



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Oftalmologia

## **Distrofia Endotelial de Fuchs**

Andreia Filipa Pão Mole Paulos

---

Julho'2018

U

LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Oftalmologia

## **Distrofia Endotelial de Fuchs**

Andreia Filipa Pão Mole Paulos

**Orientado por:**

Dr. Walter Rodrigues

---

Julho'2018

## Resumo

**Introdução:** A Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF) é a distrofia corneana mais comum, lentamente progressiva, bilateral mas usualmente assimétrica. Começa a ser clinicamente evidente na quinta ou sexta década de vida mas apenas se torna sintomática uma ou mais décadas depois. Manifesta-se pela acumulação focal de excrescências de colagénio microscópicas denominadas “*guttatae*” na camada posterior da córnea, nomeadamente na área central ou paracentral, espessamento da membrana de Descemet (MD) e perda de células endoteliais, que em estadios avançados pode levar a edema da córnea, dor e perda da acuidade visual (AV), sendo o transplante atualmente a única terapêutica curativa.

Há alguns casos descritos de DEF com correlação familiar.

Esta revisão tem como objetivo abordar esta patologia, focando as diferentes abordagens terapêuticas bem como os mais recentes avanços.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica usando para o efeito o portal *PubMed* e o *Google Académico*, selecionando-se os artigos relevantes sobre a DEF, dando particular ênfase às diferentes abordagens terapêuticas.

**Conclusão:** São várias as técnicas cirúrgicas para o tratamento da DEF, destas a *Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty* (DSAEK) representa a opção terapêutica de eleição na resolução de patologias corneanas confinadas ao endotélio. A *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty* (DMEK) tem sido utilizada cada vez com maior frequência estando a tornar-se o “*gold standard*”. Mostrou melhores resultados pós-operatórios em relação à AV corrigida, satisfação do doente e problemas relacionados com o enxerto. No entanto, o reduzido número de estudos com tempos de acompanhamento curtos e outras questões metodológicas contribuem para um grau de heterogeneidade diminuindo o poder dos resultados.

Inovações tecnológicas, avanço na indústria de fármacos, novos procedimentos cirúrgicos, córneas artificiais bem como células endoteliais cultivadas *in vitro* serão o futuro do tratamento da DEF.

**Palavras-chave:** Distrofia Endotelial de Fuchs, Córnea, Endotélio Corneano, Células endoteliais, *Guttata*, Queratoplastia Endotelial, DSAEK, DMEK.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## Abstract

**Introduction:** Fuchs Endothelial Dystrophy (FED) is the most common corneal dystrophy slowly progressive, bilateral but usually asymmetric. It begins to be clinically evident in the fifth or sixth decade of life, but only becomes symptomatic one or more decades later. It is manifested by the focal accumulation of microscopic collagen excrescences called "*guttatae*" in the posterior layer of the cornea, namely in the central or paracentral area, thickening of Descemet membrane (DM) and loss of endothelial cells, which in the advanced stages can lead to corneal edema, pain and loss of visual acuity (VA), being the transplantation currently the only curative therapy.

There are also some cases of FED with familial correlation.

This revision aims to review this pathology, with special focus on different available treatments as well as the recent researches.

**Methods:** A bibliographic search was done using the *PubMed* and *Google Scholar* portal, selecting the relevant articles about FED, with particular emphasis to the different therapeutic approaches.

**Conclusion:** There are several surgical techniques for the FED treatment, of which *Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty* (DSAEK) that represents the therapeutic option choice in the resolution of corneal diseases confined to the endothelium. *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty* (DMEK) has been used with increasing frequency and is becoming the "*gold standard*". It showed better postoperative results regarding to corrected VA, patient satisfaction and graft-related issues. However, the small number of studies with short *follow-up* times and other methodological issues contribute to a degree of heterogeneity lessening the power of results.

Technological innovations, advancement in the drugs industry, new surgical procedures, artificial corneas as well as in vitro cultured endothelial cells will be the future of FED treatment.

**Keywords:** Fuchs Endothelial Dystrophy, Cornea, Corneal Endothelium, Endothelial Cells, Cornea *Guttata*, Endothelial Keratoplasty, DSAEK, DMEK.

The Final Work expresses the opinion of the author and not of the FML.

# Índice

1. Introdução .....	6
2. Métodos .....	7
3. Perspetiva Histórica .....	8
4. Epidemiologia.....	9
4.1. Etiologia e Prevalência .....	9
4.2. Fatores de Risco e Condições Associadas .....	10
5. Fisiologia .....	10
6. Fisiopatologia .....	11
7. Clínica.....	11
8. Diagnóstico e Métodos de Imagem .....	13
9. Tratamento.....	14
9.1. Transplante - Queratoplastia .....	14
9.1.1. Queratoplastia Penetrante.....	14
9.1.2. Queratoplastia Endotelial .....	14
✓ DLEK.....	15
✓ DSEK/DSAEK .....	15
✓ DMEK.....	16
✓ Ultra-Thin DSAEK.....	16
✓ DMET .....	17
✓ Um Dador Para Múltiplos Recetores .....	17
▪ Hemi-DMEK.....	18
▪ Quarter-DMEK.....	18
▪ DWEK.....	19
9.2. Avanços Futuros .....	19
➤ Colírio Y-27632 .....	19
➤ Células Endoteliais.....	20

➤ Córneas Artificiais.....	20
10. Discussão .....	21
11. Conclusão .....	27
Agradecimentos.....	28
Bibliografia.....	29
Lista de Abreviaturas e/ou Siglas .....	38

# 1. Introdução

O termo distrofia endotelial corneana refere-se a um grupo de patologias que são caracterizadas pela degeneração progressiva do endotélio, verificando-se com frequência uma predisposição genética.<sup>[1,2]</sup> Existem poucas doenças primárias do endotélio corneano, sendo a mais comum a DEF, uma patologia de evolução lenta e progressiva, hereditária, bilateral mas usualmente assimétrica.<sup>[3,4,5]</sup> É clinicamente evidente na quinta ou sexta década de vida contudo apenas se torna sintomática uma ou mais décadas depois.<sup>[6]</sup> Caracteriza-se pela acumulação focal de excrescências de colagénio microscópicas denominadas “*guttae*”, na camada posterior da córnea, nomeadamente na área central ou paracentral, espessamento da MD bem como perda de células endoteliais. Em estadios mais avançados, a perda celular induz à alteração da morfologia do mosaico hexagonal do endotélio originando edema corneano, dor e perda de visão.<sup>[7]</sup> Estadios finais caracterizam-se pelo aparecimento de bolhas epiteliais, fibrose subepitelial e espessamento do estroma. Todos estes fatores afetam AV e a qualidade de vida do doente.<sup>[8]</sup>

A sua etiologia é desconhecida porém, aparenta estar relacionada com fatores genéticos e ambientais. Têm sido feitas pesquisas com o intuito de identificar a sua etiologia bem como os mecanismos moleculares da doença, incluindo a sua classificação em subtipos e a descoberta de novas mutações.<sup>[5,7]</sup>

A única terapêutica curativa é o transplante de córnea (TC). Das diversas técnicas cirúrgicas, a DSAEK representa a opção terapêutica de eleição na resolução de patologias corneanas confinadas ao endotélio. Atualmente a DMEK tem-se tornado a técnica usada com mais frequência embora tenha uma maior curva de aprendizagem cirúrgica, maior suscetibilidade de trauma endotelial durante o preparo e manuseio do enxerto, maior tempo cirúrgico e descolamento frequente do enxerto, quando comparada com a DSAEK, permite uma recuperação mais rápida da AV bem como menores taxas de rejeição.<sup>[7,9]</sup>

Nesta revisão serão abordados os tópicos necessários para o reconhecimento da DEF, bem como as mais recentes e futuras abordagens terapêuticas.

## 2. Métodos

Esta revisão da literatura foi elaborada com base na pesquisa bibliográfica de artigos relevantes sobre a DEF, dando particular ênfase às diferentes abordagens terapêuticas, usando para o efeito o portal *PubMed* com as palavras-chave “*Fuchs Endothelial Dystrophy*”, “*Fuchs Corneal Dystrophy*”, “*Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy*” e o *Google Académico* com as palavras-chave “Distrofia de Fuchs”, “Distrofia Endotelial de Fuchs”, “Distrofia da Córnea” e “Córnea *Guttata*”.

Foram selecionados artigos de casos de estudo, ensaios clínicos, revisões da literatura e/ou meta-análises bem como revistos os títulos e os *abstracts*, tendo sido adquiridas as versões integrais dos artigos considerados úteis para melhor esclarecimento do tema. Foram também pesquisadas as bibliografias dos artigos selecionados, de forma a identificar novos artigos relevantes. Como livros de texto, foram consultados o volume 1014 em Inglês do *Corneal Regenerative Medicine: Methods and Protocols* de *Bernice Wright and Che J. Connon* e a sexta edição em Português do livro *Anatomia & Fisiologia* de *Rod R. Seeley, Trent D. Stephens, and Philip Tate*.

A presente revisão tem como propósito analisar a literatura disponível sobre a *Distrofia Endotelial de Fuchs*, dando particular ênfase às diferentes abordagens cirúrgicas, temática que está a conhecer novos desenvolvimentos.

### 3. Perspetiva Histórica

A córnea é um tecido transparente, avascular, com aproximadamente 900 µm de espessura na periferia e 500 µm no centro, cuja principal função é a transmissão da luz.<sup>[10]</sup> Classicamente é composta por cinco camadas: epitélio, membrana de Bowman (MB), estroma, MD e endotélio,<sup>[11]</sup> no entanto em 2013 foi proposto por *Dua* a presença de uma nova camada pré-Descemet, que recebeu o seu nome.<sup>[12]</sup> A nova descoberta poderá abrir caminho para o conhecimento de algumas condições patológicas do segmento posterior da córnea como a hidropsia, descemetocelo e as distrofias pré-Descemet.<sup>[12]</sup>

Em 1902 o austríaco *Ernst Fuchs* descreveu, pela primeira vez, uma patologia corneana bilateral que mais tarde teria o seu nome. *Fuchs* postulou que esta patologia estava relacionada com alterações na córnea posterior que permitiam o aumento de fluido no estroma corneano.<sup>[13]</sup> Em 1910, publicou um estudo com 13 casos de “opacidades corneanas centrais bilaterais” com formação de bolhas epiteliais no qual sugeriu o envolvimento patológico tanto do endotélio como das camadas epiteliais da córnea.<sup>[14,15]</sup>

Em 1921, com recurso ao biomicroscópio ocular/lâmpada de fenda, *Vogt* reportou detalhadamente as alterações visíveis no endotélio corneano usando o termo “*guttae*”, em referência aos depósitos de pequenas excrescências existentes na superfície endotelial com aparência de gota.<sup>[16]</sup> Em 1924, *Graves* descreveu com maior detalhe as elevações endoteliais visíveis com a lâmpada de fenda.<sup>[17]</sup>

*Friedenwald et al*, em 1925, verificaram uma distrofia epitelial unilateral com alterações endoteliais bilaterais, num doente. O subsequente envolvimento do olho contralateral levou-os a enfatizar que as alterações endoteliais precediam as mudanças epiteliais.<sup>[15]</sup>

Em 1953, foi observado o primeiro caso de DEF com progressão natural isolada, “*guttae* assintomática” provocando edema corneano, dor e perda de visão.<sup>[18]</sup>

Estas e outras observações importantes levaram à compreensão da DEF como uma doença primária do endotélio corneano com envolvimento secundário de outras camadas, de início tardio, progressão lenta e com opacidade corneana difusa.<sup>[14,15]</sup>

## 4. Epidemiologia

### 4.1. Etiologia e Prevalência

A etiologia da DEF é desconhecida, no entanto parece estar relacionada com fatores genéticos e ambientais, podendo ter início precoce (3ª década de vida) ou tardio (entre a 5ª e a 6ª década de vida).<sup>[5,7,19]</sup> Num estudo de 64 famílias com 228 indivíduos com DEF, *Krachmer et al.* observaram que 38% dos familiares de primeiro grau com mais de 40 anos foram afetados, sugerindo um padrão autossômico dominante (AD) com possíveis modificadores genéticos e/ou ambientais.<sup>[20]</sup> Resultados semelhantes foram descritos por *Rosenblum* em 1980.<sup>[21]</sup> Geneticamente é complexa e heterogênea, com expressividade variável e penetrância incompleta.<sup>[22]</sup> Embora seja considerada uma patologia de transmissão AD, casos esporádicos são os mais comuns.<sup>[5]</sup> Nos casos de familiaridade, não existe relação com o gênero sexual.<sup>[23]</sup>

Casos raros de início precoce de DF têm sido correlacionados a mutações no gene colagénio tipo VIII alfa-2 (COL8A2) no cromossoma 1p34.3-p32.<sup>[23]</sup> Foi também relatado que aproximadamente 5% dos casos de DEF em indivíduos Chineses e 4% em Indianos podem estar relacionados a mutações no gene SLC4A11.<sup>[24]</sup> Foram ainda observados e mapeados outros casos de alterações nos cromossomas 5, 13 e 18 para a DEF de início tardio.<sup>[25-28]</sup>

O trauma acidental e/ou cirúrgico é um dos fatores que compromete a função endotelial.<sup>[1]</sup> O aumento da esperança média de vida induz um maior número de cirurgias a cataratas, durante as quais a manipulação da córnea pode levar ao trauma endotelial que pode transformar uma DEF subclínica num estadio clinicamente evidente<sup>[29]</sup>

Estudos realizados demonstram consistentemente que é uma doença com maior prevalência (2,5-3:1) e severidade no sexo feminino.<sup>[20,21,30]</sup> No estudo de *Krachmer et al.*, em doentes com mais de 40 anos, 17% das mulheres já apresentavam edema corneano enquanto que nos homens apenas 3% manifestavam edema.<sup>[20]</sup>

Num estudo de 2010, *Eghrari et al* observaram “*guttae* central” sem edema da córnea em 3,9-9,6% dos indivíduos com idade superior a 40 anos e em aproximadamente 10,5% dos indivíduos com idade superior a 60 anos o que leva a crer que a sua incidência aumenta com a idade.<sup>[31]</sup>

## 4.2. Fatores de Risco e Condições Associadas

A identificação dos fatores de risco seria uma mais-valia, tanto para os doentes como para os médicos, para prevenir ou retardar a progressão da doença.<sup>[31]</sup> As consequências da exposição a radiações UV ainda não estão completamente esclarecidas. A distribuição interpalpebral das excrescências, encontrada em vários casos, sugere alguma importância na exposição ambiental.<sup>[31]</sup>

Ser do sexo feminino, ter histórico familiar da doença bem como idade superior a 50 anos são fatores que aumentam o risco de desenvolvimento da DEF.<sup>[6,22]</sup>

O tabagismo aparenta aumentar o risco de desenvolver doença avançada, enquanto que a diabetes está associada ao aumento da espessura corneana central mas não com a severidade da doença.<sup>[22,32]</sup>

## 5. Fisiologia

O endotélio funciona como uma barreira porosa com permeabilidade seletiva a nutrientes, mas impede a livre passagem de fluido para o estroma através de “*tight junctions*”.<sup>[33-35]</sup> Simultaneamente, remove ativamente o excesso de fluido a partir do estroma para a câmara anterior através de bombas de fluidos iónicos, evitando assim o excesso de hidratação da córnea.<sup>[5]</sup>

As bombas são  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, e a de  $\text{Mg}^+$  ATPase e estão localizadas lateralmente na membrana plasmática celular.<sup>[33,36]</sup> O equilíbrio dinâmico entre a barreira porosa e a bomba de transporte ativo regula a hidratação da córnea, mantendo-a transparente. Além das funções de barreira e da existência de bombas de transporte ativo, as células endoteliais são responsáveis pela síntese da MD.<sup>[37-40]</sup>

O endotélio é constituído por uma monocamada de células hexagonais que cobrem a superfície posterior da córnea. As células endoteliais não têm capacidade para proliferar *in vivo*, tendo o adulto jovem uma contagem de 3500 células/mm<sup>2</sup> e uma espessura corneana central média de 550 µm.<sup>[41]</sup> Na DEF, à medida que a densidade de células diminui, existe um aumento do polimegatismo e pleomorfismo das células endoteliais bem como a sua migração para os locais onde o seu número ficou deficitário, numa tentativa de manter a integridade funcional, sustendo a hidratação e mantendo a transparência corneanas.<sup>[1,36,42]</sup>

Apesar do declínio fisiológico associado à idade (perda celular média anual de 0,3-0,6%), a reserva de células endoteliais é, geralmente, suficiente para manter a barreira crítica e a função de bomba durante toda a vida humana.<sup>[1,41]</sup>

## 6. Fisiopatologia

A perda celular aguda e/ou acelerada juntamente com as alterações da morfologia do mosaico hexagonal do endotélio desencadeiam alterações na suas funções de bomba e barreira, originando acumulação de fluidos e iões no estroma corneano. Quando a densidade celular é crítica (<500 células/mm<sup>2</sup>) ocorre descompensação endotelial com edema estromal progressivo e aparecimento de bolhas na camada epitelial (Queratopatia bolhosa - QB). Além das alterações endoteliais, há perda da integridade da MD, com descolamento associado ou não, a ruturas, dobras, distensão e/ou espessamento, bem como a formação concomitante de excrescências de colagénio.<sup>[7,43-45]</sup> À medida que a doença progride, as células endoteliais são pressionadas pelas *guttæ* causando a morte celular.<sup>[5]</sup>

Com a perda da barreira endotelial, o estroma torna-se edematoso e espessado. O fluido do edema separa as fibras de colagénio do estroma conduzindo à opacidade da córnea. Dependendo da progressão da doença, o líquido invade o epitélio, provocando a sua separação da MB, formando bolhas subepiteliais.<sup>[46]</sup> Se a evolução da doença não for interrompida com recorrência a queratoplastia (QT), nos casos mais severos há aumento da predisposição de rutura das bolhas, aparecimento de úlceras da córnea, infeções e eventual crescimento de tecido conjuntivo vascularizado entre o epitélio e a MB que causa marcada opacidade corneana.<sup>[8]</sup>

## 7. Clínica

Clinicamente a DEF divide-se em dois subtipos. Um de início precoce, raro, que se manifesta na primeira década de vida, progredindo também na segunda e terceira décadas.<sup>[22]</sup> É caracterizada por uma MD maciçamente espessa no recém-nascido, causando descompensação da córnea numa idade muito precoce. O outro é o mais comum sendo tipicamente descrito em quatro estadios clinicamente definidos na **figura 1**.<sup>[7,22,43,47]</sup>

Stage	Symptoms	Clinical findings	Visual acuity
Stage I	No symptoms	Few to moderate corneal guttae	Normal (20/20)
Stage II	Mild to moderate loss of vision, no pain	Moderate to numerous corneal guttae, mild corneal edema	Mild to moderate reduction (20/20 to 20/80)
Stage III	Moderate to severe loss of vision and pain	Confluent corneal guttae, moderate to severe corneal edema, epithelial bullae	Moderate to severe reduction (20/100 to 20/400)
Stage IV	Severe loss of vision, reduced pain	Subepithelial scar, fewer epithelial bullae	Severe reduction (20/400 or worse)

**Figura 1:** Estádios clínicos da DEF. Imagem adaptada de *Adamis A.P., et al., 1993.*<sup>[47]</sup>

No estágio 1, os doentes geralmente são assintomáticos. A biomicroscopia da córnea revela *guttae* centrais, isoladas e não confluentes.<sup>[43,47]</sup>

No estágio 2, as *guttae* sofrem aglutinação e acentua-se a perda de células endoteliais verificando-se aumento do tamanho celular e perda da sua forma hexagonal.<sup>[8,47]</sup> Estas alterações provocam visão flutuante ao longo do dia com agravamento matutino.<sup>[43]</sup>

Com a progressão da doença, a flutuação diurna diminui e a AV reduz-se durante todo o dia.<sup>[43]</sup> Nesta fase, os doentes podem ter dor e fotofobia. Condições climáticas extremas, como zonas de elevada humidade, podem piorar a sua condição.<sup>[8]</sup>

No estágio 3 a perda continuada de células endoteliais leva a um compromisso na função de barreira e na função de bomba, resultando em edema corneano difuso com comprometimento da camada de células epiteliais e formação de bolhas epiteliais e subepiteliais cuja rutura causa episódios de dor intensa, fotofobia e epífora que aumentam o risco de infeção bem como uma diminuição significativa da AV.<sup>[8,22,47,48]</sup>

Por último o estágio 4, que surge após um longo curso da doença e caracteriza-se por múltiplas erosões, agravamento do edema estromal, fibrose e opacidade marcada<sup>[8,43,47]</sup> estando a AV severamente comprometida com permanência da dor.<sup>[8]</sup>

A evolução da DEF até a um estágio final pode durar duas a três décadas.<sup>[47]</sup> Os primeiros sintomas visuais podem aparecer até 10 anos após serem detetados depósitos de *guttae*. Embora não sejam patognómicas, as *guttae*, são bastante típicas da DEF. Controversamente podem ser encontradas excrescências centrais na córnea de idosos sem desenvolvimento de edema corneano e diminuição AV, não sendo por isso classificado como DEF.<sup>[49]</sup> *Guttae* localizadas apenas na periferia corneana podem ser achados normais na população idosa, nunca causam edema e são denominadas de

corpos *Hassall-Henle*.<sup>[25,50]</sup> Podem também ser secundárias a inflamação, trauma, toxinas ou infeções.<sup>[51-53]</sup>

Doenças inflamatórias, tais como uveítes ou queratite intersticial, podem ser diferenciadas da DEF pela observação, na biomicroscopia com lâmpada de fenda, de precipitados queráticos no caso de uveíte ou com base em testes serológicos para sífilis no caso de queratite intersticial.<sup>[19]</sup>

Outras patologias a ter em consideração no diagnóstico diferencial são a: “queratite disciforme associada à inflamação”, “distrofia endotelial corneana polimorfa posterior”, “edema corneano glaucomatoso”<sup>[47]</sup> bem como a “QB afáquica ou pseudofáquica” que é causada pela disfunção das células endoteliais relacionadas com o trauma durante ou após a remoção de cataratas o que pode pressupor um endotélio corneano normal antes da extração.<sup>[54]</sup>

## 8. Diagnóstico e Métodos de Imagem

Em doentes sintomáticos o diagnóstico da DEF é clínico, feito com base na história do doente e na biomicroscopia com lâmpada de fenda, podendo ser auxiliado através da paquimetria e microscopia especular e confocal. Em doentes assintomáticos pode ser um achado acidental numa consulta de rotina.<sup>[17,55]</sup>

A paquimetria avalia a espessura corneana e indiretamente a função endotelial. A presença de pregas na Descemet, perda epitelial e espessura da córnea superior a 620 µm indicam potencial descompensação.<sup>[56]</sup>

A microscopia especular é um exame útil para documentar a presença das excrescências de colagénio cuja aparência é de “prata batida”, podendo também auxiliar na demonstração de polimegatismo e pleomorfismo celular, bem como na avaliação quantitativa das células endoteliais.<sup>[43]</sup> Uma alternativa é a microscopia confocal da córnea, um exame que permite uma melhor imagem em córneas edemaciadas, nomeadamente em doentes nos quais não é possível obter imagens das células endoteliais com o microscópio especular.<sup>[57]</sup>

Através da *Optical Coherence Tomography* (OCT) e com a sua aplicação na visualização do segmento anterior é possível a sua documentação de forma mais eficiente e não invasiva.<sup>[58]</sup>

## 9. Tratamento

Não existe um tratamento médico preventivo para a DEF. A terapêutica médica é apenas utilizada para alívio sintomático e melhoria ligeira da AV.<sup>[22,46,59]</sup>

Nos doentes com bom potencial visual o TC, completo ou parcial, continua a ser o único tratamento curativo existente.<sup>[22,46,60]</sup> No entanto têm sido sugeridas algumas alternativas para redução da dor, tais como o uso de lentes de contacto terapêuticas, soluções hiperosmóticas ou uma combinação entre eles de modo a aumentar a qualidade de vida dos doentes em fase aguda de QB.<sup>[46]</sup>

### 9.1. Transplante - Queratoplastia

#### 9.1.1. *Queratoplastia Penetrante*

A queratoplastia penetrante (QP) tem sido tradicionalmente usada no tratamento da DEF.<sup>[22]</sup> É uma técnica cirúrgica relativamente simples quando comparada com os procedimentos lamelares que consiste no transplante da espessura total da córnea.<sup>[61]</sup>

Implica sempre secção dos nervos corneanos, conduzindo à diminuição transitória na produção de lágrima e do pestanejar. É especialmente indicada nos casos em que existem problemas decorrentes de edema prolongado bem como alterações cicatriciais do estroma.<sup>[61-63]</sup> Como possíveis complicações destacam-se o alto índice de rejeição, a falência do enxerto, a inflamação intraocular, danos nas estruturas oculares, hemorragia, infeção intraocular, glaucoma secundário e deiscência das suturas.<sup>[64]</sup> Além disso, é um procedimento que altera a topografia querática, podendo provocar defeitos epiteliais persistentes, para além do elevado astigmatismo, que normalmente demora 6 a 24 meses a estabilizar, havendo estudos que relatam que 50% dos doentes requer o uso de lentes de contacto para obter uma boa AV.<sup>[65]</sup> Paradoxalmente, um olho submetido a QP tem risco aumentado de perda endotelial tornando-se mais vulnerável a lesões traumáticas.<sup>[63,64,66,67]</sup>

#### 9.1.2. *Queratoplastia Endotelial*

Nas últimas décadas a queratoplastia endotelial (QE) tornou-se a técnica cirúrgica preferida no tratamento de doenças endoteliais. É um procedimento que permite o transplante seletivo das lamelas corneanas lesadas preservando as normais.

Apresenta resultados muito favoráveis e permite que seja realizado antes que alterações irreversíveis ocorram na córnea anterior. Existem diversos tipos de QE, sendo as duas principais a DSAEK e a DMEK.<sup>[66,68]</sup>

### ✓ *DLEK*

A *DLEK* é um procedimento cirúrgico no qual apenas a porção posterior da córnea é substituída por um enxerto.<sup>[69]</sup> Preserva a topografia normal da córnea, não requer o uso de suturas minimizando assim potenciais complicações infecciosas e refrativas que ocorrem na convencional QP. As suas desvantagens são a dificuldade na execução da técnica, a necessidade de instrumentação especializada, o risco de perfuração bem como a potencial opacidade existente na interface entre as córneas do hospedeiro e do dador. Estudos relatam que essa opacidade não se correlaciona com a diminuição da AV e melhora com o tempo.<sup>[65]</sup> Os primeiros resultados da *DLEK* foram encorajadores, com AV média corrigida de 20/46 e 20/50 e média de astigmatismo de 1,34 e 2,3D aos 6 e 12 meses, respetivamente.<sup>[70,71]</sup>

### ✓ *DSEK/DSAEK*

Em 2004 *Melles et al* descreveram a técnica denominada *DSEK* que envolve a dissecação do endotélio, MD e estroma posterior (lamela de 100-200 µm). Após o seu aparecimento, a *DSEK* rapidamente ultrapassou a QP como tratamento da DEF e do edema corneano pseudofáquico.<sup>[72]</sup>

Inicialmente os enxertos utilizados eram preparados manualmente (*DSEK*). Em 2006, *Mark S. Gorovoy* iniciou o uso de microqueratótomo para a preparação do botão endotelial dador passando a designar-se *DSAEK*.<sup>[73]</sup> Tornou-se a opção terapêutica de eleição no tratamento de endoteliopatias corneanas sendo cada vez mais utilizada nas falências de enxertos penetrantes prévios.<sup>[74]</sup>

A *DSAEK* tem poucas complicações e possui várias vantagens em relação á *DLEK* permitindo uma técnica mais fácil e menos invasiva de remoção do endotélio lesado, menor trauma tecidual, um estroma recetor estruturalmente mais sadio bem como uma interface corneana mais suave.<sup>[71]</sup> A relativa espessura das lamelas dadoras são de fácil preparação e manuseio durante a cirurgia.<sup>[22]</sup>

As complicações mais comuns encontradas na *DSEK/DSAEK* são o deslocamento e rejeição do enxerto.<sup>[75]</sup>

### ✓ DMEK

O último avanço ocorreu em 2006, quando *Melles et al* descreveram uma nova técnica cirúrgica a que chamaram de DMEK. Este procedimento permite o transplante isolado do endotélio disfuncional e da MD, sem qualquer estroma associado.<sup>[76,77]</sup>

É uma técnica cirúrgica mais complexa, com uma maior curva de aprendizagem por ter o desafio da obtenção de um enxerto de apenas 10-15 µm e manipulá-lo bem como maior suscetibilidade de trauma celular.<sup>[78]</sup> Os enxertos podem ser preparados manualmente (DMEK), ou usando o laser de Femtosegundo (DMAEK).<sup>[79]</sup>

As principais complicações intraoperatórias são a dificuldade de execução da técnica apresentando elevado risco de lesão irreversível do enxerto endotelial durante o manuseamento bem como o seu deslocamento e reposicionamento na câmara anterior.<sup>[69,78,80]</sup>

### ✓ Ultra-Thin DSAEK

Em 2009, *Massimo Busin*, apresentou uma nova abordagem à DSAEK a que chamou *Ultra-Thin DSAEK* (DSAEK ultrafino - DSAEK-UF). Sugeriu esta técnica como um procedimento alternativo à DSAEK e DMEK por se ter verificado uma melhor AV associada a enxertos endoteliais mais finos.<sup>[81-83]</sup>

A técnica cirúrgica difere substancialmente da DSAEK convencional, tanto na preparação como na manipulação do enxerto.<sup>[84]</sup> Na DSEAK-UF o enxerto dador tem uma espessura máxima de cerca de 100 µm por estar convencionado que um lentículo mais fino conduz a um melhor resultado da AV.<sup>[6,84]</sup>

É um procedimento de fácil execução e ampla aplicação para obtenção de resultados reprodutíveis, com o uso do microqueratótomo, que é o único instrumento capaz de garantir uma superfície estromal uniforme dos enxertos.<sup>[84]</sup> A DSEAK-UF tem sido proposta como um procedimento alternativo à DMEK, pois apresenta semelhança nos resultados visuais obtidos, com a vantagem de minimizar as suas complicações.<sup>[85,86]</sup>

Em 2012 *Massimo Busin*, apresentou resultados visuais promissores, quando comparados aos transplantes endoteliais convencionais, o que conduziu a uma melhoria significativa da AV pós-operatória.<sup>[84]</sup>

As técnicas cirúrgicas mais recentes têm como objetivo a obtenção de lentículos mais finos e regulares. Deste modo foi desenvolvida uma técnica que consiste numa

DSAEK-UF que combina sequencialmente o uso de Laser de Femtosegundo (LF) e microqueratótomos para se conseguirem lenticulos com espessura inferior a 110 µm.<sup>[87]</sup>

O LF está correlacionado com uma maior segurança e qualidade. Apresenta a vantagem de fazer incisões com profundidade e diâmetros desejados, bem como uma precisão jamais alcançada por outra técnica, possibilitando assim, uma recuperação da AV mais rápida.<sup>[86-88]</sup> Estima-se uma AV corrigida de 20/25 ao 6º mês pós-operatório sem perda de córneas durante a preparação dos enxertos nem falências primárias.<sup>[86]</sup> O nível reduzido de danos causados no endotélio e edema corneano permitem uma cicatrização mais eficiente e menor tempo de recuperação.<sup>[87]</sup>

### ✓ *DMET*

Em 2012 foi descrito um novo conceito cirúrgico de “transferência endotelial da membrana *Descemet*” (DMET), que consiste no transplante de MD, inserindo-a na câmara anterior do hospedeiro em forma de “rolo”. De modo a assegurar a área de contato entre o enxerto e o estroma posterior do hospedeiro (pré-requisito para restauro da transparência da córnea), é fixa dentro da incisão da córnea.<sup>[89,90]</sup>

É uma técnica simples de tratar doenças endoteliais através da capacidade de migração e proliferação celular, contudo os resultados são pouco animadores e imprevisíveis.<sup>[89]</sup>

### ✓ *Um Dador Para Múltiplos Recetores*

*Yoeruek e Bartz-Schmidt* descreveram uma nova abordagem para diminuir a escassez de tecido corneano, *princípio do TC bipartido*, que possibilita que uma córnea possa ser dividida em duas partes.<sup>[91]</sup>

A parte anterior (incluindo o epitélio, MB e estroma) é transplantada através da DALK, nas patologias que afetam apenas o estroma anterior como o queratocone.<sup>[91]</sup> A parte posterior (MD e endotélio) é transplantada utilizando a DMEK em doenças como a DEF.<sup>[91]</sup>

O uso de tecido bipartido é uma estratégia relativamente nova no TC. *Vajpayee et al* descreveram, num caso único, o uso de um botão corneano em três doentes. O disco lamelar anterior foi transplantado num doente com distrofia macular da córnea através da QT lamelar automatizada. O lamelar posterior foi transplantado num doente com QB pseudofáquica, utilizando a técnica de DSEAK. A borda periférica corneo-

escleral foi utilizada para o transplante de células estaminais do limbo numa criança com deficiência de células estaminais do limbo.<sup>[92]</sup> Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados com sucesso. Aos 3 meses de pós-operatório, as AVs corrigidas foram de 20/60, 20/40 e 20/200 respetivamente.<sup>[92]</sup>

*Lie et al*, relataram a viabilidade do TC combinando os procedimentos DALK e DMEK para dois recetores.<sup>[93]</sup>

#### ▪ *Hemi-DMEK*

Recentemente, *Birbal et al* descreveram a técnica hemi-DMEK como uma modificação da DMEK convencional diferindo apenas na forma do enxerto, que é dividido em dois, em forma de meia-lua, em vez da típica forma circular.<sup>[94]</sup>

A hemi-DMEK pode apresentar resultados visuais semelhantes aos obtidos na DMEK convencional. Apesar da baixa percentagem de células endoteliais aos 6 meses pós-operatório, as mesmas permanecem estáveis a partir desse momento.<sup>[94]</sup> A hemi-DMEK pode assim ser um novo método promissor como alternativa para o tratamento de DEF por potenciar um maior número de tecidos endoteliais do mesmo dador.<sup>[94]</sup>

#### ▪ *Quarter-DMEK*

Müller *et al* descreveram, num caso único, uma nova técnica no transplante de doentes com DEF a que chamaram *Quarter-DMEK*. Esta técnica permite obter quatro enxertos para transplante, de uma só córnea.<sup>[95]</sup>

Quarter-DMEK pode potenciar uma rápida reabilitação da AV no primeiro mês pós-operatório apresentando resultados visuais semelhantes à DMEK convencional e à hemi-DMEK.<sup>[95]</sup>

A principal vantagem do quarter-DMEK sobre hemi-DMEK e a DMEK convencional é a utilização mais eficiente do tecido de córnea doado, permitindo que um enxerto possa ser transplantado em quatro doentes.<sup>[95]</sup>

Este estudo demonstrou que a quarter-DMEK é viável como técnica cirúrgica, tendo o potencial de produzir resultados quase similares ao DMEK convencional no primeiro mês pós-operatório.<sup>[95]</sup>

Estas técnicas estão associadas a uma boa reserva de células endoteliais da periferia que iriam migrar e proliferar para a região central da córnea. Os resultados são

extremamente variáveis e imprevisíveis pelo que serão necessários mais estudos padronizados.

- *DWEK*

A *DWEK* consiste em realizar uma *descemetorhexis* com 4 mm de diâmetro na área central da córnea após facoemulsificação com colocação de lente intraocular em doentes com DEF. Em alguns destes doentes verificou-se a ocupação deste espaço com células endoteliais que migraram. No entanto os resultados são imprevisíveis, sendo necessários mais estudos para investigar a migração e regeneração de células endoteliais periféricas bem como fatores ambientais como possíveis fatores de crescimento celular que podem influenciar a transparência da córnea após a *DWEK*.<sup>[96]</sup>

## 9.2. Avanços Futuros

A escassez global de córneas para transplante, em parte exacerbada pelo envelhecimento da população, levou ao desenvolvimento de novas investigações alternativas. Entre outras, a revitalização das técnicas lamelares anterior e posterior, o uso do colírio Y-27632, manipulação de células endoteliais corneanas e as córneas artificiais ou bioartificiais irão revolucionar o TC.<sup>[7]</sup>

### ➤ *Colírio Y-27632*

*Koizumi et al* desenvolveram um novo tratamento médico para corrigir a disfunção de células endoteliais num estadio inicial de DEF. Este tratamento consiste no uso do colírio Y-27632, que é um inibidor seletivo da quinase associada à Rho (ROCK).<sup>[22,97]</sup> O Y-27632 inibe a apoptose, promove a adesão e proliferação celular bem como a cicatrização endotelial tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>[22,98]</sup> A aplicação tópica do inibidor da ROCK na superfície ocular, resultou na cicatrização endotelial e na regeneração de uma monocamada com alta densidade de células endoteliais, demonstrando assim eficácia no tratamento de doentes com edema corneano central causado por DEF, embora se encontre ainda em fase experimental.<sup>[22,97]</sup>

Espera-se que o uso contínuo de inibidores ROCK possa ser eficaz na prevenção da perda de células endoteliais por um longo período. É altamente desejável a

descoberta e introdução na prática clínica de novos agentes farmacológicos seguros e eficazes.<sup>[97]</sup>

### ➤ *Células Endoteliais*

A segunda abordagem é o transplante de células endoteliais cultivadas *in vitro* ou por injeção de uma suspensão celular na câmara anterior.<sup>[99]</sup>

Avanços recentes na compreensão das vias de ativação do ciclo celular de células endoteliais *in vitro*, já permitem o progresso na cultura das células endoteliais corneanas humanas, tendo sucesso em contextos experimentais no TC.<sup>[49,100]</sup> Este desenvolvimento tecnológico poderá dar resposta à escassez de tecidos que se verifica atualmente. É especialmente adequado para o tratamento de endoteliopatias, nas quais o tratamento “*gold-standard*” atual é o enxerto lamelar posterior, como já referido.<sup>[100]</sup>

A capacidade para cultivar células endoteliais humanas *in vitro* com relativa consistência, irá certamente estimular a investigação de um sistema de suporte adequado (sintético ou biológico) que permita o transporte e transplante destas. Na prática clínica, as células endoteliais cultivadas poderão ser implantadas em monocamadas ou por injeção na câmara anterior.<sup>[100]</sup> A introdução destes “enxertos artificiais poderá ser feita, à semelhança da DSAEK utilizando os mesmos dispositivos de inserção já desenvolvidos e aplicados na clínica atual.<sup>[1]</sup>

O eventual desenvolvimento de córneas dadoras repovoadas diminuiria o número de tecidos excluídos por densidade celular insuficiente e melhoraria a qualidade dos tecidos transplantados, o que por si só aumentaria a sobrevida do enxerto. Outra possibilidade seria aumentar o número de células endoteliais de um doente com as suas próprias células cultivadas *ex vivo* (autoenxerto), evitando assim a possível rejeição de um transplante.<sup>[101]</sup> A criação *ex vivo*, de um lenticulo constituído por células endoteliais expandidas e respetiva membrana basal poderia substituir estes transplantes.<sup>[1]</sup>

A injeção de células endoteliais cultivadas com um inibidor ROCK regenerou o endotélio corneano saudável e restaurou a transparência da córnea em animais podendo deste modo ser uma futura técnica regenerativa de células endoteliais.<sup>[101]</sup>

### ➤ *Córneas Artificiais*

As córneas artificiais representam o avanço tecnológico de eleição do TC ultrapassando simultaneamente os dois obstáculos, disponibilidade de tecido dador e a

incompatibilidade imunológica.<sup>[102]</sup> A sua construção tem sido também equacionada de forma a dar resposta à crescente procura de tecidos. Só é possível através da conjugação de técnicas de cultura celular (epitélio, estroma e endotélio corneano) com o desenvolvimento de uma estrutura de suporte transplantável e biocompatível.<sup>[39]</sup> As células hospedeiras devem ser modificadas de modo a eliminar as características originais da doença, resultando num tecido artificial regenerado genética e imunologicamente idêntico ao hospedeiro.<sup>[98]</sup>

*Griffith et al* iniciaram o desenvolvimento de córneas biossintéticas em *Ottawa*, Canadá, há cerca de 10 anos. As córneas biossintéticas consistem numa fina camada transparente, formada por uma matriz de colagénio que estimula a regeneração das células corneanas e conseqüente restauro da visão. Após extensivos testes laboratoriais, utilizando cobaias, *Griffith*, fez uma parceria com um cirurgião da universidade de *Linköping*, na Suécia, para viabilizar a primeira experiência em humanos com um implante real de córneas artificiais. Cada doente foi submetido a uma cirurgia uniofular, que removeu o tecido danificado substituindo-o por uma córnea biossintética.<sup>[102-104]</sup>

As doenças que conduzem à opacidade da córnea representam a causa mais comum de cegueira em todo o mundo. Embora pesquisas mais amplas sejam necessárias, este é um passo para o desenvolvimento de uma alternativa ao convencional TC, que não está ainda disponível na maior parte do mundo por falta de dados.<sup>[102,103,105]</sup>

## 10. Discussão

As técnicas de QL revolucionaram o TC oferecendo ao doente uma reabilitação visual mais rápida.<sup>[68,76]</sup>

Desde a introdução da QL posterior em 1998, foram desenvolvidas diversas modificações e aperfeiçoamentos nas técnicas cirúrgicas. A técnica mais amplamente difundida de transplantação endotelial é a DSAEK, no entanto, atualmente a DMEK tem sido a mais utilizada demonstrando ser uma alternativa promissora.<sup>[73,76,106]</sup>

A DSAEK e a DMEK demonstraram uma melhor recuperação visual, quando comparadas com a QP e com as técnicas anteriores de transplantação endotelial como a DLEK, reduzindo as complicações frequentemente associadas à QP tais como infeções e deiscências de suturas, bem como o astigmatismo pós-operatório.<sup>[64,67]</sup> No pós-

operatório imediato, a QP pode apresentar melhores resultados na sobrevida das células endoteliais.<sup>[69]</sup>

A DSAEK tornou-se a opção terapêutica de eleição no tratamento de patologias do endotélio corneano sendo cada vez mais utilizada nas falências de enxertos prévias.<sup>[75]</sup> Como vantagens, tem um menor trauma tecidual, um estroma recetor estruturalmente mais sadio bem como uma interface corneana mais suave e uma rápida recuperação visual (1 a 3 meses).<sup>[72]</sup> Como desvantagens verificaram-se descolamentos do enxerto, uma elevada taxa de deslocamento e rejeição do mesmo bem como elevados custos do material cirúrgico. Os descolamentos do enxerto podem ser revertidos de imediato reposicionando-se o lentículo e/ou reinjetando ar ou SF6 na câmara anterior.<sup>[107]</sup> Os descolamentos parciais podem ser identificados, mas regra geral aderem espontaneamente.<sup>[80]</sup>

A espessura e regularidade corneanas podem influenciar significativamente a evolução pós-operatória, quer funcional (avaliada pela AV), quer estrutural (avaliada pela densidade celular). Na DSAEK a presença de uma fina lamela de estroma aparenta possível responsabilidade pelo astigmatismo posterior, desvio hipermetrópico ou por aberrações óticas que resultam na deterioração da AV.<sup>[82-84]</sup> Ainda é questionável se enxertos mais finos permitirão melhores AVs pós-operatórias, contudo a tendência é obter enxertos o mais finos e regulares possível.<sup>[79,107,108]</sup>

Em 2011 *Neff et al* concluíram que enxertos com espessura inferior a 131 µm apresentam uma melhoria estatisticamente significativa na AV pós-operatória (20/20),<sup>[82]</sup> assim como *Busin*, descreveu a DSAEK-UF com a utilização de um excerto de 73±14 µm de espessura, relatando uma recuperação visual mais rápida em comparação com DSAEK convencional.<sup>[81]</sup>

Na DSEAK-UF os enxertos são semelhantes aos usados na DMEK, apesar da presença de uma camada de estroma ultrafina, estes tendem a enrolar dificultando a sua manipulação.<sup>[84]</sup> Esta técnica tem sido proposta como um procedimento alternativo à DMEK uma vez que são utilizadas as mesmas técnicas cirúrgicas da DSAEK, obtêm-se resultados visuais semelhantes mas com menores complicações pós-operatórias.<sup>[85,109]</sup>

Na DSAEK-UF os resultados visuais podem ser melhores que na DSAEK convencional, como recentemente foi relatado. Aos 6 meses de pós-operatório, 61% dos olhos podem atingir uma AV corrigida de 20/25 contudo a reabilitação visual na DSAEK-UF aparenta ser mais lenta que na DMEK.<sup>[69,110-112]</sup>

Na DMEK, a diminuta espessura dos enxertos apresenta um elevado risco de ruptura da membrana durante a sua preparação, causando perda celular bem como maior dificuldade na sua manipulação e posicionamento,<sup>[67]</sup> contudo uma menor porção de tecido transplantado confere menores riscos de rejeição do aloenxerto.<sup>[113]</sup>

A DMEK é um procedimento tecnicamente desafiante requerendo uma maior curva de aprendizagem na preparação do enxerto, há maior perda celular durante a sua colheita bem como um possível descolamento.<sup>[81]</sup> Além disso, nem todos os doentes com disfunção endotelial são bons candidatos á DMEK.<sup>[67,82,84]</sup> Os fatores *major* para estes descolamentos podem ocorrer devido um preenchimento incompleto de ar na câmara anterior e/ou a um reduzido tempo de insuflação no final da cirurgia.<sup>[114-116]</sup> Na DMEK descolamentos parciais do enxerto implicam reintrodução na câmara anterior de ar/SF6 entre 2-27% dos casos.<sup>[80,117]</sup> O descolamento do enxerto continua a ser a principal complicação no DMEK, sendo talvez a principal controvérsia relativamente ao DSAEK.<sup>[118,119]</sup>

Uma solução que poderá reduzir a taxa de descolamentos consiste numa iridotomia inferior prévia, de forma a poder deixar a câmara anterior totalmente preenchida com ar no final da cirurgia, sem necessidade de o remover.<sup>[120,121]</sup>

Outra dificuldade na DMEK é o desdobramento e fixação do enxerto no hospedeiro situação que requer muito treino e algumas técnicas na sua manipulação.

A DMET é uma técnica mais simples que a DMEK pois durante o procedimento não há necessidade de desdobrar ou fixar completamente o enxerto endotelial, eliminando assim as complicações da DMEK. Esta técnica é muito controversa e de resultados muito imprevisíveis e pouco utilizada.

O paradigma aceite para o sucesso das QE é a completa aposição de enxerto dador ao hospedeiro, deste modo o descolamento do enxerto é considerado indicativo de um resultado clínico desfavorável. No entanto, verificou-se transparência da córnea apesar do descolamento do enxerto subtotal após DSEAK e DMEK.<sup>[89]</sup>

Num estudo em 2012, *Dirisamer et al* descreveram, dois casos submetidos a DMEK nos quais, apesar do descolamento do enxerto nas primeiras semanas pós-operatório, verificou-se transparência da córnea com recuperações visuais até 20/20, sendo também relatada uma observação similar após DSAEK. O descolamento ocorreu poucas horas após o transplante, o que faz questionar se o pouco tempo de agregação entre as estruturas seria suficiente para promover o repovoamento endotelial ou se

poderia ter ocorrido por um possível estímulo de multiplicação das células endoteliais.<sup>[122]</sup>

Recentemente, *Müller et al*, num estudo semelhante ao de *Dirisamer*, verificaram que embora a DMET permita recuperações visuais de 20/20, a recuperação é lenta, com duração de cerca de 6 meses e ocorreu apenas nos doentes com DEF. Foram sugeridas diferentes teorias para justificar a transparência corneana sem a apropriada aposição do enxerto, sendo a mais aceite/provável a existência de uma “reserva fisiológica” de células endoteliais na periferia da córnea que “migram” para o centro, povoando a área da MD removida.<sup>[95]</sup>

Num estudo em 2018, *Birbal et al* confirmaram que a DMET só induz a transparência corneana espontânea em doentes com DEF, sugerindo assim que o seu mecanismo de ação pode ser primariamente o estímulo de uma resposta migratória endotelial do hospedeiro, em vez das células funcionais diretamente transplantadas. No entanto, os resultados obtidos sugerem que a capacidade regenerativa do endotélio na DEF pode não ser suficiente para garantir uma transparência duradoura, porque todos os doentes operados apresentaram apenas detumescência parcial e transitória,<sup>[94]</sup> concluindo assim que a DMEK continua a ser a opção preferencial para o tratamento a longo prazo de distúrbios como a DEF.<sup>[90]</sup>

A DMEK confere resultados visuais superiores, sem nenhum desvio de refração hipermetrópico e pouco ou nenhum astigmatismo induzido, bem como baixas taxas de rejeição e recuperação mais rápida da AV.<sup>[67,80,123]</sup>

Em 2015, *Maier et al*. relataram que doentes com distúrbios endoteliais podem ser intervencionados num estadio inicial da DEF, fator de extrema importância para os bons resultados da DMEK.<sup>[112,124]</sup>

Num estudo que avalia a longevidade dos enxertos submetidos a DMEK, *Baydoun et al*, demonstraram que 8 anos pós-operatório a sobrevida endotelial foi promissora com um excelente prognóstico a longo prazo para doentes com DEF.<sup>[125]</sup>

Embora haja evidências que sugerem que a DMEK é superior à DSAEK no que diz respeito ao resultado funcional, ainda há algumas dificuldades a serem superadas. Para os cirurgiões que preferem preparar o enxerto previamente, a DMEK permite-o usando dispositivos comercialmente disponíveis e baratos para a sua preparação e transplante, enquanto o procedimento DSAEK requer maiores investimentos.<sup>[80]</sup> Em contrapartida, para os cirurgiões que preferem o tecido corneano pré-moldado, o DSAEK oferece essa opção, reduzindo custos e o tempo necessários para a preparação

do lentículo dador. Na DSAEK o tecido pré-cortado não aumenta o risco de complicações agudas de descolamento, luxação ou insuficiência iatrogénica do enxerto primário e proporciona um resultado visual e refrativo semelhante, quando comparado com o tecido cortado pelo cirurgião.<sup>[69]</sup>

Comparativamente com a DSAEK, a DMEK apresenta ótimos resultados visuais ao eliminar irregularidades provenientes da interface estroma recetor/dador permitindo uma rápida recuperação, minimiza deslocamentos astigmático e hipermetrópicos, bem como menor taxa de rejeição.<sup>[80,113]</sup> Com DMEK há uma estabilização mais precoce dos resultados visuais pois aos 6 meses de pós-operatório, os doentes apresentam um AV consideravelmente semelhante à avaliada 1 ano após o procedimento. No entanto, os doentes com DSAEK apresentam uma melhoria contínua da AV ao longo dos primeiros 3 anos (de 11,1% aos 6 meses para 47,2% aos 3 anos) o que reafirma a necessidade de maior tempo de acompanhamento para obtenção de uma AV corrigida estável. Uma reabilitação visual mais rápida após DMEK é, provavelmente, a razão pela maior satisfação dos doentes.<sup>[117]</sup> Além das vantagens visuais, o risco relativo de se desenvolver um fenómeno de rejeição nos primeiros dois anos pós-operatório é 20 vezes menor com DMEK em comparação com o QP e 15 vezes menor quando comparado com DSAEK. *Anshu et al* concluíram, com recurso ao teste de *Kaplan-Meier*, que a probabilidade cumulativa de ocorrer rejeição nos primeiros dois anos após o transplante é de apenas 1% na DMEK, 12% na DSEK/DSAEK e 18% na QP.<sup>[113]</sup>

Estudos recentes demonstraram que não há diferença significativa na perda de células endoteliais, 1 ano após o transplante, verificou-se na DMEK uma perda celular de cerca de 19%, quando comparadas com 20% e 38% na DSAEK e na QP respetivamente.<sup>[126]</sup> Não foram também encontradas diferenças significativas na falha primária do enxerto, pressão intraocular pós-operatória e aberrações de alta ordem.<sup>[117]</sup>

Vários estudos demonstraram que após a DMEK a AV é semelhante ao padrão normal.<sup>[127]</sup> A recuperação visual ultrapassa os resultados obtidos após DSAEK. Aos 6 meses de pós-operatório, 60-80% dos doentes atingem uma AV corrigida de 20/40 e aproximadamente 35% podem alcançar os 20/25, adquirindo os 60% aos 2 anos de pós-operatório.<sup>[69]</sup>

A DMEK tem-se tornado o tratamento “*gold standard*” no TC devido às poucas complicações cirúrgicas, menores fenómenos rejeição e à rápida recuperação da AV dos doentes.<sup>[68,70,113]</sup>

Nos mais recentes desenvolvimentos, com potencial de tornar mais eficaz e seguro o TC, estão incluídos o ressurgimento das técnicas lamelares anteriores e posteriores, a córnea artificial ou construída por bioengenharia e a manipulação das células endoteliais da córnea como substituto do transplante.<sup>[7,68,76]</sup>

Pesquisas recentes demonstram a capacidade de cultura de células endoteliais da córnea humana *ex vivo* em vários substratos incluindo a MD e a membrana amniótica, tornando-as assim em áreas promissoras de pesquisas futuras.<sup>[128]</sup>

Abordagens baseadas na terapêutica genética poderão ser um futuro tratamento da DEF uma vez que mutações no gene COL8A2 demonstraram ter um papel importante na etiologia das mutações causadas em diferentes genes. Uma vez que a modificação genética de células endoteliais corneanas já foi realizada, um potencial tratamento para DEF passaria pela correção “manual” das mutações responsáveis pela doença.<sup>[129]</sup>

As córneas artificiais representam o avanço tecnológico de eleição do TC ultrapassando simultaneamente dois obstáculos, a disponibilidade de tecido dador e a incompatibilidade imunológica.<sup>[102]</sup> No estudo em cima referido por *Griffith et al* após dois anos da sua publicação observaram o crescimento de células e nervos corneanos sobre o implante resultando numa "córnea regenerada" semelhante a uma córnea saudável. Os doentes não apresentaram qualquer fenómeno de rejeição nem necessitaram de tratamentos de supressão imunológica a longo prazo. Os efeitos colaterais, normalmente associados ao uso de tecido de dadores humanos não foram evidentes.<sup>[102]</sup> As córneas artificiais biossintéticas são também sensíveis ao toque, produzindo lágrimas.<sup>[104]</sup> Os resultados obtidos são encorajadores, tendo a visão melhorada em 6 de 10 doentes. Com o uso de lentes de contacto, a visão ficou comparável à obtida com o TC de um dador humano.<sup>[104]</sup>

Continua a investigar-se o desenvolvimento de biomaterial bem como de novas técnicas cirúrgicas, planeando-se novos estudos para desenvolver o uso de córneas biossintéticas que poderão ser utilizadas numa maior e mais ampla gama de patologias que afetam a visão e cujo tratamento atual depende da transplantação.<sup>[103,104]</sup>

## 11. Conclusão

A fisiopatologia da DEF é pouco conhecida. Têm sido realizadas inúmeras investigações científicas de modo a potenciar e desenvolver um maior conhecimento, permitindo o aparecimento de novas terapêuticas bem como viabilizar o tratamento mais eficaz e/ou retardar a progressão da doença. Atualmente, o tratamento definitivo implica um procedimento cirúrgico, sendo a DSAEK e a DMEK as opções terapêuticas de eleição na resolução de patologias corneanas confinadas ao endotélio, tais como a DEF.<sup>[15]</sup>

A DSAEK permite uma preparação e implantação mais fáceis do enxerto, permitindo utilizar tecido dador pré-cortado com uma menor taxa de *rebubbling*.<sup>[67]</sup> Em contraste a DMEK pode consistentemente fornecer melhores resultados terapêuticos bem como uma reabilitação mais rápida da AV sem diferenças significativas na sobrevida endotelial.<sup>[126]</sup> Quando usada em variadas patologias endoteliais, mostrou-se viável com um baixo risco de complicações.<sup>[67]</sup>

Atualmente a DMEK está a tornar-se o “*gold standard*” no TC conferindo ao doente menores complicações no pós-operatório, melhor AV corrigida, maior satisfação do doente, menores taxas de rejeição do enxerto e recuperação visual mais rápida.<sup>[82]</sup> No entanto, o reduzido número de estudos com tempos de acompanhamento curtos e outras questões metodológicas contribuem para um grau de heterogeneidade diminuindo o poder dos resultados. A DMEK parece ser uma técnica mais promissora, embora sejam necessários mais estudos padronizados.<sup>[117]</sup>

Logo que células endoteliais cultivadas se tornem uma opção viável e/ou possa ser estimulada a sua regeneração, teremos uma nova técnica de eleição para o tratamento da disfunção endotelial.<sup>[67]</sup>

Futuras pesquisas e melhorias na QE, o uso do colírio Y-27632, a manipulação de células endoteliais, terapia génica e córneas artificiais representam as novas abordagens promissoras para o tratamento da DEF.<sup>[7]</sup>

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador, Dr. Walter Rodrigues, pela sua gentileza, apoio, partilha de saber bem como pelas valiosas contribuições para este trabalho final. Agradeço também, a confiança, o acompanhamento nesta jornada, por me ter corrigido sempre que necessário sem nunca me desmotivar, dando-me a liberdade de ação que foi decisiva para que este trabalho também contribuísse para o meu desenvolvimento pessoal. As suas recomendações e críticas construtivas bem como a cordialidade e disponibilidade com que sempre me recebeu foram de extrema utilidade para esta realização pessoal.

Mãe Paula, meu oásis neste grande deserto, foste a minha fonte e o meu grande pilar para a realização deste meu trabalho. Sacrifícios, lágrimas, trabalho, dedicação, incentivos e confiança motivaram-me para a realização deste meu sonho.

Ao pai Zé, por toda a preocupação e incentivo.

À mana Suzi e ao cunhado Miguel por todo o apoio e motivação nos dias de angústia bem como pela confiança depositada na minha capacidade. Ao meu pequeno príncipe, Guilherme, pelas palavras puras, gargalhadas e brincadeiras que também me motivaram.

À avó Janja por todo o carinho e pelas doces e meigas palavras encorajadoras nos momentos de desânimo.

Ao meu querido tio, Victor de Deus, sou grata pelo amparo, apoio incondicional, pelas inúmeras horas que passou ao meu lado, pelas palavras mais motivadoras, pelas críticas e revisões incansáveis ao longo da elaboração deste trabalho.

À minha grande amiga e colega de curso, Sofia, cujo apoio e amizade estiveram sempre presentes.

Por último, mas não menos importante, à minha querida Glória que com duras mas verdadeiras palavras me animou e motivou, obrigando-me a fazer as minhas pausas para me mimar.

O meu profundo e sentido agradecimento a todas as pessoas que de uma ou outra forma contribuíram para a concretização deste Trabalho Final de Mestrado, apoiando-me e encorajando-me para a conclusão do mesmo.

## Bibliografia

- [1] Li, W., Sabater A.L., Chen Y-T., et al. (2007). A novel method of isolation, preservation, and expansion of human corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **48**(2), 614-620.
- [2] Schmedt, T., Silva M.M., Ziaei A., et al. (2012). Molecular bases of corneal endothelial dystrophies. *Exp Eye Res*, **95**(1), 24-34.
- [3] Bednarz, J., Teifel M., Friedl P., et al. (2000). Immortalization of human corneal endothelial cells using electroporation protocol optimized for human corneal endothelial and human retinal pigment epithelial cells. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, **78**, 130-136.
- [4] Aldave, A.J., Han J., Frausto R.F. (2013). Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence-based review. *Clin Genet*, **84**(2), 109-119.
- [5] Nanavaty, M.A., Wang X., Shortt A.J. (2014). Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Cochrane Database of Syst Rev*, **14**(2).
- [6] Baratz, K., Tosakulwong N., Ryu E., et al. (2010). E2-2 Protein and Fuch's Corneal Dystrophy. *N Engl J Med*, **363**(11), 1016-1024.
- [7] Waring, G.O., Rodrigues M.M., Laibson P.R. (1978). Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Surv of Ophthalmol*, **23**(3), 147-168.
- [8] Elhalis, H., B. Azizi, Jurkunas U.V. (2010). Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Ocul Surf*, **8**(4), 173-184.
- [9] Kannabiran, C. (2009), Genetics of corneal endothelial dystrophies. *J Genetics*, **88**(4), 487-494.
- [10] Seeley, R.R., Stephens T.D., Tate P. (2005). Sistema Visual. In *Anatomia & Fisiologia 6ª Ed.* (pp. 520-536). Lisboa: Lusociência.
- [11] Ellenberg, D., Azar D.T., Hallak J.A., et al. (2010). Novel aspects of corneal angiogenic and lymphangiogenic privilege. *Prog Retin Eye Res*, **29**(3), 208-248.
- [12] Dua, H.S., Faraj, L.A., et al. (2013). Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmol*, **120**(9), 1778-1785.
- [13] Fuchs, E. (1902). On keratitis, being the Bowman lecture. *Trans Ophthalmol Soc UK*, **22**, 15-34.
- [14] Fuchs, E. (1910), Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **76**, 478-508.
- [15] Friedenwald, H., Friedenwald J.S.(1925). Epithelial dystrophy of the cornea. *Br J Ophthalmol*, **9**, 14-20.
- [16] Vogt, A. (1921). Weitere Ergebnisse der Spaltlampenmikroskopie des vordern Bulbusabschnittes. *Arch Ophthalmol*, 63-113.

- [17] Graves, B. (1924). Report to the Lang Clinical Research Committee, Royal London Ophthalmic Hospital: a bilateral chronic affection of the endothelial face of the cornea of elderly persons with an account of the technical and clinical principles of its slit-lamp observation. *Br J Ophthalmol*, **8**, 502-544.
- [18] Stocker, F.W. (1953). The endothelium of the cornea and its clinical implications. *Trans Am Ophthalmol Soc*, **51**, 669-786.
- [19] Waring, G.O., Font R.L., Rodrigues M.M, et al. (1976). Alterations of Descemet's membrane in interstitial keratitis. *Am J Ophthalmol*, **81**(6), 773-785.
- [20] Krachmer, J.H., Purcell J.J., Young C.W., et al. (1978). Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol*, **96**, 2036-2039.
- [21] Rosenblum, P., Stark W.J., Maumenee J.H., et al. (1980). Hereditary Fuchs' dystrophy. *Am J Ophthalmol*, **90**, 455-462.
- [22] Vedana, G., Villarreal G., Jun A.S. (2016). Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*, **10**, 321-330.
- [23] Gottsch, J.D., Sundin O.H., Liu S.H., et al. (2005). Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of Fuchs corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **46**, 1934-1939.
- [24] Vithana, E.N., Morgan P.E., Ramprasad V., et al. (2008). SLC4A11 mutations in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Hum Mol Genet*. **17**(5), 656-666.
- [25] Gottsch, J.D., Bowers A.L., Margulies E.H., et al. (2003). Serial analysis of gene expression in the corneal endothelium of Fuchs' dystrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, **44**, 594-599.
- [26] Sundin, O.H., Jun A.S., Broman K.W., et al. (2006). Linkage of late-onset Fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 13pTel-13q12.13. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **47**(1), 140-145.
- [27] Sundin, O.H., Broman K.W., Chang H.H., et al. (2006). A common locus for late-onset Fuchs corneal dystrophy maps to 18q21.2-q21.32. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **47**(9), 3919-3926.
- [28] Riazuddin, S.A., Eghrari A.O., Al-Saif A., et al. (2009). Linkage of a mild late-onset phenotype of Fuchs Corneal Dystrophy to a novel locus at 5q33.1-q35.2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **50**(12), 5667-5671.
- [29] Bergmanson, J.P.G., Sheldon T.M., Goosey J.D. (1999). Fuchs' endothelial dystrophy: a fresh look at an aging disease. *Ophthalmic Physiol Optics*, **19**(3), 210-222.
- [30] Wilson, S.E., Bourne W.M. (1988). Fuchs' dystrophy. *Cornea*, **7**, 2-18.
- [31] Eghrari, A.O., Gottsch J.D. (2010). Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev. Ophthalmol*, **5**(2), 147-159.
- [32] Zhang, X., Igo R.P. Jr., Fondran J., et al. (2013). Association of smoking and other risk factors with Fuchs' endothelial corneal dystrophy severity and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **54**(8), 5829-5835.

- [33] Levis, H.J., Peh G.S.L., Toh K-P., et al. (2012). Plastic compressed collagen as a novel carrier for expanded human corneal endothelial cells for transplantation. *PLoS One*, **7**(11), e50993.
- [34] Zhu, C. (2004). Proliferative Response of Corneal Endothelial Cells from Young and Older Donors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **45**(6), 1743-1751.
- [35] Ishino, Y. (2004). Amniotic Membrane as a Carrier for Cultivated Human Corneal Endothelial Cell Transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **45**(3), 800-806.
- [36] Yokoi, T., Seko Y., Yokoi T., et al. (2012). Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. *PLoS One*, **7**(1), e29677.
- [37] Joyce, N. (2003). Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retinal Eye Res*, **22**(3), 359-389.
- [38] Yamaguchi, M., Ebihara N., Shima N., et al. (2011). Adhesion, migration, and proliferation of cultured human corneal endothelial cells by laminin-5. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **52**(2), 679-684.
- [39] Blake, D.A., Yu H., Young D.L. (1997). *Caldwell DR*. Matrix stimulates the proliferation of human corneal endothelial cells in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **38**(6), 1119-1129.
- [40] Joyce, N.C., Harris D.L., Zieske J.D. (1998). Mitotic Inhibition of Cornea! Endothelium in Neonatal Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2572-2583.
- [41] Guell, J.L., Hussein M.A.E., Manero F., et al. (2014). Historical Review and Update of Surgical Treatment for Corneal Endothelial Diseases. *Ophthalmol Ther*, **3**(2), 1-15.
- [42] Bi, Y-L., Zhou Q., Du F., et al. (2013). Regulation of functional corneal endothelial cells isolated from sphere colonies by Rho-associated protein kinase inhibitor. *Exp Ther Med*, **5**(2), 433-437.
- [43] Uchino, Y., Goto E., Takano Y., et al. (2006). Long-standing Bullous Keratopathy Is Associated with Peripheral Conjunctivalization and Limbal Deficiency. *Ophthalmol*, **113**, 1098-1101.
- [44] Joyce, N.C. (2012) Proliferative capacity of corneal endothelial cells. *Exp Eye Res*, **95**(1), 16-23.
- [45] Ximenes, K.F., Silva J.V., Vasconcelos K.F.X., et al. (2014). The role of Descemet's membrane in the pathogeny of corneal edema following anterior segment surgery. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, **73**(5), 262-268.
- [46] Siu, G.D., Young A.L., Jhanji V. (2014). Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol*, **25**(4), 347-352.
- [47] Adamis, A.P., Filatov V., Tripathi B.J., et al. (1993.) Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol*, **38**(2), 149-168.

- [48] Peh, G.S.L., Beuerman R.W., Colman A., et al. (2011). Human corneal endothelial cell expansion for corneal endothelium transplantation: an overview. *Transplantation*, **91**(8), 811-819.
- [49] Lorenzetti, D.W., Uotila M.H., Parikh N., et al. (1967). Central cornea guttata. Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol*, **64**(6), 1155-1158.
- [50] Szentmáry, N., Szende B., Süveges I. (2005) Epithelial cell, keratocyte, and endothelial cell apoptosis in Fuchs' dystrophy and in pseudophakic bullous keratopathy. *Eur J Ophthalmol*, **15**(1),17–22.
- [51] Kuwabara, T., Quevedo A.R., Cogan D.G. (1968). An experimental study of dichloroethane poisoning. *Arch Ophthalmol*, **79**(3), 321-330.
- [52] Azizi, B., Ziaei A., Fuchsluger T., et al. (2011). p53-regulated increase in oxidative-stress-induced apoptosis in Fuchs endothelial corneal dystrophy: A native tissue model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **52**(13), 9291-9297.
- [53] Jurkunas, U.V., Bitar M. S., Funaki T., et al. (2010). Evidence of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Am J Pathol*, **177**(10), 2278-2289.
- [54] Tan, D.T.H., Dart J.K.G., Holland E.J., et al. (2012). Corneal transplantation. *Lancet*, **379**(9827), 1749-1761.
- [55] Zhang, J., Patel D.V. (2015). The pathophysiology of Fuchs' endothelial dystrophy – a review of molecular and cellular insights. *Exp Eye Res*, **130**, 97-105.
- [56] Mishima, S. (1982). Clinical investigations on the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol*, 1982. **93**(1), 1-29.
- [57] Hara, M., Morishige N., Chikama T., et al. (2003). Comparison of confocal biomicroscopy and noncontact specular microscopy for evaluation of the corneal endothelium. *Cornea*, **22**(6), 512-515.
- [58] Fayol, N., Labbé A., Dupont-Monod S., et al. (2007). Apport de la microscopie confocale in vivo et de la tomographie en cohérence optique de chambre antérieure pour l'étude des pathologies endothéliales cornéennes, *J. Fr. Ophtalmol*, **30**(4), 348–356.
- [59] Srinivasan, S., Kaye S., Batterbury M. (2007). Corneal Endothelial Transplantation. Focus. *The Royal College of Ophthalmologists*, 5-6.
- [60] EBAA. (2017). *2016 Eye Banking Statistical Report*. Washington, D.C.: Eye Bank Association of America. Disponible a partir de: [http://restoresight.org/wp-content/uploads/2017/04/2016\\_Statistical\\_Report-Final-040717.pdf](http://restoresight.org/wp-content/uploads/2017/04/2016_Statistical_Report-Final-040717.pdf)
- [61] Grottone, G.T., Pereira N.C., Gomes J.A.P. (2012). Endothelial keratoplasty: evolution and horizons. *Arq Bras Oftalmol*, **75**(6), 439-446.
- [62] Wang, J.Y., Xie L.X., Song X.S., et al. (2011). Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005- 2010. *Int J Ophthalmol*, **4**(5), 492-497.
- [63] Boynton, G.E., Woodward M.A. (2015). Evolving Techniques in Corneal Transplantation. *Curr Surg Rep*, **3**(2).

- [64] Ting, D.S.J., Sau C.Y., Srinivasan S., et al. (2012). Changing trends in keratoplasty in the West of Scotland: a 10-year review. *Br J Ophthalmol*, **96**(3), 405-408.
- [65] Pramanik, S., Goins KM., Sutphin J.E., (2007). Corneal Endothelial Transplantation: Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEK). *Eyegrounds.org*. Disponível a partir de: <http://www.EyeRounds.org/cases/54-Descemets-Stripping-Endothelial-Keratoplasty-DSEK.htm>
- [66] Anshu, A., Price M.O., Tan D.T.H., et al. (2012). Endothelial Keratoplasty: A Revolution in Evolution. *Surv Ophthalmol*, **57**(3), 236-252.
- [67] Price, F.W. Jr., Price M.O. (2013). Evolution of Endothelial keratoplasty. *Cornea*, **32**(1), s. 28-32.
- [68] Young, A.L., Kam K.W., Jhanji V., et al. (2012). A new era in corneal transplantation: paradigm shift and evolution of techniques. *Hong Kong Med J*, **18**(6), 509-516.
- [69] Tourtas, T., Laaser K., Bachmann B.O., et al. (2012). Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, **153**, 1082-1090.
- [70] Terry, M.A., Ousley P.J. (2005). Deep lamellar endothelial keratoplasty: visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series. *Ophthalmol*, **112**, 1541-1549.
- [71] Ousley, P.J., Terry M.A. (2005). Stability of vision, topography, and endothelial cell density from 1 year to 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty surgery. *Ophthalmol*, **112**, 50-57.
- [72] Melles, G.R.J., Wijdh R.H.J., Nieuwendaal C.P. (2004). A technique to excise the Descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea*, **23**, 286-288.
- [73] Gorovoy, M.S. (2006). Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*, **25**(8), 886-889.
- [74] Brunette, I. (2011). Evolution in surgical techniques and indications for corneal transplantation: past, present, and future. *Can J Ophthalmol*, **6**(4), 297-299.
- [75] Price, F.W. Jr, Price M.O. (2006). Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: early challenges and techniques to enhance donor adherence. *J Cataract Refract Surg*, **32**, 411-418.
- [76] Melles, G.R.J. (2006). Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea*, **25**, 879-881.
- [77] Melles, G.R., Ong T.S., Ververs B., et al. (2006). Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*, **25**, 987-990.
- [78] Maier, P., Reinhard T., Cursiefen C. (2013). Descemet stripping endothelial keratoplasty-rapid recovery of visual acuity. *Dtsch Arztebl Int*, **110**(21), 365-71.

- [79] Kitzmann, A.S, Wagoner M.D, Syed N.A., et al. (2009). Donor-related Candida keratitis after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*, **28**(7), 825-828.
- [80] Hamzaoglu, E.C., Straiko M.D., Mayko Z.M., et al. (2015). The First 100 Eyes of Standardized Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty versus Standardized Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmol*, **122**, 2193-2199.
- [81] Busin, M., Madi S., Santorum P., et al. (2013) Ultrathin descemet's stripping automated endothelial keratoplasty with the microkeratome double-pass technique: two-year outcomes. *Ophthalmol*, **120**(6), 1186-1194.
- [82] Neff, K.D., Biber J.M., Holland E.J. (2011). Comparison of central corneal graft thickness to visual acuity outcomes in endothelial keratoplasty. *Cornea*, **30**(4), 388-391.
- [83] Cleynebruegel, H.V., Remeijer L., Hillenaar T. (2011). Descemet endothelial automated keratoplasty: effect of intraoperative lenticule thickness on visual outcome and endothelial cell density. *Cornea*, **30**, 1195-2000.
- [84] Taravella, M.J., Shah V., Davidson R. (2013). Ultrathin DSAEK. *Int Ophthalmol Clin*, **53**(2), 21-30.
- [85] Woodward, M.A., Raoof-Daneshvar D., Mian S., et al. (2012). Relationship of Visual Acuity and Lamellar Thickness in Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea*, **0**(0), 1-5.
- [86] Murta, J. (2015) *Transplante lamelar de córnea: a mudança radical de um paradigma*. Disponível a partir de: <http://www.deficienciavisual.pt/sd-cornea.htm>
- [87] Hosny, M.H., Marrie A., Sidky M.K., et al. (2017). Results of Femtosecond Laser-Assisted Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *J Ophthalmol*.
- [88] Sharma, N., Maharana P.K., Singhi S., et al. (2017). Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Indian J Ophtalmol*, **65**(3), 198-209.
- [89] Lam, F.C., Bruinsma M., Melles G.R. (2014). Descemet membrane endothelial transfer. *Curr Opin Ophthalmol*, **25**(4), 353-357.
- [90] Birbal, R.S., Parker J., Dirisamer M., et al. (2018). Descemet Membrane Endothelial Transfer: Ultimate Outcome. *Cornea*, **37**(2), 141-144.
- [91] Yoeruek, E., Bartz Schmidt K.U. (2015). Current approaches to combat the shortage of corneal tissues: Split-DMEK and double-split keratoplasty. *Cornea*, **34**, 6-9.
- [92] Vajpayee, R.B., Sharma N., Jhanji V., et al. (2007). One Donor Cornea for 3 Recipients. A New Concept for Corneal Transplantation Surgery. *Arch Ophthalmol*, **125**, 552-554.
- [93] Lie, J.T., Van der Wees J., Bruinsma M., et al. (2013). Standardized 'no-touch' donor tissue preparation for DALK and DMEK: harvesting undamaged anterior and posterior transplants from the same donor cornea. *Acta Ophthalmol*, **91**(2), 145-50.

- [94] Birbal, R.S., Hsien S., Zygoura V., et al. (2018). Outcomes of Hemi-Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea*, **0**, 1-5.
- [95] Müller, T.M., Lavy I., Baydoun L., et al. (2017). Case Report of Quarter-Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy. *Cornea*, **36**, 104-107.
- [96] Davies, E., Jurkunas U., Pineda II R. (2018). Predictive Factors for Corneal Clearance After Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty. *Cornea*, **37**(2), 137-140.
- [97] Koizumi, N., Okumura N., Ueno M., et al. (2014). New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea*, **33**(11), s. 25-31.
- [98] Okumura, N., Ueno M., Koizumi N., et al. (2009). Enhancement on primate corneal endothelial cell survival in vitro by a ROCK inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **50**(8), 3680-3687.
- [99] Koizumi, N., Sakamoto Y., Okumura N., et al. (2007). Cultivated corneal endothelial cell sheet transplantation in a primate model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **48**(10), 4519-4526.
- [100] Crawford, A.Z., Patel D.V., McGhee C.N.J. (2013). A brief history of corneal transplantation: From ancient to modern. *Oman J Ophthalmol*, **6**(1), s: 12-17.
- [101] Okumura, N., Kinoshita S., Koizumi N. (2014). Cell-based approach for treatment of corneal endothelial dysfunction. *Cornea*, **33**(11), 37-41.
- [102] Griffith, M., Jacksin W.B., Legali N., et al. (2009) Artificial corneas: a regenerative medicine approach. *Eye (London)*, **23**, 1985-1989.
- [103] Zeng, L., Li G., Zeng W., et al. (2017). Application of bio-artificial cornea and its research progress. *Annals of Eye Science*. Disponível a partir de: <http://aes.amegroups.com/article/view/3821/html>
- [104] Poliseti, N., Islam M.M., Griffith M. (2013). The artificial cornea. In B. Wright., C.J. Connon (Eds.), *Corneal Regenerative Medicine: Methods and Protocols*, **1014** (45-52), Humana Press.
- [105] Buznyk, O., Pasychnikova N., Islam M.M., et al. (2015). Bioengineered Corneas Grafted as Alternatives to Human Donor Corneas in Three High-Risk Patients. *Clin Trans Sci*, **8**(5), 58-562.
- [106] Melles, G.R.J., Ong T.S., Ververs B, van der Wees J. (2006). Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*, **25**, 987-990.
- [107] Dapena, I., Ham L., Melles G.R. (2009). Endothelial keratoplasty: DSEK/DSEK or DMEK - the thinner the better? *Curr Opinion in Ophthalmol*, **20**(4), 299-307.

- [108] Murta, J., Rosa A., Quadrado M.J. (2011, Maio). *Custom ultra-thin FS-DSAEK – a new technique*, presented at the Cirurgia Implanto-Refractiva de Portugal Congress, Troia, Portugal.
- [109] Shinton, A.J., Tsatsos M., Konstantopoulos A., et al. (2012). Impact of graft thickness on visual acuity after Descemet’s stripping endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol*, **96**(2), 246-249.
- [110] Rodríguez-Calvo-de-Mora, M., Quilendrin R., Ham L., et al. (2015). Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet’s membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmol*, **122**(3), 464-470.
- [111] Guerra, F.P., Anshu A., Price M.O., et al. (2011). Endothelial keratoplasty: fellow eyes comparison of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*, **30**(12), 1382-1386.
- [112] Maier, A.K., Gundlach E., Schroeter J., et al. (2015). Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **253**, 895-900.
- [113] Anshu, A., Price M.O., Price F.W. (2012). Risk of Corneal Transplant Rejection Significantly Reduced with Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmol*, **119**(3), 536-540.
- [114] van Dijk, K., Ham L., Tse W.H.W., et al. (2013). Near complete visual recovery and refractive stability in modern corneal transplantation: Descemet membrane endothelial Keratoplasty (DMEK). *Contact Lens and Anterior Eye*, **36**, 13-21.
- [115] Lasser, K., Bachmann B.O., Horn F.K., et al. (2012). Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty Combined with Phacoemulsification and Intraocular Lens Implantation: Advanced Triple procedure. *Am J Ophthalmol*, **154**, 47-55.
- [116] Dapena, I., Moutsouris K., Droutsas K., et al., (2011). Standardized “No-Touch” Technique for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Arch Ophthalmol*, **129**, 88-94.
- [117] Marques, R.E., Guerra P.S., Sousa D.C., et al. (2018). DMEK versus DSAEK for Fuchs’ endothelial dystrophy: A meta-analysis. *Eur J of Ophthalmol*, 1-8.
- [118] Dapena, I., Ham L., Droutsas K., et al. (2011). Learning Curve in Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty. First Series of 135 Consecutive Cases. *Ophthalmol*, 2147-2154.
- [119] Satué, M., Rodríguez-Calvo-de-Mora M., Naveiras M., et al. (2015). La estandarización en el trasplante endotelial de membrana de Descemet: resultados de las primeras 450 cirurgías. *Arch Soc Esp Oftalmol*, **90**, 251-252.
- [120] Chaurasia, S., Price F.W. Jr., Gunderson L.B.S., et al. (2014). Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty. Clinical Results of Single Versus Triple Procedures (Combined with cataract surgery). *Ophthalmol*, **112**, 454-458.

- [121] Göell, J.L, Morral M., Gris O., et al. (2015). Comparison of Sulfur Hexafluoride 20% versus Air Tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmol*, **122**, 1757-1764.
- [122] Dirisamer, M., Ham L., Dapena I., et al. (2012). Descemet Membrane Endothelial Transfer: ‘Free-Floating’ Donor Descemet Implantation as a Potential Alternative to ‘Keratoplasty’. *Cornea*, **31**, 194-197
- [123] Fasolo, A., Frigo A.C., Bohm E., et al. (2006). The CORTES study: Corneal transplant indications and graft survival in an Italian cohort of patients. *Cornea*, **25**, 507-515.
- [124] Rock, T., Bramkamp M., Bartz-Schmidt K.U., et al. (2015). Causes that influence the detachment rate after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **253**, 2217-2222.
- [125] Baydoun, L., Ham L., Borderie V., et al. (2015). Endothelial Survival After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Effect of Surgical Indication and Graft Adherence Status. *JAMA Ophthalmol*, **133**(11), 1277-1285.
- [126] Gorovoy, I.R., Gorovoy M.S. (2015). Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Postoperative Year 1 Endothelial Cell Counts. *Am J Ophthalmol*, **159**(3): p. 597-600.
- [127] Droutsas, K., Ham L., Dapena I., et al. (2010). Visual acuity following Descemet-membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first 100 cases operated on for Fuchs endothelial dystrophy. *Klin Monbl Augenheilkd*, **227**(6), 467-477.
- [128] Joyce, N.C., Harris D.L., Mello D.M. (2002). Mechanisms of mitotic inhibition in corneal endothelium: contact inhibition and TGF-beta2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **43**(7), 2152-2159.
- [129] Jun, A.S., Larkin D.F. (2003). Prospects for gene therapy in corneal disease. *Eye (Lond)*, **17**(8), 906-911.

## **Lista de Abreviaturas e/ou Siglas**

AD	Autossômica dominante
AV	Acuidade visual
COL8A2	Subunidade alfa 2 do colagénio tipo VIII
D	Dioptrias
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
DEF	Distrofia Endotelial de Fuchs
DF	Distrofia de Fuchs
DM	Descemet Membrane
DLEK	Deep Lamellar Endotelial Keratoplasty
DMAEK	Descemet Membrane Automated Endothelial Keratoplasty
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
DMET	Descemet Membrane Endothelial Transfer
DSAEK	Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
DSAEK-UF	Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Ultrafino
DSEK	Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty
DWEK	Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty
et al.	E outros
FED	Fuchs Endothelial Dystrophy
K	Potássio
LF	Laser de Femtosegundo
MB	Membrana de Bowman
MD	Membrana de Descemet
Mg	Magnésio
mm	Milímetro (unidade de medida)

Na	Sódio
OCT	Optical Coherence Tomography
QB	Queratopatia Bolhosa
QE	Queratoplastia Endotelial
QL	Queratoplastia Lamelar
QP	Queratoplastia Penetrante
QT	Queratoplastia
ROCK	Rho-quinase
SF6	Hexafluoreto de enxofre
SLC4A11	Solute carrier family 4 member 11
TC	Transplante de Córnea
UT-DSAEK	Ultra-Thin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
UV	Ultravioleta
VA	Visual Acuity
&	e
µm	Micra (unidade de medida)