

Córnea

Cornea

Wallace Chamon

*Fellow in Cornea and External Disease at
The Wilmer Institute, Johns Hopkins University.
Pós-Graduando (Doutorado) - Oftalmologia - EPM
Bolsista do CNPq*

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY
WILMER EYE INSTITUTE
MAUMENEE BUILDING ROOM 327
600 N. WOLFE STREET
BALTIMORE, MD - 21205 - USA

O Autor

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, em 1986, desenvolveu no Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia dessa unidade universitária sua Residência em Oftalmologia (1987/89). Retornando a São Paulo, onde nasceu, realizou estágio no Setor de Córnea e Doenças Externas do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina (1989/90). Recebeu o título de Mestre em Oftalmologia nesse Departamento em 1991 e aí continua seu curso de Pós-graduação a nível de Doutorado. Desde julho deste ano está como "Fellow" no Serviço de "Cornea and External Disease at the Wilmer Institute, Johns Hopkins University (Baltimore, USA)", sob supervisão de Walter J. Stark. Seu crescente entusiasmo e interesse pelo tema que agora expõe fazem com que, apesar de ainda bem jovem, já se tenha tornado um de seus melhores conhecedores, no Brasil.

O Tema

A córnea, rica em sinais e sintomas (relacionados à alta sensibilidade e perdas de transparência), fundamental na óptica ocular ("in situ", seu poder dióptrico é mais do que o dobro do cristalino, ainda que, curiosamente, quando isolada, no ar, represente quase que apenas uma lâmina de faces paralelas) e estrutura em que as patologias são detectadas e diferenciadas por minúcias de observação merece dos oftalmologistas uma atenção especial. Progressos recentes nos conhecimentos sobre a fisiologia, etiopatogenia, diagnóstico e terapêutica das afecções da córnea traduzem a necessidade de suas atualizações. Embora necessariamente sintética, a revisão traz elementos variados sobre tais informações e fornece uma extensa bibliografia com a qual os aprofundamentos, de cada tópico apresentado serão possíveis.

ANATOMIA

A anatomia da córnea pode ser resumida da seguinte maneira: espessura central - 520 μ ; epitélio formado por 4 a 6 camadas celulares, medindo 50 μ (10% da espessura total), membrana basal do epitélio aproximadamente 0,2 μ , membrana de Bowman - 8 a 12 μ , estroma corneano - 450 μ (90% da espessura total), membrana de Descemet - 5 a 13 μ , endotélio formado por uma única camada celular com 4 a 6 μ de espessura¹.

MEMBRANA DE BOWMAN

Especial atenção é dada à membrana de Bowman que, ao contrário do que se imaginava, não é produzida pelo epitélio, mas originada, durante a vida fetal, a partir de processos de células mesenquimais do estroma anterior e sem capacidade de regeneração². Classicamente a membrana de Bowman é considerada como o marco anatômico a partir do qual qualquer lesão corneana leva a um leucoma. Estudos em ciência básica comprovam que sempre que a membrana de

Bowman é lesada e perde a sua continuidade, a migração de fibroblastos se encarrega da reparação, gerando uma cicatriz corneana³. No entanto, com o advento das cirurgias corneanas por fotoablação ("excimer laser") tal conceito teórico não foi confirmado, uma vez que na maioria destes tratamentos em seres humanos a membrana de Bowman é destruída e a opacidade estromal não está presente em todos os pacientes⁴. Apesar da fotoablação levar à formação de tecido fibroso⁵, esta reparação parece ser menor pela ausência do trauma cirúrgico e pela regularidade da superfície criada⁶; conseqüentemente não se traduzindo em opacidade clinicamente observável.

A membrana de Bowman é freqüentemente considerada como a principal responsável pelos defeitos de epitelização (erosão recorrente e defeito epitelial persistente)³. Com certeza esta tem um papel muito importante nestas situações e recentes estudos têm mostrado que a adesão entre a membrana basal do epitélio e a membrana de Bowman é, talvez, o principal elo de adesividade epitelial⁷.

ENDOTÉLIO

Os estudos a respeito da fisiologia do endotélio corneano mostraram que ao contrário do que se imaginava, o endotélio tem a capacidade de se multiplicar "in vitro"^{8,9,10,11}. Esta capacidade é bastante limitada⁹, no entanto, a demonstração de atividade mitótica no endotélio corneano abre novas fronteiras na pesquisa dos meios de preservação corneana e de novas drogas potencializadoras da multiplicação endotelial^{10,11}.

METABOLISMO E EDEMA CORNEANO

Estudos recentes mostram que um

importante fator na manutenção da hidratação corneana adequada (e conseqüente espessura) é a evaporação do filme lacrimal, levando a uma desidratação osmótica do estroma e do epitélio corneano, através da sua superfície^{12,13}. À ausência desta evaporação durante o sono é atualmente atribuído o aumento fisiológico matinal da espessura corneana¹⁴. A importância da evaporação lacrimal é comprovada clinicamente quando, no tratamento de edemas corneanos limítrofes, usa-se um fluxo de ar quente matinal em direção aos olhos¹⁵. O conceito de que a hipóxia noturna, causada pela oclusão palpebral acarretaria o edema matinal é no entanto questionado^{16,17}, pois, aparentemente, a tensão de oxigênio gerada pelo fluxo sanguíneo da conjuntiva tarsal é suficiente para a manutenção do metabolismo aeróbico corneano durante o sono¹⁸.

O papel da pressão intra-ocular na hidratação corneana ficou estabelecido por Ytteborg e Dohlman¹⁹ que demonstraram ser a pressão intra-ocular maior que 55 mmHg causadora de edema corneano, em córneas de espessura normal. No entanto, a pressão ocular é mais crítica com o aumento da espessura corneana prévia e, sendo assim, em uma córnea que por algum motivo (pós-operatório, por exemplo) apresenta uma espessura de 660 μ , a PO de 20 mmHg pode ser mantenedora e causadora de edema corneano²⁰.

TOPOGRAFIA CORNEANA

Um novo instrumento no diagnóstico e acompanhamento das patologias corneanas é a análise computadorizada da topografia corneana²¹. Os instrumentos atualmente disponíveis digitalizam a imagem de anéis projetados na córnea, analisando a distância destes anéis em cerca de 7.000 pontos na superfície corneana²². Para

cada ponto é calculada a curvatura da superfície anterior da córnea, sendo então construído um mapa em cores destes valores. Este mapa é equivalente a um exame ceratométrico repetido 7.000 vezes em diferentes pontos pre-determinados.

Este tipo de avaliação é útil também para o diagnóstico precoce de algumas patologias corneanas como o ceratocone, degeneração marginal pelúcida e ceratoglobo^{23,24}, assim como para a adaptação de lentes de contato²¹. No entanto, a sua principal e inequívoca utilização atual está na avaliação e planejamento cirúrgico dos astigmatismos corneanos²⁵. Com a avaliação dos mapas ceratométricos detecta-se, com facilidade, suturas ou deiscências em cirurgias de catarata como causadoras de astigmatismo, assim como se indica, com muita precisão, a melhor localização para uma incisão relaxante, suturas de tração ou ressecção periférica após um transplante corneano²¹. Ainda no tocante a cirurgias refrativas, o estudo topográfico corneano auxilia na avaliação pré-operatória da correção do astigmatismo congênito e na programação de reintervenções²⁵.

Com o estudo da topografia corneana um novo conceito foi introduzido: a análise das curvaturas em relação às respectivas regiões da córnea, e não mais em relação à sua ceratometria 'central' fornecida pelo ceratômetro. As alterações recentes introduzidas pelos fabricantes em seus instrumentos sugerem que a análise topográfica corneana representa um capítulo novo e promissor na Oftalmologia. No entanto, esta tecnologia ainda apresenta problemas inerentes aos novos procedimentos diagnósticos; entre eles a falta de uma boa padronização do 'normal' e do 'patológico'²⁶

HERPES SIMPLES

O advento da técnica de amplifica-

ção enzimática de ácidos nucleicos (PCR - Polymerase Chain Reaction) parece representar uma grande evolução médica, principalmente no diagnóstico das infecções, entre elas a doença ocular herpética²⁷.

O atual estado do tratamento das infecções herpéticas está limitado ao arsenal terapêutico disponível²⁸. As medicações anti-herpéticas tópicas disponíveis no mercado internacional são: Aciclovir, Vidarabina (ainda não disponível no mercado brasileiro), Trifluoridina (ainda não disponível no mercado brasileiro) e Idoxiuridina. A eficácia no tratamento de úlceras herpéticas com estas drogas mostram que a sua efetividade (porcentagem de cura) é semelhante nas três primeiras (90-95% de cura) e inferior na Idoxiuridina (75% de cura)²⁹⁻³². No entanto, deve-se considerar que o menor custo da Idoxiuridina pode aumentar a adesão ao tratamento. Uma outra dúvida deve ainda ser considerada: poderiam as úlceras refratárias ao tratamento com drogas mais eficazes serem curadas com a Idoxiuridina? Deve-se considerar a resistência viral como uma possibilidade concreta^{33,34}, portanto a Idoxiuridina pode ser eficaz nesta situação.

O uso de antivirais 'profiláticos' em pacientes portadores de doença herpética que estejam sob corticoterapia tópica, o uso de Aciclovir sistêmico, a importância do uso de corticosteróides no tratamento de ceratites intersticiais herpéticas e o uso de antivirais para o tratamento da ceratopatia disciforme herpética são ainda questões sem solução, onde a experiência pessoal de cada serviço determina a opção de tratamento.

Atualmente está em andamento um estudo multicêntrico norte-americano para a avaliação da eficácia terapêutica do Aciclovir sistêmico nas doenças herpéticas oculares (HEDS - Herpes Eye Disease Study), e espera-se que a divulgação dos resultados

preliminares ocorra este ano.

NEOVASCULARIZAÇÃO

Verifica-se um avanço promissor nos estudos de drogas para a inibição e reversão da neovascularização corneana. Algumas destas drogas são derivadas de substitutos sintéticos da heparina, e a mais promissora atualmente é a 'beta ciclodextrina'³⁵. Estudos em coelhos mostraram que a 'beta ciclodextrina' quando associada a um corticosteróide inibe a neovascularização corneana³⁶. Esta droga foi recentemente aprovada pelo governo norte-americano para uso experimental em seres humanos (FREITAS, D. - comunicação pessoal).

CERATOCONE

Como dito anteriormente, o diagnóstico do ceratocone atípico ou em formas iniciais tem sido facilitado pela análise topográfica corneana^{23,24}. Muitas tentativas de tratamento têm sido propostas para o ceratocone. A epiceratofacia não se mostrou de grande utilidade, o transplante lamelar de córnea leva a resultado visual 1 a 2 linhas inferior ao penetrante (NOSÉ, W. - comunicação pessoal). A ceratectomia em leucomas superficiais no ceratocone também foi proposta³⁷. No entanto, a adaptação de lentes de contato e o transplante penetrante de córnea ainda são as melhores opções de tratamento para a maioria dos casos³⁸.

MAPEAMENTO ANTIGÊNICO

O mapeamento antigênico de doadores e receptores para transplantes de córnea de alto risco parece ser útil^{39,40}, resultados mais conclusivos a respeito da taxa de rejeição em doadores 'mapeados' e não 'mapeados' são aguardados para o próximo ano com a

conclusão do estudo norte-americano chamado CCTS (Collaborative Corneal Transplantation Studies). Sua utilidade seria, no entanto, limitada a pacientes de alto risco de rejeição.

CICLOSPORINA

A utilização de Ciclosporina sistêmica é uma alternativa no tratamento de rejeições corneanas em casos de alto risco^{41,42}. No entanto, as complicações sistêmicas devem ser consideradas na sua prescrição⁴³.

O uso de Ciclosporina tópica se mostrou promissor na prevenção de rejeições⁴⁴ e está sendo atualmente avaliado em um grande ensaio clínico multicêntrico nos Estados Unidos. Trata-se de um estudo duplo-cego de longo seguimento e os primeiros resultados são esperados para 1993 (STARK, W.J. - comunicação pessoal).

TREPANAÇÃO CORNEANA

A utilização do trépano de Hessburg-Barron é freqüente entre os cirurgiões de córnea. Este trépano é fixado à córnea através de sucção e a rotação da lâmina é realizada manualmente. A sua utilização é ainda mais apreciada para transplantes em olhos perfurados⁴⁵.

A utilização do Excimer Laser para a trepanação da córnea receptora já foi descrita com resultados encorajadores para a técnica^{46,47}. No entanto, o alto custo do aparelho e do sistema óptico especializado para a trepanação torna este procedimento impraticável atualmente⁴⁸.

TRATAMENTO DAS ALTERAÇÕES SUPERFICIAIS DA CÓRNEA

O tratamento das alterações super-

ficiais corneanas (distrofias e opacidades cicatriciais) pode ser realizado pela fotoablação (Excimer Laser Photo Therapeutic Keratectomy - PTK) com sucesso para opacidades restritas aos 100 μ mais superficiais do estroma corneano⁴⁹. Stark e cols. em uma recente avaliação relataram os resultados do tratamento realizado em 27 olhos com seguimento máximo de 2 anos. Nesta série, 21 pacientes apresentaram melhora e 2 pacientes piora da acuidade visual com correção, pós-tratamento. No entanto, a indução de hipermetropia (equivalente esférico) no terceiro mês pós-operatório foi em média de 6 dioptrias⁵⁰. Este procedimento ainda é considerado experimental.

CORREÇÃO CIRÚRGICA DAS AMETROPIAS

Após quase 20 anos da “redescoberta” da cirurgia refrativa, alguns mitos foram derrubados. Os óculos não se tornaram obsoletos como alguns previram e catástrofes no seguimento dos pacientes operados não foram tão frequentes como outros temiam⁵¹. Com a avaliação científica da eficácia e segurança da ceratotomia radial após um segmento de 5 anos⁵², algumas considerações podem ser feitas: A) 71% dos pacientes entre -2.00 D e -4.38 D apresentaram uma refração final entre -1.00 D e +1.00 D. B) Dentre os pacientes com miopia na faixa de -4.50 D e -8.00 D esta porcentagem caiu para 49%. C) 68.5% dos pacientes do primeiro grupo apresentaram uma acuidade visual entre 20/10 e 20/20 sem correção e 6.7% destes pacientes 20/50 e 20/160. D) 14% dos pacientes diminuíram a sua melhor acuidade visual em 1 linha. E) A correção cirúrgica é estável com pequena variação refratométrica após 6 meses da cirurgia.

Para a correção da hipermetropia

muitas técnicas foram desenvolvidas⁵³⁻⁵⁷. A escassa literatura sobre ceratotomia hexagonal e a falta de consistência nos resultados não permitem avaliar a eficácia nem a segurança deste procedimento^{53,54}, que deve ser melhor avaliado em estudos experimentais antes de ser considerado uma opção terapêutica.

A termoceratoplastia radial e a termoceratoplastia a laser (Holmium: YAG Laser) foram apresentadas como opções para a correção da hipermetropia, baseadas no fato de que o colágeno corneano se contrai quando submetido a altas temperaturas. No entanto, tal efeito é transitório⁵⁵⁻⁵⁷. O dano endotelial causado pela energia térmica destes procedimentos deve ser avaliado, uma vez que altas temperaturas são geradas muito próximas ao endotélio (85-95% da espessura corneana)⁵⁷. Convém lembrar que as lesões endoteliais causadas na década de 30, por Sato & Akiyama, em pacientes submetidos a ceratotomia radial posterior, somente apareceram cerca de 20 anos após a cirurgia⁵⁸.

A epiceratofacia, que pode ser definida como o implante de tecido corneano humano (fresco ou liofilizado) sobre o estroma receptor íntegro, tem como objetivo tratar a afacia, miopia ou o ceratocone⁵⁹. A preparação do implante é classicamente feita sob congelação, o que causa lesão dos queratócitos. No entanto, Lieurance, recentemente, descreveu uma técnica de fotoablação com ArF Excimer Laser para a modelagem destas lenticulas sem lesão celular⁶⁰. Os resultados ópticos da epiceratofacia tem levado a uma alta taxa de retirada do implante⁶¹, limitando a sua indicação para alguns casos especiais. Atualmente, a fabricação de lenticulas para correção da miopia pela epiceratofacia está proibida nos Estados Unidos pela FDA (Food and Drug Administration)⁶².

A ceratomileusis (retirada e reim-

plante da porção anterior da córnea após sua modificação)⁵⁹ foi iniciada com a congelação da lenticula para modificação da sua curvatura. Com a evolução dos microceratôtomos o leito receptor passou a ser modificado, dispensando-se a necessidade do congelamento (ceratomileusis ‘in situ’). Atualmente, a ceratomileusis ‘in situ’ pode ser utilizada para a correção da miopia (com tratamento do leito receptor) ou da hipermetropia (com a retirada de uma porção com cerca de 70% da espessura corneana e a ressutura imediata na mesma localização, produzindo um prolapso do leito corneano). No entanto, os resultados visuais ainda deixam a desejar devido a formação de astigmatismos irregulares⁶³.

Uma nova e promissora técnica foi recentemente introduzida: ceratomileusis a laser ‘in situ’; onde após a retirada da lenticula corneana é usado um ‘ArF Excimer Laser’ para modelagem do leito receptor⁶⁴⁻⁶⁶ ou da superfície posterior da lenticula (RAMA, P. – comunicação pessoal).

Os implantes plásticos intra-estromais dividem-se em dois grupos: as lentes intracorneanas e os anéis periféricos intra-estromais. Apesar de as lentes de Polissulfona com orifícios (“fenestradas”) apresentarem bons resultados em modelos animais, estas ainda enfrentam problemas, entre eles, o da permeabilidade aos nutrientes⁶⁷. Os primeiros resultados com o implante do anel intra-estromal, ainda em olhos cegos, foram apresentados em 1991 (NOSÉ, W.; NEVES, R.; BELFORT Jr., R. – comunicação pessoal). Estes anéis apresentariam a vantagem teórica de não serem colocados na zona óptica corneana.

A fotoablação refrativa por ArF Excimer Laser utiliza o princípio da modelagem da superfície corneana por ablação óptica. Tal modelagem é controlada por computador que direciona o feixe do raio laser, de acordo

com a correção refratométrica desejada⁶⁸⁻⁷⁰. Tal modelo é teoricamente desprovido de limites quanto a capacidade de alterar a curvatura corneana. No entanto, alguns problemas têm que ser melhor solucionados: A) Em alguns pacientes o tratamento gera uma opacidade corneana que, apesar de tratável com corticoterapia tópica, muitas vezes é persistente por mais de seis meses. B) O tratamento das altas míopias tem invariavelmente regredido com o passar do tempo (provavelmente por uma hiperplasia epitelial e/ou estromal). C) O tratamento das superfícies corneanas irregulares necessita ser melhorado. Uma vez que o laser não regulariza as superfícies por si, o tratamento das irregularidades superficiais necessita do uso de agentes visco-elásticos adequados. D) O custo do aparelho e do seu sistema óptico (que deve ser trocado após um certo número de tratamentos), assim como da sua manutenção, é muito alto. E) A falta de uma adequada maneira de calibrar o aparelho, em relação a profundidade de tecido retirada por pulso, contribui para a imprevisibilidade do procedimento. A ceratectomia refrativa por fotoablação, apesar de promissora, é ainda um procedimento experimental.

REFERÊNCIAS

- KLYCE, F.D. & BEUERMAN, R.W. - Structure and function of the cornea. In: KAUFMAN, H.E.; BARRON, B.A.; McDONALD, M.B.; WALTMAN, S.R. - *The cornea*. New York, Churchill Livingstone, 1988.
- SEVEL, D.; ISAACS, R. - A re-evaluation of corneal development. *Tr. Am. Ophthalmol. Soc.*, 86: 178-207, 1988.
- KLYCE, F.D. & BEUERMAN, R.W. - Structure and function of the cornea. In: KAUFMAN, H.E.; BARRON, B.A.; McDONALD, M.B.; WALTMAN, S.R. - *The cornea*. New York, Churchill Livingstone, 1988. p. 12-15.
- CINTRON, C. - Unpredictable cornea cicatrization. *Arch. Ophthalmol.* 108: 154-1, 1990.
- GOODMAN, G.L.; TROKEL, S.L.; STARK, W.J.; MUNNERLYN, C.R.; GREEN, W.R. - Corneal healing following laser refractive keratectomy. *Arch. Ophthalmol.* 107: 1799-803, 1989.
- McDONALD, M.B.; FRANTZ, J.M.; KLYCE, S.D.; BEUERMAN, R.W.; VARNELL, R.; MUNNERLYN, C.R.; CLAPHAM, T.N.; SALMERON, B.; KAUFMAN, H.E. - Central photorefractive keratectomy for myopia. *Arch. Ophthalmol.* 108: 799-808, 1990.
- KENYON, K.; WAFAI, Z.; MICHELS, R.; CONWAY, B.; TOLENTINO, F. - Corneal basement membrane abnormality in diabetes mellitus. ARVO abstract. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Suppl.*, 17: 245, 1978.
- LINDSTROM, R.L. - Advances in corneal preservation. *Tr. Am. Ophth. Soc.* 88: 555-647, 1990.
- INSLER, M.S. & LOPEZ, J.G. - Extended incubation times improve corneal endothelial cell transplantation success. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 32: 1828-36, 1991.
- INSLER, M.S. & LOPEZ, J.G. - Heterologous transplantation versus enhancement of human corneal endothelium. *Cornea*, 10: 136-48, 1991.
- TRIPATHI, B.J.; KWAIT, P.S.; TRIPATHI, R.C. - Corneal Growth factors: a new generation of ophthalmic pharmaceuticals. *Cornea*, 9: 2-9, 1990.
- DOHLMAN, C.H. - Physiology of the cornea. In: SMOLIN, G. & THOFT, R.A. - *The cornea*. 2nd Ed. Boston, Little Brown and Company, 1987.
- MISHIMA, S. & MAURICE, D. - The effect of normal evaporation on the eye. *Exp. Eye Res.*, 1: 46-52, 1961.
- O'NEAL, M. & POLSE, K. - In vivo assesment of mechanisms controlling corneal hydration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 26: 849-56, 1985.
- SMOLIN, G. - Dystrophies and degenerations. In: SMOLIN, G. & THOFT, R.A. - *The Cornea*. 2nd Ed. Boston, Little Brown and Company, 1987. p.446.
- MANCHESTER, P.T. - Hydration of the cornea. *Tr. Am. Ophthalmol. Soc.* 68: 425-61, 1970.
- COHEN, S.R.; POLSE, K.; BRAND, R.J.; MANDELL, R.B. - Humidity effects on corneal hydration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 31: 1282-7, 1990.
- MANDELL, R.B. & FARREL, R. - Corneal swelling at low atmospheric oxygen pressures. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 19: 697-702, 1980.
- YTTEBORG, J. & DOHLMAN, C.H. - Corneal edema and intraocular pressure. II. Clinical results. *Arch Ophthalmol.* 74: 477-84, 1965.
- KLYCE, F.D. & BEUERMAN, R.W. - Structure and function of the cornea. In: KAUFMAN, H.E.; BARRON, B.A.; McDONALD, M.B.; WALTMAN, S.R. - *The cornea*. New York, Churchill Livingstone, 1988. p.40.
- KOCH, D.D.; FOULKS, G.N.; MORAN, T.; WAKIL, J.S. - The corneal EyeSys system: accuracy analysis and reproducibility of first generation prototype. *Refract. Corneal Surg.*, 5: 424-9, 1989.
- KLYCE, S.D. & DINGELDEIN, S.A. - The topography of normal corneas. *Arch Ophthalmol.* 107: 512-8, 1989.
- RABINOWITZ, Y.S. & McDONNEL, P.J. - Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract. Corneal Surg.* 5: 400-8, 1989.
- MAGUIRE, L.J. & LOWRY, J.C. - Identifying progression of subclinical keratoconus by serial topography analysis. *Am. J. Ophthalmol.* 112: 41-5, 1991.
- McDONNEL, P.G.; McCLUSKY, D.J.; GARBUS, J.J. - Corneal topography and fluctuating vision after radial keratotomy. *Ophthalmol.* 98: 665-70, 1989.
- BOGAN, S.J.; WARING, G.O.; IBRAHIM, O.; DREWS, C.; CURTIS, L. - Classification of normal cornea topography based on computer-assisted videokeratography. *Arch. Ophthalmol.*, 108: 945-9, 1990.
- RONG, B-L.; PAVAN-LANGSTON, D.; WENG, Q.P.; MARTINEZ, R.; CHERRY, J.M.; DUNKEL, E.C. - Detection of Herpes Simplex virus thymidine kinase and latency-associated transcript gene polymerase chain reaction amplification. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 32: 1808-15, 1991.
- PAVAN-LANGSTON, D. - Herpes Simplex ocular infections: current concepts of acute, latent, and reactivated disease. *Tr. Am. Ophthalmol. Soc.*, 88: 729-96, 1990.
- COLLUM, L.; BENEDICT-SMITH, A.; HILLARY, I. - Randomized double blind trial of acyclovir and idoxiuridine in dendritic corneal ulceration. *Br. J. Ophthalmol.* 64: 766-9, 1980.
- COSTER, D.; McKINNON, J.; McGILL, J.; et al. - Clinical evaluation of adenine, arabinoside and trifluorothymine in the treatment of corneal ulcers caused by herpes simplex virus. *J. Infect. Dis.*, 133: 173-6, 1976.
- PAVAN-LANGSTON, D. - Clinical evaluation of adenine arabinoside and idoxiuridine in treatment of ocular herpes simplex. *Am. J. Ophthalmol.*, 80: 495-502, 1975.
- PAVAN-LANGSTON, D. & FOSTER, C.S. - Trifluorothymidine and idoxiuridine therapy of ocular herpes. *Am. J. Ophthalmol.*, 84: 818-25, 1977.
- BOISJOLY, H.M.; PARK, N-H.; PAVAN-LANGSTON, D.; DeCLERCQ, E. - Herpes simplex acyclovir-resistant mutant in experimental keratouveitis. *Arch. Ophthalmol.*, 101: 1782-6, 1983.
- DARRELL, R.W. - Acyclovir in herpes simplex keratitis. *Arch. Ophthalmol.*, 109: 333, 1991 [questions and answers].
- DAVIS, A.; ASBELL, P.A.; KORMANN, J.; EL-MARSI, S.; KAMENAR, T. - Inhibition of corneal neovascularization in rabbits by angiostatic steroids in combination with heparin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 29: 173a, 1988.
- FOLKMAN, J.; WEISZ, P.B.; JOULLIE, M.M.; LI, W.W.; EWING, W.R. - Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science*, 243: 1490-3, 1989.
- KENNYON, K. & KENNYON, B. - Simplified superficial keratectomy for the management of keratoconus. *95th Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology*. Free papers: Cornea. Anaheim, USA, 1991.
- SMIDDY, W.E.; HAMBURG, T.R.; KRACHER, G.P.; STARK, W.J. - Keratoconus. Contact lens or keratoplasty? *Ophthalmology*,

- 95: 487-92, 1988.
39. FOULKES, G.N. & SANFILIPPO, F. - Beneficial effects of histocompatibility in high-risk corneal transplantation. *Am. J. Ophthalmol.*, 94: 622-98, 1982.
 40. BATCHELOR, J.R.; CASEY, T.A.; GIBBS, D.S.; LLOYD, D.F.; WERB, A.; PRASAD, S.S.; JAMES, A. - HLA matching and corneal grafting. *Lancet*, 1: 551-4, 1976.
 41. HILL, J.C. - The use of systemic cyclosporine A in human corneal transplantation. A preliminary report. *Doc. Ophthalmol.*, 62: 337-44, 1976.
 42. HILL, J.C. - The use of cyclosporine in high risk keratoplasty. *Am. J. Ophthalmol.*, 107: 506-10, 1989.
 43. BRITTON, S. & PALACIOS, R. - Cyclosporine A: usefulness risks and mechanism of action. *Immunology revue (USA)*, 6: 468-75, 1976.
 44. GOICHOT-BONNAT, L.; DE BEAUREGARD, C.; SARAGOUSSI, J.J.; POULIQUEN, Y. - Usage de la cyclosporine A collyre dans la prevention du rejet de cornee chez l'homme. *J.Fr. Ophthalmol.*, 10: 207-11, 1987.
 45. HESSBURG, P.C. & BARRON, M. - A disposable corneal trephine. *Ophthalm. Surg.* 11: 730, 1980.
 46. HANNAH, K.; SERDAREVIC, O.; GRIBOMONT, A.C.; SALVODELLI, M.; POULYQUEN, Y. - Keratotomie circulaire au laser Excimer. *J. Fr. Ophthalmol.*, 10: 587-9, 1987.
 47. LOERTSCHER, H.; MANDELBAUM, S.; PAREL, J.M.; PARRISH, R.K. - Noncontact trephination of the cornea using a pulsed Hydrogen Fluoride Laser. *Am. J. Ophthalmol.*, 104: 471-5, 1987.
 48. HUNKELER, J. - Should an ophthalmologist in private practice purchasing an excimer laser?. *Refract. Corneal Surg.*, 6:372-3, 1990.
 49. STARK, W.J.; GILBERT, M.L.; GOTTSCH, J.; MUNNERLYN, C. - Optical pachometry in the measurement of anterior corneal disease: An evaluative tool for phototherapeutic keratectomy. *Arch. Ophthalmol.* 108:12-3, 1990 [letters to the editor], correction in: *Arch. Ophthalmol.*, 108:183, 1990.
 50. STARK, W.J.; CHAMON, W.; ENGER, C.; KAMP, M. - Photo Therapeutic Keratectomy: two years follow-up [submitted].
 51. FRIEDLANDER, M.H. - Editorial. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 31: XIII, 1991.
 52. WARING, G.O.; LYNN, M.J.; NIZAM, A et al - Results of the Prospective Evaluation of Radial Keratotomy (PERK) study five years surgery. *Ophthalmology*, 98:1164-76, 1991.
 53. JENSEN, R.P. - Hexagonal keratotomy: clinical experience with 483 eyes. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 31:69-73, 1991.
 54. O'DELL, L. & WYZINSKI, P. - Hexagonal keratotomy for intraocular lens miscalculations. *Can. J. Ophthalmol.* 25:355-357, 1990.
 55. SEILER, T.; MATALLANA, M.; BENDE, T. - Laser thermokeratoplasty by means of a pulsed Holmium: YAG laser for hyperopic correction. *Refract. Corneal Surg.*, 6: 335-9, 1990.
 56. NEUMANN, A.C.; SANDERS, D.R.; SALZ, J.J.; BESSINGER, D.J. RAANAM, M.G.; VAN DER KARR, M. - Effect of thermokeratoplasty on corneal curvature. *J. Cataract Refract. Surg.*, 16:727-31, 1990.
 57. SCHACHAR, R.A. - Radial thermokeratoplasty. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 31: 47-57, 1991.
 58. WARRING, G.O. - Radial Keratotomy. In: KAUFMAN, H.E.; BARRON, B.A.; McDONALD, M.B.; WALTMAN, S.R. - *The cornea*. New York, Churchill Livingstone, 1988. p. 850.
 59. WARRING, G.O. - Making sense of 'Keratospak'. *Arch. Ophthalmol.*, 103:1472-7, 1985.
 60. LIEURANCE R.C.; PATEL, A.C.; WAN, W.L.; BEATTY, R.F.; KASH, R.L.; SCHANZLIN, D.J. - Excimer Laser cut lenticles for epikeratophakia. *Am. J. Ophthalmol.*, 103:475-6, 1987.
 61. McDONALD, M.B.; KAUFMAN, H.E.; AQUAVELLA, J. V. et al - The nationwide study of epikeratophakia for miopia. *Am. J. Ophthalmol.*, 103: 375-83, 1987.
 62. CUSUMANO, A.; BUSIN, M.; SPITZNAS, M.; KOCH, F. - Epikeratophakia for the correction of myopia: lenticule design and related histopathological findings. *Refract. Corneal Surg.*, 6:120-4, 1990.
 63. BORES, L.D. - Mechanical modulation of the corneal surface. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 31: 25-36, 1991.
 64. WARING, G.O. - Classification and terminology of laser corneal surgery: making sense of keratospak III. *Refract. Corneal Surg.*, 6: 318-20, 1990.
 65. SEILER, T.; KAHLE, G.; KRIEGEROWSKI, M. - Excimer Laser (193nm) myopic keratomileusis in sighted and blind eyes. *Refract. Corneal Surg.*, 6: 165-73, 1990.
 66. WILSON, S.E. - Excimer laser (193) myopic keratomileusis: differential stability in lower and higher myopes. *Refract. Corneal Surg.* 6: 383-5, 1990 [Letters to the editor].
 67. LANE, S.S. & LINDSTROM, R.L. - Polysulfone intracorneal lenses. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 31: 37-46, 1991.
 68. WARING, G.O. - Development of a system for excimer laser corneal surgery. *Tr. Ophthalmol. Soc.* 87: 854-83, 1989.
 69. STEINERT, R.F. & PULIAFITO, C.A. - Lasers in corneal surgery. *Ophthalmol. Clin. North Am.*, 2: 611-23, 1989.
 70. KRAUSS, J.M.; PULIAFITO, C.A.; STEINERT, R.F. - Laser interactions with the cornea. *Surv. Ophthalmol.* 31: 37-53, 1986.