do lenticulo ($r<-0.23$). Contudo, apenas nos cálculos da espessura periférica apresenta discreto significado estatístico ($r=-0.302$; $p=0.049$). Deste modo, a MAVc é influenciada pela espessura pós-operatória na periferia da zona óptica.

O quadro V apresenta a correlação (r) e o respectivo grau de significância estatística (p) da MAVc pós-operatória e melhoria associada com a espessura do lenticulo (central e periférica).

Quadro IV | MAVc pré e pós-operatória dos 2 grupos. AVc pós-operatória superior no grupo LUF.

		Grupo I (<130 µm)		Grupo II (>130 µm)		Total	
MAVc	Escala	Média (DP)	Intervalo	Média (DP)	Intervalo	Média (DP)	Intervalo
AV pré-op	logMAR	0.60 (±1.00)	0.70-0.30	0.60 (±0.70)	Vultos-0.30	0.60 (±0.80)	Vultos-0.30
	Decimal	0.25 (±0.10)	0.20-0.50	0.25 (±0.20)	Vultos-0.50	0.25 (±0.16)	Vultos-0.50
AV pós-op	logMAR	0.10 (±0.80)	0.40-0.00	0.22 (±0.70)	0.70-0.00	0.20 (±0.70)	0.70-0.00
	Decimal	0.80 (±0.10)	0.40-1.00	0.60 (±0.20)	0.20-1.00	0.63 (±0.20)	0.20-1.00

Quadro V | Correlação (r) e significância (p) da AVc pós-operatória e melhoria da AV com espessura do lenticulo. Grande relação negativa entre estes parâmetros. Correlação AV pós-operatória e espessura lenticular periférica discretamente significativa ($r=-0.302$; $p=0.49$).

Amostra total		EC	EP
AVc pós DASEK	r	-,636	-,302
	p	,065	,049
Melhoria AV	r	-,625	-,470
	p	,072	,202

A relação da espessura EC/EP também se correlaciona com a AVc pós-operatória ($r=-0.406$; $p=0.01$). Quanto menor a diferença entre a espessura periférica e central melhor é o resultado funcional. (Figura 4)

Considerado individualmente, o grupo I apresenta uma correlação inversa entre MAVc pós-operatória e a espessura lenticular central ($r=-0.636$). A recuperação da MAVc é superior quanto menor for a espessura central da córnea ($r=-0.625$; $p=0.05$). No grupo II a MAVc não apresenta correlação significativa com a espessura central e periférica ($r<0.10$; $p>0.05$).

A variação média do equivalente esférico pós-operatório foi de $+0.60 (\pm 1.80)$ D. No grupo I todos os olhos

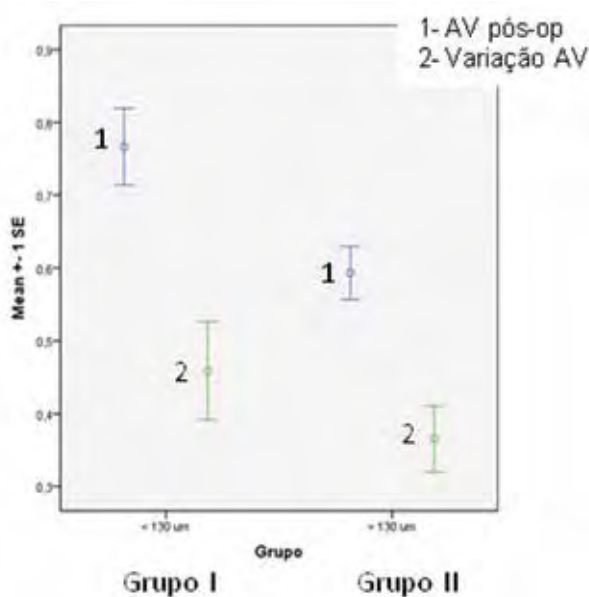


Fig. 3 | Representação gráfica da AVc (valor final e variação) nos 2 grupos. Melhoria significativa da AV no grupo I.

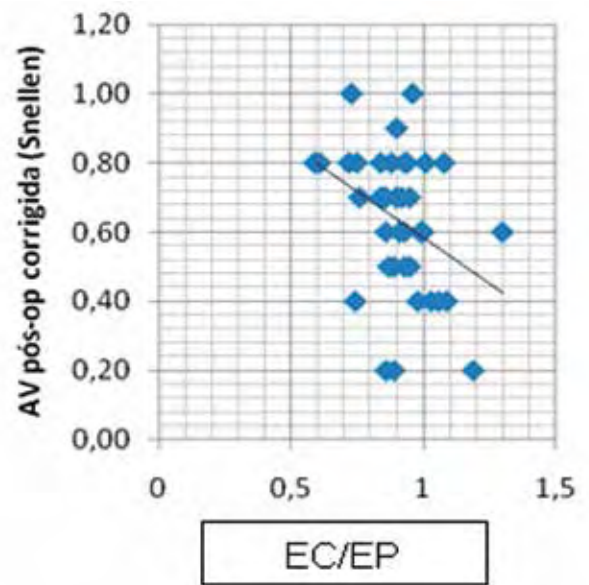


Fig. 4 | Representação gráfica da correlação AV e relação EC/EP - correlação negativa significativa ($p < 0.05$).

apresentam uma diferença refractiva pós-operatória inferior a 1 dioptria da emetropia enquanto no grupo II essa diferença é ultrapassada em 40% dos casos (até 4 D de diferença). Deste modo, o erro refractivo final é menor no grupo I ($p=0.04$). (Quadro VI)

Globalmente verifica-se uma correlação positiva discreta entre o equivalente esférico pós-operatório e os diversos parâmetros de espessura, no entanto, sem significado estatístico ($p > 0.05$).

No Quadro VII e Figura 5 encontram-se representados os valores das contagens endoteliais. Verificou-se uma perda endotelial média relativamente à contagem prévia da córnea dadora de 21,4% no grupo I (aos 3 meses) e 38,5% no grupo II (aos 12 meses) correspondente respectivamente a 543 e 970 células/mm². Os dois grupos revelam uma correlação negativa entre a perda endotelial e a espessura do lenticulo, particularmente no grupo I à periferia da zona óptica (Grupo I: $r=0.450$; Grupo II: $r=0.262$; $p < 0.05$).

Quadro VI | Equivalente esférico para os 2 grupos. O erro refractivo final é menor no grupo I ($p=0.04$).

Equivalente Esférico (D)	Grupo I		Grupo II		Amostra Total	
	Média (DP)	Intervalo	Média (DP)	Intervalo	Média (DP)	Intervalo
pré-op	-2.10 (±2.50)	-6.00:0.00	-0.80 (±1.67)	-3.00:+1.75	-2.10 (±2.70)	-6.00:+1.75
pós-op	-0.07 (±0.56)	-0.75:+0.75	-0.07 (±1.68)	-2.75:+4.00	-0.20 (±1.30)	-2.75:+0.00

Quadro VII | Contagem de células endoteliais (grupos). Comparação entre a contagem endotelial dos grupos I e II; Perda endotelial média: I- 543 e II- 970 células/mm².

CCE	Grupo I		Grupo II		Total	
	Média (DP)	Intervalo	Média (DP)	Intervalo	Média (DP)	Intervalo
pré-op	2541,4 (±109,6)	2273-2600	2520,7 (±267,9)	2008-3000	2525,5 (±239,6)	2008-3000
pós-op	1998,3 (±123,2)	1818-2142	1550,2 (±386,5)	922-2478	1653,7 (±392,1)	922-2478

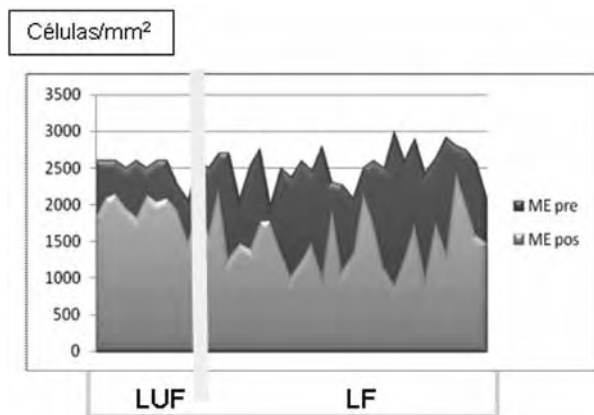


Fig. 5 | Comparação da contagem de células endoteliais pré e pós-operatórias nos 2 grupos. Perda endotelial média: I- 543 e II- 970 células/mm².

DISCUSSÃO

O DSAEK revolucionou a abordagem terapêutica da patologia endotelial da córnea. Comparativamente à queratoplastia penetrante é menos invasiva e proporciona uma melhor reabilitação visual.^{5,9}

O presente estudo, confirmou que esta técnica lamelar posterior é eficaz no tratamento da Doença de Fuchs e queratopatia bolhosa secundária, uma vez que, aproximadamente 95% dos doentes melhorou considerável e rapidamente a acuidade visual (variação média de 0.40 logMAR). Esta melhoria foi superior nos transplantes realizados com lenticulos mais finos. Múltiplos estudos, nomeadamente de Terry, Nieuwendall, Di Pascuale, Price, Pogorelov avaliaram a recuperação funcional associada ao DSAEK. Os resultados não foram consensuais, embora os estudos mais recentes demonstrem correlação entre a AV pós-operatória e a espessura do lenticulo.^{5,9,13,16} Estes estudos restringiram-se à análise da importância da espessura central e não consideraram a influência que a espessura mais periférica pode instituir. Este estudo procurou analisar essa hipótese considerando a espessura na periferia da zona óptica, pela média de 2 pontos equidistantes, a 3 mm do eixo central.

Para além da correlação entre MAVc e a espessura corneana central, demonstrada apenas nos lenticulos mais finos, a espessura periférica estabelece uma correlação inversa discretamente significativa. Neste sentido, a espessura lenticular mais fina está associada a um melhor resultado funcional, porém, com reduzida influencia quando considerada isoladamente. A relação entre a espessura central e periférica (EC/EP), que traduz a forma e regularidade do lenticulo é um aspecto essencial e apresenta correlação com a AV. Quanto mais regular, isto é, quanto menor a diferença entre a espessura periférica e central

melhor é a acuidade visual pós-operatória. Deste modo, o factor estrutural com maior importância no resultado funcional é a distribuição uniforme e regular da espessura lenticular em toda a extensão da zona óptica.

Tendo sido um estudo retrospectivo só nos permitiu a comparação dos 2 grupos em tempos de seguimento diferentes. Em média o Grupo I foi avaliado aos 3 meses e Grupo II aos 12 meses. Na realidade só iniciámos a técnica de lenticulos ultrafinos mais recentemente. Este facto pode levantar algumas dúvidas sobre a comparação das variáveis analisadas. No entanto, e de acordo com estudos anteriores, é estatisticamente admissível correlacionar os diversos parâmetros em análise entre estes grupos porque a espessura do lenticulo não se altera de modo significativo após 3 meses do transplante.¹⁶ Desta forma podemos considerar que a espessura apresentada pelos lenticulos se mantém estável desde o terceiro mês de pós-operatório.

O tempo de seguimento diferente entre os grupos I e II permite concluir que a recuperação da AV não só é superior como também mais precoce nos lenticulos ultrafinos. A MAVc e a respectiva melhoria da AV são significativamente superiores no primeiro grupo avaliado apenas aos 3 meses de pós-operatório por comparação com o grupo II avaliado em média aos 12 meses. Deste modo, a diminuta espessura central apresentada pelos lenticulos ultrafinos obtidos pela dupla dissecação com microqueratômico ou com LASER Femtosegundo seguido do corte microqueratômico correlaciona-se com uma melhoria funcional pós-operatória mais precoce.

A variação do equivalente esférico associada ao DSAEK, em consonância com outros estudos similares, revela uma redução da potência refractiva da córnea.⁵ Especula-se que este facto esteja relacionada com a alteração da curvatura posterior da córnea induzida pela forma côncava do lenticulo.^{17,18} Este estudo não estabeleceu uma correlação significativa entre a alteração do erro refractivo e a espessura do lenticulo. No entanto, os lenticulos ultrafinos apresentam um erro refractivo pós-operatório menor, ou seja, uma recuperação funcional mais próxima da emetropia. Somos da opinião que esta situação poderá estar relacionada com o facto de uma maior percentagem de doentes com lenticulos ultrafinos ter sido simultaneamente submetida a cirurgia de catarata (60%) com correcção intencional mais efectiva do erro refractivo. Adicionalmente, nos transplantes associados a cirurgia de catarata mais recentes, com lenticulos ultrafinos preparados pela técnica de 2 passos, a correcção refractiva teve por referência alcançar a emetropia enquanto nos DSAEK convencionais representados principalmente no grupo II a referência foi sempre apenas a hiper correcção de 1 a 1.50 D. Deste modo, os lenticulos ultrafinos apresentam uma menor ametropia final.

O lenticulo de DSAEK, constituído por uma única camada de células endoteliais, Descemet e estroma posterior, é extremamente frágil e vulnerável ao traumatismo.^{5,7} A densidade de células endoteliais é um parâmetro importante na avaliação da eficácia e segurança do DSAEK. Se os procedimentos de preparação do lenticulo e a sua manipulação durante a cirurgia não garantirem níveis aceitáveis de contagem endotelial, a taxa de falência do enxerto poderá ser significativa.^{1,15}

A perda de células endoteliais associadas ao DSAEK tem sido amplamente avaliada. Estima-se que aos 6 meses seja de 25 a 54% e ao 1 ano de 24 a 61%.^{2,5} A diminuição do número de células endoteliais aumenta progressiva e irremediavelmente após o transplante. Contudo, alguns estudos revelam que entre os 6 e 12 meses não ocorre perda endotelial estatisticamente significativa.^{4,17} Neste estudo, os resultados são semelhantes, verificando-se uma perda endotelial crescente com o tempo de seguimento, isto é, de 21,4% aos 3 meses (grupo I) e 38,5% aos 12 meses (grupo II). Por outro lado, revela uma correlação negativa entre a perda endotelial e a espessura periférica do lenticulo, particularmente significativa nos lenticulos mais finos. Pelos nossos resultados, a espessura central não influencia significativamente a perda endotelial. Deste modo, podemos concluir que os lenticulos ultrafinos poderão apresentar uma espessura central extremamente reduzida sem comprometer a viabilidade endotelial, no entanto, a profundidade do corte à periferia deverá ser mais limitado. A regularidade e forma do lenticulo é igualmente determinante no resultado funcional, pelo que, o desafio actual é determinar a espessura lenticular mínima, que seja simultaneamente eficaz e segura.

CONCLUSÃO

O DSAEK proporciona uma melhoria significativa da acuidade visual. Os lenticulos ultrafinos estão associados a melhor acuidade visual, com recuperação mais rápida da emetropia.

Os lenticulos ultrafinos com maior espessura apresentam menor perda pós-operatória de células endoteliais.

Será necessário realizar estudos prospectivos para definir o lenticulo ideal e, assim, dar mais um passo na evolução da queratoplastia lamelar posterior.

BIBLIOGRAFIA

1. Borderie V.; Touzeau O., Bourcier T., Allouch C., Zito E., Laroche L. Outcome of Graft Central Thickness after

- Penetrating Keratoplasty Ophthalmology- American Academy of Ophthalmology.2005;112:626–633
2. Dapenaar, I., Hama L., Gerrit R., Melles J., Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK - the thinner the better? Current Opinion in Ophthalmology 2009,20:299–307
3. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. Cornea 2006;25:886–9.
4. Koenig SB, Covert DJ, Dupps WJ Jr, Meisler DM. Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK). Cornea. 2007;26(6):670-674.
5. Lee W., Jacobs D, Musch David, Kaufman Stephen, Reinhart W., Shtein R., Descemet’s Stripping Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes, A Report by the American Academy of Ophthalmology, Ophthalmology 2009 by AAO, 2009; 116:1818-1830
6. Lombardo M., Terry M., Lombardo G.; Boozer D. Serrao S.; Ducoli Pietro; Analysis of posterior donor corneal parameters 1 year after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty(DSAEK) triple procedure January 2010 Springer-Verlag
7. Mehta J., Shilbayeh R., Por Y., Beuerman R., PhD, Tan D., Femtosecond laser creation of donor cornea buttons for Descemet-stripping endothelial keratoplasty J Cataract Refract Surg 2008; 34:1970–1975 Q 2008 ASCRS and ESCRS
8. Murta J, Rosa A, Quadrado MJ, “Custom ultra thin FS-DSAEK – a new technique”, presented at the Cirurgia Implanto Refractiva de Portugal Congress, Troia, Portugal, May 2011.
9. Neff K., Biber J., Holland E.; Comparison of Central Corneal Graft thickness to Visual Acuity Outcomes in Endothelial Keratoplasty Cornea 2011;30:388-391.
10. Price MO, Price FW Jr. Descemet’s stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome dissected and manually dissected donor tissue. Ophthalmology 2006;113:1936–42
11. Price FW Jr, Price MO. Descemet’s stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. J Refract Surg 2005;21:339–45.
12. Price FW Jr, Price MO. Descemet’s stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: early challenges and techniques to enhance donor adherence. J Cataract Refract Surg 2006;32: 411–8.
13. Pogorelov P., Cursiefen C., Bachmann B., Kruse F., Changes in donor corneal lenticule thickness after Descemet’s stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) with organ- cultured corneas, Br J

- Ophthalmol. 2009; 93:825-829
14. Rosa M, Murta J, Quadrado MJ, Tavares C, Lobo C, Van Velze R, Castanheira-Dinis A., Femtosecond laser versus mechanical microkeratomers for flap creation in laser in situ keratomileusis and effect of postoperative measurement interval on estimated femtosecond flap thickness. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Maio;35(5):833-8.
 15. Terry MA, Wall JM, Hoar KL, Ousley PJ. A prospective study of endothelial cell loss during the 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2007; 114:631-9
 16. Terry M., Chen E., Shamie N., Hoar K., Friend D., Endothelial Cell Loss after Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty in a Large Prospective Series 2008 MS *Ophthalmology American Academy of Ophthalmology*;115:488-496.
 17. Terry M., Shamie N., Chen E., Phillips P., Hoar K., Friend D. Endothelial Keratoplasty for Fuchs' Dystrophy with Cataract Complications and Clinical Results with the New Triple Procedure *Ophthalmology American Academy of Ophthalmology.*2009;116:631-639
 18. Yoo S., Kymionis G., Deobhakta A., Ide T., Manns F., Culbertson W., Terrence P., O'Brien T., Alfonso E., One-Year Results and Anterior Segment Optical Coherence Tomography Findings of Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Combined With Phacoemulsification *Arch Ophthalmol.* 2008;126(8):1052-1055
 19. Watanabe K., Teixeira M., Cordeiro J., Influência da causa do óbito, idade do dador e tempo de preservação da córnea na contagem de células endoteliais num Banco de Olhos vinculado a um hospital escola. *Arq Ciênc Saúde* 2007; jul-set; 14 (3): 140-4.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

CRI de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra EPE
Praceta Mota Pinto - 3049 Coimbra, Portugal
sergiobrito79@gmail.com

Alterações da Hemodinâmica Retrobulbar no Glaucoma Pseudoesfoliativo

Cláudia Loureiro¹, Cláudia Gonçalves², Maria Inês Rodrigues¹, Mário Ornelas¹,
António Figueiredo³, Manuel Monteiro Grillo⁴

¹Interno do Internato Complementar de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte e Assistente da Faculdade de Medicina de Lisboa

³Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia, Responsável pelo Departamento de Glaucoma do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte e Assistente da Faculdade de Medicina de Lisboa

⁴Director do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte e Professor da Faculdade de Medicina de Lisboa Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

RESUMO

Objectivo: Estudar a hemodinâmica ocular em doentes com glaucoma pseudoesfoliativo unilateral recorrendo ao *colour Doppler imaging* (CDI). Comparar os valores encontrados com o olho adelfo.

Material e Métodos: Estudo prospectivo analítico de uma série de 9 doentes com glaucoma pseudoesfoliativo unilateral. Foi realizado estudo circulatório da artéria oftálmica (AO), artéria central da retina (ACR) e artérias ciliares curtas posteriores (ACCP). O CDI foi efectuado em ambos os globos oculares com avaliação dos seguintes parâmetros: Velocidade Sistólica Máxima (VSM), Velocidade Diastólica Final (VDF) e Índice de Resistência (IR).

Resultados: Comparado com os olhos adelfos (VSM na AO 34.64 ± 12.51 cm/s; VSM na ACCP 8.00 ± 1.14 cm/s; VDF na AO 9.10 ± 3.87 cm/s), os globos oculares com glaucoma pseudoesfoliativo mostraram valores médios inferiores da VSM na AO e ACCP (33.88 ± 11.22 cm/s e 7.47 ± 1.07 cm/s respectivamente; $p < 0.05$) assim como da VDF na AO (8.43 ± 2.20 cm/s; $p < 0.05$); enquanto que os valores médios do IR na AO foram significativamente superiores no grupo com glaucoma pseudoesfoliativo (0.74 ± 0.06 ; $p < 0.05$) em comparação com o grupo controlo (0.73 ± 0.07).

Conclusão: Os olhos com glaucoma pseudoesfoliativo revelaram alterações nos parâmetros hemodinâmicos ao nível da circulação sanguínea retrobulbar nomeadamente uma redução estatisticamente significativa da velocidade de fluxo e aumento da resistência na artéria oftálmica.

Palavras-chave

Glaucoma pseudoesfoliativo, color Doppler imaging, vasos retrobulbares, hemodinâmica ocular.

ABSTRACT

Objective: To evaluate ocular hemodynamics by using color Doppler imaging (CDI) in patients with unilateral pseudoexfoliation glaucoma. Compare the values found in relation to the other eye.

Methods: Analytical prospective study of a series of 9 patients with unilateral pseudoexfoliation glaucoma. Circulatory study was conducted on ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA) and short posterior ciliary arteries (SPCA). The CDI was performed on both eyeballs to assess the following parameters: Peak Systolic Velocity (PSV), End Diastolic Velocity (EDV) and Resistance Index (RI).

Results: When compared with contralateral eyes (PSV on OA 34.64 ± 12.51 cm/s; PSV on SPCA 8.00 ± 1.14 cm/s; EDV on OA 9.10 ± 3.87 cm/s), the eyeballs with pseudoexfoliation showed statistically significant decreases in the mean PSV of the OA and SPCA (33.88 ± 11.22 cm/s and 7.47 ± 1.07 cm/s respectively; $p < 0.05$), as well as in the mean EDV of the OA (8.43 ± 2.20 cm/s; $p < 0.05$); whereas the mean values of RI on the OA were significantly higher in the group with pseudoexfoliation glaucoma (0.74 ± 0.06 , $p < 0.05$) compared with the control group (0.73 ± 0.07).

Conclusion: The eyeballs with pseudoexfoliation glaucoma revealed changes in hemodynamic parameters at the retrobulbar blood circulation, namely a statistically significant reduction of flow and increased resistance in the ophthalmic artery.

Key-words

Pseudoexfoliation glaucoma, color Doppler imaging, retrobulbar vessels, ocular hemodynamics.

INTRODUÇÃO

A síndrome pseudoesfoliativa é uma condição sistémica, relacionada com a idade, e caracterizada pela produção e acumulação progressiva de material extracelular, esbranquiçado, fibrilho-granular a nível ocular e noutros órgãos^{16,18}. Conjuntamente com a pressão intraocular, a presença de material pseudoesfoliativo é actualmente considerada um dos factores de risco individual e identificável, mais importante para o desenvolvimento de glaucoma de ângulo aberto e para a sua progressão^{10,16}.

O glaucoma pseudoesfoliativo desenvolve-se em cerca de 33% dos olhos com síndrome pseudoesfoliativa e resulta muito provavelmente do bloqueio mecânico da malha trabecular por material fibrilho-granular e pigmento^{16,18}. A exposição do trabéculo a esse material resulta, ao longo do tempo, num aumento da resistência à drenagem do humor aquoso, com conseqüente incremento da pressão intraocular^{16,18}.

Embora o principal factor de risco implicado na patogénese do glaucoma pseudoesfoliativo seja a elevação da pressão intraocular, factores independentes desta, como alterações do fluxo sanguíneo ocular e retrobulbar, podem contribuir para o aparecimento e também progressão da lesão glaucomatosa^{3,4,10,21,22}. A hipotética contribuição do

material esfoliativo para alterações do fluxo sanguíneo ocular e retrobulbar permanece pouco esclarecida^{10,22}.

Já foram descritas, em vários estudos, alterações vasculares no glaucoma, sobretudo no glaucoma de pressão normal e glaucoma primário de ângulo aberto, nomeadamente uma redução das velocidades de fluxo sanguíneo e aumento dos valores de resistência na artérias oftálmica, central da retina e ciliares curtas posteriores^{1,7,11,14}. Foi sugerido que estas alterações circulatórias retrobulbares provavelmente precedem a lesão glaucomatosa, tendo um possível papel no seu desenvolvimento e progressão^{5,12,17,23}.

O *colour Doppler imaging* (CDI) é uma técnica de imagem segura, fiável, não invasiva e reprodutível, que permite estudar e quantificar a circulação retrobulbar, com imagens em tempo real dos vasos dessa região^{13,15,20}. Tem sido cada vez mais utilizado na avaliação de várias doenças que afectam a hemodinâmica orbitária. Através do CDI é possível determinar as velocidades do fluxo sanguíneo na artéria oftálmica, artéria central da retina e artérias ciliares curtas posteriores, responsáveis pela vascularização da cabeça do nervo óptico^{13,15,20}.

Com este estudo pretende-se estudar a hemodinâmica ocular em doentes com glaucoma pseudoesfoliativo unilateral recorrendo ao CDI, e comparar os valores encontrados no globo ocular com pseudoesfoliação em relação ao olho adelfo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo analítico de uma série de doentes consecutivos com o diagnóstico de glaucoma pseudoesfoliativo unilateral, seguidos no Departamento de Glaucoma do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria. Os doentes foram selecionados durante um período de 6 meses, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Em todos os doentes foram registados os dados demográficos, obtida uma história médica completa e medicação habitual. Foi realizado exame oftalmológico completo em toda a amostra de doentes estudada, com registo de: acuidade visual, biomicroscopia da superfície ocular externa e segmento anterior com e sem midríase farmacológica, pressão intraocular medida através do tonómetro de aplanção de Goldmann, gonioscopia e fundoscopia com análise do disco óptico e camada de fibras nervosas. A midríase foi obtida através da instilação de tropicamida 1% no fundo de saco conjuntival inferior.

O diagnóstico de glaucoma pseudoesfoliativo foi baseado na presença de material esbranquiçado fibrilho-granular ao nível da cápsula anterior do cristalino e/ou bordo pupilar, material pseudoesfoliativo e/ou aumento da pigmentação na malha trabecular, ângulo iridocorneano aberto (grau III/IV da classificação de Shaffer) e disco óptico com lesão glaucomatosa típica. Para além disso, foi confirmada a presença de alterações estruturais utilizando a Tomografia de Coerência Óptica (Stratus OCT™ 5.01, Carl Zeiss Meditec) e funcionais através da Perimetria Estática Computorizada (Octopus 101 V6.07, Haag-Streit International), relacionadas com neuropatia óptica glaucomatosa.

Os olhos adelfos, definidos como grupo controlo, revelaram pressão intraocular inferior a 21 mmHg e ausência de qualquer tipo de patologia oftalmológica.

Os doentes com outras doenças oftalmológicas que não glaucoma pseudoesfoliativo ou catarata, erro refractivo superior a 6.00D de esfera ou 2.00D de cilindro, diabetes mellitus e patologia cardiovascular descompensada, foram excluídos.

O estudo circulatório foi realizado utilizando um aparelho de CDI, pelo mesmo observador experiente, e cego para os diagnósticos clínicos. A técnica foi realizada com uma sonda de 7.5 MHz, aplicada sobre a pálpebra fechada, utilizando um gel de ligação, com o cuidado de evitar qualquer pressão sobre o globo ocular. Durante a observação, os doentes encontravam-se na posição supina, com a cabeça em flexão cerca de 30°.

O CDI foi realizado em ambos os globos oculares ao nível da artéria oftálmica (AO), artéria central da retina

(ACR) e artérias ciliares curtas posteriores (ACCP). Foram avaliados os seguintes parâmetros: Velocidade Sistólica Máxima (VSM) e Velocidade Diastólica Final (VDF). Estes foram utilizados para calcular o Índice de Resistência de Pourcelot (IR), de acordo com a seguinte equação: $IR = (VSM - VDF) / VSM$.

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS (versão 15.0). Os parâmetros estudados foram comparados através da utilização de técnicas de análise comparativa que incluiu o teste t-Student para comparação de médias de amostras independentes. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. O valor de $p < 0.05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram incluídos 9 doentes consecutivos no estudo, com o diagnóstico de glaucoma pseudoesfoliativo unilateral, que respeitaram os critérios de inclusão e exclusão.

A população estudada apresentou uma idade média de 69.9 anos (intervalo entre 55-83 anos), com predomínio do sexo masculino (n=8) em relação ao sexo feminino (n=1). Todos os doentes incluídos eram de raça branca (Tabela 1).

Os valores médios da pressão intraocular nos globos oculares com pseudoesfoliação foram significativamente superiores ($17 \pm 2,3$ mmHg) em relação aos olhos adelfos ($13 \pm 3,1$ mmHg) (Tabela 2).

Tabela 1 | Dados demográficos.

Aspectos Demográficos	
Idade média (anos)	69.9
Sexo Masculino (n=)	8
Sexo Feminino (n=)	1
Raça Branca (n=)	9

Tabela 2 | Valores médios da pressão intraocular (mmHg) nos olhos com glaucoma pseudoesfoliativo e olhos adelfos.

Valores Médios da Pressão Intraocular		
	Glaucoma Pseudoesfoliativo	Olho Adelfo
PIO (mmHg)	17 ± 2.3	13 ± 3.1

Quando comparados com o grupo controlo, os olhos com glaucoma pseudoesfoliativo mostraram uma redução estatisticamente significativa ($p < 0.05$) na média da VSM na artéria oftálmica (33.88 ± 11.22 cm/s) e artérias ciliares curtas posteriores (7.47 ± 1.07 cm/s), assim como na média da VDF na artéria oftálmica (8.43 ± 2.20 cm/s). Os restantes valores médios da VSM e VDF nas artérias estudadas, foram inferiores nos globos oculares com pseudoesfoliação em relação aos olhos adelfos, mas não alcançaram significado estatístico (Tabela 3, Figura 1).

Nos olhos com glaucoma pseudoesfoliativo verificou-se que os valores médios do Índice de Resistência nas artérias estudadas foram superiores aos valores médios no grupo controlo, com valores estatisticamente significativos apenas ao nível da artéria oftálmica (0.74 ± 0.06 cm/s; $p < 0.05$) (Tabela 3, Figura 1).

DISCUSSÃO

Uma redução significativa das velocidades de fluxo sanguíneo e aumento dos valores de resistência, ao nível da circulação sanguínea retrobulbar, já foram demonstrados em diferentes subtipos de neuropatia óptica glaucomatosa^{3,4,10,11,14,21,22}.

Em 2001, Yüksel *et al*²¹ concluíram que os parâmetros retrobulbares se encontravam alterados em doentes com a

síndrome e glaucoma pseudoesfoliativos, embora de forma mais proeminente no último grupo. Martinez *et al*¹⁰, em 2008, verificaram o mesmo, não encontrando diferenças significativas na hemodinâmica retrobulbar entre doentes com síndrome pseudoesfoliativa e indivíduos saudáveis. No mesmo ano, Galassi *et al*⁴ sugeriram uma alteração da regulação vascular no glaucoma pseudoesfoliativo ao verificarem uma redução da hemodinâmica retrobulbar nesta forma de glaucoma, em comparação com o glaucoma primário de ângulo aberto e controlos saudáveis.

O presente estudo, confirma algumas destas conclusões, mostrando que alguns parâmetros hemodinâmicos nos vasos retrobulbares estão alterados no grupo com glaucoma pseudoesfoliativo em comparação com o grupo controlo, nomeadamente uma redução estatisticamente significativa da velocidade de fluxo (VSM e VDF) e aumento da resistência (IR) na artéria oftálmica, e uma redução estatisticamente significativa da VSM nas artérias ciliares curtas posteriores (Tabela 3, Figura 1).

Estas alterações do fluxo sanguíneo ocular podem ser uma consequência da doença, ou seja, secundárias à pressão intraocular elevada e perda da camada de fibras nervosas, ou fazer parte da sua patogénese, contribuindo para o início e progressão da lesão glaucomatosa^{3,4,10,12,17,21}.

Em 2009, Dayanir *et al*² verificou alterações semelhantes da hemodinâmica retrobulbar em ambos os olhos, numa amostra de doentes com síndrome pseudoesfoliativa

Tabela 3 | Parâmetros hemodinâmicos nos vasos retrobulbares (média \pm desvio padrão).

Velocidades de Fluxo Sanguíneo (cm/s) e Índice de Resistência			
	Glaucoma Pseudoesfoliativo	Olho Adelfo	Valor-p
Artéria Oftálmica			
VSM	33.89 \pm 11.22	34.64 \pm 12.51	p < 0.05
VDF	8.43 \pm 2.20	9.10 \pm 3.87	p < 0.05
IR	0.74 \pm 0.60	0.73 \pm 0.07	p < 0.05
Artéria Central da Retina			
VSM	12.64 \pm 2.88	12.64 \pm 1.86	
VDF	3.42 \pm 0.76	4.58 \pm 0.96	
IR	0.74 \pm 0.51	0.64 \pm 0.63	
Artérias Ciliares Curtas Posteriores			
VSM	7.47 \pm 1.07	8.00 \pm 1.14	p < 0.05
VDF	2.63 \pm 0.96	2.92 \pm 0.81	
IR	0.65 \pm 0.12	0.63 \pm 0.07	

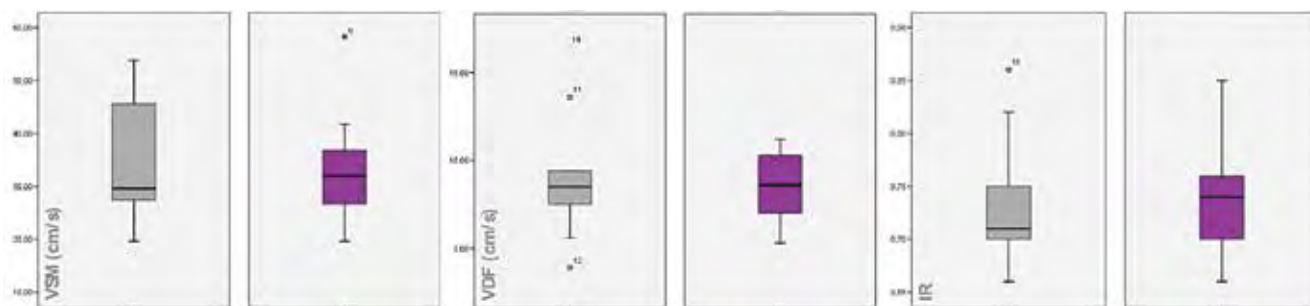


Fig. 1 | Gráfico comparativo da VSM, VDF e IR na artéria oftálmica no grupo com pseudoesfoliação (gráficos roxos) em relação grupo controle (gráficos cinzentos).

unilateral, ilustrando a natureza sistémica desta doença. Pelo contrário, o presente estudo mostra diferenças entre os dois olhos do mesmo indivíduo, num grupo com glaucoma pseudoesfoliativo unilateral. Sabendo que glaucoma pseudoesfoliativo faz parte de uma doença sistémica e dado estas alterações vasculares unilaterais, abre-se uma perspectiva para a possibilidade da existência de alterações locais relacionadas com a pseudoesfoliação.

Material esfoliativo já foi encontrado na artéria central da retina e artérias ciliares curtas posteriores, responsáveis pela irrigação sanguínea da camada de fibras nervosas superficiais e regiões prelaminar e laminar, ou seja, da cabeça do nervo óptico^{10,21}. Uma redução da perfusão sanguínea a este nível parece ser importante para o desenvolvimento e progressão de várias formas de glaucoma²¹.

As medições da hemodinâmica retrobulbar podem ser afectadas por factores oculares e sistémicos, como a pressão intraocular, idade, pressão arterial e viscosidade sanguínea^{4,6,8-10,21}.

No presente estudo, o grupo de olhos com glaucoma pseudoesfoliativo apresentou uma média de valores da pressão intraocular superior ao grupo controle (Tabela 2). Recentemente Marjanovic *et al*⁹ demonstraram ausência de correlação entre as variações da pressão intraocular, medida por tonometria de aplanção e tonometria de Pascal, e os parâmetros hemodinâmicos retrobulbares, sugerindo que as alterações do fluxo sanguíneo encontradas em indivíduos com glaucoma são independentes da pressão intraocular. Galassi *et al*⁴ e Yuksel *et al*²¹ não encontraram diferenças significativas nos parâmetros hemodinâmicos retrobulbares entre olhos com glaucoma pseudoesfoliativo hipertensivo e normotensivo (excepto na VSM e VDF na AO, respectivamente). Isto sugere no actual estudo, que a pressão intraocular aumentada no grupo dos olhos com pseudoesfoliação, pode não ser responsável pelas diferenças do fluxo sanguíneo retrobulbar entre os dois grupos.

O nosso estudo apresenta algumas limitações. A primeira diz respeito à utilização do CDI, que apenas estima a

velocidade sanguínea e não o volume sanguíneo. No entanto, perante uma pressão de perfusão e viscosidade sanguínea constantes, um aumento na velocidade sanguínea está associado a um aumento do fluxo sanguíneo^{13,15,19,20}. Adicionalmente, o CDI é operador-dependente, podendo influenciar as medições do fluxo sanguíneo^{13,19}. No presente estudo, todos os exames foram realizados pelo mesmo observador experiente, não informado da condição oftalmológica da amostra, o que reduziu o potencial viés do estudo. Por outro lado, não foi realizado estudo vascular a nível dos vasos do pescoço para exclusão de outros factores de comprometimento vascular unilateral, e não foi contabilizado o eventual efeito da terapêutica hipotensora tópica efectuada no grupo com glaucoma pseudoesfoliativo. Outras limitações estão relacionadas com o pequeno número da amostra estudada, e o facto de não terem sido incluídas as variáveis da pressão arterial sistémica⁶ e frequência cardíaca.

CONCLUSÃO

Embora a hipertensão ocular seja actualmente considerada o factor de risco maior para o início e progressão do glaucoma pseudoesfoliativo, os nossos resultados sugerem que a hemodinâmica retrobulbar pode encontrar-se alterada em doentes com este tipo de glaucoma, especialmente na artéria oftálmica. Estas alterações no fluxo sanguíneo retrobulbar podem estar dependentes de mecanismos locais, além das alterações sistémicas de base. Todavia, não é possível estabelecer se as alterações da hemodinâmica retrobulbar estão ou não relacionadas com o início do glaucoma pseudoesfoliativo.

Outros estudos serão necessários para confirmar e alargar os nossos resultados e elucidar o mecanismo exacto das alterações do fluxo retrobulbar.

BIBLIOGRAFIA

1. Chung HS, Harris A, Evans DW, Kagemann L, Garzoni HJ, Martin B. Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol.* 1999 Jun;43 Suppl 1:S43-50.
2. Dayanir V, Topaloglu A, Ozsunar Y, Keceli M, Okyay P, Harris A. Orbital blood flow parameters in unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Int Ophthalmol.* 2009 Feb;29(1):27-32.
3. Detorakis ET, Acharopoulos AK, Drakonaki EE, Kozobolis VP. Hemodynamic evaluation of the posterior ciliary circulation in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Apr;245(4):516-21.
4. Galassi F, Giambene B, Menchini U. Ocular perfusion pressure and retrobulbar haemodynamics in pseudoexfoliative glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(3):411-6.
5. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol.* 2003 Dec;121(12):1711-5.
6. Garhöfer G, Fuchsjäger-Mayrl G, Vass C, Pemp B, Hommer A, Schmetterer L. Retrobulbar blood flow velocities in open angle glaucoma and their association with mean arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Dec;51(12):6652-7.
7. Geijssen HC, Greve EL. Vascular concepts in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 1995 Apr;6(2):71-7.
8. Liu CJ, Chou YH, Chou JC, Chiou HJ, Chiang SC, Liu JH. Retrobulbar haemodynamic changes studied by colour Doppler imaging in glaucoma. *Eye (Lond).* 1997;11 (Pt 6):818-26.
9. Marjanovic I, Milic N, Martinez A. The impact of intraocular pressure reduction on retrobulbar hemodynamic parameters in patients with open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2011 May 6. pii: 6635990C-6881-4F81-9490-6993DA06518D. doi: 10.5301/EJO.2011.8311.
10. Martinez A, Sanchez M. Retrobulbar hemodynamic parameters in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(9):1341-9.
11. Martinez A, Sanchez M. Ocular haemodynamics in pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond).* 2008;22(4):515-20.
12. Martinez A, Sánchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005 Dec;83(6):716-22.
13. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye (Lond).* 2004 Apr;18(4):400-5.
14. Plange N, Kaup M, Weber A, Harris A, Arend KO, Remky A. Performance of colour Doppler imaging discriminating normal tension glaucoma from healthy eyes. *Eye (Lond).* 2009 Jan;23(1):164-70.
15. Rankin SJ. Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1999 Jun;43 Suppl 1:S176-82.
16. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation Syndrome – Major Review. *Surv Ophthalmol.* 2001 Jan-Feb; 45(4):265-315.
17. Satilmis M, Orgül S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2003 May;135(5):664-9.
18. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2006 May;141(5):921-937.
19. Stalmans I, Siesky B, Zeyen T, Fieuws S, Harris A. Reproducibility of color Doppler imaging. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Nov;247(11):1531-8.
20. Williamson TH, Harris A. Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol.* 1996 Jan-Feb;40(4):255-67.
21. Yüksel N, Karabaş VL, Arslan A, Demirci A, Çağlar Y. Ocular Hemodynamics in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Ophthalmology.* 2001 Jun;108(6):1043-9.
22. Yüksel N, Karabaş VL, Demirci A, Arslan A, Altıntaş O, Çağlar Y. Comparison of blood flow velocities of the extraocular vessels in patients with pseudoexfoliation or primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica.* 2001 Nov-Dec;215(6):424-9.
23. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, Matthiessen ET, Richard G, Klemm M. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol.* 2006 Oct;90(10):1245-8.

Apresentado sob a forma de Poster e Comunicação Oral no XVIII Curso Panamericano - Estoril, Abril de 2011

Apresentado sob a forma de Comunicação Oral no 54º Congresso Português de Oftalmologia - Vilamoura, Dezembro 2011

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

claudiarsloureiro@gmail.com

Degenerescência Macular Ligada à Idade (DMLI) Exsudativa como Factor de Risco para Ansiedade e Depressão

M^a Sara Patrício¹, Maria Picoto¹, Joana Portelinha¹, Marta Guedes¹
Ana Sofia Donato², Fernanda Vaz³, António Rodrigues⁴

¹Interna do Internato Complementar de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO)

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia - CHLO

³Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia - CHLO

⁴Director de Serviço de Oftalmologia - CHLO

RESUMO

Introdução: A perda progressiva de acuidade visual central, causada pela Degenerescência Macular Ligada à Idade (DMLI), pode causar um compromisso da qualidade de vida estando associada a alterações psiquiátricas nomeadamente a depressão. A identificação e encaminhamento de doentes em risco poderão revelar-se fundamentais no controlo de sintomas de ansiedade e depressão em doentes com DMLI.

Material e Métodos: Estudo prospectivo, observacional realizado em doentes com DMLI exsudativa que se auto-classificaram de acordo com a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS). Foram estratificados em quatro grupos de acordo com a melhor AV corrigida do melhor olho (MO) e do pior olho (PO) (0.3 logMAR e 1.0 logMAR, respectivamente).

Resultados: Foram avaliados 45 doentes (32 sexo feminino), com idade média de 80 anos. 15 doentes (33%) foram considerados ansiosos e 15 doentes (33%) deprimidos. Os doentes com baixa acuidade visual (melhor olho > 0.3 logMAR e pior olho > 1.0 logMAR) auto-consideraram-se mais ansiosos e deprimidos do que os doentes com acuidade visual superior (ansiedade 58.3% vs 17.9%, p=0.008; depressão 52.9% vs 21.4%, p=0.049).

Conclusão: No nosso estudo, os doentes com DMLI exsudativa e menor acuidade visual apresentam maiores taxas de ansiedade e depressão.

Palavras-chave

Degenerescência Macular Ligada à Idade, ansiedade, depressão, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS).

ABSTRACT

Purpose: Progressive central vision loss due to Age-Related Macular Degeneration (AMD) can impair quality of life, and it is associated to psychiatric alterations as depression. An effective screening and referring of patients at risk may be essentials to the control of anxiety and depression.

Material and Methods: Prospective, observational study. Patients with wet AMD rated themselves on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and were stratified into four

groups by using best eye (BE) and worst eye (WE) best corrected visual acuity (VA) thresholds (BE 0.3 logMAR; WE 1.0 logMAR).

Results: 45 patients were analyzed (32 women), with a mean age of 80 years. 15 patients (33%) were considered anxious and 15 patients (33%) depressed. Patients with low VA (BE > 0.3 logMAR and WE > 1.0 logMAR) were more likely rated as anxious and depressed than patients with superior VA (anxiety 58.3% vs 17.9%, $p=0.008$; depression 52.9% vs 21.4%, $p=0.049$).

Conclusions: Wet AMD patients with lower VA have higher rates of self-rated anxiety and depression.

Key Words

Age Related Macular Degeneration, anxiety, depression, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

INTRODUÇÃO

A depressão acompanha muitas situações médicas, sobretudo em pessoas idosas, o que acarreta incapacidade, diminuição da qualidade de vida e até a morte.

Embora seja muitas vezes uma consequência inevitável da doença, a identificação de doentes em risco pode ser um modo para a sua prevenção e tratamento.

A Degenerescência Macular ligada à idade (DMLI) é um problema de saúde pública, e estima-se que esteja associada a uma incidência de depressão de cerca de 30%.^{1,2}

Embora os médicos oftalmologistas não estejam na sua maioria treinados na identificação de distúrbios psiquiátricos, a identificação simples de doentes em risco pode assumir um papel de extrema importância, reforçando a ideia holística da observação e tratamento de doentes.

A Entrevista Clínica Estruturada (Structured Clinical Interview - SCID) para DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quarta edição) é um instrumento para diagnóstico (também de depressão), embora envolva um conhecimento aprofundado sobre temas de psiquiatria, por vezes difíceis de abordar e avaliar pela população médica em geral.³

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) foi desenvolvida para identificar sintomas de ansiedade e depressão em doentes de hospitais gerais.⁴ Um aspecto importante desta escala é o facto de não considerar alterações somáticas na sua pontuação, excluindo assim sintomas relacionados com doenças físicas (ex. cefaleia, insónia, fadiga).

A escala é de fácil manipulação e rápida execução, podendo ser realizada pelo próprio doente ou pelo entrevistador.

É constituída por catorze itens, sete que permitem avaliar a ansiedade e sete que permitem avaliar a depressão. Cada um dos itens pode ser pontuado de zero a três.

Pontuações inferiores ou iguais a sete foram consideradas assintomáticas, de oito a dez consideradas borderline/possivelmente sintomáticas e superiores ou iguais a onze pontos definitivamente sintomáticas (para ansiedade e depressão).

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo, observacional realizado em doentes com DMLI exsudativa, seguidos em Consulta de Retina, sob terapêutica intra-vítrea com Ranibizumab (Lucentis® Novartis).

Estudo realizado no período compreendido entre Novembro 2010 e Junho 2011.

Após explicação oral detalhada (metodologia e objectivos) e consentimento informado, os doentes responderam ao inquérito da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão antes da aplicação de colírios midriáticos e da avaliação em consulta.

Em 13 doentes, houve necessidade de leitura e posterior preenchimento do inquérito pelo acompanhante dada a baixa acuidade visual do doente inquirido ou iliteracia.

Foram considerados critérios de exclusão, doentes com DMLI forma atrófica, ou outra patologia oftálmica clinicamente significativa. Foram ainda excluídos inquéritos incompletos/mal preenchidos ou sem identificação.

Os doentes foram estratificados em quatro grupos de acordo com a acuidade visual (AV) do melhor e do pior olho (0.3 logMAR e 1.0 logMAR, respectivamente).

RESULTADOS

Dos 51 inquéritos distribuídos, foram excluídos seis por preenchimento incompleto.

Assim, foram avaliados 45 inquéritos, correspondentes a 45 doentes (32 sexo feminino), com idade média de 80 anos (intervalo 62-95 anos).

Em relação à ansiedade, 15 doentes (33%) foram considerados ansiosos, 10 doentes (22%) foram considerados borderline/sintomáticos e 20 doentes (45%) foram considerados assintomáticos.

Em relação à depressão, 15 doentes (33%) foram considerados deprimidos, 13 doentes (20%) considerados borderline/sintomáticos e 17 doentes (38%) foram considerados assintomáticos (fig.1)

A distribuição dos scores de ansiedade e depressão de acordo com a acuidade visual encontra-se apresentada graficamente nas figs. 2 e 3

Verifica-se que doentes com baixa acuidade visual (melhor olho > 0.3 logMAR e pior

olho > 1.0 logMAR) se auto-consideraram mais ansiosos e deprimidos do que doentes com acuidade visual superior (ansiedade 58.3% vs 17.9%, p=0.008; depressão 52.9% vs 21.4%, p=0.049, Teste Mann-Whitney) (Tab.1).

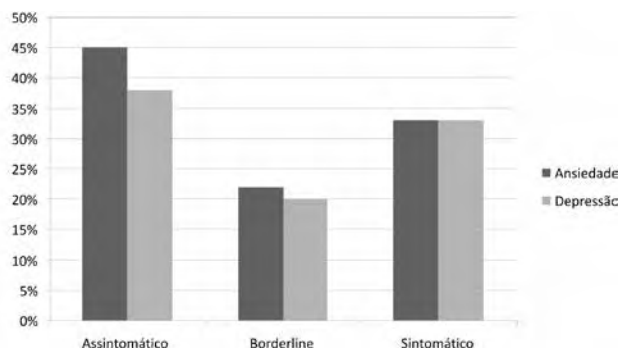


Fig. 1 | Variação de scores de ansiedade e depressão, de acordo com pontuação obtida no inquérito HAD. (Score ≤7 assintomático; 8-10 borderline / possivelmente sintomático, ≥11 definitivamente sintomático).

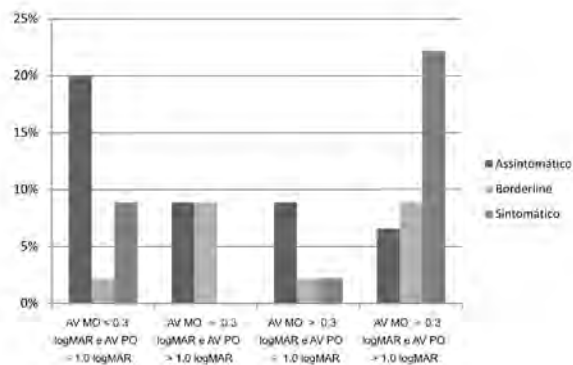


Fig. 2 | Distribuição dos scores de ansiedade de acordo com acuidade visual.

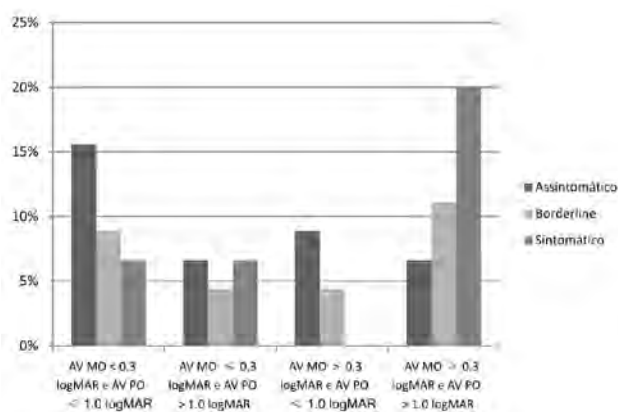


Fig. 3 | Distribuição dos scores de depressão de acordo com acuidade visual.

Tabela 1 | Relação entre grau de diminuição de acuidade visual e taxa de ansiedade e depressão.

ACUIDADE VISUAL		AV MO < 0.3 logMAR e AV PO ≤ 1.0 logMAR AV MO ≤ 0.3 logMAR e AV PO > 1.0 logMAR AV MO > 0.3 logMAR e AV PO ≤ 1.0 logMAR	AV MO ≥ 0.3 logMAR e AV PO > 1.0 logMAR	
ANSIEDADE	Assintomático/borderline	23 (82.1%)	7 (41.2%)	p= 0.008
	Sintomático	5 (17.9%)	10 (58.3%)	
DEPRESSÃO	Assintomático/borderline	22 (78.6%)	8 (47.1%)	p= 0.049
	Sintomático	6 (21.4%)	9 (52.9%)	

DISCUSSÃO

Existem actualmente inúmeras formas de avaliar alterações psíquicas nomeadamente, a depressão, muitas das quais podem ser auto-administradas.

A HADS foi considerada em vários estudos uma escala de fácil leitura, com poucos problemas linguísticos e pensa-se ser apropriada para utilização em consulta de retina onde o tempo escasseia e se destina à observação oftálmica. Este aspecto assume crescente importância na actualidade, dado o advento de novas formas terapêuticas, nomeadamente na DMLI.

No nosso estudo pode verificar-se que em os doentes com baixa acuidade visual (melhor olho > 0.3 logMAR e pior olho > 1.0 logMAR) se auto-consideraram mais deprimidos do que os doentes com acuidade visual superior (depressão 52.9% vs 21.4%, $p=0.049$).

A mesma associação foi encontrada relativamente à ansiedade (ansiedade 58.3% vs 17.9%, $p=0.008$).

Em relação à incidência de depressão (33%), os resultados obtidos foram concordantes com os descritos na literatura.

Embora limitado pela dimensão da amostra, pela falta de informação fornecida pelos doentes acerca de eventuais terapêuticas ansiolíticas ou anti-depressivas, e pelo facto de não estar estabelecida uma articulação entre oftalmologia e psiquiatria, pensa-se poder afirmar que a HADS é uma medida útil de quantificação de ansiedade e depressão.

Em estudos posteriores será interessante avaliar o impacto da acuidade visual em binocularidade com os scores de ansiedade e depressão.

CONCLUSÃO

Em conclusão, na nossa série de doentes com DMLI exsudativa, encontra-se uma associação entre os scores de ansiedade e depressão, estudados pela HADS e uma diminuição da acuidade visual.

No futuro, a escala HADS pode ser um veículo para um suporte psicológico adequado a doentes com DMLI forma exsudativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Slakter JS, Stur M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment. *Surv Ophthalmol.* 2005;50:263–273.
2. Casten RJ, Rovner BW, Tasman W. Age-related macular degeneration and depression: a review of recent research. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:181–183.
3. American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders.* 1994; 4th ed. 317–391
4. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–370.
5. Augustin A, Sabel J-A, Bandello F, et al. Anxiety and Depression Prevalence Rates in Age-Related Macular Degeneration; *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* April /2007 vol. 48 no. 4 1498- 1503
6. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *J Psychiatr Res.* 2002;52:69–77.
7. Miskala PH, Bass EB, Bressler NM, et al. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: quality of life findings: SST Report No. 12. *Ophthalmology.* 2004;111:1981–1992.
8. Rovner BW, Casten R et al. Preventing depression in age-related macular degeneration., *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64(8):886-892
9. Shumway M, Entel T, Unick G, et al. Cognitive complexity of self-administered depression measures. *J Affective Disorders.* 2004;83:91–198.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

msarapatricio@gmail.com

Qual o Papel da Adesão Vítreo-Macular na Degenerescência Macular Associada à Idade?

Audrey Sampaio¹, Ana Amaral², Teresa Brito¹, Miguel Marques³, Rita Flores³, Maria João Veludo³

¹Interno do Internato Médico de Oftalmologia do CHLC

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia do CHLC

³Assistente Hospitalar Graduado do CHLC

Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar Lisboa Central

RESUMO

Introdução: A degenerescência macular associada à idade (DMI) representa actualmente nos países desenvolvidos uma importante causa de perda grave da acuidade visual. A patogénese dessa doença ainda não está completamente elucidada, embora factores genéticos, stress oxidativo, envelhecimento do EPR e inflamação, tenham sido propostos como factores etiológicos. Apesar da DMI primariamente envolver as camadas externas da retina, actualmente tem sido sugerido por muitos autores a participação do vítreo na patogénese e/ou progressão da DMI.

Material e métodos: Estudo retrospectivo, caso–controle, para avaliar a relação entre DMI exsudativa, não exsudativa e olhos sem DMI, em relação à presença de adesão vítreo-macular (AVM). Elegemos como meio de avaliação o Spectral Domain OCT[®]. Incluímos 117 olhos de 59 doentes, 42 com DMI exsudativa, 36 com DMI não exsudativa e 39 controlos, que foram referenciados a consulta de retina médica no CHLC.

Resultados: No contexto de DMI exsudativa, 11 olhos apresentavam adesão vítreo-macular (26,19%), enquanto na DMI não exsudativa encontramos AVM em 5 olhos (13,88%), nos olhos sem doença a adesão vítreo-macular foi encontrada em 2 olhos (5,12%). (p= 0,0305; $\chi^2=6,981$)

Conclusão: A adesão da hialoideia à mácula está associada à DMI, e frequentemente causa tracção vítreo-macular em olhos com neovascularização coróideia. Estudos recentes, sugerem que esta adesão/tracção macular, promoveria um grau de inflamação crónica, na área macular, condicionando resistência aos tratamentos com anti-VEGF, neste subgrupo de doentes. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar essa hipótese.

Palavras-chave

Degenerescência macular relacionada a idade, adesão vítreo-macular, OCT.

ABSTRACT

Introduction: Age related macular degeneration is one of the most frequent causes of blindness in the industrialized countries. The cause of AMD is not fully understood. Genetic factors, oxidative stress, ischemia, aging of the retinal pigment epithelium, and inflammation are proposed

etiologic factors. Although AMD primarily involves the outer retinal layers, several authors have suggested that the vitreous may possibly play a role in the pathogenesis and/progression of AMD.

Material and Methods: Retrospective case-control to assess the incidence of vitreo-macular adhesion in age-related macular degeneration. Spectral optical coherence tomography was performed in 117 eyes of 59 elderly patients, 42 with exudative AMD, 36 with nonexudative AMD, and 39 control eyes. The presence of vitreomacular adhesion (VMA) was determined.

Results: VMA was present in 11 eyes with exudative AMD (26,19%), 5 eyes with nonexudative AMD (13,88%), and 2 control eyes (5,12%). ($p=0,0305$; $\chi^2=6,981$)

Conclusions: There is an association between AMD and vitreomacular adhesion, which frequently causes vitreomacular traction in eyes with exudative AMD. Persistent vitreo-macular adhesion might induce chronic inflammation, prevent normal oxygen and nutrients diffusion to the macula, and confine proangiogenic cytokines in the macula. Could these tractional forces antagonize the effect of anti-VEGF treatment? Further studies are needed to answer this question.

Key-words

Age related macular degeneration, vitreomacular traction, OCT.

INTRODUÇÃO

A Degenerescência Macular Associada à Idade é a causa principal de perda visual grave nos países industrializados. A sua prevalência aumenta com a idade. Embora as causas da DMI ainda não estejam completamente elucidadas, factores como stress oxidativo, isquémia, envelhecimento do EPR, factores genéticos e inflamatórios são implicados como factores etiológicos. Diversos estudos demonstram a importância de factores genéticos, como a mutação no gene LOC387715 do cromossoma 10q26¹; bem como o polimorfismo de alguns genes que codificam a cascata do complemento (factor H, factor B, factor C3)²⁻⁴. Não se sabe como estas mutações na cascata do complemento desencadeiam DMI mas é aceite que a desregulação provocada por essas mutações, conduz a um processo de resposta inflamatória aberrante, que resulta na deposição de material lipídico/amilóide na membrana de Bruch.

Actualmente, tem-se questionado o papel da adesão vítreo-macular na patogénese e progressão da DMI⁵, bem como a resistência aos tratamentos com anti-VEGF em doentes com tracção vítreo-macular⁶.

O presente estudo pretende demonstrar a incidência de AVM na população com DMI exsudativa, não exsudativa e olhos sem DMI.

Elegemos o Spectral Domain OCT[®] para avaliar a presença de AVM.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo caso-controle, de 117 olhos de 59 pacientes com DMI exsudativa e não exsudativa, de doentes referenciados a consulta de retina médica do CHCL. A idade dos doentes estava compreendida entre 67-96 anos. A amostra era composta por 35 indivíduos do sexo feminino (59,32%) e 24 do sexo masculino (40,67%), e a distribuição por sexo e idade era similar entre os subgrupos. Ambos os olhos foram incluídos, excepto em um doente, por critérios de exclusão do outro olho. Todos os doentes foram submetidos a exame oftalmológico completo, bem como submetidos a exame com Spectral Domain OCT[®]. Foram excluídos olhos com retinopatia diabética, doenças inflamatórias, oclusões vasculares e alta miopia.

RESULTADOS

Foi realizado exame com o Spectral Domain OCT[®] em 117 olhos de 59 doentes. Trinta e cinco pacientes eram do sexo feminino e 24 do sexo masculino. A idade média dos pacientes era 79,08 anos (SD ± 5,35).

Setenta e oito olhos possuíam DMI (66,7%), sendo 42 olhos com DMI exsudativa (35,9%) e 36 olhos com DMI atrófica (30,8%). Trinta e nove olhos (33,3%) não demonstravam sinais de DMI e constituíram o grupo controlo do estudo.

No grupo com DMI exsudativa foram encontrados 11 olhos com AVM (26,19%), de um total de 42 olhos, no subgrupo de DMI não exsudativa 5 olhos possuíam AVM (13,88%) no total de 36 olhos e no subgrupo controlo foram diagnosticadas 2 AVM (5,12%) no total de 39. Os nossos resultados, demonstraram uma maior incidência de adesão vítreo-macular nos olhos com DMI, quando comparado com olhos sem DMI. ($p=0,03$; $\chi^2=6,981$).

Não encontramos uma diferença estatisticamente significativa ao compararmos os subgrupos de DMI exsudativa vs não exsudativa, quanto à incidência de AVM. ($p=0,289$; $\chi^2=1,124$). Não há uma diferença estatisticamente significativa quanto à presença de AVM, em relação ao sexo. ($p=0,1044$; $\chi^2=9,12$).

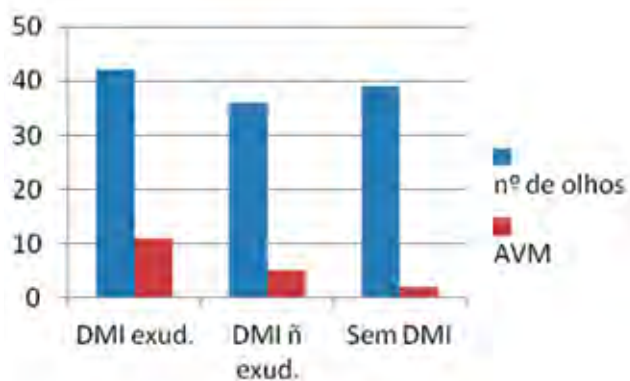


Tabela 1 | Incidência de AVM por sub-grupo. DMI exsudativa vs DMI ã exsudativa vs sem DMI P 0,0305 Chi-Square 6,981; DMI exsudativa vs DMI ã exsudativa P=0,2891 Chi-Square 1,124.

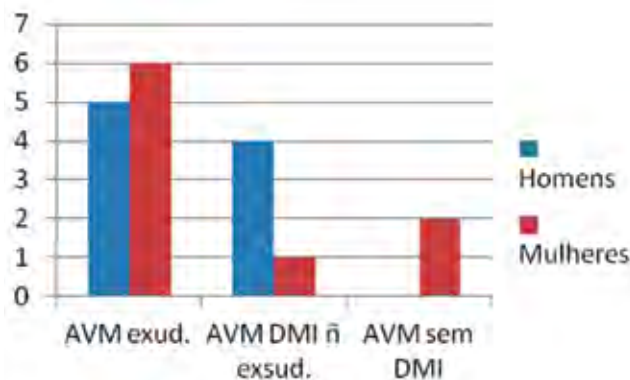


Tabela 2 | Incidência de AVM por sub-grupo e sexo. AVM em Homens vs AVM em Mulheres P=0,5174 Chi-Square 0,1341.

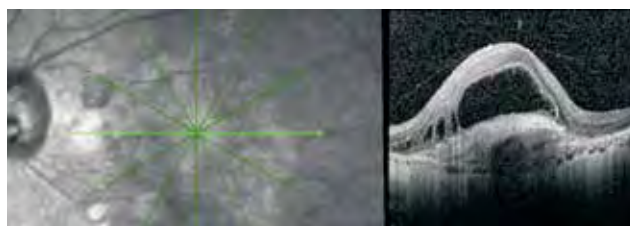


Fig. 1 | DMI exsudativa com AVM.



Fig. 2 | DMI exsudativa com TVM e persistência da exsudação a despeito de tratamento intensivo com anti-VEGF.

Ao compararmos o grupo controlo com DMI exsudativa e DMI não exsudativa, encontramos um risco relativo (odds ratio) 6,5 na DMI exsudativa vs controlo e de 2,9 para DMI não exsudativa vs controlo, quanto a presença de AVM.

Dois doentes apresentaram AVM bilateral, sendo o risco relativo (OR) para esta ocorrência de 4,5, se a DMI for bilateral vs unilateral.

DISCUSSÃO

A patogénese da DMI ainda não está totalmente elucidada. Embora factores genéticos, stress oxidativo, factores ambientais estejam implicados e tenham sido demonstrados em vários estudos⁷⁻¹¹, as diferenças fenotípicas e de severidade da DMI encontradas em ambos os olhos não podem ser explicadas apenas por estes factores.

Actualmente tem-se dado muita relevância ao papel do vítreo na patogénese e progressão da DMI.

Foos¹² e Sebah¹³ descreveram as alterações sofridas pelo vítreo durante o envelhecimento, as quais conduzem à sua liquefação juntamente com uma maior debilidade da adesão vitreoretiniana, resultando em descolamento posterior do vítreo (DPV). A incidência de DPV aumenta com a idade, no entanto diversos autores já tinham encontrado uma incidência menor de DPV em doentes com DMI.¹⁴⁻¹⁵

Krebs et al⁵ salientaram num estudo uma alta incidência de DPV completo na DMI não exsudativa e nos controlos, quando comparados com olhos com DMI exsudativa, sendo proposto então, que o DPV total seria um factor de

proteção contra a DMI exsudativa. Evidenciaram ainda que as adesões vitreo-maculares encontradas na DMI exsudativa correspondiam ao local da neovascularização coroidal, sugerindo uma relação causal.

Sebab *et al*¹⁶ sugerem que nos olhos com DMI um DPV anômalo pode ser um factor de risco importante para a progressão da forma não exsudativa para a exsudativa, uma vez que a DMI não exsudativa precede em anos a DMI exsudativa¹⁷⁻¹⁸. Sebab *et al*¹⁶ sugerem que essa progressão poderia ocorrer através de 3 mecanismos:

- 1) Um DPV anômalo com uma aderência vitreo-macular persistente poderia induzir a uma inflamação crónica de baixo grau na região macular.
- 2) A presença da adesão vitreo-macular pode interferir com a normal difusão de oxigénio e nutrientes, necessários para o metabolismo das células maculares, se houver, um tecido anormal na interface vitreo-macular.
- 3) A aderência vitreo-macular poderia reter citoquinas pró-angiogénicas na mácula, contribuindo para a neovascularização. Segundo descrição de Bishop *et al*¹⁹, as fibrilhas de colágeno alteram-se com o envelhecimento, e o VEGF poderia ligar-se a essas fibrilas alteradas e configurar uma interface entre a retina e o córtex posterior do vítreo. Isto resultaria numa maior exposição da mácula a essas citoquinas pró-inflamatórias, contribuindo para a neovascularização e DMI exsudativa.

Quiram *et al*²⁰, referem que o DPV completo aumentaria a concentração de oxigénio intraocular, e sendo talvez o oxigénio o mais potente anti-VEGF conhecido, isso poderia diminuir a concentração de VEGF.

F. Mojana *et al*⁶, conduziram um estudo no qual avaliaram a incidência de adesão vitreo-macular na DMI exsudativa e não exsudativa, e compararam com olhos normais. Ainda submetem alguns doentes com TVM e resistência aos anti-VEGF à remoção cirúrgica da hialoideia. Encontraram maior adesão vitreo-macular bem como TVM nos doentes com DMI exsudativa e não exsudativa, quando comparados com olhos controlo. Sendo o risco relativo de adesão vitreo-macular na DMI exsudativa de 6,3 x controlos, e na não-exsudativa de 3,2 x controlos. Os doentes que foram submetidos a remoção da hialoideia após fracasso terapêutico com anti-VEGF, demonstraram ligeira melhoria da acuidade visual.

No estudo, encontramos dados similares à literatura internacional, no qual a AVM está relacionada à DMI.

Vários autores sugerem que essas adesões maculares associadas a forças traccionais poderiam resultar na secreção de factores sinalizantes pelas células de Muller com

efeitos parácrinos e autócrinos, que conduziriam a uma cascata inflamatória com alterações vasculares e edema macular cistóide. Em olhos com neovascularização, isso induziria a um ciclo vicioso de inflamação, gliose reactiva e forças traccionais, resultando num agravamento da exsudação²¹.

Em conclusão, a adesão vitreo-macular bem como a TVM são mais frequentes nos olhos com DMI. E embora se questione se a adesão/tracção da hialoide posterior à mácula pode afectar de forma adversa o efeito dos anti-VEGF, conduzindo a falhas terapêuticas em alguns subgrupos, são necessários estudos maiores para avaliar a possibilidade futura da vitreólise e/ou excisão cirúrgica da hialoideia, como opção terapêutica nestes indivíduos.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, *et al*. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308:421-424.
2. GoldB, Merriam JE, Zernant J, *et al*. Variation in factor B(BF) and complement component 2(C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006; 38:458-62.
3. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, *et al*. Complement C3 variant and risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007; 357: 553-61.
4. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks De, *et al*. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 389-407.
5. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, *et al*. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007; 144:741-746.
6. Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, Silva GA, Kozak I, Nigam N, Freeman WR. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol* 2008 Aug; 146(2):218-227.
7. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL III, Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS Report No. 19. *Ophthalmology* 2005; 112:533-539.
8. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, *et al*. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007; 114:1157-163.

9. Francis PJ, George S, Schultz DW, et al. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered* 2007; 63:212–218.
10. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Report No. 3. *Ophthalmology* 2000; 107:2224–2232.
11. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, Bird AC, Gilbert CE, Spector TD. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002; 109:730–736.
12. Foos RY. Posterior vitreous detachment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972; 76:480–497.
13. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225:89–93.
14. Ondes F, Yilmaz G, Acar MA, Unlu N, Kocaoglan H, Arsan AK. Role of the vitreous in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44:91–93.
15. Weber-Krause B, Eckardt U. Incidence of posterior vitreous detachment in eyes with and without age-related macular degeneration. An ultrasonic study. *Ophthalmologe*. 1996; 93:660–665.
16. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242:690–698.
17. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7–21.
18. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:519–526.
19. Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Bos KJ. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1041–1046.
20. Quiram PA, Leverenz VR, Baker RM, et al. Microplasma-induced posterior vitreous de-tachment affects vitreous oxygen levels. *Retina* 2007; 27:1090–1096.
21. Schubert HD. Cystoid macular edema: the apparent role of mechanical factors. *Prog Clin Biol Res* 1989; 312:277–291.

Trabalho apresentado no 54º Congresso da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, Dezembro de 2011, Vilamoura

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

Audrey Sampaio
Serviço de Oftalmologia CHLC
Alameda Santo António dos Capuchos
1169-050 Lisboa, Portugal
audreysampaio@gmail.com

Aberrometria Corneana na Trissomia 21

Arnaldo Santos¹, Rita Rosa¹, Ana Duarte¹, Joana Ferreira², João Paulo Cunha³, Alcina Toscano³

¹Interno do Internato Complementar de Oftalmologia

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia

³Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia

Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central

Director de Serviço: Dr. J. Pita Negrão

RESUMO

Introdução: A ambliopia, bem como as ametropias (aberrações de baixa ordem) são mais frequentes na população com Trissomia 21. Estudos recentes evidenciaram a importância das aberrações de alta ordem na etiopatogénese de certos tipos de ambliopia, particularmente da ambliopia refractária. Os autores propõem-se estudar os coeficientes aberrométricos e os tipos de aberrações com maior interferência na qualidade visual em crianças com Trissomia 21.

Material/Métodos: Estudo transversal em que se compararam 2 grupos, grupo D: 30 olhos de crianças com Trissomia 21; grupo C (controlo): 40 olhos de crianças saudáveis. Em ambos foram realizadas topografias corneanas, através do Pentacam, para avaliação da aberrometria, baseada em coeficientes de Zernike. Na análise estatística utilizou-se o teste t-student, considerando-se estatisticamente significativo $p < 0,005$.

Resultados: Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa no coeficiente aberrométrico total entre o grupo D ($1,77 \pm 0,77$) e o grupo C ($0,86 \pm 0,7$). Entre as aberrações de alta ordem, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas para o coma horizontal de 3ª ordem, astigmatismo secundário e coma vertical de 5ª ordem ($p < 0,005$), sendo estas aberrações mais frequentes no grupo D. Não se encontrou diferença estatisticamente significativa para o coma vertical de 3ª ordem ou para a aberração esférica.

Conclusões: As aberrações de baixa ordem como o defocus (miopia e hipermetropia) e astigmatismo são factores determinantes na qualidade da imagem retiniana. Porém, as aberrações de alta ordem, nomeadamente coma horizontal de 3ª ordem, astigmatismo secundário e coma vertical de 5ª ordem também devem ser consideradas na Trissomia 21. Estas poderão contribuir para a maior prevalência de ambliopia nesta população.

Palavras-chave

Trissomia 21, aberrometria corneana, qualidade visual, ambliopia.

ABSTRACT

Introduction: Amblyopia and refractive errors (lower-order aberrations) are more common in Trisomy 21. Recent studies have highlighted the importance of higher-order aberrations in the etiopathogenesis of certain types of amblyopia, particularly refractory amblyopia. The authors propose to study the aberrometric coefficients and the aberration types with greater interference in visual quality among children with trisomy 21.

Material / Methods: Cross-sectional study comparing two groups: group D comprised 30 eyes of children with Trisomy 21, group C (control) comprised 40 eyes of healthy children. Both groups performed topographic maps of the cornea, using Pentacam in order to evaluate corneal aberrations, based on Zernike coefficients. For statistical analysis we used the Student's t test, considering statistically significant $p < 0.005$.

Results: There was a statistically significant difference in the total aberrometric coefficient between group D (1.77 ± 0.77) and group C (0.86 ± 0.7). Concerning higher-order aberrations, there were statistically significant differences for 3rd order horizontal coma, secondary astigmatism and 5th order vertical coma ($p < 0.005$), and these aberrations were more frequent in the group of patients with Trisomy 21. There were no statistically significant differences for vertical coma or 3rd order spherical aberration.

Conclusions: Lower-order aberrations like defocus (myopia and hyperopia) and astigmatism are key factors in determining retinal image quality. However, higher-order aberrations, including 3rd order horizontal coma, 5th order vertical coma and secondary astigmatism should also be considered in children with Trisomy 21. These may contribute to the increased prevalence of amblyopia in this population.

Key-words

Trisomy 21, corneal aberrometry, visual quality, amblyopia.

INTRODUÇÃO

Desde meados do século XIX que as características oftalmológicas de crianças com Trissomia 21 ou Síndrome de Down têm atraído o interesse de vários médicos (Down 1866; Sequin 1866; Tredgold 1908; Brushfield 1924; Lowe 1949). Nesta síndrome está descrita uma maior incidência de estrabismo, catarata, nistagmus, queratocone, hiperplasia e nódulos da íris, alterações palpebrais, ambliopia e erros refractivos^{1,2,3,4}.

A aberrometria é um método de diagnóstico relativamente novo usado para caracterizar as alterações ópticas refractivas e não refractivas de olhos humanos. Esta pode fornecer informações mais detalhadas e completas sobre o poder refractivo do olho do que apenas a avaliação dos erros refractivos comuns⁵.

Estudos recentes, em crianças com desenvolvimento normal, têm demonstrado uma relação entre certos tipos de aberrações oculares de alta ordem e a ambliopia, particularmente casos de ambliopia idiopática e refractária ao tratamento. Na população pediátrica com Síndrome de Down tais aberrações poderão ter igualmente um papel importante na ambliogénese e, desta maneira, contribuir para a maior incidência de ambliopia nas crianças com esta anomalia cromossómica^{5,6,7}.

Os autores propõem-se estudar o padrão de aberrometria

corneana em crianças com trissomia 21 e compará-lo com o de um grupo controlo de características demográficas semelhantes.

MATERIAL E MÉTODOS

Os autores realizaram um estudo transversal que incluiu dois grupos de crianças provenientes da consulta de Oftalmologia Pediátrica do Centro Hospitalar de Lisboa Central e do Hospital da CUF Descobertas: grupo D – 30 olhos de 15 crianças com síndrome de Down, 9 do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com idades entre 8 e 19 anos; grupo C - 40 olhos de 20 crianças com desenvolvimento normal, 7 do sexo masculino e 13 do sexo feminino, com idades entre 7 e 18 anos (grupo controlo). Foi obtido o consentimento informado dos pais das crianças de ambos os grupos.

Os critérios de exclusão foram existência de outra patologia ocular para além de erros refractivos, cirurgia incisiva prévia, uso de medicação tópica e/ou de lentes de contacto.

Em ambos os grupos foram realizadas consultas de Oftalmologia Pediátrica onde foram avaliados a melhor acuidade visual corrigida, motilidade ocular, biomicroscopia, fundoscopia e topografia corneana através do Pentacam (“*Rotating Scheimpflug Camera*”) para análise das

aberrações corneanas, com base em coeficientes de Zernike (figura 1). Analisaram-se as aberrações de alta ordem com maior interferência na qualidade visual: coma vertical de 3ª ordem, coma horizontal de 3ª ordem, astigmatismo secundário, aberração esférica, trefoil de 5ª ordem, coma vertical de 5ª ordem e coma horizontal de 5ª ordem.

Para a análise estatística, foi utilizado o teste t-student tendo-se considerado estatisticamente significativo $p < 0,005$, através do software Graphpad Prism® ver. 5.0; Graphpad Software Inc, CA, Estados Unidos América.

RESULTADOS

As 15 crianças com trissomia 21 tinham idade média de 15,3 anos \pm 4,85 anos, sendo 6 do sexo feminino e as restantes 9 do sexo masculino; as crianças do grupo controlo apresentavam idade média de 13,1 \pm 4,56, sendo 13 do sexo feminino e 7 do sexo masculino.

Os valores médios dos coeficientes aberrométricos totais foram de $0,86 \pm 0,70$ para o grupo C e $1,77 \pm 0,77$ para

o grupo D. A diferença verificada foi estatisticamente significativa ($p < 0,005$).

No que diz respeito às aberrações de alta ordem, a média dos coeficientes do coma vertical de 3ª ordem foi $0,47 e^{-3} \pm 0,39 e^{-3}$ no grupo D e $0,50 e^{-3} \pm 0,24 e^{-3}$ no grupo C, do coma horizontal de 3ª ordem foi $0,60 e^{-3} \pm 0,75 e^{-3}$ no grupo D e $0,25 e^{-3} \pm 0,24 e^{-3}$ no grupo C, do astigmatismo secundário foi $0,16 e^{-3} \pm 0,20 e^{-3}$ no grupo D e $0,08 e^{-3} \pm 0,08 e^{-3}$ no grupo C, da aberração esférica foi $0,86 e^{-3} \pm 0,47 e^{-3}$ no grupo D e $0,99 e^{-3} \pm 0,21 e^{-3}$ no grupo C, do trefoil de 5ª ordem foi $0,08 e^{-3} \pm 0,09 e^{-3}$ no grupo D e $0,06 e^{-3} \pm 0,05 e^{-3}$ no grupo C, no coma vertical de 5ª ordem foi $0,10 e^{-3} \pm 0,06 e^{-3}$ no grupo D e $0,06 e^{-3} \pm 0,04 e^{-3}$ no grupo C e no coma horizontal de 5ª ordem foi $0,10 e^{-3} \pm 0,11 e^{-3}$ no grupo D e $0,07 e^{-3} \pm 0,05 e^{-3}$ no grupo C. Estes valores estão expressos na tabela 1 e representados no gráfico 1. De entre estas aberrações verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p < 0,005$) para o coma horizontal de 3ª ordem, astigmatismo secundário e coma vertical de 5ª ordem, sendo os coeficientes mais elevados no grupo D.

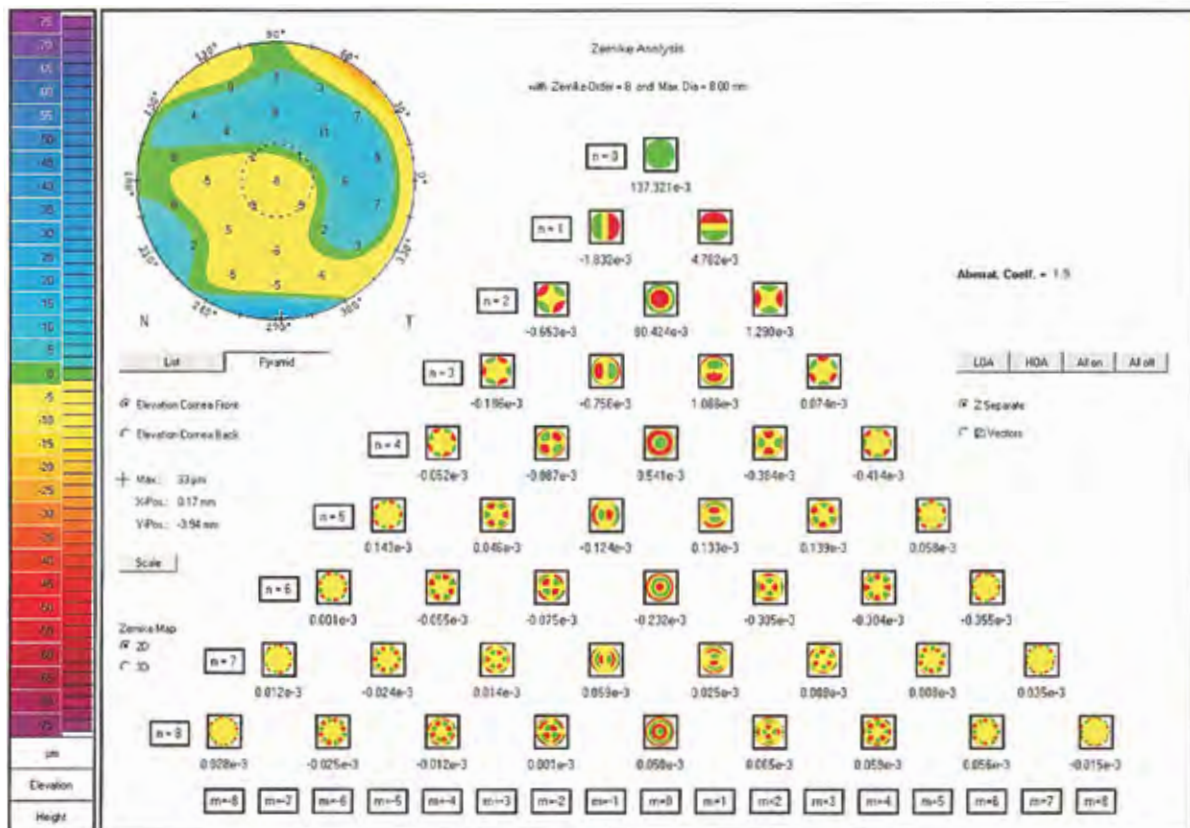
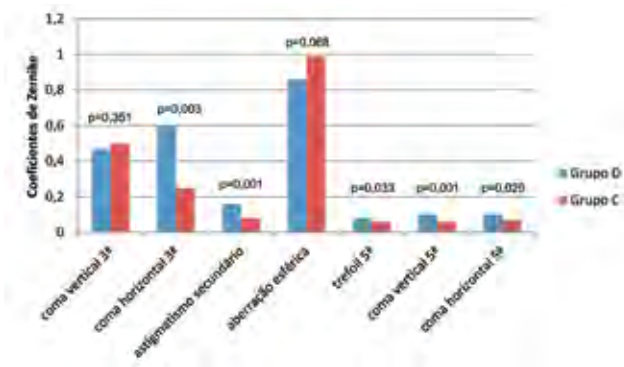


Fig. 1 | Exemplo de análise de Zernike de aberrometria corneana.

Tabela 1 | Médias e desvios-padrão dos coeficientes de Zernike para as aberrações de alta ordem nos dois grupos.

	Grupo D	Grupo C
Coma vertical de 3ª ordem	0,47 e-3 ± 0,39 e-3	0,50 e-3 ± 0,24 e-3
Coma horizontal de 3ª ordem	0,60 e-3 ± 0,75 e-3	0,25 e-3 ± 0,24 e-3
Astigmatismo secundário	0,16 e-3 ± 0,20 e-3	0,08 e-3 ± 0,08 e-3
Aberração esférica	0,86 e-3 ± 0,47 e-3	0,99 e-3 ± 0,21 e-3
Trefoil 5ª ordem	0,08 e-3 ± 0,09 e-3	0,06 e-3 ± 0,05 e-3
Coma vertical de 5ª ordem	0,10 e-3 ± 0,06 e-3	0,06 e-3 ± 0,04 e-3
Coma horizontal de 5ª ordem	0,10 e-3 ± 0,11 e-3	0,07 e-3 ± 0,05 e-3



Gráf. 1 | Coeficientes de Zernike das aberrações de alta ordem nos dois grupos.

DISCUSSÃO/ CONCLUSÕES

Na óptica tradicional, erros refractivos e aberrações ópticas são dois conceitos independentes⁸. Contudo, a recente teoria de wavefront combina todos estes erros ópticos designando-os globalmente aberrações wavefront. Estas podem ser divididas em: aberrações de baixa ordem como o defocus (hipermetropia e miopia) e astigmatismo; aberrações de alta ordem, as quais não podem ser corrigidas com o uso de óculos ou lentes de contacto.

As aberrações de baixa ordem são responsáveis por cerca de 90% da qualidade da imagem retiniana. Os restantes 10% resultam da combinação dos efeitos das várias aberrações de alta ordem⁹. O efeito dos diferentes tipos de aberração na qualidade visual é tanto maior quanto menor for o seu número de ordem e mais próximo estiver do eixo da pirâmide dos polinómios de Zernike¹⁰. Assim, o coma de 3ª ordem e a aberração esférica de 4ª ordem são as aberrações de alta ordem com maior impacto na qualidade visual. De entre os comas, o vertical apresenta maior interferência na qualidade da imagem retiniana que o horizontal^{11,12}.

Neste estudo foi analisada a aberrometria corneana e não a aberrometria ocular total uma vez que as instituições onde foi realizado o estudo não dispõem de equipamento para medição da aberrometria ocular total. Esta foi uma limitação deste trabalho. Contudo, deve salientar-se que a córnea é a principal responsável pelo poder refractivo total do olho e a principal fonte de aberrações, particularmente na idade pediátrica^{13,14}. A reduzida dimensão da amostra de crianças com Síndrome de Down também pode ser apontado como um factor limitante deste estudo.

A análise estatística dos dados revelou que o coma horizontal de 3ª ordem é maior no grupo com trissomia 21 e essa diferença foi estatisticamente significativa. O coma vertical de 3ª ordem e a aberração esférica de 4ª ordem foram mais elevadas no grupo controlo, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. O astigmatismo secundário e o coma vertical de 5ª ordem também foram mais elevados no grupo com trissomia 21, com diferenças estatisticamente significativas.

Estudos recentes documentaram uma maior incidência de aberrações de alta ordem, particularmente coma de 3ª ordem e aberrações de 5ª ordem, nas crianças amblíopes em comparação com crianças saudáveis da mesma idade. Tal descoberta apoia a hipótese de que as aberrações de alta ordem poderão ser responsáveis por determinados casos de ambliopia anteriormente considerados idiopáticos e por casos de ambliopia refractária ao tratamento convencional^{5,6,7,15}.

Os resultados deste estudo demonstram o padrão aberrométrico corneano da população pediátrica com trissomia 21, o qual, à data ainda não se encontra reportado. Tal padrão difere significativamente daquele das crianças com desenvolvimento normal. Estes dados, à luz das evidências recentes, poderão constituir uma explicação adicional para a maior incidência de ambliopia nesta população. Os autores

propõem-se, em estudos futuros, avaliar a relação entre a aberrometria corneana e a ambliopia na população pediátrica com Síndrome de Down.

Agradecimentos

Ao Serviço de Oftalmologia do Hospital CUF Descobertas pela colaboração na realização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Caputo AR, Wagner RS, Reynolds DR, et al. Down syndrome: clinical review of ocular features. *Clin Pediatr*. 1989;28:355–8.
2. Catalano RA. Down syndrome. *Surv Ophthalmol* 1990;34: 385–98.
3. Jaeger EA. Ocular findings in Down syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1980;158:808–45.
4. Pueschel SM, Gieswein S. Ocular disorders in children with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*. 1993, 1 (3) 129-132.
5. Zhao PF, Zhou YH, Wang NL, Zhang J. Study of the wavefront aberrations in children with amblyopia. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Jun; 123(11):1431-5.
6. Plech AR, Pinero DP, Laria C, Aleson A, Alio JL. Corneal higher-order aberrations in amblyopia. *Eur J Ophthalmol*. 2010 Jan-Feb;20(1):12-20.
7. Agarwal A, Prakash G, Jacob S, Ashokkumar D, Agarwal A. Can uncompensated higher order aberration profile, or aberropia be responsible for subnormal best corrected vision and pseudo-amblyopia. *Med Hypotheses*. 2009 May;72(5):574-7. Epub 2009 Feb 12.
8. Aye LQ. Study of wavefront aberration in amblyopia Chinese. *Ophthalmology* 2007; 16: 197-200.
9. Liang J, Grimm W, Goelz S. Objective measurement of the wave aberrations of the human eye using a Hartmann-Shank wavefront sensor. *J Opt Soc Am* 1994; 11: 1949-1957.
10. Applegate RA, Sarver EJ, Khemsara V. Are all aberration equal? *J Refract Surg* 2002; 18: S556-S562.
11. Kwan WC, Yip SP, Yap MK. Monochromatic aberrations of the human eye and myopia. *Clin Exp Optom* 2009; 92: 304-312.
12. Wei RH, Lim L, Chan WK, Tan DT. Aberrations in eyes with myopia in a Chinese population. *J Refract Surg* 2006; 22: 695-702.
13. Alio JL, Pinero DP, Plaza AB. Corneal wavefront-guided enhancement for high levels of corneal coma aberration after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 222-31.
14. Vinciguerra P, Camesasca FI, Calossi A. Statistical analysis of physiological aberrations of cornea. *J Refract Surg* 2003; 19: S265-9.
15. Prakash G, Sharma N, Chowdhary V, Titiyal JS. Association between amblyopia and higher-order aberrations. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:901–904.

Apresentado sob a forma de Comunicação Oral no 54º Congresso Português de Oftalmologia - Dezembro de 2011

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

arnaldomiguelsantos@gmail.com

Motivo de Referenciação em Oftalmologia Pediátrica e sua Tradução Clínica num Centro Terciário

Teresa Varandas¹, Filipe Braz¹, Filipe Fraga¹, Maria de Lourdes Vieira², Gabriela Varandas², Raquel Seldon², Ana Escada², Maria Jorge Raposo²

Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

¹Interno de Oftalmologia do Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

²Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia do Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

RESUMO

Objectivos: Caracterização da referenciação das crianças à Oftalmologia Pediátrica num centro terciário e identificação dos motivos de consulta com correlação mais precisa com um diagnóstico.

Desenho: Série de casos

Métodos: Consulta de processos clínicos das consultas de primeira vez do departamento de Oftalmologia Pediátrica, realizadas entre Janeiro de 2011 e Junho de 2011. Registo dos dados demográficos, fonte de referenciação, motivo principal da consulta, dados do exame objectivo, presença de ambliopia e diagnóstico principal em formulário criado para o estudo. Foi realizada análise estatística com teste χ^2 .

Resultados: Obteve-se uma amostra de 150 crianças (idade média de $6,0 \pm 3,0$ anos, 51% sexo feminino).

O principal grupo de referenciação foi o dos familiares (38,4%), seguido do grupo do médico assistente (31,1%) e do rastreio (27,8%).

Os motivos de referenciação mais frequentes foram a diminuição da acuidade visual uni- ou bilateral (39,1%), consultas de rotina (14,6%), aproximar do televisor (TV) (13,2%) e desvios oculares (13,2%).

O grau de correlação total entre o motivo e o diagnóstico de patologia oftalmológica foi de 69% ($p = 0,03$), sendo a aproximação à TV/livros aquele que mostrou maior correlação (85%, $p = 0,001$).

Conclusão: Foi interessante verificar que o motivo de referenciação “Aproximar da TV” foi aquele com maior correlação com a obtenção de diagnóstico oftalmológico, sendo importante o aprofundamento da compreensão deste resultado com estudos de maior potência.

Embora exista uma correlação geral positiva entre os motivos de referenciação e os diagnósticos efectuados, ainda temos grande margem de melhoria, nomeadamente, no que diz respeito aos rastreios visuais.

Palavras chave:

Oftalmologia Pediátrica, rastreio, ambliopia, referenciação, centro terciário

ABSTRACT

Purpose: Characterization of the referral status of children to the Pediatric Ophthalmology Department of a tertiary center and identification of the reasons of referral with the most accurate correlation with the diagnosis.

Design: Case series

Methods: Consultation of the first visit's files of the Pediatric Ophthalmology Department, between January 2011 and June 2011. Demographic data, referral source, reason of consultation, best corrected visual acuity, ocular motility status, presence of amblyopia and main diagnosis, were collected. Statistical analysis was performed by means of the χ^2 test.

Results: We obtained a 150 children sample (mean age of $6,0 \pm 3,0$ years, 51% females).

The main referral group were the Familiars (38,4%), followed by the assistant physician (31,1%) and screening (27,8%).

The most frequent reasons of referral were diminished visual acuity (uni- or bilateral) – 39,1% - followed by routine consultations (14,6%), approximation to the TV (13,2%) and ocular misalignments (13,2%).

The overall correlation rate between reason of referral and primary diagnosis was 69% (p-0,03), being the approximation to the TV the one with highest correlation – 85% (p-0,001)

Conclusion: It was interesting to verify that the reason “Approximation of TV” was the one with highest correlation with the diagnosis – we think this result should be further studied in more powerful studies.

Although there is a good correlation between the reasons of referral to the Pediatric Ophthalmologist and the respective clinical diagnosis, there is still a lot to do to enhance the system of referral to Pediatric Ophthalmology, namely, implementing wider screening programs.

Key words:

Pediatric Ophthalmology, screening, amblyopia, referral, tertiary center.

INTRODUÇÃO

A população pediátrica possui características únicas, que tornam a detecção de patologia oftalmológica um desafio para a maioria dos médicos de cuidados primários, pediatras e até oftalmologistas gerais. A incapacidade das crianças em verbalizar as suas queixas e, muitas vezes, a escassez de sinais indicadores de doença torna fundamental a realização de rastreios visuais nas crianças em idades chave.

A ambliopia é uma das complicações mais temidas neste grupo etário. A sua detecção precoce é, de facto, uma premente questão de saúde pública. Efectivamente, se por um lado a ambliopia constitui uma das principais causas de cegueira unilateral nos países desenvolvidos¹, por outro, provoca o aumento do risco de perda visual no olho adelfo²⁻³.

A partir dos 7 anos, aproximadamente, os esforços de correcção da ambliopia são mais morosos e dispendiosos e por vezes infrutíferos⁴⁻⁵, já que é nessa altura que

se verifica o pleno desenvolvimento do sistema visual da criança⁶.

Em 2005 foi implementado o Programa Nacional para a Saúde da Visão⁷ da Direcção Geral de Saúde; este recomenda pelo menos duas avaliações oftalmológicas em idade pediátrica nos cuidados primários: uma dos 0-2 anos e outra dos 2-5 anos. Estes rastreios são importantes instrumentos de detecção de patologia oftalmológica em crianças. Em cada grupo etário são reconhecidas patologias mais frequentes, para as quais os rastreios deverão estar orientados.

Apesar de múltiplos esforços na implementação de rastreios visuais universais em Portugal, ainda subsistem dificuldades quanto à sua efectivação - a escassez de recursos, a relativa falta de formação dos profissionais de saúde e a indefinição quanto à metodologia de rastreio mais apropriada⁸⁻⁹ são algumas das razões que levam a este panorama.

Assim, nem todas as crianças referenciadas ao

Oftalmologista Pediátrico passam por um rastreio visual prévio. Neste contexto, vários são os motivos comportamentais que levam os adultos que privam com as crianças a indagar se estas possuem ou não problemas visuais e, conseqüentemente, a procurar ajuda especializada.

Desta forma, pretende-se com este estudo caracterizar a referência das crianças para Oftalmologia Pediátrica num centro terciário e perceber quais são os motivos com melhor correlação com o diagnóstico realizado pelo especialista.

MATERIAIS E MÉTODOS

A partir da base de dados do SONHO (Sistema Integrado de Informação Hospitalar) do Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, foi seleccionada uma amostra aleatória de processos clínicos referentes às primeiras consultas de Oftalmologia Pediátrica, realizadas no período de Janeiro a Junho de 2011.

A partir do processo clínico foram recolhidas as seguintes variáveis, para um formulário próprio: a) data de nascimento, género, antecedentes pessoais e antecedentes familiares, b) fonte de referência e motivo principal de referência, c) acuidade visual sem correcção (AVsc) do olho direito (OD) e do olho esquerdo (OE), equivalente esférico (EE) OD e OE, melhor acuidade visual corrigida (MAVC) OD e OE, realização de ciclopeia, presença de desvios oculares, alterações do segmento anterior e posterior, e d) diagnóstico primário, presença de ambliopia, correlação com motivo de referência.

Foram excluídos os processos de seguimento de patologias oftalmológicas detectadas noutros centros especializados, bem como os processos clínicos em que o diagnóstico final não era claro.

Quando não existia motivo explícito para a consulta, foi considerado que se tratava de uma consulta de “rotina”, designação que será utilizada no restante artigo.

Quanto à fonte de referência, inquirida sistematicamente pelo técnico ortoptista, considerou-se que esta era constituída pelo indivíduo que constatou a alteração a avaliar pelo especialista e não pelo que efectivamente referenciou. A Fonte de Referência “Médico” diz respeito ao médico assistente da criança, seja Médico de Medicina Geral e Familiar ou Pediatra; já o “Rastreio” diz respeito aos rastreios em escolas ou noutras instituições, em que existiu uma estrutura e um esquema preparados para a realização específica de rastreios visuais a crianças.

As AVs foram medidas de acordo com a faixa etária da criança, de acordo com as seguintes indicações gerais:

0-2 anos Teste de Olhar Preferencial; 2-5 anos Teste de Sheridan; ≥ 5 anos SIFIMAV. Posteriormente foi realizada equivalência das AVs para a escala decimal.

A refração foi realizada na maioria dos casos com autoreflectómetro (Topcon®), quase sempre após ciclopeia - 30 minutos após instilação de 2 gotas de ciclopentolato a 1,0% (espaçadas por 15 minutos). Quando não foi possível a realização de autoreflectómetro, foi realizada esquiocopia com retinoscópio de fenda.

A medição dos desvios oculares foi realizada com teste cover/uncover e utilização de régua de prismas para perto (33-40cm) e para longe (5m).

Os diagnósticos de hipermetropia e miopia foram realizados quando o erro refractivo foi $\geq +1D$ e $\leq -1D$, respectivamente. O astigmatismo foi considerado se o cilindro era $\geq +1D$ ou $\leq -1D$.

Foi considerado que existia ambliopia quando existia uma diferença na MAVC superior ou igual a duas linhas de Snellen (ou equivalente) entre os dois olhos.

Na avaliação da correlação foi tido em conta apenas o motivo da consulta, pelo que quando existiam alterações não correlacionáveis, foi considerado que não existia correlação. Nas consultas de rotina não foi realizada análise de correlação.

Os dados foram sujeitos a análise estatística no programa IBM SPSS® versão 17.0, utilizando os testes não paramétricos χ^2 .

RESULTADOS

Obeve-se uma amostra de 150 crianças. A idade média foi de 6 ± 3 anos (Mínima - 2 meses, Máxima - 12,7 anos), e 51% eram do sexo feminino.

Dos Antecedentes Familiares realçam-se os erros refractivos como os mais frequentes (30,0%), destacando-se de entre estes a miopia, com 22,7% do total. Em 55% das crianças não existiam antecedentes familiares de relevo.

A tabela 1 mostra os principais dados demográficos da amostra em estudo.

No gráfico 1 estão representadas as proporções das fontes de referência. Os familiares foram a fonte que mais referenciou crianças à consulta (38,4%), sendo os professores aqueles que menos referenciaram (2,0%).

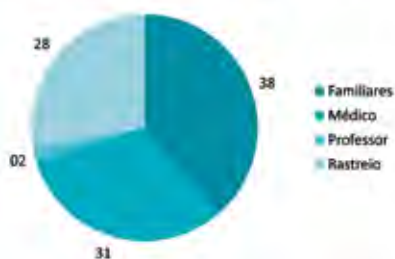
Os familiares referenciaram as crianças mais cedo (idade média 4,9 anos) do que os restantes grupos (médico - 5,1 anos; rastreio - 8,2 anos). 65,5% das crianças referenciadas pelos familiares tinham menos de 6 anos.

O motivo de referência mais frequente foi a baixa de acuidade visual de ambos os olhos (BAV OU) - 28,8%,

Tabela 1 | Dados demográficos.

Género (n/%)	
M	74 / 49,0
F	76 / 51,0
Idade (anos)	
Média±DP	6,0 ± 2,98
Mínima	0,2
Máxima	12,7
Antecedentes Pessoais (n/%)	
Ausentes	119 / 79,3
Alergias/Asma	11 / 7,3
Problemas do Desenvolvimento	6 / 4,0
Prematuridade	5 / 3,3
Desvios Oculares	3 / 2,0
Outros	6 / 4,0
Antecedentes Familiares (n/%)	
Ausentes	83 / 55,3
Miopia	34 / 22,7
Hipermetropia	3 / 2,0
Astigmatismo	8 / 5,3
Desvios Oculares	12 / 8,0
Outros	10 / 6,7

Gráf. 1 | Fontes de referência em Oftalmologia Pediátrica no IOGP.



Gráf. 1 | Fontes de referência em Oftalmologia Pediátrica no IOGP.

seguido pelas consultas de rotina – 15,1% e de aproximação de televisão/livros e desvios oculares, ambos com 13,7%. O Gráfico 2 ilustra estes resultados.

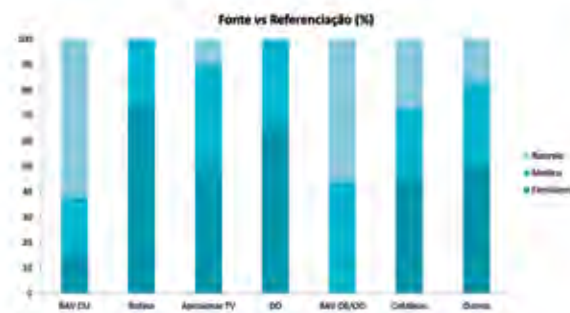
As consultas de rotina foram o principal motivo de referência no grupo dos familiares (16/58); os médicos assistentes referenciaram na sua maioria por BAV OU e aproximação de TV (9/46 e 8/46, respectivamente); nos rastreios, a BAV OU foi o motivo principal (25/42). Apenas os grupos do médico assistente e do rastreio referenciaram as crianças por BAV unilateral.

Motivo de referência (%)



Gráf. 2 | Frequência dos motivos de referência

Fonte vs Referência (%)



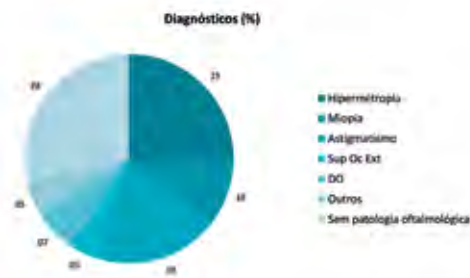
Gráf. 3 | Relação percentual entre fontes de referência e motivos de consulta

Quanto aos diagnósticos primários, estes encontram-se representados no gráfico 4.

Os erros refractivos constituíram o principal grupo de diagnóstico (54,3%), com a hipermetropia a predominar (25,2%). 28,5% das crianças não apresentavam qualquer patologia oftalmológica.

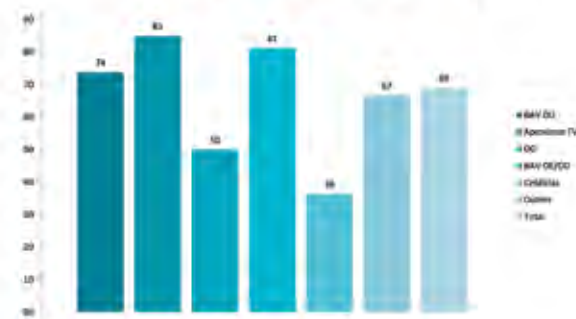
O gráfico 5 mostra a proporção de correlação positiva em relação à fonte de referência; o rastreio foi quem mostrou maior proporção de diagnósticos correlacionáveis com o motivo de consulta (71,4%), enquanto que os

Diagnósticos (%)



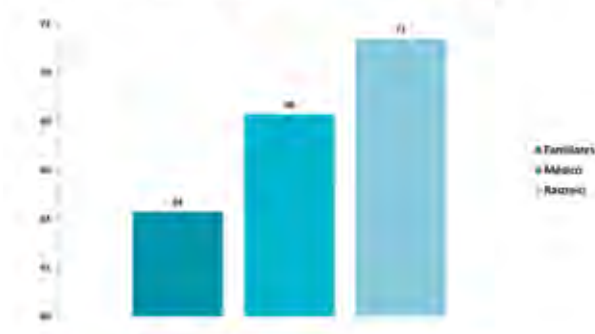
Gráf. 4 | Diagnósticos primários.

Motivos vs Correlação (%)



Gráf. 6 | Correlação positiva com diagnóstico oftalmológico, consoante motivo de referência.

Fonte vs Correlação (%)



Gráf. 5 | Correlação positiva com diagnóstico oftalmológico, consoante fonte de referência.

familiares foram os que demonstraram menor correlação (64,3%). Estes resultados foram estatisticamente significativos ($p < 0,001$).

No total, 69% das crianças referenciadas à consulta de Oftalmologia Pediátrica apresentavam um motivo de consulta correlacionável com o diagnóstico final ($p = 0,03$).

Analisando os vários motivos de consulta individualmente e a sua correlação com o diagnóstico (Gráfico 6), o “Aproximar de TV” foi o motivo que mostrou maior correlação positiva (85%, $p = 0,003$), seguido pela baixa de visão unilateral (81,3%, $p = 0,049$) e bilateral (73,8%, $p = 0,003$). Por outro lado, as cefaleias e os desvios oculares foram os que menor correlação diagnóstica apresentaram (36,4% e 50%, respectivamente), embora os resultados não tenham sido estatisticamente significativos.

Verificou-se ambliopia em 28 casos (18,5%), a maioria das quais (82,1%) anisométrica. A idade média nestes casos foi de $6,4 \pm 2,3$ anos. Os diagnósticos mais frequentes nestas crianças foram a aniso-hipermetropia por

diferença $\geq +1,5D$ (15/28) e o aniso-astigmatismo por diferença $\geq 1D$ (6/28).

DISCUSSÃO

A referência precisa de crianças ao Oftalmologista Pediátrico continua a ser um desafio. Embora existam *guidelines* específicas¹⁰ bem aceites e programas de rastreio visual a decorrer em Portugal⁷, a sua implementação é dificultada pelas particularidades deste grupo etário, por um lado, e pela escassez de recursos, por outro.

Apesar da indiscutível utilidade do rastreio como instrumento de detecção de problemas visuais nas crianças, este também não está isento de falhas. Stewart-Brown e Snowdon¹¹ realizaram uma revisão retrospectiva na qual concluíram que, mesmo nestes programas, podem existir défices na detecção de alterações visuais, nomeadamente de ambliopia. Por outro lado parece verificar-se uma tendência para a sobre-prescrição de óculos em crianças sem necessidade⁹. Assim, é importante estudar a referência de crianças ao Oftalmologista Pediátrico, de forma a implementar estratégias de rastreio adequadas e eficazes.

Em 1990 Wang e colegas¹² publicaram um estudo de caracterização da referência de crianças à consulta de Oftalmologia Pediátrica em Leicester. Incluíram 525 participantes e, tal como no nosso estudo, a principal fonte de referência foram os Familiares (42% e 38,4%, respectivamente); este dado não nos parece surpreendente, visto que deverão ser os familiares quem mais priva com as crianças e assim detectar mais precocemente qualquer alteração sugestiva de anomalia visual. No referido estudo o rastreio não foi incluído nas fontes de referência. No nosso trabalho o Rastreio foi, a seguir aos Professores, a

fonte de referenciação menos frequente (27,8%). Dado o papel central que o rastreio deve desempenhar na detecção precoce de anomalias visuais, pensamos que esta proporção deveria ser superior. Por outro lado, os familiares referenciaram as crianças mais cedo (idade média 4,9 anos) que os restantes grupos, à semelhança dos resultados do estudo de Wang e colegas (85% tinham menos de 5 anos). Quanto ao grupo de crianças referenciadas pelo Rastreio no nosso estudo, a sua idade média foi de 8,2 anos, uma média já bastante tardia, em nosso entender, para a detecção precoce de alterações visuais.

No que diz respeito aos Motivos de Referenciação, no estudo de Wang o motivo principal tratou-se dos desvios oculares, seguido da baixa de acuidade visual (AV) – 57% e 19%, respectivamente. No nosso trabalho, a baixa da acuidade visual bilateral foi o principal motivo, enquanto que os desvios oculares constituíram apenas 13,7% do total. Embora não tenhamos uma explicação óbvia para este facto, poderá significar que a população portuguesa não está tão sensibilizada para a necessidade de referenciação dos casos de estrabismo ao Oftalmologista Pediátrico. Embora não existam dados de Portugal, foi realizado um estudo nos Estados Unidos da América (EUA) por Parvataneni e colegas¹³ em que foi avaliado o tempo de referenciação de pediatras e médicos de Medicina Geral e Familiar (MGF) de várias condições ambliogénicas ao Oftalmologista. Nesta população, mais de 55% dos pediatras referenciou os desvios oculares (eso- ou exotropia) em menos de 2 meses, sendo a proporção de médicos de MGF que referenciou neste tempo um pouco menor.

De grande importância nos nossos resultados, foi o facto de que, para a diminuição unilateral de AV, o Rastreio (52,9%) e o Médico Assistente (48,1%) foram as únicas fontes de referenciação, não tendo o grupo dos Familiares referenciado por este motivo. Este facto salienta a importância da realização dos rastreios e da educação dos médicos assistentes, dado o grande potencial ambliogénico deste motivo de referenciação.

Por fim, salientamos que o motivo Rotina foi o segundo em frequência, tendo sido sobretudo os Familiares a respectiva fonte (72%). Para uma consulta que se deseja especializada e reservada à resolução de casos específicos, parece-nos uma percentagem excessiva.

Como seria de esperar, os principais diagnósticos foram os erros refractivos – a hipermetropia foi o principal (46,6%), seguido pelo astigmatismo (35,4%) e pela miopia (18,2%). Nos dois primeiros a idade média foi de 5,9 anos mas na miopia foi de 9,3 anos – esta diferença concorda com artigos publicados que documentam uma maior prevalência de miopia em crianças mais velhas¹⁴, mas contradiz

os recentes estudos de *Baltimore*¹⁵ e *Multi Ethnic Pediatric Eye Disease Study*¹⁶, que não encontraram um aumento de prevalência de miopia com a idade.

Em termos gerais, a taxa de correlação do motivo de referenciação com o diagnóstico final foi semelhante à encontrada no estudo de Wang (66%). Isto significa, ainda assim, que cerca de um terço das crianças referenciadas ao Oftalmologista Pediátrico, poderiam não tê-lo sido ou, pelo menos, não são referenciadas pelo motivo correcto.

O Rastreio foi a fonte de referenciação com maior acuidade, enquanto os Familiares foram a fonte com menor taxa de diagnósticos concordantes com o motivo de referenciação, tendo sido estes resultados estatisticamente significativos ($p < 0,001$). Embora passem mais tempo com a criança e possam detectar alterações subtis que passam despercebidas em exames oftalmológicos básicos, os Familiares também têm uma atitude menos objectiva e mais emocional, pelo que terão tendência a referenciar com maior facilidade e menor discernimento; por outro lado, no Rastreio e nas consultas do Médico Assistente está estabelecida uma rotina de avaliação visual adequada à faixa etária em questão, pelo que a referenciação será o mais objectiva possível. Mesmo assim, em cerca de 29% dos casos rastreados e enviados à consulta de Oftalmologia Pediátrica não existia qualquer anomalia subjacente.

Quando analisamos cada motivo de referenciação individualmente, salienta-se o facto de o motivo de aproximação à TV ter sido aquele com maior correlação positiva, com 13 em 17 crianças a apresentar erros refractivos suficientemente grandes para a existência de uma diminuição da acuidade visual; numa era em que as crianças passam muito do seu tempo em frente aos ecrãs, este tipo de comportamento pode indicar que a criança que se aproxima da TV deve, pelo menos, realizar um rastreio oftalmológico básico, para a detecção de erros refractivos ou outras anomalias visuais.

As diminuições bilateral ou unilateral de AV também foram motivos com boa correlação diagnóstica, o que não surpreende, já que geralmente estas têm por base um exame objectivo realizado no Rastreio ou no Médico Assistente.

As cefaleias foram o motivo com menor correlação com o diagnóstico, embora o resultado não tenha sido estatisticamente significativo. Embora as cefaleias possam estar correlacionadas com a presença de erros refractivos¹⁷⁻¹⁸, vários estudos mostraram a inconsistência desta relação,

No nosso estudo a idade média das crianças com ambliopia foi de 6,4 anos, uma altura já bastante tardia para o início da recuperação visual.

Como limitações ao nosso trabalho, temos a apontar

o facto de este se tratar de um estudo retrospectivo, cuja amostra não foi muito expressiva. Temos também a apontar que em alguns casos não existiu um tempo de seguimento suficiente, pelo que, nesses casos, os diagnósticos iniciais poderão sofrer alterações no decurso do seguimento. No entanto, julgamos que o número de tais casos não é significativo para os resultados do estudo.

CONCLUSÃO

Apesar de existirem recomendações publicadas pela Direcção Geral de Saúde⁴ para a realização sistemática de rastreios visuais nos cuidados primários de saúde em idades chave, a realidade é que ainda muito há a fazer para melhorar este panorama.

Quer pela falta de informação quanto aos momentos a realizar as avaliações, quer pela dificuldade de execução dos rastreios nas crianças naturalmente pouco colaborantes, parece existir ainda um desfasamento em relação ao que é recomendado.

Há que investigar o motivo “Aproximar de TV” como sinal de alteração da função visual.

BIBLIOGRAFIA

1. Report on the National Eye Institute's Visual Acuity Impairment Survey Pilot Study. Bethesda, MD: Office of Biometry and Epidemiology, NEI, NIH, PHS, DHHS, 1984
2. Rahi JS, Logan S, Timms C, et al. Risk, causes, and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study. *Lancet* 2002;360:597-602.
3. Tommila V, Tarkkanen A, Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1981;65:575-7
4. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A prospective, pilot study of treatment of amblyopia in children 10 to <18 years old. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):581-3
5. 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
6. Wright, K, et al. Handbook of pediatric strabismus and amblyopia, Springer Science, 2º edition, 2003
7. <http://www.dgsaude.min-saude.pt/visao/index.html>
8. Calonge N. U.S Preventive Services Task Force. Screening for visual impairment in children younger than age 5 years: recommendation statement. *Ann Fam Med* 2004;2:263-266.
9. Donahue SP, How often are Spectacles Prescribed to “Normal” Pre-School Children? *J AAPOS* 2004;8:224-229
10. Friedman LS, Kaufman LM. Guidelines for pediatrician referrals to the ophthalmologist. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:41- 53
11. Stewart-Brown SL, Snowdon SK. Evidence-based dilemmas in pre-school vision screening. *Arch Dis Child* 1998;78:406-7
12. Young et al. A survey of the initial referral of children to an ophthalmology department. *Br J Ophtal* 1990;74: 650-653
13. Parvataneni M et al. Referral Patterns for Common Amblyogenic Conditions. *J AAPOS*. 2005;9(1):22-5
14. Zhang M, Li L, Chen L, et al. Population density and refractive error among Chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4969 -76.
15. Giordano L, Friedman DS, et al. Prevalence of refractive error among preschool children in an urban population: the Baltimore Pediatric Eye Disease Study. *Ophthalmol* 2009;116(4):739-46, 746.e1-4
16. Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study Group. Prevalence of myopia and hyperopia in 6- to 72-month-old african american and Hispanic children: the multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmol* 2010;117(1):140-147.e3
17. Akinci A, et al. The correlation between headache and refractive errors. *J AAPOS*. 2008;12(3):290-3.
18. Hendricks TJ, et al . Relationship between habitual refractive errors and headache complaints in schoolchildren. *Optom Vis Sci*. 2007;84(2):137-43

Trabalho apresentado no 54º Congresso da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

varandasteresa@gmail.com

Alterações Refractivas e Topográficas Após Cirurgia de Esotropia

Rita Rosa¹, Arnaldo Santos¹, Ana Paixão², Vítor Maduro², Alcina Toscano³

¹Interno do Internato Complementar de Oftalmologia

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia

³Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia
Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO

Introdução: A influência da cirurgia dos músculos extra-oculares na topografia corneana não está ainda totalmente compreendida, estando descritas alterações refractivas e da curvatura da córnea após a cirurgia de estrabismo. O conhecimento dos erros refractivos induzidos no pós-operatório e sua correcção precoce é fundamental, sendo particularmente importante na criança, mais susceptível à ambliopia e à recorrência do desvio. O propósito deste estudo é avaliar possíveis alterações refractivas e de curvatura corneana em doentes com esotropia, submetidos ao enfraquecimento bilateral dos músculos rectos internos. Adicionalmente pretende-se comparar estes resultados com os obtidos num estudo prévio em que foram avaliados doentes submetidos a cirurgia monocular de retroinserção/ressecção¹.

Material e Métodos: Estudo prospectivo em que foram avaliadas 15 crianças (30 olhos operados) com esotropia submetidos a cirurgia, tendo-se realizado estudo da curvatura corneana por topografia e retinoscopia no pré e no pós-operatório, ao 1º e 6º mês. O astigmatismo pré-operatório foi confrontado com o astigmatismo pós-operatório por cálculo do valor polar, segundo a fórmula de Naeser.

Resultados: Verificou-se um aumento estatisticamente significativo do componente a 90 graus do astigmatismo entre as medidas do pré e do pós-operatório ao final do primeiro mês, tanto na avaliação topográfica corneana (de $0,6190 \pm 0,628$ para $1,095 \pm 1,086$ dioptrias, $P=0,029$), como na retinoscopia (de $0,686 \pm 0,676$ para $1,028 \pm 0,868$ dioptrias, $P=0,002$). Ao 6º mês pós-operatório, constatou-se novo aumento do componente a 90 graus do astigmatismo, que não foi estatisticamente significativo. No componente a 180 graus do astigmatismo não houve alterações significativas.

Conclusão: O enfraquecimento bilateral dos músculos rectos internos, tal como foi reportado no estudo prévio de cirurgia monocular de retroinserção/ressecção¹, tende a induzir alteração no astigmatismo a-favor-da-regra. A obtenção da melhor acuidade visual corrigida é fundamental para o sucesso e estabilidade do resultado cirúrgico, sendo por isso muito importante a detecção e correcção precoce destas alterações refractivas.

Palavras-chave

Esotropia, Astigmatismo, Cirurgia, Topografia corneana, Retinoscopia.

ABSTRACT

Topographic and refractive changes after esotropia surgery

Introduction: The influence of surgery on the extra ocular muscles in corneal topography is not yet fully understood. Refractive changes in the curvature of the cornea have been reported after strabismus surgery. The knowledge of refractive errors induced in the postoperative period and their early correction is essential. It is particularly important in children, who are more susceptible to amblyopia and deviation recurrence. The purpose of this study is to evaluate possible refractive and corneal curvature changes in patients with esotropia who underwent bilateral weakening of the medial rectus muscles. Additionally we intend to compare these results with those obtained in a previous study concerning patients undergoing monocular recession-resection surgery¹.

Methods: Prospective study of 15 children (30 eyes operated) with esotropia who underwent surgery and were submitted to corneal topography and retinoscopy in pre and post surgery at 1 and 6 months. The preoperative astigmatism was confronted with postoperative astigmatism by polar values, according to the Naeser formula.

Results: There was a statistically significant change in 90° astigmatism component between measurements of pre and post surgery at the end of first month, both in corneal topography (from $0,6190 \pm 0,628$ to $1,095 \pm 1,086$ diopters, $P=0,029$) and retinoscopy (from $0,686 \pm 0,676$ to $1,028 \pm 0,868$ diopters, $P=0,002$). At 6 months post surgery, there was a further increase of 90° astigmatism component, which was not statistically significant. The 180° astigmatism component was not significantly affected.

Conclusion: The bilateral weakening of the medial rectus muscles, as reported in a previous study of monocular recession-resection surgery¹, tends to induce a change in with-the-rule astigmatism. Obtaining the best corrected visual acuity is fundamental to the success and stability of the surgical results. Early detection of these refractive changes is therefore of the uttermost importance.

Key words

Esotropia, Astigmatism, Surgery, Corneal topography, Retinoscopy.

INTRODUÇÃO

A influência da cirurgia dos músculos extra-oculares na topografia corneana não está ainda totalmente compreendida, estando descritas alterações refractivas e da curvatura da córnea após a cirurgia de estrabismo¹⁻¹¹.

Existem alguns estudos que avaliam as alterações refractivas e topográficas após cirurgia de estrabismo, mas os resultados são contraditórios. Na sua maioria as alterações refractivas referidas são transitórias^{2,3} e estatisticamente não significativas^{2,4}. No entanto, alterações estatisticamente significativas^{5,6} e a longo prazo⁷ estão também descritas. Foi sugerido que o efeito da tensão dos músculos extra-oculares

transmitidos através da esclera para a córnea possa estar na base dessas alterações^{2,3,7,10,13}.

O conhecimento dos erros refractivos induzidos no pós-operatório e sua correcção precoce é fundamental, sendo particularmente importante na criança, mais susceptível à ambliopia e à recorrência do desvio.

O propósito deste estudo foi avaliar possíveis alterações refractivas e da curvatura corneana em doentes com esotropia, submetidos ao enfraquecimento bilateral dos músculos rectos internos. Adicionalmente pretendeu-se comparar estes resultados com os obtidos num estudo prévio em que foram avaliados doentes submetidos a cirurgia monocular de retroinserção/ressecção¹.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo em que foram avaliadas 15 crianças com esotropia (30 olhos operados) da consulta de oftalmologia pediátrica e estrabismo do Centro Hospitalar de Lisboa Central – Hospital de São José, no período compreendido entre Janeiro de 2007 e Agosto de 2010.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: presença de doença neurológica, lesão orgânica ocular, cirurgia ocular prévia, nistagmus, incomitâncias verticais, estrabismos paréticos e síndromes restritivos, ausência de fixação e falta de colaboração para o exame topográfico.

Todos os doentes incluídos neste estudo foram submetidos a avaliação oftalmológica, que incluiu melhor acuidade visual corrigida, exame da motilidade ocular extrínseca e intrínseca, cover teste prismático com determinação dos ângulos de desvio, refração por retinoscopia sob cicloplegia (realizada após três instilações de ciclopentolato 1% e com 45 minutos de acção farmacológica), biomicroscopia e fundoscopia, topografia corneana computadorizada, utilizando-se o Pentacam™.

Cada doente seleccionado foi submetido a avaliação oftalmológica no pré-operatório e no pós-operatório ao 1º e 6º mês.

Todos os doentes foram submetidos ao enfraquecimento bilateral dos músculos rectos internos.

O astigmatismo pré-operatório foi confrontado com o astigmatismo pós-operatório por cálculo do valor polar, segundo a fórmula de Naeser¹⁴, para permitir a sua utilização matemática e estatística. Cada astigmatismo, tendo o seu poder máximo M no meridiano α pode ser dividido em dois componentes dióptricos: o componente a-favor-da-regra projectado no meridiano a 90° (D90) e o componente contra-a-regra projectado no meridiano a 180° (D180). O primeiro é representado pela expressão $M \times \sin^2\alpha$ e o segundo por $M \times \cos^2\alpha$. O valor polar é definido como a diferença entre as duas magnitudes: $M \times (\sin^2\alpha - \cos^2\alpha)$.

Para o estudo estatístico foi utilizado o teste de Friedman e o teste de Wilcoxon, considerando-se estatisticamente significativo $p < 0,05^*$.

RESULTADOS

Este estudo envolveu 15 doentes com idade média de 5,6 anos (desvio padrão 1,72), sendo 7 crianças do sexo masculino e 8 crianças do sexo feminino.

Todos os doentes foram submetidos ao enfraquecimento bilateral dos músculos rectos internos, tendo sido realizado um recuo médio de 4,23mm (desvio padrão 0,56).

A tabela 1 representa a alteração do astigmatismo projectado no meridiano a 90° (D90) avaliado pela topografia e pela retinoscopia nos 3 períodos, a comparação entre as medidas do pré-operatório com o pós-operatório imediato (1º mês) e a comparação entre as medidas do pré-operatório com o pós-operatório tardio (6º mês).

Obteve-se um aumento estatisticamente significativo do componente a 90° do astigmatismo entre as medidas do pré-operatório e do pós-operatório, tanto imediato, como ao fim de 6 meses, na avaliação por retinoscopia ($p=0,042$). No estudo topográfico verificou-se igualmente um aumento do astigmatismo, não sendo no entanto esta diferença estatisticamente significativa entre as três avaliações do D90 ($p=0,099$).

Verificou-se um aumento estatisticamente significativo do componente a 90 graus do astigmatismo entre as medidas do pré e do pós-operatório ao final do primeiro mês, tanto na avaliação topográfica corneana (de $0,6190 \pm 0,628$ para $1,095 \pm 1,086$ dioptrias, $P=0,029$), como na retinoscopia (de $0,686 \pm 0,676$ para $1,028 \pm 0,868$ dioptrias, $P=0,002$). Ao 6º mês pós-operatório, constatou-se um aumento do componente a 90 graus do astigmatismo relativamente ao pré-operatório, tanto na topografia como na retinoscopia, no entanto sem significado estatístico.

A tabela 2 mostra de forma semelhante os dados do componente a 180° do astigmatismo avaliado pela topografia e pela retinoscopia nos 3 períodos, a comparação entre as medidas do pré-operatório com o pós-operatório imediato (1º mês) e a comparação entre as medidas do pré-operatório com o pós-operatório tardio (6º mês).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as 3 avaliações do D180 na topografia ($p=0,603$) e na retinoscopia ($p=0,873$). Em relação à comparação entre as medidas do pré-operatório com o pós-operatório, em ambos os casos não houve alterações com significado estatístico.

Uma vez que apenas houve diferenças significativas no meridiano D90, o gráfico 1 mostra a distribuição do grau de astigmatismo induzido pela cirurgia, calculando-se a diferença entre o pós-operatório imediato (1º mês) e o pré-operatório e entre o pós-operatório tardio (6º mês) e o pré-operatório, em função do método de análise (Topografia versus Retinoscopia). Na amostra de 30 olhos, 30% e 27% dos casos estudados por topografia apresentam astigmatismos superiores a 0,5 dioptrias ao fim do 1º mês pós-operatório e ao final dos 6 meses, respectivamente. De forma semelhante, 43% e 37% dos casos estudados por retinoscopia apresentam astigmatismos superiores a 0,5 dioptrias ao fim do pós-operatório imediato e tardio, respectivamente.

Tabela 1 | Média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e análise estatística do componente a 90° do astigmatismo (D90). Comparação entre as medidas do componente D90 pré-operatório e pós-operatório ao 1º mês e entre as medidas do componente D90 pré-operatório e pós-operatório ao 6º mês.

D90	Pré-operatório	Pós-operatório 1º mês	Pós-operatório 6º mês	Comparação Pré-1ºmês-6ºmês	Comparação Pré-1ºmês	Comparação Pré-6ºmês
	Média ± DP Mín./Máx.	Média ± DP Mín./Máx.	Média ± DP Mín./Máx.			
D90 Topografia N=30	0,619 ± 0,628 0,01 / 2,36	1,095 ± 1,086 0,07 / 4,18	0,812 ± 0,824 0 / 3	X ² = 4,63 p = 0,099	Z = 2,186 p = 0,029*	Z = 1,589 p = 0,112
D90 Retinoscopia N=30	0,686 ± 0,676 0 / 2,80	1,028 ± 0,868 0,02 / 3,40	0,939 ± 0,891 0 / 2,96	X ² = 6,32 p = 0,042*	Z = 3,162 p = 0,002*	Z = 1,814 p = 0,070

Tabela 2 | Média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e análise estatística do componente a 180° do astigmatismo (D180). Comparação entre as medidas do componente D180 pré-operatório e pós-operatório ao 1º mês e entre as medidas do componente D180 pré-operatório e pós-operatório ao 6º mês.

D90	Pré-operatório	Pós-operatório 1º mês	Pós-operatório 6º mês	Comparação Pré-1ºmês-6ºmês	Comparação Pré-1ºmês	Comparação Pré-6ºmês
	Média ± DP Mín./Máx.	Média ± DP Mín./Máx.	Média ± DP Mín./Máx.			
D180 Topografia N=30	0,864 ± 0,846 0 / 3,21	0,838 ± 0,699 0,01 / 2,41	1,178 ± 1,154 0 / 3,65	X ² = 1,01 p = 0,603	Z = 0,148 p = 0,882	Z = 1,419 p = 0,156
D180 Retinoscopia N=30	0,556 ± 0,589 0 / 2,23	0,637 ± 0,583 0,01 / 2,23	0,694 ± 0,734 0 / 2,42	X ² = 0,27 p = 0,873	Z = 0,872 p = 0,383	Z = 1,194 p = 0,232

DISCUSSÃO

Alterações refractivas já foram descritas após cirurgia de estrabismo¹⁻¹¹. Essas alterações refractivas são presumivelmente causadas por alterações da superfície corneana por modificação da tensão muscular, o que significa que a alteração da inserção muscular e/ou ressecção muscular terá um efeito global sobre toda a curvatura da córnea.

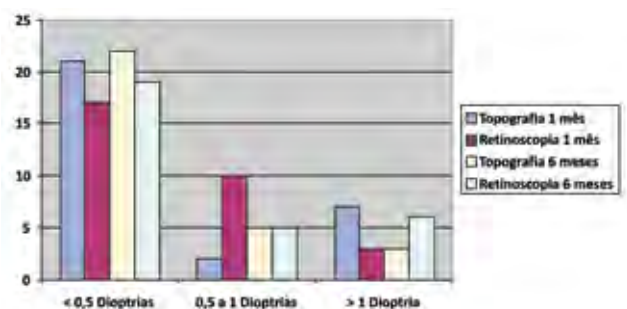
Hainsworth, em 1999, num estudo com 63 olhos de 43 doentes que foram submetidos a cirurgia de músculos extra-oculares para correcção de estrabismo, concluíram que a tensão de um músculo não produz alteração no quadrante adjacente, mas sim induz uma modificação global da superfície da córnea¹⁰.

Apesar de diferenças qualitativas na topografia corneana e na retinoscopia nem sempre serem evidentes após a cirurgia dos músculos extra-oculares, a comparação estatística de medições quantitativas pode ajudar a explicar as alterações refractivas pós-operatórias que ocorrem na cirurgia de estrabismo.

O achado mais importante neste estudo foi a alteração estatisticamente significativa no astigmatismo

a-favor-da-regra (componente a 90°) entre o pré-operatório e o pós-operatório imediato (ao final do 1º mês). As alterações detectadas em D90 nos nossos doentes parecem ser máximas ao final do 1º mês, verificando-se que aos 6 meses este valor, embora aumentado em relação ao pré-operatório, é mais baixo que o observado no pós-operatório imediato.

Estes achados já foram descritos previamente após a



Gráf. 1 | Grau de astigmatismo induzido pela cirurgia no meridiano 90 (astigmatismo pós-operatório – astigmatismo pré-operatório), distribuído em função do método de análise (Topografia versus Retinoscopia).

cirurgia de recessão de um músculo recto horizontal^{6,9,13} e após a cirurgia de retroinserção/ressecção^{1,2,5-7}.

Vadas, em 2001 num estudo com 21 doentes (42 olhos) com esotropia submetidos a retroinserção/ressecção monocular obteve um aumento estatisticamente significativo e clinicamente relevante do astigmatismo a-favor-da-regra⁸. Também Bagheri, em 2003 num estudo com 13 doentes (26 olhos) com nistagmus submetidos à recessão de ambos os músculos rectos horizontais, constatou um aumento estatisticamente significativo do astigmatismo a-favor-da-regra¹². Rajavi, em 2008, num estudo com 49 olhos que incluiu doentes com exotropia submetidos à recessão de músculos rectos externos e doentes com esotropia submetidos a recessão de músculos rectos internos, demonstrou que para além de um shift miópico significativo ao fim de um mês, a recessão dos rectos internos induziu uma alteração no poder do astigmatismo. Adicionalmente concluiu que, apesar de estatisticamente significativo, a magnitude das alterações refractivas e topográficas pós-operatórias (<0,3 dioptrias) não foram clinicamente relevantes⁹.

Tem-se questionado se a quantidade de recessão ou ressecção que é realizada poderá ter efeito na magnitude de alteração da curvatura corneana após a cirurgia de estrabismo. Snir *et al*, em 1989 num estudo que envolveu 23 crianças operadas a esotropia congénita, não demonstraram correlação entre a quantidade de recessão e a quantidade de astigmatismo induzido⁴. Por outro lado, Denis *et al*, em 1995 num estudo com 115 olhos de 59 crianças com esotropia encontrou uma relação inversamente proporcional entre a quantidade de recessão e a quantidade de astigmatismo induzido⁵. Também Chun, em 2010 num estudo com 62 doentes com exotropia que foram submetidos a recessão unilateral ou bilateral dos músculos rectos externos, constatou que recessões maiores produzem maior astigmatismo a-favor-da-regra durante a primeira semana após a cirurgia, não havendo diferenças significativas entre os dois tipos de cirurgia¹¹. O número limitado de doentes na nossa amostra não nos permitiu fazer uma comparação entre “pequena” recessão e “grande” recessão, e não esperávamos encontrar, e não encontramos, qualquer correlação entre a magnitude do recuo dos músculos rectos internos e o astigmatismo induzido.

A idade dos doentes neste estudo foi variável, sendo a idade mínima 3 anos e 4 meses e a idade máxima 10 anos, sendo que diferenças de rigidez corneana e escleral relacionadas com a idade possam alterar a magnitude de modificação da curvatura da córnea após a cirurgia de estrabismo¹⁰.

O facto de a amostra ser constituída exclusivamente por crianças (idade média 5,6 anos) condicionou a recolha de informações, nomeadamente a realização de topografia,

contudo tornou a amostra mais representativa da população habitualmente submetida a este tipo de cirurgia.

A utilização de métodos matemáticos recentes e utilizados no cálculo do astigmatismo da cirurgia refractiva possibilitou-nos realizar uma análise estatística mais rigorosa.

O conhecimento do astigmatismo resultante e a alteração da acuidade visual que daí possa resultar, poderão ser factores importantes a influenciar a escolha do procedimento cirúrgico.

Um dos nossos objectivos era comparar os resultados deste estudo com os obtidos num estudo prévio em que foram avaliados doentes submetidos a cirurgia monocular de retroinserção/ressecção¹. Maduro e colaboradores verificaram que no pós-operatório (1º e 6º mês) houve um aumento do componente a 90º do astigmatismo, tanto na avaliação topográfica, como na retinoscopia, e que esse aumento foi mais acentuado ao 1º mês. No componente a 180º do astigmatismo não houve alterações significativas. Estes resultados são semelhantes aos obtidos no nosso estudo. Podemos sugerir, analisando estes dois estudos, que não há diferenças significativas em termos refractivos entre a escolha de cirurgia monocular retroinserção/ressecção e a cirurgia de enfraquecimento bilateral dos músculos rectos internos em doentes com esotropia. Contudo, tratando-se apenas de um estudo comparativo, de amostras relativamente pequenas, de resultados com apenas 6 meses de evolução, será importante a realização de outros estudos semelhantes com maior tempo de follow-up e de maiores dimensões.

CONCLUSÃO

O enfraquecimento bilateral dos músculos rectos internos, tal como foi reportado no estudo prévio de cirurgia monocular de retroinserção/ressecção¹, tende a induzir alteração no astigmatismo a-favor-da-regra. A sua detecção precoce e a obtenção da melhor acuidade visual corrigida é fundamental para o sucesso e estabilidade do resultado cirúrgico, sendo por isso muito importante a detecção e correcção precoce destas alterações refractivas.

BIBLIOGRAFIA

1. Santos Maduro V., Paixão A., Alves N., Toscano A. Alterações refractivas após cirurgia da esotropia. *Oftalmologia*. 2007; 31: 59-65.
2. Thompson WE, Reinecke RD. The changes in refractive status following routine strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1980; 17(6):372-4.

3. Marshall D. Changes in refraction following operation for strabismus. *Arch Ophthalmol* 1936; 15:1020-3.
4. Snir M, Nissenkorn I, Buckman G, Cohen S, Ben-Sira I. Postoperative refractive changes in children with congenital esotropia: a preliminary study. *Ophthalmic Surg*. 1989; 20(1):57-62.
5. Denis D, Bardot J, Volot F, Saracco JB, Maumenee IH. Effects of strabismus surgery on refraction in children. *Ophthalmologica*. 1995; 209(3):136-40.
6. Nardi M, Rizzo S, Pellegrini G. Effects of strabismus surgery on corneal topography. *J. Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997; 34:244-46.
7. Preslan MW, Cioffi G, Min YI. Refractive error changes following strabismus surgery. *J. Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1992; 29:300-4.
8. Vadas MFG, Monteiro MLR, Gomes JAP. Mudanças na refração após cirurgia de correção de esotropia. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2001; 64(4): 315-323.
9. Rajavi Z, Mohammad Rabei H, Ramezani A, Heidari A, Daneshvar F. Refractive effect of the horizontal rectus muscle recession. *Int Ophthalmol*. 2008; 28(2):83-8.
10. Hainsworth DP, Bierly JR, Schmeisser ET, Baker RS. Corneal topographic changes after extraocular muscle surgery. *J AAPOS*. 1999; 3(2):80-6.
11. Chun BY, Kim HK, Kwon JY. Comparison of magnitude induced by lateral rectus recession. *Optom Vis Sci*. 2010; 87(1):61-5.
12. Bagheri A, Farahi A, Guyton DL. Astigmatism induced by simultaneous recession of both horizontal rectus muscles. *J AAPOS*. 2003; 7(1):42-6.
13. Kwitko S, Sawusch MR, McDonnell PJ, Gritz DC, Moreira H, Evensen D. Effect of extraocular muscle surgery on corneal topography. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109(6):873-8.
14. Naeser K. Conversion of keratometer readings to polar values. *J Cataract Refract Surg*. 1990; 16(6):741-5.

Apresentado no 54º Congresso Português de Oftalmologia, em Dezembro de 2011.

Os dados apresentados são originais, não tendo sido submetidos para nenhuma outra revista ou publicação científica.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central

Alameda de Santo António dos Capuchos

1169-050 Lisboa

rita_rosa@hotmail.com

+351 965332857

Estudo Comparativo entre a Refracção com Autorrefractómetro e Esquiascopia em Crianças sob Cicloplegia com Ciclopentolato 1% - Resultados Preliminares

Rita Gama*, Tânia Yang Nom**, Daniela Cândido da Costa**, Joana Chambel dos Santos**, Rute Sousa da Costa**

*Assistente Hospitalar do Departamento de Oftalmologia do Hospital da Luz

**Técnica De Ortóptica do Departamento de Oftalmologia do Hospital da Luz

RESUMO

Objectivos: Determinar as diferenças no valor de esfera, cilindro e respectivo eixo entre a refração com esquiascopia e autorrefractómetro em crianças sob cicloplegia com ciclopentolato 1%.

Metodologia: Foram incluídas 312 crianças correspondendo a 624 olhos, 52,9% do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 2 e os 10 anos, e idade média de $4,8 \pm 1,6$ anos. As refrações sob cicloplegia com ciclopentolato 1% foram analisadas em primeiro lugar pela esquiascopia, seguidas de autorrefractometria. A esquiascopia foi realizada pelo mesmo observador, e a medição com autorrefractómetro Kowa KW-2000 foi realizada pelos ortoptistas. Na análise estatística foi utilizado o teste t, com significância de 0,001.

Resultados: A média do valor do equivalente esférico (M) encontrado com esquiascopia foi $+1,57D \pm 1,86D$ e com autorrefractometria $+2,27D \pm 2,03D$, a diferença foi considerada estatisticamente significativa ($p = 0,000$). A média do cilindro de Jackson a 0° (J_0) foi $+0,24D \pm 0,32D$ com esquiascopia e $+0,00D \pm 0,45D$ na autorrefractometria ($p = 0,736$). A média do cilindro de Jackson a 45° (J_{45}) foi $+0,31D \pm 0,43D$ com esquiascopia e $+0,01D \pm 0,44D$ na autorrefractometria ($p = 0,012$). A média da diferença de esfera e de M entre a esquiascopia e a autorrefractometria foi $-0,70D$.

Conclusões: Comparando a refração realizada pela esquiascopia em relação à realizada com autorrefractómetro em crianças sob cicloplegia com ciclopentolato a 1%, conclui-se que a esfera tem valor médio superior de $+0,70D$ na avaliação pelo autorefractómetro mas o cilindro e o seu respectivo eixo não apresentam diferenças significativas.

Palavras-chave

Refracção, crianças, cicloplegia, autorefractómetro.

ABSTRACT

Purposes: To determine differences on the sphere, cylinder and axis value between autorefractometer and retinoscopy in children under cycloplegia with cyclopentolate 1%.

Materials and Methods: Three hundred and twelve children were included, corresponding to 624 eyes, 52,9% male, aged between 2 and 10 years and with average age $4,8 \pm 1,6$ y.o.a.

Methods: Refraction under cycloplegia was first analyzed by retinoscopy by the same observer and secondly by ortoptists using autorefractometer Kowa KW-2000. Statistical analysis used t test, with significance of 0,001. Results: Average spherical equivalent (M) on retinoscopy was $+1,57D \pm 1,86D$ and with autorefractometer $+2,27D \pm 2,03D$, with a significant difference ($p=0,000$). Average of Jackson's cross-cylinders at 0° (J_0) was $+0,24D \pm 0,32D$ on retinoscopy and $+0,00D \pm 0,45D$ on the autorefractometer ($p = 0,736$). Average of Jackson's cross-cylinders at 45° (J_{45}) was $+0,31D \pm 0,43D$ on retinoscopy and $+0,01D \pm 0,44D$ on autorefractometer ($p=0,012$). Average difference on sphere between retinoscopy and autorefractometer was $-0,70D$.

Conclusion: Comparing refraction with retinoscope and autorefractometer on children under cycloplegia we conclude that the autorefractometer overestimates de sphere value by $+0,70D$ and no difference was found for the astigmatic component of the refraction equation.

Key-words

Refraction, children, cycloplegia, autorefractometer.

INTRODUÇÃO

É largamente conhecida a fiabilidade da autorrefractometria na refração em adultos.¹ Vários trabalhos têm sido realizados para determinar a sua reprodutibilidade e a sua correspondência com a refração subjectiva.^{1,2} Apesar da esquiastopia sob cicloplegia ser ainda o método refractivo por excelência na criança, é uma técnica com uma grande variabilidade entre observadores. Por isso, assiste-se à difusão dos métodos refractivos automáticos para refração em crianças. No entanto, sem cicloplegia, o seu interesse é diminuto visto o efeito da acomodação mascarar os valores reais da esfera.

O Retinomax[®] sob cicloplegia tem demonstrado ser um método eficaz na avaliação da refração em crianças e calcula-se que será igualmente eficaz na determinação das altas ametropias sem cicloplegia.³ E os outros autorrefractómetros? E sob cicloplegia? O resultado final tem correspondência com o da esquiastopia? Se não, há que contar com alguma “distância de trabalho”?

OBJECTIVOS

Determinar as diferenças no valor de esfera, cilindro e seu eixo entre a refração com esquiastopia e autorrefractómetro em crianças sob cicloplegia com ciclopentolato 1%.

Calcular o valor equivalente à “distância de trabalho” que pode ser atribuído à refração com autorrefractómetro de crianças sob cicloplegia com ciclopentolato 1%.

Consideramos que este trabalho só estará terminado quando forem reunidos um total de 1000 olhos, pelo que apresentamos os resultados preliminares.

MATERIAIS E MÉTODOS

Doentes:

Todas as crianças que recorreram à consulta de oftalmologia pediátrica no hospital da luz de janeiro de 2010 a julho 2011 e que necessitavam de cicloplegia para esclarecimento da sua situação clínica foram incluídas no estudo. Foram excluídas crianças com história de efeitos adversos ao ciclopentolato, com idade superior a 10 anos e que não colaborassem numa das técnicas.

Os doentes foram informados e assinaram consentimento informado segundo a declaração de Helsínquia.

Foram incluídos 624 olhos de 312 crianças, 52,9% do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 2 e os 10 anos, e idade média de $4,8 \pm 1,6$ anos.

Metodologia:

Para a cicloplegia instilou-se ciclopentolato 1% nos fundos de saco conjuntivais inferiores, 45 e 30 minutos antes das medições.⁴ As medições foram analisadas em ambos os olhos em primeiro lugar pela esquiastopia com retinoscópio, seguidas de autorrefractometria.

A esquiastopia foi realizada pelo mesmo observador, à distância de 66cm, tendo sido descontada a distância de

trabalho de +1,50D. A avaliação com autorrefractómetro foi efectuada por ortoptistas, que estimaram a melhor das 3 medidas como a definitiva para cada olho. O autorrefractómetro utilizado foi *Kowa KW-2000* e o primeiro observador só conheceu estes dados depois da realização da esquiascopia.

Análise estatística:

Aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon para avaliação da média da esfera, do cilindro e do seu respectivo eixo.

Aplicando o teorema de Fourier, a equação da refração Esfera (E), Cilindro (C) e eixo (α) foi convertida para um equivalente em que são contadas 3 variáveis:^{1,5,6}

- M ou equivalente esférico= $E + (C/2)$
- J_0 ou cilindro cruzado de Jackson a $0^\circ = (-C/2) * \cos(2\alpha)$
- J_{45} ou cilindro cruzado de Jackson a $45^\circ = (-C/2) * \sin(2\alpha)$

Na análise estatística foi utilizado o programa SPSS v.18 e o teste t , com significância de 0,001. A correspondência entre os dois métodos foi feita com concordância de 99% e foi estimado o intervalo de probabilidades assumindo a simetria da distribuição com a diferença média de ± 3 DP.

Na representação gráfica foram utilizados gráficos de dispersão, recomendadas por Bland e Altman 1995,⁷ onde estão representadas em ordenadas as relações entre a diferença de M, J_0 e J_{45} obtidas pela esquiascopia e pela autorrefractometria, e em abcissas a média destes valores resultante das duas técnicas de refração.^{1,6,7,8,9,10,11}

RESULTADOS

Os valores das esferas estavam compreendidos entre -5,50D e +7,50D na avaliação por esquiascopia, com média de +1,15D; e entre -5,50D e +9,00D na da autorrefractometria, com média de +1,83D. A diferença entre as médias

foi +0,69D sendo estatisticamente significativo ($p < 0,001$). Os cilindros avaliados variaram entre -2,00D e +6,00D, com média de +0,85D, na avaliação por esquiascopia e entre -2,50D e +5,00D, com média de +0,87D no autorrefractómetro, não apresentando diferença significativa. Também não existiu diferença significativa entre a média do eixo do cilindro ($92,38^\circ$) com a esquiascopia ($96,40^\circ$) e com o autorrefractómetro ($p = 0,002$).

Os valores encontrados para M na esquiascopia (Tabela 1) foram $+1,57D \pm 1,86D$ (compreendidos entre -6,50D e +7,50D) e na autorrefractometria $+2,27D \pm 2,03D$ (compreendidos entre -6,63 e +9,38). A média de J_0 foi $+0,24D \pm 0,32D$ (compreendidos entre -1,25D e +1,80D) na esquiascopia e $+0,00D \pm 0,45D$ (compreendidos entre -2,23D e +2,00D) na autorrefractometria. A média de J_{45} foi $+0,31D \pm 0,43D$ (compreendidos entre -2,23D e +2,00D) na esquiascopia e $0,01D \pm 0,44D$ (compreendidos entre -2,02D e +1,95D) na autorrefractometria. As diferenças encontradas para M, J_0 e J_{45} (Tabela 2) mostraram uma significância estatística para M, sendo o valor de autorrefractometria em média superior a +0,70D ao do encontrado com a esquiascopia. Contrariamente as diferenças dos cilindros foram, na maior parte dos casos superiores na avaliação pela esquiascopia, contudo, sem que tenha resultado significância estatística.

Os gráficos de dispersão mostram a relação entre a diferença encontrada em função de cada uma das técnicas (Figura 1). No gráfico de dispersão M existe uma disposição predominantemente negativa (visto a média da diferença ser -0,70D), significando uma sobrestimação da autorrefractometria para o valor da esfera e apenas 4 olhos representaram outliers. Nos gráficos de J_0 e J_{45} apreciam-se médias em torno do zero, com mais valores de outliers que não chegam a ter, no entanto, significado estatístico.

Nas Tabelas 3, 4 e 5 são apresentados os valores de refração dos olhos correspondentes aos outliers dos gráficos de dispersão M, J_0 e J_{45} . No gráfico da diferença de M identificam-se 4 outliers, existindo 2 olhos com desvio positivo e dois com negativo. Analizando os valores de equação de refração destes olhos, podemos verificar que

Tabela 1 | Estatística descritiva para M, J_0 e J_{45} na esquiascopia e na autorefractometria.

	Esquiascopia (sk)				Autorrefractometria (auto)			
	média	DP	mínimo	máximo	média	DP	mínimo	máximo
M (eq. esférico)	+1,57	+1,86	-6,50	+7,50	+2,27	+2,03	-6,63	+9,38
J_0 (cil jackson 0°)	+0,24	+0,32	-1,25	+1,80	0,00	+0,45	-2,23	+2,00
J_{45} (cil jackson 45°)	+0,31	+0,43	-2,23	+2,00	+0,01	+0,44	-2,02	+1,95

DP=desvio padrão

Tabela 2 | Estatística descritiva e nível de significância para 99% entre as duas técnicas para M, J₀ e J₄₅.

	média	DP	mínimo	máximo	p
Diferença de M (eq esférico) (Msk-Mauto)	-0,70*	+0,53	-2,75	+2,00	0,000*
Diferença de J₀ (cil jackson 0°) (J0sk-J0auto)	+0,24	+0,56	-1,87	+4,03	0,736
Diferença de J₄₅ (cil jackson 45°) (J45sk-J45auto)	+0,30	+0,65	-2,37	+4,42	0,012

Os valores obtidos resultam da diferença entre a esquiopia (sk) e a autorefractometria (auto).

*- houve uma diferença significativa para M

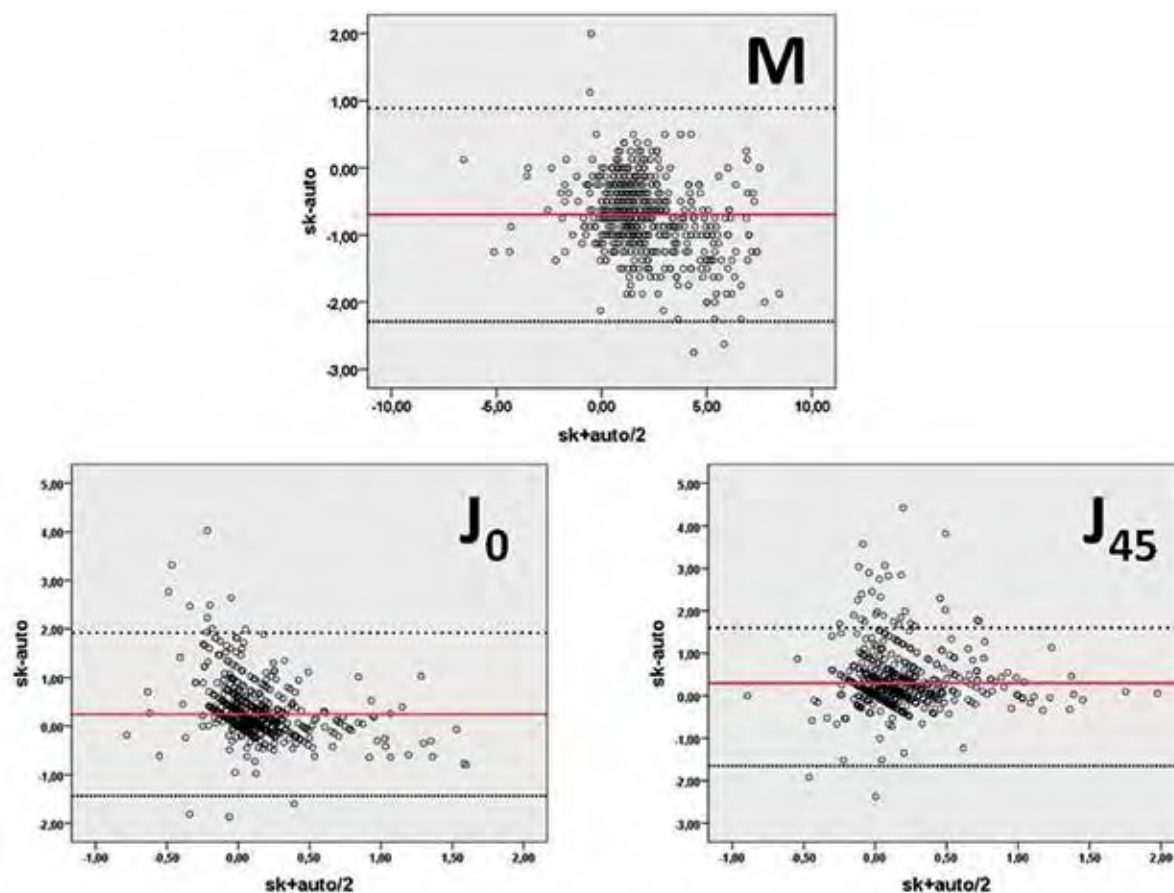


Fig. 1 | Gráficos de dispersão que comparam a diferença com a média dos valores refractivos obtidos com esquiopia e autorefractometria.

correponderam a sobrestimação do valor de cilindro num olho na esquiopia e subestimação do valor da esfera na esquiopia nos restantes 3. Existiram 13 olhos cujas medições representaram outliers em J₀ e 15 em J₄₅, sendo 4 os olhos cujas medições foram outliers em ambos os gráficos (olhos 59, 414, 583, 133), o que corresponde a 24 olhos

(3,8%) nos quais a estimação do cilindro apresentou um desvio além do aceitável. De um modo geral as diferenças dos cilindros foram mais significativas no sentido positivo (com sobrestimação da esquiopia em relação ao cilindro e ao eixo), existindo apenas 4 olhos com medições superiores na autorrefractometria.

Tabela 3 | Análise dos olhos cujas medições representam *outliers* no gráfico de dispersão de M.

Nº olho do doente	Sexo	Idade (anos)	Esquiascopia			Autorefractometria			Diferença de M
			Esfera (D)	Cilindro (D)	Eixo (°)	Esfera(D)	Cilindro (D)	Eixo (°)	
156	M	7	-1,50	+2,00	90	-2,25	+2,25	82	+1,13
584	F	6	-2,50	+6,00	90	-3,50	+4,00	86	+1,00
225	F	4	+4,50	0	-	+7,00	+0,25	83	-1,63
226	F	4	+4,50	0	-	+7,00	+0,25	118	-2,63

Tabela 4 | Análise dos olhos cujas medições representam *outliers* no gráfico de dispersão de Jo.

Nº olho do doente	Sexo	Idade (anos)	Esquiascopia			Autorefractometria			Diferença Jo
			Esfera (D)	Cilindro (D)	Eixo (°)	Esfera(D)	Cilindro (D)	Eixo (°)	
59	F	6	+2,25	+4,25	90	+4,50	+3,75	95	+2,64
263	F	6	-2,25	+3,50	90	-0,50	+2,75	106	+1,99
282	M	5	-1,50	+2,75	90	-0,75	+2,50	82	+2,01
286	M	4	0	+4,00	90	+0,75	+4,25	88	+3,32
414	M	6	+0,50	+3,50	90	+0,75	+3,50	76	+2,49
425	M	3	-1,50	+3,00	90	-0,50	+3,25	94	+2,47
426	M	3	-1,50	+3,00	90	-1,00	+3,75	88	+2,77
583	F	6	-2,50	+6,00	90	-1,75	+5,00	101	+4,03
588	F	5	+0,50	+2,50	90	+1,00	+2,50	82	+1,94
605	F	6	+1,00	+3,00	90	+1,50	+2,75	94	+2,23
133	M	4	+1,50	+2,50	120	+2,00	+2,75	122	-1,60
221	M	6	-2,00	+2,50	110	-0,50	+2,75	111	-1,81
324	F	5	+1,50	+2,00	110	+2,25	+1,75	110	-1,87

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Existem variados trabalhos que procuram avaliar a fiabilidade da autorrefractometria em relação às técnicas manuais de refracção. No entanto, a maior parte destes estudos usa pacientes adultos. Os estudos que usam crianças, fazem-no em comparação com a refracção subjectiva como meio de controlo de desvio.^{2,3,12} Apesar da refracção subjectiva poder ser um excelente meio de controlo em adultos, tem algumas limitações em crianças devido à reduzida colaboração em determinadas idades. Por isso, o nosso principal objectivo foi o de determinar o valor que pode ser atribuído à refracção automática, para que seja utilizado em casos em que não é possível a avaliação pela esquiascopia.

Harvey *et al*³ compararam, sob cicloplegia, o Retinomax® com a esquiascopia, e chegaram à conclusão que existia um desvio de +0,25 na esfera em relação à refracção subjectiva. Esta é a única publicação em que se propõe a comparação com a esquiascopia sob cicloplegia em crianças. Não existem trabalhos documentados sobre o autorrefractómetro Kowa KW-2000, por isso desconhecemos que influência terá sobre a acomodação. No nosso trabalho foi identificada uma sobrestimação da esfera de +0,70D, neste autorrefractómetro, sem diferença significativa no cilindro e no eixo. Este resultado irá, com certeza, influenciar a prescrição final da refracção em crianças cuja idade não permite avaliação da refracção subjectiva e poder-se-à descontar à esfera medida pelo autorrefractómetro sob cicloplegia cerca de +0,70D.

Tabela 5 | Análise dos olhos cujas medições representam outliers no gráfico de dispersão de J45.

Nº olho do doente	Sexo	Idade (anos)	Esquiascopia			Autorefractometria			Diferença J45
			Esfera (D)	Cilindro (D)	Eixo (°)	Esfera(D)	Cilindro (D)	Eixo (°)	
53	M	3	-2,25	+2,75	90	-2,00	+2,75	98	+2,39
59	F	6	+2,25	+4,25	90	+4,50	+3,75	95	+3,57
123	F	8	-0,25	+3,75	90	+0,50	+3,00	89	+2,82
124	F	8	-0,50	+4,00	90	0	+4,00	85	+2,30
127	M	4	+1,00	+3,00	90	+2,00	+2,25	95	+2,32
134	M	4	+1,00	+3,50	90	+1,75	+3,75	79	+2,89
295	F	8	-1,00	+3,50	90	0	+2,75	92	+2,74
414	M	6	+0,50	+3,50	90	+0,75	+3,50	76	+3,04
434	M	3	+3,50	+4,00	90	+5,00	+3,00	92	+3,07
511	M	4	+2,50	+4,00	90	+3,00	+3,50	86	+2,84
583	F	6	-2,50	+6,00	90	-1,75	+5,00	101	+4,42
584	F	6	-2,50	+6,00	90	-3,50	+4,00	86	+3,82
606	F	6	+1,50	+3,00	90	+2,50	+2,50	95	+2,45
133	M	4	+1,50	+2,50	120	+2,00	+2,75	122	-2,37
383	M	4	-2,00	+3,00	120	-0,75	+3,25	30	-1,91

Além dos resultados estatísticos, no entanto, será relevante analisar os outliers deste estudo. Na análise dos outliers de M podemos concluir que, de facto, a autorrefractometria sobrestima o valor de esfera em cerca de +0,70D e que apenas em 0,6% (4 olhos) poderá existir um desvio para além deste valor, com uma significância de 99%.

Os outliers de J0 e J45 correspondem a 3,8% do total (24 olhos), com tendência de sobrevalorização do valor do eixo e do cilindro pela esquiascopia. Consideramos, no entanto que, apesar de 3,8% ser uma percentagem reduzida sob o ponto de vista estatístico, será mais importante verificar se estes outliers têm diferenças clinicamente significativas. Estabelecemos que existem estas diferenças na prescrição do cilindro quando a diferença do valor de cilindro encontrado entre os 2 métodos é superior ou igual a 0,75D; quando a diferença do valor do eixo é superior a 10° ou quando estas duas diferenças coexistem. No primeiro caso existiram 5 olhos (0,08%) (olhos 123, 127, 295, 426 e 434), no segundo 3 (0,05%) (olhos 134, 383 e 414) e no terceiro 3 (0,05%) (olhos nº 263, 583 e 584). Ou seja, apenas existem diferenças clinicamente significativas em 0,24% dos olhos estudados, o que estabelece a um elevado grau de fiabilidade do autorrefractómetro na avaliação da refração em crianças sob cicloplegia.

Concluimos que, comparando a refração realizada pela esquiascopia em relação à realizada com autorrefractómetro em crianças sob cicloplegia com ciclopentolato a 1%, a esfera tem valor médio superior de +0,70D na avaliação pelo autorrefractómetro mas o cilindro e o seu respectivo eixo não apresentam diferenças significativas.

Propomos que o valor da “distância de trabalho” na refração com autorrefractómetro de crianças sob cicloplegia com ciclopentolato a 1% seja +0,70D.

BIBLIOGRAFIA

1. Bulliomre MA, Fusaro RE, Adams CW. The repeatability of automated and clinician refraction. *Optom Vis Sci* 1998;75:617-22.
2. Rosenfield M, Chiu NN. Repeatability of subjective and objective refraction. *Optom Vis Sci* 1995;72:577-9.
3. Harvey AM et al. Reproducibility and accuracy of measurements with a hand held autorefractor in children. *Br J Ophthalmol* 1997;81:941-948.
4. Gadioux-Maden F et al. Influence de l'instillation de

- 2 ou 3 goutts de cyclopentolate 0,5% sur la refraction de l'enfant caucasien non strabique. *J Fr Ophthalmol* 2008;31(1):51-5.
5. Thibos LN, Wheeler W, Horner D. Power vectors: an application of Fourier analysis to the description and statistical analysis of refractive error. *Optom Vis Sci* 1997;74:367-75.
 6. Jorge J, Queirós A, Almeida JM, Parafita M. Retinoscopy/autorefractometry: which is the best starting point for a noncycloplegic refraction? *Optom Vis Sci* 2005;82:64-8.
 7. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995;346:1085-7.
 8. Zandnik K, Mutti DO, Adams AJ. The repeatability of measurements of ocular components. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2325-33.
 9. Zandnik K, Mutti DO, Bullimore MA. Use of statistics for comparing two measurement methods. *Optom Vis Sci* 1994;71:539-41.
 10. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;327:307-10.
 11. Patel S, Stevenson RWW. Clinical evaluation of a portable ultrasonic and a standard optical pachometer. *Optom Vis Sci* 1994;71:43-6.
 12. McCaghrey GE, Matthews FE. Clinical evaluation of a range of autorefractors. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993;13:129-37.
-
- Trabalho original candidato a comunicação oral no 54º Congresso Português de Oftalmologia
- Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

Rita Gama
Campo dos Mártires da Pátria 23 r/c
1150-225 Lisboa
ritadinisgama@gmail.com

Buraco Macular de Plena Espessura na Alta Miopia – Casos Clínicos

Ana Martinho Silva¹, Rui Fialho¹, Rita Pinto¹,
Maria Luísa Colaço¹, Filipe Braz¹, João Nascimento²

¹Médico Interno de Oftalmologia – Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

²Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia – Instituto de Retina e Diabetes Ocular de Lisboa

RESUMO

Introdução: A alta miopia (AM) é definida por erro refractivo > 6 dioptrias ou comprimento axial (AL) > 26 mm, associado a alterações degenerativas do fundo ocular. A tracção vítreo-retiniana tangencial da membrana pré-macular (MPM), membrana limitante interna (MLI) e vitreomacular pode levar à formação de retinosquísis macular e buraco macular de toda a espessura (BMte) associada a descolamento de retina (DR).

Material e Métodos: Descrição de 3 casos clínicos de AM com BMte.

Resultados: **Caso Clínico 1** - ♀, 70 anos, com acuidade visual (AV) olho direito (OD) inferior a 1/10 e BMte associado a DR, com 15 dias de evolução. Realizou-se vitrectomia via pars plana (vvpp), peeling MLI, injeção de SF6. Houve reaplicação da retina, persistência do BMte, AV OD final < 1/10. **Caso Clínico 2** - ♂, 41 anos, BAV OD com 1 de semana de evolução, BMte associado a MPM e DR. Foi realizada vvpp, pelagem MPM e MLI, injeção de mistura ar/SF6, e 2 semanas depois surge com novo DR OD. Foi reoperado e colocou-se óleo de silicone de alta densidade. AV final OD 7/10. **Caso Clínico 3** - ♀, 56 anos, AV OD 2/10, com 2 dias de evolução, BMte e MPM, sem DR. Foi realizada vvpp, peeling MPM e MLI. Colocou-se óleo de silicone 1300 Cts. Encerramento do BMte, com recuperação AV OD 6/10.

Conclusão: O resultado funcional BMte poderá estar relacionado com a presença e antiguidade de DR associado, com a abordagem cirúrgica, com o alívio dos pontos de ancoragem obtido durante a pelagem alargada da MPM e MLI, e com o tipo de tamponamento seleccionado.

Palavras-chave

Alta miopia, buraco macular de toda a espessura, membrana pré-macular, membrana limitante interna, óleo de silicone.

ABSTRACT

Introduction: High myopia (HM) is defined by refractive error > 6 diopters or axial length (AL) > 26 mm, associated with degenerative changes of the fundus. The internal limiting membrane (ILM), epiretinal membrane (EPM) and vitreomacular tractions can lead to the formation of macular retinoschisis and full thickness macular holes (ftMH) associated with retinal detachment (RD).

Methods: Description of 3 clinical cases with MH.

Results: **Case Study 1** - ♀, 70 years, visual acuity (VA) on the right eye (RE) less than 1/10, ftMH associated with RD, with 15 days of evolution. Was performed pars plana vitrectomy (ppv), ILM peeling, mixture of air/SF6 injection. There were reaplication of the retina and persistence of ftMH, final VA RE < 1 / 10. **Case Study 2** - ♂, 41, VA RE < 1/10, with 1 week

of evolution, ftMH associated with MPM and RD. Was performed ppv, ILM and MPM peeling, mixture of air/SF6 injection, and 2 weeks later comes up with new RD RE. Reoperation and silicone oil introduction. VA of RE is 7/10. **Case Study 3** - ♀, 56 years, low VA of RE with 2 days of evolution (VA of RE is 2/10), and EPM ftMH without RD. Was performed ppv, peeling EPM and ILM. Silicone oil (1300 Cts) introduction. Closing of the BM, with VA recovery 6/10. **Conclusion:** The ftMH functional outcome may be related with the presence and time of RD, with the surgical approach, with the relief of anchor points obtained during the peeling of EPM and ILM, and the tamponade.

Key-words

High myopia, full thickness macular holes, internal limiting membrane, epiretinal membrane, silicone oil.

INTRODUÇÃO

A miopia degenerativa é definida por erro refractivo superior a 6 dioptrias ou comprimento axial (AL) > 26 mm, associado a alterações degenerativas do fundo ocular. O aumento do AL e a fragilidade da parede do globo ocular podem levar à formação de estafiloma posterior. A combinação da tracção vítreo-retiniana tangencial da membrana pré-macular (MPM), membrana limitante interna (MLI) com ancoragem peri-papilar e peri-vascular, por vezes associada a tracção vitreomacular antero-posterior, levam à formação de retinosquísis macular e buraco macular de toda a espessura (BMte) com ou sem descolamento de retina (DR).

Caso Clínico 1

Doente do sexo feminino, 70 anos, alta míope, com a acuidade visual (AV) do olho direito (OD) inferior a 1/10, com 15 dias de evolução. Apresentava AV OD < 1/10, BMte associado a DR, de pequena dimensão, no pólo posterior. Foi submetida a vitrectomia via pars plana (vvpp), peeling MLI, injeção de mistura de ar/SF6. Obteve-se a reaplicação da retina no pólo posterior, mas com persistência do BMte (fig.1), que foi aumentando em dimensão ao longo do follow-up, acabando por estabilizar (fig. 2), com AV OD < 1/10. O olho esquerdo (OE) apresenta retinosquísis macular, com tracção vítreo-macular, com AV 9/10.

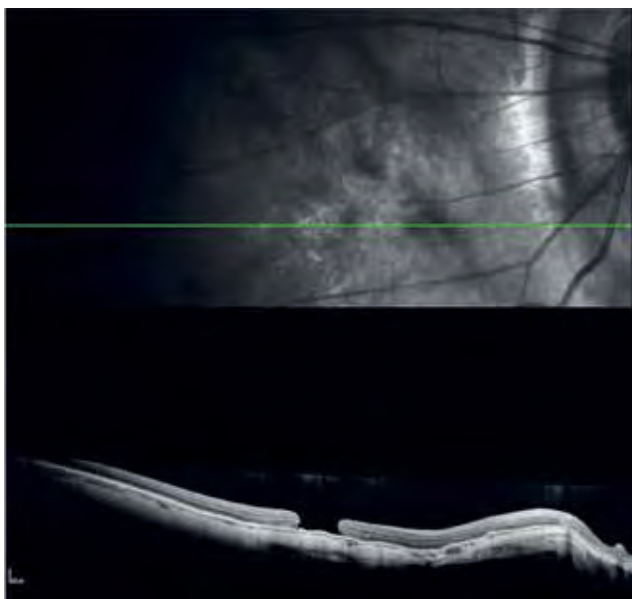


Fig. 1 | SD-OCT - BMte 1 semana pós-operatório.

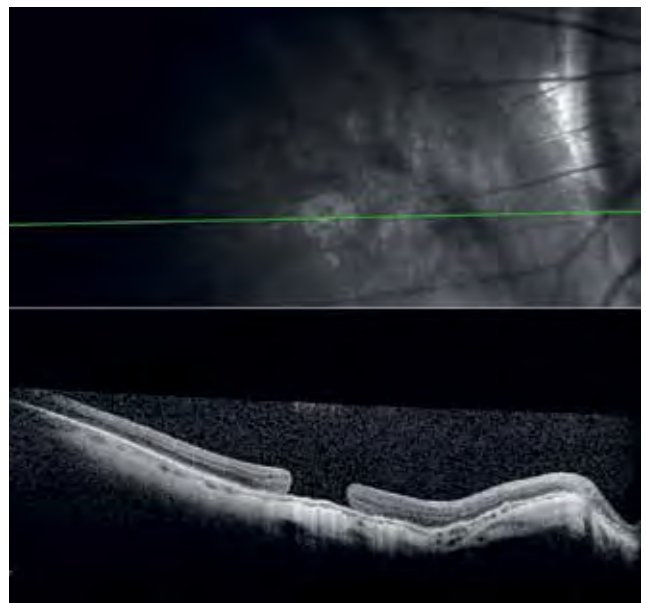


Fig. 2 | SD-OCT BMte 5 meses pós-operatório.

Caso Clínico 2

Doente do sexo masculino, 41 anos, alto míope, operado a DR OD há 8 anos. Surge com BAV OD com 1 semana de evolução, AV OD < 1/10, BMte associado a MPM e DR do pólo posterior (fig. 3). Foi realizada vvpp, peeling MPM e MLI, tamponamento com mistura de ar/SF6, e ao fim de 2 semanas surge com novo DR por rasgaduras periféricas. Foi reoperado e colocou-se óleo de

silicone (fig. 4). Ao longo dos 6 meses de seguimento houve encerramento do buraco macular com alteração da arquitetura macular e edema macular (figs. 5 e 6). OE apresenta retinosquísis e descolamento posterior do vítreo (DPV) completo. AV 7/10 no OD e 9/10 no OE.

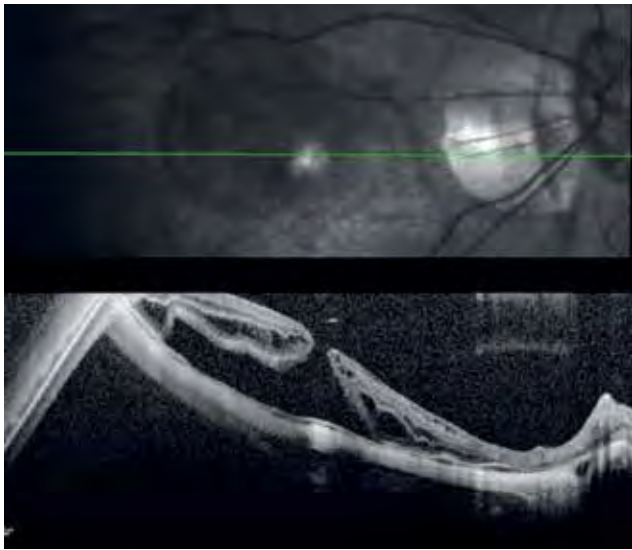


Fig. 3 | SD-OCT - BMte associado a MPM e DR do pólo posterior (pré-operatório).

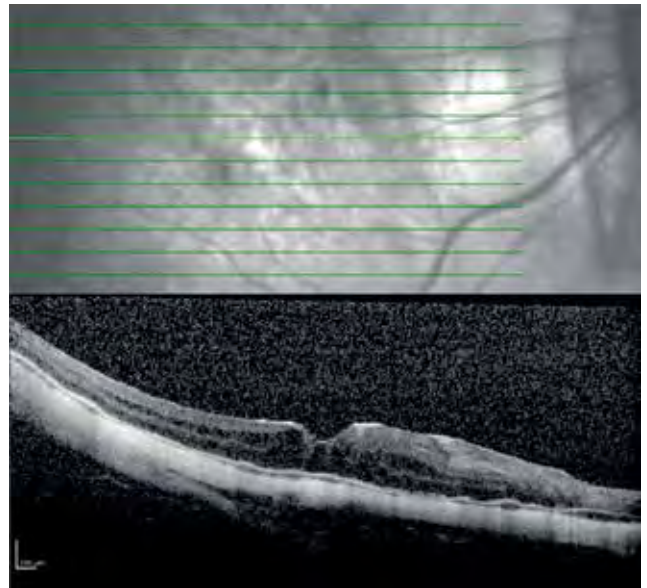


Fig. 5 | SD-OCT - BMte associado a MPM e DR do pólo posterior (4 meses de pós-operatório).

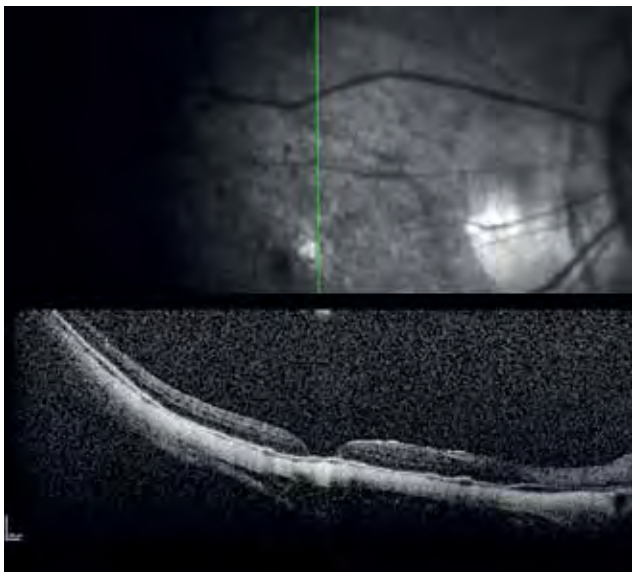


Fig. 4 | SD-OCT - BMte associado a MPM e DR do pólo posterior (1 semana após a reintervenção cirúrgica).

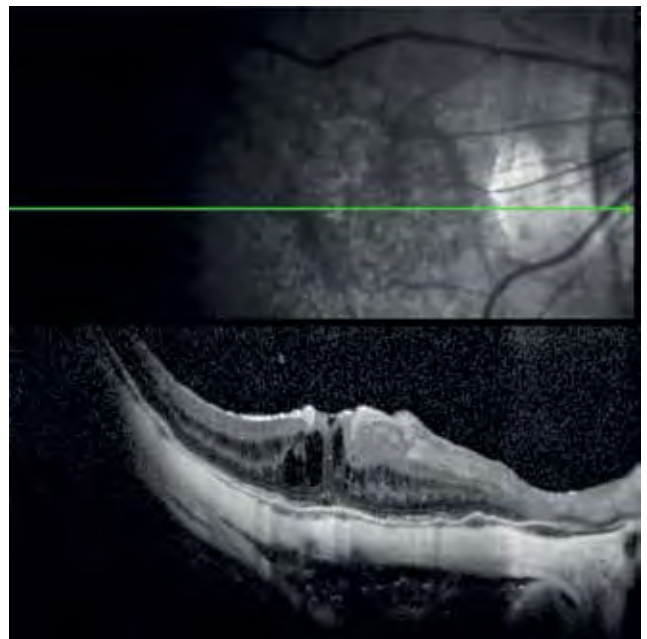


Fig. 6 | SD-OCT - BMte associado a MPM e DR do pólo posterior (6 meses de pós-operatório).

Caso Clínico 3

Doente do sexo feminino, 56 anos, alta míope, com BAV OD com 2 dias de evolução, AV OD 2/10, BMte e MPM traccional ao nível das arcadas vasculares, sem DR do pólo posterior (fig. 7). Foi realizada vvpp, peeling alargado da MPM e MLI, guiado por Spectralis™ SD-OCT (Heidelberg Engineering), junto às arcadas vasculares principais, na região macular e peripapilar. Colocou-se óleo de silicone 1300 Cts. Um mês depois, o BM estava encerrado, com recuperação da AV do OD para 6/10 (fig. 8). OE tem história de DR operado há 22 anos, com BAV (AVOE<1/10).

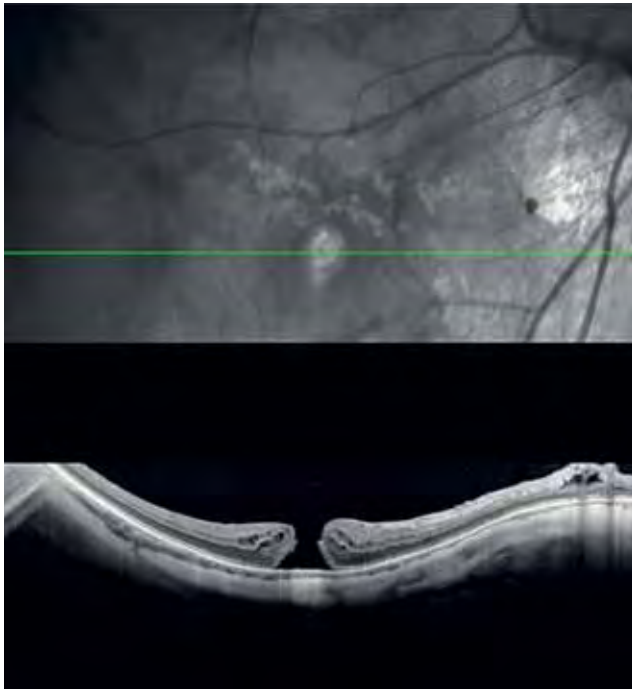


Fig. 7 | SD-OCT - BMte associado a MPM e DR do pólo posterior.

DISCUSSÃO

No primeiro caso clínico, apesar do peeling alargado da MLI até às arcadas vasculares e região peripapilar, o tamponamento com SF6 não foi suficiente para permitir o encerramento do BMte, assim como na primeira abordagem cirúrgica do segundo caso clínico. Ou seja, a retina ficou aplicada, mas o buraco macular persistiu.

No caso clínico 2 surgiu um novo descolamento e foi realizada nova cirurgia. Nesta fase, foi introduzido óleo de silicone, obtendo-se melhores resultados funcionais,

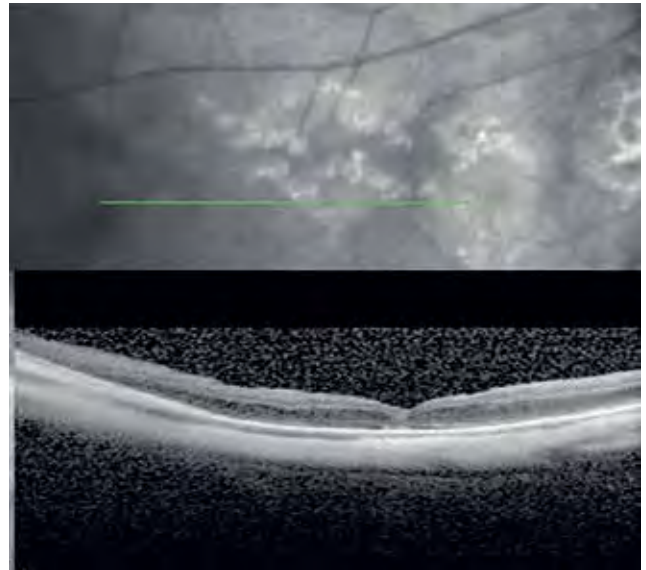


Fig. 8 | SD-OCT - Encerramento do BM e retina aplicada.

com aplicação da retina, encerramento do buraco macular, embora com distorção acentuada da arquitectura macular.

No caso clínico 3 o tamponamento seleccionado foi o óleo de silicone 1300 Cts, com resultados estruturais e funcionais óptimos. No entanto, algumas dúvidas persistem: quando retirar o óleo de silicone? alternativa: C3F8?

É conhecida a associação entre o estafiloma posterior e o desenvolvimento da maculopatia miópica. Poderá a identificação macular prevenir o desenvolvimento das complicações inerentes ao alongamento excessivo e progressivo do globo ocular?

CONCLUSÃO

Apresentam-se 3 diferentes evoluções e opções cirúrgicas de doentes altos míopes com BMte. O resultado funcional está provavelmente relacionado com a presença e antiguidade de DR do pólo posterior associado, com a abordagem cirúrgica, com o grau de alívio dos pontos de ancoragem obtido durante o peeling alargado da MPM/MLI, e com o tipo de tamponamento seleccionado.

O OCT veio revelar as alterações ao nível da interface vitreoretiniana, permitindo, deste modo, fazer um planeamento cirúrgico de actuação dirigido aos locais de tracção retiniana.

BIBLIOGRAFIA

1. Faghihi, Hooshang. Optical Coherence Tomographic Findings in Highly Myopic Eyes. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, April 1, 2010.
2. Masahiro Fujimoto. Features Associated with Foveal Retinal Detachment in Myopic Macular Retinoschisis. *American Journal of Ophthalmology*, December 2010.
3. Kyoko Ohno-Matsui. Advances in Diagnosis and Treatment of Pathologic Myopia. *Retina Today - Surgery Global Perspectives*. July/August 2011.
4. Kaori Sayanagi. Spectral-Domain Optical Coherence Tomographic Findings in Myopic Foveoschisis. *Retina* 30: 623-628, 2010.
5. Konidaris V. Myopic traction maculopathy: Study with Spectral Domain Optical Coherence Tomography and Review of the Literature. *Hypokratia* 2009, 13,2:110-113.
6. P-C Wu. Factors associated with Foveoschisis and Foveal Detachment without Macular Hole in High Myopia. *Eye* 2009 (23) 356-361.
7. Francisco Negrete. Tomografia de Coherence Óptica, Ponência de Sociedade Espanola de Oftalmologia, 2011.
8. Félix Maresca. Patologia e Cirurgia de la Mácula, Ponência de Sociedade Espanola de Oftalmologia, 2010.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO
anaafa@hotmail.com

Síndrome de Susac

Mafalda Macedo, Maria João Furtado, Irene Barbosa, Maria Araújo, Miguel Gomes, Miguel Lume,
Maria João Menéres, Angelina Meireles, Marinho Santos
Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santo António-Centro Hospitalar do Porto

RESUMO

Introdução: A síndrome de Susac é caracterizada por uma tríade clínica de encefalopatia, oclusões de ramos arteriais da retina e perda de audição neuro-sensorial. Parece afetar preferencialmente mulheres jovens. Os autores descrevem o caso clínico de uma síndrome de Susac num homem.

Caso Clínico: Homem, 52 anos, caucasiano, com história pregressa de cefaleias, hemiparesia esquerda, hemiparesia facial periférica esquerda, confusão e alteração do comportamento associadas a queixas de acufenos transitórios e perda de visão bilateral. A avaliação oftalmológica revelou uma melhor acuidade visual corrigida (MAVC) de 20/50 no olho direito (OD) e 20/40 no olho esquerdo (OE). À fundoscopia detetou-se a presença de oclusões antigas de vários ramos arteriais com embainhamento vascular segmentar, o que foi confirmado com os achados na angiografia fluoresceínica. A ressonância magnética (RMN) crânio-encefálica demonstrou a presença de múltiplas lesões radiadas a partir das fibras laterais do corpo caloso, estendendo-se aos centros semiovais bilateralmente, atingindo a parte central do corpo caloso. A avaliação audiométrica revelou uma hipoacusia com comprometimento das frequências auditivas baixas do lado direito. O estudo de patologias infecciosas, auto-imunes e pró-trombóticas revelou-se negativo. Estabeleceu-se então o diagnóstico de síndrome de Susac.

Discussão: O diagnóstico atempado da síndrome de Susac constituiu um desafio interdisciplinar. Para tal é importante um alto grau de suspeição clínica em qualquer doente com um (ou mais) dos três componentes da tríade clínica, juntamente com os achados típicos na RMN crânio-encefálica, audiograma e angiografia fluoresceínica. O diagnóstico precoce desta síndrome é importante pois o seu tratamento pode impedir a progressão da doença e prevenir sequelas irreversíveis.

Palavras-chave

Endoteliopatia auto-imune; encefalopatia; oclusões de ramos arteriais da retina; surdez neuro-sensorial.

ABSTRACT

Introduction: Susac's syndrome consists of the clinical triad of encephalopathy, branch retinal artery occlusions and hearing loss. Young women are most vulnerable. The authors describe a case report of Susac's syndrome in a man.

Case Report: A 52-year-old caucasian man referred a previous history of headaches, left hemiparesis, left peripheral facial hemiparesis, confusion and behavior changes associated with complaints of transient tinnitus and bilateral longstanding visual loss. Ophthalmologic evaluation revealed a best corrected visual acuity (BCVA) of 20/50 in the right eye (RE) and 20/40 in the left

eye (LE). Fundoscopy showed the presence of old bilateral branch retinal artery occlusions with segmental vascular sheathing of variable degree, which was confirmed on fluorescein angiography. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed bilateral small lesions radiating from the lateral fibers of the corpus callosum and extending to the semioval centers, with involvement of the central part of the corpus callosum. Audiogram showed right perception hypoacusia that predominated on low frequencies. The study of infectious, autoimmune and prothrombotic diseases proved negative. A diagnosis of Susac's syndrome was then established.

Discussion: Prompt diagnosis of Susac's syndrome can be a multidisciplinary challenge. Awareness of the condition, a high index of suspicion in any patient with one (or more) clinical features of this syndrome, together with typical brain MRI findings, audiogram and retinal fluorescein angiography, aid in the prompt diagnosis of this condition. An early diagnosis is important as treatment can halt disease progression and prevent permanent disability.

Key-words

Autoimmune endotheliopathy; encephalopathy; branch retinal artery occlusions; hearing loss.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Susac é uma doença caracterizada por uma tríade clínica de encefalopatia, oclusões de ramos arteriais da retina e disfunção vestibulococlear²⁰, secundárias a uma microangiopatia com atingimento das arteríolas pré-capilares do encéfalo, retina e ouvido interno (canais semi-circulares e cóclea), respetivamente.²²

O Professor John Susac observou, pela primeira vez, duas mulheres jovens com a tríade clássica de sintomas em 1975, tendo apresentado estes casos clínicos em 1977 na Reunião Anual da Academia Americana de Neurologia. Em 1979, Susac, Hardman e Selhorst publicaram um artigo a descrever esta nova entidade clínica que, por não se enquadrar em nenhuma vasculite até então classificada, foi designada pelos autores de *microangiopatia do cérebro e da retina*.²³ Porém, em 1986 William F. Hoyt, num congresso de neuroftalmologia, sugeriu o epónimo de síndrome de Susac para denominar esta doença, designação que apareceria pela primeira vez na Revista *Neurology* em 1994 num artigo de revisão escrito pelo próprio John Susac.²⁰ Contudo, foram vários os acrónimos atribuídos por diferentes autores a esta doença como, por exemplo, síndrome RED-M (*retinopathy, encephalopathy, deafness associated microangiopathy*)⁸, SICRET (*small infarcts of cochlea, retina, and encephalic tissues*)^{7,19} e vasculopatia retinococleocerebral.¹⁵ Todavia, é interessante referir que a primeira descrição encontrada na literatura de dois casos clínicos com a tríade clássica desta doença foi feita em 1973 por Pfaffenbach e Hollenhorst¹⁷, mas esta associação de sintomas foi atribuída, nessa ocasião,

a lúpus eritematoso sistémico. Nesse mesmo ano, Weidauer e Tenner²⁵ publicaram o caso clínico de uma mulher jovem com oclusões bilaterais de ramos arteriais retinianos e surdez transitória, sugerindo que ambos os sintomas poderiam ter por base uma fisiopatologia comum. Estes poderão ter sido os primeiros casos descritos da doença que é atualmente conhecida sob a designação de síndrome de Susac.

CASO CLÍNICO

Homem de 52 anos de idade, caucasiano, sem antecedentes patológicos conhecidos até ao início de 2006, quando refere o aparecimento de um episódio de visão turva intermitente do OD, com resolução espontânea completa. Em Outubro de 2006, foi observado no Serviço de Urgência de outra Instituição por queixas de diminuição súbita de visão do OD, atribuída a oclusão de ramo arterial temporal macular. Passado cerca de um mês, refere o aparecimento de cefaleias seguidas da instalação aguda de hemiparésia esquerda, motivo pelo qual esteve internado no serviço de Neurologia desse Hospital. No decurso deste internamento foram-lhe diagnosticados os seguintes problemas ativos: dislipidemia e tabagismo (40 unidades maço/ano, UMA), pelo que foi medicado com sinvastatina 20 mg/dia e ácido acetilsalicílico 150 mg/dia. Em Março de 2007 foi-lhe diagnosticada uma hemiparésia facial periférica à esquerda. Desde então, tinha-se verificado a persistência das cefaleias e o aparecimento progressivo de alterações do comportamento, confusão e diminuição da capacidade de concentração,

pelo que era seguido em consulta de Psiquiatria e medicado com alprazolam 1mg/dia, trazodone 150mg/dia, nicergolina 30mg/dia e tramadol 200mg 12/12h.

Em 2009 foi referenciado à consulta de Neurologia do Hospital de Santo António-Centro Hospitalar do Porto (HSA-CHP) por queixas de cefaleia crônica, confusão e alteração do comportamento. A avaliação neurológica revelava sequelas de hemiparésia facial periférica à esquerda; hemiparésia esquerda de grau 4+, com ataxia dos membros esquerdos e marcha instável; reflexo cutâneo-plantar indiferente à esquerda e em flexão à direita. Foi pedida RMN crânio-encefálica com estudo encefálico realizado com cortes sagitais T1, T2 e FLAIR-3D (*fluid-attenuated inversion-recovery*- tridimensionais); axiais densidade protônica, T2 e difusão; coronais T2; reformatações a partir das sequências tridimensionais (3D); e foi também pedida angio-RMN para estudo da circulação intracraniana. Nestes exames foi observada a existência de múltiplas lesões radiadas a partir das fibras laterais do corpo caloso estendendo-se aos centros semiovais bilateralmente, com hipersinal em T2 e FLAIR e relativo hipossinal central em T1, ligeiramente mais numerosas à direita, lado onde também existiam lesões lenticulares; foi ainda constatado o atingimento do corpo caloso centralmente, pelo menos por uma destas lesões; não se identificaram lesões nos planos da fossa posterior nem imagens de lesões subcorticais; no contexto clínico descrito, estas lesões eram provavelmente de natureza vascular antiga, embora, em definitivo, a natureza de patologia inflamatória não pudesse ser excluída. Por outro lado, foi observado um hipersinal difuso justa-ventricular posterior de predomínio esquerdo, alargamento global dos espaços de circulação do líquido cefalorraquidiano e hipossinal de fluxo no aqueduto de Sylvius e quarto ventrículo, o que sugeria perda de volume cerebral com predomínio subcortical, sendo improvável o diagnóstico de hidrocefalia externa. A angio-RMN não revelou imagens de franca estenose vascular intracraniana, que pudessem traduzir alterações importantes das grandes e médias artérias. Foi realizada punção lombar e na análise do líquido cefalorraquidiano não foram identificadas alterações bioquímicas ou citológicas, nem a presença de bandas oligoclonais. O estudo de patologias infecciosas, auto-imunes e pró-trombóticas revelou-se negativo (incluindo HIV, doença de Lyme, Borrelia, sífilis, hepatites B e C; fator reumatóide, anticorpos antinucleares, anticorpos anti-dsDNA, anticorpos anti-Sm, anticorpos anti-SS-A e anti-SS-B, anticorpos anti-cardiolipina, anticorpos anti- β 2 glicoproteína I, anticorpos anti-fosfatidilserina, anticorpos anti-protrombina, anticoagulante lúpico); os valores da proteína C reativa (PCR) e da velocidade de sedimentação situaram-se dentro dos limites da normalidade em vários exames repetidos no

decurso do seguimento do doente. O ecocardiograma e o eletrocardiograma não revelaram alterações patológicas. O doente foi então orientado para consulta de Oftalmologia e de Otorrinolaringologia por suspeita de síndrome de Susac.

Na avaliação otorrinolaringológica, o doente, após ter sido indagado especificamente acerca de sintomas auditivos, referiu a presença de acufenos bilaterais de aparecimento em meados de 2008, mas que teriam tido resolução espontânea e aos quais o doente não havia atribuído especial relevância. Na avaliação audiométrica verificou-se uma hipoacusia com comprometimento das frequências auditivas baixas do lado direito, mas sem atingimento do lado esquerdo.

Na avaliação oftalmológica detetou-se uma MAVC de 20/50 no OD e de 20/40 no OE. Na avaliação do segmento anterior nada havia a valorizar de significativo, incluindo a ausência de reação de câmara anterior; os valores da pressão intra-ocular situaram-se entre os 12 mmHg e os 16 mmHg nas várias consultas realizadas. À fundoscopia observou-se, em ambos os olhos, a presença de oclusões antigas de vários ramos arteriais com embainhamento vascular segmentar, de extensão variável, devido a preenchimento do lúmen vascular arterial por material esbranquiçado (figura 1.1, seta horizontal); a existência de vasos colaterais arterio-arteriais (figura 1.1, setas verticais); e palidez papilar difusa bilateral (figuras 1.1 e 1.2). Os campos visuais Humphrey 30.2 SITA-Standart revelaram defeitos significativos, com esboço de escotomas arqueados no campo visual do OD (figura 2.1) e defeitos centrais em ambos os olhos (figuras 2.1 e 2.2). As tomografias de coerência ótica (OCT) realizadas revelaram uma diminuição da espessura das camadas internas da retina, mais significativa no OE



Fig. 1.1 | Retinografia do pólo posterior do OD



Fig. 1.2 | Retinografia do pólo posterior do OE.

(figura 3.2, estrela), e uma alteração da linha entre os segmentos internos/externos dos fotorreceptores (figuras 3.1 e 3.2, setas horizontais). A angiografia fluoresceínica demonstrou a presença de constrição arteriolar segmentar

multifocal, com a existência de vasos colaterais arterio-arteriais (figuras 4.1, 4.2 e 4.4, setas verticais) e preenchimento retrógrado vascular nos tempos angiográficos mais tardios (figuras 4.1 e 4.2, setas horizontais); anormalidades microvasculares intra-retinianas (figuras 4.1 a 4.8, estrelas); áreas retinianas de não perfusão localizadas à distribuição das oclusões arteriolas com difusão tardia devido à existência de focos de neovascularização retiniana (figuras 4.3 a 4.5 e figuras 4.7 a 4.8, triângulos); e no OE constatou-se um aumento da zona avascular foveal (figura 4.6).

Face a estes resultados, foi estabelecido o diagnóstico de síndrome de Susac. Perante a neovascularização retiniana focal bilateral, foi proposto ao doente a realização de foto-coagulação retiniana focal localizada ao quadrante retiniano afetado, tendo-se verificado a regressão completa da neovascularização retiniana. Neste momento, o doente encontra-se estável do ponto de vista oftalmológico, apresentando uma MAVC de 20/50 no OD e de 20/40 no OE, com manutenção dos defeitos previamente existentes nos campos visuais e sem o aparecimento de novas oclusões arteriais.

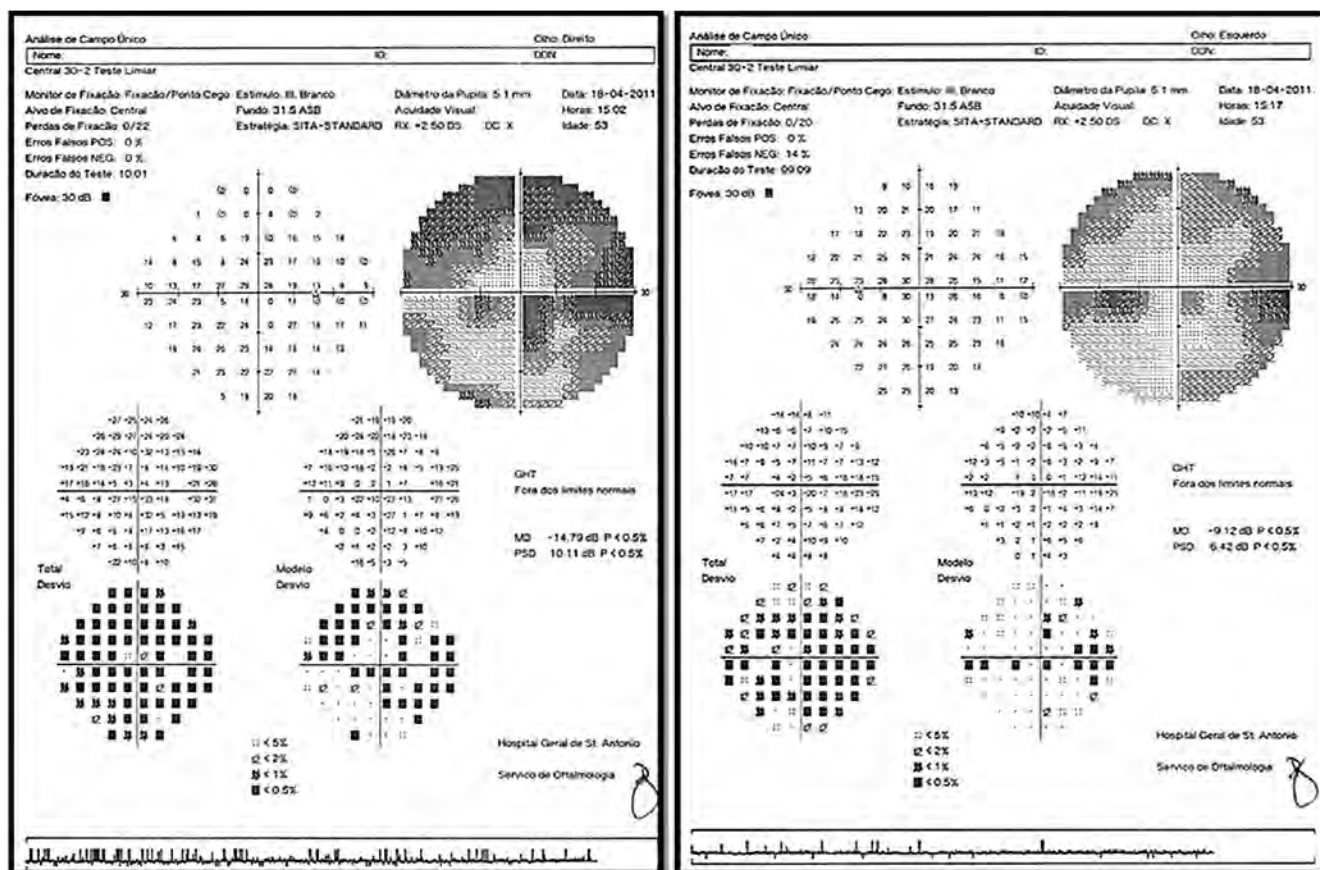


Fig. 2.1 e 2.2 | Campos visuais Humphrey 30.2 SITA-Standard do OD e do OE, respetivamente.

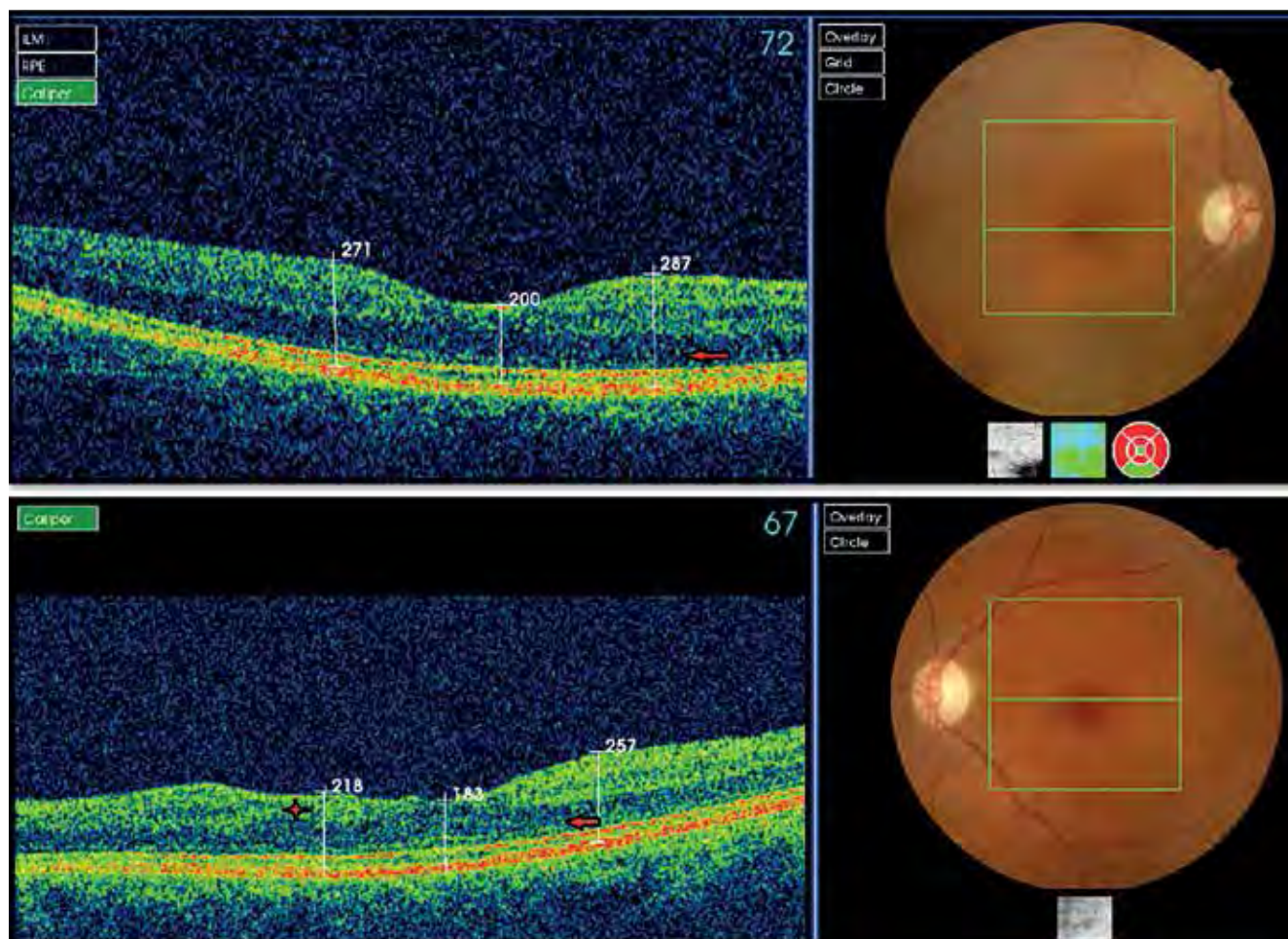


Fig. 3.1 e 3.2 | OCT macular do OD e do OE, respetivamente.

Após seguimento regular do doente nas várias especialidades referidas, com a realização de exames complementares adequados a intervalos de 3-6 meses, constatou-se que os sintomas/sinais neurológicos, oftalmológicos e auditivos se mantinham estáveis, pelo que foi decidido pela manutenção de uma vigilância regular do doente e tratamento conservador.

Atualmente o doente é seguido em consultas de Oftalmologia, Neurologia e Otorrinolaringologia, não se tendo verificado um agravamento do seu quadro clínico apesar da ausência de corticoterapia e/ou tratamento imunossupressor.

DISCUSSÃO

A incidência desta doença é desconhecida, mas poderá ser mais frequente do que o inicialmente estimado, pois supõe-se que possa estar sub-diagnosticada.²⁰ Até ao início

do ano de 2012 foram publicados na literatura menos de duas centenas de casos de síndrome de Susac, em doentes de origens muito diversas, sendo a maioria descrições de casos clínicos isolados, raramente relatos de uma série de casos clínicos. Os primeiros casos descritos foram em mulheres entre os 20 e 40 anos de idade, previamente saudáveis. Contudo, sabe-se atualmente que pode afetar ambos os sexos, embora com uma predominância do sexo feminino (razão 3:1).²⁰ A idade de apresentação pode ser muito ampla, havendo casos clínicos descritos em crianças e em adultos acima dos 50 anos de idade. Tudo isto realça a importância da descrição deste caso clínico.

Os sintomas de apresentação estão habitualmente relacionados com a encefalopatia, sendo a cefaleia o sintoma de apresentação mais frequente. O seu espectro de gravidade é bastante variável e caracteriza-se, para além das cefaleias, por alterações cognitivas, confusão, alterações de memória, alterações psiquiátricas e mesmo demência.^{19,23}

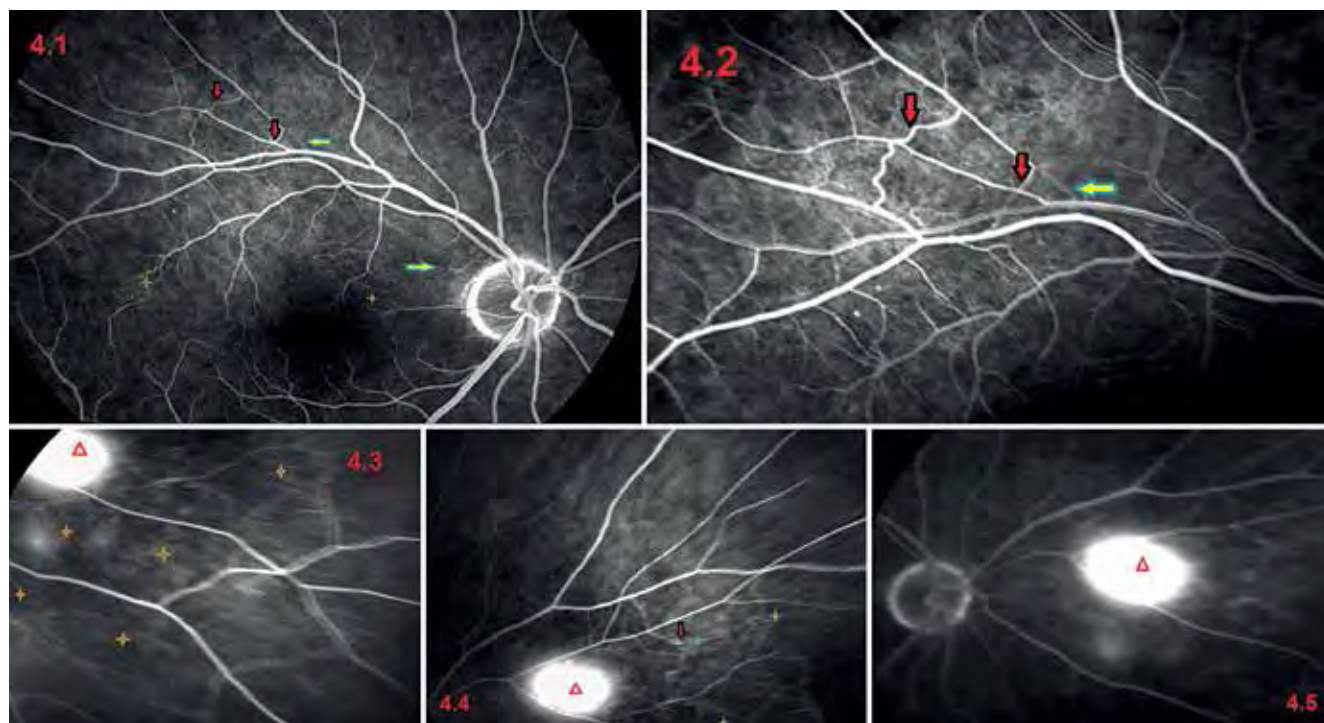


Fig. 4.1 a 4.5 | Angiografia fluoresceínica do OD.

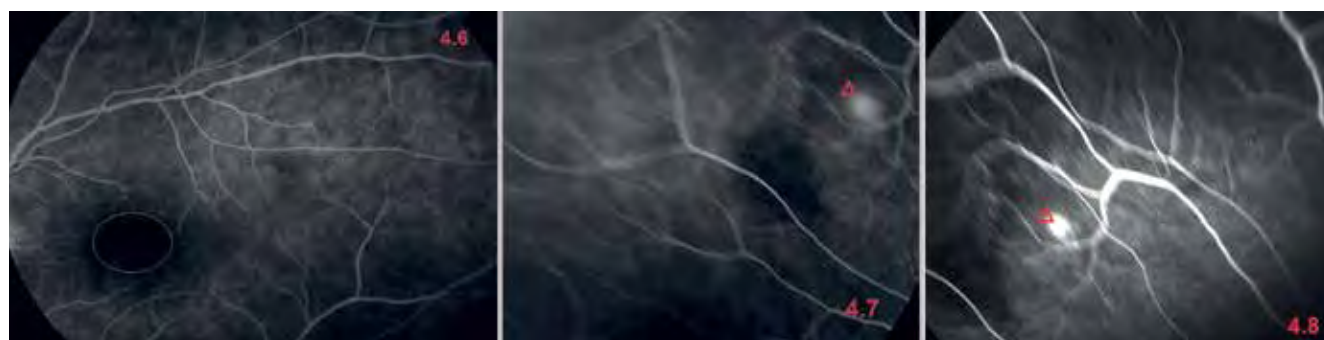


Fig. 4.6 a 4.8 | Angiografia fluoresceínica do OE.

Podem também ocorrer sinais neurológicos focais, incluindo hemiparésia, ataxia, alterações da sensibilidade, disartria, incontinência, entre outros.¹² O doente descrito neste caso clínico apresentava vários destes sintomas e sinais neurológicos, alguns de natureza sequelar permanente. A este respeito dever-se-á destacar o facto das sequelas neurológicas permanentes serem frequentes, o que realça a necessidade de um diagnóstico atempado.

Com a RMN cerebral é de esperar uma boa avaliação das lesões cerebrais na síndrome de Susac, sobretudo em imagens ponderadas em T2, FLAIR e em DWI (*diffusion-weighted imaging*).²⁵ Habitualmente as imagens

ponderadas em T2 evidenciam múltiplas lesões pequenas híper-intensas, localizadas predominantemente no compartimento supra-tentorial, sendo as fibras nervosas da parte mais central do corpo caloso particularmente vulneráveis.²⁵ Estas lesões típicas da RMN cerebral, presentes neste caso clínico, apoiaram o nosso diagnóstico. Contudo, as lesões também podem estar localizadas no cerebelo e no mesencéfalo.²⁵ Estas lesões podem ser observadas na substância branca, na substância cinzenta e nas leptomeninges, embora em imagens ponderadas em T2 as lesões sejam habitualmente mais distintas na substância branca, o que é sustentado também pelos nossos achados. Por outro lado, as

imagens FLAIR parecem ser mais sensíveis na detecção de lesões na substância cinzenta e, por conseguinte, tal como no presente caso, deverão ser incluídas na avaliação destes doentes.²⁵

A avaliação oftalmológica nesta patologia assume particular importância pois as alterações vasculares retinianas provavelmente refletem a microangiopatia cerebral e coclear.²¹ As oclusões arteriais podem ser extensas ou bastante subtis, sendo o comprometimento visual muito variável e dependente do ramo arterial afetado. Tal como no caso relatado, as oclusões de ramos arteriais localizados no pólo posterior têm habitualmente um impacto significativo na acuidade visual do doente, enquanto que oclusões de ramos arteriais mais periféricos podem ser assintomáticas. Como se pode constatar nas imagens de angiografia fluoresceínica aqui apresentadas, estas oclusões são melhor avaliadas com o recurso a este exame, que permite evidenciar as oclusões arteriais e a presença de deiscência multifocal das paredes arteriolares afetadas. Esta hiperfluorescência da parede vascular arterial na síndrome de Susac foi primeiramente descrita por Notis *et al*¹¹ que reportaram esta característica angiográfica mesmo em ramos arteriais não ocluídos. As placas de Gass^{2,22}, frequentemente presentes, são pequenas, amareladas, por vezes de natureza refrátil e, contrariamente às placas de Hollenhorst, estão localizadas distalmente às bifurcações arteriolares², pelo que não devem ser confundidas com êmbolos. Estas placas tendem a resolver espontaneamente³, o que poderá ter acontecido neste doente dado o tempo de evolução dos sintomas oftalmológicos. A presença quer das placas de Gass, quer da hiperfluorescência das paredes arteriolares nos tempos angiográficos tardios, ajuda no diagnóstico desta patologia e indicam a existência de lesão endotelial que afeta os pré-capilares arteriolares.²¹ Outras características angiográficas incluem estreitamento e embainhamento arteriolar e vasos colaterais arterio-arteriais¹⁷, bem documentados nas imagens aqui apresentadas.

As alterações vestibulococleares que completam a tríade clássica incluem a hipoacusia, acufenos e vertigem. O nosso doente reportou a existência pregressa de acufenos, de resolução completa e espontânea, mas apenas quando indagado especificamente sobre estes sintomas, o que sublinha a importância de uma história clínica cuidadosa. Habitualmente a hipoacusia é assimétrica e bilateral e afeta predominantemente frequências auditivas baixas ou moderadas¹⁰, embora em casos raros também possa haver comprometimento das frequências auditivas mais altas.^{11,25} O presente caso clínico realça a necessidade de se pedir um teste audiométrico quando se suspeita desta síndrome, mesmo quando o doente não reporta subjetivamente

a hipoacusia. A perda auditiva parece dever-se a disfunção coclear, hipótese inicialmente proposta por Weidauer e Tenner¹⁶ em 1973 e posteriormente apoiada por vários autores. Pode ocorrer melhoria com ou sem tratamento⁹, embora o achado mais frequente é de algum grau de perda auditiva permanente. Porém, apesar de se ter verificado um comprometimento das frequências auditivas baixas nos testes audiométricos realizados a este doente, tal não parece ter surtido um resultado sintomático significativo, talvez devido à unilateralidade e baixa gravidade destes achados.

Contudo, a tríade clássica de sintomas pode não estar presente à apresentação clínica, podendo demorar várias semanas ou mesmo anos a ficar completa. Nas variantes incompletas da síndrome de Susac, apenas dois dos três componentes da síndrome apresentam manifestações clínicas, embora possam existir alterações em exames auxiliares de diagnóstico especificamente orientados.^{9,21}

Habitualmente esta doença tem um curso clínico monofásico, autolimitado, com remissão espontânea em meses ou anos¹; tal parece ter sido, pelo menos até momento, a história natural deste doente. Contudo, existem casos clínicos relatados em que a doença evoluiu de forma crónica e/ou assumiu um curso clínico de recidiva/remissão.^{4,15} Os achados imagiológicos presentes na RMN, realizada em períodos de recidiva da doença, podem ser correlacionados com as alterações nos sintomas do doente.²⁵ Alguns doentes recuperam com sequelas apenas ligeiras, enquanto que noutros doentes as sequelas podem ser muito acentuadas.¹³

A fisiopatologia desta doença não está ainda bem esclarecida, mas pensa-se que tenha por base uma endotelio-patia oclusiva a nível da microvasculatura, possivelmente mediada por mecanismos imunológicos.^{6,21} Na verdade, vários autores descreveram os achados histopatológicos presentes na retina e no cérebro destes doentes, tendo sido observado a presença de múltiplos microenfartes, alterações perivasculares inflamatórias mínimas sem evidência de uma vasculite, e alterações endoteliais sugestivas de uma microangiopatia auto-imune que afeta os pré-capilares arteriolares.^{5,21}

Não existe um protocolo terapêutico consensual, mas há vários relatos da utilização aparentemente eficaz de corticoterapia, imunossupressão, plasmaférese, oxigénio hiperbárico e/ou anti-agregantes plaquetários.⁹

Em resumo, o diagnóstico da síndrome de Susac habitualmente constitui um desafio interdisciplinar, sendo necessário um alto grau de suspeição clínica, com a realização atempada de exames auxiliares de diagnóstico. Este diagnóstico precoce parece ter importância prognóstica, pois pode permitir minimizar as sequelas neurológicas, oftalmológicas e auditivas destes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Bitra RK, Eggenberger E. Review of Susac syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2011 Nov;22(6):472-476.
2. Egan RA, Ha Nguyen T, Gass JD, Rizzo JF, Tivnan J, Susac JO. Retinal arterial wall plaques in Susac syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003 Apr;135(4):483-486.
3. Egan RA, Hills WL, Susac JO. Gass plaques and fluorescein leakage in Susac syndrome. *J Neurol Sci* 2010 Dec;299(1-2):97-100.
4. El Chehab H, Le Corre A, Ract-Madoux G, Le Moigne F, Drouet A, Guilloton L, et al. Susac syndrome: variable onset modes and disease courses: two case reports. *J Fr Ophtalmol* 2010 Oct;33(8):575.
5. Jarius S, Neumayer B, Wandinger KP, Hartmann M, Wildemann B. Anti-endothelial serum antibodies in a patient with Susac's syndrome. *J Neurol Sci* 2009 Oct;285(1-2):259-261.
6. Magro CM, Poe JC, Lubow M, Susac JO. Susac syndrome: an organ-specific autoimmune endotheliopathy syndrome associated with anti-endothelial cell antibodies. *Am J Clin Pathol* 2011 Dec;136(6):903-912.
7. Mala L, Bazard MC, Berrod JP, Wahl D, Raspiller A. Petits infarctus rétiniens, cochléaires et cérébraux du sujet jeune, ou SICRET syndrome ou syndrome de Susac. *J Fr Ophtalmol* 1998 May;21(5):375-380.
8. Mass M, Bourdette D, Bernstein W, Hammerstad J. Retinopathy, encephalopathy, deafness associated microangiopathy (the RED-M syndrome): three new cases. *Neurology* 1988 Mar;38(Suppl):215.
9. Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R, Fugate JE, Rodriguez FJ, Winters JL, et al. Susac syndrome: clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol* 2012 Jan 4.
10. Monteiro ML, Swanson RA, Coppeto JR, Cuneo RA, DeArmond SJ, Prusiner SB. A microangiopathic syndrome of encephalopathy, hearing loss, and retinal arteriolar occlusions. *Neurology* 1985 Aug;35(8):1113-1121.
11. Notis CM, Kitei RA, Cafferty MS, Odel JG, Mitchell JP. Microangiopathy of brain, retina, and inner ear. *J Neuroophthalmol* 1995 Mar;15(1):1-8.
12. O'Halloran HS, Pearson PA, Lee WB, Susac JO, Berger JR. Microangiopathy of the brain, retina, and cochlea (Susac syndrome): a report of five cases and a review of the literature. *Ophthalmology* 1998 Jun;105(6):1038-1044.
13. Pawate S, Agarwal A, Moses H, Sriram S. The spectrum of Susac's syndrome. *Neurol Sci* 2009 Feb;30(1):59-64.
14. Petty GW, Engel AG, Younge BR, Duffy J, Yanagihara T, Lucchinetti CF, et al. Retinocochleocerebral vasculopathy. *Medicine (Baltimore)* 1998 Jan;77(1):3-11.
15. Petty GW, Matteson EL, Younge BR, McDonald TJ, Wood CP. Recurrence of Susac syndrome (retinocochleocerebral vasculopathy) after remission of 18 years. *Mayo Clin Proc* 2001 Sep;76(9):958-960.
16. Pfaffenbach DD, Hollenhorst RW. Microangiopathy of the retinal arterioles. *JAMA* 1973 Jul;225(5):480-483.
17. Postelmans L, Willermain F, Guillaume MP, Libert M, Hermanus N, Vannechel C, et al. Retinal arterio-arterial collaterals in Susac syndrome. *Retina* 2008 Oct;28(8):1171-1173.
18. Schwitter J, Agosti R, Ott P, Kalman A, Waespe W. Small infarctions of cochlear, retinal, and encephalic tissue in young women. *Stroke* 1992 Jun;23(6):903-907.
19. Susac JO. Susac's syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. *Neurology* 1994 Apr;44(4):591-593.
20. Susac JO. Susac's syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 Mar;25(3):351-352.
21. Susac JO, Egan RA, Rennebohm RM, Lubow M. Susac's syndrome: 1975-2005 microangiopathy/autoimmune endotheliopathy. *J Neurol Sci* 2007 Jun;257(1-2):270-272.
22. Susac JO, Hardimann JM, Selhorst IB. Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 1979 Mar;29(3):313-316.
23. Vila N, Graus F, Blesa R, Santamaría J, Ribalta T, Tola E. Microangiopathy of the brain and retina (Susac's syndrome): two patients with atypical features. *Neurology* 1995 Jun;45(6):1225-1226.
24. Weidauer H, Tenner A. Horsturz beiderseits in Verbindung mit doppel-seitigen transitorischen Astarterienverschlüssen des Auges. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1973 Feb;52(2):121-128. (Hipoacúsia aguda bilateral associada a oclusão transitória bilateral de um ramo arterial da retina).
25. White ML, Zhang Y, Smoker WRK. Evolution of lesions in Susac syndrome at serial MR imaging with diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient values. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 May;25(5):706-713.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

Mafalda Macedo
Serviço de Oftalmologia, Hospital de Santo António
Centro Hospitalar do Porto
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto
mafalda.macedo@gmail.com

Síndrome de Wolfram: Diagnóstico e 6 Anos de Acompanhamento

Rita Gentil¹, Cristina Freitas¹, Cristina Almeida², Natacha Moreno²

¹Interna de Formação Específica de Oftalmologia do Hospital de Braga

²Assistente Hospitalar do Hospital de Braga

RESUMO

Introdução: a síndrome de Wolfram consiste num distúrbio neuro-degenerativo caracterizado pela presença de diabetes mellitus e atrofia óptica bilateral progressiva. Associa-se frequentemente a outras manifestações clínicas.

Casos clínicos: trata-se de dois irmãos de 14 e 6 anos à data do diagnóstico, portadores de diabetes mellitus tipo 1, diabetes insípida, atrofia óptica bilateral e alterações auditivas neuro-sensoriais. A presença destes achados motivou a realização de estudo molecular que confirmou a suspeita clínica, tendo sido encontrada uma mutação homozigótica do gene *WSF1*.

Conclusão: esta é uma patologia rara, com envolvimento sistémico e de prognóstico reservado, pelo que é necessário o envolvimento multidisciplinar que inclua o apoio específico no âmbito da reabilitação visual.

Palavras-chave

Síndrome de Wolfram, DIDMOAD, Atrofia Óptica, Diabetes mellitus, wolframina.

ABSTRACT

Introduction: Wolfram syndrome (WS) is a rare neurodegenerative disorder characterized by the presence of diabetes mellitus and bilateral progressive optic atrophy. It is frequently associated with other clinical features.

Clinical cases: this study reports two siblings of 14 and 6 years old at the time of diagnosis, with diabetes mellitus type 1, diabetes insipidus, optic atrophy and bilateral hearing loss. The presence of these findings led to a molecular study to confirm the clinical suspicion of WS. It was found a homozygous mutation of the gene *WSF1*.

Conclusion: WS is a rare disorder with systemic involvement and poor prognosis. It is necessary a multidisciplinary involvement that includes specific support for the visual rehabilitation.

Key-words

Wolfram Syndrome, DIDMOAD, Optic Atrophy, Diabetes mellitus, Wolframín

INTRODUÇÃO

A síndrome de Wolfram (SW) é uma doença neuro-degenerativa rara, com uma incidência estimada de 1:770 000¹. Descrita pela primeira vez em 1938 por Wolfram, é também conhecida pelo acrónimo DIDMOAD, derivado das suas principais manifestações clínicas: Diabete Insipi-dus, Diabete Mellitus, Optic Atrophy, Deafness^{2,3}.

Na maioria dos casos, a sua evolução é progressiva e inclui o aparecimento de diabetes mellitus (DM) e atrofia óptica na primeira década; diabetes insípida central e surdez neuro-sensorial na segunda década; alterações no aparelho génito-urinário no início da terceira década; patologias do foro neurológico e psiquiátrico, como ataxia cerebelosa, epilepsia e depressão no início da quarta década⁴. Os doentes com esta síndrome têm uma morte prematura (na terceira ou quarta década de vida) por insuficiência respiratória central resultante da atrofia do tronco cerebral^{4,5}.

Na origem desta síndrome estão alterações genéticas ao nível do cromossoma 4 (4p16.1 – gene WFS1 ou 4q22-q24 – gene WFS2)⁶. O gene da *wolframina* (WFS1) codifica uma proteína transmembranar de 890 aminoácidos, sintetizada a nível pancreático^{6,7}. As mutações neste gene condicionam a morte celular nos ilhéus β do pâncreas. Nos casos de SW devidos a mutações nos genes WFS1 e WFS2, o padrão de hereditariedade é autossómico recessivo. No entanto, foram descritas mutações no DNA mitocondrial pelo que a SW parece ser uma entidade heterogénea a nível genético⁸.

O diagnóstico é essencialmente clínico e requer sempre a presença de dois critérios mínimos: a DM insulino-dependente e a atrofia óptica⁹.

RESULTADOS/CASOS CLÍNICOS

Apresentam-se os casos clínicos de dois irmãos com Síndrome de Wolfram. Os pais são saudáveis, consanguíneos e não há outros casos descritos nesta família. Em ambos os casos, a gravidez tinha sido vigiada, o parto fora eutócico e não existiram quaisquer intercorrências no período neonatal.

Os dois irmãos recorreram à Consulta de Oftalmologia por diminuição progressiva da acuidade visual. A observação oftalmológica foi complementada com fotografias do segmento anterior, retinografias, electroretinograma (ERG) e tomografia de coerência óptica (OCT). O estudo genético (realizado no Klinisch-Genetisch Centrum Nijmegen – Netherlands) revelou uma mutação homozigótica no exão 8 do gene WFS 1 (2164ins24). Num estudo prévio, esta mutação havia sido descrita na patogénese da Síndrome de Wolfram⁷.

Caso 1

O irmão mais velho tem actualmente 19 anos de idade. Na primeira observação (aos 13 anos de idade), apresentava: acuidades visuais (AV) de 2/10 no olho direito (OD) e de 4/10 no olho esquerdo (OE); midríase pupilar ODE não reactiva ao estímulo luminoso e de acomodação; tensões oculares de 16mmHg; e, no fundo ocular, observava-se atrofia óptica bilateral sem a existência de outras lesões, nomeadamente retinopatia diabética (figura 1).

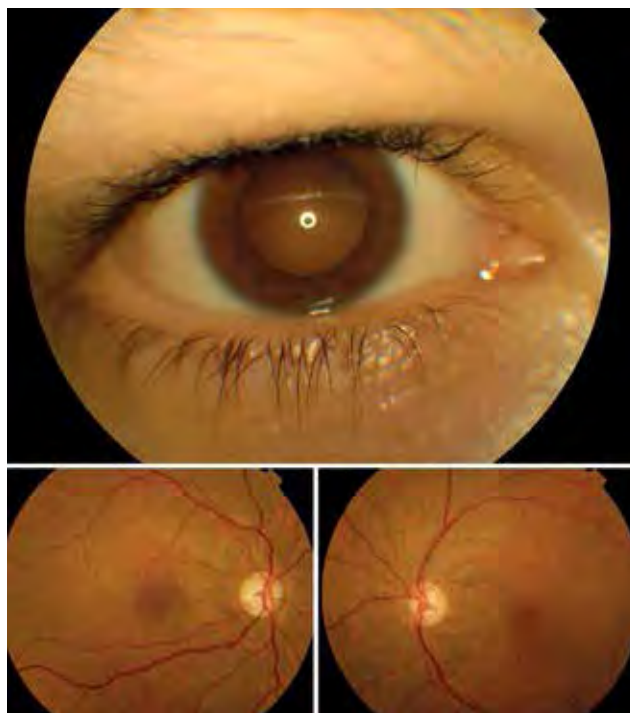


Fig. 1 | Midríase pupilar e atrofia óptica bilateral.

O reconhecimento cromático era rudimentar (amarelo).

O ERG revelou respostas de cones e bastonetes normais e os potenciais evocados visuais (PEV) demonstraram redução da amplitude e aumento da latência, características do envolvimento do nervo óptico (figura 2).

Este doente tinha antecedentes pessoais de diabetes mellitus insulino-dependente e de diminuição da acuidade auditiva. Na família tinha uma irmã mais nova também diabética e com história de perda da audição (caso 2).

Foi pedida uma observação neurológica, onde se verificou uma diminuição dos reflexos osteo-tendinosos. No exame auditivo, apresentou uma perda auditiva moderada bilateral (de 33 a 36dB) com escotoma nas altas frequências (a partir de 2000Hz).

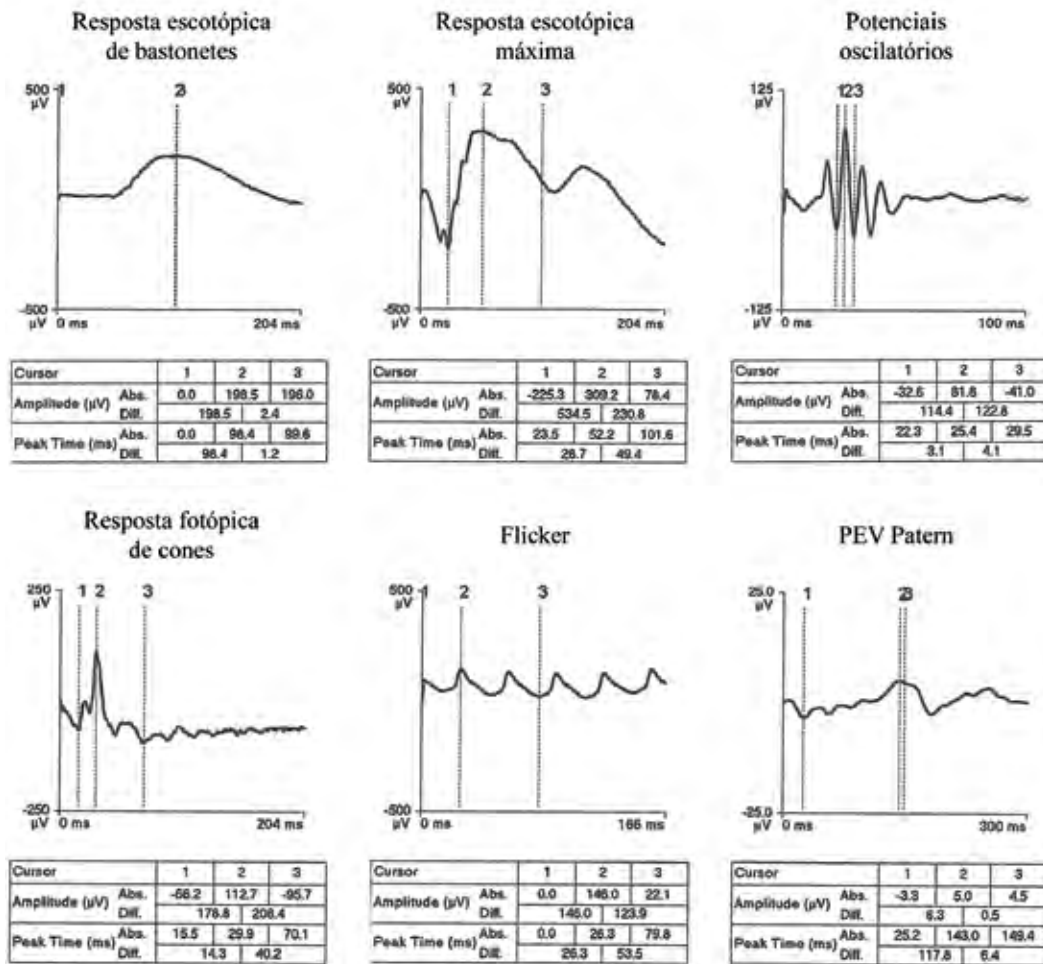


Fig. 2 | Midríase pupilar e atrofia óptica bilateral.

Actualmente, apresenta uma AV de 1/10 no OD e de 2/10 no OE. Tem ajuda electrónica que lhe permite estudar na faculdade.

Caso 2

A irmã, com 12 anos actualmente, foi observada pela primeira vez na consulta de Oftalmologia aos 6 anos de idade. Fazia insulina e hormona anti-diurética desde os 3 anos de idade, na sequência do diagnóstico de Diabetes Mellitus e Diabetes Insípida (revelada após início de poliúria e polidipsia). Nessa altura, o exame oftalmológico evidenciou AV de 3/10 ODE, endotropia alternante de pequeno ângulo (6-8 dioptrias prismáticas), midríase pupilar, e atrofia óptica bilateral, sem lesões de retinopatia diabética (figura 3). Na avaliação da visão cromática, reconhecia o amarelo e o azul.

O ERG, à semelhança do caso 1, não evidenciou lesão a nível da retina e os PEV foram compatíveis com lesão do nervo óptico.

Foi realizado um OCT que revelou uma diminuição da espessura da camada de fibras nervosas bilateral (figura 4).

Neste momento, tem AV inferior a 0,05 ODE e beneficia de ajudas electrónicas para as actividades de perto na escola.

DISCUSSÃO

Estes dois doentes apresentam manifestações clínicas compatíveis com a Síndrome de Wolfram. O diagnóstico foi posteriormente confirmado em análise genética.

Esta síndrome tem como principais diagnósticos diferenciais a rubéola congénita, a atrofia óptica hereditária de Leber e a anemia “thiamine responsive”^{4,8}.

Na literatura, existem cerca de trezentos casos descritos. Estima-se que a percentagem de doentes com a síndrome de Wolfram ou DIDMOAD completa varie entre 13 a 53%, de acordo com as diferentes séries^{10,11}.

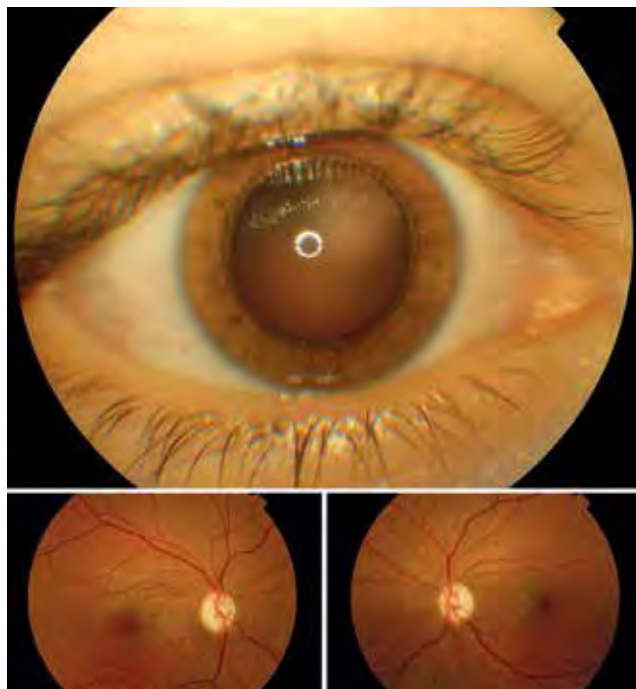


Fig. 3 | Midríase pupilar e atrofia óptica bilateral.

A diabetes mellitus juvenil é uma das condições essenciais ao diagnóstico e está presente nos dois casos apresentados desde os 3 anos de idade. A diabetes insípida associada ou não a alterações renais surge habitualmente na segunda década de vida⁴. Todavia, a diabetes

insípida foi diagnosticada na irmã durante a primeira década. Na Síndrome de Wolfram, a prevalência, a gravidade e a idade de início das várias manifestações são variáveis¹².

A nível oftalmológico, a atrofia óptica é a alteração mais frequente nos doentes afectados com a SW e tem um carácter bilateral e progressivo, tal como aconteceu nos dois casos apresentados. Estão descritas na literatura outras alterações, para além da atrofia óptica: catarata, miopia, alterações do epitélio pigmentar da retina, glaucoma e nistagmo^{13,14}. A presença de retinopatia diabética é rara e inferior a 8%^{4,15}. Não se sabe ainda o motivo da baixa incidência de retinopatia diabética nestes doentes, apesar do aparecimento precoce da diabetes mellitus e do mau controlo metabólico verificado na maioria dos casos¹⁵.

Nos dois casos existe uma diminuição da acuidade auditiva. Na literatura, as alterações da função auditiva neuro-sensorial e/ou a presença de audiograma anormal foram observadas em 39-62% dos doentes diagnosticados com SW^{4,17}.

Não se verificaram, na observação sistémica e analítica, alterações de relevo a nível génito-urinário. Na avaliação psiquiátrica, foi referido um quadro de ansiedade e agitação (sobretudo na irmã) justificado pela baixa visão e pelo contexto familiar. Deve prestar-se atenção ao aparecimento (mais tardio) de alterações relacionadas com esta síndrome, nomeadamente do foro psiquiátrico⁹. O apoio psicológico prestado aos doentes e às respectivas famílias é essencial.

Existem mais de 50 mutações descritas para a SW¹⁸. Quando existem mutações comprovadas nos genes WFS1 e WFS2, como aquela revelada pelo estudo genético dos dois casos apresentados, a doença tem um padrão de transmissão autossómico recessivo⁹. Os dois doentes têm seguimento/aconselhamento genético que refere um baixo risco de transmissão (0,1%), na ausência de consanguinidade, para a mutação verificada.

CONCLUSÃO

A SW exige um envolvimento multidisciplinar atento e o recurso a ajudas técnicas para contornar a baixa visão que afecta a vida destes doentes e das respectivas famílias.

A nível oftalmológico, a observação clínica pode contribuir para o reconhecimento do diagnóstico e, apesar da inexistência de tratamento curativo, existem medidas que podem ajudar de forma significativa os doentes com baixa visão. Os dois irmãos utilizam lupas para leitura (+6 D), ajudas electrónicas (para visão de perto e longe), lentes com filtros especiais (F80) para uso no exterior, e sistemas

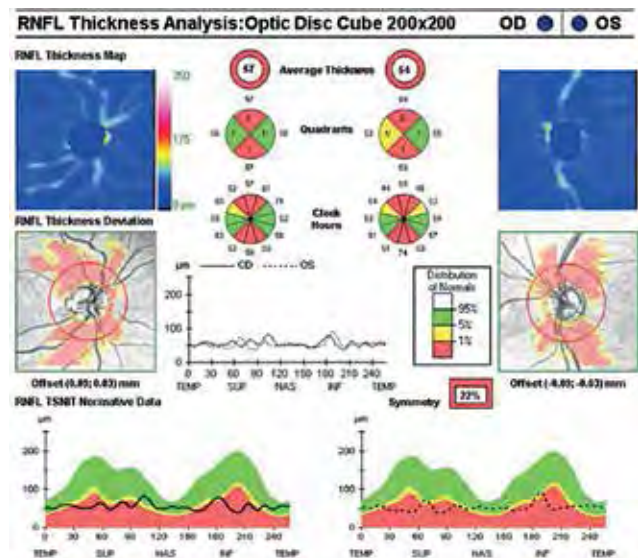


Fig. 4 | OCT OD e OE.

de amplificação de imagem (Pocket viewer CCTV).

Actualmente, pensa-se que esta síndrome não é muitas vezes identificada e, como tal, é uma patologia subdiagnosticada. O conhecimento da sua existência é essencial para a correcta avaliação e orientação clínica destes doentes⁹.

BIBLIOGRAFIA

- Barrett TG, Bunday SE: Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997, 34(10):838-841
- Wolfram DJ. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. *Mayo Clin Proc* 1938; 9:715-8.
- Blasi C, Pierelli F, Rispoli E, Saponara M, Vingolo E, Andreani D: Wolfram's syndrome: a clinical, diagnostic, and interpretative contribution. *Diabetes Care* 1986, 9(5):521.
- Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF: Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995, 346(8988):1458-1463.
- Gregorios JB. Wolfram's syndrome with schizophrenia and cerebral hypoventilation. A neuropathological study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989;48:308 (abstract).
- El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1229-36.
- Strom TM, Hörtnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframina) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998;7(13):2021-8.
- Barrett TG, Scott-Brown M, Seller A, Bednarz A, Poulton K, Poulton J. The mitochondrial genome in Wolfram syndrome. *J Med Genet* 2000; 37(6):463-6.
- Zen P, Pinto L, Schwartz I, Barrett TG, Paskulin G. Relato de um paciente brasileiro com síndrome de Wolfram *J Pediatr (Rio J)* 2002;78 (6):529-32.
- Gunn T, Bortolussi R, Little J, Andermann F, Clarke FC, Belmonte M. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, sensory nerve deafness, and diabetes insipidus: a syndrome. *J Paediatr* 1986; 89:565-570.
- Castro F, Barrio J, Perena MF, Palomar T, Cristobal J. Uncommon ophthalmologic findings associated with Wolfram syndrome. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2000; 78: 118-119
- Shaw DA, Ducan JP: Optic atrophy and nerve deafness in diabetes insipidus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1958; 2:47.
- Al-Till M, Jarrah NS, Ajlouni KM. Ophthalmologic findings in fifteen patients with Wolfram syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2002 Mar-Apr;12(2):84-8.
- Dhalla M, Desai U, Zuckerbrod D. Canadian. Pigmentary maculopathy in a patient with Wolfram syndrome. *Canadian Journal of Ophthalmol Vol 41, Issue 1*, Pages 38-40, 2006
- Seyhmus A, Ugur K, Ihsan C, Kaan U, Hasan K. Wolfram Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Compr Ther* 2007, 33(1):18-20.
- García-Luna PP, Villechenous E, Leal-Cerro A, Duran S, Jorge S, Wichmann I, Nunez-Roldan A, Astorga R. Contrasting features of insulin dependent diabetes mellitus associated with neuroectodermal defects and classical insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* 77: 413-418.
- Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ: Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome). A review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1977, 264:1-16.
- Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, Mueckler M, Marshall H, Donis-Keller H, Crock P, Rogers D, Mikuni M, Kumashiro H, Higashi K, Sobue G, Oka Y, Permutt MA. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998, 20:143-148.

Menção Honrosa para Melhor Apresentação da área de Oftalmologia Pediátrica (SPO/Edol) no 52º Congresso da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

CONTACTO

Rita Gentil
Serviço de Oftalmologia do Hospital de Braga
Sete Fontes - São Victor, 4710-243 Braga
ritagentil@gmail.com

Revisão de 172 doentes Com Patologia Tumoral da Órbita

Ricardo Oliveira , Lígia Cardoso , Júlia Veríssimo, Rui Proença

Centro de Patologia Ocular

Centro de Responsabilidade de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

RESUMO

Introdução: A patologia tumoral da órbita, embora relativamente rara, é complexa e a anatomia patológica, para além de um papel fundamental no diagnóstico, permite uma melhor orientação terapêutica e prognóstico. O acesso aos meios complementares de diagnóstico imagiológico contribuiu para um diagnóstico cada vez mais precoce deste tipo de patologia e para a orientação destes doentes para centros de tratamento diferenciados. É fundamental a existência de um registo de patologia ocular para o conhecimento da incidência de doenças numa população.

Objectivo: Estudo da incidência das diferentes lesões tumorais da órbita tratadas no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, num período de 40 anos.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 172 doentes consecutivos tratados num período de 40 anos (Janeiro de 1971 a Julho de 2010) no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e que constam do registo do Centro de Patologia Ocular. O diagnóstico baseou-se no estudo anatomo-patológico.

Resultados: Das 172 lesões tumorais da órbita verificaram-se: 17 casos de tumores do tecido conjuntivo, 31 de tumores vasculares, 32 de tumores do tecido linfóide e hematopoiético, 19 de tumores da glândula lacrimal, 43 de lesões metastáticas e secundárias, 10 de tumores com origem em várias camadas germinativas e 20 casos de lesões inflamatórias da órbita.

Conclusões: Este estudo foi realizado para determinar a frequência das diferentes lesões tumorais orbitárias. Apesar de um possível viés de referenciação, trata-se de um estudo populacional de tumores da órbita provenientes da região centro do País, o qual permite ter uma noção da incidência de tumores orbitários na nossa população, possibilitando ainda uma comparação com outros estudos semelhantes.

INTRODUÇÃO

A órbita pode ser envolvida por uma grande variedade de tumores¹. Existem vários estudos publicados sobre lesões orbitárias ocupando espaço², mas no entanto, a incidência destas lesões apresenta uma grande variabilidade de acordo com a fonte usada para a colheita do material. Alguns estudos incidem sobre populações restritas, quer a nível de faixa etária, quer a nível geográfico^{3,4,5} enquanto outros incidem sobre toda uma população e de áreas

geográficas mais amplas⁶.

Em 1971 foi criado o Centro de Patologia Oftálmica no Serviço de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Este centro faz um registo do diagnóstico histológico de todos os doentes, quer provenientes das diversas secções do Serviço, quer de doentes referenciados com patologia oftalmológica da região centro do país. Tendo em conta a necessidade de confirmação do diagnóstico histopatológico das lesões orbitárias ocupando espaço, este registo reflecte, com alguma fidelidade, as suas proporções

relativas^{7,8,9}.

Este estudo teve como objectivo o estudo da incidência das diferentes lesões tumorais da órbita observadas e tratadas no Serviço de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, num período de 40 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo retrospectivo da informação de 172 doentes consecutivos tratados num período de 40 anos (Janeiro de 1971 a Julho de 2010) no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, e que constam do registo do Centro de Patologia Ocular. O diagnóstico baseou-se no estudo anatomo-patológico. As lesões foram classificadas de acordo com a sua origem histológica, tal como em estudos prévios^{7,8,9}.

Neste estudo foram excluídas as lesões tumorais confinadas às pálpebras, conjuntiva e estruturas intraoculares. Por outro lado, foram incluídas as lesões orbitárias primárias, mas com extensão às pálpebras e conjuntiva, bem como as lesões orbitárias secundárias, e lesões tumorais das estruturas adjacentes mas com invasão orbitária. As lesões com suspeita clínica de neoplasia, mas que se revelaram de natureza inflamatória no exame anatomo patológico, foram igualmente incluídas neste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Num período de 40 anos foram avaliados 172 doentes com suspeita de patologia tumoral da órbita, tendo sido submetidos a biópsia ou excisão/biópsia. No Quadro I apresenta-se a distribuição das lesões tumorais orbitárias segundo a sua origem histológica.

Verificou-se que 50,0% dos tumores apresentavam características histológicas de benignidade e 50,0% características de neoplasia maligna. Baseando-se neste estudo em lesões submetidas a biópsia ou excisão, por suspeita de neoplasia orbitária, as lesões clinicamente não suspeitas de malignidade e sem manifestações clínicas, para as quais se assumiu uma atitude expectante com vigilância clínica e imagiológica, não foram aqui incluídas. Se compararmos com um estudo prévio semelhante, realizado por Veríssimo et al.⁸, sobre uma população observada entre Janeiro de 1971 e Julho de 1990, no qual se constataram 52,7% de lesões benignas e 47,3% de lesões malignas, verificamos, neste estudo, uma tendência para serem referenciados mais doentes com tumores malignos do que benignos. O acesso a exames imagiológicos com mais elevada resolução passou

a permitir um diagnóstico e um seguimento periódico do doente com patologia tumoral benigna sem recurso a biópsias³. Em estudos anteriores, muitos doentes eram submetidos a orbitotomia exploradora, uma vez que estes exames não estavam disponíveis. Desta forma, há actualmente menos doentes com patologia benigna a ser submetidos a biópsia, avançando-se para a cirurgia apenas quando existe compromisso funcional ou estético, o que pode ser uma das explicações para a diminuição da incidência de lesões com características de benignidade.

Apesar dos tumores de origem mesenquimatosa corresponderem a 46,5% dos tumores neste estudo, este é um grupo heterogéneo de lesões que devem ser classificados em diferentes subgrupos. Assim, os tumores com contribuição mais significativa foram as lesões metastáticas e secundárias da órbita (25%), o que coincide com o estudo prévio (28,4%)⁸. Seguem-se, por ordem decrescente, os tumores do tecido linfóide e hematopoiético (18,6%), os tumores de origem vascular (18,0%), as lesões inflamatórias da órbita (11,6%), os tumores epiteliais (11,0%), os tumores do tecido conjuntivo e músculo-esquelético (9,9%) e os tumores com origem em várias camadas germinativas (5,8%).

Entre os tumores do tecido conjuntivo e músculo-esquelético destaca-se o rabiomiossarcoma (2,9%), tendo-se observado menos casos que no estudo de Veríssimo et al.⁸ (5,4%), nos primeiros anos 20 anos. No entanto, a sua frequência é semelhante à verificada por Shields et al.⁶ em 2004 (3%), num estudo de 1264 doentes consecutivos com patologia orbitária tumoral, observados num período de 30 anos.

Dentro dos tumores de origem vascular, o tumor mais frequente foi o hemangioma cavernoso (14,5%). No entanto, este tumor benigno é muitas vezes um achado imagiológico, encontrado em doentes que foram submetidos a tomografia axial computadorizada, por queixas de cefaleias ou outras, não tendo manifestações clínicas¹. Muitos destes doentes, como já foi descrito, acabam por não ser submetidos a biópsia, pelo que não foram incluídos neste estudo, podendo ser, na realidade, subestimada a sua incidência.

Em relação aos tumores do tecido linfóide e hematopoiético, os linfomas da órbita representam 11% do total das lesões estudadas. É de relembrar a importância do exame histológico no diagnóstico e caracterização imunocitoquímica destas lesões

Dos tumores epiteliais da glândula lacrimal, o adenoma pleomórfico foi o tumor benigno mais frequente (6,4%). É curioso notar não ter sido diagnosticado qualquer caso de dacriops, quisto dos canais lacrimais, o tumor benigno epitelial da glândula lacrimal mais frequente no estudo de Shields⁶ (4%), estudo que inclui doentes sem diagnóstico

Quadro I | Lesões Tumorais Orbitárias. Distribuição por Origem Histológica.

1. Tumores mesenquimatosos				80	46,5%
1.1. Tumores do tecido conjuntivo e musculo-esquelético				17	9,9%
Benignos	4	2,3%	Malignos	13	7,6%
Quisto	1	0,6%	Rabdomiossarcoma	5	2,9%
Osteoma	1	0,6%	Lipossarcoma	2	1,2%
Schwanoma	1	0,6%	Osteossarcoma mesenquimatoso	1	0,6%
Lipoma	1	0,6%	Condrossarcoma	2	1,2%
			Sarcoma de Kaposi	3	1,7%
1.2. Tumores vasculares				31	18,0%
Benignos	30	17,4%	Malignos	1	0,6%
Hemangioma capilar	4	2,3%	Hemangiopericitoma	1	0,6%
Hemangioma cavernoso	25	14,5%			
Linfangioma	1	0,6%			
1.3. Tumores do tecido linfóide e hematopoiético				32	18,6%
Benignos	11	6,4%	Malignos	21	12,2%
Hiperplasia linf. reactiva GL	2	1,2%	Linfoma glândula lacrimal	3	1,7%
Lesão linfoepitelial benigna GL	5	2,9%	Linfoma órbita	16	9,3%
Hiperplasia linfóide da órbita	4	2,3%	Leucemia	1	0,6%
			Plasmocitoma	1	0,6%
2. Tumores epiteliais				19	11,0%
Benignos	11	6,4%	Malignos	8	4,7%
Adenoma pleomórfico	11	6,4%	Carcinoma pleomórfico	1	0,6%
			Carcinoma adenóide cístico	3	1,7%
			Adenocarcinoma	4	2,3%
3. Tumores com origem em várias camadas germinativas				10	5,8%
Benignos	10	5,2%	Malignos		
Quisto dermóide	3	1,7%			
Quisto epidermóide	2	1,2%			
Quisto com microftalmia	1	0,6%			
Encefalocelo	1	0,6%			
Teratoma	3	1,7%			
4. Lesões metastáticas e secundárias				43	25,0%
Benignos			Malignos	43	25,0%
			Melanoma da úvea	9	5,2%
			Retinoblastoma	9	5,2%
			Melanoma da conjuntiva	3	1,7%
			Carc. espinhocelular da conjuntiva	2	1,2%
			Carc. basocelular da pálpebra	8	4,7%
			Carc. espinhocelular da pálpebra	5	2,9%
			Adenocarcinoma dos seios perinasais	3	1,7%
			Carcinomas de outras localizações	4	2,3%
5. Lesões inflamatórias da órbita				20	11,6%
Benignos	20	11,6%	Malignos		
Inflamação idiopática	19	11,0%			
Dacrioadenite tuberculosa	1	0,6%			
Total Benignas	86	50,0%	Total Malignas	86	50,0%

histológico, sendo raramente o dacriops suficientemente sintomático para justificar uma cirurgia.

O quisto dermóide e o quisto epidermóide foram as lesões benignas com origem em várias camadas germinativas mais frequentes (respectivamente 1,7% e 1,2%). Os quistos dermóides foram todos diagnosticados em jovens até aos 20 anos de idade, tendo todos os casos de teratomas sido observados em recém-nascidos (1,7%).

Entre as lesões metastáticas e secundárias da órbita, o retinoblastoma (5,2%) foi o tumor mais frequente até aos 20 anos, enquanto que, para a restante faixa etária, o melanoma da úvea foi o tumor com maior incidência (5,2%), seguido do carcinoma basocelular da pálpebra (4,7%) e do carcinoma espinhocelular (2,9%).

Os “pseudotumores” inflamatórios da órbita corresponderam a 11,6% de todos os casos, sendo a biópsia efectuada por não ser possível excluir clinicamente a hipótese de neoplasia maligna.

Este estudo foi realizado para determinar a frequência das diferentes lesões tumorais orbitárias. Apesar de um possível viés de referenciação, trata-se de um estudo populacional de tumores da órbita provenientes da região centro do País. Mesmo numa das maiores séries de tumores orbitários, estudados numa população geral, como o realizado por Shields em 2004⁶, se verificam viés de referenciação, com uma incidência maior de neoplasias malignas. Também neste estudo, a grande proporção de tumores malignos pode ser devida a um efeito de referenciação para uma consulta especializada de oncologia ocular. No entanto, esta casuística permite-nos ter uma noção da incidência de tumores orbitários na nossa população,

possibilitando ainda a comparação com outros estudos semelhantes.

BIBLIOGRAFIA

1. Shields JA, Shields CL. Atlas of Orbital Tumors. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999:2-231.
2. Forrest AW. Intraorbital tumors. Arch Ophthalmol. 1949;41:198-232.
3. Portfield JF. Orbital Tumors in Children. A report of 214 cases. Int Ophthalmol Clin. 1962;54:761-70.
4. Templeton AC. Tumors of the eye and adnexa in Africans of Uganda. Cancer. 1967; 20:1689-98.
5. Margo CE, Mulla IZD. Malignant Tumors of the Orbit - Analysis of the Florida Cancer Registry. Ophthalmology. 1998;105:185-190.
6. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 Patients with Orbital Tumors and Simulating Lesions. Ophthalmology. 2004;111, 5:997-1008.
7. Branco V. Patologia Ofálmica Tumoral do Centro do País (1971-1984). Exp. Ophthalmol. 1985;11:1-13.
8. Veríssimo J, Proença R, Rasteiro de Campos AJ, Rasteiro A. Tumores da Órbita: Características Histopatológicas de 74 casos. Exp. Ophthalmol. 1991;17:23-31.
9. Proença R, Veríssimo J. Tumores do globo ocular e anexos - 25 anos de Registo do Centro de Patologia Oftálmica. Exp. Ophthalmol. 1998;24/1: 27-42.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

Síndrome de Stuve-Wiedemann: Casos Clínicos

Ana Martinho Silva¹, Ana Maria Silva Carvalho², J. Maia Seco²,
F. Bívar², Arabela Coelho², A. Castanheira-Dinis³

¹Médico Interno de Oftalmologia – Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

²Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia – Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

³Professor Doutor Director do Serviço de Oftalmologia – Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Stuve-Wiedemann é uma doença rara, autossômica recessiva, associada à mutação 5p13.1, descrita em 1971. Caracteriza-se por uma deformação óssea progressiva, estatura pequena, por ossos longos arqueados, flexão permanente dos dedos das mãos e pés, escoliose progressiva e sintomas de disautonomia, tais como: instabilidade de temperatura corporal e ausência de reflexo corneano, associados a escoliose progressiva. A ausência de reflexo corneano promove o desenvolvimento de queratite neuropática e úlceras de córnea. Existe uma elevada taxa de mortalidade, não estando descrito na literatura crianças que tenham sobrevivido após os 16 anos de idade.

Material e Métodos: Apresentação de dois casos clínicos.

Discussão: **Caso clínico 1** - Doente do sexo feminino, 17 anos de idade. Nos primeiros dias de vida apresentou Síndrome de Dificuldade Respiratória, com necessidade de ventilação mecânica. Apresentava leucoma central da córnea do olho direito (OD) e leucoma periférico neovascularizado do olho esquerdo (OE). Foi enviada para a consulta de genética, onde é feito o diagnóstico de Síndrome Stuve-Wiedemann – Displasia metafisária. **Caso clínico 2** - Doente do sexo masculino, de 3 anos de idade, irmão da doente anteriormente descrita, com síndrome polimalformativa e períodos de hiperpirexia, em relação provável com S. Stuve-Wiedemann. Múltiplos episódos de engasgamento e bronqueolites. Queratoconjuntivites de repetição e leucoma inferior, bilateralmente. Discute-se a evolução do quadro clínico e a capacidade de intervenção bem sucedida sobre a córnea ser limitada, por ausência de reflexo corneano.

Palavras-chave

Reflexo corneano, queratite neuropática, leucoma.

ABSTRACT

Stuve-Wiedemann Syndrome: Case Reports

Introduction: Stuve Wiedemann Syndrome (SWS) is a rare autosomal recessively inherited syndrome, caused by a mutation in 5p13.1 and was described in 1971. It is characterized by short stature, progressive bowing of the long bones of the arms and legs, fingers or toes that are permanently flexed with ulnar deviation. Patients develop progressive scoliosis and dysautonomia symptoms, including temperature instability and absent corneal reflex. Lack of corneal reflex predisposes to neuropathic keratitis and corneal ulcers. SWS is usually associated with high mortality rates. In the literature there are no cases describing survivals older than 16 years of age.

Material and Methods: Review of two clinical cases.

Discussion: Case report 1 - Female patient, 17 years old. In the first days after birth, the patient developed respiratory distress with need of mechanical ventilation. The right eye showed central corneal leucoma and a neovascularized marginal leucoma in the left eye. The patient went to a geneticist, who diagnosed the SWS. **Case report 2** - Male patient, 3 years old, brother of the previous patient, with skeletal disorder and hyperthermic episodes, likely related with the SWS. Feeding and swallowing difficulties. This patient had multiple keratoconjunctivitis and inferior leucoma in both eyes. This article discusses the evolution of these clinical cases and the limitations for a well succeeded corneal intervention due to the lack of corneal reflex.

Key-words

Corneal reflex, neuropathic keratitis, leucoma.

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Stuve-Wiedemann (STW) é uma doença rara, autossômica recessiva, associada à mutação 5p13.1 (LIFR – *leukemia inhibitory factor receptor*), descrita em 1971. O LIFR é uma citoquina polifuncional que afecta a diferenciação, a sobrevivência e a proliferação de uma grande variedade de células no adulto e no embrião. Caracteriza-se por uma deformação óssea progressiva, estatura pequena, por ossos longos arqueados (campomelia), pela flexão permanente dos dedos das mãos e pés (campodactilia) com desvio ulnar, fracturas esponâneas, escoliose progressiva, e sintomas de disautonomia, tais como: instabilidade da temperatura corporal, ausência de reflexo corneano e reflexo rotuliano, língua sem papilas fungiformes. A ausência de reflexo corneano promove o desenvolvimento de queratite neuropática e úlceras de córnea.

A dismorfia facial é normalmente evidente com blefarofimose, face achatada e micrognatia.

A dificuldade na deglutição, a patologia respiratória grave, episódios de hipertermia recorrente podem causar a morte nos primeiros meses de vida. Existe uma elevada taxa de mortalidade, não estando descrito na literatura crianças que tenham sobrevivido após os 16 anos de idade.

Alguns autores defendem que o STW e o Síndrome de Schwartz-Jampel tipo II são a mesma entidade.

CASO CLÍNICO 1

T.S.M.S., 17 anos, sexo feminino, pais de etnia cigana, saudáveis e consaguíneos. Malformações congénitas: artrogripose e dismorfia facial. Nos primeiros dias de vida apresentou Síndrome de Dificuldade Respiratória, com

necessidade de ventilação mecânica. EEG traçado normal. TAC-CE dilatação do espaço subaracnoideu.

Aos três anos de idade apresentava leucoma central da córnea do olho direito (OD) e leucoma periférico neovascularizado do olho esquerdo (OE). Foi enviada para a consulta de genética, onde foi feito o diagnóstico de Síndrome Stuve-Wiedemann – Displasia metafisária. Até aos dias de hoje teve múltiplos internamentos e deterioração da componente esquelética.

AF irrelevantes.

Exame objectivo

Deterioração da componente esquelética: doente dependente de cadeiras de rodas, com grandes dificuldades na locomoção, aos 17 anos de idade (Fig.1). Flexão permanente dos dedos das mãos e pés (Fig.2).

MAV sc OD 0.05, OE 0.020.

Segmento anterior ODE (Fig. 3 e 4): Leucoma inferior ODE, que atinge a área central, sobretudo o OE, com elevação de tecido e neovasos; câmara anterior formada.

Fundoscopia ODE difícil de visualizar.

CASO CLÍNICO 2

R.S.M.S., sexo masculino, 3 anos, irmão da doente anteriormente descrita, com síndrome polimalformativa e períodos de hiperpirexia, em relação provável com S. Stuve-Wiedemann. Múltiplos episódios de engasgamento e bronqueolites. História de queratoconjunctivites de repetição.



Fig. 1 | Flexão permanente dos membros superiores e inferiores.



Fig. 2 | Flexão permanente dos dedos das mãos.

Exame objectivo

AV doente não colaborante. Movimenta-se facilmente desviando-se dos objectos.

Segmento anterior ODE (Fig. 5 e 6): Mácula na região central inferior da córnea ODE, mais acentuado OE.



Fig. 3 | Leucoma no 1/3 inferior OD.

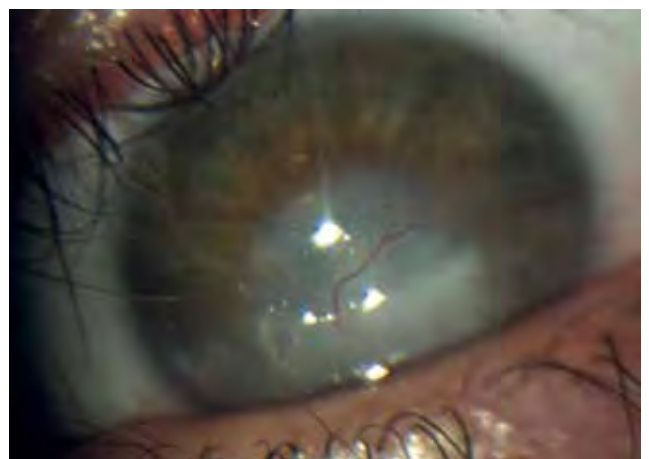


Fig. 4 | Leucoma no 1/3 inferior da córnea neovascularizada OE.



Fig. 5 | Mácula na córnea OD.



Fig. 6 | Mácula na córnea OE.

DISCUSSÃO

Estamos perante dois casos raros de sobrevivência de doentes com S. Stuve-Wiedemann.

O tratamento instituído: lubrificantes oculares, retinol.
Não tem indicação para queratoplastia penetrante, dado

que esta patologia é recorrente, o que inviabilizaria o transplante de córnea.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonthuis D, Morava E, Booiij L, Stuve Wiedemann syndrome and related syndromes: case report and possible anesthetic complications. *Paediatric Anaesthesia*, Volume 19, Number 3, March 2009, pp 212-217.
2. Gaspar IM, Saldanha T, Cabral P, Vilhena MM, Long-term follow-up in Syuve-Wiedemann syndrome: a clinical report. *Am. J. Med. Genet*, 2008 Jul 1, 146A(13): 1748-53.
3. Di Rocco M, Stella G, Bruno C, Long term survival in Stuve-Wiedemann syndrome: a neuro myo-skeletal disorder with manifestations of dysautonomia. *Am J Med. Genet A.*, 2003 May; 118A(4):362-8.
4. Centre for Arab Genomic Studies, A division of Sheikh Hamdan Award for Medical Sciences, The Catalogue for Transmission Genetics in Arabs- Database.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar

Caso Clínico Mistério

Qual o Diagnóstico?

Tânia Rocha¹, António Mendes Carvalho¹, Mário Neves³, João Filipe Silva³, António Roque Loureiro⁴

Serviço de Oftalmologia – Centro Hospitalar de Coimbra (CHC)

¹Interno Complementar de Oftalmologia – CHC

³Assistente Hospitalar de Oftalmologia – CHC

⁴Director do Serviço de Oftalmologia – CHC

Doente do sexo feminino, 30 anos, raça caucasiana, seguida em consulta de Neurologia por enxaquecas, medicada regularmente com paracetamol 1g-3id e ibuprofeno 600-2id em sos.

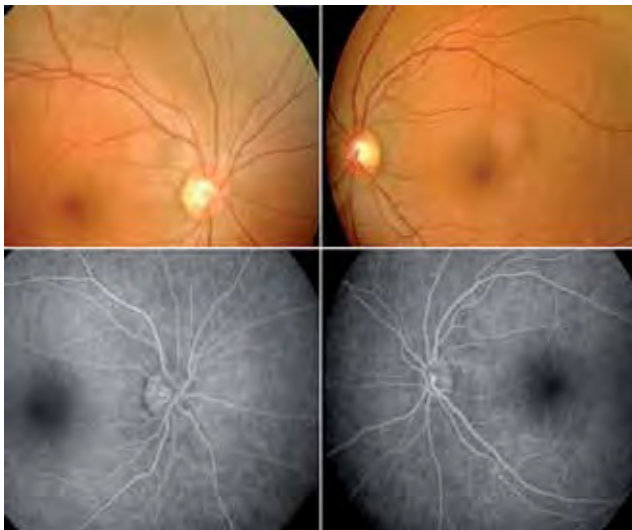
Por exacerbação das queixas, iniciou topiramato 25mg id e aumento da dose para 2id, 15 dias depois. Sem antecedentes oftalmológicos e sistémicos relevantes.

Recorreu ao Serviço de Urgência por diminuição súbita da AV para longe, bilateralmente. Sem outras queixas.

Apresentava exame neurológico normal e TAC crânio-encefálica sem alterações.

Ao exame objectivo oftalmológico apresentava: AV ODE sem correcção 1/10; AV ODE com estenopéico 10/10; reflexos pupilares normais, biomicroscopia e fundoscopia sem alterações; PIO OD/OE: 14/15 mmHg.

Realizou angiografia fluoresceínica:



1 - Qual o diagnóstico mais provável?

- a) Ametropia antiga não diagnosticada
- b) Miopia aguda induzida pelo topiramato
- c) Miopia aguda induzida por crise de hiperglicémia

2 - Que dados do exame objectivo/exames complementares de diagnóstico considera úteis?

- a) Refracção subjectiva e sob cicloplegia
- b) Gonioscopia
- c) OCT nervo óptico e campos visuais
- d) Todas as anteriores

3 - Tendo diagnosticado a situação, qual lhe parece a melhor atitude terapêutica?

4 - Perante o quadro clínico e os exames complementares de diagnóstico o que diria à doente acerca do seu prognóstico visual?

Caso Clínico Mistério

Resposta ao Caso do Número Anterior

Marta Guedes, João Martins¹, Sara Patrício, Ana Almeida, Maria Picoto, João Costa

Serviço de Oftalmologia, Hospital Egas Moniz, C.H.L.O

¹ Serviço Universitário de Neurologia, Hospital Egas Moniz, C.H.L.O

Respostas:

1. **d)** Síndrome de Horner esquerdo por dissecção da artéria carótida interna associado à presença de variante anatómica fetal do Polígono de Willis (artéria cerebral posterior com origem na artéria comunicante posterior).
2. **a)** Angio-RMN CE e cervical.

Perante o quadro clínico de anisocória com aumento no escuro e reversão após instilação de fenilefrina 0,1 associada a cefaleia temporal esquerda, pulsátil, de intensidade crescente e irradiação à região occipito-cervical, o diagnóstico mais provável é o de Síndrome de Horner por dissecção da artéria carótida interna. Neste caso não foi feita prova de colírios com apraclonidina já que a doente foi observada nas primeiras 24h após instalação do défice simpático e, neste

curto intervalo de tempo, não há ainda desenvolvimento da hipersensibilidade necessária para que o teste com a apraclonidina seja positivo.

Na suspeita de dissecção da artéria carótida interna é mandatório um exame de imagem que permita visualização da vasculatura cervical. Neste caso, foi realizada Angio-RMN CE e cervical que confirmou dissecção da artéria carótida interna esquerda (Figura 1).

Por outro lado, a perda de campo visual homónima direita de aparecimento súbito e simultâneo permanecia ainda por explicar podendo neste contexto estar associada a uma de duas situações:

- **Dissecção simultânea da artéria vertebral esquerda com enfarte isquémico occipital**

A ocorrência simultânea de dissecção da artéria carótida interna e da artéria vertebral homolateral é altamente improvável num adulto jovem saudável na ausência de traumatismo significativo. No entanto, poderia

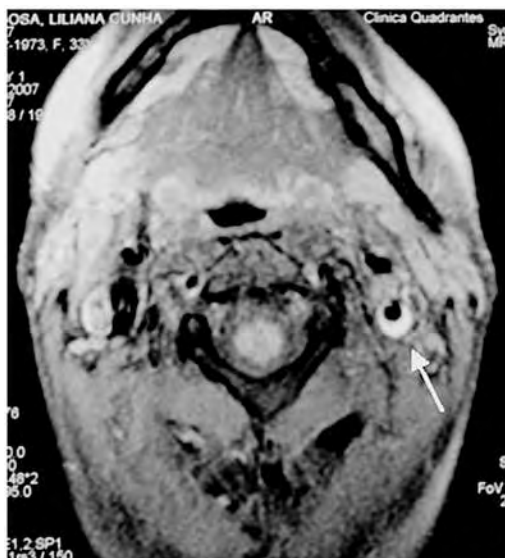


Fig. 1 | Angio-RMN CE e cervical:
Dissecção da artéria carótida interna esquerda (seta).

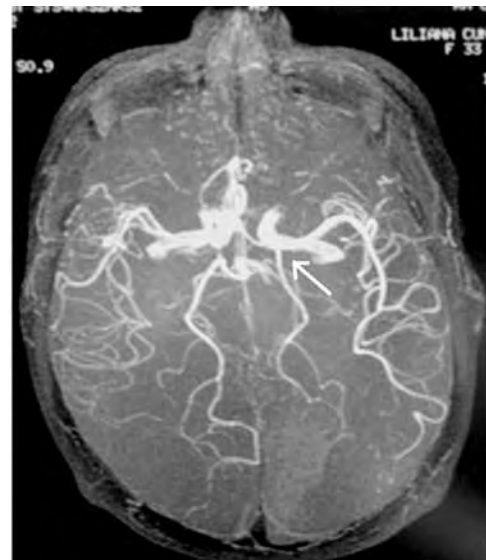


Fig. 2 | Variante anatómica fetal do Polígono de Willis, artéria cerebral posterior com origem na artéria comunicante posterior homolateral (seta).

ser considerada na presença de Síndrome de Marfan concomitante que predispuesses à ocorrência de dissecação arterial. No caso em questão, o morfotipo da doente não sugeria a presença deste síndrome.

- **Presença de variante anatômica fetal do Polígono de Willis (artéria cerebral posterior com origem na artéria comunicante posterior)**

A presença desta variante anatômica fetal poderia explicar a passagem de um êmbolo proveniente de dissecação da artéria carótida interna para a circulação posterior homolateral com enfarte isquémico da região vascularizada pela artéria calcarina esquerda, ramo da artéria cerebral posterior. Esta variante anatômica fetal é visível na Angio-RMN CE realizada (Figura 2).

Secção Histórica e Iconográfica - Histórias da Oftalmologia Portuguesa

COL center de Oftalmologia

Responsável da Secção

João Segurado

COL - Centro Oftalmológico de Lisboa e Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

Caros COLegas, não pretendo com este artigo fazer a história do Centro Oftalmológico de Lisboa, vulgo, Jardim Constantino, não seria a pessoa indicada, nem vos quero massacrar com datas e números que por certo isso acarretaria, apenas não deixar cair no total esquecimento uma instituição que julgo de grande importância na oftalmologia nacional e como tal merece ser lembrada nesta rubrica.

O COL nasceu da necessidade de efectuar consultas de oftalmologia em numero e qualidade na ARS da região de Lisboa e Vale do Tejo. Funcionou inicialmente no Largo dos Anjos, em instalações adaptadas, e com recursos humanos dos serviços de oftalmologia dos H.C.L.(S. José e Capuchos).

Posteriormente mudou para as instalações da Rua José Estevão (Jardim Constantino) feitas de raiz, com quadro de pessoal administrativo ,técnico, de enfermagem e médico próprio.

Era uma estrutura bem montada, bem equipada, com pessoal escolhido e motivado que rapidamente deu frutos. Os números falam por si, produzia-se muito mais que o habitual. O COL não queria limitar-se à básica triagem e refração , queria ser um serviço completo, oferecendo as principais valências médicas em oftalmologia e possibilitando a cirurgia, que através de um acordo protocolado com a ARS, passou a ser feita na Clínica de St António, em horário pos laboral. Organizou uma primeira reunião internacional sob um tema escaldante, ”a cirurgia implanto refractiva“ aproveitando o facto de ter na sua estrutura um dos grandes pioneiros e impulsionadores desta técnica em Portugal, o Dr. Adriano Aguilar.

Mas, tudo muda, e as vontades políticas então não se fala. Assim o COL atravessou várias crises existencialistas oscilando entre a perspectiva de um fim a qualquer momento e a renovação das suas estruturas.

Foi num destes períodos entre “vagas a extinguir” e ”necessidade de aumento de produção” que se enquadra

a luta por um bloco operatório nas instalações, não sem que antes se fosse operar a Carcavelos nas tardes deixadas vagas pelo serviço de ortopedia do Hospital Dr. José de Almeida. Os bons ares os da Linha, reforçaram a coesão da equipa, a que se juntou um reforço de peso com os anestesistas Dr. Sobral de Campos e Dr. Manuel Costa de Sousa.

Finamente conseguimos, mérito mais uma vez do Dr. Aguilar, obras no último andar para um bloco operatório feito de raiz para cirurgia oftalmológica em regime ambulatório.

Naquele 8º andar fazia-se alem da clássica cirurgia de facoemulsificação e suas variantes que tendiam para incisões cada vez menores e com lentes mais evoluídas (multifocais, acomodativas....) cirurgia refractiva inicialmente radiára, depois com a utilização de lentes fáquicas, cirurgia de glaucoma com técnicas não penetrante, cirurgia oculo plástica, cirurgia de estrabismo...

Paralelamente desenvolvia-se uma intensa actividade científica com a apresentação e publicação de múltiplas comunicações de valor científico, organização de reuniões científicas e congressos, participação em júris de concursos públicos da moribunda Carreira Médica Hospitalar.

Nos últimos anos tivemos o prazer e a responsabilidade pela formação de Internos o que trouxe ao serviço, uma dinâmica renovada, que a todos rejuvenesceu.

Mas, certamente o mais importante neste COL center foi o Ambiente que sempre se respirou naquele edifício. Era único, e tão difícil de encontrar nestes dias de competição desenfreada que vivemos. Não havia rivalidades, trabalhava-se em conjunto para a resolução dos problemas que eram encarados como de todos. Médicos, enfermeiras, técnicos de ortoptica e administrativos puxávamos todos para o mesmo lado e em prol do bem do doente. As parcerias com outros serviços para a organização de eventos científicos mostram bem a polivalência e disponibilidade das gentes do COL. Assim surgem os ColEgas (Col+Egas

Moniz), o Car-a-Col (Clube de Anestesia locoRegional) não esquecendo as qualidades científicas de departamentos personalizados únicos como as Col-girls, que deixaram um vazio muto difícil de preencher no panorama oftalmológico.

Mas, tem de haver sempre um “mas”, não há mal que sempre dure ou bem que não acabe, o o primeiro e durante muito tempo único COL center de Oftalmologia português, encerrou por razões incertas as suas portas no início de 2012, deixando órfãos milhares de utentes que a ele se

habitaram a recorrer. Nós, como quaisquer massa salarial incomoda , fomos integrados no Instituto Gama Pinto, onde fomos amavelmente acolhidos, embora fique sempre aquela tão portuguesa saudade e vontade de requerer em triplicado e papel selado o estatuto de exilado político.

Termo agradecendo a TODOS o privilégio de ter trabalhado naquela instituição impar e pioneira de que tanto me orgulho, e que aqui pretendi ajudar a não esquecer.

Indicações aos Autores e Normas de Publicação

RESUMO

Nota: consultar texto completo das normas de publicação em: www.spoftalmologia.pt/normas.publrevistaspo

Oftalmologia é a revista oficial da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia (SPO) e publica de forma prioritária trabalhos de investigação básica e clínica, como artigos de revisão, artigos originais, casos clínicos, relacionados com oftalmologia nas suas diferentes especialidades, bem como temas de áreas de conhecimento fronteira com interesse para a prática médico-cirúrgica e processo clínico na perspectiva da governação clínica em oftalmologia.

PROCESSO EDITORIAL

1. Condições gerais – Os artigos serão preferencialmente redigidos em português ou inglês. Poderão ser publicados artigos numa outra língua (espanhol ou francês). Uma vez recebidos os trabalhos, passarão ao editor da revista, que fará uma primeira avaliação editorial com o fim de comprovar a adequação no âmbito temático e de interesse para a revista e o cumprimento dos requisitos de apresentação formal exigidos nas normas de publicação. Caso contrário poderão ser liminarmente devolvidos ao autor para correção das deficiências com vista a nova apresentação.

Uma vez o trabalho publicado todo o material enviado será destruído, pelo que não devem ser enviados originais. Os ficheiros de texto devem ser enviados em formato Word (.DOC ou .DOCX), com texto seguido e sempre com o mesmo tipo de letra. Devem ser dactilografados em Arial, tamanho 11, ou outro tipo de letra com tamanho equivalente, com espaçamento de 1,5 linhas. Os títulos e subtítulos deverão estar assinalados a negrito e em tamanho 12. A primeira página conterá somente os elementos descritos adiante na rubrica “Organização do Artigo”.

O texto do artigo em tamanho 11 deverá ainda ser enviado simultaneamente em formato PDF, em 2 colunas (excepto o resumo em Português e Inglês) com as imagens, quadros e tabelas com legendas e bibliografia em tamanho 10 no local desejado do artigo e com “layout” e número de páginas semelhante ao que aparecerá na revista.

Os documentos submetidos para publicação serão propriedade da revista Oftalmologia da SPO transferindo os seus autores o direito de propriedade (copyright) a partir do momento que seja recebido pelo editor. Este direito manter-se-á até indicação do editor de que o artigo não será publicado.

Nem o Conselho Redactorial nem a SPO se responsabilizam pelas opiniões e afirmações expressas na revista.

Os trabalhos devem ser enviados em formato electrónico, por correio electrónico para o seguinte endereço: editor.revistaspo@gmail.com

2. Sistema de revisão por pares – Uma vez comprovado que o trabalho cumpre os requisitos formais, será enviado a avaliação por parte de dois ou mais revisores, de forma confidencial e anónima. Os autores receberão a informação da avaliação dos revisores, de forma anónima e através do editor, para que estes possam realizar as correções oportunas. A selecção dos revisores realiza-se através do conselho redactorial da revista, que têm em conta os méritos académicos, científicos e experiência profissional, em cada uma das subespecialidades oftalmológicas, incluindo investigadores nacionais ou internacionais.

3. Política editorial – a decisão do Conselho Redactorial para aceitação-rejeição de um trabalho apresentado para publicação baseia-se nos seguintes factores:

- I. Originalidade: assunto e/ou método original, com informação valiosa e apresentação de resultados novos ou confirmação de resultados já anteriormente verificados.
- II. Actualidade e/ou novidade – tema que está na agenda das reuniões ou comunicações científicas ou é novo.
- III. Relevância – aplicabilidade dos resultados para a resolução de problemas concretos da prática oftalmológica.
- IV. Inovação e significância – avanço do conhecimento científico, técnico e/ou prática clínica.
- V. Fiabilidade e validade científica – boa qualidade metodológica evidenciada.
- VI. Apresentação – boa redacção e organização do texto (boa coerência lógica e apresentação do material).

SECÇÕES

1. Editoriais e notas - Os editoriais e notas serão encomendados pelo editor da revista a quem considere oportuno ou da responsabilidade do editor. O convite faz-se acompanhar das normas especiais para publicação em cada caso.

2. Cartas ao editor - As contribuições para esta secção podem incluir comentários sobre artigos previamente publicados na revista ou comentários sobre outras matérias de interesse para oftalmologia. Esta correspondência estará sujeita à revisão por parte do editor e será publicada na medida em que o espaço, as prioridades e interesse o permitam. Não devem ultrapassar as 500 palavras. As cartas ao editor que versem sobre artigos previamente publicados terão direito de resposta.

3. Artigos de revisão e “guidelines” – O objectivo da secção é actualizar determinados temas de oftalmologia, discutir novos conceitos ou rever conceitos clássicos tendo em vista os novos avanços de diagnóstico e tratamento e a divulgação das boas práticas em oftalmologia. Deverão relacionar os conhecimentos científicos básicos com os clínicos. Serão encomendados pelo Conselho Redactorial a personalidades reconhecidas e ou grupos de trabalho. O convite faz-se acompanhar das normas especiais para publicação em cada caso.

4. Artigos originais – Podem incluir-se tanto trabalhos experimentais como clínicos, sempre que se trate de trabalhos de investigação. Os trabalhos de investigação devem ser inéditos e não podem ter sido submetidos para publicação em outra revista estrangeira indexada. Incluem-se nesta rubrica os prémios atribuídos no âmbito da SPO.

5. Comunicações curtas e casos clínicos – Deverão ser manuscritos resumidos descrevendo inovações técnicas e tecnológicas, manobras cirúrgicas inovadoras, aspectos de outras áreas do conhecimento relacionados com a prática oftalmológica, nomeadamente laboratório em Oftalmologia, Gestão, Economia da Saúde, Qualidade, Acreditação e Certificação, Ética médica e Gestão do risco em Oftalmologia, bem como casos clínicos com informação de prática clínica relevante. Serão temas variáveis em cada revista.

6. Histórias da História da Oftalmologia Portuguesa – Será uma rubrica curta realçando aspectos relacionados com personalidades ou acontecimentos da oftalmologia portuguesa.

7. Caso clínico mistério – Pretende-se uma secção interactiva entre Conselho Redactorial e os oftalmologistas e internos de oftalmologia. Deverá haver lugar a apresentação de sugestões diagnósticas e terapêuticas simulando as condições de efectividade da prática clínica perante um caso clínico de difícil resolução.

ORGANIZAÇÃO DO ARTIGO

1. Página do título/identificação – (página separada) Contendo título do artigo, nome (s) dos (s) autor (es), serviço (s) hospitalar (es) e departamentos ou organismos onde foi realizada a investigação, títulos académicos e/ou hospitalares dos autores. Nesta página deve ainda figurar o endereço postal completo para envio de correspondência e o endereço electrónico do autor principal. Se o trabalho já tiver sido apresentado, indicar onde e em que data bem como a referência a prémio obtido se for o caso. Os autores deverão manifestar se têm algum interesse comercial no produto, equipamento ou processo e certificar que o trabalho não foi publicado e que cedem os direitos de autor à SPO.

2. Resumo – Em português e em Inglês com o máximo 250 palavras. Escritos num único parágrafo e com as seguintes partes: Objectivos, Desenho do estudo, Participantes, Métodos, Resultados primários e secundários, Conclusões.

3. Palavras chave – Duas listas de cinco palavras chave, em português e em inglês, que indiquem os principais assuntos focados no texto para fins de codificação no índice.

4. Texto – Recomenda-se que o texto tenha as seguintes secções separadas: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão; poderá ser necessário fazer adaptações a circunstâncias particulares, como por exemplo no caso de se tratar de um caso clínico. O autor deverá indicar no texto, em local apropriado, em numeração árabe e em superscript, as citações bibliográficas que fizer. É da exclusiva responsabilidade do autor a verificação da exactidão das referências bibliográficas e da sua colocação no texto.

5. Agradecimentos – Tanto a pessoas, como a entidades, quando tal for justificado.

6. Declaração de interesses financeiros

7. Bibliografia – De modo geral segue-se o sistema de Vancouver, com a diferença principal de que a lista das referências bibliográficas deve ser alfabética e subsequentemente numerada. Se houver mais de uma referência do mesmo autor, serão indicadas em primeiro lugar aquelas em que o autor aparece isolado e só depois aquelas em que há mais que um autor.

8. Quadros, gráficos e figuras – são enviados em formato electrónico, em ficheiros separados do texto. Os quadros podem ser feitos num processador de texto ou numa folha de cálculo (em Excel). Os gráficos devem ser feitos em PowerPoint ou em programa compatível. As figuras devem ser enviadas no formato .TIF ou .JPG, um ficheiro para cada imagem com qualidade de impressão (≥ 300 dpi).

9. Abreviaturas e símbolos – Só devem ser usadas abreviaturas de uso corrente. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas menos usuais, na primeira vez em que o termo aparece no texto ele deve figurar por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parêntesis.

