

# Utilização de um novo perfluoroquímico líquido na cirurgia vítreo-retiniana: estudo experimental

Use of a new liquid perfluorochemical for the vitreo-retinal surgery: an experimental study

Carlos A. Moreira Jr.<sup>(1)</sup>  
Peter E. Liggett<sup>(2)</sup>  
Hamilton Moreira<sup>(3)</sup>

## RESUMO

Um novo perfluoroquímico, chamado Aflunox®, foi testado como provável substituto vítreo. Este óleo tem excelente estabilidade química e térmica, gravidade específica de 1,9 g/ml, e viscosidade variando de 68 a 1400 centistokes, de acordo com o tipo utilizado. A espectroscopia com ressonância magnética demonstrou que o produto é praticamente livre de contaminantes.

O composto foi testado na cavidade vítrea de coelhos, que foram divididos em dois grupos: o grupo I foi submetido a vitrectomia e injeção de 1 ml de Aflunox® na cavidade vítrea; o grupo II foi submetido apenas à vitrectomia servindo como grupo-controle. Os animais foram examinados semanalmente, durante 30 dias, com biomicroscopia e oftalmoscopia indireta. Ao fim deste período, foram realizados eletrorretinogramas escotópicos e retinografias. Os animais foram, então, sacrificados para estudos histopatológicos. Nenhum dos exames realizados demonstrou sinais de toxicidade ocular, quando comparados aos controles. Estes resultados indicam que este produto pode servir como um bom substituto vítreo-transitório.

## INTRODUÇÃO

Os cirurgiões vítreo-retinianos, por longo tempo, têm procurado por um substituto vítreo que seja transparente, viscoso, com gravidade específica superior a da água, que não interfira com a refração e, acima de tudo, não seja tóxico à retina e outras estruturas oculares.

Atualmente, os gases especiais com propriedades expansoras e o óleo de silicone são os substitutos vítreos mais usados. Entretanto, ainda existe controvérsia sobre a possível toxicidade retiniana do óleo de silicone<sup>(1)</sup>. Além disso, a baixa gravidade especí-

fica dificulta a manipulação da retina durante o ato operatório e também impede o tamponamento de roturas retinianas inferiores<sup>(2,3)</sup>.

Os perfluoroquímicos líquidos apresentam muitas das propriedades desejáveis a um substituto vítreo, como, por exemplo, a alta gravidade específica e o índice de refração semelhante ao do vítreo. Muitos deles foram testados como substitutos vítreos<sup>(4-8)</sup>. Infelizmente, estes agentes mostraram ser tóxicos às estruturas oculares.

No presente trabalho, fazemos a avaliação de um novo tipo de perfluoroquímico líquido (Aflunox®), deter-

(1) Prof. Titular de Oftalmologia da Universidade Federal do Paraná.

(2) Associate Prof. of Ophthalmology, University of Southern California.

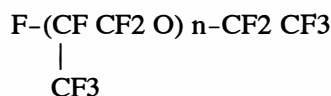
(3) Prof. Assistente da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

minando o seu grau de pureza, observando se o mesmo é tóxico às estruturas oculares e, finalmente, verificando se este novo tipo de óleo pode ser usado como substituto vítreo transitório.

## MATERIAL E MÉTODOS

### I) Material:

O perfluoroquímico líquido usado neste estudo foi o Aflunox® (PCR, Gainesville, Fla, EUA), que representa uma classe de oligômeros de óxido de perfluoropropileno purificados. Sua estrutura de carbono, oxigênio e flúor lhe conferem uma excelente estabilidade química e térmica. Sua estrutura química é a seguinte:



Comercialmente, o Aflunox é usado como óleo lubrificante sintético, ideal para bombas a vácuo, meios magnéticos e na fabricação de graxas especiais na indústria nuclear.

Este perfluoroquímico é incolor, transparente, inodoro, pesado (gravidade específica de 1,9 g/ml), inerte quimicamente e não é inflamável. Comercialmente, apresenta-se em 7 diferentes tipos, com pesos moleculares variando de 2100 a 7500 e viscosidades cinéticas a 20 graus Celsius entre 68 a 1400 centistokes (cts). Também, é insolúvel nos solventes orgânicos convencionais. Como este composto é muito estável, sua vida útil em frascos fechados é duradoura.

No presente trabalho utilizamos o Aflunox 606, que apresenta uma viscosidade cinética de 68 cts e gravidade específica de 1,88 g/ml a 20 graus Celsius, tensão superficial de 20 dinas/cm<sup>2</sup>, peso molecular de 2100 e índice de refração de 1,33. A tensão superficial, quando testado em solução salina, é aproximadamente de 40 dinas/cm<sup>2</sup>.

Como o Aflunox® é um produto comercial, sem especificações químicas de pureza, investigamos o produto fazendo a espectroscopia do flúor, carbono e próton através da ressonância magnética nuclear (RMN).

### II) Estudo experimental:

Quinze coelhos pigmentados, pesando entre 2 e 3 kg, foram divididos em dois grupos. No grupo I, 10 animais foram submetidos a vitrectomia e injeção de Aflunox. No grupo II, 5 animais foram submetidos somente à vitrectomia. O olho direito de cada um dos animais recebeu o procedimento cirúrgico e o olho esquerdo foi usado como controle. Estes animais foram observados por quatro semanas, sendo submetidos a testes eletrorretinográficos e, posteriormente, foram sacrificados, tendo seus olhos enucleados para exame histopatológico.

#### 1) Procedimento cirúrgico:

Os animais foram anestesiados com 3 ml intramuscular de uma mistura, previamente, preparada com 5 ml de ketamina (Ketalar®), 1 ml de xilazina (Rompum®) e 4 ml de água destilada. Suas pupilas foram dilatadas com fenilefrina a 10% e tropicamida a 1%.

A vitrectomia foi realizada usando o vitreófago de Ocutome® e 3 vias de acesso escleral. Realizou-se uma peritomia conjuntival, e os músculos reto inferior e superior foram isolados com fios de seda 4-0. Uma esclerotomia, a 5 mm do limbo, no quadrante inferonasal, foi feita para a introdução da cânula de infusão, que foi suturada com polivicril 7-0. As duas outras esclerotomias, também, foram feitas a 5 mm do limbo, para a introdução da ponta de corte e de iluminação intraoculares.

Após a realização da vitrectomia, foi injetado 1,0 a 1,2 ml de Aflunox® 606, sobre a emergência do nervo óptico. Nos coelhos do grupo II não foi injetado o perfluoroquímico. As

esclerotomias foram suturadas com nylon 9-0 e a peritomia conjuntival com polivicril 7-0. Ao término do ato cirúrgico foi realizada uma injeção subconjuntival com 10 mg de gentamicina e 0,8 mg de dexametasona.

#### 2) Verificação do potencial de toxicidade ocular do material:

Durante as 4 semanas em que os 15 animais permaneceram em cativeiro, foram realizados exames de biomicroscopia e oftalmoscopia indireta semanalmente. Ao final deste período foram realizados eletrorretinogramas (ERG) escotópicos em ambos os olhos de cada animal.

Para a realização dos ERG, os animais foram novamente anestesiados da forma anteriormente descrita. Os potenciais foram tomados através de um eletrodo de contacto de Burian-Allen indo até um pré-amplificador e osciloscópio para documentação fotográfica. O outro eletrodo foi colocado na pele, próximo a borda orbitária lateral. O estímulo luminoso de Ganzfeld foi obtido com um fotoestimulador Grass PS-2 e uma meia bola de ping-pong sobre o olho testado. Os animais foram adaptados ao escuro por 15 minutos antes de cada teste. Os padrões dos ERG foram de 50 milissegundos/sweep, com intensidades de 1, 4 e 16<sup>(9)</sup>.

Após a realização dos ERG, foram realizadas retinografias e os animais sacrificados com uma injeção endovenosa de pentobarbital. O olho direito de cada animal foi enucleado e fixado em solução de Karnovsky para estudo histopatológico.

## RESULTADOS

### I) Teste de pureza do material

A espectroscopia através da ressonância magnética nuclear de nossa amostra de Aflunox 606 revelou no espectro do flúor, a 470 MHz, dois picos de absorção. A interpretação mais simples é de que o grupo de picos

menores foi proveniente da ressonância do  $>CF-0-$ . Portanto, a possibilidade da presença de impurezas neste espectro não é superior a 1% ou 2%. A RMN também foi realizada para o carbono, que mostrou nível de impurezas inferior a 1%. A espectroscopia do próton revelou somente um pico de ressonância que poderia corresponder a uma leve contaminação por hidrocarbonetos com uma ressonância única, tal como o ciclohexano.

Estes resultados demonstram que este composto tem um bom grau de pureza e, praticamente, é isento de contaminantes químicos.

## II) Estudo experimental

A oftalmoscopia indireta demonstrou que em todas as oportunidades, o perfluoroquímico injetado, estava ocupando as porções inferiores do globo ocular (Fig. 1). Não foi possível observar qualquer sinal de alteração anatômica retiniana ou da papila do nervo óptico. Em apenas 2 olhos, do grupo I, observou-se a formação de bolhas no vítreo, também chamado fenômeno de "ova de peixe".

Observou-se o aparecimento de uma discreta catarata subcapsular posterior em 3 olhos do grupo I, porém a observação do fundo do olho nunca foi prejudicada por esta leve opacidade.

Um dos olhos do grupo I apresentou uma hemorragia supracoroideana de proporções médias durante a vitrectomia, ainda antes da injeção do material. Quando o Aflunox® foi injetado, este composto aparentemente agiu como um tampão e o sangramento parou. Uma semana após já não havia qualquer sinal oftalmoscópico desta complicação.

No grupo-controle ou grupo II o exame biomicroscópico e oftalmoscópico não revelou anormalidades.

Os eletrorretinogramas escotópicos realizados em ambos os grupos estudados foram normais, sem demonstrar qualquer redução em sua

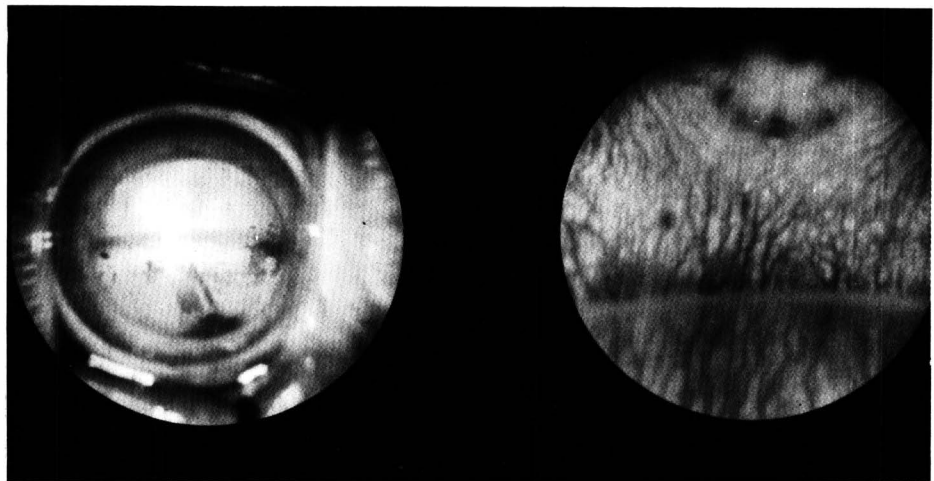


Fig. 1 - Fotografia de olho externo (esquerda) e retinografia (direita) de um olho de coelho, com o perfluoroquímico ocupando a porção inferior da cavidade vítrea.

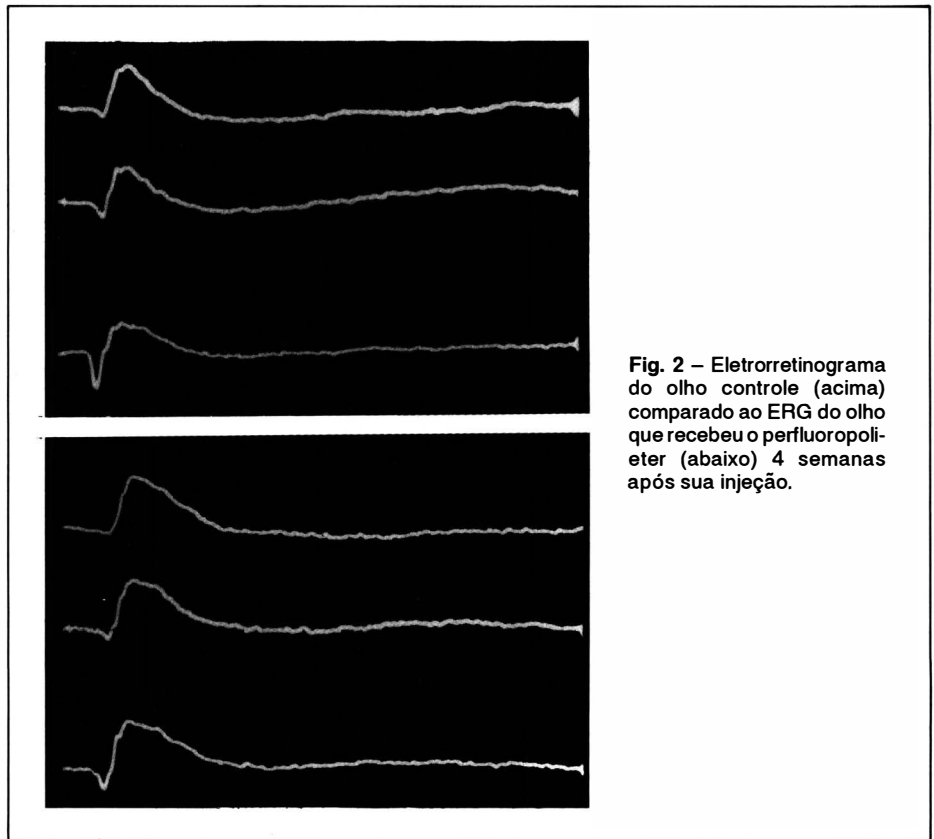


Fig. 2 - Eletrorretinograma do olho controle (acima) comparado ao ERG do olho que recebeu o perfluoropoli-eter (abaixo) 4 semanas após sua injeção.

amplitude (Fig. 2).

O exame macroscópico dos olhos enucleados não mostrou anormalidades, tais como tração ou descolamento retiniano. Ao exame histopatológico

com microscopia óptica não foi possível observar qualquer dano ao tecido retiniano. A microscopia eletrônica demonstrou que os fotorreceptores estavam intactos e não havia

Fig. 3 – Microscopia eletrônica de um olho de coelho, 4 semanas após ter recebido injeção de Aflunox®, demonstrando normalidade dos segmentos externos dos fotorreceptores. (Ampliação de 6000 X).



destruição das placas terminais (Fig. 3).

## DISCUSSÃO

### D) Material

Os derivados de perfluorocarbonos líquidos são geralmente inertes e muitos deles são usados como substitutos sanguíneos, porque são facilmente permeáveis ao oxigênio e dióxido de carbono<sup>(10)</sup>. O perfluoroquímico utilizado neste estudo tem propriedades que o tornam muito bom para ser empregado na cirurgia vítreo-retiniana.

Sua excelente estabilidade química e térmica lhe confere uma vida útil duradoura, possibilitando sua comercialização. Sua transparência e índice de refração de 1,3 é semelhante ao do corpo vítreo normal, o que possibilita

a realização de manobras per-operatórias sem dificuldades. Caso, o Aflunox® seja deixado na cavidade vítrea, a alteração óptica do globo ocular será pequena.

A tensão superficial do produto, quando testado em solução salina, é semelhante ao silicone oleoso (40 dinas/cm<sup>2</sup>) e, portanto, tem boas condições para o tamponamento de roturas retinianas.

Sua insobulidade nos solventes orgânicos convencionais facilita sua utilização per-operatória, pois não se confunde com o vítreo ou com as soluções de infusão intra-ocular.

Possuindo viscosidades que variam de acordo com variedade do produto usado, possibilita a escolha do produto correto para o tipo de situação que se deseja intervir. Quando somente manobras per-operatórias são ne-

cessárias, o Aflunox® 606, com viscosidade de 68 cts, pode ser manipulado sem dificuldade, pois além de ser facilmente injetado na cavidade vítrea, também pode ser retirado da mesma com o uso de cânula de aspiração. Caso se deseje usar o composto como agente tamponador de longa duração, para descolamentos de retina com roturas inferiores, pode ser usado o Aflunox® mais viscoso, com 1400 cts, que tem menores chances de ocasionar o fenômeno de “ova de peixe”. Entretanto, a manipulação deste tipo mais viscoso é mais difícil e novos estudos devem ser realizados antes de se usar este material de modo mais prolongado na cavidade vítrea de pacientes.

Como o produto não é inflamável, podem ser realizadas, em sua presença, manobras per-operatórias importantes para o sucesso da intervenção cirúrgica, como endodiatermocoagulação e endofotocoagulação a laser.

Não obstante possuir as qualidades já mencionadas é sua alta gravidade específica que lhe confere propriedades diferentes dos substitutos vítreos até agora utilizados. Sendo bem mais pesado que as soluções de infusão intra-ocular, possibilita a manipulação de tecidos retinianos sem lhes causar trauma. Facilita muito a dissecação de membranas. Uma vez aliviadas as trações retinianas, reaplica a retina ao epitélio pigmentado, sem a necessidade de se realizar uma retinotomia posterior para drenagem interna do fluido sub-retiniano. Todo o líquido coletado naquele espaço vai para a parte anterior do olho saindo pelas esclerotomias. É capaz de realizar o tamponamento de roturas retinianas inferiores. Também tem efeito hemostático, agindo da mesma maneira que o óleo de silicone<sup>(11)</sup>, através da manutenção no local do sangramento dos fatores de coagulação.

A pureza dos materiais a serem injetados na cavidade vítrea é funda-

mental. Logo que foram retirados os contaminantes de baixo peso molecular do óleo de silicone, diminuíram o número de complicações<sup>(12)</sup>. Os testes da espectroscopia, através da ressonância magnética nuclear, mostraram que o Aflunox® 606 tem um alto grau de pureza. Apesar disso, novos esforços podem ser feitos na tentativa de se retirar totalmente todos os contaminantes.

## II) Estudo experimental

Dois grupos de animais foram usados com o objetivo de se observar, não somente o efeito do Aflunox® sobre a retina e outras estruturas oculares, mas também se a vitrectomia apresentava algum efeito deletério sobre as referidas estruturas. Em ambos os grupos, o olho esquerdo não recebeu qualquer procedimento e foi usado como controle.

A anestesia utilizada mostrou ser adequada para a realização da cirurgia, pois permitiu que a mesma se desenrolasse sem problemas e, também, não levou nenhum dos animais testados à morte.

Devido ao estreito pars plana apresentado pelo coelho e ao grande cristalino em relação ao tamanho total do olho, os instrumentos de vitrectomia foram inseridos através da retina periférica (5 mm do limbo), atrás do plano da face posterior do cristalino<sup>(13)</sup>.

A demonstração de que o perfluoroquímico sempre estava ocupando as porções mais inferiores do globo ocular dos animais testados, evidencia sua excelente estabilidade, insolubilidade e sua alta gravidade específica.

A observação do fenômeno de "ova de peixe" em apenas 2 olhos, após o período de observação de 30 dias, mostra que mesmo o Aflunox® de baixa viscosidade, usado neste estudo, tem pouca tendência a desenvolver esta complicação.

O aparecimento de uma discreta

catarata subcapsular posterior nos olhos tratados com Aflunox®, pode ser devido a mesma razão que leva ao aparecimento da catarata nos olhos que recebem silicone líquido intra-vítreo, ou seja, a dificuldade de trocas metabólicas pelo cristalino<sup>(14)</sup>.

O tamponamento per-operatório do sangramento supracoroídeo que ocorreu em um dos animais, pode indicar que este produto é útil no tratamento deste tipo de complicação per-operatória em seres humanos.

Os exames de oftalmoscopia indireta, eletrorretinografia, exame macroscópico e os de microscopia óptica e eletrônica demonstram que este produto, durante os 30 dias que ficou em contacto com as estruturas intra-oculares dos coelhos, não causou nenhuma alteração ou sinal de toxicidade. Estes resultados qualificam o produto para ser usado, experimentalmente, pelo menos como agente realizador de manobras per-operatórias, em seres humanos.

## SUMMARY

*A new perfluorochemical, Aflunox-®, was tested as a potential vitreous substitute. This oil provides excellent thermal and chemical stability, having a specific gravity of 1,9 g/ml and viscosities ranging from 68 to 1400 cts, depending on the variety used. The magnetic resonance spectroscopy demonstrated that the product has very few contaminants.*

*Aflunox® was tested in the vitreous cavity of two groups of rabbits: group I underwent vitrectomy and injection with 1 ml of Aflunox®; group II, the control, underwent vitrectomy only. Animals were examined by indirect ophthalmoscopy and biomicroscopy every week for four weeks. At the end of this period, scotopic electroretinograms and fundus photographs were*

*taken. The animals were then sacrificed and histopathological studies were performed. None of the tests above demonstrated any signs of ocular toxicity, when compared with the controls. These results indicate that Aflunox® may prove useful as a short-term vitreous substitute.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KIRCHOFF, B; TAVAKOLIAN, U; PAULMANN, H. et alii: Histopathological findings in eyes after silicone oil injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 224:34, 1986.
2. OBER, RR; BLANKS, JC; OGDEN, TE; et alii: Experimental retinal tolerance to liquid silicone. *Retina* 3:77, 1983.
3. MJKAI, N; LEE, PF; OGURI, M. et alii: A long term evaluation of silicone oil retinopathy in monkeys. *Can J Ophthalmol* 10:391, 1975.
4. MYIAMOTO, K; REFOJO, MF; TOLENTINO, FI. et alii: Perfluoroether liquid as a long-term vitreous substitute. An experimental study. *Retina* 4:264, 1984.
5. MYIAMOTO, K.; REFOJO, MF; TOLENTINO, FI. et alii: Fluorinated oils as experimental vitreous substitutes. *Arch Ophthalmol* 104:1053, 1986.
6. CHUNG, H; ACOSTA, J; REFOJO, MF. et alii: Use of high density fluorosilicone oil in open sky vitrectomy. *Retina* 7:180, 1987.
7. HAIDT, SJ; CLARK, LC.Jr.; GINSBERG, J: Liquid perfluorocarbon replacement of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22 (ARVO Suppl):233, 1982.
8. CHANG, S; ZIMMERMAN, NJ; IWAMOTO, T. et alii: Experimental vitreous replacement with perfluorotributylamine. *Am J Ophthalmol* 103:29, 1987.
9. MANDELBAUM, S.; CLEARY, PE.; RYAN, SJ. et alii: Bright flash electroretinography and vitreous hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 98:1823, 1980.
10. CLARK, LC. Jr.; GOLLAN, F: Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 152:1755, 1966.
11. YEO, JH; MICHELS, RG; GLASER, BM: Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments. *Ophthalmology* 94:1109, 1987.
12. GABEL, VP.; KAMPIK, A.; BURKHARDT, J.: Analysis of intraocular applied silicone oils of various origins. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 225:160, 1987.
13. ABRAMS, GW; TOPPING, T.; MACHEMER, R.: An improved method for practice vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 96:521, 1978.
14. LEAVEN, PK.: Complications of intraocular silicone oil. In: Ryan SJ. *Retina*. St. Louis, CV Mosby, 1989. v.3, p.293-306.