



Faculdade de Medicina de Lisboa

Queratopatia Bolhosa

Revisão da Literatura

Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria – Centro
Hospitalar Lisboa Norte

Coordenador: Prof. Doutor Manuel Monteiro Grillo

Aluno: João Miguel Martins de Carvalho, nº 12923

Orientador: Dr. Paulo Silva Guerra

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

Lisboa, Ano Lectivo 2015/2016

Índice

Abstract	3
Resumo	4
Introdução.....	5
Métodos.....	6
Etiologia e Prevalência.....	7
Perspectiva Histórica.....	8
Fisiopatologia	10
Clínica e Diagnóstico	12
Terapêutica:	13
➤ Médica	13
• Agentes tópicos hipertónicos.....	13
• Lubrificantes.....	14
• Lentes de contacto terapêuticas	15
➤ Cirúrgica	15
• Punções Estromais Anteriores.....	15
• Transplante de Membrana Amniótica.....	16
• Conjuntivoplastia.....	17
• Queratectomia.....	17
• Queratoplastia.....	18
• Queratoplastia Penetrante	18
• Queratoplastia Endotelial com “Stripping” da Membrana de Descemet (DSEK)	19
• Queratoplastia Endotelial com “Stripping” Automatizado da Membrana de Descemet (DSAEK)	20
• Queratoplastia Endotelial da Membrana de Descemet (DMEK).....	21
➤ Potenciais	21
• Cross-linking do Colagénio.....	22
• Inibidor da Rho cinase	23
• Inserção de Óleo de Silicone Intracorneano assistida por Femtossegundo LASER	23
Discussão.....	25
Conclusão	31

Agradecimientos	32
Bibliografía.....	33

Abstract

Introduction: Bullous Keratopathy (BK) is a corneal endothelial disease, causing uncompensated stromal edema and subepithelial *bullae*, affecting the patient's visual acuity and quality of life. This revision aims to review the pathology, with special focus on the different available treatments and recent researches.

Methods: PubMed's and Google Scholar's databases were reviewed, selecting the most relevant articles with less than five years, with particular emphasis to the therapeutical procedures.

Results: The best available treatment is a keratoplasty (especially endothelial keratoplasty). In initial stages of BK and infrequent pain, medical treatment with hypertonic saline and lubricants is adequate; in cases of uncontrollable pain with medical treatment in patients with potential visual acuity, treatment with Collagen Cross-linking or Amniotic Membrane Transplant may be offered while waiting for the corneal transplantation; in uncontrolled BK patients without visual recovery potential, Anterior Stromal Punctures or Conjunctivoplasty (in selected cases only) may be offered.

Conclusion: The DSAEK is still the gold standard of BK treatment. DMEK has better outcomes and, in short-term, will certainly replace DSAEK as the best available treatment. The new treatments (such as ROCK-inhibitor) that are still being developed will have a great impact in the BK therapy.

Key-words: Bullous Keratopathy; Cornea; Keratoplasty; Amniotic Membrane; Anterior Stromal Punctures; Conjunctivoplasty; ROCK Inhibitor, Corneal Collagen Cross-linking

Resumo

Introdução: A Queratopatia Bolhosa (QB) é uma doença do endotélio querático, caracterizada por edema descompensado do estroma, associado a bolhas subepiteliais, que afecta a acuidade visual e a qualidade de vida. Esta revisão tem como objectivo abordar esta patologia, focando especialmente as diferentes abordagens terapêuticas e recentes avanços.

Métodos: efectuou-se uma revisão da literatura através do PubMed e do Google Scholar, seleccionando-se os artigos relevantes com menos de cinco anos, dando particular ênfase às diferentes abordagens terapêuticas.

Resultados: O tratamento de eleição é a queratoplastia (principalmente as endoteliais). Em doentes com QB inicial com queixas álgicas esporádicas, pode optar-se pela terapêutica médica com agentes tópicos e lubrificantes oculares; caso não se consiga controlar a QB com terapêutica médica e o doente apresente bom potencial visual pode ser propostos para CLC ou TMA pré-transplante; os doentes com QB não controlada e baixo potencial visual podem ser propostos a técnicas PEA ou, em casos seleccionados, conjuntivoplastia.

Conclusão: a DSAEK é ainda o tratamento *gold standard* da QB. A DMEK tem resultados mais favoráveis e, a curto-prazo, irá ser a terapêutica de eleição. As novas abordagens terapêuticas (como o Inibidor da ROCK) que ainda se encontram em fase de estudo terão um grande impacto na abordagem da QB.

Palavras-chave: Queratopatia Bolhosa; Cornea; Queratoplastia; Membrana Amniótica; Punções Estromais Anteriores; Conjuntivoplastia; Inibidor ROCK, CLC colagénio

Introdução

A córnea é um tecido transparente, avascular, situada no segmento anterior do olho. Tem como função a transmissão da luz, a refração (mais de 2/3 do poder refractivo do olho) e a protecção do olho contra traumatismos ou agentes patológicos. Classicamente, é descrita como sendo composta por 5 camadas: epitélio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet e endotélio. No entanto, novos estudos identificaram uma nova camada situada entre a membrana de Descemet e o estroma, com grande importância para a anatomia cirúrgica querática, que se denominou camada de Dua.^[1] O endotélio e o epitélio funcionam como membranas semipermeáveis, que contribuem para a manutenção da desidratação corneana; o estroma tem funções opostas, tendendo a absorver água, devido à pressão osmótica.^[2] O humor aquoso e o filme lacrimal, ambos hipertónicos, também ajudam a manter a córnea desidratada, o que é essencial para a sua transparência.^[3] Todavia, o factor de maior importância para a desidratação corneana é mesmo a acção da $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ do endotélio querático.

A Queratopatia Bolhosa (QB) é definida como uma doença endotelial, caracterizada por edema descompensado do estroma corneano, associado a bolhas subepiteliais que rompem à superfície, alterações da junção endotelial e acumulação de matriz extracelular (MEC) subepitelial. Nos casos mais severos, pode encontrar-se fibrose subepitelial, espessamento do estroma e vascularização corneana.^[4, 5] É progressiva (dependendo da duração do edema estromal)^[5], associada a perda de células endoteliais.^[6]

No decorrer desta revisão sistemática serão abordados os tópicos necessários para o reconhecimento desta entidade ainda pouco compreendida pela comunidade médica, assim como as abordagens terapêuticas, médicas e cirúrgicas, mais recentes.

Métodos

A informação necessária para esta revisão da literatura foi obtida através da base de dados do PubMed com as palavras-chave “bullous keratopathy” e do Google Scholar com as palavras-chave “Ceratite Bolhosa”, “Queratopatia Bolhosa” e “Ceratopatia Bolhosa”. Foram seleccionados os artigos com menos de cinco anos e que fossem casos de estudo, ensaios clínicos, revisões da literatura ou meta-análises. Foram revistos os títulos e os abstracts, tendo sido adquiridas as versões integrais dos artigos considerados úteis para o melhor esclarecimento do tema. Foram, ainda, pesquisadas as bibliografias dos artigos escolhidos, de forma a identificar novos artigos relevantes. Como livro de texto, foi usada a quarta edição em Inglês do Yanoff’s Ophthalmology.

A presente revisão tem como propósito analisar a literatura disponível sobre a Queratopatia Bolhosa, com particular ênfase nas diferentes abordagens terapêuticas da doença, temática que está a conhecer novos desenvolvimentos recentemente.

Etiologia e Prevalência

A QB pode ter como causas todos os processos que provoquem perda de células endoteliais, sendo o trauma cirúrgico a etiologia dominante. Quanto maior o trauma, a inflamação e mais elevada a pressão intra-ocular no pós-operatório, maior a probabilidade de desenvolvimento de edema corneal. No que diz respeito à prática cirúrgica, a facoemulsificação do cristalino (sobretudo em doentes com mais de 60 anos) são as que mais predis põem a QB. No entanto, a cirurgia de glaucoma, retinopexias, cirurgia refractiva e queratectomias superficiais também comportam riscos para o endotélio. Outros tipos de trauma também podem conduzir à doença, como sejam os partos traumáticos com fórceps ^[7], as contusões oculares e perioculares, entre outros. Entre as patologias médicas da córnea destacam-se as distrofias endoteliais (nomeadamente a de Fuchs ^[6]), os tumores da câmara anterior, as alterações congénitas, o glaucoma agudo e a endotelite herpética. ^[4-6, 8]

Segundo o Eye Bank Association dos EUA foram feitos 14153 transplantes em 2013 devido à distrofia de Fuchs. ^[9]

A QB é uma das principais causas de transplante de córnea ^[4] e a indicação mais frequente para transplante de córnea nos EUA, com valores semelhantes na Europa e nos países asiáticos. ^[10]

A incidência de córnea *guttata* afecta presumivelmente 3 vezes mais as mulheres, sem nenhuma razão aparente, apesar de existirem divergências entre os estudos. ^[11] Nos indivíduos com idade superior a 40 anos, cerca de 70% apresentam córnea *guttata* (mesmo que assintomáticos), o que leva a crer que a sua incidência aumenta com a idade. ^[12]

A QB pode ocorrer em cerca de 1-2% das facoemulsificações afectando, pelo menos, 2 a 4 milhões de pessoas mundialmente. ^[4]

Perspectiva Histórica

O endotélio corneano foi visto pela primeira vez em 1849, através da observação ao microscópio por Bowman; no entanto, a primeira observação em vivo remonta a 1920, por Vogt, que recorreu à lâmpada de fenda que o próprio ajudou a aperfeiçoar. A sua função de barreira era conhecida desde 1873, sendo a sua função de bomba iónica descoberta em 1972 por Maurice, oftalmologista que inventou o microscópio especular anos antes. Em meados da década de 70 surge uma maior preocupação com a perda celular endotelial pós-cirúrgica: os oftalmologistas começaram a preconizar reduzir o trauma endotelial ao estritamente necessário. Esta foi uma das principais evoluções históricas que permitiram uma maior consciencialização em relação à QB.^[13] Mais recentemente, em 2013 Dua^[1] redefine a anatomia querática, ao descrever uma nova camada, bem-definida, acelular, situada anteriormente à membrana de Descemet; esta nova camada, designada camada de Dua, é de grande importância na anatomia cirúrgica da córnea, nomeadamente na queratoplastia lamelar anterior profundo (DALK).

Relativamente à terapêutica, o transplante ocorreu pela primeira vez em 1886 através de von Hippel. No século XX foi o tratamento de eleição para a QB. Contudo, um novo tipo de transplante (parcial), as queratoplastias endoteliais são actualmente o tratamento de eleição dos oftalmologistas. Curiosamente, esta técnica já tinha sido utilizada em 1956 por Charles Tillett, embora não tenha sido replicada nessa altura. Em 1998, Melles descreve a queratoplastia lamelar posterior, modificada por Terry em 2001. Cinco anos mais tarde, uma nova técnica é descrita por Price, a queratoplastia endotelial com stripping da membrana de Descemet (DSEK); esta técnica foi melhorada por Gorovoy com a introdução do microquerátomo na preparação da córnea dadora. Por fim, de novo Melles, no mesmo ano, descreve a queratoplastia endotelial da membrana de Descemet (DMEK).^[14] De modo a que esta evolução terapêutica^[15] fosse possível, teve de ocorrer uma evolução ao nível da conservação das córneas: em 1935 Filatov provou que olhos conservados durante 2 dias numa câmara húmida a 4°C eram viáveis para ser transplantados; todavia o uso difundido de preservação de córneas foi apenas conseguido em 1974, com o meio M-K desenvolvido por McCarey e Kaufman. Actualmente, a conservação das córneas é realizada num meio líquido (Optisol[®]) com dextrano, sulfato de condroitina a 2,5%, vitaminas, precursores do ATP (adenosina, adenina e iosina), bicarbonato de sódio e sulfato de gentamicina.^[16] Este novo meio

permite a conservação dos tecidos durante cerca de 2 semanas. A preservação das córneas e o uso do transplante da córnea permitiu que a cirurgia querática tivesse menor número de complicações e que fosse mais difundida globalmente. ^[13]

Fisiopatologia

A QB ocorre, maioritariamente, na sequência de trauma que afecte o endotélio da córnea. O endotélio corneano actua como uma membrana semipermeável, constituído apenas por uma camada de células hexagonais, as quais têm como função manter a córnea transparente e desidratada, através da elevada quantidade de Na^+K^+ -ATPases presentes; é, no entanto, um tecido extremamente delicado, com capacidade proliferativa bastante baixa^[10] (as células estão inibidas na fase G1^[17]) e com uma perda celular média anual de 0,3 a 0,6%^[17], o que significa que é muito susceptível ao trauma. Este, por sua vez, leva a que ocorram alterações na função e na quantidade da Na^+K^+ -ATPase, associado à lesão das células do endotélio corneano, que conduzem a alterações na membrana basal, acumulação de líquido no estroma e distorção das fibras de colagénio. A longo prazo pode ocorrer ruptura da membrana de Bowman, depósitos de fibrinogénio, fibrose subepitelial e perda de glicosaminoglicanos estromais. Todos estes fenómenos afectam a transparência da córnea, principalmente se a espessura endotelial descer abaixo das 500 células/mm²^[17] (a espessura corneana é um marcador indirecto da função endotelial).^[4, 10]

Além das alterações endoteliais, há perda da integridade da membrana de Descemet, com descolamento associado, ou não, a rupturas, dobras, distensão ou espessamento.^[18] Estas alterações ao nível do endotélio e da membrana de Descemet conduzem a sobre-hidratação da córnea e à formação de bolhas subepiteliais.^[6] O edema e a ruptura das bolhas provocam dor por exposição e estimulação das terminações nervosas sensitivas.^[8] As alterações corneanas, como a fraca adesão epitelial e as erosões recorrentes, predispõem a úlceras da córnea e infecções.^[19] As erosões epiteliais aceleram as alterações patológicas causadas pela QB, uma vez que o filme lacrimal é rico em citocinas e factores de crescimento, tais como o TGF- β , que promove fibrose e deposição na MEC.^[5]

Um caso particular é o da Distrofia Endotelial de Fuchs (DF), uma doença genética autossómica dominante com penetrância incompleta, caracterizada por diminuição das células endoteliais. Esta conduz a alterações na função das Na^+K^+ -ATPases, o que desencadeará edema estromal (em tudo semelhante ao da QB), espessamento e pregas na membrana de Descemet e *guttata*, pequenas excrescências

centrais que emergem do endotélio e que se acumulam entre este e a membrana de Descemet.^[11] As *guttata*, embora não sejam patognomónicas, são bastante típicas da DF; deve fazer-se o diagnóstico diferencial com corpos de Hassal-Henle (fisiológicos do envelhecimento), uveíte e queratites superficiais não específicas. Esta é uma doença progressiva, geralmente bilateral, afecta a acuidade visual. Atinge quatro vezes mais o sexo feminino, manifestando-se mais frequentemente a partir dos 40 anos. É dividida em 4 estádios^[20]: no primeiro estadio, o doente é assintomático, encontrando-se apenas pequenas *guttata*, sem envolvimento do estroma ou do epitélio. Com o tempo, estas *guttata* crescem e multiplicam-se, fundindo-se entre si, causando lesão e ruptura do endotélio.^[21] Como mecanismo compensatório, o endotélio fica menos espesso, as células aumentam em tamanho e mudam de forma, tornando-se disfuncionais, o que conduzirá ao edema do estroma, característico do estadio 2, onde os doentes já apresentam diminuição da acuidade visual (principalmente matutina), desconforto e fotofobia. Com o aumento de espessura corneana, surgirão pregas na membrana de Descemet e formação de bolhas subepiteliais, progredindo para o estadio 3: atingimento epitelial, marcada diminuição da acuidade visual e dor. Neste estadio, a doença encontra-se na fase de QB. Existe ainda um estadio 4, que surge após um longo curso de doença e se caracteriza por múltiplas erosões, agravamento do edema estromal, fibrose, opacidade marcada e neovascularização.^[20]

Nas córneas com QB (e na maioria das córneas com DF) há deposição de tenascina-C e fibrilina-1 na MEC^[22]: a tenascina-C é uma glicoproteína envolvida na remodelação e reparação associadas à cicatrização, não se encontrando na parte central das córneas saudáveis, mas sim em cicatrizes e inflamações corneanas; a fibrilina-1, que está associada às microfibrilas elásticas, está mais expressa nas córneas com QB, depositando-se na face posterior da membrana de Descemet.^[4] Há também um rearranjo das lamelas do colagénio (que se tornam irregulares), e transformação progressiva de queratócitos a fibroblastos e, posteriormente, em miofibroblastos.^[5] O mecanismo que desencadeia estas transformações é ainda desconhecido, embora alguns estudos apontem a duração do edema estromal (acima de 12 meses) como causa possível.^[5] Ocorre ainda aumento da expressão de factores de crescimento e citocinas inflamatórias na MEC, como a IL-8, a IL-2, TGF- β , IGF-1 e BMP-4, que culminam em cicatrização e fibrose. Inversamente, há diminuição dos níveis de VEGF, BMP-2^[23], fibronectina e

laminina (estes últimos são moléculas que promovem a adesão à membrana basal); tal diminuição está, possivelmente, implicada na formação de bolhas.^[24]

A interacção destes factores de crescimento, citocinas, MEC e metaloproteinases da matriz poderão também ser uma explicação para o mecanismo pelo qual a QB leva à perda de transparência da córnea.^[4] No entanto, estas alterações (à excepção a deposição de tenascina-C e fibrilina-1) também estão presentes nos componentes da membrana basal em córneas pós-cirúrgicas sem evidência clínica de doença, possivelmente resultantes do trauma cirúrgico.^[22]

Clínica e Diagnóstico

A QB cursa com baixa acuidade visual (o edema e a vascularização causam diminuição da transparência da córnea), dor, fotofobia, sensação de corpo estranho e lacrimejo, causando limitações nas actividades diárias dos indivíduos com a doença.^[4, 6, 8, 19, 25-28] Nos estadios iniciais, os doentes podem estar assintomáticos. Contudo, quando ocorre ruptura das bolhas subepiteliais (espontânea ou após micro-trauma), estes podem sofrer dores intensas. Os doentes com QB de longa duração ficam mais predispostos a infecções e a erosões corneanas.^[6, 19]

O diagnóstico da QB é clínico, através do exame com lâmpada de fenda, podendo ser auxiliado através da paquimetria e microscopia especular.

Terapêutica:

Os objectivos principais do tratamento são o alívio sintomático e, sempre que possível, a melhoria/estabilização da acuidade visual. A queratoplastia é o tratamento de eleição na QB, uma vez que permite a diminuição dos sintomas e o aumento da acuidade visual. No entanto, dada a complexidade deste procedimento cirúrgico, é necessário ter em consideração outros tratamentos temporários ou definitivos,^[6] não negligenciando a idade do doente, o objectivo do tratamento, o estado do olho adelfo, a motivação do doente e a eficácia dos outros tratamentos já instituídos.

➤ Médica

- Agentes tópicos hipertónicos

São um tratamento frequente e com relativa eficácia para os doentes com QB nos estádios iniciais e que suportem aplicações tópicas no olho. Estas reduzem o desconforto, melhoraram a acuidade visual e diminuí o risco de erosões e infecções queráticas. Estudos comprovaram a pomada de cloreto de sódio hipertónico 5% como o melhor tratamento ^[29], ao proporcionar a melhoria da acuidade visual e a redução momentânea da espessura corneana (redução máxima de 20% entre a 3ª e a 4ª hora ^[29]) até sete horas após a aplicação. As gotas oftalmológicas de uma solução aquosa de cloreto de sódio 5% combinado com glicerina 5%, também se mostraram eficazes.^[29]

O endotélio e o epitélio corneano são ambas membranas semipermeáveis; a osmolaridade do estroma corneano é cerca de 300 mOsm, enquanto que a osmolaridade do cloreto de sódio 5% é 5 vezes superior. Assim sendo, cria-se um gradiente osmótico extremamente elevado, o que contribui para a desidratação querática.^[30] Todavia, nos casos severos de QB, isto pode não se verificar, caso o endotélio e o epitélio deixem de funcionar como membranas semipermeáveis osmóticas.^[30] Embora quatro aplicações diárias (distribuídas ao longo do dia, com mais incidência na parte de manhã) sejam a dosagem mais eficaz e recomendada, as doses devem ser adaptadas às necessidades do doente, não existindo dose máxima. Os agentes tópicos hipertónicos podem ser utilizados em combinação com lentes de contacto terapêuticas: as lentes hidrofílicas asseguram a manutenção do soluto hipertónico na córnea durante mais tempo, tendo efeito sinérgico.^[30] Como efeitos secundários, salientam-se dor e um breve desconforto

após a aplicação das gotas, que tende a desaparecer com o tempo; e uma breve diminuição da acuidade visual, causada pela elevada viscosidade das pomadas.

- Lubrificantes

Os lubrificantes oculares são amplamente utilizados como tratamento sintomático em múltiplas patologias oculares. Podem ser aplicados na forma de colírio ou pomada ocular. As pomadas têm a vantagem de permanecerem mais tempo na córnea do que os colírios, levando a um alívio sintomático mais prolongado. Os lubrificantes contribuem para a reepitelização ao melhorar o filme lacrimal e a superfície epitelial, diminuindo a sensação de corpo estranho.^[31]

Existem diversos tipos de lubrificantes comercializados e de venda livre, com eficácias distintas, diferindo entre si quanto aos agentes espessantes, composição electrolítica, tonicidade, viscosidade (proporcional ao tempo de permanência na córnea) e uso de conservantes. Os mais comuns agentes espessantes são os carbopol, hipromelose (os mais comuns) e os que contêm ácido hialurónico. Os carbopol e o ácido hialurónico são semelhantes quanto à viscosidade, tempo de permanência na córnea e capacidade de recuperação epitelial.^[31] No entanto, estudos recentes apontam para a maior eficácia dos produtos contendo ácido hialurónico, um vez que este é um polissacárido biocompatível, com propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes, com grande capacidade de retenção hídrica.^[32, 33] É comercializado em diferentes formulações, sendo as que contêm maior percentagem de ácido hialurónico (maior viscosidade) as mais eficazes.

O uso de conservantes pode interferir com a reepitelização.^[34] O cloreto de benzalcônio é geralmente mal tolerado pelos doentes, interfere com a estabilidade do filme lacrimal, causa perda de células caliciformes queráticas, disrupção da função de barreira do epitélio, metaplasia e apoptose das células conjuntivais, devendo ser evitado.^[34, 35] Conservantes como o cloreto de sódio, sorbato de potássio e perborato de sódio são menos tóxicos e melhor tolerados.

A terapêutica com lubrificantes, juntamente com agentes tópicos hipertónicos, é de primeira linha na QB. A escolha do tipo de lubrificante deve ter por base a eficácia de cada composto e as preferências individuais de cada doente (custo, conforto, adaptação), devendo-se sempre privilegiar as composições em dose única, sem conservantes.

- Lentes de contacto terapêuticas

Utilizadas como tratamento sintomático: analgésicas e com um efeito benéfico na melhoria da acuidade visual (em 20% a 37% dos doentes ^[27]) e da epitelização, ao diminuir o risco de ruptura das bolhas subepiteliais. No entanto, acarretam um risco infeccioso e angiogénico querático relativamente elevados. Classicamente, preferem-se as lentes de contacto hidrofílicas, devido ao seu grande conteúdo em água, flexibilidade e capacidade de se movimentarem, mantendo um fino filme lacrimal entre a lente e a córnea, potenciando a acção dos outros agentes tópicos. No entanto, novos estudos sugerem que as lentes de silicone tem igual eficácia na redução da dor, sendo menos desconfortáveis, embora não melhorando a acuidade visual.^[27] É recomendado o uso prolongado nos doentes com QB, com uso 24 horas por dia e trocadas mensalmente, preferencialmente pelo médico, para evitar infecções e trauma epitelial; quando acumulem uma quantidade de resíduos relevante na lente;^[36, 37] e, obviamente, caso ocorram intercorrências infecciosas (blefarites, conjuntivites ou queratites, por exemplo), que devem ser tratadas com antibioterapia tópica intensa.^[37]

Um inconveniente das lentes de contacto terapêuticas é a alteração na acuidade visual, causada quer por eventuais movimentos da lente, alterações na forma da córnea ou ruptura de bolhas. Tal implica follow-up apertado (preferencialmente mensal) e reavaliação cuidada e frequente da acuidade visual.^[36]

➤ **Cirúrgica**

- Punções Estromais Anteriores

As punções estromais anteriores (PEA) aumentam a expressão proteica extracelular (colagénio tipo IV, fibronectina e laminina) que contribuem para a adesão epitélio-estroma.^[38] É um procedimento rápido e que se pode repetir, sem necessidade de ida ao bloco operatório. No entanto, o seu uso está limitado aos casos iniciais de QB, em que o edema é apenas localizado. Como possíveis efeitos secundários, estão documentados erosões, infecções, fibrose subepitelial e neovascularização corneana. Desta forma, não se deve puncionar a zona que dista menos de 1 mm do limbo, de forma a prevenir possíveis erosões que possam colocar em risco uma eventual

queratoplastia futura e não lesar as células estaminais do limbo. ^[39] Vários estudos concluíram que houve uma melhoria da dor, a curto prazo, em cerca de 70% dos doentes após PEA. No entanto, por ser um procedimento cirurgião-dependente e por não haver estudos a longo-prazo, a eficácia das PEA não está bem documentada. ^[6]

- Transplante de Membrana Amniótica

O transplante de membrana amniótica (TMA) é um tratamento cirúrgico, que consiste em suturar um segmento de membrana amniótica humana (obtida através de cesarianas electivas, previamente tratada e criopreservada) à córnea. Este tratamento baseia-se no pressuposto da inexistência de leucócitos e não expressão de antígenos de histocompatibilidade no âmnio (por oposição ao córion), o que torna este tecido particularmente útil em enxertos queráticos. ^[19] A membrana amniótica serve como substrato para o crescimento de células epiteliais germinativas, promovendo a sua diferenciação, migração e adesão, prevenindo a sua apoptose. ^[40] Também contém inibidores das proteases na matriz estromal, que reduzem a inflamação e neovascularização. ^[19] Para além das propriedades enumeradas, a membrana amniótica tem também actividade anti-fibrótica e inibitória sobre algumas citocinas inflamatórias. ^[40]

O TMA é um tratamento pré-transplante querático bastante utilizado em centros com tempos de espera consideráveis, pelas suas propriedades anti-inflamatórias, indutoras da reepitelização (minimiza o desconforto, restaurando a integridade querática) e anti-angiogénicas. ^[19] Em Portugal, face à diminuição do tempo de espera de queratoplastias (em média, cerca de 6 meses) é cada vez menos utilizada.

Por ser um método barato e com resultados relativamente satisfatórios ^[19, 41], é também usado em países com dificuldades económicas e com maior escassez de córneas, ^[40, 42, 43] pela sua acção paliativa em olhos com QB de longa duração, fraco potencial visual e fraca capacidade de regeneração epitelial. Pode ser combinada com outras formas terapêuticas, tais como PEA e as querectomias. ^[6, 28] Como possíveis complicações deste procedimento, destacam-se o desaparecimento da membrana antes da completa reepitelização e a opacificação do segmento anterior se se mantiver in situ (após 6 semanas ^[42]). Pode também ocorrer acumulação de fluído na interface entre a membrana amniótica e o epitélio, proveniente do estroma edemaciado; no entanto, não é uma complicação muito significativa, uma vez que não se regista diminuição da

acuidade visual ou persistência/aumento da dor nestes doentes.^[44] Quando comparada com outras formas terapêuticas (como as PEA e a queratectomia) não se encontram grandes diferenças quanto à redução da dor e à reepitelização da córnea (um estudo afirma que na TMA a reepitelização é ligeiramente mais lenta ^[45]). Pensa-se que a redução prolongada da dor, mesmo com a patologia endotelial subjacente, é conseguida à base da prevenção da estimulação das terminações nervosas expostas. ^[43] Apesar de tudo, como o TMA não trata directamente a deficiência endotelial, não é uma terapêutica definitiva usada nos países desenvolvidos.

- Conjuntivoplastia

Consiste, através da técnica de Gundersen ^[46], em dissecar e mobilizar a conjuntiva da cápsula de Tenon subjacente. Desta forma, cria-se uma superfície íntegra sobre os nervos corneanos previamente expostos, minimizando a dor, para além de funcionar como uma barreira osmótica entre a lágrima e a córnea subjacente. Apresenta bons resultados no alívio sintomático. No entanto, para além de ser esteticamente limitante, tem como potenciais complicações a ptose palpebral, a retração da cobertura conjuntival (em cerca de 10-15% dos casos) e o encurtamento do fórnix. ^[6] É um procedimento contra-indicado em doentes que possam vir a necessitar de uma posterior cirurgia para controlar a pressão intra-ocular, uma vez que impede a visualização da câmara anterior. É um procedimento que deve ser reservado a olhos sem potencial de recuperação visual, como solução paliativa só para alívio álgico, e apenas quando todas as outras formas terapêuticas forem esgotadas.

- Queratectomia

A queratectomia fototerapêutica (PTK) utiliza a tecnologia LASER Excimer para remover o epitélio e estroma anterior da córnea, com apenas danos mínimos à região envolvente.^[47] O uso deste tratamento é benéfico, não só por permitir a regeneração do epitélio que não foi excisado, mas também por reduzir a espessura do estroma corneano. Em teoria, o estroma de menor espessura vai causar uma diminuição da pressão osmótica, levando a uma maior desidratação, o que vai contribuir para a diminuição do edema. A PTK implica a ablação do plexo nervoso epitelial, o que contribui para a melhoria das queixas álgicas dos pacientes. Para além disso, melhora a

acuidade visual ao estabelecer uma superfície anterior da córnea mais regular. [25, 28] Como possíveis complicações, destacam-se alterações refractivas [47], dor, atraso na reepitelização, queratites ou haze corneano. Por ser um tratamento não dirigido à causa, pelos resultados obtidos não serem tão vantajosos como seria expectável e pela existência de melhores alternativas, raramente é utilizada na prática clínica.

- Queratoplastia

A Queratoplastia, vulgarmente conhecida por “transplante de córnea”, é o tratamento de eleição da QB. Consiste na substituição da córnea disfuncional por uma córnea saudável. Existem dois grandes tipos de queratoplastias para o tratamento da QB: penetrantes (transplante de todas as camadas corneanas) e endoteliais (lamelares, em que se transplanta o endotélio, associado ou não a outras camadas da córnea). Dentro das queratoplastias endoteliais (QE), existem ainda diversos tipos, como por exemplo: Lamelar Posterior (já não utilizado na prática clínica), Endotelial com Stripping da Membrana de Descemet (Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty - DSEK), Endotelial com Stripping Automatizado da Membrana de Descemet (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty - DSAEK) e a Endotelial da Membrana de Descemet (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty - DMEK).

-  Queratoplastia Penetrante

A queratoplastia penetrante (QP) continua a ser o tratamento mais utilizado em todo o mundo. Consiste numa incisão com um trepano (existe uma grande variedade de trepanos) que vai cortar toda a espessura da córnea do doente. O botão corneano é então retirado com a utilização de pinças e tesouras corneanas. Para facilitar a técnica, pode ser injectado material viscoelástico na câmara anterior, desde que este material seja removido antes das suturas finais. De seguida, a córnea dadora (que deve ser colhida usando o trepano correspondente para o dador) é transplantada, sendo suturada com 4 suturas principais profundas (às 3, 6, 9 e 12 horas), com cerca de 90% da espessura da córnea. As restantes suturas podem ser contínuas ou interrompidas. As suturas interrompidas têm a vantagem de serem facilmente removíveis, sendo utilizadas especialmente em córneas finas, vascularizadas ou inflamadas, de modo a permitir o controlo do astigmatismo pós-operatório, reduzir a proliferação vascular e o risco de deiscência da incisão. As suturas contínuas são mais fáceis de executar, distribuem

melhor a tensão e propiciam uma cicatrização mais rápida; além disso, podem ser ajustadas intra-operatoriamente utilizando um queratoscópico. No final da sutura, estas são rodadas, de forma que os nós fiquem dentro do estroma e de modo a reduzir a sensação de corpo estranho.

A QP implica sempre secção dos nervos corneanos, conduzindo à diminuição transitória na produção de lágrima e do pestanejar (propiciando a um olho seco por insuficiência lacrimal e evaporação). É uma técnica utilizada há vários anos, bem conhecida pelos oftalmologistas e é especialmente indicada nos casos em que existam problemas decorrentes do edema prolongado e alterações cicatriciais do estroma. Como possíveis complicações deste procedimento destacam-se a rejeição e falência do enxerto, a inflamação intra-ocular, danos nas estruturas oculares, hemorragia e infecção intra-ocular, glaucoma, deiscência das suturas e incompetência da ferida. Além disso, é um procedimento que altera a topografia querática, podendo provocar defeitos epiteliais persistentes, para além do elevado astigmatismo, que normalmente demora vários meses a estabilizar. ^[48] Paradoxalmente, um olho submetido a QP tem sempre risco aumentado de perda endotelial e fica mais susceptível a lesões traumáticas.

Queratoplastia Endotelial com “Stripping” da Membrana de Descemet (DSEK)

A “Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty” é a técnica de QE que surgiu após a DLEK, conseguindo atingir maior difusão mundial. Previamente ao procedimento deve verificar-se se o epitélio se encontra íntegro, podendo este ser removido caso contrário. Em seguida, faz-se uma pequena incisão em túnel na parte temporal da córnea. A incisão deve ter cerca de 3 a 5 mm (o tamanho da incisão, que depende do injector, é o factor que mais influência a perda endotelial ^[49, 50]). Preenche-se a câmara anterior com material viscoelástico para melhor visualização. De seguida, excisa-se a membrana de Descemet juntamente com o endotélio, num processo que se chama descemetorexis. Coloca-se então o enxerto (que consiste em estroma, membrana de Descemet e endotélio ^[51]) na superfície posterior do receptor com o auxílio de fórceps: o botão corneano é dobrado sobre si mesmo e inserido através da incisão inicial; posteriormente é desdobrado dentro do olho (etapa mais complicada da técnica), ficando o lado estromal mais anterior. No final, remove-se totalmente o material viscoelástico utilizado e enche-se a câmara anterior com ar, o qual vai pressionar o

botão transplantado contra a córnea do receptor, promovendo a adesão. Após cerca de 10 minutos, removem-se 2/3 do ar, para prevenir o bloqueio pupilar, instilando-se uma solução salina balanceada. No pós-operatório, são aplicados antibióticos, corticóides, AINEs e midriáticos tópicos; caso se tenha procedido à desepitelização, usa-se ainda uma lente de contacto terapêutica.

Como possíveis complicações, semelhantes aos restantes métodos de queratoplastia endotelial, destacam-se o descolamento do enxerto (o tratamento consiste em reinsuflar a câmara anterior com ar), o implante reverso do botão, a elevação da pressão intraocular pós-operatória (afectando entre 0,1 a 9,5% dos doentes ^[52], possivelmente devido à terapêutica prolongada com corticóides), diminuição da acuidade visual (provavelmente por fragmentos da membrana de Descemet que não foram correctamente excisados ou material viscoelástico), falência e rejeição do enxerto, opacidade da córnea, infecção, reepitelização tardia, epitelização ectópica. ^[53]

A principal desvantagem deste procedimento é a necessidade de dissecação manual da córnea dadora.

Queratoplastia Endotelial com “Stripping” Automatizado da Membrana de Descemet (DSAEK)

A DSAEK, como é conhecida pela sua sigla em inglês, é uma técnica recente, em tudo semelhante ao DSEK, diferindo deste apenas na medida em que utiliza o microquerátomo na preparação do enxerto, eliminando a necessidade de dissecação manual e obtendo-se uma superfície mais regular. Todavia, nos casos em que não se consegue dissecar apropriadamente com o microquerátomo, pode existir a necessidade de converter e realizar uma DSEK. ^[15]

É uma técnica amplamente difundida e utilizada por cirurgiões internacionalmente, levando a que existam constantes pesquisas e, conseqüentemente, melhorias da mesma. A título de exemplo, é actualmente defendido que a remoção do epitélio corneano, corar a câmara anterior com azul de tripano e a iluminação com uma lâmpada de fenda cirúrgica ajudam, não só na visualização da câmara anterior, mas também na dissecação da membrana de Descemet. ^[7] Por outro lado, para evitar o deslocamento do enxerto, está preconizado hoje em dia, a remoção do fluído de interface intra-operatoriamente (varrendo e comprimindo a superfície querática) e a realização de pequenas incisões periféricas na loca de ressecção da membrana de

Descemet (expondo o estroma e promovendo a adesão).^[52] O deslocamento do enxerto impede a função de membrana semi-permeável do endotélio e afecta a transparência da córnea; a maioria dos deslocamentos ocorre no primeiro dia, podendo ocorrer até à primeira semana (deve-se recomendar ao doente que evite coçar o olho).

Uma desvantagem desta técnica é o custo elevado do microquerátomo e da câmara anterior artificial, o que pode limitar a sua aplicação em países com menos recursos económicos.

Queratoplastia Endotelial da Membrana de Descemet (DMEK)

É a mais recente técnica de QE e consiste na transplantação apenas da membrana de Descemet e do endotélio, sem qualquer estroma associado; apenas as camadas disfuncionais são substituídas. Começa-se por excisar manualmente o enxerto da córnea dadora, dissecando-se a partir da periferia com recurso a pinças finas. O enxerto automaticamente se enrolará sobre si mesmo (com o endotélio sempre na face exterior), sendo posteriormente inserido na câmara anterior e comprimido pela bolha de ar, à semelhança das restantes técnicas de QE: primeiramente contra a íris, insuflando-se anteriormente ao enxerto para que este se desdobre; de seguida remove-se a bolha de ar e torna-se a reinsuflar, desta vez posteriormente ao enxerto, comprimindo-o contra a região estromal posterior.

Apresenta óptimos resultados visuais (superiores ao DSAEK), ao eliminar irregularidades provenientes da interface estroma receptor/dador e ao permitir uma rápida recuperação. Apresenta também uma baixa taxa de rejeição.^[54]

Contudo, é uma técnica complexa, visto que o enxerto é extremamente fino (15µm) e de difícil manuseamento, com o risco de ser lesado de forma irreversível (cerca de 4,2 a 8% dos casos^[51]). Desta forma, novas variantes foram desenvolvidas, sendo designadas por técnicas mistas DMEK/DMAEK, as quais são em tudo igual à técnica original, com a excepção da periferia do enxerto, que é constituída não só pela membrana de Descemet e endotélio, mas também por uma camada de tecido extra com a espessura dum enxerto DSAEK.^[52]

➤ Potenciais

São tratamentos novos, ainda em fase de ensaio clínico ou sem estudos a longo-prazo.

- Cross-linking do Colagénio

O Cross-linking do Colagénio (CLC) consiste no uso combinado da riboflavina (vitamina B2) e da luz ultravioleta para promover novas ligações covalentes entre as moléculas de colagénio. A riboflavina funciona como agente fotossensibilizador, originando radicais livres quando submetida a radiação ultravioleta. Os radicais livres vão induzir a reorganização e compactação das fibras de colagénio do estroma corneano, levando à diminuição do fluxo transendotelial, ao aumento da força/estabilidade biomecânica e à restauração da transparência corneana.^[6] Previamente ao CLC, os doentes devem ser submetidos a um estudo paquimétrico, visto que córneas com menos de 400 µm de espessura não devem ser submetidas a este tratamento, devido ao elevado risco de lesão endotelial.^[55] O CLC contribui para minimizar o desconforto (devido ao “efeito sinérgico entre abrasão mecânica [epitelial no início do procedimento] e exposição à UVA/riboflavina”^{1 [8]}, que lesam os terminais nervosos corneanos ^[56]), melhorar a acuidade visual (“devido à redução do edema e aumento da transparência”^{2 [8]}) e retardar a necessidade de transplante de córnea; além disso, também tem a vantagem de ser um tratamento relativamente simples de executar e de baixo custo. No entanto, a eficácia do CLC diminui em casos avançados de QB, devido à elevada espessura da córnea, o que impede que a luz ultravioleta penetre no tecido corneano mais profundo. Pode contornar-se esse constrangimento através do uso tópico de glicerina e dextrano previamente ao CLC, para diminuir a espessura corneana.^[6] O CLC tem resultados muito bons a curto-prazo, tanto na redução da dor como na melhoria da acuidade visual. Todavia, os resultados a médio e a longo-prazo não são os desejáveis, começando os efeitos do tratamento a detiorar-se a partir dos 3 meses, atingindo os níveis pré-operatórios aos 6 meses.^[57] Estima-se que o turnover do colagénio querático seja entre os 2 e os 3 anos, pelo que, provavelmente, haverá a necessidade de repetir a terapêutica frequentemente.

Por ser uma terapêutica relativamente nova, existem muitas questões por responder: será mesmo necessária a remoção do epitélio, quantas vezes se pode repetir e

¹ In Gadelha, D.N.B., et al., *Efeito terapêutico do "cross-linking" corneano na ceratopatia bolhosa sintomática*. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, 2009. **72**: p. 464

² In Gadelha, D.N.B., et al., *Efeito terapêutico do "cross-linking" corneano na ceratopatia bolhosa sintomática*. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, 2009. **72**: p. 464

qual o melhor intervalo, qual a dose de radiação UVA a usar ou qual a melhor forma de instilar riboflavina.^[58]

- Inibidor da Rho cinase

A Rho cinase (ROCK) é uma GTPase da família da Serina/Treonina-cinases. A ROCK tem um importante papel no citoesqueleto celular, regulando a forma, a motilidade, a adesão e a proliferação celular.^[59] A ROCK inibe a cadeia leve da miosina fosfatase e activa a LIM cinase; isto leva à contracção aumentada do complexo actomiosina, reduzindo a adesão celular.^[60]

O inibidor da ROCK Y-27632 consegue induzir a proliferação de células endoteliais corneanas primárias in vitro e das células endoteliais in vivo. Aplicações tópicas deste fármaco mostram a reversão do edema corneano em doentes com danos no endotélio, mas ainda com um número saudável de células endoteliais, através da promoção da proliferação celular e não da migração.^[10] A aplicação tópica tetradiária do inibidor ROCK num modelo animal resultou em aumento da proliferação endotelial, restauração da transparência corneana e expressão de fibras de actina, N-caderina (marcador de adesão celular) e Na⁺K⁺-ATPase, o que evidencia também recuperação funcional do endotélio.^[10]

Num estudo piloto realizado no Japão aplicou-se 1 mmol/L de Y-27632 sob a forma de gotas oftalmológicas 6 vezes por dia nos primeiros 4 meses, seguido de 4 aplicações diárias nos restantes 2 meses: o estudo apontou que o Y-27632 é eficaz na regeneração endotelial e no tratamento do edema, mesmo quando existe lesão na membrana de Descemet. Não se encontraram efeitos secundários locais ou sistémicos.^[10]

Porém, novos estudos são ainda necessários, encontrando-se em curso, no momento da redação desta revisão, um ensaio clínico para comprovar os efeitos desta terapêutica.

- Inserção de Óleo de Silicone Intracorneano assistida por Femtossegundo LASER

É um novo tratamento, minimamente invasivo, desenvolvido para o controlo sintomático em olhos cegos. Consiste na injeção de óleo de silicone, um biopolímero

frequentemente usado em oftalmologia, a cerca de metade da profundidade querática, na camada estromal. Para tal procedimento é criado, através do Femtossegundo LASER, uma bolsa com cerca de 6,5 mm de diâmetro onde a camada de silicone se irá colocar. O óleo de silicone funciona como uma barreira física à disseminação aquosa da câmara anterior (substituindo a regulação endotelial), proporcionando a rápida resolução do edema anterior. Consequentemente irá contribuir para a rápida (7 a 10 dias) restauração da normalidade da superfície corneana anterior, resolvendo as queixas álgicas dos doentes; a superfície posterior à barreira de silicone mantém-se inalterada. No entanto, o óleo de silicone também impede a disseminação de glicose e oxigénio, o que faz com que a camada não possa ter todo o diâmetro querático, mas apenas metade, de modo a permitir que a glicose e o oxigénio passem por difusão directa através das células da periferia da córnea.

O uso do Femtossegundo LASER permite um corte querático muito preciso, o que torna esta técnica muito segura, rápida e fácil, tendo todo o potencial para ser considerada uma nova abordagem cirúrgica. Não se registaram complicações ou recorrência dos sintomas em 2 anos de follow-up.^[26]

Discussão

À escolha do médico existem bastantes abordagens terapêuticas para a QB, sendo a escolha dependente dos métodos e recursos disponíveis, das indicações para cada caso específico, da experiência e preferência do oftalmologista, da motivação e expectativas do doente, da sua idade e do seu potencial visual e, obviamente, da severidade e cronicidade da doença. O tratamento de eleição passa pela queratoplastia, devendo sempre que possível ser disponibilizada a todos os doentes, com exceção dos casos com baixo potencial de recuperação visual por patologia não querática.

Em doentes com QB ligeira e com queixas álgicas esporádicas pode optar-se pela terapêutica médica com agentes tópicos e lubrificantes oculares, enquanto aguardam queratoplastia; embora comporte risco infeccioso e neoangiogénico, também pode ser associado o uso de lentes de contacto terapêuticas.

Em doentes com QB incontrolável apenas com terapêutica médica, mas ainda com bom potencial visual, podem ser propostas técnicas alternativas pré-transplante como o TMA ou o CLC, uma técnica mais recente e que já se encontra em utilização em alguns centros. Devem evitar-se as PEA caso o edema não seja apenas localizado.

Em doentes com QB não controlada com terapêutica médica e com baixo potencial visual, pode ser proposta a PEA (caso o edema não seja muito exuberante) ou, nos casos de dor intensa e sem potencial visual, a conjuntivoplastia. Esta última, por ser esteticamente limitante e não permitir a avaliação do segmento anterior do olho, depende da aceitação do doente e não deve ser proposto a doentes com elevação da pressão intra-ocular ou episódios de inflamação ocular. A inserção de óleo de silicone intracorneano ainda se encontra em estudo e parece apresentar potencial para vir a ser utilizado no tratamento deste tipo de doentes, pelos bons resultados que têm sido obtidos ^[26] e por ser uma alternativa à conjuntivoplastia.

A queratectomia é uma técnica antiga que hoje em dia, face às múltiplas técnicas mais apropriadas existentes, caiu em desuso e já não apresenta grande utilidade para o tratamento da QB.

Os novos tratamentos que têm surgido parecem promissores: a inserção de óleo de silicone já foi discutida no tratamento dos olhos sem potencial visual; o CLC é uma técnica bastante útil na pré-queratoplastia, pela sua simplicidade e baixo custo, e, caso

os seus resultados a médio e longo-prazo se provem melhores, pode mesmo ser uma alternativa válida à queratoplastia. O Y-27623 tem um enorme potencial por apresentar resultados ótimos e por ser um tratamento não invasivo e inovador, sendo a única terapêutica, até à data, a conseguir a regeneração endotelial pela indução da proliferação das células endoteliais. No caso específico do inibidor ROCK, como qualquer tratamento que promova a proliferação celular, tem de ser meticulosamente controlado, apenas temporário e com garantias de preservação do cariótipo celular. ^[17]

No que concerne às diferentes modalidades de queratoplastia, estas devem ser comparadas com base nos seguintes critérios: perda endotelial, percentagem de falência de enxertos, taxa de rejeição, prognóstico visual e complicações no pós-operatório.

Posto isto:

- a QP, uma técnica com anos de utilização, continua a ser a eleita em casos de edema prolongado, alterações cicatriciais do estroma, erosões epiteliais ou patologia concomitante das camadas anteriores. 50% dos doentes submetidos a uma QP apresentam uma acuidade visual corrigida superior a 0,50 aos 24 meses.^[61] A falência primária do enxerto ocorre em cerca de 3-10% das QP ^[51, 52], a perda celular endotelial no 1º ano é de 15% ^[52], ao 3ºano de 51-61% ^[49] e a probabilidade de rejeição a 3 anos é cerca de 20% ^[49]; no entanto, apresenta complicações mais graves que as QE e tem um prognóstico visual bastante pior, devido ao elevado astigmatismo, à prolongada recuperação visual e a potenciais complicações relacionadas com as suturas ou infecciosas. ^[51]

- as técnicas de QE são mais recentes e mais difíceis do ponto de vista técnico, embora ofereçam melhores resultados ópticos, sendo mais eficazes na melhoria da acuidade visual e a reduzir a incidência do astigmatismo pós-operatório (uma vez que só necessitam duma pequena incisão, causando apenas alterações mínimas na superfície anterior); têm menor risco de complicações intra-oculares (ao contrário da QP, a QE é uma cirurgia “olho fechado”, não apresentando as complicações da QP ao nível das suturas) e rejeição do enxerto (teoricamente); recuperação visual rápida, devido à resolução do edema e restauração da normal topografia querática ^[52] e maior aproveitamento do potencial da córnea dadora (a mesma córnea pode servir pessoas diferentes). No entanto, também estão relatadas complicações após a QE, sendo a mais frequente o descolamento do

enxerto (inexistente na QP), que obriga a uma nova reintervenção, sendo o enxerto facilmente reposicionado reinsuflando a câmara anterior com gás. Estão ainda relatadas o glaucoma agudo por bloqueio pupilar, hérnia da íris e falência primária com ou sem deslocamento do botão associado, como possíveis complicações. Estas técnicas estão contra-indicadas na existência de anormalidades na íris ou cicatrizes estromais severas.

Dentro das diversas técnicas de QE, que diferem entre si essencialmente nas camadas do enxerto transplantadas, há resultados diferentes, devendo assim ser analisadas individualmente:

- a DLEK é uma técnica algo ultrapassada pelos novos métodos de QE, por serem mais práticos e apresentarem melhores resultados a nível visual e de falência/rejeição do enxerto.

- a DSEK, uma técnica mais complexa que a DSAEK por envolver dissecação manual, já se encontrando desactualizada face à DSAEK. A probabilidade de rejeição aos 2 anos é de 12% ^[54]; embora mais baixa que a QP, não é uma diferença estatisticamente significativa. Apesar da ausência de suturas e epitélio reduzir a carga antigénica, pensa-se que células efectoras da câmara anterior possam estimular a rejeição imunológica. ^[54] Embora a perda celular endotelial seja superior inicialmente na DSEK, após 2 anos de follow-up estabiliza, ao contrário do que sucede na QP. ^[62] Contudo, os resultados visuais são inferiores aos da DSAEK, motivados pela maior irregularidade da dissecação manual, razão pela qual se opta mais pela última. Quanto às possíveis complicações, são semelhantes às da DSAEK, não se encontrando diferenças significativas entre as duas técnicas.

- a DSAEK apresenta uma acuidade visual corrigida superior a 0,50 aos 18 meses em 50% dos doentes ^[61], aumentando com a exclusão de olhos com outras co-morbilidades e caso o procedimento seja efectuado o mais precocemente possível (atingindo acuidades visuais de 0,80). ^[51] No entanto, esta acuidade visual é aquém do esperado teoricamente, possivelmente ou por irregularidades no interface estroma dador/receptor, com lamelas de colagénio de orientação

dísparos, ou por alterações fibróticas próprias da QB que não regrediram com a queratoplastia. ^[51] E, apesar de as técnicas endoteliais, teoricamente, não provocarem alterações refractivas, a DSAEK também está associada a uma mudança hipertrópica de entre 0,8 a 1,5 D. ^[52] Por outro lado, apresenta um índice de satisfação dos doentes alto ^[63]. A falência primária do enxerto é estimada que varie entre 0 e 29% ^[51, 52], dependendo da co-morbilidade dos doentes e da experiência do cirurgião. A falência do enxerto é 6,5 vezes mais provável na DSAEK quando comparada com a QP. ^[61] Apesar da grande perda celular endotelial nos primeiros 6 meses (cerca de 30% ^[52]), esta estabiliza ao longo dos 2 primeiros anos, com 93% dos doentes com densidades endoteliais superiores a 500 células/mm² aos 15 meses ^[61]; ao 3º ano, é semelhante à QP (46-59% vs 51-61%)^[49]. A taxa de deslocação do enxerto também é muito variável, oscilando entre 1 e 82% ^[52]; um estudo recente aponta uma taxa de deslocação do enxerto de 20%. ^[61] A probabilidade de rejeição varia entre 0 e 21% ^[49, 51, 61], valor muito inferior da QP.

- a DMEK é o método de EK mais recente e, embora teoricamente seja aquele que apresenta maior potencial, ainda se encontra em desenvolvimento, não sendo uma técnica, por enquanto, padronizada. A taxa de rejeição a dois anos é de 1-7% ^[51, 54, 61], muito inferior aos outros procedimentos, podendo até considerar-se reduzir a dosagem dos corticóides pós-operatórios (pelas complicações associadas - aumento na pressão intra-ocular, cataratas e defeitos epiteliais); apresenta uma acuidade visual excelente, com muitos doentes a atingirem 1,00 (superior à DSAEK) ^[51, 54, 61, 64], e virtualmente todos com acuidade visual superior a 0,5 ^[61, 64, 65], menos de 3-4 meses após a terapêutica. A falência primária do enxerto afecta 0-9% dos doentes ^[51], sendo superior à QP (3,7 vezes mais provável ^[61]). A perda endotelial nos primeiros 6 meses é ligeiramente superior à da DSAEK, estabilizando ao segundo ano, apresentando densidades endoteliais quase equivalentes, quer à DSAEK (95% dos doentes com densidades endoteliais superiores a 500 células/mm² aos 15 meses) quer à QP. ^[51] Já a taxa de reintervenção cirúrgica por deslocamento do enxerto varia na literatura entre 7 a 30% dos doentes. ^[51, 61, 64] Os resultados desta técnica têm vindo a melhorar ao longo do tempo, devido à maior experiência médica.

De facto, a satisfação dos doentes submetidos a QE é de tal modo elevada que uma análise custo-eficácia determinou que o aumento em anos de vida ajustados para a sua qualidade (QALY) nos doentes submetidos a DSEK é bastante superior aos dos doentes tratados com QP, defendendo mesmo que “para um orçamento fixo, obtém-se mais QALY ao oferecer-se DSEK [mais dispendiosa] a todos os doentes possíveis (e nada aos outros), do que proporcionar QP [mais barata].”³ [62] De salientar também que ambas as terapêuticas cumprem os requisitos da OMS para uma intervenção custo-eficácia significativamente favorável. [62] Outro estudo [63], que inquiriu a satisfação dos doentes que foram submetidos a QP num olho e a DSAEK no outro, concluiu que todos preferiam os resultados obtidos pela DSAEK e que, caso necessitassem de nova intervenção cirúrgica, optariam por esta. E, dentro das técnicas de QE, outro estudo de satisfação dos doentes revelou que a DMEK é superior em relação à DSAEK. [66]

As técnicas de QE, apesar de apresentarem bom nível de eficácia e segurança para o tratamento de doentes com disfunção endotelial, devem continuar a evoluir: mais estudos são necessários para simplificar as técnicas de QE e fazer com que os outcomes sejam ainda melhores. É necessário maior investimento na preparação da córnea dadora, de forma a minimizar a perda endotelial, diminuir a taxa de descolamento do enxerto e estudar o tempo-ótimo de corticoterapia pós-operatória.

Claro que todas as técnicas comportam complicações e uma curva de aprendizagem, sobretudo estas novas técnicas endoteliais. Até os oftalmologistas mais conceituados e os próprios que desenvolveram a técnica têm longas curvas de aprendizagem, verificando-se maior incidência de complicações no início. “Price et al. demonstrou uma taxa de descolamentos de 50% nos 10 primeiros casos, que reduziu para 13% nos próximos 128 casos e desceu para 6% nos últimos 64 casos. Terry et al. teve taxa de 50% de descolamento nos primeiros 4 casos, que foi reduzido para 4% nos próximos 100 olhos.”⁴ [15]

Não esquecer também que a eficácia das terapêuticas está dependente ainda das co-morbilidades oftalmológicas de cada doente: a título de exemplo, a eficácia das queratoplastias nos doentes com glaucoma decresce significativamente. [67]

Por fim, muitos dos artigos e estudos disponíveis sobre esta temática são estudos sem evidência de alta qualidade, causando dúvidas sobre a sua segurança e eficácia; a

³ In Bose, S., et al., *Cost-effectiveness of Descemet's stripping endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(3): p. 464

⁴ In Pereira, N.C., et al., *Complications in endothelial keratoplasty performed by cornea fellows*. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 2013. **76**(5): p. 303

maioria usa amostras pequenas, poucos são estudos aleatorizados, têm follow-up curtos e, no geral, são bastante heterogêneos. Desta forma, torna-se difícil conseguir ilações concretas e seguras sobre os melhores cuidados disponíveis para o doente, esperando-se que no futuro a qualidade dos estudos e artigos de revisão sobre este tema melhorem.

Conclusão

Após esta revisão da literatura médica e científica existente sobre a QB, constata-se a necessidade de novos estudos com amostras e acompanhamento maiores, de modo confirmar a eficácia e segurança de cada uma das técnicas previamente debatidas, sobretudo as mais recentes técnicas cirúrgicas e as opções médicas ainda em estudo.

Dado o actual estado da arte, a DSAEK é ainda o tratamento *gold standard* da QB, apesar da DMEK já ter provado obter resultados mais favoráveis. Todavia, como é ainda uma abordagem recente, e a grande maioria dos centros não tem ainda experiência com este procedimento, continua a não ser considerada a primeira opção. No entanto, não há grandes dúvidas que com mais prática e experiência por parte dos oftalmologistas, novos estudos e padronização da técnica ou duma das suas variantes, a curto-prazo, esta irá substituir a DSAEK, tal como a DSAEK substituiu a QP na maioria das indicações endoteliais.

As novas abordagens terapêuticas que, por enquanto, ainda se encontram em fase de estudo, poderão vir a ter um grande impacto na forma como a doença é abordada. Os mais recentes métodos cirúrgicos tendem a ser menos traumáticos e deverão surgir novas terapêuticas médicas (ou mesmo génicas), que estimulem a divisão celular endotelial. Eventualmente, será até possível eliminar completamente a rejeição do enxerto, ao transplantar endotélio corneano autólogo proveniente de células estaminais do próprio doente ou por estimulação da regeneração endotelial; ou até mesmo acabar com a problemática da escassez de córneas, com o desenvolvimento de endotélio corneano *in vitro*, que poderá permitir que um maior número de doentes beneficie de uma queratoplastia.

Agradecimentos

Seguramente, não conseguirei agradecer, como deveria, a todas as pessoas que, ao longo do meu Mestrado Integrado em Medicina me ajudaram, directa ou indirectamente, a conseguir cumprir os meus objectivos e a completar esta importante etapa da minha formação académica. Assim, deixo apenas algumas palavras de reconhecido agradecimento.

Ao meu orientador, Dr. Paulo Guerra, pela disponibilidade e dedicação, assim como pelos conselhos, sugestões e conhecimentos transmitidos ao longo da realização desta revisão. Ao Dr. Avelino Soares Pinto, médico oftalmologista que acompanha o meu pai, doente com Queratopatia Bolhosa, pela sua disponibilidade ao ceder-me o relatório com a sua informação clínica.

Uma palavra de grande gratidão à minha família e amigos, mas sobretudo aos meus pais, por estarem sempre a meu lado e me ajudarem a ultrapassar todas as etapas do meu percurso até aqui.

Gostaria de agradecer especialmente ao meu pai, por ter servido de inspiração a esta tese, como em todos os outros aspectos da minha vida.

Bibliografia

1. Dua, H.S., et al., *Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer)*. Ophthalmology, 2013. **120**(9): p. 1778-85.
2. Maurice, D.M., *The structure and transparency of the cornea*. J Physiol, 1957. **136**(2): p. 263-86.
3. Muller, L.J., et al., *A new three-dimensional model of the organization of proteoglycans and collagen fibrils in the human corneal stroma*. Exp Eye Res, 2004. **78**(3): p. 493-501.
4. Gonçalves, E.D., et al., *Ceratopatia bolhosa: etiopatogênese e tratamento*. Arq Bras Oftalmol, 2008. **71**(6 Supl 0): p. 61-4.
5. Morishige, N. and K.H. Sonoda, *Bullous keratopathy as a progressive disease: evidence from clinical and laboratory imaging studies*. Cornea, 2013. **32 Suppl 1**: p. S77-83.
6. Siu, G.D., A.L. Young, and V. Jhanji, *Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy*. Curr Opin Ophthalmol, 2014. **25**(4): p. 347-52.
7. Kobayashi, A., et al., *Case series and techniques of Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for severe bullous keratopathy after birth injury*. BMC Ophthalmol, 2015. **15**: p. 92.
8. Gadelha, D.N.B., et al., *Efeito terapêutico do "cross-linking" corneano na ceratopatia bolhosa sintomática*. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, 2009. **72**: p. 462-466.
9. *Eye Bank Association of America. 2013 Eye Banking Statistical Report. Washington, DC; Eye Bank Association of America; 2013.*
10. Okumura, N., et al., *Effect of the Rho Kinase Inhibitor Y-27632 on Corneal Endothelial Wound Healing*Effect of Y-27632 on Corneal Endothelial Wound Healing. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015. **56**(10): p. 6067-6074.
11. Wilson, S.E. and W.M. Bourne, *Fuchs' dystrophy*. Cornea, 1988. **7**(1): p. 2-18.
12. Lorenzetti, D.W., et al., *Central cornea guttata. Incidence in the general population*. Am J Ophthalmol, 1967. **64**(6): p. 1155-8.
13. Bourne, W.M., *Corneal endothelium--past, present, and future*. Eye Contact Lens, 2010. **36**(5): p. 310-4.
14. Melles, G.R., et al., *Preliminary clinical results of Descemet membrane endothelial keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2008. **145**(2): p. 222-227.
15. Pereira, N.C., et al., *Complications in endothelial keratoplasty performed by cornea fellows*. Arquivos brasileiros de oftalmologia, 2013. **76**(5): p. 301-304.
16. Lindstrom, R.L., et al., *Optisol corneal storage medium*. Am J Ophthalmol, 1992. **114**(3): p. 345-56.
17. Joyce, N.C., *Proliferative capacity of corneal endothelial cells*. Exp Eye Res, 2012. **95**(1): p. 16-23.
18. Ximenes, K.F., et al., *The role of Descemet's membrane in the pathogeny of corneal edema following anterior segment surgery*. Revista Brasileira de Oftalmologia, 2014. **73**(5): p. 262-268.
19. Castellano, A., et al., *Transplante de membrana amniótica na ceratopatia bolhosa*. Arq Bras Oftalmol, 2004. **67**(6): p. 855-8.

20. Elhalis, H., B. Azizi, and U.V. Jurkunas, *Fuchs endothelial corneal dystrophy*. Ocul Surf, 2010. **8**(4): p. 173-84.
21. Laing, R.A., et al., *Endothelial mosaic in Fuchs' dystrophy. A qualitative evaluation with the specular microscope*. Arch Ophthalmol, 1981. **99**(1): p. 80-3.
22. Ljubimov, A.V., et al., *Extracellular matrix and Na⁺,K⁺-ATPase in human corneas following cataract surgery: comparison with bullous keratopathy and Fuchs' dystrophy corneas*. Cornea, 2002. **21**(1): p. 74-80.
23. Saghizadeh, M., et al., *Altered expression of growth factors and cytokines in keratoconus, bullous keratopathy and diabetic human corneas*. Exp Eye Res, 2001. **73**(2): p. 179-89.
24. Maseruka, H., et al., *Tenascin-cytotactin (TN-C) variants in pseudophakic/aphakic bullous keratopathy corneas*. Eye (Lond), 1998. **12** (Pt 4): p. 729-34.
25. Chawla, B., et al., *Comparative evaluation of phototherapeutic keratectomy and amniotic membrane transplantation for management of symptomatic chronic bullous keratopathy*. Cornea, 2010. **29**(9): p. 976-9.
26. Kymionis, G.D., et al., *Femtosecond laser-assisted intracorneal biopolymer insertion for the symptomatic treatment of bullous keratopathy*. Cornea, 2014. **33**(5): p. 540-3.
27. Lim, N. and U. Vogt, *Comparison of conventional and silicone hydrogel contact lenses for bullous keratoplasty*. Eye Contact Lens, 2006. **32**(5): p. 250-3.
28. Kasetsuwan, N., et al., *Recurrent rates and risk factors associated with recurrent painful bullous keratopathy after primary phototherapeutic keratectomy*. Clin Ophthalmol, 2015. **9**: p. 1815-9.
29. Luxenberg, M.N. and K. Green, *Reduction of corneal edema with topical hypertonic agents*. Am J Ophthalmol, 1971. **71**(4): p. 847-53.
30. Takahashi, G.H. and H.M. Leibowitz, *Hydrophilic contact lenses in corneal disease. 3. Topical hypertonic saline therapy in bullous keratopathy*. Arch Ophthalmol, 1971. **86**(2): p. 133-7.
31. Moreira, L.B., R. Scalco, and S. Hara, *[Corneal reepithelialization time with instillation of eye drops containing sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose]*. Arq Bras Oftalmol, 2013. **76**(5): p. 292-5.
32. Doughty, M.J. and S. Glavin, *Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review*. Ophthalmic and Physiological Optics, 2009. **29**(6): p. 573-583.
33. Ho, W.T., et al., *Enhanced corneal wound healing with hyaluronic acid and high-potassium artificial tears*. Clin Exp Optom, 2013. **96**(6): p. 536-41.
34. McGinnigle, S., F. Eperjesi, and S.A. Naroo, *A preliminary investigation into the effects of ocular lubricants on higher order aberrations in normal and dry eye subjects*. Cont Lens Anterior Eye, 2014. **37**(2): p. 106-10.
35. Baudouin, C., et al., *Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly*. Prog Retin Eye Res, 2010. **29**(4): p. 312-34.
36. Gasset, A.R. and H.E. Kaufman, *Bandage lenses in the treatment of bullous keratopathy*. Am J Ophthalmol, 1971. **72**(2): p. 376-80.
37. Smiddy, W.E., et al., *Therapeutic contact lenses*. Ophthalmology, 1990. **97**(3): p. 291-5.
38. Hsu, J.K., et al., *Anterior stromal puncture. Immunohistochemical studies in human corneas*. Arch Ophthalmol, 1993. **111**(8): p. 1057-63.

39. Cormier, G., et al., *Anterior stromal punctures for bullous keratopathy*. Arch Ophthalmol, 1996. **114**(6): p. 654-8.
40. Thatte, S., *Amniotic membrane transplantation: An option for ocular surface disorders*. Oman J Ophthalmol, 2011. **4**(2): p. 67-72.
41. Pires, R.T., et al., *Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy*. Arch Ophthalmol, 1999. **117**(10): p. 1291-7.
42. Georgiadis, N.S., et al., *Cryopreserved amniotic membrane transplantation for the management of symptomatic bullous keratopathy*. Clin Experiment Ophthalmol, 2008. **36**(2): p. 130-5.
43. Siu, G.D., A.L. Young, and L.L. Cheng, *Long-term symptomatic relief of bullous keratopathy with amniotic membrane transplant*. Int Ophthalmol, 2015. **35**(6): p. 777-83.
44. Paris Fdos, S., et al., *Ultrasound biomicroscopy after palliative surgical procedures for bullous keratopathy: a descriptive comparative study*. Arq Bras Oftalmol, 2014. **77**(6): p. 382-7.
45. Paris Fdos, S., et al., *Amniotic membrane transplantation versus anterior stromal puncture in bullous keratopathy: a comparative study*. Br J Ophthalmol, 2013. **97**(8): p. 980-4.
46. Gundersen, T., *Surgical treatment of bullous keratopathy*. Arch Ophthalmol, 1960. **64**: p. 260-7.
47. Stasi, K. and R.S. Chuck, *Update on phototherapeutic keratectomy*. Curr Opin Ophthalmol, 2009. **20**(4): p. 272-5.
48. Claesson, M., et al., *Visual outcome in corneal grafts: a preliminary analysis of the Swedish Corneal Transplant Register*. Br J Ophthalmol, 2002. **86**(2): p. 174-80.
49. Price, M.O., et al., *Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: three-year graft and endothelial cell survival compared with penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 2013. **120**(2): p. 246-51.
50. Terry, M.A., et al., *Endothelial keratoplasty: the influence of insertion techniques and incision size on donor endothelial survival*. Cornea, 2009. **28**(1): p. 24-31.
51. Maier, P., T. Reinhard, and C. Cursiefen, *Descemet stripping endothelial keratoplasty--rapid recovery of visual acuity*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(21): p. 365-71.
52. Arenas, E., et al., *Lamellar corneal transplantation*. Surv Ophthalmol, 2012. **57**(6): p. 510-29.
53. Moura, G.S., et al., *Complications after Descemet's stripping endothelial keratoplasty*. Arquivos brasileiros de oftalmologia, 2013. **76**(5): p. 288-291.
54. Anshu, A., M.O. Price, and F.W. Price, Jr., *Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty*. Ophthalmology, 2012. **119**(3): p. 536-40.
55. Wollensak, G., et al., *Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit*. J Cataract Refract Surg, 2003. **29**(9): p. 1786-90.
56. Mazzotta, C., et al., *Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans*. Cornea, 2007. **26**(4): p. 390-7.
57. Sharma, N., et al., *Outcomes of corneal collagen crosslinking in pseudophakic bullous keratopathy*. Cornea, 2014. **33**(3): p. 243-6.

58. Painhas, T., et al., *Avaliação dos resultados do cross-linking de colagénio corneano em doentes com queratocone: a nossa experiência*. Revista Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, 2013. **37**(3).
59. Koizumi, N., et al., *Rho-associated kinase inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy*. Cornea, 2013. **32**(8): p. 1167-70.
60. Hsu, C.C., et al., *Stem Cell Therapy for Corneal Regeneration Medicine and Contemporary Nanomedicine for Corneal Disorders*. Cell Transplant, 2015. **24**(10): p. 1915-30.
61. Heinzlmann, S., et al., *Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty from a single centre study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016.
62. Bose, S., et al., *Cost-effectiveness of Descemet's stripping endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 2013. **120**(3): p. 464-70.
63. Bahar, I., et al., *Retrospective contralateral study comparing descemet stripping automated endothelial keratoplasty with penetrating keratoplasty*. Cornea, 2009. **28**(5): p. 485-8.
64. Price, M.O., et al., *Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival*. Ophthalmology, 2009. **116**(12): p. 2361-8.
65. van Dijk, K., et al., *Near complete visual recovery and refractive stability in modern corneal transplantation: Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)*. Cont Lens Anterior Eye, 2013. **36**(1): p. 13-21.
66. Guerra, F.P., et al., *Endothelial keratoplasty: fellow eyes comparison of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and Descemet membrane endothelial keratoplasty*. Cornea, 2011. **30**(12): p. 1382-6.
67. Reinhard, T., et al., *The influence of glaucoma history on graft survival after penetrating keratoplasty*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1997. **235**(9): p. 553-7.