

Transplante de membrana amniótica na ceratopatia bolhosa

Amniotic membrane transplantation for bullous keratopathy

Alessandra Guerra Daros Castellano¹
Anne Margrith Canto Bardal²
Cristiano Lago³
Luciane Bugmann Moreira⁴
Hamilton Moreira⁵

RESUMO

Objetivos: Avaliar o efeito do transplante de membrana amniótica no alívio da dor e melhora dos defeitos epiteliais recorrentes em portadores de ceratopatia bolhosa assintomática e pobre potencial visual. **Métodos:** Foi realizado estudo prospectivo com 9 pacientes, no período compreendido entre abril/2000 e dezembro/2001 no Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC. Pré-operatoriamente, a história médica de cada paciente foi avaliada e exame oftalmológico completo foi realizado. Os pacientes foram avaliados com frequência maior ou igual a uma vez por semana, incluindo o 1º pós-operatório (PO), 7º PO, 14º PO e 30º PO dia. Avaliação mensal foi realizada até o 6º mês pós-operatório. **Resultados:** A amostra foi composta por 3 (33,3%) pacientes do sexo masculino e 6 (66,6%) pacientes do sexo feminino, com idade entre 29 e 74 anos. Todos os pacientes apresentavam dor ocular, 7 (77,7%) apresentavam lacrimejamento, 8 (88,8%) pacientes queixavam-se de fotofobia e 4 (44,4%) apresentavam olho vermelho. A acuidade visual no pré-operatório era conta dedos em 6 (66,6%) pacientes, movimento de mãos em 2 (22,2%) pacientes e amaurose em 1 (11,1%) paciente. Após o procedimento, observou-se reepitelização de todos os pacientes entre o 12º e 21º dia pós-operatório. Os pacientes apresentaram melhora da dor e fotofobia após a 1ª semana do transplante de membrana amniótica e permaneceram assintomáticos até o final do seguimento. **Conclusão:** A membrana amniótica tem potencial para restaurar a superfície corneana em pacientes com ceratopatia bolhosa sintomática, reduzindo a dor desses pacientes em pouco tempo. Contudo, o número de pacientes avaliados é pequeno e o seguimento curto, mas essa terapêutica é uma alternativa que tem nos encorajado, assim como a outros pesquisadores, devido ao excelente resultado obtido.

Descritores: Amnio/transplante; Epitélio da córnea/fisiopatologia; Doenças da córnea; Curativos biológicos; Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos; Dor; Acuidade visual

Trabalho realizado no Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – PR.

¹ Médica do corpo clínico do Hospital de Olhos do Paraná – HOP e Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC.

² Médica residente do terceiro ano de Oftalmologia do Hospital de Olhos do Paraná – HOP.

³ Médico residente do segundo ano de Oftalmologia do serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC.

⁴ Médica do corpo clínico do Hospital de Olhos do Paraná – HOP e do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC. Professora adjunta da Faculdade Evangélica do Paraná – FEPAR.

⁵ Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Professor adjunto e Professor assistente da Universidade Federal do Paraná – FEPAR.

Endereço para correspondência: Alessandra Guerra Daros Castellano - Rua Cap. Souza Franco, 833/41 - Curitiba (PR) CEP 80730-420
E-mail: ale-maurocastel@pop.com.br

Recebido para publicação em 02.12.2003
Versão revisada recebida em 19.05.2004
Aprovação em 30.06.2004

INTRODUÇÃO

Ceratopatia bolhosa é uma doença corneana causada por descompensação endotelial, resultando em edema estromal e formação de bolhas epiteliais ou subepiteliais, sendo uma das maiores indicações para ceratoplastia penetrante. Tem como consequência diminuição da acuidade visual, dor, fotofobia e lacrimejamento⁽¹⁻³⁾.

Esses problemas podem ser explicados pelas mudanças histopatológicas no estroma e no endotélio corneano. Sem função endotelial adequada para manter a deturgescência do estroma corneano, a hidratação estromal aumenta, com perda de ceratócitos, e a camada de Bowmann e a membrana basal epitelial atenuam-se ou rompem-se, com eventual perda de glicosaminoglicanos no estroma.

Todos esses fatores levam coletivamente ao aumento da hidratação e edema intra-epitelial. Finalmente ocorrem mudanças na superfície corneana, levando a uma pobre adesão epitelial e erosão recorrente ou persistente, as quais explicam porque algumas condições podem levar a ceratites infecciosas e úlceras.

Quando há um bom potencial visual, transplante de córnea é o tratamento de escolha para aliviar a dor e restaurar a visão e defesa da superfície ocular. Entretanto, ceratopatia bolhosa pode também se desenvolver em córneas transplantadas como resultado de falência endotelial do enxerto ou cirurgia intra-ocular.

As causas dessa doença corneana devido a descompensação endotelial são: glaucoma, trauma ocular e alterações como distrofia de Fuchs.

Enquanto a ceratoplastia penetrante de córnea é o tratamento definitivo para a ceratopatia bolhosa, existem outras alternativas terapêuticas com resultados variáveis que podem ser utilizadas no controle dos sintomas em pacientes sem potencial de recuperação visual, ou naqueles pacientes sintomáticos que aguardam na fila de transplante de córnea.

Vários tratamentos são relatados na literatura, incluindo uso de colírios de NaCl 5% e antiinflamatórios não hormonais, medicação antiglaucomatosa, lente de contato, punção do estroma anterior, ceratotomia anular, epiceratoplastia, ceratectomia fototerapêutica por excimer laser (PTK), recobrimento conjuntival⁽¹⁾ e criopexia (cauterização), e, mais recentemente, ceratoplastia lamelar posterior⁽²⁾ e transplante de membrana amniótica⁽³⁾.

Como relata a literatura, em pacientes sintomáticos e sem prognóstico visual, como alternativa aos "flaps" conjuntivais e outros tratamentos citados, a membrana amniótica recentemente mostra-se eficaz no tratamento de defeitos epiteliais corneanos persistentes com ulceração, pois facilita a epitelização e reduz a inflamação, vascularização e cicatrização^(1,3-5). Em razão do exposto acima, o objetivo deste trabalho é validar o efeito do transplante de membrana amniótica no alívio da dor e melhora dos defeitos epiteliais recorrentes em portadores de ceratopatia bolhosa sintomática e pobre acuidade visual.

MÉTODOS

1. Pacientes

Foi realizado estudo prospectivo com 9 pacientes, no período compreendido entre abril/2000 e dezembro/2001 no Serviço de Oftalmologia do HUEC.

Pré-operatoriamente, a história médica de cada paciente foi avaliada e um exame completo ocular foi realizado, incluindo acuidade visual, biomicroscopia, tonometria e fundoscopia, quando possível, constantes de um protocolo previamente autorizado pelos pacientes. Os pacientes foram avaliados com frequência maior ou igual a uma vez por semana, incluindo 1º pós-operatório (PO), 7º PO, 14º PO e 30º PO. Avaliação mensal foi realizada até o 6º mês pós-operatório.

A amostra foi composta por 3 (33,3%) pacientes do sexo

masculino e 6 (66,6%) pacientes do sexo feminino, com idade entre 29 e 74 anos.

A ceratopatia bolhosa nos pacientes examinados era decorrente de extração de catarata extra-capsular em 7 (77,7%) olhos pseudofácicos, falência de transplante penetrante em 1 (11,1%) deles e afacia secundária a trauma ocular em 1 (11,1%) paciente.

Nestes 9 pacientes, a ceratopatia bolhosa tinha pelo menos 1 ano de evolução (variando de 1 a 7 anos). Todos os pacientes apresentavam dor ocular, 7 (77,7%) apresentavam lacrimejamento, 8 (88,8%) pacientes queixavam-se de fotofobia e 4 (44,4%) apresentavam olho vermelho. À biomicroscopia, 5 (55,5%) pacientes tinham neovascularização corneana, 8 (88,8%) apresentavam bolhas corneanas e 3 (33,3%) pacientes com gutata de endotélio e apenas 2 (22,2%) pacientes tinham pressão intra-ocular aumentada.

A acuidade visual no pré-operatório era conta dedos em 6 (66,6%) pacientes, movimento de mãos em 2 (22,2%) pacientes e amaurose em 1 (11,1%) paciente.

Todos os pacientes tinham sido tratados previamente com lágrimas artificiais, solução salina e 7 (77,7%) deles fizeram uso de lente de contato, sem melhora dos sintomas.

2. Preservação e preparação da membrana amniótica

2.1. Banco de Membrana Amniótica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

A membrana amniótica foi obtida a partir de cesárea eletiva de pacientes do centro cirúrgico obstétrico do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, após consentimento prévio da parturiente. Todas as pacientes apresentaram exames negativos para HIV-1 e 2, hepatite B e C, e sífilis, re-confirmados com sorologia do cordão umbilical após o parto.

Obteve-se a membrana amniótica no centro cirúrgico obstétrico e procedeu-se a lavagem da mesma com soro fisiológico 0,9% em ambiente estéril. Com material estéril separou-se o âmnio do córion. Lavou-se a membrana amniótica com solução tampão-fosfato, estendeu-se sobre papel filtro e após cortou-se em fragmentos de 4x4 cm, colocados em recipientes contendo glicerol e meio de preservação de córnea (*Ophthalmos*) na proporção de 1:1 e congelados sob nitrogênio líquido. Amostras de cada membrana obtida foram enviadas para exame microbiológico. As membranas foram utilizadas até quatro meses após a criopreservação.

3. Técnica cirúrgica

A cirurgia foi realizada pelo mesmo cirurgião (C.A.). Após anestesia peribulbar, realizou-se desepitelização corneana com lâmina de bisturi nº 15, criando-se um grande defeito epitelial até 1 ou 2 mm do limbo.

A MA foi removida do meio de preservação, irrigada com soro fisiológico 0,9% e então cortada do mesmo tamanho da superfície corneana desepitelizada, sendo colocada com a face da membrana basal para cima em todos os casos. A MA então foi suturada à margem do defeito epitelial com fio mononylon 10-0 com pontos separados.

Em todos os pacientes foi colocada lente de contato pós-operatório e receitada medicação tópica contendo antibiótico e corticóide, a cada 4 horas, sendo a lente de contato mantida até a retirada dos pontos na terceira semana pós-operatória. A lente de contato foi trocada semanalmente.

RESULTADOS

Após o procedimento, onde todos os pacientes receberam, conforme descrito anteriormente, MA com sutura com pontos separados de mononylon 10-0 e lente de contato, observou-se a reepitelização de todos (100%) os pacientes entre o 12º e 21º pós-operatório. Os pontos foram retirados na terceira semana pós-operatória.

Todos os pacientes apresentaram melhora da dor e fotofobia após a 1ª semana do transplante de membrana amniótica e permaneceram assintomáticos até o final do seguimento.

Não houve melhora da acuidade visual em nenhum paciente após o transplante de membrana amniótica.

DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou que todos os pacientes com ceratopatia bolhosa sintomática submetidos ao transplante de membrana amniótica humana criopreservada, obtiveram sucesso.

O uso da membrana amniótica na oftalmologia é bem documentado, e foi descrito pela primeira vez por De Roth na década de 40⁽³⁾, no reparo de defeitos conjuntivais como o simbléfaro. Devido ao método de preparação da membrana amniótica e a inclusão do córion juntamente com o âmnio, os resultados obtidos na época não foram satisfatórios.

A antigenicidade existe no córion; no âmnio a inexistência de leucócitos facilita a realização de halotransplantes, não havendo chances de rejeição⁽⁵⁾. Com a melhora dos métodos de processamento e preservação da membrana amniótica, novos estudos⁽⁶⁾ demonstraram que a membrana amniótica, formada por uma camada de epitélio cúbico simples sobre uma membrana basal espessa (colágeno tipo IV + laminina), e uma matriz estromal avascular, é um tecido imunologicamente privilegiado, pois não expressa os antígenos de histocompatibilidade HLA-A, B ou DR, o que a torna uma excelente opção como enxerto, podendo ser utilizada tanto sobre a superfície ocular, como sobre o estroma corneano (intracorneana).

O alívio dos sintomas dos pacientes submetidos ao transplante de membrana amniótica está associado à restauração da integridade epitelial corneana. Antes do transplante de membrana amniótica, todos os pacientes presentes em nosso estudo apresentavam defeito epitelial associado à dor, fotofobia e sensação de corpo estranho. Todos os pacientes apresentaram reepitelização total da córnea após o transplante de membrana amniótica, entre o 12º e 21º pós-operatório, corroborando com os relatos da literatura⁽³⁾.

A membrana basal da membrana amniótica funciona como substrato para o crescimento das células epiteliais germinativas, prolongando o seu período de vida e mantendo sua

capacidade de produzir colônias (clonogenicidade), explicando o mecanismo de expansão das células germinativas do limbo e células amplificadoras transitórias da córnea durante o tratamento da deficiência límbica parcial⁽⁷⁾. Além disso, sugere-se que facilita a migração das células epiteliais e reforça a adesão das células epiteliais basais, promove a diferenciação epitelial e previne a apoptose epitelial⁽³⁾; explicando a epitelização dos defeitos epiteliais corneanos persistentes com ulceração estromal⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Não se sabe com clareza se a promoção da epitelização é mediada pela matriz estromal, por fatores de crescimento ou por ambos⁽¹¹⁾.

Assim a membrana amniótica humana preservada é útil em superfícies ulceradas, por promover a diminuição da dor, do risco de infecção e da perda de fluídos⁽⁵⁾.

Além das ações citadas, a matriz do estroma da membrana amniótica contém vários inibidores de proteases, levando as células inflamatórias à apoptose, reduzindo, então a inflamação estromal e a neovascularização⁽¹²⁾.

Em nosso estudo, todos os pacientes haviam feito tratamento prévio com lente de contato terapêutica que é frequentemente usada no tratamento da ceratopatia bolhosa para o alívio da dor; porém seu uso aumenta o risco de ceratite infecciosa e a neovascularização corneana, o que seria um risco para rejeição no candidato que aguarda um transplante corneano⁽¹⁾.

Outros procedimentos como a eletrocauterização da membrana de Bowman pode induzir a necrose epitelial e a punção do estroma anterior pode levar à perfuração corneana⁽¹⁾. Além disso, o mesmo autor⁽¹⁾ descreveu o uso de PTK para tratamento de defeitos epiteliais na ceratopatia bolhosa, porém é um tratamento considerado caro.

O "flap" conjuntival, se comparado ao transplante de membrana amniótica, no tratamento da ceratopatia bolhosa sintomática é esteticamente inaceitável, além de induzir a deficiência limbar⁽³⁾.

CONCLUSÃO

Pelo que foi exposto em nosso estudo, consideramos o transplante de membrana amniótica humana criopreservada uma excelente alternativa terapêutica nos pacientes com ceratopatia bolhosa sintomática sem prognóstico visual ou naqueles pacientes sintomáticos que aguardam uma ceratoplastia penetrante, por ser um método barato, fácil de ser realizado, esteticamente adequado e com resultados satisfatórios.

Contudo, o número de pacientes avaliados foi pequeno e o seguimento curto, mas essa terapêutica é uma alternativa que tem nos encorajado, assim como outros pesquisadores, devido ao excelente resultado obtido.

ABSTRACT

Purpose: Assessing the effects of the amniotic membrane transplantation regarding pain relief and improvement of the recurrent epithelial side effects in patients with symptomatic

bullous keratopathy and poor vision. **Methods:** A prospective survey was conducted with 9 patients, from April/2000 to December/2001 at the “Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC”. Before the surgery, the medical records of each patient were studied and a complete ocular examination was performed. The patients were evaluated once a week or more frequently, including the first postoperative (PO), seventh PO, fourteenth PO and thirtieth PO day. A monthly evaluation was performed at the sixth month after the operation. **Results:** The group consisted of 3 (33.3%) males and 6 (66.6%) females, with age from 29 to 74 years. All patients complained of pain in their eyes, 7 (77.7%) had teary eyes, 8 (88.8%) patients had photophobia and 4 (44.4%) had red eyes. The visual acuity in the preoperative was finger counting in 6 (66.6%) of the patients, hand moving in 2 (22.2%) of the patients and amaurosis in 1 (11.1%) patient. After the procedure, there was a reepithelialization in all patients between the twelfth and the twenty-first postoperative day. The patients seemed to recover from pain and photophobia in the first week after the amniotic membrane transplantation and remained well until the end of follow-up. **Conclusions:** The amniotic membrane has the potential to restore corneal surface in patients with symptomatic bullous keratopathy, reducing very quickly pain in these patients. However, the number of studied patients is small, but this treatment is an alternative that has encouraged us, as well as other researchers, due to the excellent obtained result.

Keywords: Amnion/transplantation; Epithelium, corneal/physiopathology; Corneal diseases; Biological dressings; Ophthalmologic surgical procedures; Pain; Visual acuity

REFERÊNCIAS

1. Cormier G, Brunette I, Boisjoly HM, Le François M, Shi ZH, Guertin MC. Anterior stromal punctures for bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(6):654-8.
2. Busin M, Arffa RG, Sebastiani A. Endokeratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty for the surgical treatment of diseased endothelium: initial results. *Ophthalmology.* 2000;107(11):2077-82.
3. Pires RTF, Tseng SC, Prabhasawat P, Puangsricharem V, Maskin ST, Kim JC et al. Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(10):1291-7.
4. Cohen EJ, Brady SE, Leavitt K, Lugo M, Speaker MG, Laibson PR, Arentsen JJ. Pseudophakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol.* 1988; 106(3):264-9.
5. Monteiro ECL, Schellini SA, Marques MEA, Kamegasawa A, Padovani CR. Tratamento de úlceras corneana experimental com membrana amniótica. *Arq Bras Oftalmol.* 2000;63(1):33-7.
6. Kubo M, Sonoda Y, Muramatsu R, Usui M. Immunogenicity of human amniotic membrane in experimental xenotransplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(7):1539-46.
7. Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller D. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116(4):431-41.
8. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(3):303-12.
9. Taylor RJ, Wang MX. Rate of re-epithelialization following amniotic membrane transplantation [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:S1038.
10. Azuara-Blanco A, Pillai CT, Sarhan A, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:S428.
11. Sato H, Shimazaki J, Shinozaki K, Tsubota K. Role of growth factors for ocular surface reconstruction after amniotic membrane transplantation [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:S428.
12. Na BK, Hwang JH, Shin EJ, Song CY, Jeong JM, Kim JC. Analysis of human amniotic membrane components as proteinase inhibitors for development of therapeutic agent of recalcitrant keratitis [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:S90.