

AYRTON ROBERTO BRANCO RAMOS

**USO DO ADESIVO BIOLÓGICO DE FIBRINA
NO DESCOLAMENTO DE RETINA
REGMATOGÊNICO EM COELHOS**
Estudo Experimental Histopatológico

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, para a obtenção do Grau de Mestre.

Coordenador: Prof. Dr. Osvaldo Malafaia

CURITIBA
1995

Orientador: Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO MOREIRA JUNIOR

Co-Orientador: Prof. Dr. LUÍS FERNANDO BLEGGI TORRES

Dedico à minha irmã Cinthia, pelo exemplo como pessoa e amiga e a meus pais Airton e Carmen que me proporcionaram todas as oportunidades possíveis ao me ensinarem os caminhos pelos quais agora sigo.

O homem não poderá descobrir novos oceanos se não tiver a coragem de perder a terra de vista.

André Gide

AGRADECIMENTOS

Através de um muito obrigado, agradeço aos amigos que se revelaram e aos que mais uma vez estiveram comigo; pois da nossa união compôs-se este trabalho:

Ao Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO MOREIRA JUNIOR, orientador deste trabalho, meus sinceros agradecimentos, por seu grande apoio nas várias etapas deste estudo, pelo estímulo de amigo e pelos inúmeros ensinamentos na área de retina e vítreo.

Ao Prof. Dr. LUÍS FERNANDO BLEGGI TORRES, meus sinceros agradecimentos pelos preciosos ensinamentos, pelo investimento pessoal e pelo apoio na co-orientação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. OSVALDO MALAFAIA, coordenador do Curso de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde, pelo estímulo e oportunidade de realizar o curso de Mestrado.

Ao Prof. Dr. ELMAR ALLEN FUGMANN, por me ter ensinado a técnica da obtenção do fibrinogênio e pela avaliação crítica deste trabalho.

Ao Prof. Dr. CARLOS MOREIRA, meus agradecimentos por me ter auxiliado nos primórdios de minha carreira, cujo início, como monitor da disciplina de oftalmologia, se deu no quarto ano do curso de medicina, pelo exemplo como pessoa, professor e profissional.

Ao Prof. Dr. JAYME ARANA, pelo exemplo de médico e amigo, influência marcante para minha formação médica e pelos inúmeros ensinamentos na área de retinografia, angiografia e ecografia, sem os quais não poderia haver realizado este trabalho.

Ao Dr. LÚCIO HIDEKE MATSUMOTO, pela ajuda na revisão bibliográfica, transporte e anestesia dos animais.

A Dra. CINTHIA DE CÁSSIA BRANCO RAMOS, pelo auxílio e apoio na realização das diversas etapas deste trabalho.

A Dra. LÚCIA DE NORONHA, pela análise e revisão das lâminas de histopatologia.

A Dra. ANÁLIA MARIA BRECKENFELD MACHADO, pela ajuda na obtenção do fibrinogênio.

Aos Dr. EMÍLIO S. GRANATO, Dra. KASUKO KOTO e Dra. MARIA DAS GRAÇAS KANTO, do Laboratório Frieschmann-Aisengardt, pela análise da concentração de fibrinogênio.

Ao Dr. EZEQUIEL PORTELLA e ao Dr. FLÁVIO MICHELON, pela amizade, apoio e pela análise crítica deste trabalho.

Ao MARCOS CÉSAR ALVES, pela preparação técnica das lâminas de histopatologia.

Ao Prof. Dr. OLDEMIR MANGILI, chefe do biotério do Setor de Ciências Biológicas, pelo apoio e confiança.

Ao Dr. ANTONIO BRITO NETO, do Aché Laboratórios Farmacêuticos de São Paulo, pelo fornecimento da trombina utilizada neste trabalho.

Ao BODAN e ao LUÍS CARLOS, da Empresa BBZ Laboratório Ótico, pelo apoio e empréstimo do microscópio.

A EMPRESA ETHICON, de São Paulo, pelo fornecimento dos fios para sutura.

A EMPRESA VISTATEK, de São Paulo, pelo fornecimento de materiais cirúrgicos.

A ROSEMERY REFUNDINI, pela ajuda na instrumentação cirúrgica.

Ao ELSON DIAS DE FRANÇA, pelo auxílio nas cirurgias.

Ao Dr. LUIZ CLÁUDIO BITTENCOURT, pelo auxílio na documentação científica.

Ao Prof. PAULO AFONSO BRACARENSE COSTA, pela orientação e auxílio na análise estatística deste estudo.

A ÁUREA MARIA COSTRIN, pela revisão das referências bibliográficas e citações.

Ao MÁRIO LUIZ BOND MENDONÇA, pela digitalização das imagens e projeto em terceira dimensão dos olhos para as figuras e diapositivos.

A Prof. MARLY GASPARIN BARÃO, pela revisão do vernáculo.

A MAËVE BARROSO DA COSTA, pelo estímulo, apoio e compreensão.

AOS MEUS PAIS, AIRTON ROGÉRIO RIBEIRO RAMOS E CARMEN APARECIDA BRANCO RAMOS, pois sem eles seria impossível concretizar este trabalho.

A DEUS, pela oportunidade do convívio com todas estas pessoas.

SUMÁRIO

| | | |
|-----|---|-----|
| | LISTA DE TABELAS, QUADROS E GRÁFICOS..... | xii |
| | LISTA DE FIGURAS..... | xv |
| | RESUMO..... | xix |
| | ABSTRACT..... | xx |
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 | OBJETIVOS | 11 |
| 3 | REVISÃO DE LITERATURA | 13 |
| 3.1 | USO DO ADESIVO BIOLÓGICO DE FIBRINA EM MEDICINA GERAL..... | 14 |
| 3.2 | USO DO ADESIVO BIOLÓGICO DE FIBRINA EM OFTALMOLOGIA..... | 22 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODO | 34 |

| | | |
|--------|---|----|
| 4.1 | AMOSTRA / ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO..... | 35 |
| 4.2 | PRÉ-OPERATÓRIO..... | 36 |
| 4.3 | ANESTESIA..... | 36 |
| 4.4 | ADESIVO BIOLÓGICO..... | 37 |
| 4.5 | TÉCNICA OPERATÓRIA..... | 38 |
| 4.5.1 | Procedimento nos olhos do grupo A (Controle)..... | 39 |
| 4.5.2 | Procedimento nos olhos do grupo B (Experimental)..... | 42 |
| 4.6 | PÓS-OPERATÓRIO..... | 42 |
| 4.7 | SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS..... | 43 |
| 4.8 | ACONDICIONAMENTO DAS PEÇAS CIRÚRGICAS..... | 44 |
| 4.9 | TÉCNICA HISTOLÓGICA..... | 45 |
| 4.10 | ESTUDO HISTOPATOLÓGICO..... | 46 |
| 4.10.1 | Imunohistoquímica..... | 49 |
| 4.10.2 | Registros fotográficos..... | 50 |
| 4.11 | METODOLOGIA ESTATÍSTICA..... | 50 |
| 5 | RESULTADOS | 59 |
| 5.1 | GRUPO A (N = 20) - OLHOS CONTROLE SUBMETIDOS À FACECTOMIA, VITRECTOMIA E RETINOTOMIA SEM APLICAÇÃO DO ADESIVO DE FIBRINA..... | 60 |
| 5.1.1 | Primeiro dia pós-operatório (Subgrupo A1) - 4 olhos..... | 60 |
| 5.1.2 | Quarto dia pós-operatório (Subgrupo A2) - 4 olhos..... | 61 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 5.1.3 | Sétimo dia pós-operatório (Subgrupo A3) - 4 olhos..... | 62 |
| 5.1.4 | Décimo-quarto dia pós-operatório (Subgrupo A4) - 4 olhos..... | 63 |
| 5.1.5 | Trigésimo dia pós-operatório (Subgrupo A5) - 4 olhos..... | 64 |
| 5.2 | GRUPO B (N = 20) - OLHOS SUBMETIDOS À FACECTOMIA, VITRECTOMIA E RETINOTOMIA COM APLICAÇÃO DO ADESIVO DE FIBRINA..... | 65 |
| 5.2.1 | Primeiro dia pós-operatório (Subgrupo B1) - 4 olhos..... | 65 |
| 5.2.2 | Quarto dia pós-operatório (Subgrupo B2) - 4 olhos..... | 66 |
| 5.2.3 | Sétimo dia pós-operatório (Subgrupo B3) - 4 olhos..... | 67 |
| 5.2.4 | Décimo-quarto dia pós-operatório (Subgrupo B4) - 4 olhos..... | 68 |
| 5.2.5 | Trigésimo dia pós-operatório (Subgrupo B5) - 4 olhos..... | 69 |
| 5.3 | REGISTROS FOTOGRÁFICOS..... | 70 |
| 5.4 | ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 89 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 101 |
| 7 | CONCLUSÕES..... | 123 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 126 |
| | ANEXOS..... | 139 |

LISTA DE TABELAS, QUADROS e GRÁFICOS

TABELAS

| | | |
|-----|---|----|
| I | RELAÇÃO DOS GRUPOS E SUBGRUPOS DE OLHOS, SUAS IDENTIFICAÇÕES E DIAS DE SACRIFÍCIO, APÓS O ATO CIRÚRGICO..... | 44 |
| II | FREQÜÊNCIA DE EDEMA DE CONJUNTIVA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 93 |
| III | FREQÜÊNCIA DE HIPEREMIA DE CONJUNTIVA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 93 |
| IV | FREQÜÊNCIA DE OPACIFICAÇÃO CORNEANA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 94 |
| V | FREQÜÊNCIA DE REAÇÃO INFLAMATÓRIA DE CÂMARA ANTERIOR, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 94 |
| VI | FREQÜÊNCIA DE TURVAÇÃO VÍTREA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 95 |
| VII | SITUAÇÃO DA RETINA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 95 |

| | | |
|------|---|----|
| VIII | ALTERAÇÕES ENCONTRADAS NA ESCLERA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 96 |
| IX | ALTERAÇÕES ENCONTRADAS NA CORÓIDE, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 96 |
| X | ALTERAÇÕES ENCONTRADAS NA CAVIDADE VÍTREA (HEMORRAGIA), NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 97 |
| XI | FREQÜÊNCIA DO APARECIMENTO DE DESCOLAMENTO ARTEFATUAL DE RETINA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 97 |
| XII | FREQÜÊNCIA DO APARECIMENTO DE POLIMORFONUCLEARES NA RETINA DOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 98 |
| XIII | FREQÜÊNCIA DO APARECIMENTO DE MONOMORFONUCLEARES NA RETINA DOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 98 |
| XIV | FREQÜÊNCIA DO APARECIMENTO DE EDEMA DE RETINA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 99 |
| XV | FREQÜÊNCIA DO APARECIMENTO DE PERDA DOS PROLONGAMENTOS DOS FOTORRECEPTORES, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 99 |

| | | |
|-------|--|-----|
| XVI | FREQÜÊNCIA DO APARECIMENTO DE ATROFIA DE RETINA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 100 |
| XVII | FREQÜÊNCIA DO APARECIMENTO DE REAÇÃO GLIOMESODÉRMICA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 100 |
| XVIII | FREQÜÊNCIA DO APARECIMENTO DE PONTES GLIOMESODÉRMICAS, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO..... | 100 |

QUADROS

| | | |
|---|---|----|
| I | CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS EVOLUTIVAS DAS LESÕES RETINIANAS, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E NOS OLHOS DO GRUPO B (EXPERIMENTAL)..... | 92 |
|---|---|----|

GRÁFICOS

| | | |
|----|---|-----|
| I | FORMAÇÃO DO COÁGULO DE FIBRINA..... | 122 |
| II | FASES DA INIBIÇÃO DA FORMAÇÃO DO COÁGULO..... | 122 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|---|--|----|
| 1 | Fotografia ilustrando a realização da facectomia, via “pars plana”, com a ponta guilhotina do vitreófago, após incisão da cápsula cristalíniana, no equador, com o esclerótomo..... | 51 |
| 2 | Desenho esquemático ilustrando a realização da rotura retiniana, inferiormente ao nervo óptico, no olho de coelho, após facectomia e vitrectomia. Acima, em imagem plana e, abaixo, com imagem em terceira dimensão..... | 52 |
| 3 | Desenho esquemático ilustrando a realização do descolamento de retina, pela injeção de solução de ringer lactato, no espaço sub-retiniano, com cânula de ponta romba 30x7 mm. Acima, em imagem plana e, abaixo, com imagem em terceira dimensão..... | 53 |
| 4 | Retinografia mostrando a rotura retiniana arredondada (seta), provocada na retina inferior (acima) e rotura retiniana (seta maior), com descolamento de retina (seta menor), em região inferior (abaixo). Estas retinografias foram obtidas no período transoperatório. Nestes olhos, não se aplicou o adesivo de fibrina..... | 54 |
| 5 | Desenho esquemático ilustrando a injeção do adesivo de fibrina, após troca fluido-gasosa, no espaço sub-retiniano. Acima, em imagem plana e, abaixo, com imagem em terceira dimensão..... | 55 |
| 6 | Fotografia mostrando as 2 seringas de 1 ml cada; preenchidas com fibrinogênio, de cor amarela, e trombina, de cor branca (abaixo); conectadas a uma cânula de dupla via, onde existe a mistura dos 2 componentes. Na extremidade conectada a uma cânula de ponta romba..... | 56 |
| 7 | Fotografia mostrando a incisão, no plano frontal, com retirada da córnea, à direita, e da íris, no centro. Note: neste olho, a retina parcialmente colada..... | 57 |

| | | |
|----|--|----|
| 8 | Desenho esquemático mostrando a realização do corte das peças, após emblocadas, na parafina. Note: os cortes realizados no plano sagital..... | 58 |
| 9 | Retinografias mostrando o centro do raio medular (seta) (acima) e a rotura retiniana inferior, com retina colada, no 1º dia pós-operatório (seta) (abaixo)..... | 71 |
| 10 | Fotografia mostrando a córnea transparente (acima), no 4º dia pós-operatório e córnea, com opacificação moderada, por edema, no 14º dia pós-operatório (abaixo)..... | 72 |
| 11 | Fotografia mostrando a câmara anterior, com ar, e ausência de reação inflamatória no 1º dia pós-operatório (acima). Note: (abaixo) um olho, no 4º dia pós-operatório, apresenta reação inflamatória de câmara anterior, inclusive com pequeno hipópio..... | 73 |
| 12 | Fotomicrografias do olho direito de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 1º dia pós-operatório, demonstra retina (R) descolada e fragmentada, com extensa exsudação neutrofílica (N), envolvendo porções profundas da retina e coróide (C). A (HE x 40). B (HE x 400)..... | 74 |
| 13 | Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado sem o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstra focos de células inflamatórias monomorfonucleares (seta dupla) (HE x 400)..... | 75 |
| 14 | Fotomicrografia do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório; demonstra a retina (R) aparentemente preservada com discreta vacuolização das camadas plexiforme e nuclear interna (seta dupla); preservação da camada nuclear externa (N) e perda de parte (seta) dos prolongamentos dos fotorreceptores (F). HE x 400..... | 76 |
| 15 | Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado sem o adesivo de fibrina, no 1º dia pós-operatório; demonstra detalhe da coróide (C), com congestão (seta dupla) e exsudação discreta, de polimorfonucleares (seta). HE x 400..... | 77 |

| | | |
|----|--|----|
| 16 | Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado sem o adesivo de fibrina, no 1º dia pós-operatório; demonstra área de descolamento (D) da retina (R) com preservação dos prolongamentos dos fotorreceptores (F). Note as camadas da retina: 1- camada de fibras nervosas; 2- camada ganglionar; 3- camada plexiforme interna; 4- camada nuclear interna; 5- camada plexiforme externa; 6- camada nuclear externa e 7- prolongamentos dos fotorreceptores. HE x 40..... | 78 |
| 17 | Fotomicrografias do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório; demonstra, em A, a transição da retina (R) normal para a área de intensa adesão da retina à coróide (setas). Em B, o detalhe da retina desorganizada, com proliferação glial e fibroblástica com hialinização (H). A (HE x 40) B (HE x 400)..... | 79 |
| 18 | Fotomicrografia do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstra retina (R) aderida à coróide (C), com grande proliferação gliomesodérmica (G). Esclera (E). HE x 40..... | 80 |
| 19 | Fotomicrografia panorâmica do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstra pontes gliomesodérmicas proeminentes (P). Note a adesividade da retina (R) à coróide (C). Esclera (E). HE x 40..... | 81 |
| 20 | Fotomicrografia do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstra detalhe da ponte gliomesodérmica (P), que adere intensamente à retina (R). A coróide (C) se apresenta com congestão vascular moderada. Esclera (E). HE x 100..... | 82 |
| 21 | Fotomicrografias do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstra retina com transição entre a área preservada A e desorganizada B. Compare as camadas retinianas: 1- camada de fibras nervosas; 2- camada ganglionar; 3- camada plexiforme interna; 4- camada nuclear interna; 5- camada plexiforme externa; 6- camada nuclear externa e 7- prolongamentos dos fotorreceptores. Observe, em B, a desorganização retiniana acomete, predominantemente, as camadas 4, 5 e 6 e há intensa proliferação glial (setas); justificando a adesão cório-retiniana. Foto superior HE x 400 Foto inferior GFAP/DAB x 400..... | 83 |

| | | |
|----|---|----|
| 22 | Fotomicrografia do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 14º dia pós-operatório, demonstra retina aparentemente preservada com discreta vacuolização das camadas plexiforme interna e nuclear interna (seta dupla), preservação da camada nuclear externa (N) e perda dos prolongamentos dos fotorreceptores (seta). GFAP/DAB x 100..... | 84 |
| 23 | Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado sem o adesivo de fibrina, no 14º dia pós-operatório, demonstra espessa camada de células gliais positivas, para a proteína glial ácida fibrilar (GFAP) (asteriscos). Note discreta vacuolização do neurópilo (seta dupla) e camada nuclear externa (N) preservada, com grande quantidade de prolongamentos visíveis (F) GFAP/DAB x 400..... | 85 |
| 24 | Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado sem o adesivo de fibrina, no 14º dia pós-operatório, demonstra área focal de atrofia, com estreitamento retiniano e desorganização das camadas nucleares e plexiformes, com proliferação de astrócitos GFAP positivos (seta dupla). Note: poucas células ganglionares visíveis (seta) GFAP/DAB x 400..... | 86 |
| 25 | Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 7º dia pós-operatório, demonstra retina ciliar, com positividade para GFAP, nas células gliais (células de Müller) distribuídas, predominantemente, na superfície interna da retina (R) (seta) emitindo expansões citoplasmáticas positivas, através da espessura retiniana. Note ainda: o descolamento da retina (D) e a grande redução dos prolongamentos dos fotorreceptores (seta dupla). Coróide (C) GFAP/DAB x 400..... | 87 |
| 26 | Fotomicrografias do olho direito de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstra retina (R) desorganizada, colada sobre a coróide (C). Note: em A, desorganização das camadas da retina, com células ganglionares fortemente positivas para enolase neurônio específica, distribuídas de maneira irregular (setas). Em B, note a proliferação glial intensa GFAP positiva (seta dupla); justificando a adesão cório-retiniana. A (ENE/DAB x 400) B (GFAP/DAB x 400)... | 88 |

RESUMO

As técnicas modernas de vitrectomia “pars plana” têm permitido uma alta taxa de sucesso na cirurgia do descolamento de retina regmatogênico; entretanto, em alguns casos, ainda se obtém resultados pouco satisfatórios, pela dificuldade de se manter todos os buracos retinianos permanentemente fechados. Este estudo objetiva verificar, de modo longitudinal, controlado, randomizado e cego, as alterações morfológicas induzidas, pelo adesivo biológico de fibrina heterólogo, na retina de coelhos submetidos à facectomia e vitrectomia “pars plana”, para a correção de descolamentos regmatogênicos de retina experimentais. Utilizaram-se 40 olhos divididos em dois grupos de vinte. Nos olhos do grupo A (grupo controle), realizou-se um descolamento de retina regmatogênico com a rotura, localizando-se a 2 diâmetros papilares, inferiormente ao centro do raio medular sem injeção de adesivo. Os olhos do grupo B (grupo de experimentação) foram submetidos a igual procedimento; sendo injetado o adesivo de fibrina, na quantidade de 0,2 mililitros, no espaço sub-retiniano, após troca fluido-gasosa. Os olhos de cada grupo foram distribuídos em 10 subgrupos de 4 olhos e sacrificados no 1º, 4º, 7º, 14º e 30º dias de pós-operatório. Estudaram-se os achados clínicos e histopatológicos, nos olhos do grupo A e B. A observação microscópica revelou que o adesivo de fibrina foi absorvido até o 4º dia pós-operatório, em todos os olhos do grupo B. Houve diferença significativa quanto à presença de polímorfonucleares na retina; sendo que isto não foi significativo para a infiltração de monomorfonucleares. Não houve diferença significativa quanto à presença de edema de retina e perda dos prolongamentos dos fotorreceptores. Houve mais atrofia retiniana, maior reação gliomesodérmica e maior aparecimento de pontes gliomesodérmicas nos olhos do grupo B. Concluiu-se que o adesivo de fibrina heterólogo produz adesão cório-retiniana; entretanto, induz maior processo inflamatório retiniano.

ABSTRACT

Pars plana vitrectomy has allowed success in the surgery of rhegmatogenous retinal detachment, although some cases still have poor results due to the difficulties in sealing all retinal holes. This longitudinal, controlled, randomized and blind study, analysed the morphologic findings in rabbit retinas induced by heterologous fibrin biologic adhesive in eyes that underwent lensectomy and vitrectomy to treat experimental retinal detachments. Forty eyes were equally divided into two groups. A retinal detachment with a retinal break located two papillary diameters inferiorly to the center of the medullary bundle was made in eyes of group A (control group). The same procedure was performed in eyes of group B (experimental group), in conjunction with an injection of 0.2 milliliters fibrin adhesive on the subretinal space after fluid-gas exchange. The eyes in each group were distributed in ten subgroups of four eyes each and enucleated on the 1st, 4th, 7th, 14th e 30th postoperative days. We studied the clinical and histopathological findings of both groups. Microscopic observation revealed total absorption of fibrin adhesive at 4th postoperative day in all eyes. A significant difference was found regarding the polymorphonuclear infiltration in the retina, however this difference was not significant to the monomorphonuclear infiltration. No significant difference was found in the presence of retinal edema and photoreceptor outer segment loss. There was a significant difference in the retinal atrophy, gliosis and gliomesodermic reaction in group B. This study indicated that heterologous fibrin adhesive demonstrated a good effect on chorioretinal adhesion and detachment subsidence, although retinal inflammation was observed.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O descolamento de retina é uma entidade caracterizada pela separação anatômica entre o epitélio pigmentar da retina e a retina neurosensorial; ficando este espaço preenchido por líquido sub-retiniano. O descolamento pode ser primário ou regmatogênico e secundário ou não regmatogênico (NORTON, PIERCE e SHAFER, 1966). O regmatogênico é causado por solução de continuidade tecidual retiniana (rotura ou buraco), e o não regmatogênico por tração vítreo-retiniana e/ou líquido sub-retiniano de origem vascular inflamatória ou tumoral (HILTON, McLEAN e CHUANG, 1989).

Os movimentos oculares ocasionam correntes fluidas na cavidade vítrea; sendo que a porção líquida flui mais rapidamente do que a porção gelatinosa, que tende a se alojar na parte inferior. O movimento do líquido sobre a superfície retiniana tem sentido contrário ao do movimento ocular. Quando a corrente fluida passa pela margem de uma solução de continuidade tende a separar a retina neurosensorial do epitélio pigmentar da retina; ocasionando entrada progressiva de líquido para o espaço sub-retiniano (MACHEMER, 1984).

Os mucopolissacarídeos existentes entre as células do epitélio pigmentar da retina, os fotorreceptores e as células de Müller parecem ter propriedades adesivas e se admite que as interdigitações, entre as microvilosidades destas células, influenciem a manutenção da posição

da retina neurosensorial (WALLOW e PEYMAN, 1981). O fluxo de líquido do vítreo para a coróide, que existe devido à diferença de pressão osmótica, favorecido pela impermeabilidade do epitélio pigmentar à passagem de macromoléculas, colabora na conservação dessa relação anatômica (BILL, 1975).

Técnicas modernas de vitrectomia via "pars plana" têm permitido uma alta taxa de sucesso na cirurgia do descolamento de retina regmatogênico, mesmo nos casos previamente considerados inoperáveis (MACHEMER e LAQUA, 1978; AABERG, 1981; MACHEMER e BLANKENSHIP, 1981).

Entretanto, em vários desses casos ainda se obtêm resultados pouco satisfatórios devido à grande dificuldade de se manter todos os buracos e roturas retinianas permanentemente fechados (AABERG, 1979; RICE, MICHELS e RICE, 1983; STERNBERG, JR. e MACHEMER, 1984).

Métodos à base de temperatura têm sido empregados para se obter adesão cório-retiniana e para oclusão definitiva de buracos e roturas retinianas.

A crioterapia e a diatermia transescleral são as técnicas mais usadas para obtenção de cicatrizes retinianas adesivas nas cirurgias convencionais de descolamento regmatogênico de retina (HILTON, McLEAN e CHUANG, 1989).

MEYER-SCHWICKERATH (1954) introduziu na oftalmologia o fotocoagulador com lâmpada de xenônio, que permitiu a obtenção de lesões retinianas adesivas, através de uma abordagem transpupilar. Posteriormente, a fotocoagulação com laser de argônio (POMERANTZEFF, 1964) liberado por lâmpada de fenda, através da pupila, passou a ser usada no tratamento de roturas ou buracos, sem descolamento de retina e, no pós-operatório, em locais sem reação adesiva, quando a retina neurosensorial perilesional está aplicada sobre

o epitélio pigmentar da retina, ou quando existe apenas uma quantidade mínima de líquido sub-retiniano residual (LINCOFF e KREISSIG, 1981).

Com a introdução da vitrectomia, por via “pars plana” por MACHEMER, PAREL e NORTON (1971), alguns métodos invasivos intra-oculares passaram a ser desenvolvidos, para produzir lesões retinianas adesivas, por meio de uma abordagem interna; ou seja, por via transvítrea. A crioterapia e a diatermia puderam então ser utilizadas por essa via, e a introdução da endofotocoagulação, com laser de argônio, veio também a contribuir para um melhor tratamento dos buracos e roturas retinianas (CHARLES, 1981; FLEICHMAN, 1981; MOREIRA, JR., MOREIRA e GAMEIRO, 1989). Recentemente, outro tratamento à base de temperatura, o laser de diodo, tem sido aplicado tanto por via transescleral como por via transvítrea, na tentativa de se ocluir buracos e roturas retinianas (PEYMAN, NAGUIB e GAASTERLAND, 1990; BALLEs e PULIAFITO, 1990).

As grandes dificuldades da indução de adesões cório-retinianas, por temperatura, no manejo do descolamento de retina regmatogênico, são as seguintes: a) demora para o início da cicatrização cório-retiniana; b) intensidade da adesão cório-retiniana; c) provável indução de proliferação vítreo-retiniana (PVR) (ZAUBERMAN, 1976; HILTON, McLEAN e CHUANG, 1989; FARAH, 1990).

FARAH, BLUMENKRANZ, PAREL, BONOMO, BELFORT, JR. e DE LIMA (1994) verificaram que a adesão cório-retiniana somente se inicia entre o 7^o e 14^o dia, após a aplicação de crioterapia, diatermia ou fotocoagulação a laser na retina de coelhos. Essa adesão foi verificada no exame histopatológico, através da observação de interdigitações entre as células de Müller e o epitélio pigmentar da retina (EPR).

ZAUBERMAN (1969) mediu a intensidade da adesão cório-retiniana induzida por fotocoagulação a laser, diatermia e crioterapia em olhos de gatos. Ele verificou que as adesões

cório-retinianas nas áreas tratadas eram mais frágeis do que aquelas nas áreas não tratadas, no 7º dia de seguimento; sendo que isso persistiu por 3 semanas após o tratamento. Quando este mesmo autor (ZAUBERMAN, 1976) mediu a resistência da separação entre a retina e epitélio pigmentar da retina, por tração sobre as áreas de cicatrização cório-retinianas; produzidas por endofotocoagulação a laser, diatermia e crioterapia, verificou que a resistência, para a separação entre a retina e o epitélio pigmentar da retina, era a mesma encontrada nos olhos controle. Além disso, ele chamou atenção para o fato de que a junção, entre a retina neurosensorial e o epitélio pigmentar da retina, era diferente nas cicatrizes retinianas; uma vez que essas camadas apresentavam modificações estruturais, com desaparecimento da matriz de mucopolissacarídeos. As lesões mostraram invasão de células originárias, a maior parte destas, do próprio epitélio pigmentar da retina e da glia, que preenchem o defeito tecidual criado conforme: instrumental; método; via de acesso; intensidade e tempo de evolução da aplicação.

Estudos clínicos e histopatológicos, das cicatrizes retinianas adesivas, induzidas por temperatura, demonstraram a presença de membranas tanto sub-retinianas quanto epiretinianas, que podem apresentar contração progressiva e enrugamento da superfície retiniana. A origem celular dessas membranas é diversa; podendo ocorrer a partir do corpo ciliar, do epitélio pigmentar da retina, de células gliais da retina neurosensorial, de elementos mesodérmicos do sistema vascular e de células inflamatórias do vítreo, que sofrem um processo de metaplasia; tornando-se semelhantes a fibroblastos, com capacidade de produzir fibras colágenas e membranas contráteis. Essas alterações, conhecidas pelo termo “proliferação vítreo-retiniana” (PVR), ocorrem em 5 a 10% dos casos, durante a evolução natural ou após uma operação de descolamento de retina (HILTON, McLEAN e CHUANG, 1989), e estão associados a um prognóstico visual reservado; principalmente se o descolamento ocorreu

como complicação de uma rotura gigante da retina (TOLENTINO, SCHEPENS e FREEMAN, 1976; FREEMAN e CASTILLEJOS, 1981).

A associação do descolamento de retina e o tratamento instituído para solucioná-lo sugerem que algum evento, durante o tempo cirúrgico, possa agir como estimulador da proliferação vítreo-retiniana. A aplicação da diatermia, da crioterapia e da fotocoagulação a laser são implicadas na indução da proliferação vítreo-retiniana; porque, além de tudo, promovem uma maior quebra da barreira hemato-retiniana (NOTH, VYGANTAS e CUNHA-VAZ, 1978; SIPPERLEY e MACHEMER, 1981; ZWEIG, CUNHA-VAZ e PEYMAN, 1981; KATO e ANDO, 1984).

As células do epitélio pigmentar da retina, como citado acima, têm papel importante na patogênese da proliferação vítreo-retiniana (MANDELCORN, MACHEMER, FINEBERG e HERSCH, 1975). A crioterapia realizada, durante a cirurgia do descolamento de retina regmatogênico, leva a uma dispersão intravítrea de células viáveis de epitélio pigmentar da retina (GLASER, VIDAURRI-LEAL, MICHELS e CAMPOCHIARO, 1993); mesmo assim, esse tipo de tratamento é muito utilizado, e ainda é extremamente útil nesse tipo de cirurgia, para a formação de adesão cório-retiniana (JACCOMA, CONWAY e CAMPOCHIARO, 1985).

A introdução de métodos alternativos, como adjuntos no tratamento do descolamento de retina regmatogênico, que leve a uma mais rápida e mais intensa adesão cório-retiniana, com pouca dispersão das células do epitélio pigmentar da retina, e mínima quebra da barreira hemato-retiniana, é necessária.

Vários adesivos teciduais têm sido propostos; entre eles se destacam os cianoacrilatos e o adesivo de fibrina.

Os cianoacrilatos são um grupo de compostos que têm sido usados desde 1963 como adesivos biológicos, em vários tipos de cirurgias oftalmológicas (BLOOFIELD, BARNERT e KANTER, 1963a; BLOOFIELD, BARNERT e KANTER, 1963b). Vários autores (STRAATSMA, 1968; LONG, MITTI e CHUANICO, 1970; CALABRIA, PRUET e REFOJO, 1971; REGENBOGEN, ROMANO, ZUCHERMAN e STEIN, 1976; HUNG e HILTON, 1982; FOLK e DREYER, 1986) têm estudado o adesivo tecidual de cianoacrilato para uso em retinopexias experimentais, por via transescleral. KUROKAWA (1972), SPITZNAS, LOSSAGK, VOGEL e JOUSSEN (1973) e SPITZNAS, LOSSAGK e JOUSSEN (1974) estudaram o efeito pré-retiniano e sub-retiniano de injeções de pequena quantidade de N-butil-2-cianoacrilato, em olhos de coelhos, e concluíram que esse adesivo possibilita firme adesão cório-retiniana. Entretanto, FAULBORN (1976) que foi um dos pioneiros no uso do N-butil-2-cianoacrilato, conseguiu, em dois pacientes submetidos à vitrectomia, a céu aberto, para o tratamento do descolamento de retina por rotura gigante, a reaplicação da retina em ambos os casos.

Recentemente, vários estudos vêm sendo realizados com o objetivo de viabilizar esse adesivo tecidual para uso intra-ocular, por via transvítrea (McCUEN, II, HIDA, SHETA, ISBEY, III, HAHN e HICKINGBOTHAN, 1986; HIDA, SHETA, PROIA e McCUEN, II, 1987; McCUEN, II, HIDA e SHETA, 1987; SHETA, HIDA e McCUEN, II, 1990).

Apesar de ser usado em operações oftalmológicas, os cianoacrilatos podem apresentar toxicidade ao tecido ocular na forma de toxicidade direta; levando à necrose local e quebra do sistema imunológico; aumentando o índice de infecção e toxicidade, à distância, por difusão, através dos tecidos e humores circunjacentes (ARONSON, McMASTER, MOORE e COON, 1970; HIDA, SHETA, PROIA e McCUEN, II, 1988; CAVANAUGH e GOTTSCH, 1991).

O uso da fibrina para o fechamento de feridas, nas cirurgias oftalmológicas, foi introduzido por BROWN e NANTZ (1944) e KATZIN (1945), em córneas de coelhos.

A partir daí, o adesivo de fibrina passou a ser usado em diversos tipos de cirurgias oftalmológicas (HOLTMAN, 1980; HÄRTING e MELLIN, 1981; AICHMAIR, AICHMAIR e LINTNER, 1988; LAGOUTTE e GAUTHIER, 1988; ROSTRON, BRITTAİN, MORTON e REES, 1988; LAGOUTTE, GAUTHIER e COMTE, 1989; KAJIWARA, 1990); inclusive por via transvítrea (NASADUKE e PEYMAN, 1986; EMMERICH, BUSSE, SLEZAK e STEINKOGLER, 1989).

O adesivo biológico de fibrina é um dos melhores entre os adesivos teciduais. Seu uso, em procedimentos cirúrgicos na Europa, é bastante difundido em todas as áreas da medicina (PEARL, WUSTRACK, HARBURY, RUBENSTEIN e KAPLAN, 1977; OKA, HARRISON e BURHENNE, 1982; SCHEELE, GENTSCH e MATTESON, 1984; MEYERS e HERRON, 1984; SIEDENTOP, HARRIS, HAM e SANCHEZ, 1986). No Brasil, poucos profissionais incorporam o adesivo em sua rotina (FUGMANN, 1993).

Desde o início de sua utilização, o fibrinogênio na forma comercial, que é um dos componentes do adesivo, é extraído do plasma de um “pool” de doadores, pelo processo de crioprecipitação. Dessa forma se obtém uma boa concentração de fibrinogênio. Não obstante, dois produtos industrializados podem ser encontrados no mercado sob fórmula comercial: o Tisseel (Immuno AG, Viena, Áustria) e o Tissucol (Immuno AG, Viena, Áustria); sendo proveniente de plasma humano. Esse fibrinogênio foi chamado de homólogo (EPSTEIN, WEISMAN, ZWILLERNBER e SCHREIBER, 1986).

Por existir a possibilidade de o adesivo de fibrina, com fibrinogênio extraído de um “pool” de doadores, transmitir infecções, a “Food and Drug Administration”(FDA), dos Estados Unidos da América, proibiu, em 1978, o uso desse tipo de adesivo em seu território

(SIEDENTOP, HARRIS, HAM e SANCHEZ, 1986). Na Europa, entretanto, não houve tal proibição; e o adesivo de fibrina pôde ser usado livremente e até o presente momento, não se constatou transmissão de qualquer doença infecciosa (FUGMANN, 1993).

No entanto, aquela proibição e o crescente uso do adesivo, pelas mais diversas especialidades, incentivaram a produção do fibrinogênio, por várias técnicas, a partir do plasma do próprio paciente, no qual o adesivo seria utilizado; em consequência, esse fibrinogênio foi chamado autólogo (SIEDENTOP, HARRIS e SANCHEZ, 1985; SIEDENTOP, HARRIS, HAM e SANCHEZ, 1986).

Além disso, também com o objetivo de reduzir a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos, DRESDALE, BOWMAN, JR. e MALM (1985) e DRESDALE, ROSE e JEEVANANDAM (1985) iniciaram estudos para a extração do fibrinogênio de um único doador, o qual produziu uma boa quantidade de fibrinogênio e reduziu o risco de outro paciente adquirir doença infecciosa. Esse adesivo, de cujo fibrinogênio deriva do plasma de um único doador, foi também chamado homólogo.

O adesivo biológico ideal deve possuir uma série de propriedades: a) boa adesividade; unindo com firmeza os tecidos, mesmo em campo úmido; b) alta elasticidade; c) boa tolerância pelos tecidos; pois não provoca ação tóxica local e sistêmica; d) completamente biodegradável (reabsorvível); e) estimular o processo de cicatrização; f) ser hemostático, e funcionar bem em presença de anticoagulante sistêmico e em coagulopatias e g) apresentar dano tecidual, menor ou igual, à sutura convencional (DRAF, 1980).

O uso do adesivo de fibrina apresenta alguns desses quesitos: a) elasticidade e boa aderência a tecidos ricos em colágeno (MOSHER, 1975); b) estímulo à cicatrização; pois a presença de fator XIII no adesivo acelera a proliferação de fibroblastos (BRUHN, CHRISTOPES, POHL e SCHOLL, 1980); c) aparente ação antibacteriana (STANEK,

BOSCH e WEBER, 1978); d) aparente atoxicidade aos tecidos oculares (NASADUKE e PEYMAN, 1986) ainda e) possibilidade de ação hemostática (BORST, HAVERICH, WALTERBUSCH, MAATZ e MESSMER, 1982; LOURENÇO, PACHECO, ALMEIDA e COSSI, 1983).

Recentemente, FUGMANN (1993) viabilizou o preparo e aplicação do adesivo de fibrina, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná; sendo que o fibrinogênio pode ser extraído de forma homóloga de um "pool" de doadores; ou de doador único e também de forma autóloga.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

1- Aplicar adesivo biológico de fibrina heterólogo, em olhos de coelhos submetidos à facectomia e vitrectomia posterior, para correção de descolamentos de retina regmatogênicos experimentais.

2- Observar as alterações clínicas advindas deste procedimento, em períodos pré-estabelecidos (1, 4, 7, 14 e 30 dias).

3- Estudar, descrever e quantificar as alterações morfológicas induzidas, pelo adesivo de fibrina aplicado na retina de coelhos, em períodos pré-estabelecidos (1, 4, 7, 14 e 30 dias).

4- Avaliar o processo de cicatrização do descolamento de retina, em olhos submetidos somente ao descolamento e em olhos submetidos ao descolamento e ao tratamento com o adesivo de fibrina.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

Na revisão de literatura, sobre o adesivo biológico de fibrina, as publicações estão referidas em ordem cronológica.

3.1 USO DO ADESIVO BIOLÓGICO DE FIBRINA EM MEDICINA GERAL

BERGEL (1909) foi o primeiro a relatar o efeito hemostático do pó de fibrina, quando usado em pequenas veias.

GREY (1915) usou fibrina de carneiro como hemostático, em neurocirurgia experimental, em cérebros de gatos, com total reabsorção da fibrina.

FONIO (1921) e KRISTENSON (1932) descreveram métodos para medida de tensão em coágulo de plasma.

YONG e MEDWAR (1940) suturaram nervos ciáticos de coelhos, com plasma de embrião de galinha; notando aparecimento de intensa fibrose e tecido inflamatório.

SEEGERS (1940) purificou a protrombina bovina, que pode ser utilizada para polimerizar fibrinogênio em fibrina, com adição de cálcio e tromboplastina.

COHN (1941) relatou que no plasma existem 7% de proteínas; sendo 6% de fibrinogênio. Usou o sulfato de amônia, para a obtenção de fibrinogênio, e descreveu seu uso terapêutico em síndromes de consumo de fibrinogênio.

TINDRICK, SEEGERS e WARNER (1943) usaram, clinicamente, trombina como agente hemostático e demonstraram que uma solução de trombina com 1000 UI/ml coagula 10 vezes o volume de sangue, em 3 segundos. Ainda, também usaram antibióticos (sulfas) nessa solução.

TARLOV, DENSLOW, SWARZ e PINCLES (1943) realizaram sutura de nervos com coágulo de plasma autólogo e obtiveram bons resultados em animais, desde que não houvesse tensão entre os cotos, com mínima reação cicatricial; ao contrário do que ocorreu na sutura com fios de seda.

CRONKITE, LOZNER e DEEVER (1944) descreveram ótimos resultados com o uso de fibrinogênio e trombina, para fixação de enxertos de pele em pacientes queimados, além de serem os primeiros a usar a associação de fibrinogênio e trombina.

MATRAS, DINGES, LASSMANN e MAMOLI (1972) relataram o uso de adesivo de fibrina autólogo, em cirurgias experimentais, em nervos ciáticos de coelhos, com bons resultados.

SPANGLER, HOLLE e BRAUN (1973) fizeram transplantes de pele em ratos, com adesivo biológico de fibrina, contendo fibrinogênio comercial, testaram a adesividade, com bons resultados.

RATHORE e HARRISON (1976) relataram uso de coágulo de plasma autólogo, com trombina tópica, para remover cálculos da pélvis e infundíbulo renal de pacientes.

PEARL, WUSTRACK, HARBURY, RUBENSTEIN e KAPLAN (1977) usaram adesivo de fibrina como selante em anastomoses microvasculares de ratos. Observaram que o adesivo reduziu significativamente a hemorragia e o tempo cirúrgico; permitindo melhor vitalidade do retalho microvascular.

STAINDL (1979) relatou o uso do sistema adesivo de fibrinogênio, trombina e fator XIII em feridas múltiplas traumáticas de face de 2 pacientes e observou boa adesividade, compatibilidade tecidual e completa reabsorção.

DRAF (1980) apresentou informações detalhadas sobre a aplicação do adesivo biológico de fibrina, com fibrinogênio comercial. Relatou ter deixado de usar o cianoacrilato, em virtude do problema causado pela alta temperatura na polimerização (52 graus), por ser inelástico e produzir reação de corpo estranho; por necessitar de campo seco para sua aplicação; sendo ainda pobremente absorvido. Relatou que a cola de fibrina tem: boa elasticidade; é reabsorvível; é hemostática; não necessita de campo seco para aplicação; apresenta boa adesão e boa sustentação da borda de feridas e pouco dano tecidual.

OKA, HARRISON e BURHENNE (1982) utilizaram o adesivo de fibrina, com fibrinogênio comercial, em anastomoses retais de cães. Ainda, observaram redução das adesões omentais e diminuição do vazamento de bário, após realização de enemas, no 7º dia pós-operatório.

BORST, HAVERICH, WALTERBUSCH, MAATZ e MESSMER (1982) usaram o adesivo de fibrina comercial, em circulação extracorpórea e obtiveram 95% de sucesso na taxa de hemostasia e indicaram que o adesivo reduziu as perdas sanguíneas salvaguardando a vida dos pacientes.

GESTRING e LERNER (1983), em estudo “in vitro”, compararam a força de adesão entre o adesivo de fibrina, de cujo fibrinogênio foi extraído, pelo método de crioprecipitação, e a força de adesão do adesivo comercial. Assim, verificaram que a força de adesão do adesivo autólogo está em torno de 100 mg/cm² e a do adesivo comercial está em torno de 200 mg/cm².

SIEDENTOP, HARRIS e LOEWY (1983) relataram o uso de adesivo de fibrina comercial, em cirurgia experimental de ouvido médio de chinchilas, com vantagens de adesividade, hemostasia e indução da cicatrização.

LOURENÇO, PACHECO, ALMEIDA e COSSI (1983) descreveram o uso do adesivo de fibrina comercial, em 6 septoplastias; informando que esse adesivo favoreceu a união, em toda a extensão, e não só em determinados pontos; levando à coaptação completa da superfície. Referiram que o adesivo: é elástico; pode ser usado em áreas de movimentação; promove hemostasia; evita hematomas e suas complicações; evita o uso de tamponamento nasal; repara possíveis esgarçamentos de mucosa; dispensa suturas; reduz o tempo cirúrgico e é extremamente mais confortável para o paciente.

SCHEELE, GENTSCH e MATTESON (1984) usaram o adesivo de fibrina comercial em pacientes com lesões traumáticas do baço e concluíram que, mesmo em coagulopatias severas, o uso do adesivo de fibrina, em lugar da tradicional esplenectomia, é seguro para a reparação da maioria das lesões esplênicas.

MEYERS e HERRON (1984) usaram, experimentalmente, em fraturas osteocondrais de cães, o adesivo de fibrina comercial e compararam com grupo, em que foram usados fios de Kirschner e observaram estimulação do reparo ósseo e maior rapidez desse reparo com a cola do que com o fio de aço.

ROUSOU, ENGELMAN e BREYER (1984), com autorização especial do F.D.A., usaram, nos Estados Unidos da América, com bons resultados, nas linhas de sutura de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, o adesivo de fibrina homólogo; confeccionado a partir de crioprecipitado de sangue, misturado com trombina e cloreto de cálcio, sem uso de antifibrinolítico. Com efeito, o custo dessa forma de hemostático é bem menor que em outras existentes no mercado.

DRESDALE, ROSE e JEEVANANDAM (1985) relataram ser o adesivo de fibrina o maior avanço em cirurgia. Utilizaram uma técnica chamada de crioprecipitação do fibrinogênio proveniente de plasma fresco congelado. Usaram sangue de doador único, e não de um “pool” de doadores, como no adesivo comercial.

DRESDALE, BOWMAN, JR. e MALM (1985) desenvolveram o uso do adesivo de fibrina proveniente de plasma homólogo fresco congelado. Usaram-no, em 19 pacientes, com próteses tubulares de dacron e enxertos cardíacos, mas também para fechamento de perfurações de agulhas, em vasos de 22 pacientes. Relataram ser esse adesivo hemostático e selante, com a vantagem de ser economicamente barato.

KRAM, SHOEMAKER, HINO, CHIANG, HARLEY e FLEMING (1985) usaram o adesivo de fibrina comercial, para reparo cirúrgico da traquéia de cães e observaram que esse adesivo: propiciou anastomose estável, boa compatibilidade local e sistêmica; promoveu cicatrização e reduziu, significativamente, o número de suturas necessárias para o fechamento completo da traquéia.

KRAN, GARCES, KLEIN e SHOEMAKER (1985) relataram o uso do adesivo de fibrina comercial em anastomoses do ducto biliar comum de cães. Histologicamente, a anastomose ocorreu em todos os casos, sem sinais inflamatórios. Referiram que a cola de fibrina é útil na anastomose biliar, evita fistulas e previne hemorragias; também apresenta boa compatibilidade local e sistêmica; melhora a cicatrização do ducto; reduz o número de suturas e evita isquemia anastomótica e estenose.

MATTOS, LAGE e FADUL (1986) relataram o uso do adesivo de fibrina comercial, em 118 casos de cirurgia pediátrica. Concluíram que o adesivo foi sempre um complemento importante para as cirurgias; detendo hemorragias; acelerando a cicatrização; impedindo a penetração de germes e evitando fistulas.

SIEDENTOP, HARRIS, HAM e SANCHEZ (1986) refinaram a técnica de fabricação do adesivo autólogo de fibrina pelo método de precipitação do fibrinogênio, pelo sulfato de amônia. Concluíram que esse método produz fibrinogênio em concentrações próximas àsquelas encontradas no adesivo de fibrina comercial e promove boa adesividade.

McCARTHY, TRASTEK, SCHAFF, WEILAND, BERNATZ, PAYNE e PAUROLERO (1987) fizeram anastomose esofagogástrica experimental em cães, com o adesivo de fibrina comercial e demonstraram ser a cola eficaz, na diminuição das fistulas gastroesofágicas, evitando morte por fistula anastomótica.

FELDMAN, SATALOFF, EPSTEIN e BALLAS (1987) realizaram cirurgia experimental em nervos ciáticos de coelhos; compararam sutura convencional com adesivo de fibrina autólogo e concluíram que o adesivo é de fácil e rápido preparo e tão bom, ou melhor, que a sutura convencional, no que tange a resultados histológicos, regeneração axonal e alinhamento dos fascículos.

HARRIS, SIEDENTOP, HAM e SANCHEZ (1987) descreveram estudos experimentais testando o inibidor da fibrinólise, o ácido aminocapróico e a sua duração “in vitro” no coágulo, no sub-cutâneo e no ouvido médio além de observarem ausência de efeitos tóxicos e alterações sistêmicas, como tonturas e embolias, quando usada uma concentração 1500 vezes maior em mg/ml do que aqueles necessários para uso cirúrgico.

SPOTNITZ, DALTON, BAKER e NOLAN (1987) utilizaram o adesivo de fibrina, spray comercial, em cirurgias cardíacas. Verificaram redução importante da hemorragia per-operatória do mediastino anterior.

BENTO e MINITI (1989) relataram o uso do adesivo de fibrina comercial em anastomose do nervo facial intratemporal, em 30 gatos, e o compararam com sutura e adesão natural. Os resultados foram avaliados clínica, eletrofisiológica e histologicamente e mostraram que a sutura e o adesivo são similares; entretanto, melhores que a adesão natural. Assim, eletrofisiologicamente, o adesivo foi o melhor método; e os autores recomendaram a técnica do adesivo de fibrina para neuroanastomoses.

ALMEIDA, NINA e MELLO (1991) relataram técnica de preparo da cola de fibrina, por centrifugação normal, para a obtenção de plasma, adicionado à trombina para a adesão e fizeram testes de tração com fragmentos de dura-mater.

FUGMANN (1993) viabilizou o preparo e a aplicação do adesivo biológico de fibrina, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Duas técnicas foram utilizadas para a obtenção do fibrinogênio: a crioprecipitação do fibrinogênio e a precipitação do fibrinogênio pelo sulfato de amônia. Ambas foram semelhantes na qualidade do fibrinogênio obtido.

3.2 USO DO ADESIVO BIOLÓGICO DE FIBRINA EM OFTALMOLOGIA

BROWN e NANTZ (1944) descreveram a grande potência adesiva da fibrina no fechamento de feridas corneanas de coelhos.

KATZIN (1945) usou fibrina aquosa, para fixação do botão corneano, em ceratoplastias penetrantes em coelhos e observou boa adesividade.

BROWN e NANTZ (1946) relataram a potência adesiva da fibrina no humor aquoso, de coelhos, cães, e em segmento de tecido corneano de humanos “in vitro”.

PARRY e LASZLO (1946) utilizaram a trombina bovina, em incisões cirúrgicas, para extração da catarata. Observaram redução importante do sangramento e menor incidência de deiscência da ferida.

TOWN (1949) usou o adesivo de fibrina homólogo na incisão da cirurgia de catarata. Verificou que a adesão é segura e rápida e que o adesivo induz à cicatrização. Observou também que houve redução do vazamento líquido pela ferida; diminuiu os riscos de hemorragia; crescimento epitelial intra-ocular; hérnia de íris e descolamento de retina. Utilizou o adesivo de fibrina de rotina, em cirurgias de catarata e glaucoma.

BROWN e NANTZ (1949) injetaram o adesivo de fibrina no espaço sub-retiniano, sem drenagem do líquido, em olhos de humanos com descolamento de retina. Verificaram adesão retiniana na maioria dos pacientes. Referiram que o adesivo deve ser aplicado em associação com a diatermia transescleral, devido a ação das enzimas proteolíticas, existentes no líquido sub-retiniano, que degradam o adesivo.

TASSMAN (1949) utilizou o adesivo de fibrina autólogo, em 8 pacientes submetidos a ceratoplastia penetrante. Verificou adesão imediata, em todos os pacientes, sendo que em 4 deles o botão corneano doador ficou em posição, mesmo sem o uso de sutura.

ROSENTHAL, HARBURY e EGBERT (1975) melhoraram a técnica do preparo da cola de fibrina; usando uma mistura de trombina/fibrinogênio/plaquetas na realização de ceratoplastias lamelares, sem sutura, em coelhos.

HOLTMANN (1980) relatou uso do adesivo de fibrina em 2 pacientes que desenvolveram atalamia pós-operatória; devida a fistulas externas na bolha filtrante, em cirurgia fistulizante, para tratamento do glaucoma. Após falha do tratamento conservador e cirúrgico, o adesivo obteve sucesso no tamponamento da fistula.

BUSCHMANN, WALLER, GEHRIG e VOGT (1980) utilizaram “in vitro” o adesivo de fibrina, em lesões na cápsula anterior do cristalino de coelhos e ratos. Verificaram que o adesivo aderiu firmemente na cápsula e atrasou a opacificação dos cristalinos em comparação com os cristalinos controle.

HÄRTING e MELLIN (1981) investigaram o fechamento de feridas conjuntivais, com adesivo de fibrina comparado à sutura convencional, e, similarmente, compararam a fixação de enxerto de dura-mater sobre a esclera também com adesivo em comparação com sutura.

Observaram que não houve reação tóxica causada pelo adesivo; porém, não deve existir tensão nas bordas da ferida, para que haja uma boa adesão.

DE BRUSTOS, GLASER e JOHNSON (1985) utilizaram trombina no líquido de infusão (BSS), em quantidade de 100 UI/ml, para controle de hemorragia intra-ocular, em coelhos submetidos à vitrectomia posterior. Verificaram que não houve efeitos tóxicos no cristalino e no endotélio corneano. O eletroretinograma B se mostrou normal.

HÄRTING, KOORNEEF, PEETERS e GILLISSEN (1985) utilizaram, com sucesso, o adesivo de fibrina, para provocar adesão de enxerto de pele, em uma órbita exenterada.

THOMPSON, GLASER, MICHELS e DE BUSTROS (1986) usaram a trombina no líquido de infusão (BSS), em quantidade de 100 UI/ml, para controle de hemorragia intra-ocular, em pacientes portadores de retinopatia diabética, submetidos à vitrectomia posterior. Verificaram que o tempo de sangramento foi muito reduzido; entretanto, 20% dos olhos que receberam a trombina apresentaram inflamação, inclusive com hipópio em câmara anterior.

NASADUKE e PEYMAN (1986) realizaram vitrectomia, rotura retiniana posterior e descolamento de retina, em olhos de coelhos. Aplicaram o adesivo de fibrina autólogo, no espaço sub-retiniano e na rotura retiniana. Verificaram que o adesivo não causou toxicidade e/ou inflamação na retina. Os achados histopatológicos foram similares, nos olhos do experimento e nos olhos controle.

HENRICK, GASTER e SILVERSTONE (1987) relataram estudos iniciais com o adesivo de fibrina comercial, para o fechamento de incisões de facectomia, em olhos de cadáveres. Realizaram 2 tipos de incisões e verificaram que o adesivo, quando aplicado sobre a incisão, evitou vazamento de líquido intra-ocular a altas pressões, no grupo em que as incisões eram do tipo tunelizadas auto-selantes e com tamanhos de 7 e 11 mm.

BLACHARSKI e CHARLES (1987) estudaram o controle do sangramento intra-ocular, durante a vitrectomia posterior, para tratamento de pacientes com retinopatia da prematuridade estágio V. Verificaram que houve significativa diminuição do sangramento nos olhos em que a trombina, em quantidade de 100 UI/ml, foi misturada ao líquido de infusão (BSS).

BUSCHMANN (1987) obteve sucesso aplicando adesivo de fibrina, para selar perfurações da cápsula anterior do cristalino de pacientes.

GILLS (1988) orientou o uso do adesivo de fibrina autólogo, que pode ser utilizado em combinação com fatores de crescimento, como a insulina, em incisões de facectomia.

ZAUBERMAN e HEMO (1988) utilizaram a cola de fibrina (crioprecipitado e trombina), para a prevenção de hemorragia e para induzir fechamento conjuntival permanente, em 10 casos de cirurgia de descolamento de retina, 40 casos de facectomia extracapsular e 10 casos de cirurgia de estrabismo. Observaram que esse método foi melhor e proveu maior

conforto no período pós-operatório do que a sutura convencional; bem como, não induziu efeitos tóxicos e inflamatórios.

MANNIS, SWEET, LANDERS, III e LEWIS (1988) estudaram “in vitro” o efeito da trombina, em concentrações de 100 e 1000 UI/ml, sobre o endotélio corneano de ovelhas. Verificaram que a trombina parece não ser tóxica para o endotélio da córnea desses animais, mesmo por longo período de exposição.

LAGOUTTE e GAUTHIER (1988) trataram perfurações corneanas por olho seco, em 3 pacientes (4 olhos), com adesivo de fibrina comercial. Verificaram que o adesivo, além de selar a perfuração, ainda induziu à cicatrização, devido à multiplicação fibroblástica induzida pela fibrina e fibronectina.

ROSTRON, BRITAIN, MORTON e REES (1988) obtiveram sucesso usando o adesivo de fibrina comercial, em cirurgias de epiceratofacia experimental em coelhos. O uso do adesivo eliminou a necessidade de suturas no lentículo corneano e reduziu o tempo cirúrgico. Observaram ainda que 70% dos lentículos permaneceram em posição nos olhos com adesivo, em comparação com 50% nos olhos controle.

GLASER (1988) utilizou trombina no líquido de infusão em retinectomias e retinotomias, durante a cirurgia de vitrectomia posterior, em 34 pacientes. O uso da trombina

reduziu o tempo de sangramento de 118 para 7 segundos, após a retinectomia. Referiu vantagens da trombina sobre a diatermia, visto que aquela produz menos lesão tecidual.

COLEMAN, LUCAS, FLEISCHMAN, DENNIS Jr., CHANG, IWAMOTO e NALBANDIAN (1988) utilizaram o adesivo de fibrina comercial no espaço sub-retiniano, após descolamento provocado de retina, em olhos de coelhos. Usaram adesivo de fibrina autólogo no espaço sub-retiniano e na cavidade vítrea de olhos de coelhos e porcos. Utilizaram, também, o bioadesivo de fibrina autólogo como adjunto em cirurgias vítreo-retinianas, sobre buracos maculares e roturas gigantes de olhos de humanos. Verificaram que o adesivo propicia boa adesão cório-retiniana, com ação curta (4 a 6 dias) e pode ser um aditivo em procedimentos cirúrgicos de maior complexidade.

AICHMAIR, AICHMAIR e LINTNER (1988) realizaram um estudo experimental em olhos de coelhos para verificar se o adesivo de fibrina poderia ser usado em cirurgias dos músculos extrínsecos oculares (ressecção e retrocesso). Verificaram uma sólida junção entre músculo e esclera, sem formação de cicatriz elevada, atrofia muscular ou perda de fibras musculares.

STEINKOGLER e MOSER (1989) utilizaram a cola de fibrina como selante, em cirurgia de canalículo-cistostomia, combinada à intubação, com tubo de silicone, em 7 pacientes portadores de estenose do canalículo lacrimal comum, devido à inflamação crônica. Obtiveram sucesso em todos os 7 casos.

MAXWELL, ORLICK e DIAMOND (1989) modificaram a técnica de administração da trombina intra-ocular. Em lugar de a trombina ser misturada ao líquido de infusão(BSS) ela foi injetada numa cânula tipo Y, em quantidade previamente estudada. Obtiveram melhor controle das pressões intra-oculares e da quantidade de trombina injetada nos olhos.

VERDOORN e HENDRIKSE (1989) utilizaram trombina humana, em concentração de 80 UI/ml diluída em BSS “plus”, em 8 olhos de pacientes diabéticos submetidos à vitrectomia posterior. Observaram que houve redução do sangramento intra-ocular de 50 para 5 segundos, em média, e que não houve inflamação pós-operatória em nenhum dos olhos.

BRITAIN, ROSTRON, MORTON e REES (1989) testaram o adesivo de fibrina, com fibrinogênio obtido de doador único, “in vitro” e “in vivo”, para verificar o poder adesivo em botões corneanos. Verificaram que os resultados foram similares aos obtidos com o adesivo comercial e que o adesivo proveniente de doador único demonstrou sucesso em cirurgias de epiceratofacia em coelhos.

KIM e KIM (1989) utilizaram o adesivo de fibrina comercial, em coelhos, com o objetivo de comparar a cicatrização da ferida corneana entre ceratoplastias lamelares com e sem sutura. Verificaram que 71% dos enxertos corneanos permaneceram em posição e que 6 olhos mostraram opacidades brancas focais na interface córnea receptora-doadora. O exame histopatológico demonstrou presença de material eosinofílico entre a córnea e o enxerto;

porém com mínima reação inflamatória. Após 14 dias de cirurgia, o adesivo não pôde mais ser visível e, após 3 semanas, o enxerto estava bem cicatrizado.

LAGOUTTE, GAUTHIER e COMTE (1989) utilizaram o adesivo de fibrina comercial, em olhos de 8 pacientes portadores de úlcera de córnea perfurada ou pré-perfurada. Esses autores também verificaram que esse adesivo foi degradado fisiologicamente e propiciou bom suporte para a cicatrização corneana.

EMMERICH, BUSSE, SLEZAK e STEINKOGLER (1989) relataram o uso do adesivo de fibrina comercial, em cirurgias experimentais de descolamento de retina em coelhos. Discutiram os métodos de aplicação e o tempo de absorção pós-operatória. Enfatizaram que esse adesivo cria boa adesão cório-retiniana.

JAFFE, OLIVER, VON FRICKEN, SILBERSTEIN e WYATT (1989) estudaram, “in vitro”, o adesivo de fibrina autólogo em comparação com o cianoacrilato, o matrigel e um adesivo de proteína chamado “cell-tak”. Verificaram que o adesivo de fibrina permitiu cicatrização das bordas da retina de embrião de ratos e pouco alterou a histologia retiniana; sendo o mais viscoso dos adesivos testados. Concluíram que ainda não existe um bioadesivo ideal. Observaram que mais estudos devem ser realizados com esse intuito. Ademais, esse estudo foi útil como “screening” de novos adesivos no que tange à retinotoxicidade.

GILBERT, GRIERSON e McLEOD (1989) estudaram, “in vitro”, os efeitos da aplicação do cianoacrilato ou do adesivo de fibrina comercial, em descolamentos de retina regmatogênicos, em olhos de bovinos. Verificaram toxicidade temporária do cianoacrilato e estímulo de proliferação pelo adesivo de fibrina.

BARTLEY e McCAFFREY (1990) utilizaram o adesivo de fibrina autólogo, em um paciente de 28 anos de idade portador de fistula, entre a cavidade nasal e a parede medial da órbita, por seqüela de trauma orbitário. Verificaram boa adesividade do enxerto de fâscia-lata sobre a fistula, com resolução do problema. Relataram que o adesivo de fibrina, na forma autóloga, foi liberado pelo FDA, para uso em humanos, nos Estados Unidos da América, e que a produção do fibrinogênio é rápida, barata e passível de ser feita em qualquer banco de sangue.

KAJIWARA (1990) utilizou o adesivo de fibrina comercial numa paciente de 67 anos de idade submetida à cirurgia fistulizante para tratamento de glaucoma, em associação com injeção sub-conjuntival de 5-fluorouracil. Após falha do cianoacrilato em selar o ferimento conjuntival e evitar o vazamento de humor aquoso (Sinal de Seidl), o autor aplicou o adesivo de fibrina. Verificou fechamento completo da ferida com ausência de vazamento. Observou também que o adesivo não provocou reação adversa no tecido conjuntival.

MANDEL (1990) estudou o adesivo de fibrina autólogo, quando aplicado em 16 pacientes submetidos à blefaroplastia, com seguimento de 1 ano. Verificou que não houve

aparecimento de cistos e granulomas, comuns em suturas convencionais, e que a cola de fibrina não somente agiu como selante da ferida mas também como agente hemostático.

HENRICK, KALPAKIAN, GASTER e VANLEY (1991) realizaram incisões esclerais tunelizadas para cirurgia da catarata, em olhos de 10 coelhos. Um dos olhos de cada animal foi suturado com fio de nylon 10.0 associado a adesivo de fibrina comercial, e o outro foi fechado somente com sutura convencional de nylon 10.0. Não houve diferença na integridade das feridas; porém, foi verificado maior processo inflamatório nas feridas fechadas com o fio de nylon 10.0, associado ao adesivo.

WATTS e COLLIN (1992) relataram o uso do adesivo biológico de fibrina, para colar enxertos de mucosa, no fundo de saco conjuntival, de pacientes portadores de alterações cicatriciais no fórnix conjuntival. Verificaram que essa técnica minimizou o trauma tecidual e auxiliou na hemostasia e cicatrização.

GRAHAM, MURRAY e GOLDBERG (1992) utilizaram adesivo de fibrina autólogo, na cirurgia para tratamento do glaucoma, para correção de vazamento de humor aquoso, pela bolha filtrante (Sinal de Seidl). Quatro pacientes foram submetidos à trabeculectomia base-fórnix associado à facectomia e implante de lente intra-ocular, e 1 paciente foi submetido somente à trabeculectomia base-fórnix. Em todos os olhos foram realizadas injeções seriadas de 5-fluorouracil no espaço subconjuntival. Verificaram boa adesividade e total selamento da fistula. Relataram que o adesivo de fibrina autólogo pode ser aplicado em superfície úmida e é bem tolerado pelos pacientes.

FIGUEIREDO (1995) relatou o uso do adesivo de fibrina comercial, em extração de catarata extracapsular programada com incisão sem sutura, em pacientes. Referiu que a cola orgânica de fibrina, além de selar completamente a incisão cirúrgica, funcionou também como agente hemostático.

BONATI, TOLOSA, MATHEUS, LEITÃO, SUZUKI E KARA JOSÉ (1995) usaram a cola de fibrina para tamponar 10 córneas de cães, após trepanação perfurante e retirada do botão central de 3 mm de diâmetro. A evolução mostrou assimilação, pela córnea, da cola aplicada; transformando a cola em cicatriz, a qual vedou eficientemente as córneas; ficando todas as câmaras anteriores profundas, além de não apresentarem inflamação residual. Concluíram que o adesivo de fibrina oferece grande potencial de aplicação em vários tipos de perfurações e vazamentos de líquido intra-ocular tanto na córnea como na esclera.

4 MATERIAL E MÉTODO

4 MATERIAL E MÉTODO

Este estudo experimental, longitudinal, controlado, randomizado e cego foi executado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Aplicaram-se as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR-6023) de 1989 e as Normas para Apresentação de Trabalhos da Universidade Federal do Paraná (1992) para referências bibliográficas e abreviaturas de títulos e periódicos.

Para a descrição anatômica dos animais, utilizou-se daqueles descritos por PRINCE (1964).

4.1 AMOSTRA / ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Para realização deste estudo, foram utilizados coelhos da raça Nova Zelândia, do sexo masculino, com peso variando entre 1,5 e 2 Kg, sem sinais de doença, provenientes de um aviário de Curitiba.

De cada animal, ambos os olhos foram submetidos à cirurgia, sem excisão das membranas nictitantes. O procedimento cirúrgico foi realizado sob anestesia geral e tomaram-se plenas precauções no cuidado pós-operatório, incluindo analgesia.

A amostra foi dividida em 2 grupos:

Grupo A: grupo controle com 20 olhos

Grupo B: grupo experimental com 20 olhos

Cada grupo foi dividido em 5 subgrupos; cada qual com 4 olhos, de acordo com o período de observação e sacrifício dos animais.

4.2 PRÉ-OPERATÓRIO

Os animais foram alojados em gaiolas com, no máximo, 4 animais em cada, no biotério do setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná e ali alimentados, com ração rotina desse biotério, complementação dietética (cenouras e verduras) e água “ad libitum”.

O período de observação, no pré-operatório, foi de 1 semana.

Os olhos operados foram distribuídos, aleatoriamente, para os grupos A e B, no momento da cirurgia.

Colírios de fenilefrina 10%, tropicamida 1% e atropina 1% foram utilizados, para obtenção de midríase pupilar, através da instilação conjuntival de 1 gota de cada, por 2 vezes, com intervalo de tempo de 10 minutos antes da cirurgia.

4.3 ANESTESIA

Os animais foram submetidos à anestesia geral, com injeção intramuscular de mistura de cloridrato de ketamina, em doses de 25 mg/Kg de peso e cloridrato de 2-(2,6-xilidino)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina, em doses de 5 mg/Kg de peso. A anestesia tópica foi realizada com instilação de 1 gota de colírio combinado de cloridrato de tetracaína, cloridrato de fenilefrina e ácido bórico.

4.4 ADESIVO BIOLÓGICO

O adesivo tecidual de fibrina é composto basicamente por 2 elementos: o fibrinogênio e a trombina. O fibrinogênio foi extraído do plasma humano de um único doador submetido a teste para antígenos da hepatite B e para antívirus da imunodeficiência humana (anti-HIV). Se algum desses testes fossem positivos o doador seria excluído do programa.

Para a extração do fibrinogênio do plasma humano, usou-se a técnica de crioprecipitação do fibrinogênio, da seguinte maneira: quatrocentos e cinquenta ml de sangue venoso humano, de doador único, foram coletados em uma bolsa contendo 50 ml de citrato de sódio a 3,8% e submetidos à centrifugação, a 2000 rotações por minuto (rpm), por 10 minutos. O plasma sobrenadante foi cuidadosamente transferido para uma outra bolsa, com volume total de 230 ml. Desse total foram retirados 30 ml de plaquetas; ficando o plasma fresco com volume de 200 ml, o qual corresponde a 1 unidade de plasma. Esta unidade foi fracionada em 4 tubos de polipropileno de 50 ml. Colocou-se os tubos em "freezer" elétrico com regulagem ajustável de temperatura, a -60°C , por um período mínimo de 12 horas e, a seguir, por um período aproximado de 7 a 10 horas, em geladeira, com temperatura constante de $+4^{\circ}\text{C}$. Os tubos contendo o plasma descongelado foram centrifugados a 3000 rpm, por um período de 15 minutos, à temperatura de $+4^{\circ}\text{C}$. O sobrenadante foi cuidadosamente decantado; deixando apenas o precipitado amarelado de fibrinogênio no fundo do tubo. Os "pellets" de fibrinogênio concentrado, após a precipitação e centrifugação, foram resuspenso no pequeno volume de plasma sobrenadante, remanescente da decantação (FUGMANN, 1993).

A concentração final de fibrinogênio foi então determinada, através de espectrofotometria, pelo método de ELLIS e STRANSKY (1961), com espectrofotômetro Coleman Junior II (Coleman Instruments, USA), no volume de sobrenadante residual, no qual o fibrinogênio concentrado foi resuspenso. Este concentrado, em quantidade de 10 ml, foi armazenado em seringas descartáveis de 1 ml e colocado em “freezer” a -60°C , até 1 hora antes do uso na cirurgia.

A trombina a ser utilizada foi aquela extraída do plasma de sangue bovino. Ela é encontrada sob a forma de liofilizado estéril, pronto para uso humano. Há várias marcas disponíveis no mercado. Neste trabalho foi utilizada trombina Trombostat, em concentração de 5000 UI, do laboratório Parke Davis da Irlanda.

Para diluição da trombina, no momento do uso, foi utilizado o ácido aminocapróico, inibidor da fibrinólise, em quantidade de 1 ml. Este inibidor é encontrado no mercado com o nome de Ipsolon; produzido pelo Laboratório Nikkho do Brasil. O cloreto de cálcio, em concentração de 40 mM/l, em quantidade de 1 ml, foi utilizado como fonte de cálcio. Três ml de água destilada também foram adicionados à solução. A trombina ficou então em diluição de 1000 UI/ml.

Para a obtenção do adesivo, foi feita a mistura do fibrinogênio e da trombina, em partes iguais, no momento da cirurgia.

4.5 TÉCNICA OPERATÓRIA

O material usado nas cirurgias incluiu os itens abaixo:

- microscópio cirúrgico D.F. (D.F. Vasconcelos, Brasil), especial para cirurgia oftalmológica;

- aparelho de vitreófago, modelo TXR (Site Microsurgical Systems Inc., USA), com módulos de irrigação, aspiração, vitrectomia e fibra óptica para endoiluminação;
 - cânula de infusão de 4mm e ponta-guilhotina descartável (Site Microsurgical Systems Inc., USA);
 - lente de contato de Peyman-Green (Ocular Instruments, USA), para observação de fundo de olho;
 - bomba de ar, com controle de fluxo (Rebelo & Rebelo Ltda., Brasil);
 - blefarostatos, tesouras, porta-agulhas e pinças para microcirurgia (SKM Materiais Cirúrgicos Ltda., Brasil);
 - fios para sutura Vicryl 6.0 (Ethicon, Johnson & Johnson Produtos Profissionais Ltda., Brasil);
 - seringas descartáveis, de 1, 3 e 5 ml; agulhas descartáveis 30x7 mm e 13x4,5 mm e cânulas de pontas rombas, retas e curvas 30x7 mm (Becton & Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda., Brasil)
- e
- solução de ringer lactato.

Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, para operação do olho esquerdo, e colocados na posição oposta, para a operação do olho direito. A cabeça foi fixada na mesa cirúrgica com fita adesiva e as pálpebras separadas com blefarostato.

Não foi realizada tricotomia e a antisepsia feita com a instilação de 1 gota de colírio de povidine tópico a 5% seguida de irrigação com, aproximadamente, 15 ml de solução de ringer lactato. Todas as operações foram realizadas pelo mesmo cirurgião.

4.5.1 Procedimento nos olhos do grupo A (Controle)

Na cirurgia, foi realizada peritomia, 360° no limbo córneo-escleral. Uma sutura, em U de vicryl 6.0, foi passada a 2 mm, posterior ao limbo, para esclerotomia temporal inferior realizada com esclerótomo de 20 G. Uma cânula de infusão, de 4 mm, ligada ao aparelho vitreóforo, foi fixada naquela posição.

Suturas prévias, em X, foram efetuadas; envolvendo 2/3 da espessura da esclera, com alça anterior a 1 mm do limbo e a posterior, a 2 mm do limbo. A seguir, duas esclerotomias, entre as alças paralelas, afastadas aproximadamente 160°; em região nasal e temporal superior, foram realizadas com o esclerótomo, que também foi utilizado para perfuração equatorial da cápsula, córtex e núcleo do cristalino.

A ponta-guilhotina foi introduzida por uma das esclerotomias enquanto na outra a sonda de fibra óptica.

A infusão permaneceu aberta; para manter o volume ocular e prevenir a coagulação das proteínas do cristalino, que poderiam obstruir o sistema de aspiração.

A ponta-guilhotina foi então inserida no núcleo do cristalino, com movimentos de cortes pulsáteis associados à aspiração automática de 150 a 200 mmHg. O instrumento permaneceu dentro do núcleo do cristalino, até remoção completa. Neste ponto do procedimento cirúrgico, o aparelho de corte foi desligado e a aspiração reduzida à metade do nível anterior, para a remoção do córtex; restando as cápsulas intactas. A cápsula posterior foi então removida, através da ponta-guilhotina ainda ligada ao vitreóforo, com 200 a 300 cortes por minuto e aspiração de 50 a 100 mmHg. (Figura 1)

A vitrectomia foi iniciada, com o vitreóforo posicionado no centro da cavidade vítrea, sob endoiluminação, e usada a lente de contato, ao se cortar e aspirar o vítreo junto à retina. A ponta da fibra e a abertura da ponta-guilhotina foram concomitantemente observadas pelo cirurgião, para evitar corte e aspiração indesejáveis, de qualquer outra estrutura. A vitrectomia

foi praticamente total; envolvendo as fibras vítreas adjacentes à “ora ciliares retinae” e a área junto às fibras mielinizadas, onde o vítreo é muito aderente à membrana limitante interna da retina e, nesta fase, removida a cápsula anterior do cristalino.

Após a completa vitrectomia, realizou-se 1 retinotomia, com aproximadamente 1 mm de diâmetro, de forma arredondada, com a ponta-guilhotina, em leves movimentos rotatórios, sem lesão da coróide, em ambiente aquoso, na região inferior, distante 2 diâmetros papilares do centro do raio medular. (Figura 2)

A seguir, ainda em ambiente aquoso, introduziu-se uma cânula de ponta romba ligada a uma seringa, com 3 ml de solução de ringer lactato, por uma das esclerotomias, e foi direcionada à retinotomia, com injeção dessa solução, no espaço sub-retiniano; provocando descolamento de retina. (Figura 3 e 4)

Troca fluido-gasosa levou à reaplicação da retina e a um olho cheio de ar. E, para tanto, se usou de injeção de ar, proveniente da bomba de ar com controle de fluxo, através da cânula de 4 mm, previamente fixada em região temporal inferior, e drenagem interna do líquido sub-retiniano, através da retinotomia iatrogênica.

As suturas esclerais foram atadas na seqüência da retirada de cada instrumento, e o último instrumento a ser retirado foi a cânula de infusão de ar; para se manter uma boa pressão intra-ocular. Todos os olhos apresentaram uma quantidade mínima de vítreo residual, nas esclerotomias, o qual foi removido pela incisão. A pressão intra-ocular normal foi restaurada, se necessário, com injeção de ar dentro do globo ocular, com agulha de 13x4,5 mm. A conjuntiva foi suturada, com 2 pontos simples interrompidos de vicryl 6.0, e uma injeção de 20 mg de gentamicina com 2 mg de dexametasona, foi feita no espaço subconjuntival, e pomada de dexametasona-neomicina-polimixina B foi aplicada, no fundo de saco conjuntival. ao final da cirurgia.

No período transoperatório, realizavam-se registros fotográficos; utilizando-se retinógrafo de mão (Kowa Co. Ltda., Japão) com filme Kodacolor VRG gold asa 100.

4.5.2 Procedimento nos olhos do grupo B (Experimental)

O método, para o grupo B, foi o mesmo empregado para o grupo A, porém o adesivo de fibrina, em quantidade de 0,2 ml, foi aplicado, no espaço sub-retiniano e sobre a retinotomia iatrogênica, por via transvítrea (Figura 5), com auxílio de uma cânula, calibre 30x7 mm, ligada a uma seringa dupla via: em uma das vias, o fibrinogênio; em outra, a mesma quantidade de trombina. Essas substâncias foram injetadas simultaneamente: a mistura delas ocorreu na parte distal da conexão, entre as seringas e a cânula. (Figura 6)

A injeção do adesivo foi realizada, após a troca fluido-gasosa e reaplicação total da retina, em ambiente gasoso. Após a aplicação do adesivo, por via “pars plana”, a cirurgia foi finalizada com a mesma seqüência de procedimentos descrita, para os olhos do grupo A.

4.6 PÓS-OPERATÓRIO

A identificação dos animais se deu através de pintura de números, com ácido pícrico, na face interna das orelhas. Logo após o procedimento cirúrgico, os animais foram levados ao biotério e submetidos a um jejum de 3 horas, com posterior liberação da dieta normal.

Os animais foram examinados periodicamente, sob midríase medicamentosa e anestesia geral, nos 1º, 4º, 7º, 14º e 30º dias, após a cirurgia. O exame clínico incluiu biomicroscopia, com lâmpada de fenda DF (D.F. Vasconcelos, Brasil), e oftalmoscopia binocular indireta, com aparelho Keeler (Keeler Instruments Inc., Inglaterra) e lente condensadora esférica de 28

dioptrias (Nikon Inc., Japão). Não se retirou os pontos e não se aplicou nenhuma medicação tópica, durante todo o período de seguimento.

Os seguintes parâmetros foram avaliados e classificados: edema, hiperemia, opacificação corneana, reação inflamatória da câmara anterior, turvação vítrea e situação da retina:

- 1- edema de conjuntiva: ausente, leve, moderado e severo;
- 2- hiperemia de conjuntiva: ausente, leve, moderada e severa;
- 3- opacificação corneana: ausente, leve, moderada e severa;
- 4- reação inflamatória de câmara anterior: ausente, leve (fibrina), moderada (hipópio até 1/3) e severa (hipópio mais que 1/3);
- 5- turvação vítrea: ausente, leve (boa visão do raio medular e retina), moderada (boa visão do raio medular e difícil avaliação da retina) e severa (impossível visão do raio medular e retina), e
- 6- situação da retina: colada, parcialmente colada ou descolada.

Fotografias do olho externo e retinografias realizadas com aparelho retinógrafo Topcon TRC-50X (Topcon American Corporation, USA) e filme Kodacolor VRG Gold asa 100, foram realizadas, de acordo com o subgrupo, imediatamente antes da enucleação; sendo que os animais estavam sob efeito de anestesia geral.

4.7 SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS

Para a realização das enucleações os animais foram submetidos à anestesia geral e, ato contínuo, sob efeito anestésico, sacrificados com injeção intracardíaca, de altas doses de pentobarbital sódico.

Cada grupo de olhos foi distribuído em 5 subgrupos de 4 olhos. O grupo A, de controle, nos subgrupos A1, A2, A3, A4 e A5 e o grupo B, de experimentação, nos subgrupos B1, B2, B3, B4 e B5. Os animais dos subgrupos A1 e B1, A2 e B2, A3 e B3, A4 e B4, A5 e B5 foram sacrificados ao 1º, 4º, 7º, 14º e 30º dia após a cirurgia, concomitante e respectivamente. A Tabela I demonstra a relação dos grupos e subgrupos de olhos, suas identificações e respectivos dias de sacrifício.

TABELA I - RELAÇÃO DOS GRUPOS E SUBGRUPOS DE OLHOS, SUAS IDENTIFICAÇÕES E DIAS DE SACRIFÍCIO, APÓS O ATO CIRÚRGICO

| GRUPO | SUBGRUPO | OBSERVAÇÃO | SACRIFÍCIO |
|-------|----------|----------------------------|------------|
| A | A1 | C1OE, C2OE, C3OD, C4OD | 1º dia |
| | A2 | C5OE, C6OE, C7OD, C8OD | 4º dia |
| | A3 | C9OD, C10OE, C11OD, C12OE | 7º dia |
| | A4 | C13OD, C14OE, C15OD, C16OE | 14º dia |
| | A5 | C17OD, C18OE, C19OD, C20OD | 30º dia |
| B | B1 | C1OD, C2OD, C3OE, C4OE | 1º dia |
| | B2 | C5OD, C6OD, C7OE, C8OE | 4º dia |
| | B3 | C9OE, C10OD, C11OE, C12OD | 7º dia |
| | B4 | C13OE, C14OD, C15OE, C16OD | 14º dia |
| | B5 | C17OE, C18OD, C19OE, C20OE | 30º dia |

Ci: coelho i. i = 1, ..., 20 OD: olho direito OE: olho esquerdo

4.8 ACONDICIONAMENTO DAS PEÇAS CIRÚRGICAS

Logo após as enucleações, os olhos foram submersos em uma solução fixadora de formol a 10% e encaminhados para exame histopatológico.

4.9 TÉCNICA HISTOLÓGICA

Após permanência de 48 horas na solução fixadora, as peças foram divididas em duas partes, por incisão no plano frontal, 1mm posterior ao limbo córneo-escleral (Figura 7). Este procedimento se mostrou indispensável à adequada penetração das soluções desidratantes e parafina líquida. Antes do processamento, as peças foram analisadas macroscopicamente e fotografadas, com uma câmera fotográfica equipada com “flash” automático e com uma lente macro de 100 mm (Canon Inc., Japão). Nas fotografias empregou-se filme Kodacolor VRG Gold asa 100.

Os segmentos anteriores dos olhos foram desprezados, após a análise macroscópica. O segmento posterior, de cada olho, foi processado, para microscopia óptica.

O processamento do material foi realizado, manualmente, de forma delicada; pois a retina se descolava facilmente. Todas as peças foram envolvidas, separadamente, em segmentos de gase; contendo suas respectivas identificações.

As 40 peças foram desidratadas sucessivamente, em solução de etanol-PA a 70%, 80% e 90%, por período de 2 horas em cada solução, e em solução de etanol-PA absoluto; ficando aí submersas pelo período de 1 hora. Após a desidratação, as peças foram diafanizadas com soluções sucessivas de xilol-PA a 100% e permaneceram submersas, nesta solução, por um período de 2 horas. A seguir, as peças foram submersas em parafina a 50°C e, em seguida, emblocadas de modo a que o plano sagital se apresentasse para o corte (Figura 8). Após a inclusão em parafina, observou-se o afastamento artefactual da retina.

Com vistas a obter a melhor representatividade nos planos de corte a serem estudados, optou-se por utilizar a técnica de inclusão e de cortes seriados de BEESLEY e DANIEL

(1956). As peças foram divididas em 3 partes. As 2 porções laterais, de aproximadamente 7 mm cada, continham a retina mais distante da área da rotura. A porção central, de aproximadamente 6 mm de extensão, continha: o nervo óptico, a área da rotura e a retina circunjacente. Nas porções laterais, realizou-se os cortes de 1 a 10 e de 36 a 45. Na porção central, foram realizados os cortes de 11 a 35. Procedeu-se a um maior número de cortes, na porção central, procurando mapear adequadamente a área da rotura.

Os cortes, de espessuras variadas entre 5 a 7 micrômetros, foram feitos com navalhas descartáveis Jung 820 (USA); após o corte com micrótomo Spencer 820 (American Optical Corporation, USA), foram distendidos em cuba, com água a 40°C; colados com albumina em lâminas de vidro para microscopia, 26x76 mm (Glass Técnica, Brasil) e numeradas, com caneta de diamante, para melhor identificação.

Quando nas lâminas, os cortes de número 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 e 40 foram desparafinados, em estufa a 50°C; corados com hematoxilina e eosina (HE); diafanizados em xilol e montados com bálsamo do Canadá (Produtos Citológicos Soldan Ltda, Brasil), sob uma lamínula para microscopia, 24 x 32 mm (Glass Técnica, Brasil). Os cortes restantes foram estocados, para colorações especiais e imunohistoquímica, se necessárias.

4.10 ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

As lâminas foram observadas com microscópio tetraocular Spencer (American Optical Corporation, USA), com objetivas de aumento de 4, 10 e 40 vezes, e ocular de 10 vezes.

Leram-se as lâminas de forma comparativa, sem que o patologista conhecesse o grupo e subgrupo ao qual pertencia o fragmento histológico. Compararam-se os achados de cada olho com os achados do olho contralateral.

As lâminas foram avaliadas e observadas as estruturas anatômicas: esclera, coróide, cavidade vítrea e retina.

1- A esclera foi avaliada quanto à presença de hemorragia, espessamento e infiltração de polimorfonucleares:

- HEMORRAGIA: presente ou ausente.
- ESPESSAMENTO: presente ou ausente.
- INFILTRAÇÃO DE POLIMORFONUCLEARES foi graduada de + a ++++:
 - + 5 a 10 polimorfonucleares, por campo de grande aumento;
 - ++ 10 a 50 polimorfonucleares, por campo de grande aumento;
 - +++ 50 a 100 polimorfonucleares, por campo de grande aumento e
 - ++++ mais de 100 polimorfonucleares, por campo de grande aumento.

2- A coróide foi avaliada quanto à presença de hemorragia, congestão vascular, presença de neovasos e infiltração de polimorfonucleares:

- HEMORRAGIA: presente ou ausente.
- CONGESTÃO VASCULAR:
 - Discreta: Sem aumento da espessura da coróide e vasos coroídeos, de volume normal, porém cheios de hemácias.
 - Moderada: Aumento da espessura da coróide e vasos coroídeos, de volumes aumentados.
 - Acentuada: Grande aumento da espessura da coróide (2 x) e vasos coroídeos muito aumentados de volume.
- INFILTRAÇÃO DE POLIMORFONUCLEARES: foi usada a mesma graduação utilizada na esclera.

3- A cavidade vítrea foi avaliada quanto à presença de hemorragia vítrea:

- HEMORRAGIA VÍTREA: - menos de 25% da cavidade preenchida por sangue;
 - 25 a 75% da cavidade preenchida por sangue e
 - mais do que 75% da cavidade preenchida por sangue.

4- A retina foi avaliada quanto à presença do adesivo de fibrina; situação; edema das camadas; perda dos prolongamentos dos fotorreceptores; atrofia; reação gliomesodérmica e presença de pontes gliomesodérmicas:

- **SITUAÇÃO:** retina colada ou descolada. A retina foi considerada como descolada, quando não havia nenhuma área em íntima relação com o epitélio pigmentar da retina e a coróide. Quando havia alguma área da retina em íntima relação com o epitélio pigmentar da retina e coróide, a retina foi considerada colada; pois nas outras áreas o descolamento foi artefactual.

- **INFILTRAÇÃO DE POLIMORFONUCLEARES:** usou-se a mesma graduação utilizada na esclera.

- **INFILTRAÇÃO DE MONOMORFONUCLEARES:** usou-se a mesma graduação para polimorfonucleares utilizada na esclera; entretanto as células encontradas foram os plasmócitos.

- **EDEMA DAS CAMADAS:**

- Quanto à extensão:

Focal: quando ocupava 1 ou 2 campos de grande aumento, localizando-se apenas no local da rotura.

Difuso: quando acometia toda a retina, inclusive nos locais longe da área da rotura.

- Quanto à intensidade:

Discreta: poucos vacúolos no neurópilo e estrutura retiniana preservada.

Moderada: moderada quantidade de vacúolos no neurópilo e estrutura retiniana mantida.

Acentuada: grande quantidade de vacúolos e desestruturação da retina.

- **PERDA DOS PROLONGAMENTOS DOS FOTORRECEPTORES:**

- Quanto à extensão:

Focal: quando ocupava 1 ou 2 campos de grande aumento, localizando-se apenas no local da rotura.

Difusa: quando acometia toda a retina, inclusive nos locais longe da área da rotura.

- Quanto à intensidade:

Discreta: acometimento de até 1/3 da espessura da camada.

Moderada: acometimento da metade da espessura da camada.

Acentuada: acometimento de mais da metade da espessura da camada.

- ATROFIA RETINIANA:

- Quanto à extensão:

Focal: quando ocupava 1 ou 2 campos de grande aumento, localizando-se apenas no local da rotura.

Multifocal: quando acometia várias áreas da retina.

- Quanto à intensidade:

Discreta: ausência de pequeno número de células da camada ganglionar.

Moderada: moderada ausência de células da camada ganglionar e nuclear externa.

Acentuada: atrofia de todas as camadas da retina.

- REAÇÃO GLIOMESODÉRMICA:

- Quanto à extensão:

Focal: quando ocupava 1 ou 2 campos de grande aumento, localizando-se apenas no local da rotura.

Multifocal: quando acometia várias áreas da retina.

- Quanto à intensidade:

Discreta: poucas células fusiformes permeando a retina e estrutura retiniana preservada.

Moderada: grande quantidade de células fusiformes permeando a retina e desestruturação das camadas da retina.

Acentuada: grande quantidade de células fusiformes permeando a retina e presença de pontes gliomesodérmicas.

Foram consideradas pontes gliomesodérmicas as expansões em cordão ou digitiformes de tecido glial e conjuntivo ligando segmentos da retina à coróide e à esclera.

4.10.1 Imunohistoquímica

A imunohistoquímica foi realizada pela técnica da Avidina-Biotina-Peroxidase (TORRES e DUCHEN, 1987; TORRES, NORONHA e TELLES, 1995), com os anticorpos: vimentina (VIM), enolase neurônio específica (ENE) e proteína glial ácida fibrilar (GFAP).

Foram assim corados e examinados: 1 olho de cada subgrupo, a partir do 7º dia pós-operatório (subgrupos A3, A4, A5, B3, B4 e B5), nos níveis de corte 16, 17 e 18 de cada olho.

4.10.2 Registros fotográficos

Os registros fotográficos das lâminas coradas pela hematoxilina-eosina e pela imunohistoquímica foram realizados com câmera fotográfica Olympus C-35 DA-2 (Olimpus Inc., Japão), acoplada a um microscópio Olympus BH-2 (Olimpus Inc., Japão) e filme ektachrome EPR asa 64.

4.11 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Para a análise dos resultados, foi utilizado o teste para proporções. As comparações entre o grupo A (controle) e o grupo B (experimental) foram realizadas para os resultados totais, sem considerar os períodos pós-operatórios.

No exame microscópico, os dados foram obtidos das observações mais frequentes nos níveis do corte histopatológico, no local mais provável da rotura.

As decisões foram tomadas com base nos níveis de significância obtidos, e foram consideradas diferenças significativas aquelas menores que valores próximos a 0,05 ou 5%. Os valores significativos foram assinalados com asterisco.

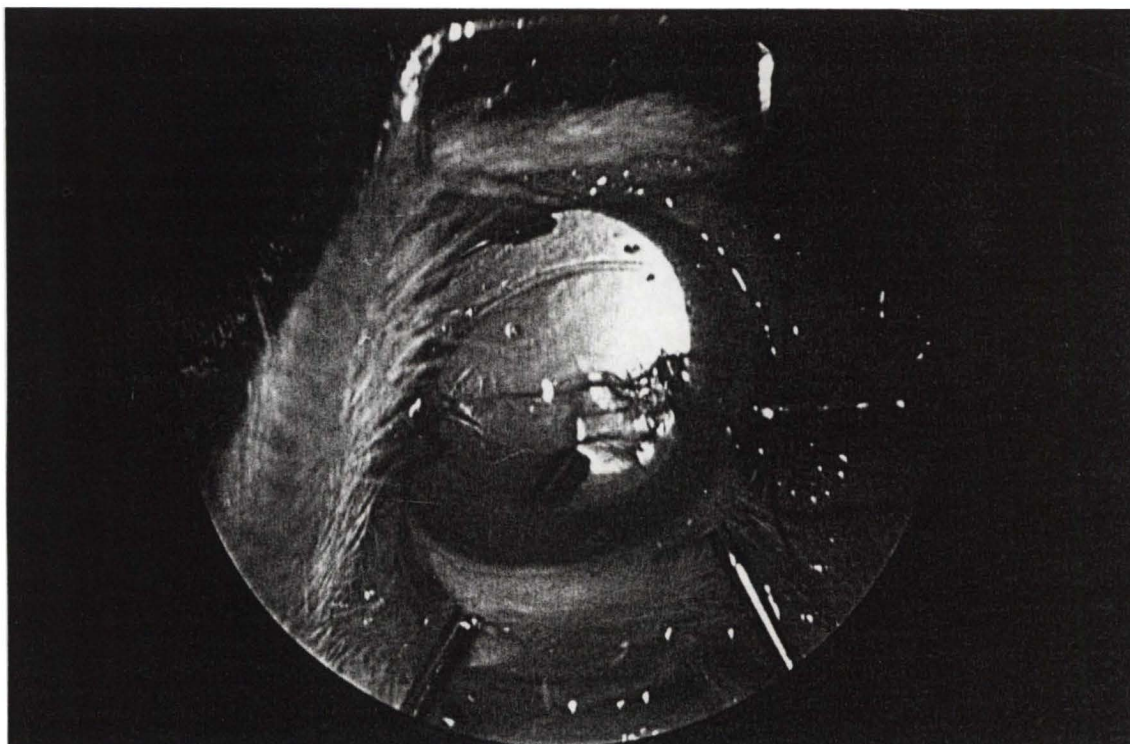


Figura 1 - Fotografia ilustrando a realização da facetectomia, via “pars plana”, com a ponta guilhotina do vitreóvão, após incisão da cápsula cristalíniana, no equador, com o esclerótomo.

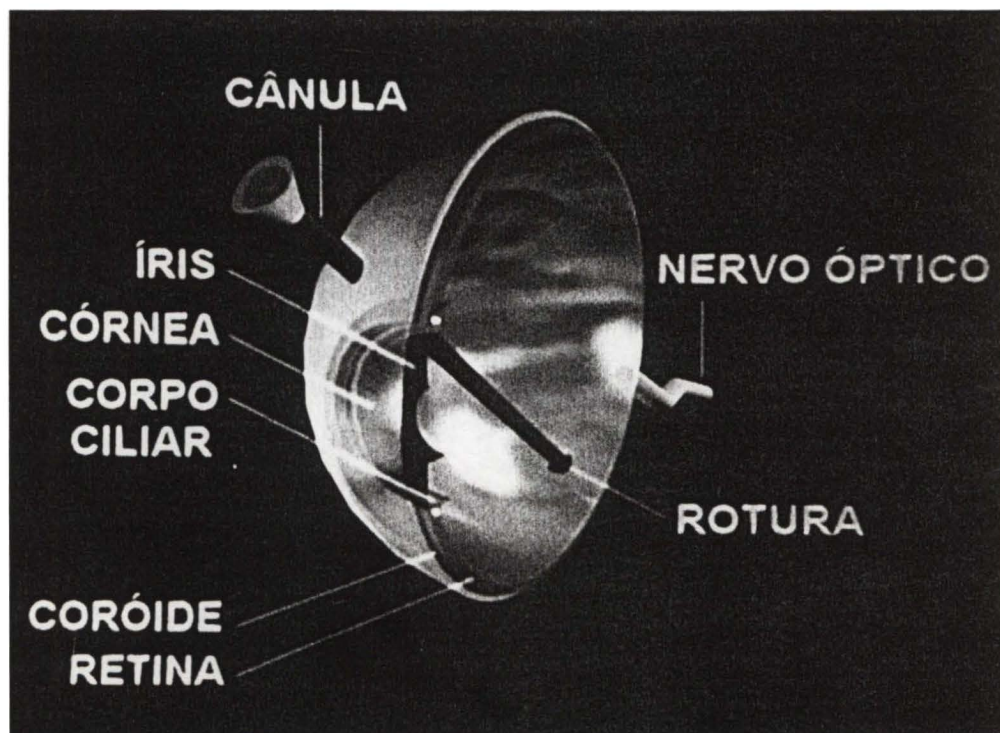
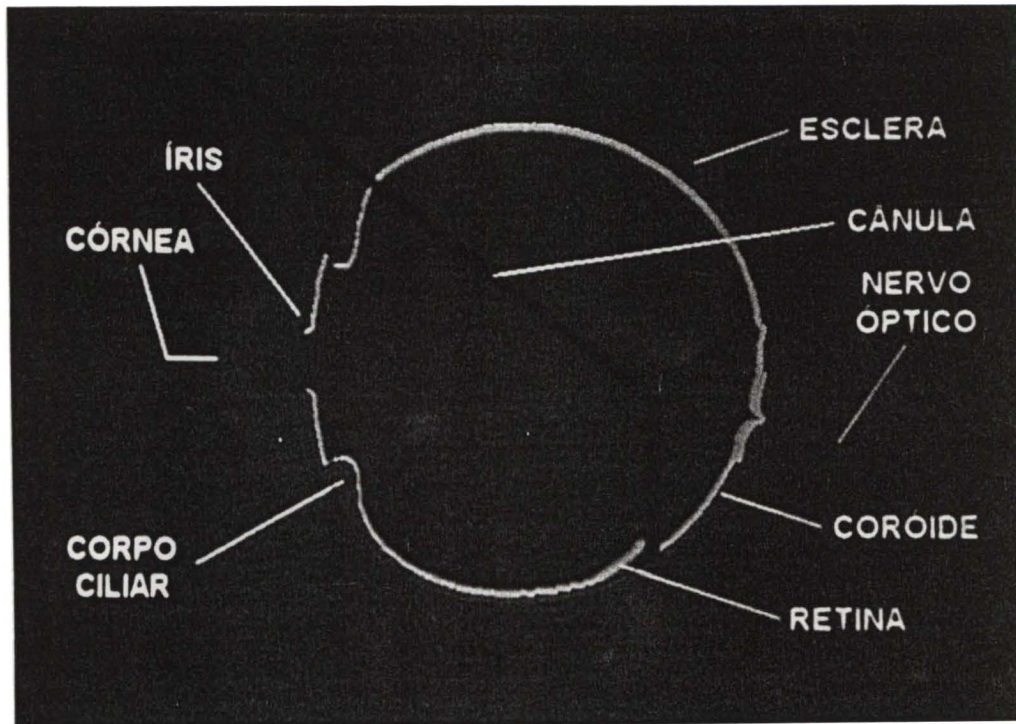


Figura 2 - Desenhos esquemáticos ilustrando a realização da rotura retiniana, inferiormente ao nervo óptico, no olho de coelho, após facetectomia e vitrectomia. Acima, em imagem plana e, abaixo, com imagem em terceira dimensão.

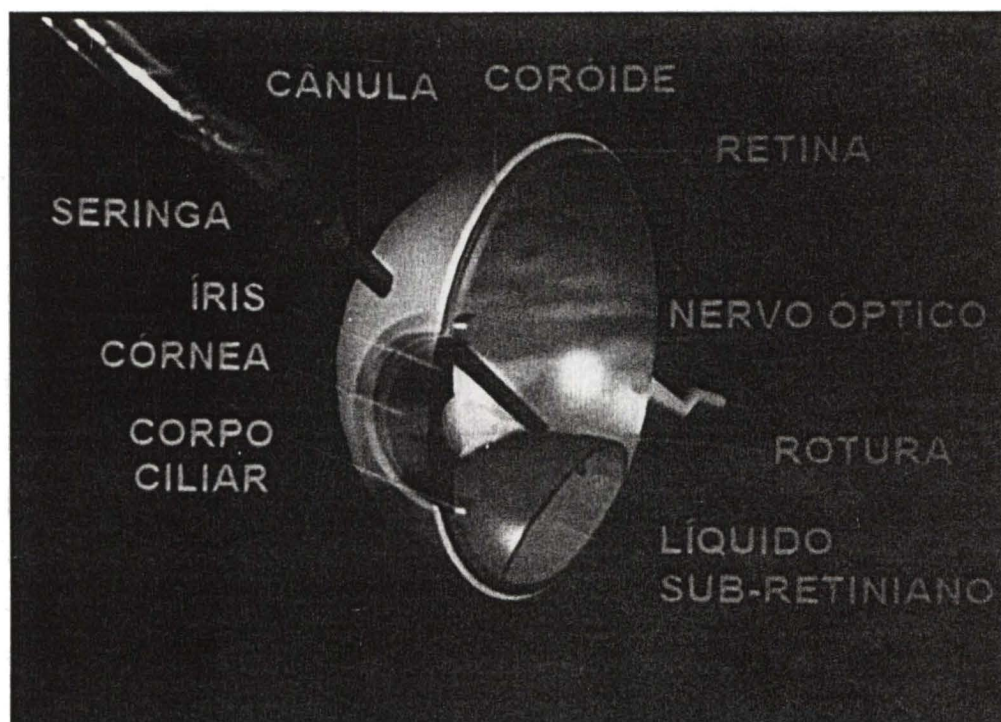
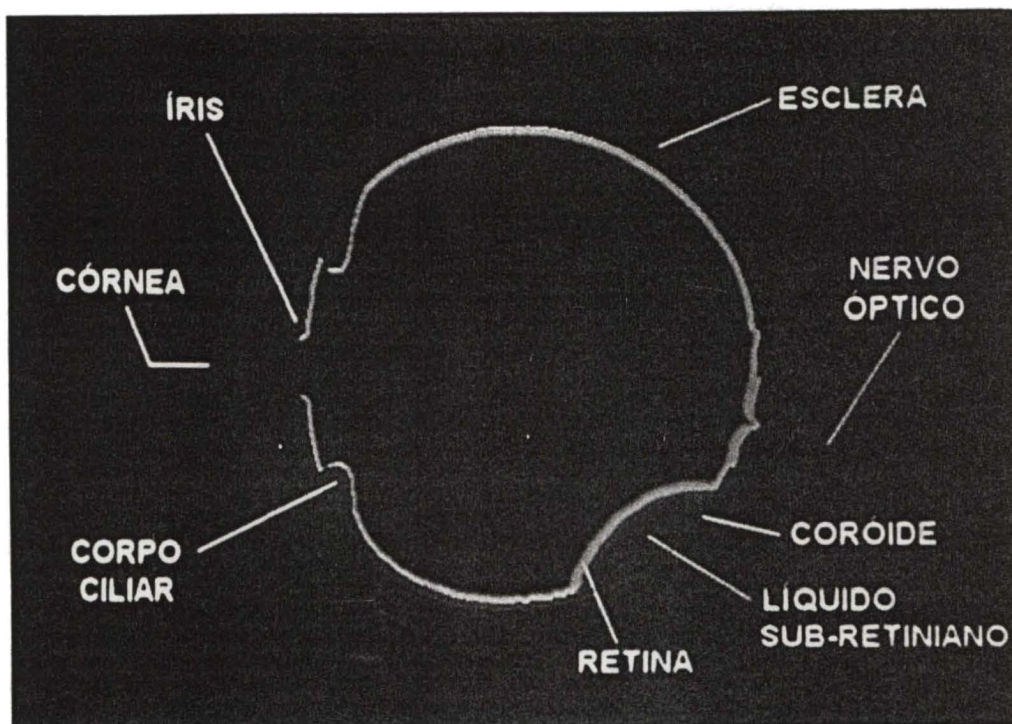


Figura 3 - Desenhos esquemáticos ilustrando a realização do descolamento de retina, pela injeção de solução de ringer lactato, no espaço sub-retiniano, com cânula de ponta romba 30x7 mm. Acima, em imagem plana e, abaixo, com imagem em terceira dimensão.

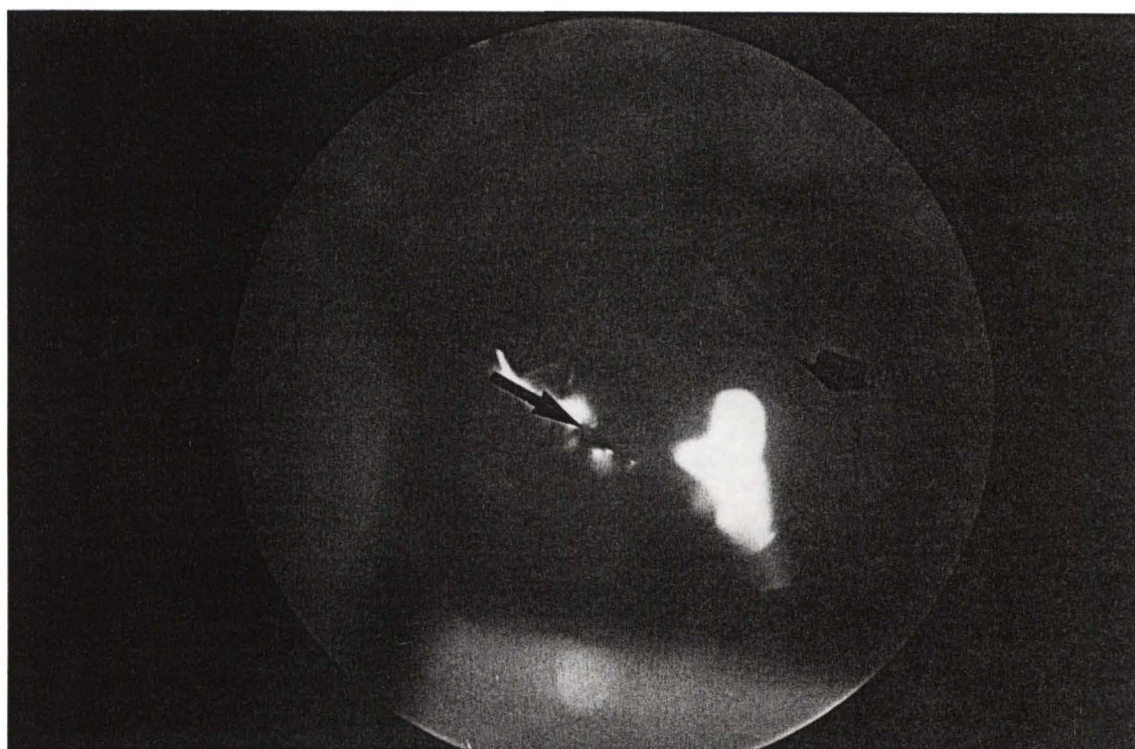
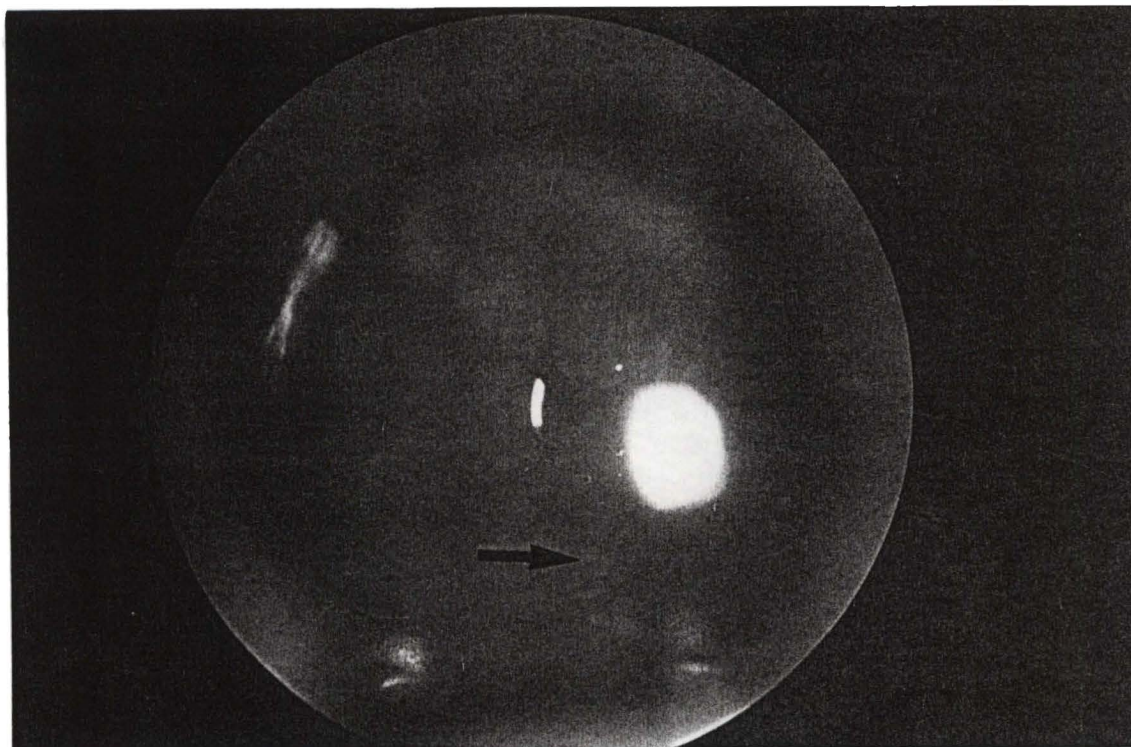


Figura 4 - Retinografias mostrando a rotura retiniana arredondada (seta), provocada na retina inferior (acima) e rotura retiniana (seta maior), com descolamento de retina (seta menor), em região inferior (abaixo). Estas retinografias foram obtidas no período transoperatório. Nestes olhos, não se aplicou o adesivo de fibrina.

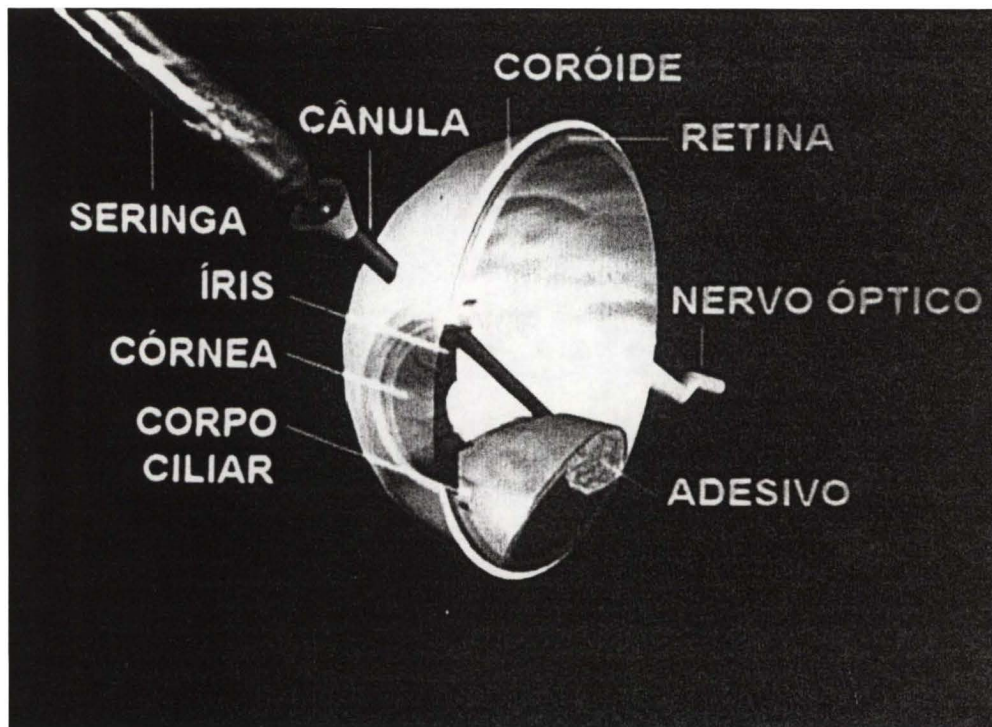
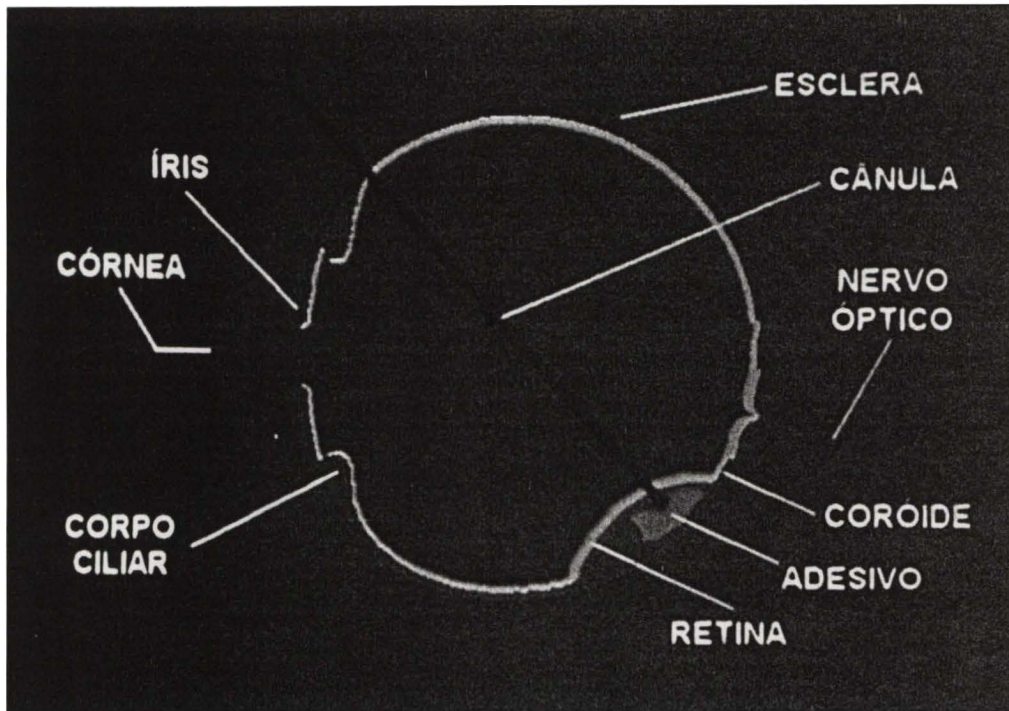


Figura 5 - Desenhos esquemáticos ilustrando a injeção do adesivo de fibrina, após troca fluido-gasosa, no espaço sub-retiniano. Acima, em imagem plana e, abaixo, com imagem em terceira dimensão.

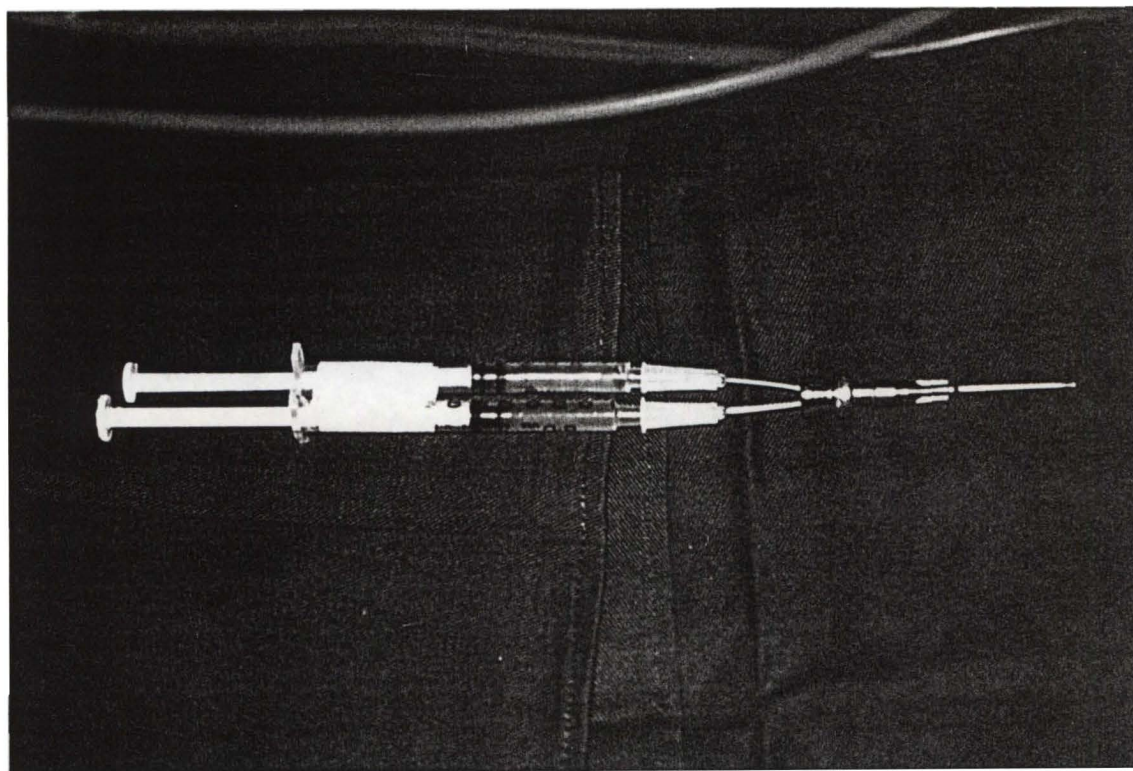
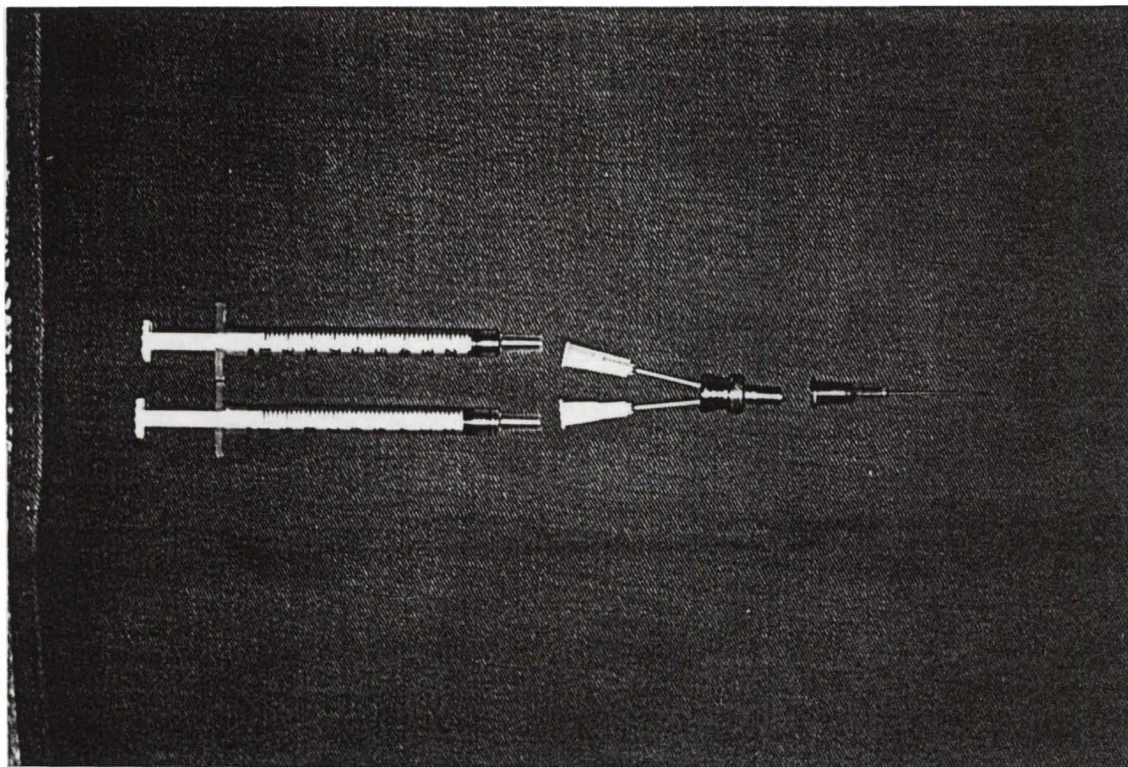


Figura 6 - Fotografias mostrando as 2 seringas de 1 ml cada; preenchidas com fibrinogênio, de cor amarela, e trombina, de cor branca (abaixo); conectadas a uma cânula de dupla via, onde existe a mistura dos 2 componentes. Na extremidade conectada a uma cânula de ponta romba.

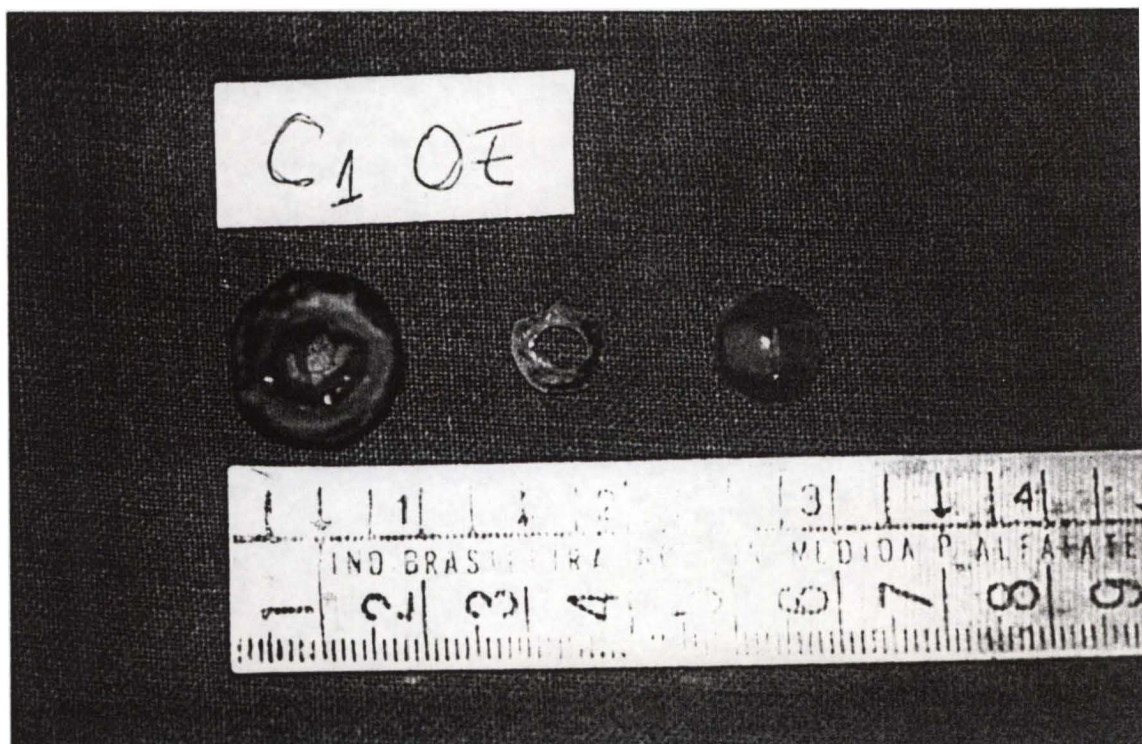


Figura 7 - Fotografia mostrando a incisão, no plano frontal, com retirada da córnea, à direita, e da íris, no centro. Note: neste olho, a retina parcialmente colada.

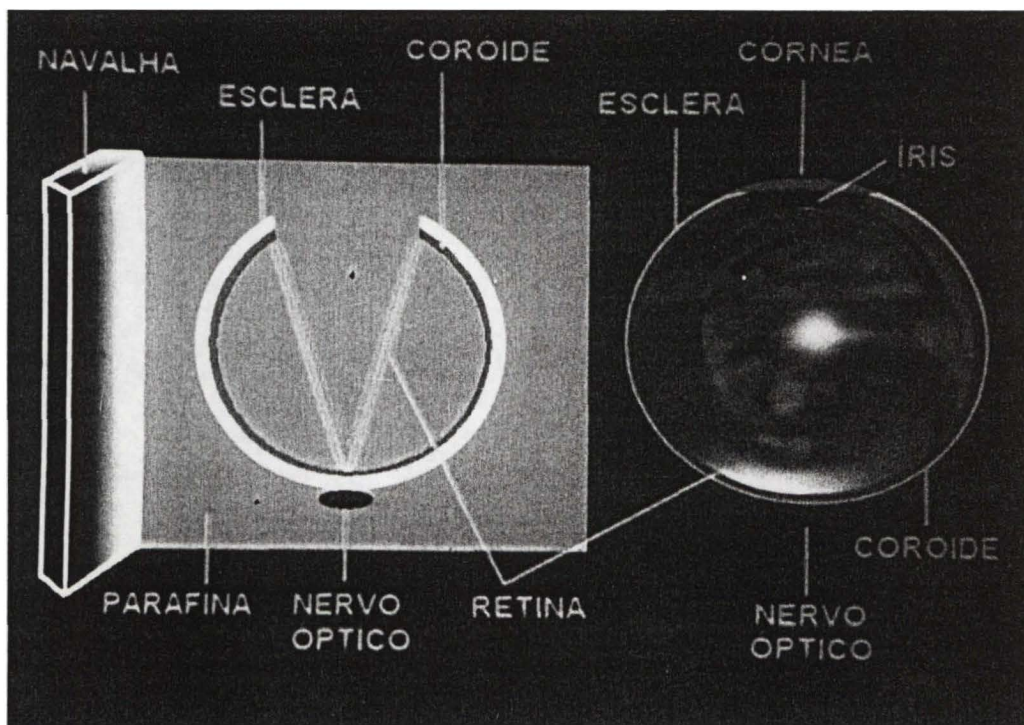


Figura 8 - Desenho esquemático mostrando a realização do corte das peças, após embocadas, na parafina. Note: os cortes realizados no plano sagital.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 GRUPO A (N = 20) - OLHOS CONTROLE SUBMETIDOS À FACECTOMIA, VITRECTOMIA E RETINOTOMIA SEM APLICAÇÃO DO ADESIVO DE FIBRINA

5.1.1 Primeiro dia pós-operatório (Subgrupo A1) - 4 olhos

Exame Clínico

Quanto ao edema de conjuntiva: todos os olhos apresentaram edema leve; quanto à hiperemia conjuntival: todos os olhos apresentaram hiperemia leve. Nenhum olho apresentou opacificação corneana. Quanto à reação inflamatória de câmara anterior: 1 não apresentou reação e 3 apresentaram reação leve. Quanto à turvação vítrea: 1 não a apresentou; 2 apresentaram turvação leve e 1, turvação moderada. Quanto à situação da retina: 1 olho apresentou descolamento de retina; 2 olhos apresentaram a retina colada parcialmente e 1 olho apresentou a retina totalmente colada. (Figura 9)

Exame Histopatológico

A esclera se apresentou normal na maioria; entretanto, um deles apresentou pequenas áreas com hemorragia. A coróide se apresentou com congestão vascular de discreta à moderada, em 3 olhos e, em 1 dos olhos, congestão vascular acentuada. Um dos olhos apresentou hemorragia vítrea; preenchendo 25% da cavidade vítrea. Quanto à presença de polimorfonucleares dos 4 olhos: 1 não os apresentou; 2 olhos apresentaram polimorfonucleares +/4 e 1 apresentou polimorfonucleares ++/4; mas todos os olhos apresentaram descolamento artefactual da retina. Ainda, todos os olhos apresentaram edema focal da retina, principalmente na área da retinotomia, e variou de edema discreto a moderado. Contudo, quanto à perda dos prolongamentos dos fotorreceptores, houve perda focal em todos os olhos, que variou de discreta à moderada, principalmente na área da retinotomia. (QUADRO I)

5.1.2 Quarto dia pós-operatório (Subgrupo A2) - 4 olhos

Exame Clínico

Quanto ao edema de conjuntiva: 3 olhos não o apresentaram; e 1 olho apresentou edema leve. Quanto à hiperemia conjuntival: 3 olhos não a apresentaram; e 1 olho apresentou hiperemia leve. Quanto à opacificação corneana: 2 olhos não a apresentaram e 2 olhos apresentaram opacificação leve. Quanto à reação inflamatória de câmara anterior: 2 não apresentaram e outros 2 apresentaram reação leve. Quanto à turvação vítrea: 2 apresentaram turvação leve, 1 apresentou turvação moderada e 1 outro apresentou turvação severa. Quanto à situação da retina: 1 olho apresentou descolamento de retina; 2 olhos apresentaram a retina totalmente colada e em 1 olho foi impossível a observação da retina.

Exame Histopatológico

A esclera se apresentou normal em todos os olhos. A coróide se apresentou normal em 1 olho, e se apresentou com congestão vascular discreta em 1 olho mas acentuada em 1 outro olho. Todavia, nenhum dos olhos apresentou hemorragia vítrea, e também em nenhum olho se verificou a presença de polimorfonucleares. De outro lado, todos os olhos apresentaram descolamento artefactual da retina. Quanto ao edema retiniano: 1 tinha edema difuso discreto, e o outro tinha edema difuso moderado. Quanto à perda dos prolongamentos dos fotorreceptores: houve perda difusa discreta em 1 dos olhos e perda difusa moderada no outro.

(QUADRO I)

5.1.3 Sétimo dia pós-operatório (Subgrupo A3) - 4 olhos

Exame Clínico

Quanto ao edema de conjuntiva, nenhum olho o apresentou. Quanto à hiperemia conjuntival: 3 olhos não a apresentaram; e 1 olho apresentou hiperemia leve. Quanto à opacificação corneana: 2 olhos não a apresentaram; mas 2 outros olhos apresentaram opacificação leve. Quanto à reação inflamatória de câmara anterior: 3 não a apresentaram; e 1 apresentou reação leve. Quanto à turvação vítrea: 2 apresentaram turvação leve, 1 apresentou turvação moderada e 1 apresentou turvação severa. Quanto à situação da retina: 1 olho apresentou descolamento de retina; 2 olhos apresentaram a retina totalmente colada e, em 1 olho, foi impossível a observação da retina.

Exame Histopatológico

A esclera se apresentou normal em todos os olhos. A coróide se apresentou com congestão vascular discreta em 2 olhos, e moderada em 1 olho, mas nenhum dos olhos apresentou hemorragia vítrea; como também em nenhum dos olhos se verificou a presença de polimorfonucleares e nem descolamento artefactual da retina; contudo, todos os olhos apresentaram edema retiniano difuso moderado. Quanto à perda dos prolongamentos dos fotorreceptores: não houve perda em 1 dos olhos, mas os outros 2 olhos apresentaram perda difusa moderada. Ainda, os olhos apresentaram áreas de atrofia, com gliose retiniana, nesse período de seguimento. (QUADRO I)

5.1.4 Décimo-quarto dia pós-operatório (Subgrupo A4) - 4 olhos

Exame Clínico

Quanto ao edema de conjuntiva: nenhum olho a apresentou. Quanto à hiperemia conjuntival: 3 olhos não a apresentaram, e 1 olho apresentou hiperemia leve. Quanto à opacificação corneana: 3 olhos não a apresentaram; e 1 olho apresentou opacificação moderada (Figura 10). Mas quanto à reação inflamatória de câmara anterior: nenhum olho a apresentou; também quanto à turvação vítrea: nenhum olho a apresentou. Contudo, quanto à situação da retina: 1 olho apresentou a retina parcialmente colada e 3 olhos apresentaram a retina totalmente colada.

Exame Histopatológico

A esclera e a coróide se apresentaram normais em todos os olhos; também, nenhum dos olhos apresentou hemorragia vítrea. A retina estava artefactualmente descolada em 2 olhos; mas colada em 2 olhos, e em nenhum dos olhos se verificou a presença de monomorfonucleares. Quanto à atrofia retiniana: 1 olho não a apresentou e 3 olhos apresentaram atrofia retiniana focal discreta. Quanto à reação gliomesodérmica: 1 olho não a apresentou, mas os outros 3 olhos apresentaram reação gliomesodérmica focal discreta. Quanto à presença de pontes gliomesodérmicas: nenhum dos olhos as apresentou; e um dos olhos apresentou reação gigante celular na via de acesso cirúrgico. (QUADRO I)

5.1.5 Trigesimo dia pós-operatório (Subgrupo A5) - 4 olhos

Exame Clínico

Quanto ao edema de conjuntiva: nenhum olho o apresentou; e quanto à hiperemia conjuntival também nenhum olho a apresentou. Mas, quanto à opacificação corneana: 3 olhos não a apresentaram e 1 olho apresentou opacificação leve. Quanto à reação inflamatória de câmara anterior: 1 não apresentou e 3 apresentaram reação leve. Quanto à turvação vítrea: 2 não a apresentaram; mas 1 apresentou turvação leve e 1 apresentou turvação severa. Quanto à situação da retina: 1 olho apresentou descolamento de retina; porém 2 olhos apresentaram a retina totalmente colada; e, em 1 olho, foi impossível a observação da retina.

Exame Histopatológico

A esclera e a coróide se apresentaram normais em todos os olhos, também nenhum dos olhos apresentou hemorragia vítrea, mas a retina estava artefactualmente descolada em 1 olho; e colada em 2 olhos. Um olho não apresentou monomorfonucleares; enquanto 1 apresentou monomorfonucleares +/4 e 1 outro olho apresentou monomorfonucleares ++/4. Quanto à atrofia retiniana: 1 olho não a apresentou; 1 olho apresentou atrofia focal moderada e 1 olho apresentou atrofia retiniana focal acentuada. Quanto à reação gliomesodérmica: 1 olho não a apresentou, 1 olho apresentou reação gliomesodérmica focal moderada e o outro apresentou reação gliomesodérmica focal acentuada. Quanto à presença de pontes gliomesodérmicas: 2 olhos não as apresentaram; e 1 olho as apresentou. Um olho apenas apresentou artefato técnico, que dificultou a avaliação histológica. (QUADRO I)

5.2 GRUPO B (N = 20) - OLHOS SUBMETIDOS À FACECTOMIA, VITRECTOMIA E RETINOTOMIA COM APLICAÇÃO DO ADESIVO DE FIBRINA

5.2.1 Primeiro dia pós-operatório (Subgrupo B1) - 4 olhos

Exame Clínico

Quanto ao edema de conjuntiva: todos os olhos apresentaram edema leve; e quanto à hiperemia conjuntival, todos os olhos apresentaram hiperemia leve; mas quanto à opacificação corneana: 3 não a apresentaram; e 1 apresentou opacificação leve. Quanto à reação inflamatória de câmara anterior: 3 apresentaram reação leve, e 1 apresentou reação moderada (Figura 11). Quanto à turvação vítrea: 1 não a apresentou, 2 apresentaram turvação leve e 1

apresentou turvação moderada. Quanto à situação da retina: 2 olhos apresentaram a retina colada parcialmente; e outros 2 olhos apresentaram a retina totalmente colada.

Exame Histopatológico

A esclera se apresentou normal em todos os olhos. A coróide apresentou congestão vascular discreta em 1 olho, moderada em 2 olhos e acentuada em 1 olho. Porém nenhum dos olhos apresentou hemorragia vítrea. Quanto à presença de polimorfonucleares: 2 olhos apresentaram polimorfonucleares ++/4 e 2 olhos apresentaram polimorfonucleares ++++/4; mas todos os olhos apresentaram descolamento artefactual da retina; todavia, quanto ao edema de retina: 3 olhos apresentaram edema focal moderado e 1 apresentou edema focal acentuado inclusive, com focos de necrose retiniana. Quanto à perda dos prolongamentos dos fotorreceptores: 1 olho teve perda focal discreta, 2 tiveram perda focal moderada e 1 teve perda focal acentuada. Diferente, um olho apresentou iridociclite e algumas áreas de trombose fibrinóide retiniana. (QUADRO I)

5.2.2 Quarto dia pós-operatório (Subgrupo B2) - 4 olhos

Exame Clínico

Quanto ao edema de conjuntiva; nenhum olho o apresentou. Quanto à hiperemia conjuntival: nenhum olho a apresentou; mas quanto à opacificação corneana: 1 não apresentou e 3 apresentaram opacificação leve; e quanto à reação inflamatória de câmara anterior: 2 não a apresentaram; e 2 apresentaram reação leve; embora, quanto à turvação vítrea: 3 apresentaram

turvação leve e 1 apresentou turvação severa; e quanto à situação da retina: 1 olho apresentou a retina descolada; 2 olhos apresentaram a retina totalmente colada e em 1 olho foi impossível a avaliação da retina.

Exame Histopatológico

A esclera se apresentou normal em todos os olhos. A coróide se apresentou normal em 1 olho mas congestão vascular discreta em 2 olhos. Contudo, nenhum dos olhos apresentaram hemorragia vítrea; e quanto à presença de polimorfonucleares: 2 olhos não apresentaram polimorfonucleares; e 1 olho apresentou polimorfonucleares +/4. Enquanto todos os olhos apresentaram descolamento artefactual da retina. Quanto ao edema de retina: 2 olhos apresentaram edema focal acentuado e 1 olho apresentou edema difuso discreto. Quanto à perda dos prolongamentos dos fotorreceptores: 2 olhos apresentaram perda focal acentuada mas 1 apresentou perda difusa discreta. Diferente, 1 olho apresentou áreas de reação gliomesodérmica. (QUADRO I)

5.2.3 Sétimo dia pós-operatório (Subgrupo B3) - 4 olhos

Exame Clínico

Quanto ao edema de conjuntiva: nenhum olho o apresentou. Quanto à hiperemia conjuntival: 3 olhos não a apresentaram; e 1 olho apresentou hiperemia leve; mas quanto à opacificação corneana: 1 não a apresentou; 2 apresentaram opacificação leve e 1 apresentou opacificação moderada. Enquanto que à reação inflamatória de câmara anterior: nenhum olho

apresentou o problema. Quanto à turvação vítrea: 1 apresentou turvação leve, 2 apresentaram turvação moderada e 1 apresentou turvação severa; por fim, quanto à situação da retina: 3 olhos apresentaram a retina totalmente colada e em 1 olho foi impossível a avaliação da retina.

Exame Histopatológico

A esclera se apresentou normal em todos os olhos. A coróide se apresentou normal em 1 olho; com congestão vascular discreta em 1 outro olho e, com congestão vascular moderada, em 1 olho; mas, nenhum dos olhos apresentaram hemorragia vítrea; como também, nenhum dos olhos apresentaram polimorfonucleares; enquanto nenhum dos olhos também apresentaram descolamento artefactual da retina. Mas, quanto ao edema de retina: os 2 olhos passíveis de serem observados apresentaram edema difuso moderado da retina; e quanto à perda dos prolongamentos dos fotorreceptores: 1 olho apresentou perda difusa discreta e o outro apresentou perda difusa moderada. Nesse período, 3 olhos apresentaram áreas de atrofia com reação gliomesodérmica retiniana extensa. (QUADRO I)

5.2.4 Décimo-quarto dia pós-operatório (Subgrupo B4) - 4 olhos

Exame Clínico

Quanto ao edema de conjuntiva: nenhum olho o apresentou; e quanto à hiperemia conjuntival: 2 olhos não a apresentaram e 2 olhos apresentaram hiperemia leve; mas, quanto à opacificação corneana: 1 não a apresentou; e 3 apresentaram opacificação moderada. Todavia, quanto à reação inflamatória de câmara anterior: 1 olho não a apresentou; e 3 olhos

apresentaram reação leve; e quanto à turvação vítrea: 2 não a apresentaram; 1 apresentou turvação leve e 1 outro apresentou turvação moderada. Diferente, quanto à situação da retina, os 4 olhos apresentaram a retina totalmente colada.

Exame Histopatológico

A esclera se apresentou normal em todos os olhos, e a coróide se apresentou normal em 2 olhos, com congestão vascular moderada em 1 olho e, com congestão vascular acentuada em 1 olho; mas nenhum dos olhos apresentaram hemorragia vítrea, como também nenhum dos olhos apresentou descolamento artefactual da retina; contudo, quanto à presença de monomorfonucleares: 1 olho não os apresentou, 1 olho apresentou monomorfonucleares +++/4 e 2 olhos apresentaram monomorfonucleares ++++/4. Quanto à atrofia retiniana: 1 olho apresentou atrofia focal discreta e os outros 3 olhos apresentaram atrofia retiniana multifocal acentuada. Para a reação gliomesodérmica, 1 olho apresentou reação focal discreta e os outros 3 olhos apresentaram reação gliomesodérmica multifocal acentuada. Quanto à presença de pontes gliomesodérmicas: 1 olho não as apresentou e 3 olhos apresentaram pontes gliomesodérmicas. Diferente, 1 dos olhos apresentou abscesso vítreo e 1 apresentou neurite óptica discreta. (QUADRO I)

5.2.5 Trigesimo dia pós-operatório (Subgrupo B5) - 4 olhos

Exame Clínico

Quanto ao edema de conjuntiva: nenhum dos olhos o apresentou. Quanto à hiperemia conjuntival: nenhum olho a apresentou. Enquanto à opacificação corneana: 3 olhos não a apresentaram, e 1 apresentou opacificação leve; e quanto à reação inflamatória de câmara anterior: 1 olho não a apresentou, e 3 olhos apresentaram reação leve. Quanto à turvação vítrea: 3 não a apresentaram e 1 apresentou turvação moderada. Quanto à situação da retina, os 4 olhos apresentaram a retina totalmente colada.

Exame Histopatológico

A esclera e a coróide se apresentaram normais em todos os olhos; como também, nenhum dos olhos apresentou hemorragia vítrea; e nenhum dos olhos apresentou descolamento artefactual da retina. Porém quanto à presença de monomorfonucleares: 3 olhos não as apresentaram; mas, 1 olho apresentou monomorfonucleares +++/4. Quanto à atrofia retiniana: 2 olhos apresentaram atrofia focal discreta, 1 olho apresentou atrofia focal acentuada e 1 olho apresentou atrofia multifocal acentuada. Quanto à reação gliomesodérmica retiniana: 2 olhos apresentaram reação focal discreta, 1 olho apresentou reação focal acentuada e 1 olho apresentou reação gliomesodérmica multifocal acentuada; por fim quanto à presença de pontes gliomesodérmicas: 1 olho não as apresentou; e 3 olhos apresentaram pontes gliomesodérmicas.

(QUADRO I)

5.3 REGISTROS FOTOGRÁFICOS

Os aspectos clínicos e histopatológicos principais nas diversas etapas estudadas serão verificados nas figuras de 9 a 26, que se seguem:

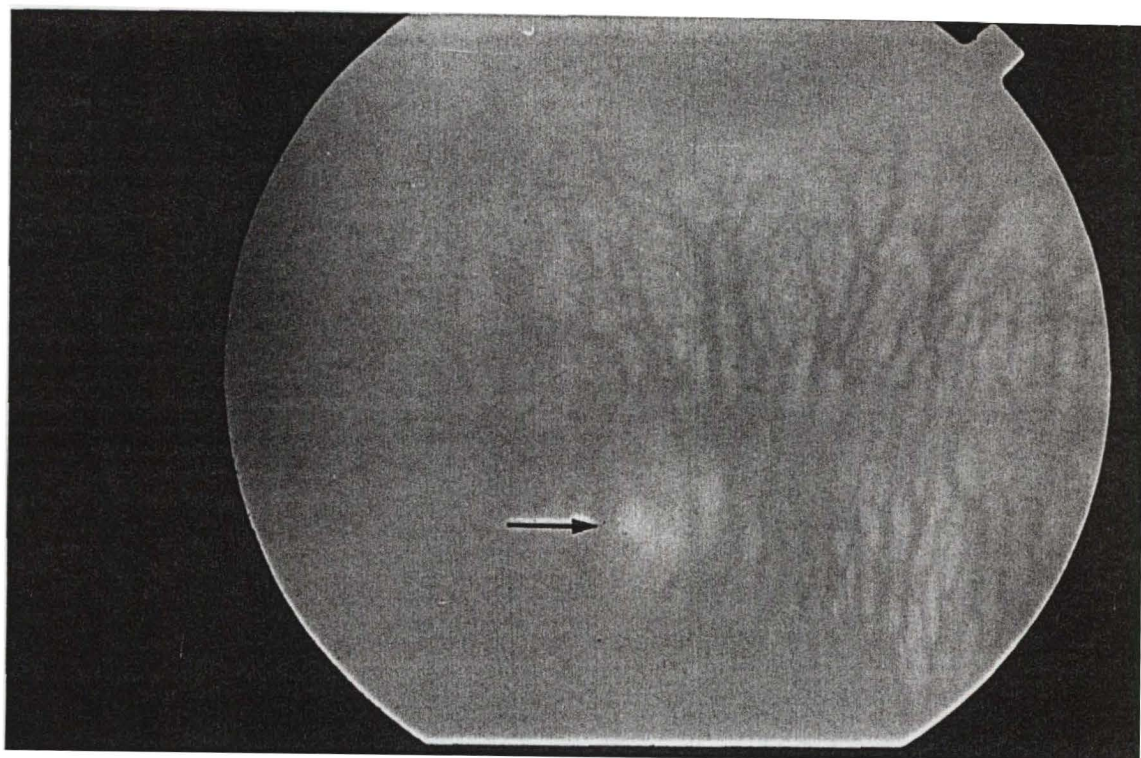
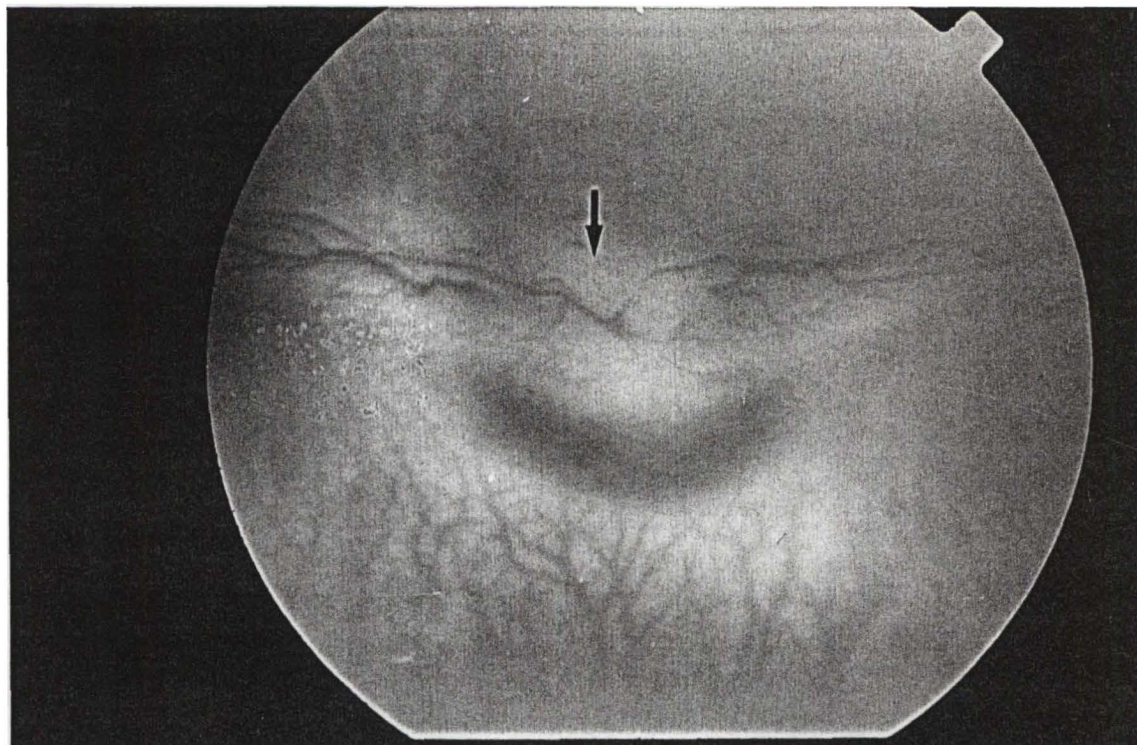


Figura 9 - Retinografias mostrando o centro do raio medular (seta) (acima) e a rotura retiniana inferior, com retina colada, no 1º dia pós-operatório (seta) (abaixo).

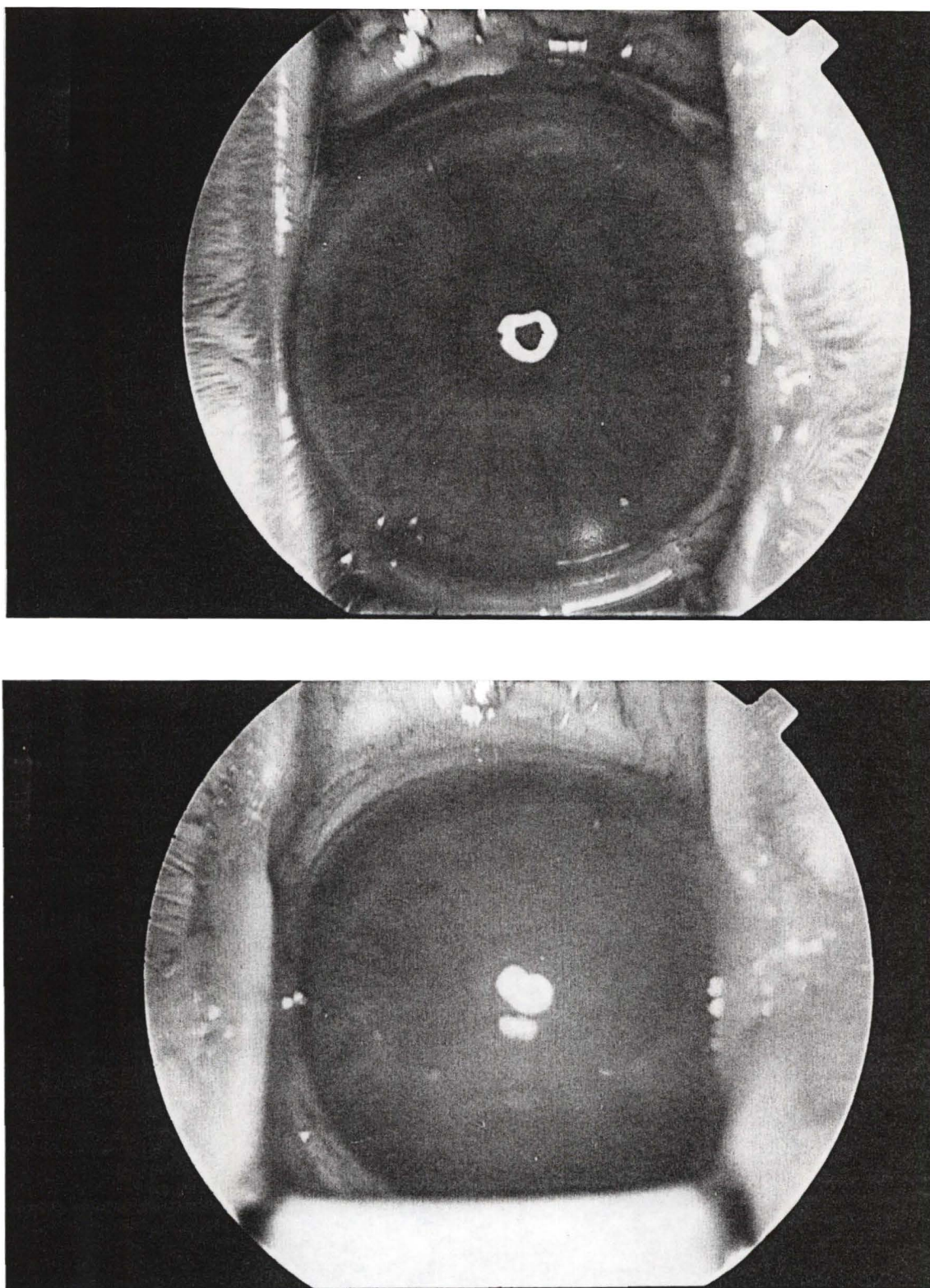


Figura 10 - Fotografias mostrando a córnea transparente (acima), no 4º dia pós-operatório e a córnea, com opacificação moderada, por edema, no 14º dia pós-operatório (abaixo).

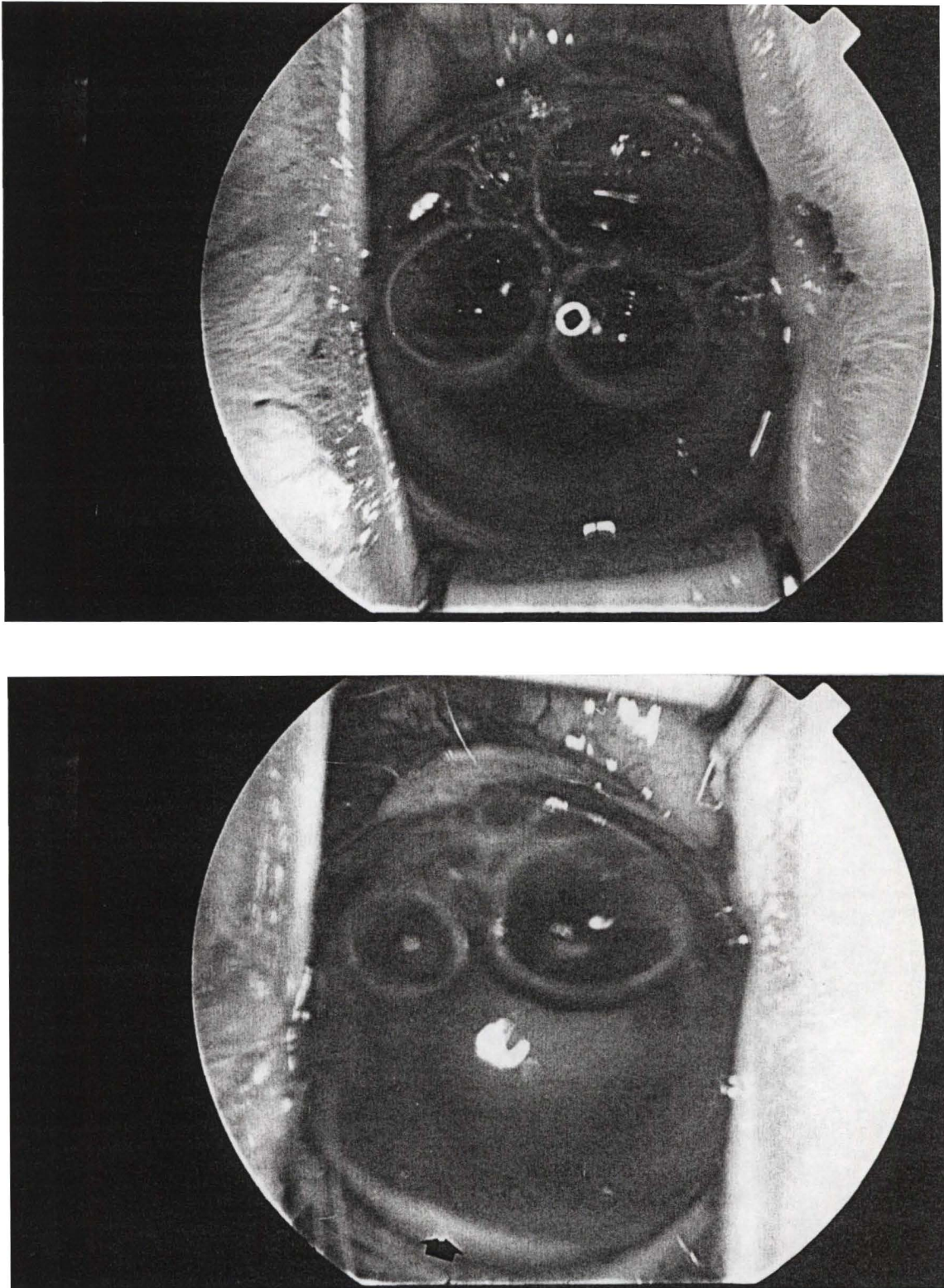


Figura 11 - Fotografias mostrando a câmara anterior, com ar, e ausência de reação inflamatória no 1º dia pós-operatório (acima). Note: (abaixo) um olho, no 4º dia pós-operatório, apresenta reação inflamatória de câmara anterior, inclusive com pequeno hipópio (seta).

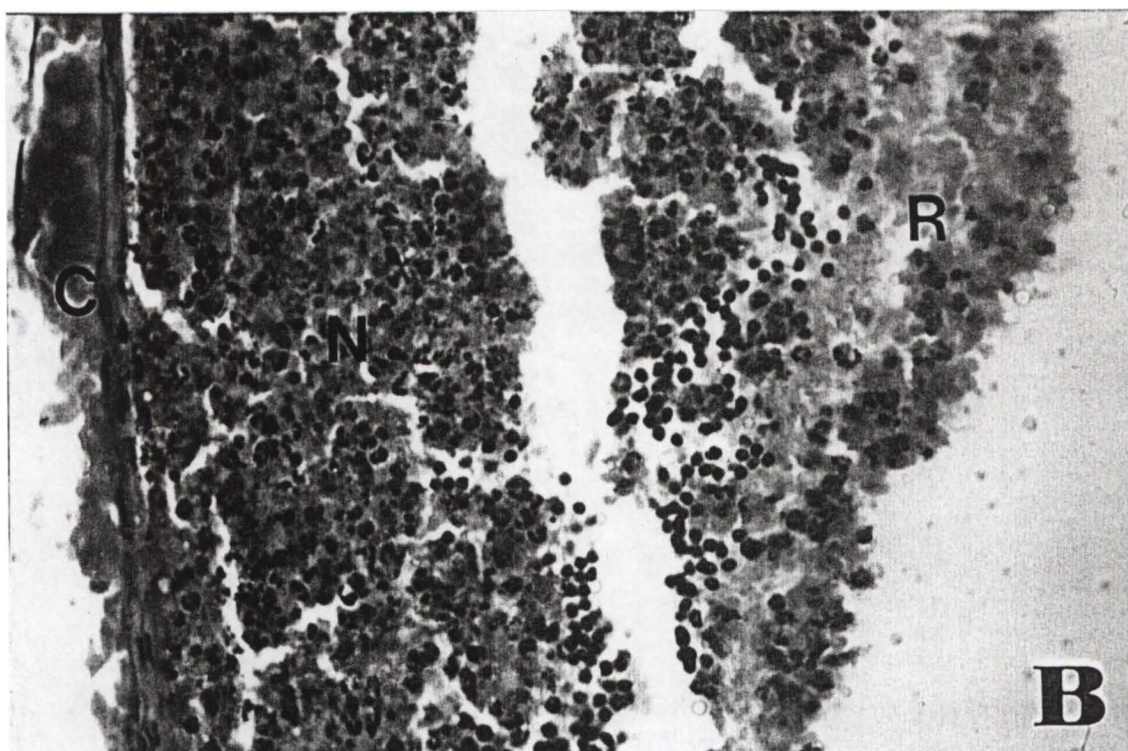


Figura 12 - Fotomicrografias do olho direito de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 1º dia pós-operatório, demonstra retina (R) descolada e fragmentada, com extensa exsudação neutrofilica (N), envolvendo porções profundas da retina e coróide (C). A (HE x 40). B (HE x 400).



Figura 13 - Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado sem o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstra focos de células inflamatórias monomorfonucleares (seta dupla). (HE x 400)



Figura 14 - Fotomicrografia do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório; demonstra a retina (R) aparentemente preservada, com discreta vacuolização das camadas plexiforme e nuclear interna (seta dupla); preservação da camada nuclear externa (N) e perda de parte (seta) dos prolongamentos dos fotorreceptores (F). HE x 400

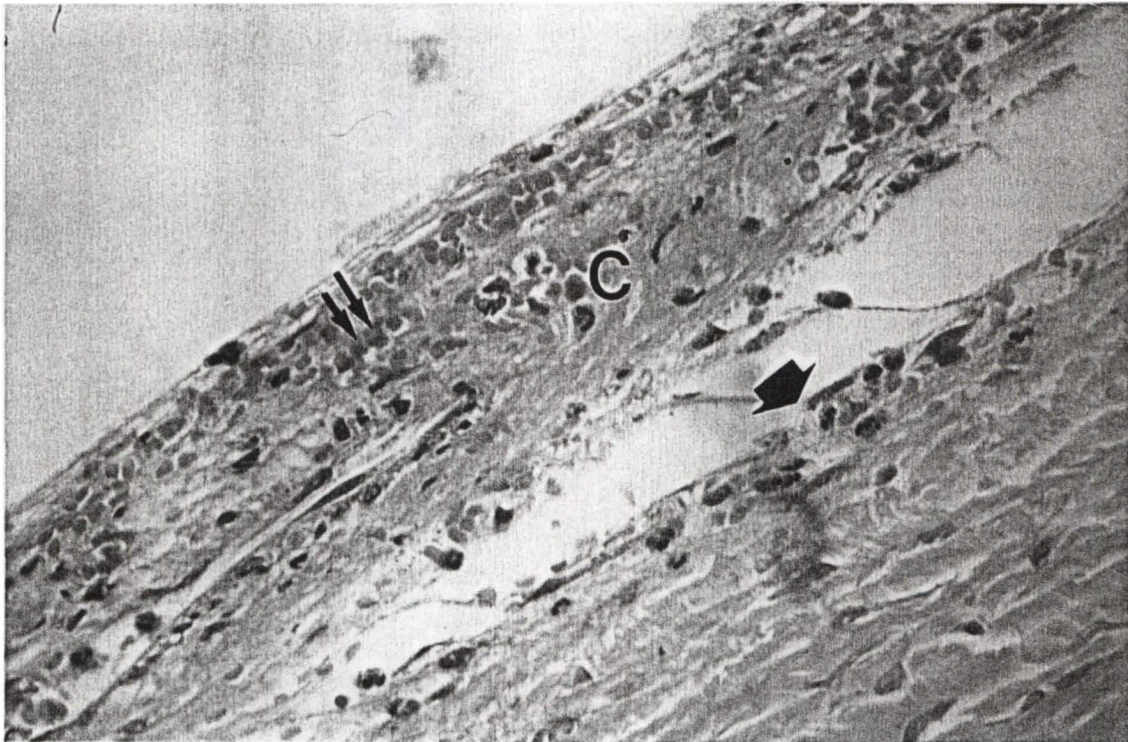


Figura 15 - Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado sem o adesivo de fibrina, no 1º dia pós-operatório; demonstra detalhe da coróide (C), com congestão (seta dupla) e exsudação discreta, de polimorfonucleares (seta). HE x 400

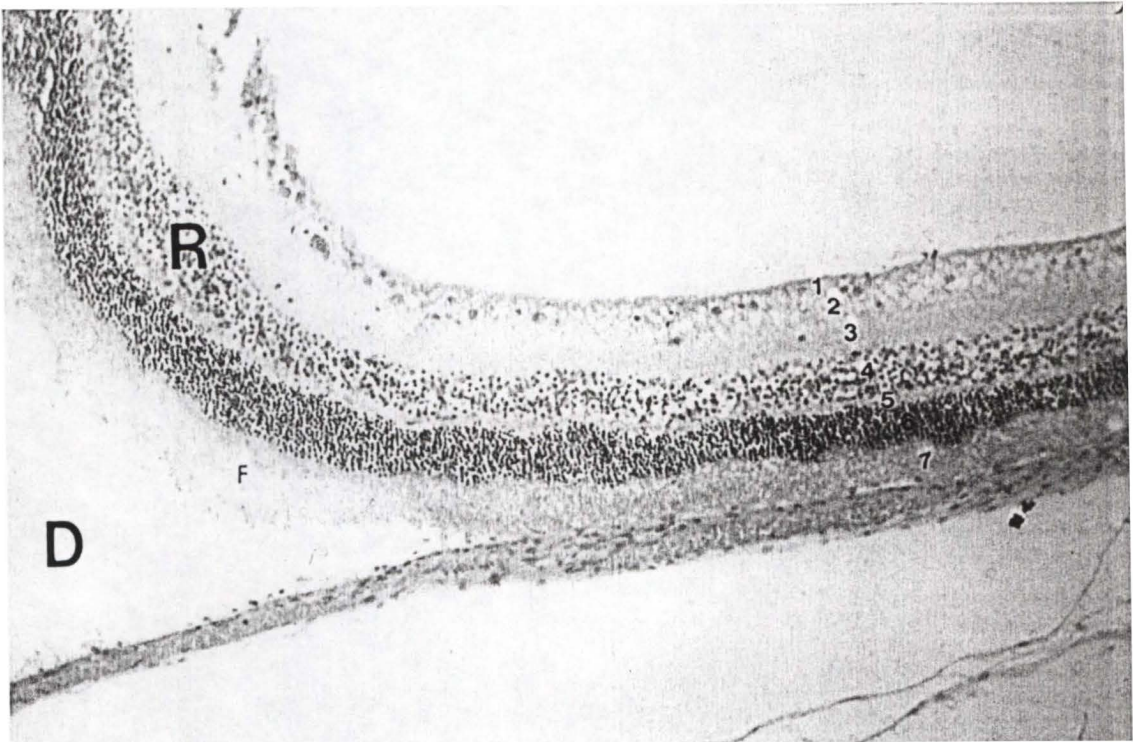


Figura 16 - Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado sem o adesivo de fibrina, no 1º dia pós-operatório; demonstra área de descolamento (D) da retina (R), com preservação dos prolongamentos dos fotorreceptores (F). Note as camadas da retina: 1- camada de fibras nervosas; 2- camada ganglionar; 3- camada plexiforme interna; 4- camada nuclear interna; 5- camada plexiforme externa; 6- camada nuclear externa e 7- prolongamentos dos fotorreceptores. HE x 40

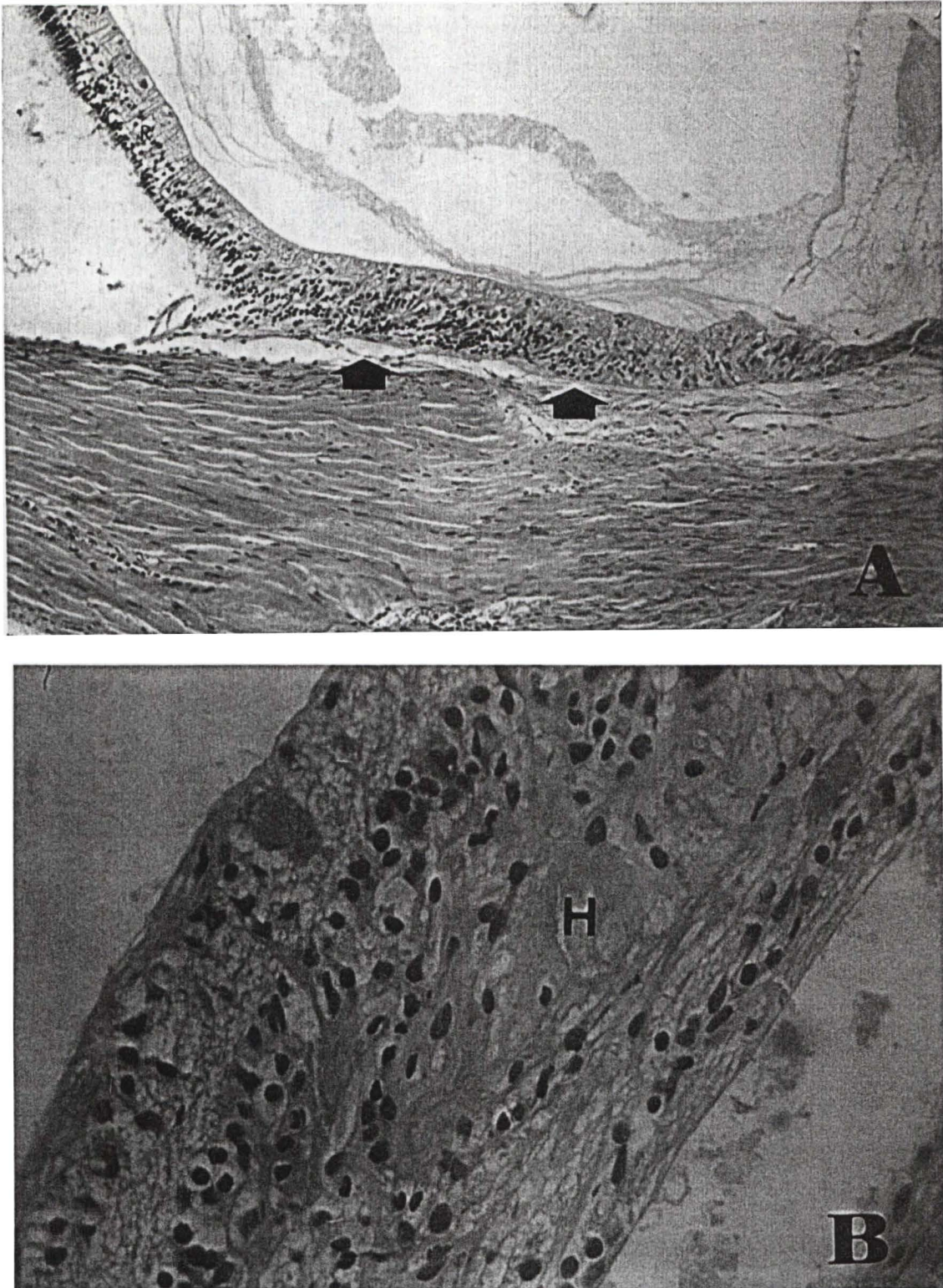


Figura 17 - Fotomicrografias do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório; demonstra, em A, a transição da retina (R) normal para a área de intensa adesão da retina à coróide (setas). Em B, o detalhe da retina desorganizada, com proliferação glial e fibroblástica com hialinização (H). A (HE x 40) B (HE x 400)

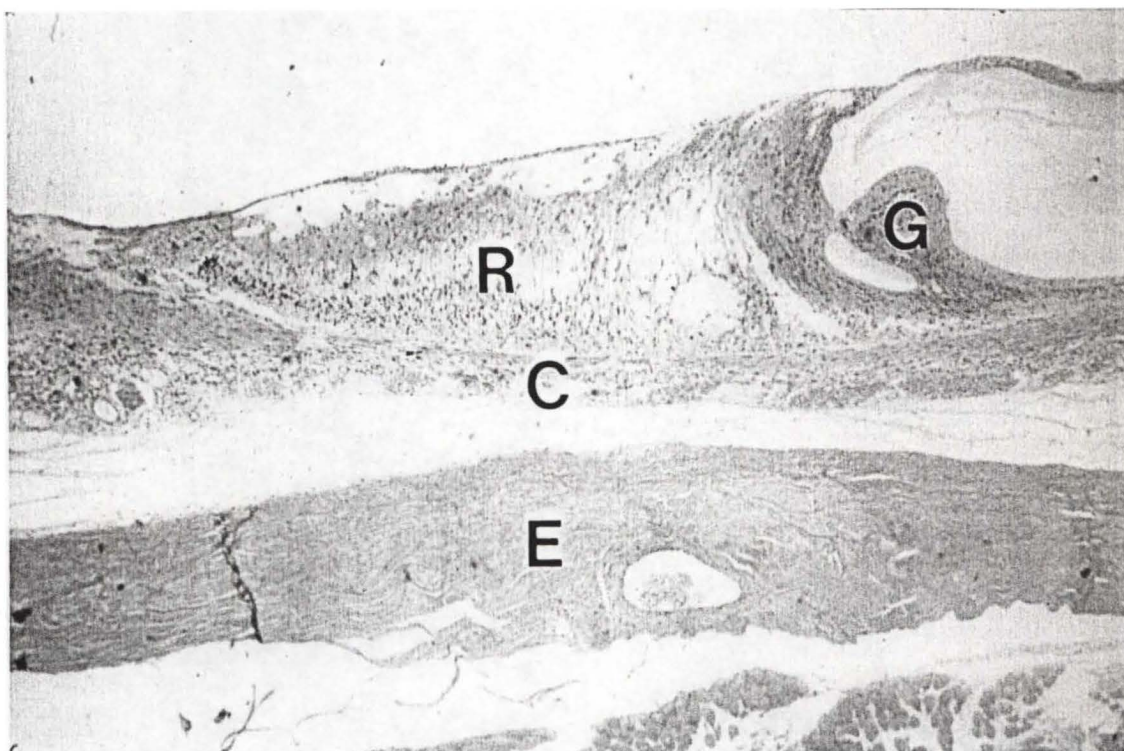


Figura 18 - Fotomicrografia do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstra retina (R) aderida à coróide (C), com grande proliferação gliomesodérmica (G). Esclera (E). HE x 40

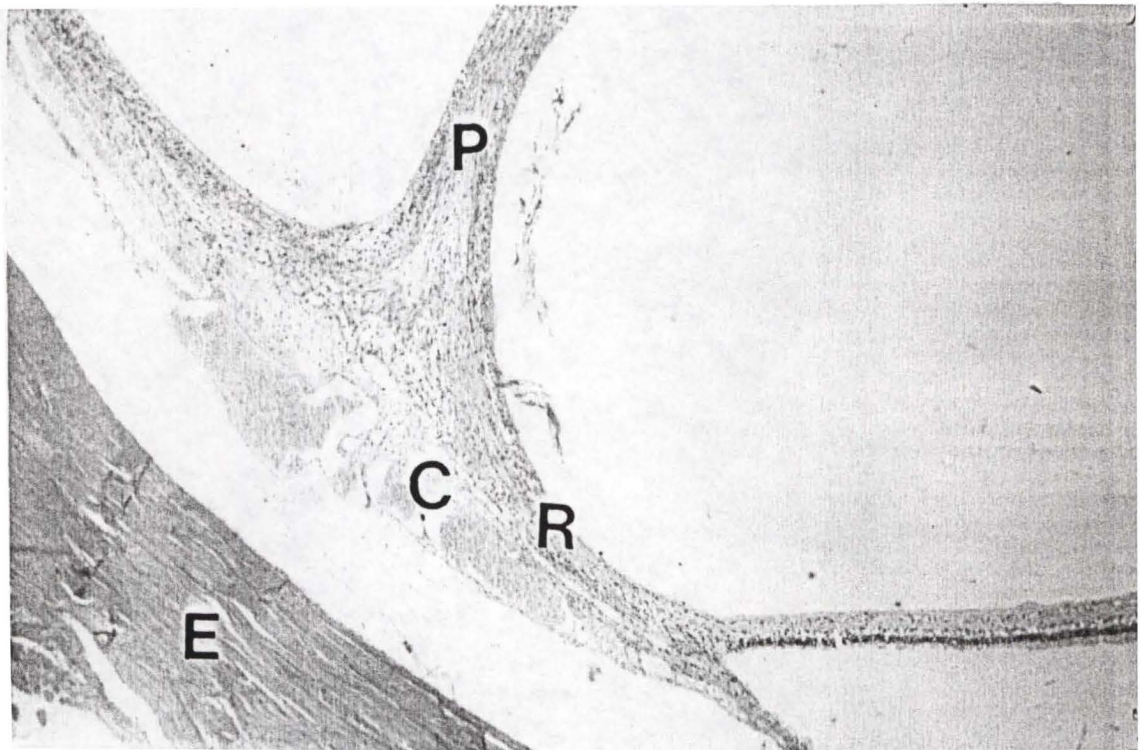


Figura 19 - Fotomicrografia panorâmica do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstra pontes gliomesodérmicas proeminentes (P). Note a adesividade da retina (R) à coróide (C). Esclera (E). HE x 40

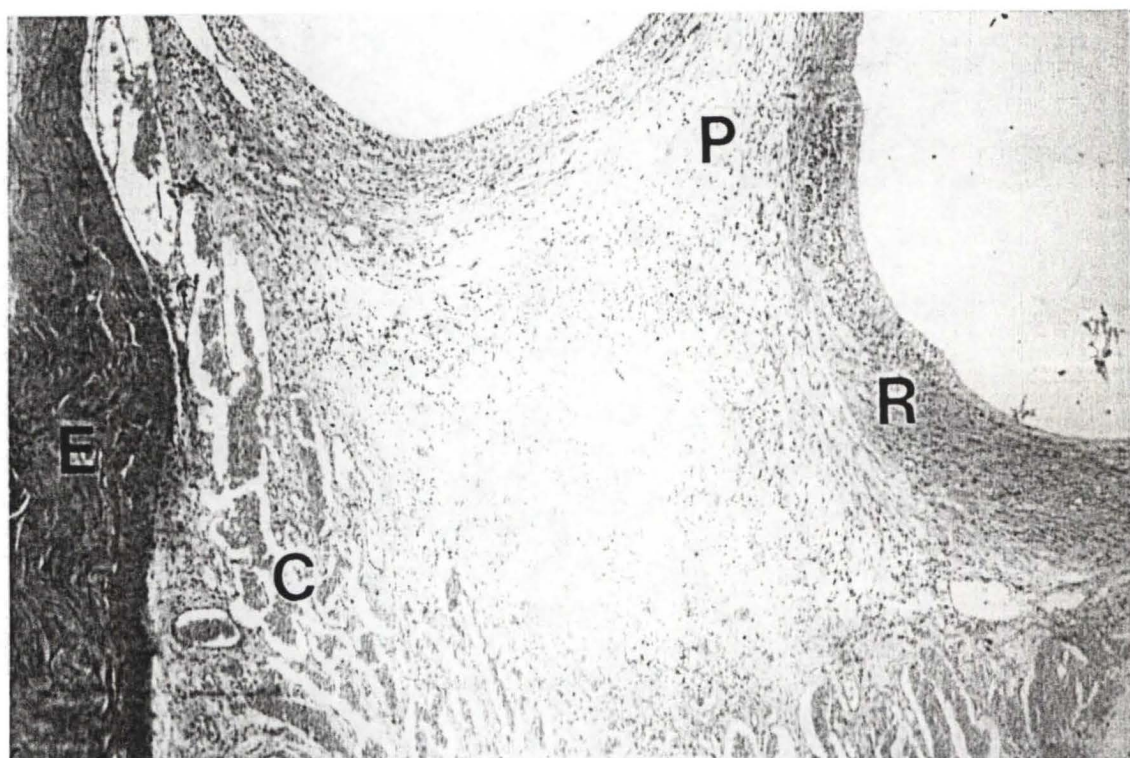


Figura 20 - Fotomicrografia do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstra detalhe da ponte gliomesodérmica (P), que adere intensamente à retina (R). A coróide (C) se apresenta com congestão vascular moderada. Esclera (E). HE x 100

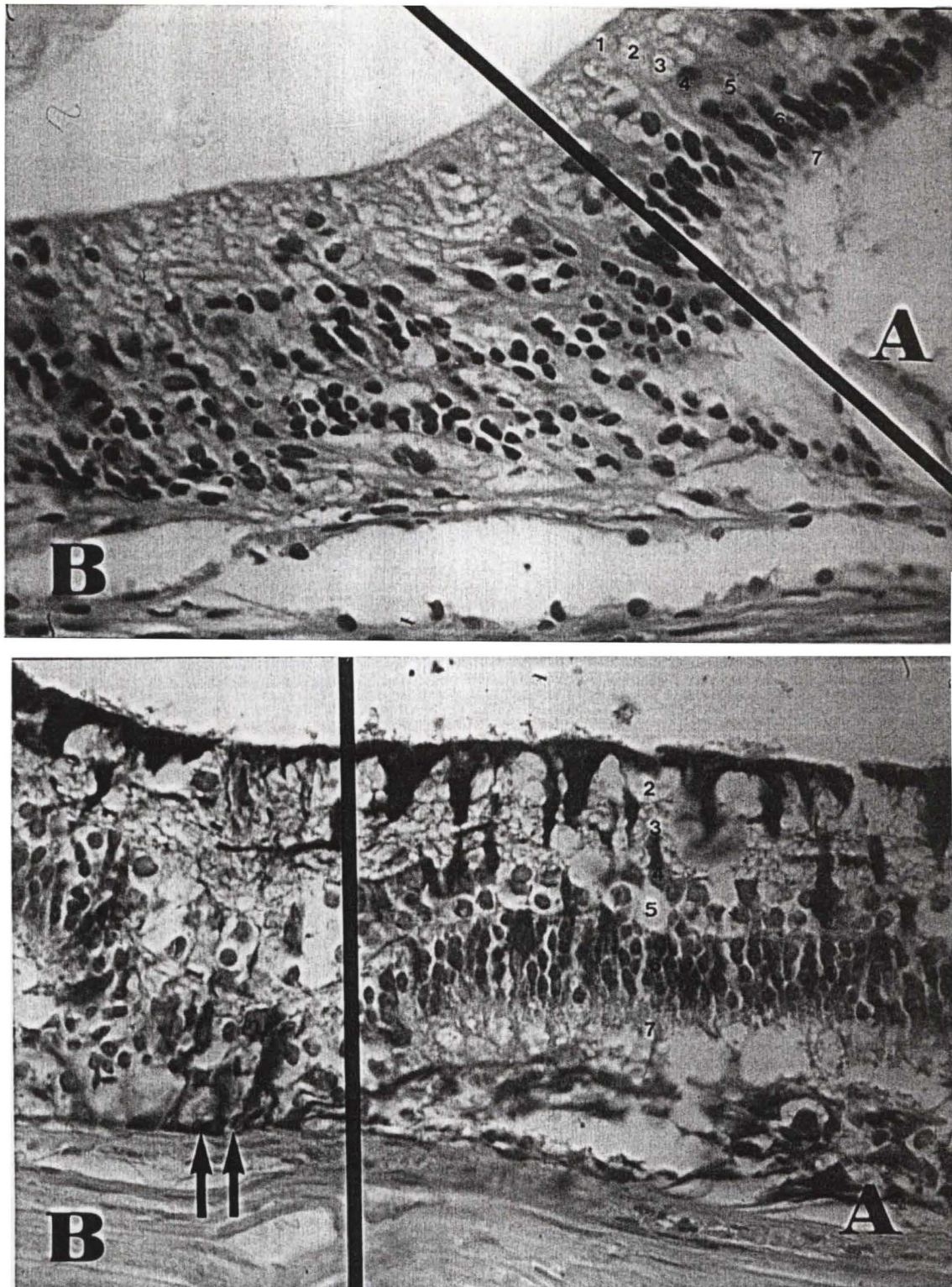


Figura 21 - Fotomicrografias do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstram retinas, com transição, entre a área preservada A e desorganizada B. Compare as camadas retinianas: 1- camada de fibras nervosas; 2- camada ganglionar; 3- camada plexiforme interna; 4- camada nuclear interna; 5- camada plexiforme externa; 6- camada nuclear externa e 7- prolongamentos dos fotorreceptores. Observe em B, a desorganização retiniana acomete, predominantemente, as camadas 4, 5 e 6 e há intensa proliferação glial (setas); justificando a adesão cório-retiniana.
Foto superior HE x 400 Foto inferior GFAP/DAB x 400



Figura 22 - Fotomicrografia do olho esquerdo de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 14º dia pós-operatório, demonstra retina aparentemente preservada, com discreta vacuolização das camadas plexiforme interna e nuclear interna (seta dupla), preservação da camada nuclear externa (N) e perda dos prolongamentos dos fotorreceptores (seta). GFAP/DAB x 100

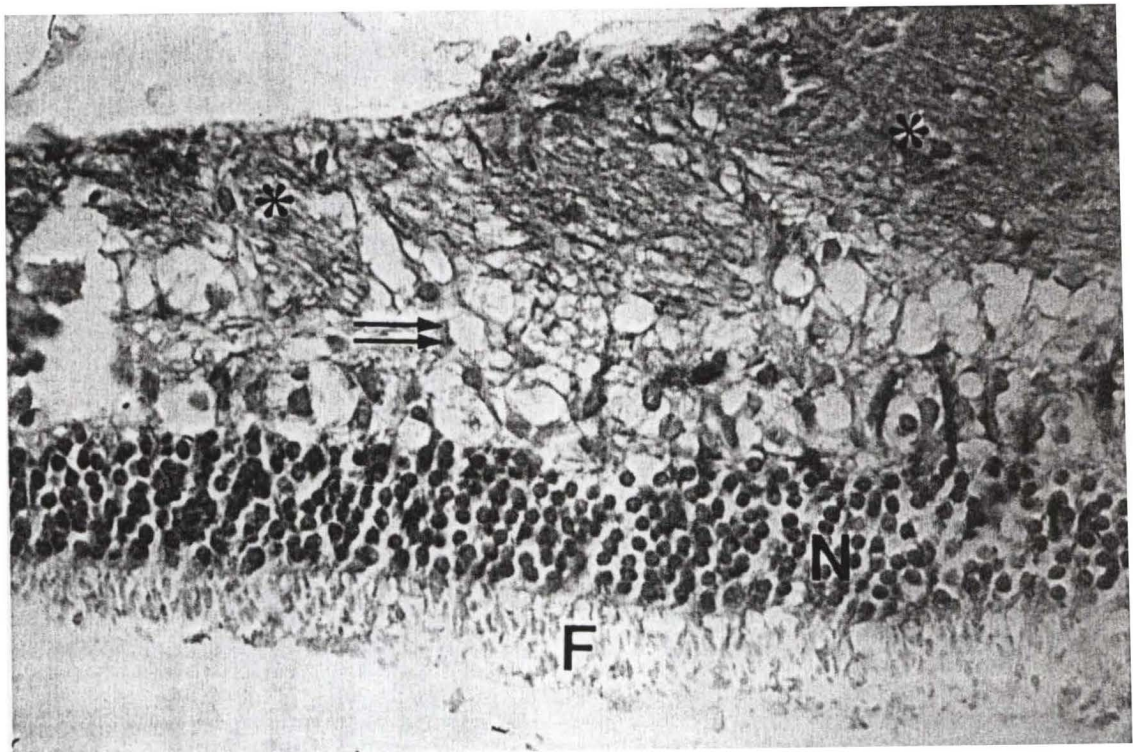


Figura 23 - Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado sem o adesivo de fibrina, no 14º dia pós-operatório, demonstra espessa camada de células gliais positivas, para a proteína glial ácida fibrilar (GFAP) (asteriscos). Note discreta vacuolização do neurópilo (seta dupla) e camada nuclear externa (N) preservada, com grande quantidade de prolongamentos visíveis (F) GFAP/DAB x 400

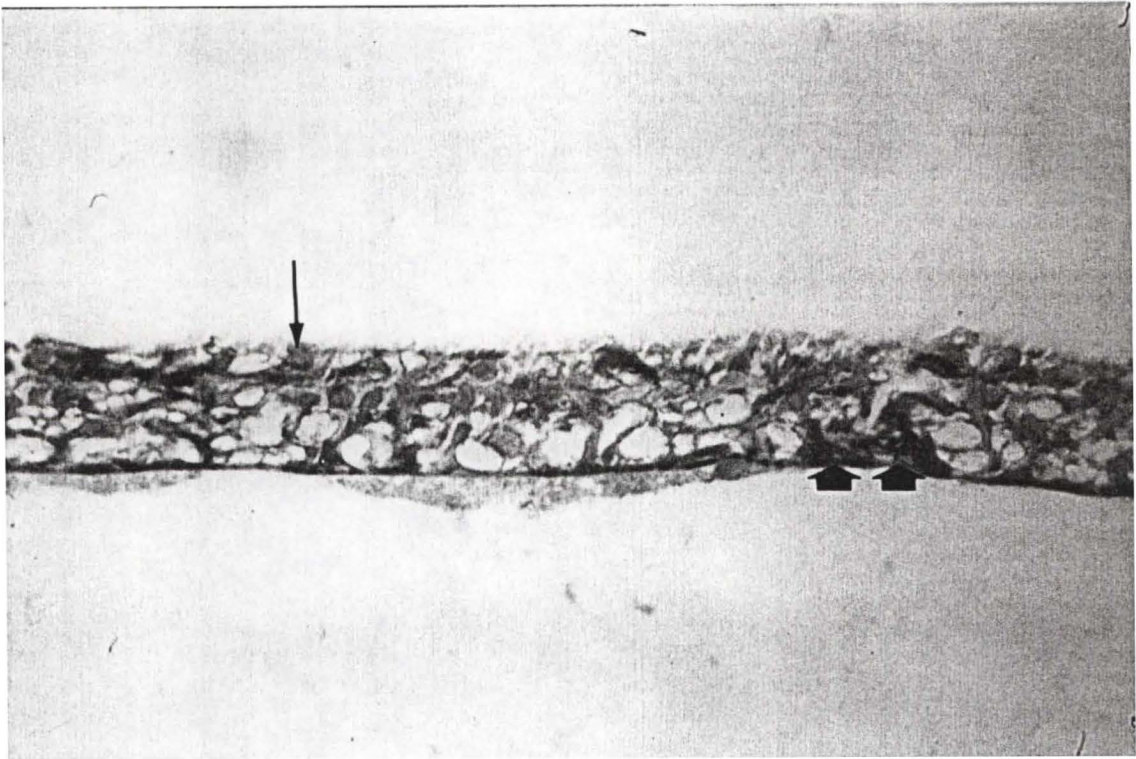


Figura 24 - Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado sem o adesivo de fibrina, no 14º dia pós-operatório, demonstra área focal de atrofia, com estreitamento retiniano e desorganização das camadas nucleares e plexiformes, com proliferação de astrócitos GFAP positivos (seta dupla). Note: poucas células ganglionares visíveis (seta) GFAP/DAB x 400

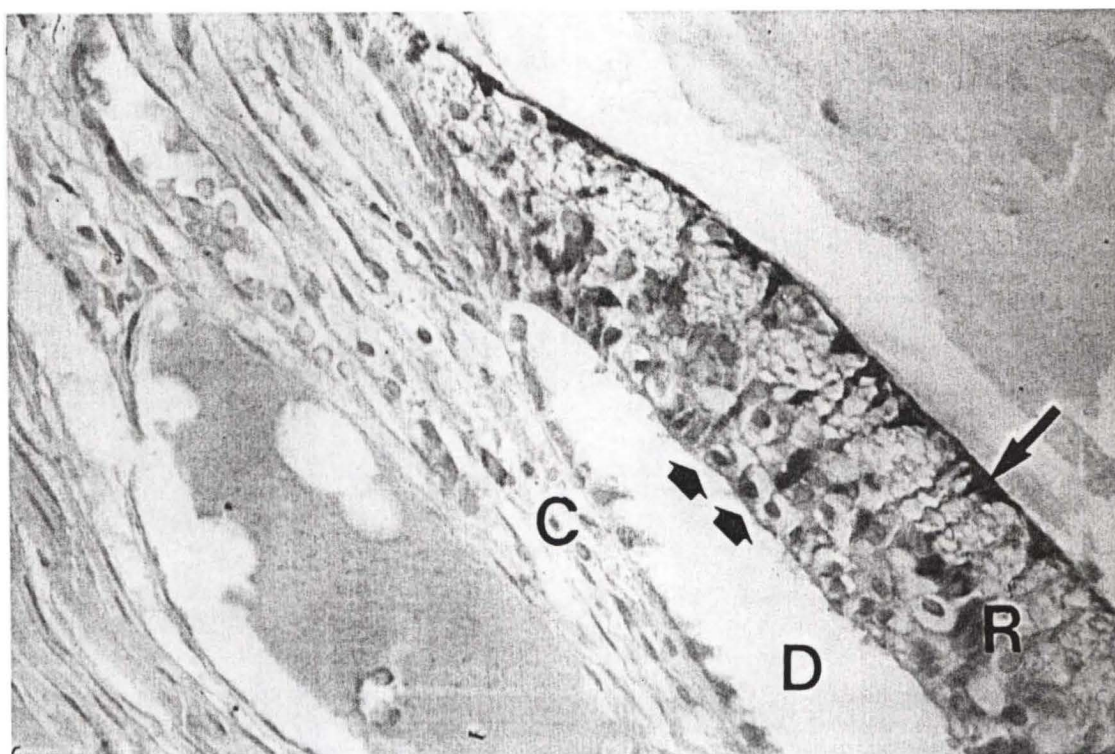


Figura 25 - Fotomicrografia do olho direito de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 7º dia pós-operatório, demonstra retina ciliar, com positividade para GFAP, nas células gliais (células de Müller); distribuídas, predominantemente, na superfície interna da retina (R) (seta); emitindo expansões citoplasmáticas positivas através da espessura retiniana. Note ainda: o descolamento da retina (D) e a grande redução dos prolongamentos dos fotorreceptores (seta dupla). Coróide (C) GFAP/DAB x 400

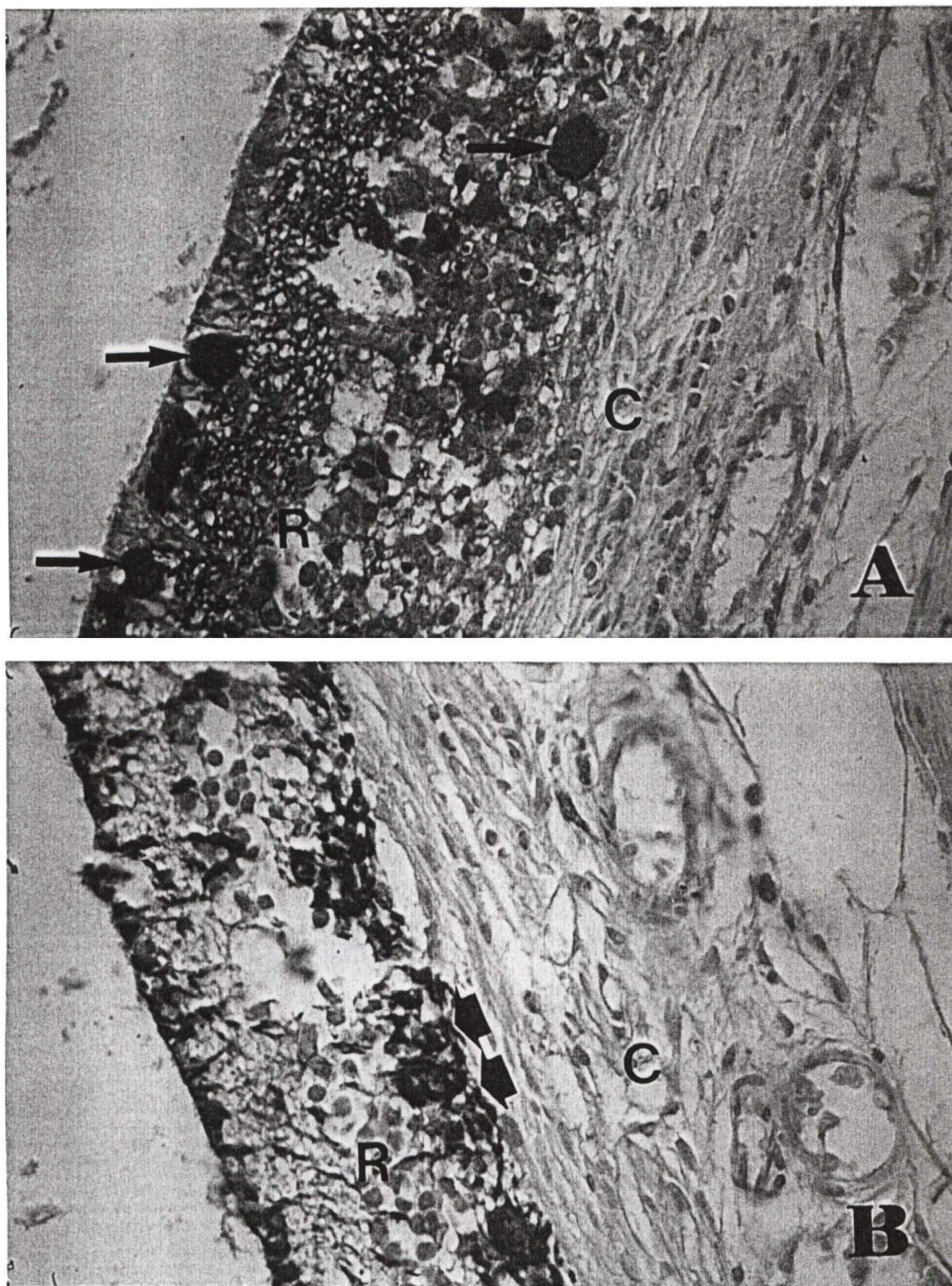


Figura 26 - Fotomicrografias do olho direito de coelho tratado com o adesivo de fibrina, no 30º dia pós-operatório, demonstrando retina (R) desorganizada, colada sobre a coróide (C). Note: em A, desorganização das camadas da retina, com células ganglionares fortemente positivas para enolase neurônio específica, distribuídas de maneira irregular (setas). Em B, note a proliferação glial intensamente positiva (seta dupla); justificando a adesão cório-retiniana.
 A (ENE/DAB x 400) B (GFAP/DAB x 400)

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Exame clínico

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao aparecimento de edema da conjuntiva ($p = 0,3525$) (TABELA II) e hiperemia da conjuntiva ($p = 0,3678$) (TABELA III), entre os olhos controle e do experimento.

Quanto à opacificação corneana, houve diferença significativa; sendo que os olhos do experimento apresentaram mais opacificação corneana do que os olhos controle ($p = 0,055^*$) (TABELA IV).

Quanto à reação inflamatória ($p = 0,1711$) (TABELA V) e à turvação vítrea ($p = 0,3678$) (TABELA VI), não houve diferença significativa entre os olhos controle e do experimento.

Quanto à situação da retina, no período de seguimento que variou de 1 a 30 dias, estava colada em 10 dos 17 olhos do grupo controle; e também colada, em 15 dos 18 olhos do grupo experimental. Mas ela estava descolada em 7 dos 17 olhos do grupo controle e em 3 dos 18 olhos do grupo experimental (TABELA VII). Houve diferença significativa entre o grupo controle e experimental; sendo que a proporção de retinas coladas, no grupo experimental, foi maior que no grupo controle. ($p = 0,0543^*$) (TABELA VII)

Exame Histopatológico

O adesivo de fibrina pôde ser identificado em todos os olhos do subgrupo B1 (1° dia pós-operatório); e somente em 1 dos 3 olhos que puderam ser avaliados microscopicamente no subgrupo B2 (4° dia pós-operatório). Nos subgrupos B3, B4 e B5, o adesivo estava ausente em todos os olhos avaliados.

Na avaliação da esclera não houve diferença estatisticamente significativa, quanto ao aparecimento de hemorragia ($p = 0,1482$) (TABELA VIII). Na avaliação da coróide não houve diferença significativa, quanto à congestão vascular entre os olhos controle e experimental ($p = 0,4383$) (TABELA IX). Na avaliação da hemorragia vítrea, não houve diferença significativa entre os olhos controle e do experimento ($p = 0,1552$) (TABELA X).

Na avaliação da presença de descolamento artefactual da retina, não houve diferença significativa entre os olhos controle e os do experimento ($p = 0,1191$) (TABELA XI).

Quanto à presença de polimorfonucleares na retina, houve diferença significativa; sendo que os olhos do grupo experimental apresentaram maior quantidade de polimorfonucleares ($p = 0,0368^*$) (TABELA XII).

Quanto à presença de monomorfonucleares na retina, não houve diferença significativa quanto ao seu aparecimento, entre os olhos controle e os do experimento ($p = 0,1990$) (TABELA XIII).

Quanto à presença de edema de retina, não houve diferença entre os olhos controle e os do experimento (TABELA XIV).

Quanto à perda dos prolongamentos dos fotorreceptores, também não houve diferença significativa entre os 2 grupos ($p = 0,1517$) (TABELA XV).

Quanto à presença de áreas com atrofia retiniana, houve diferença significativa; sendo que o grupo do experimento apresentou maior atrofia retiniana que o grupo controle ($p = 0,059^*$) (TABELA XVI).

Quanto à presença de reação gliomesodérmica retiniana, houve diferença significativa; sendo que o grupo experimental apresentou maior reação que o grupo controle ($p = 0,052^*$) (TABELA XVII)

Quanto à presença de pontes gliomesodérmicas, houve diferença significativa; sendo que o grupo experimental apresentou mais pontes que o grupo controle ($p = 0,009^*$) (TABELA XVIII).

QUADRO I - CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS EVOLUTIVAS DAS LESÕES
RETINIANAS, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E NOS OLHOS
DO GRUPO B (EXPERIMENTAL)

| | Grupo A (controle) | Grupo B (experimental) |
|---------|---|---|
| 1° dia | PMN +/4 Edema focal a moderado PPF focal discreto a moderado | PMN ++ a ++++/4 Edema focal moderado a acentuado com áreas de necrose PPF focal discreta a acentuada |
| 4° dia | PMN ausentes Edema difuso discreto a difuso acentuado PPF difusa discreta a difusa moderada | PMN ausentes a +/4 Edema focal discreto a difuso a acentuado PPF focal acentuada a difusa discreta Pouca reação gliomesodérmica |
| 7° dia | PMN ausentes Edema difuso moderado PPF ausente a difusa moderada Áreas de atrofia com gliose | PMN ausentes Edema difuso moderado PPF difusa discreta a moderada Áreas de atrofia com gliose extensa |
| 14° dia | MMN ausentes Atrofia focal discreta Reação gliomesodérmica focal discreta Pontes gliomesodérmicas ausentes | MMN +++ a ++++/4 Atrofia focal discreta a multifocal acentuada Reação gliomesodérmica focal discreta a multifocal acentuada Pontes gliomesodérmicas presentes |
| 30° dia | MMN ausentes a ++/4 Atrofia focal moderada a acentuada Reação gliomesodérmica focal moderada a acentuada Pontes gliomesodérmicas presentes em 1 olho | MMN ausentes a +++/4 Atrofia focal discreta a multifocal acentuada Reação gliomesodérmica focal discreta a multifocal acentuada Pontes gliomesodérmicas presentes na maioria dos olhos |

PMN - polimorfonucleares MMN - monomorfonucleares

PPF - perda dos prolongamentos dos fotorreceptores

TABELA II - FREQUÊNCIA DE EDEMA DE CONJUNTIVA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sem | Com | Total | Sem | Com | Total |
| 1° | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 | 4 |
| 4° | 3 | 1 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 7° | 4 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 14° | 4 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 30° | 4 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| TOTAL | 15 | 5 | 20 | 16 | 4 | 20 |

Sem: sem edema de conjuntiva

Com: com edema de conjuntiva

p = 0,3525

TABELA III - FREQUÊNCIA DE HIPEREMIA DE CONJUNTIVA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sem | Com | Total | Sem | Com | Total |
| 1° | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 | 4 |
| 4° | 3 | 1 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 7° | 3 | 1 | 4 | 3 | 1 | 4 |
| 14° | 4 | 0 | 4 | 2 | 2 | 4 |
| 30° | 4 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| TOTAL | 14 | 6 | 20 | 13 | 7 | 20 |

Sem: sem hiperemia de conjuntiva

Com: com hiperemia de conjuntiva

p = 0,3678

TABELA IV - FREQUÊNCIA DE OPACIFICAÇÃO CORNEANA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sem | Com | Total | Sem | Com | Total |
| 1° | 4 | 0 | 4 | 3 | 1 | 4 |
| 4° | 2 | 2 | 4 | 1 | 3 | 4 |
| 7° | 2 | 2 | 4 | 1 | 3 | 4 |
| 14° | 3 | 1 | 4 | 1 | 3 | 4 |
| 30° | 3 | 1 | 4 | 3 | 1 | 4 |
| TOTAL | 14 | 6 | 20 | 9 | 11 | 20 |

Sem: sem opacificação corneana

Com: com opacificação corneana

$p = 0,055^*$

TABELA V - FREQUÊNCIA DE REAÇÃO INFLAMATÓRIA DE CÂMARA ANTERIOR, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sem | Com | Total | Sem | Com | Total |
| 1° | 1 | 3 | 4 | 0 | 4 | 4 |
| 4° | 2 | 2 | 4 | 2 | 2 | 4 |
| 7° | 3 | 1 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 14° | 4 | 0 | 4 | 1 | 3 | 4 |
| 30° | 1 | 3 | 4 | 1 | 3 | 4 |
| TOTAL | 11 | 9 | 20 | 8 | 12 | 20 |

Sem: sem reação inflamatória

Com: com reação inflamatória

$p = 0,1711$

TABELA VI - FREQUÊNCIA DE TURVAÇÃO VÍTREA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sem | Com | Total | Sem | Com | Total |
| 1° | 1 | 3 | 4 | 1 | 3 | 4 |
| 4° | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 | 4 |
| 7° | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 | 4 |
| 14° | 4 | 0 | 4 | 2 | 2 | 4 |
| 30° | 2 | 2 | 4 | 3 | 1 | 4 |
| TOTAL | 7 | 13 | 20 | 6 | 14 | 20 |

Sem: sem turvação vítrea

Com: com turvação vítrea

$p = 0,3678$

TABELA VII - SITUAÇÃO DA RETINA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | G A | | | | Total | G B | | | | Total |
|------|-----|-------|------|-------|-------|-----|-------|------|-------|-------|
| | Col | Col P | Desc | Impos | | Col | Col P | Desc | Impos | |
| 1° | 1 | 2 | 1 | 0 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 4 |
| 4° | 2 | 0 | 1 | 1 | 4 | 2 | 0 | 1 | 1 | 4 |
| 7° | 2 | 0 | 1 | 1 | 4 | 3 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| 14° | 3 | 1 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 30° | 2 | 0 | 1 | 1 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| TOT | 10 | 3 | 4 | 3 | 20 | 15 | 2 | 1 | 2 | 20 |

G A: Grupo A

G B: Grupo B

Col: Retina colada

Col P: Retina parcialmente colada

Desc: Retina descolada

Impos: Impossível

TOT: Total

$p = 0,0543^*$

TABELA VIII - ALTERAÇÕES ENCONTRADAS NA ESCLERA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-------|-------|---------|-------|-------|
| | Normal | Hemor | Total | Normal | Hemor | Total |
| 1° | 3 | 1 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 4° | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 |
| 7° | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 |
| 14° | 4 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 30° | 3 | 0 | 3 | 4 | 0 | 4 |
| TOTAL | 16 | 1 | 17 | 18 | 0 | 18 |

Hemor: hemorragia

p = 0,1482

TABELA IX - ALTERAÇÕES ENCONTRADAS NA CORÓIDE, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----------|-------|---------|-----------|-------|
| | Normal | Congestão | Total | Normal | Congestão | Total |
| 1° | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 | 4 |
| 4° | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 7° | 0 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 14° | 4 | 0 | 4 | 2 | 2 | 4 |
| 30° | 3 | 0 | 3 | 4 | 0 | 4 |
| TOTAL | 8 | 9 | 17 | 8 | 10 | 18 |

p = 0,4383

TABELA X - ALTERAÇÕES ENCONTRADAS NA CAVIDADE VÍTREA (HEMORRAGIA), NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|----------|---------|-------|----------|---------|-------|
| | Presente | Ausente | Total | Presente | Ausente | Total |
| 1° | 1 | 3 | 4 | 0 | 4 | 4 |
| 4° | 0 | 3 | 3 | 0 | 4 | 4 |
| 7° | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 |
| 14° | 0 | 4 | 4 | 0 | 3 | 3 |
| 30° | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 | 4 |
| TOTAL | 1 | 17 | 18 | 0 | 18 | 18 |

$p = 0,1552$

TABELA XI - FREQUÊNCIA DO APARECIMENTO DE DESCOLAMENTO ARTEFATUAL DE RETINA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sim | Não | Total | Sim | Não | Total |
| 1° | 4 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 4° | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 |
| 7° | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 |
| 14° | 2 | 2 | 4 | 0 | 4 | 4 |
| 30° | 1 | 2 | 3 | 0 | 4 | 4 |
| TOTAL | 10 | 7 | 17 | 7 | 11 | 18 |

$p = 0,1191$

TABELA XII - FREQUÊNCIA DO APARECIMENTO DE POLIMORFONUCLEARES NA RETINA DOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | Total | GRUPO B | | Total |
|-------|----------|---------|-------|----------|---------|-------|
| | Presente | Ausente | | Presente | Ausente | |
| 1° | 3 | 1 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 4° | 0 | 3 | 3 | 3 | 0 | 3 |
| 7° | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 |
| TOTAL | 3 | 7 | 10 | 7 | 3 | 10 |

$p = 0,0368^*$

TABELA XIII - FREQUÊNCIA DO APARECIMENTO DE MONOMORFONUCLEARES NA RETINA DOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.

| DIAS | GRUPO A | | Total | GRUPO B | | Total |
|-------|----------|---------|-------|----------|---------|-------|
| | Presente | Ausente | | Presente | Ausente | |
| 14° | 0 | 4 | 4 | 3 | 1 | 4 |
| 30° | 2 | 1 | 3 | 1 | 3 | 4 |
| TOTAL | 2 | 5 | 7 | 4 | 4 | 8 |

$p = 0,1990$

TABELA XIV - FREQUÊNCIA DO APARECIMENTO DE EDEMA DE RETINA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sim | Não | Total | Sim | Não | Total |
| 1° | 4 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 4° | 2 | 0 | 2 | 3 | 0 | 3 |
| 7° | 3 | 0 | 3 | 2 | 0 | 2 |
| TOTAL | 9 | 0 | 9 | 9 | 0 | 9 |

TABELA XV - FREQUÊNCIA DO APARECIMENTO DE PERDA DOS PROLONGAMENTOS DOS FOTORRECEPTORES, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sim | Não | Total | Sim | Não | Total |
| 1° | 4 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 4° | 2 | 0 | 2 | 3 | 0 | 3 |
| 7° | 2 | 1 | 3 | 2 | 0 | 2 |
| TOTAL | 8 | 1 | 9 | 9 | 0 | 9 |

$p = 0,1517$

TABELA XVI - FREQUÊNCIA DO APARECIMENTO DE ATROFIA DE RETINA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sim | Não | Total | Sim | Não | Total |
| 7° | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 |
| 14° | 3 | 1 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 30° | 2 | 1 | 3 | 4 | 0 | 4 |
| TOTAL | 8 | 2 | 10 | 11 | 0 | 11 |

$p = 0,059^*$

TABELA XVII - FREQUÊNCIA DO APARECIMENTO DE REAÇÃO GLIOMESODÉRMICA, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sim | Não | Total | Sim | Não | Total |
| 14° | 3 | 1 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| 30° | 2 | 1 | 3 | 4 | 0 | 4 |
| TOTAL | 5 | 2 | 7 | 8 | 0 | 8 |

$p = 0,052^*$

TABELA XVIII - FREQUÊNCIA DO APARECIMENTO DE PONTES GLIOMESODÉRMICAS, NOS OLHOS DO GRUPO A (CONTROLE) E B (EXPERIMENTAL), DE ACORDO COM O PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

| DIAS | GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|-------|---------|-----|-------|---------|-----|-------|
| | Sim | Não | Total | Sim | Não | Total |
| 14° | 0 | 4 | 4 | 3 | 1 | 4 |
| 30° | 1 | 2 | 3 | 3 | 1 | 4 |
| TOTAL | 1 | 6 | 7 | 6 | 2 | 8 |

$p = 0,0090^*$

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O tamanho da amostra foi escolhido previamente, por técnicas de amostragem probabilística, para melhor análise estatística dos grupos e subgrupos, sendo 20 olhos pertencentes ao grupo controle e 20 olhos pertencentes ao grupo do experimento. Escolheu-se usar, no mesmo animal, um dos olhos como controle e o outro olho como experimento, para se minimizar as possíveis variações individuais de resposta de cada animal. A seleção do olho controle e do olho do experimento foi realizada de forma aleatória. Este estudo foi considerado cego, porque o patologista desconhecia a que grupo e subgrupo pertencia o olho que estava sendo, por ele, examinado. Todos os procedimentos operatórios foram realizados pelo mesmo cirurgião, e todas as lâminas histopatológicas foram avaliadas pelo mesmo patologista, para se minimizar as variações.

Foram selecionados coelhos jovens, com peso variando entre 1,5 e 2 Kg, pois esses animais apresentam cristalinos macios; sendo que a lensectomia foi facilmente realizada com a ponta-guilhotina do vitreóforo.

A antissepsia foi realizada, com povidine tópico a 5%, com o intuito de profilaxia da endoftalmite. APT, ISENBERG, YOSHIMORI e PAEZ (1984) observaram, em 30 pacientes consecutivos, que o povidine tópico a 5% diminuiu o número de colônias de bactérias em 91%; bem como diminuiu em 50% o número de espécies de bactérias na conjuntiva; quando comparada ao olho controle, e aí não foi usada nenhuma solução antisséptica tópica.

O objetivo do tratamento dos buracos e/ou roturas retinianas é o selamento das bordas desse buraco e/ou rotura; evitando que haja migração de líquido para o espaço sub-retiniano e conseqüente descolamento de retina (MACHEMER, 1984). Os tratamentos mais comuns para o selamento do buraco e/ou rotura retiniana são aqueles, à base de adesão térmica, produzidos por criopexia, fotocoagulação ou diatermia ao redor das bordas desse buraco e/ou rotura (GILBERT, 1991; GLASER, VIDAURRI-LEAL, MICHELS e CAMPOCHIARO, 1993; FARAH, BLUMENKRANZ, PAREL, BONOMO, BELFORT, JR., e DE LIMA, 1994). A adesão se dá por um processo de necrose celular, inflamação e subseqüente proliferação fibrocelular. Esses procedimentos são efetivos especialmente na retina periférica; entretanto, se usados mais posteriormente, eles podem estar associados a uma significativa destruição de áreas nobres do fundo de olho, como o pólo posterior (CHRISTMAS, SKOLIK, HOWARD, SAITO, BARNSTABLE e LIGGETT, 1995). Cada vez mais, cirurgiões de retina e vítreo estão realizando cirurgias para o tratamento de problemas do pólo posterior, como buracos maculares e retirada de membranas neovasculares submaculares; bem como para aliviar trações submaculares por outros tipos de membranas sub-retinianas. Em adição a isso, nos casos de retinopatia diabética proliferativa, em que se usam, com freqüência, tesouras intra-oculares, para dissecação de membranas epi-retinianas, podem ocorrer roturas retinianas iatrogênicas.

Devido à limitação da adesão térmica, no pólo posterior, e devido à demora do processo de cicatrização, métodos alternativos têm sido estudados.

O adesivo ideal para a retina não deve causar toxicidade; deve antes permitir difusão entre os fotorreceptores e o epitélio pigmentar da retina; deve criar adesão entre as bordas do buraco e/ou rotura retiniana, a camada de fotorreceptores e o epitélio pigmentar da retina; deve induzir um selamento localizado da retina; porém, prevenir uma extensa proliferação

fibrovascular e deve ser biodegradável (JAFTE, OLIVER, VON FRICKEN, SILBERSTEIN e WYATT, 1989).

Uma grande variedade de adesivos teciduais sintéticos como os cianoacrilatos, epoxes, polisiloxanes, poliuretanes, cola de silicone, cola de gelatina e própolis têm sido utilizados no tratamento de sangramento gastrointestinal, em microanastomoses, no selamento de perda de líquido amniótico e para aplicação dental (PAPATHEOFANIS e BARMADA, 1993). Recentemente, alguns estudos têm investigado o uso de adesivos sintéticos na cirurgia vítreo-retiniana (GILBERT, 1991). A maioria desses adesivos sintéticos como os cianoacrilatos (McCUEN, II, HIDA, SHETA, ISBEY, III, HAHN e HICKINGBOTHAN, 1986; McCUEN, II, HIDA e SHETA, 1987; HIDA, SHETA, PROIA e McCUEN, II, 1988; JAFTE et al, 1989; SHETA, HIDA e McCUEN, II, 1990; PAPATHEOFANIS et al, 1993), polisiloxanes e polímeros do acetato, embora levem a uma forte e imediata adesão, são tóxicos para a retina e, portanto, não são apropriados para o tratamento de buracos e/ou roturas retinianas posteriores. Agentes biológicos, usados como adesivos, como a proteína polifenólica do marisco marinho *Mytilus edulis* também têm sido usados (PAPATHEOFANIS et al, 1993). Esse composto mostrou ser produtor de significativa inflamação quando usado no pólo posterior.

O uso de preparações sanguíneas, para a indução de hemostasia e adesão, no tratamento de feridas, data do final do século XVIII (citado por CHRISTMAS et al, 1995). A cola de fibrina e outros adesivos derivados do sangue são os que parecem causar menos toxicidade aos tecidos (PAPATHEOFANIS et al, 1993).

O adesivo de fibrina tem sido usado com mais freqüência, principalmente na Europa, nas mais diversas áreas da medicina, tanto como agente adesivo como agente hemostático

(RATHORE e HARRISON, 1976; ROUSOU, ENGELMAN e BREYER, 1984; SPOTNITZ, DALTON, BAKER e NOLAN, 1987; BENTO e MINITI, 1989). No Brasil, este adesivo também tem sido usado em alguns serviços (LOURENÇO, PACHECO, ALMEIDA e COSSI, 1983; MATTOS, LAGE e FADUL, 1986; ALMEIDA, NINA e MELLO, 1991; FIGUEIREDO, 1995; BONATI, TOLOSA, MATHEUS, LEITÃO, SUZUKI e KARA JOSÉ, 1995).

O princípio da adesividade da fibrina é o mesmo da formação do coágulo hemostático em vaso lesado no organismo. O processo de cicatrização, de uma lesão ou ferida, inicia quando cessa o sangramento. No momento em que um vaso lesado se abre em solução de continuidade, dá-se o início da formação de um coágulo cuja função é a hemostasia; sendo que o fibrinogênio, as plaquetas e as hemácias fazem parte da composição desse coágulo. A exposição do colágeno do tecido conectivo, após lesão vascular, faz com que se inicie o processo de adesão plaquetária e comecem a aparecer os primeiros traços da formação de trombina no próprio local da lesão. A formação da trombina acelera a formação subsequente da própria trombina em maiores quantidades. Na continuação, as plaquetas se fundem e se contraem. Uma rede de fibrina reforça o tampão em direção ao plasma circundante e ao fluido extracelular (MORAWITZ, 1905, citado por FUGMANN, 1993; SCHEELE, GENTSCH e MATTESON, 1984).

O fibrinogênio é formado por 3 pares de grandes cadeias polipeptídicas. A trombina rompe duas moléculas de um pequeno polipeptídeo (fibrinopeptídeo A), de 1 par de cadeias, e duas moléculas de um segundo polipeptídeo (fibrinopeptídeo B), de um segundo par de cadeias. A molécula de fibrinogênio resultante é chamada de monômero de fibrina, de carga negativa reduzida, que permite a polimerização da molécula, através de ligação hidrogeniônica; formando filamentos de fibrina (polímeros de fibrina), que é o coágulo. Este coágulo é instável;

sendo facilmente dissolvido na presença de certos solventes. Para que isso não ocorra, é necessária a formação de grandes quantidades de trombina, tanto pela via extrínseca quanto pela via intrínseca da coagulação. A trombina ativa o fator XIII (alfa-2-globulina), na presença do cálcio. Este fator ativado cataliza várias ligações cruzadas entre os grupos amino de uma molécula de fibrina e de grupos carbonil de outra molécula; formando as ligações peptídicas e estabilizando o coágulo (MORAWITZ, 1905, citado por FUGMANN, 1993; SCHEELE, GENTSCH e MATTESON, 1984) (GRÁFICO I).

Um dos mecanismos existentes para que o processo hemostático se restrinja à parede vascular lesada é o equilíbrio existente entre a deposição e a lise de fibrina. A lise de fibrina, ou também chamada fibrinólise, é associada à ativação da plasmina. Ela é uma enzima proteolítica encontrada no sangue e em outros fluidos, na forma de um precursor inerte chamado de plasminogênio. Desta forma, a fibrinólise pode ser inibida de 2 modos: primeiro, pela inibição da ativação do plasminogênio, por ação de um antifibrinolítico terapêutico chamado ácido aminocapróico e, segundo, pela inibição da plasmina, por antiplasminas existentes no plasma (FUGMANN, 1993) (GRÁFICO II).

O fibrinogênio utilizado no adesivo biológico pode ser extraído do plasma do próprio paciente (autólogo), de um doador ou de um “pool” de doadores da mesma espécie (homólogo). Se o fibrinogênio é extraído do plasma humano e é utilizado em outro animal ou vice-versa, esse fibrinogênio é chamado heterólogo.

A trombina utilizada no adesivo biológico é encontrada no mercado e produzida por vários laboratórios. Sua concentração é medida em NIH ou unidades por mililitro (UI/ml) e pode ser diluída conforme a necessidade. A trombina utilizada no adesivo de fibrina é a extraída do sangue bovino.

A extração de trombina, do sangue humano, apresenta certas dificuldades, como a obtenção de grandes quantidades. Atualmente, técnicas modernas têm sido empregadas para produção de trombina humana, através da ativação de um concentrado do complexo protrombínico; entretanto, essa trombina ainda não está disponível no comércio, para uso em grande escala (VERDORN e HENDRIKSE, 1989).

Neste estudo, extraiu-se o fibrinogênio, a partir de doador humano único, através da técnica de crioprecipitação, a qual forneceu boa quantidade de fibrinogênio, numa concentração satisfatória. A trombina utilizada foi aquela extraída do plasma de sangue bovino e usada em concentração de 1000 UI/ml. Vários estudos mostram que a trombina pode ser usada em concentração entre 100 e 1000 UI/ml (PEARL, WUSTRACK, HARBURY, RUBENSTEIN e KAPLAN, 1977), sem causar efeitos tóxicos para os tecidos, mesmo quando em contato com o endotélio corneano (MANNIS, SWEET, LANDERS, III e LEWIS, 1988). Como agente antifibrinolítico foi usado o ácido aminocapróico. O Cloreto de Cálcio (CaCl_2) foi utilizado na tentativa de favorecer a ativação do fator XIII.

Como existem dificuldades em se obter grandes quantidades de sangue de coelho, para extração do fibrinogênio, preferiu-se extrair o fibrinogênio de plasma humano. Desta forma se utilizou derivados do sangue humano em olhos de coelhos. Sendo assim, o adesivo de fibrina utilizado neste estudo tinha característica heteróloga. Assim também, ROSTRON, BRITAIN, MORTON e REES (1988) e BRITAIN, ROSTRON, MORTON e REES (1989) utilizaram o adesivo de fibrina heterólogo, em cirurgias experimentais de epiceratofacia, em coelhos, e não relataram nenhuma reação cruzada.

Os adesivos de fibrina comerciais (Tisseel e Tissucol, Immuno AG, Viena, Áustria) são apresentados de forma liofilizada; produzidos a partir do sangue de um "pool" de doadores.

Esses adesivos não são licenciados para uso clínico, na Grã-Bretanha e nos Estados Unidos da América, devido ao risco de doenças transmissíveis (FDA Drug Bull, 1978; EPSTEIN, WEISMAN, ZWILLERNBERG e SCHREIBER, 1986). Contudo, o risco é reduzido, pela seleção dos doadores e pela aplicação de testes para detecção de antígenos da hepatite B e vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Os adesivos de fibrina comerciais liofilizados são submetidos a um especial tratamento à base de calor, a 60° C por 30 horas, o qual tem demonstrado ser efetivo em reduzir o risco de transmissão de doenças virais (FELDING, NILSSON, HANSSON e BIBERFELD, 1985); proporcionando maior margem de segurança (HILFENHAUS, HERRMANN, MAULER e PRINCE, 1986). Embora o tratamento dos adesivos comerciais, com calor, reduza os riscos de infecção viral, não é possível ter-se a certeza de que não haverá transmissão viral; visto que os testes para determinação dos títulos virais ainda apresentam limites no que tange às suas sensibilidades (HILDEBRANT, GOMPERTS e KASPER, 1985).

Extraindo-se o fibrinogênio do plasma de um único doador, o risco de transmissão de infecção é o mesmo de uma transfusão sanguínea, ou até menor, quando se considera que muitas vezes numa transfusão sanguínea são utilizados sangue ou derivados, provenientes de diversos doadores (DRESDALE, ROSE e JEEVANANDAM, 1985).

O adesivo autólogo, preparado do sangue do próprio paciente, não apresenta riscos de transmissão de doenças virais nem possibilidade de provocar qualquer reação imunológica; portanto, o adesivo autólogo se apresenta como uma boa solução para a resolução dos problemas apresentados pelos adesivos comerciais.

Vários métodos existem para a extração do fibrinogênio (FUGMANN, 1993). O plasma representa aproximadamente 50% do volume do sangue total, de forma que a partir de

45 ml de sangue total pode ser obtido aproximadamente 1 ml de fibrinogênio. (BRITTAIN et al, 1989)

Para realização deste estudo se obteve 450 ml (1 unidade) de sangue total de doador único e se extraiu 200 ml de plasma (1 unidade), que, através do método de crioprecipitação, forneceu 10 ml de fibrinogênio.

Estudos, “in vitro”, realizados por GESTRING e LERNER (1983) comparando a força de adesão entre a cola de fibrina, de cujo fibrinogênio foi extraído pelo método de crioprecipitação, e a força de adesão da cola comercial, verificaram que a força de adesão do adesivo autólogo está em torno de 100 mg/cm^2 ; e a do adesivo comercial está em torno de 200 mg/cm^2 . A provável razão para esta diferença está na concentração do fibrinogênio. A concentração normal de fibrinogênio no plasma é de 2 a 4 mg/l e pode ser concentrada para ao redor de 29 mg/l com a crioprecipitação. O Tisseel e o Tissucol (Immuno AG, Viena, Áustria) apresentam concentração de fibrinogênio em torno de 75 e 100 mg/l; entretanto, cerca de 8,5% de fibrinogênio é perdido durante o processo de liofilização (BRITTAIN et al, 1989).

Apesar da provável diferença na força de adesão, que está ligada à concentração do fibrinogênio, não há diferença significativa na adesividade final em cirurgias realizadas com adesivo comercial e adesivo autólogo (ROSTRON et al, 1988; BRITTAIN et al, 1989).

BROWN e NANTZ (1949), ao estudarem a fixação do coágulo de fibrina, em cirurgias de descolamento de retina, verificaram que quanto mais concentrada era a solução de fibrinogênio mais severa a uveíte causada pelo adesivo.

Os sinais clássicos de inflamação se apresentam através do calor, rubor, tumor, dor e impotência funcional. No olho, os principais marcadores para o processo inflamatório são o

edema de conjuntiva, a hiperemia conjuntival, a reação inflamatória de câmara anterior e a turvação vítrea.

Neste estudo, usando-se o adesivo de fibrina, com fibrinogênio, em concentração de 38,8 mg/ml e trombina, em concentração de 1000 UI/ml, não houve diferença estatística no aparecimento de maiores sinais de processo inflamatório, pela avaliação clínica, nos olhos do experimento. O edema e a hiperemia de conjuntiva estavam presentes em todos os olhos avaliados no 1º dia pós-operatório (subgrupos A1 e B1), mas foram diminuindo progressivamente e desaparecendo até o 7º dia de seguimento. A reação inflamatória de câmara anterior caracterizada, principalmente, pelo aparecimento de células de fibrina e a turvação vítrea, estavam presentes na maioria dos olhos do 1º dia pós-operatório e diminuíram progressivamente até o 7º dia; entretanto, alguns olhos do 14º e 30º dias ainda apresentavam estes achados; porém de forma pouco intensa.

Poucos olhos apresentaram opacificação corneana; entretanto se evidenciou diferença significativa entre os olhos do grupo A e B. Somente 2 olhos apresentaram edema severo de córnea; sendo 1 olho do grupo A e o outro do grupo B.

O adesivo de fibrina induziu, clinicamente, uma boa adesão. Os olhos do grupo A apresentaram maior índice de descolamento de retina do que os do grupo B. NASADUKE e PEYMAN (1986) não encontraram diferença significativa na taxa de descolamento de retina entre os olhos em que eles aplicaram o adesivo autólogo e os olhos controle. Esses autores ressaltaram ainda que, no coelho, existe uma tendência natural para uma reaplicação da retina, após a indução de um descolamento mesmo nos olhos não tratados com o adesivo; e realizaram um descolamento de retina, relativamente pequeno, abrangendo, aproximadamente, 1/3 da retina inferior; enquanto no presente estudo se fez um descolamento de retina um pouco

maior; abrangendo cerca de 3/4 da retina inferior. Talvez esteja aí a diferença entre os resultados na taxa de descolamento de retina entre os olhos controle e experimentais, em ambos os estudos.

O soro ou plasma contém vários fatores de crescimento e demonstram ser agentes quimiotáticos para células gliais da retina, células do epitélio pigmentar da retina e células fibroblásticas (CAMPOCHIARO, JERDAN e GLASER, 1984; CAMPOCHIARO, JERDAN, GLASER, CARDIN e MICHELS, 1985; DE JUAN, DICKSON e HJELMELAND, 1988).

CAMPOCHIARO et al (1984) verificaram que o plasma de feto bovino e o plasma humano, especialmente devido à fibronectina, aumentaram a migração de células do epitélio pigmentar da retina, de uma maneira dose-dependente. E, ao migrarem, localizavam-se em áreas favoráveis à sua adesão; ainda, foram identificadas como participantes da cicatrização de feridas oculares, como na formação de cicatrizes retinianas e proliferação vítreo-retiniana.

A cicatrização das feridas é amplamente controlada pelos fatores de crescimento como o fator de crescimento epidermal; fator de desenvolvimento de fibroblastos; fator de desenvolvimento de plaquetas; fator-1 de desenvolvimento de insulina; fator de crescimento tumoral (TGF) e fibronectina, que estão presentes no plasma. A vitronectina é uma substância glicoprotéica com função de adesão entre as células, e também se encontra no plasma. Essas citocininas agem nos receptores da superfície celular estimulando a migração e proliferação das células (BURGESS, 1989 citado por CHRISTMAS et al, 1995).

SMIDDY, GLASER, GREEN, CONNOR, JR., ROBERTS, LUCAS e SPORN (1989) demonstraram a função do TGF-*B* associado à vitrectomia e à injeção de gás na formação de adesões cório-retinianas em um modelo animal. Recentemente GLASER, MICHELS, KUPPERMANN, SJAARDA e PENA (1992) sugeriram um possível benefício do TGF-*B* para

a indução de resposta fibrocelular; localizada nas bordas de buracos maculares, em estágio 2, 3 e 4, e obtiveram bons resultados anatômicos e visuais.

CHRISTMAS et al (1995) examinaram clínica e histopatologicamente o papel do soro autólogo na indução de resposta fibrocelular localizada e adesão cório-retiniana nas bordas de retinotomias comparada a grupos controle. Assim, consideraram que a reação fibrocelular foi mais evidente nos olhos de coelhos; tratados com soro autólogo, em todos os períodos do seguimento. Esses autores sugeriram que a migração fibrocelular e possível proliferação foi induzida por constituintes do soro autólogo, principalmente pelas citocininas.

É importante ressaltar que, no estudo acima citado, houve uma migração fibrocelular maior nos olhos tratados com soro autólogo, evidenciado primeiramente no 5º dia de seguimento; entretanto, o soro autólogo sendo líquido não tem propriedade de cola, pois não existe a formação de fibrina, devido à pouca quantidade de trombina. Sendo assim, o soro autólogo assim como os métodos à base de temperatura não são adequados para adesividade imediata.

O adesivo de fibrina, cujo fibrinogênio concentrado é um constituinte do plasma e está nele diluído, apresenta então dupla vantagem. A primeira consiste em provocar adesividade imediata e, a segunda, em possuir no plasma as citocininas, substâncias importantes para a proliferação fibrocelular.

Neste estudo, os olhos tratados com o adesivo de fibrina não demonstraram processo inflamatório, em esclera e coróide. A coróide não apresentou maior índice de congestão vascular nos olhos do experimento; houve, entretanto, uma infiltração de polimorfonucleares na retina dos olhos do grupo B (experimental) bem maior do que aquela na retina dos olhos do

grupo A (controle). Esta infiltração, sem dúvida, foi causada pela presença do adesivo de fibrina em contato com a retina.

BROWN et al (1949), ao estudarem a fixação do coágulo de fibrina em cirurgias de descolamento de retina, verificaram que quanto mais concentrada era a solução de fibrinogênio mais inflamação retiniana havia.

NASADUKE et al (1986) utilizaram adesivo de fibrina autólogo, em 13 coelhos, para selar buracos retinianos em descolamentos de retina experimentais. Desta forma, o fibrinogênio foi obtido de cada animal e, então, misturado à trombina bovina em doses de 500 UI/ml. Observou-se, pois, que não houve diferença entre os olhos do experimento e os olhos controle, e o processo inflamatório foi similar aos dois grupos. Porém, ao exame histopatológico verificaram pontos de desorganização dos elementos retinianos bem como dobras retinianas, principalmente nos olhos tratados com o adesivo.

EMMERICH, BUSSE, SLEZAK e STEINKOGLER (1989) utilizaram o adesivo de fibrina comercial, misturado à trombina bovina em concentração de 434,7 UI/ml, também para selar buracos retinianos em descolamentos de retina experimentais, com o objetivo principal de verificar a absorção do adesivo ao longo do seguimento. O processo inflamatório foi semelhante no grupo experimental e no controle.

O fibrinogênio humano bem como a trombina bovina são proteínas estranhas ao organismo do coelho, e ambas podem suscitar reação inflamatória. É difícil porém afirmar se somente um ou ambos foram os responsáveis pela reação inflamatória dos olhos deste estudo. Pois, como já foi citado, BROWN et al (1949) encontraram maior processo inflamatório nos olhos em que o fibrinogênio era mais concentrado; entretanto, doses entre 1200 e 2300 mg/l são, por esses autores, consideradas seguras em relação ao aparecimento de processo

inflamatório. Entretanto, essas dosagens estão muito além das 29 mg/l utilizadas no presente estudo. Ainda, esses autores encontraram uveíte em olhos de coelhos, em que foi aplicado o adesivo de fibrina com fibrinogênio, em concentrações acima de 3750 mg/l e a trombina utilizada por eles era de origem bovina em concentração de 1000 UI/ml.

DE BUSTROS, GLASER e JOHNSON (1985) usaram a trombina bovina, em concentração de 100 UI/ml no líquido de infusão, para o controle do sangramento intra-ocular, durante a cirurgia vítreo-retiniana em olhos de coelhos. Como resultado da aplicação verificaram diminuição do tempo de sangramento no olho que recebeu a trombina; entretanto, verificaram maior processo inflamatório sem efeitos tóxicos sobre a retina.

THOMPSON, GLASER, MICHELS e DE BUSTROS (1986) utilizaram trombina bovina, em dosagem de 100 UI/ml diluída no líquido de infusão de 28 pacientes submetidos à vitrectomia, para tratamento de retinopatia diabética proliferativa. A trombina, assim diluída, diminuiu significativamente o tempo de sangramento intra-ocular, após dissecação das membranas vascularizadas; entretanto, produziu um maior processo inflamatório no pós-operatório; sendo que 20% dos pacientes receptores do líquido de infusão com trombina apresentaram inflamação pós-operatória excessiva, com aparecimento de hipópio.

No presente estudo se utilizou a trombina em concentração de 1000 UI/ml, essa que foi viabilizada no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná por FUGMANN (1993); entretanto, houve um processo inflamatório agudo exacerbado nos olhos receptores do adesivo de fibrina.

A causa desta resposta inflamatória, originada pela trombina nesses estudos, não foi determinada. Muito embora existam indícios de a inflamação ter sido uma resposta imunológica a uma proteína estranha.

O aparecimento de polimorfonucleares, ou seja de processo inflamatório agudo, é até aceitável quando o adesivo de fibrina é utilizado em enxertos de pele (STAINDL, 1979), ou mesmo em cirurgias de conjuntiva, para o selamento de vazamentos na bolha filtrante de olhos submetidos à cirurgia fistulizante, para o controle do glaucoma (GRAHAM, MURRAY e GOLDBERG, 1992); entretanto, na retina, o infiltrado de polimorfonucleares pode trazer conseqüências indesejáveis, principalmente pela dificuldade do controle de processos inflamatórios intra-oculares.

Seguindo o curso natural, o infiltrado de polimorfonucleares na retina persistiu até o 4º dia pós-operatório e foi encontrado com maior freqüência nos olhos tratados com o adesivo de fibrina. A partir do 14º dia pós-operatório, iniciou-se o aparecimento de células monomorfonucleares, tanto nos olhos tratados com o adesivo quanto nos olhos controle. Os monomorfonucleares são representados pelos linfócitos e plasmócitos, e estes estão relacionados a um processo intenso e prolongado de estímulo antigênico. Os plasmócitos se diferenciam a partir de linfócitos B e possuem o seu citoplasma preenchido por imunoglobulinas. No presente trabalho, os monomorfonucleares foram principalmente representados pelos plasmócitos. Verificou-se, pois, que não houve diferença estatística entre os olhos controle e olhos do experimento quanto ao aparecimento destas células; entretanto, nos olhos tratados com o adesivo parece ter havido uma reação monomorfonuclear mais intensa.

Registrou-se ainda que o adesivo de fibrina foi absorvido rapidamente; visto que no 4º dia pós-operatório, somente 1 olho ainda apresentava restos do adesivo. Daí resulta que a rápida absorção e conseqüente menor estímulo antigênico podem justificar a maior infiltração de polimorfonucleares do que de monomorfonucleares na retina dos olhos do experimento.

Como existe um potencial para reações inflamatórias severas, principalmente as reações de hipersensibilidade, que podem ocorrer com a reutilização da trombina no mesmo olho, uma investigação aprofundada sobre a patogênese da resposta inflamatória; incluindo estudos imunológicos que devem ser realizados. Além disso, atenção especial deve ser dada à produção de trombina humana; talvez através da síntese de DNA recombinante, que possa eliminar o potencial de sensibilização imunológica à proteína estranha.

Os trabalhos de NASADUKE et al (1986) e EMMERICH et al (1989), citados anteriormente, são os únicos publicados que investigaram a aplicação do adesivo de fibrina na retina de coelhos, por via transvítrea. Mas os autores não realizaram estudos histopatológicos aprofundados, como a coloração especial com imunohistoquímica e/ou microscopia eletrônica.

O uso de temperatura, principalmente representado pela crioterapia, diatermia e fotocoagulação a laser, produz adesão através de um processo de necrose, inflamação e subsequente proliferação vascular. (FARAH et al, 1994)

FARAH (1990), em seu estudo, delineou os principais achados histopatológicos retinianos encontrados com o uso de temperatura, principalmente em lesões mais intensas, por via transvítrea. Com a aplicação da crioterapia, no 1º dia pós-operatório, ocorreu a destruição da membrana limitante interna da retina; necrose em toda a espessura da retina neurosensorial; descolamento do epitélio pigmentar da retina, por vezes com necrose e despolarização marginal. No 4º dia, apareceram os macrófagos pigmentados e, a partir do 7º dia, ocorreu o afinamento central acentuado. Nesse período, iniciou-se o processo de gliose e fibrose intraretiniana, com multiestratificação do epitélio pigmentar da retina. No 14º dia pós-operatório, houve um afinamento central acentuado e ocorreu intensificação da gliose e fibrose intraretiniana, com áreas de fibroses retino-vítreas ocasionais. Nesse período, apareceram as

interdigitações marginais, entre as células de Müller e as células do epitélio pigmentar da retina. No 30º dia, além das alterações encontradas no 14º dia, apareceram cicatrizes compactas e se iniciou a repolarização marginal parcial das células do epitélio pigmentar da retina. No 90º dia pós-operatório, as alterações foram semelhantes às do 14º e 30º dias; entretanto, apareceram áreas de descolamento tracional local em alguns olhos.

A diatermia provocou, na retina, várias alterações histopatológicas. No 1º dia pós-operatório, houve necrose das fibras nervosas e necrose de células ganglionares, por vezes com buraco retiniano e despolarização marginal do epitélio pigmentar da retina. No 4º dia, apareceram os polimorfonucleares e macrófagos. No 7º dia, iniciou-se a fibrose lesional e retino-vítrea, com gliose das camadas internas da retina. No 14º dia, além dos achados do 7º dia, houve aparecimento de metaplasia do epitélio pigmentar da retina e enrugamento da retina perilesional. No 30º e 90º dia pós-operatório, os achados foram semelhantes: com aparecimento de proliferação fibro-vascular, neovascularização de coróide, tração vítreo-retiniana lesional, descolamento tracional da retina e pregas estelares retino-vítreas (FARAH, 1990).

Com a fotocoagulação a laser, as lesões foram mais brandas e localizadas; entretanto, também existiu destruição da retina neurosensorial, principalmente com destruição dos fotorreceptores e da camada nuclear externa e despolarização das células do epitélio pigmentar da retina. Mas as interdigitações, entre as células de Müller e as células do epitélio pigmentar da retina, somente apareceram entre o 7º e 14º dia pós-operatório (FARAH et al, 1994).

Como a adesividade somente se consolida a partir da primeira semana, a troca fluido-gasosa, durante ou após a realização da vitrectomia, é uma técnica empregada quando a retina se mantém descolada, apesar dos métodos usados transoperatoriamente para aliviar trações

vítreo-retinianas. Apesar de sua eficácia, essa alternativa tem efeito temporário variável, de acordo com volume, concentração e tipo de gás utilizado. Assim, esse procedimento pode permitir a persistência do reposicionamento da retina, através das cicatrizes retinianas adesivas, quando o ar ou o gás passarem a ser substituídos, progressivamente, por fluido intra-ocular no período pós-operatório (FARAH et al, 1994).

Com a aplicação de uma substância que produza adesividade imediata, teoricamente não haveria necessidade da troca fluido-gasosa; pois poderia ter-se a certeza de que, naquele local, a rotura e/ou buraco estariam selados. Contudo, há que se observar que, para isso, deve-se ter em mãos o adesivo ideal, muito embora ainda não encontrado.

A temperatura produz adesão causando lesão celular, inflamação e proliferação fibrocelular (FARAH et al, 1994). Os estudos realizados neste experimento, que envolvem os olhos submetidos à facectomia e vitrectomia com aplicação do adesivo de fibrina no espaço sub-retiniano, em ambiente gasoso, revelaram que o adesivo, na concentração proposta, provocou defeitos de maiores proporções nas camadas externas da retina; levando alguns olhos à destruição da arquitetura tecidual. As alterações retinianas nos olhos estudados no presente trabalho foram, no 1º, 4º e 7º dias, o edema retiniano, a perda dos prolongamentos dos fotorreceptores e o aparecimento de reação gliomesodérmica, que também é chamada de gliose retiniana. No 14º e 30º dias, foram estudadas a atrofia retiniana, a reação gliomesodérmica ou gliose e o aparecimento de pontes gliomesodérmicas.

O edema de retina, alteração também encontrada por FARAH (1990), nos olhos submetidos à diatermia bipolar coaxial, por via “pars plana”, foi encontrado nos olhos deste estudo; entretanto, não houve diferença estatística entre o grupo controle e o grupo tratado com o adesivo. Mas foi freqüente a perda dos prolongamentos dos fotorreceptores, devido,

principalmente, ao descolamento de retina provocado e à aplicação do adesivo no espaço sub-retiniano. Contudo, não houve, também neste caso, diferença entre o grupo controle e experimental.

A aplicação de crioterapia ou mesmo laser de argônio, por via “pars plana”, pode levar à necrose de todas as camadas da retina, com intensa perda dos prolongamentos dos fotorreceptores (FARAH et al, 1994). Este processo pode justificar o aparecimento dos macrófagos que iriam fagocitar os restos celulares. Aliás, no presente trabalho não se evidenciou infiltração macrofágica.

A crioterapia e a diatermia bipolar coaxial podem levar a um afinamento central da lesão, principalmente a partir do 7º dia, e caracterizar, neste local, a atrofia retiniana que mais tarde será envolvida, em toda a sua espessura, por um processo de gliose, com presença de células gliais e fibroblastos. Neste estudo ocorreu uma maior atrofia retiniana, principalmente no local em que o adesivo foi aplicado; porém, em alguns olhos, este adesivo também induziu atrofia retiniana multifocal. Assim, a indução de áreas de atrofia está relacionada à gliose, que por sua vez também foi maior nos olhos que receberam o adesivo; e as pontes gliomesodérmicas, entre a retina e a coróide, foram também mais encontradas nos olhos que receberam o adesivo.

A atrofia retiniana, a gliose e as pontes gliomesodérmicas fazem parte de um processo chamado de proliferação fibrocelular, que por sua vez faz parte do processo de reparação tecidual.

Neste estudo, foram examinados clinicamente e histopatologicamente as alterações morfológicas induzidas pelo adesivo de fibrina, na retina de coelhos, quando comparados a

olhos controle. A reação inflamatória e a fibrocelular, nos olhos tratados com o adesivo, foram mais evidentes em todos os períodos de seguimento.

A origem das células da resposta fibrocelular no local da retinotomia parece ter sido do tipo misto - células gliais da retina, células do epitélio pigmentar da retina e/ou células fibroblásticas - como verificado pelas colorações positivas pela vimentina, enolase e GFAP, através da imunohistoquímica. As células encontradas no local da retinotomia podem ser atraídas por componentes do plasma; estimulando mudanças na matriz extracelular (colágeno e fibronectina) e nas próprias células; resultando na migração celular, proliferação e formação de adesão cório-retiniana. As células gliais da retina (células de Müller e astrócitos) fazem parte da cicatriz retiniana, no processo de cicatrização normal da ferida retiniana, no fechamento de buracos maculares do estágio 3, após vitrectomia “pars plana” (GLASER et al, 1992), e participam, na maioria, das retinopatias proliferativas (DE JUAN et al, 1988). As células do epitélio pigmentar da retina têm função importante e desempenham grande papel no processo de cicatrização ocular, após descolamento de retina, trauma penetrante, degeneração retiniana, neovascularização sub-retiniana, criorretinopexia e fotocoagulação a laser (SMIDDY, FINE, QUIGLEY, DUNKELBERGER, HOHMAN e ADDICKIS, 1986). Durante a migração, as células do epitélio pigmentar da retina assumem uma estrutura similar à do fibroblasto e possuem a capacidade, inclusive, de se transformar em células fibroblásticas com habilidade de se contrair e produzir matriz extracelular. Então, os fibroblastos migram para as áreas da ferida; ou seja, para a área da retinotomia, para repovoá-la, e então param de migrar iniciando uma fase de proliferação (WILLIAMS e BURKE, 1990).

Ao contrário das lesões retinianas induzidas termicamente; incluindo as obtidas via “pars plana” pela crioterapia, diatermia, luz de xenônio e laser de argônio (FARAH et al, 1994), o adesivo biológico de fibrina induz adesão imediata (BRITTAIN et al, 1989).

Acredita-se que a modalidade ideal para se obter a adesividade ou reação adesiva adequada entre a retina neurossensorial e o epitélio pigmentar da retina deve, com técnica simples, rápida e segura, não produzir lesão; ou produzir lesão que possa facilmente ser controlada, reprodutível, estável e limitada às estruturas teciduais pertinentes. Assim o adesivo de fibrina, na concentração estudada, produz adesividade retiniana; entretanto, produz também danos a outras estruturas teciduais adjacentes, bem como induz a maior processo inflamatório.

Deve-se ressaltar aqui a limitação das conclusões deste experimento em relação aos olhos de seres humanos, devido às diferenças fisiológicas e anatômicas, principalmente no tocante à espessura retiniana, que é mais fina no coelho (PRINCE, 1964). Além disso, todos os experimentos foram efetuados com o uso do adesivo de fibrina heterólogo em retinas descoladas; sendo que as reações poderiam ser diferentes em casos de retinas coladas e uso de adesivo autólogo.

Acredita-se que, por ser um adesivo biológico, facilmente reprodutível, absorvível e barato, outros estudos devem ser realizados, principalmente na tentativa de se verificar qual a quantidade e concentração ideal de fibrinogênio e de trombina; para que haja adesividade, sem o aparecimento de processo inflamatório e desestruturação retiniana, em retinas coladas e descoladas.

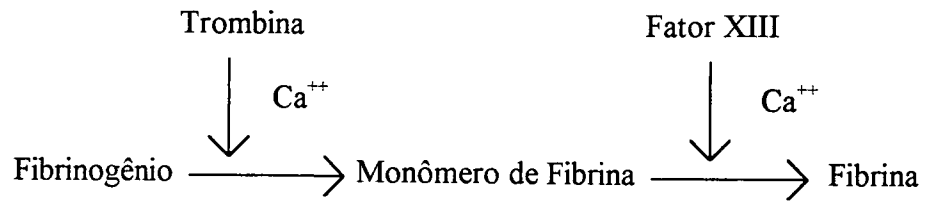


GRÁFICO I - FORMAÇÃO DO COÁGULO DE FIBRINA

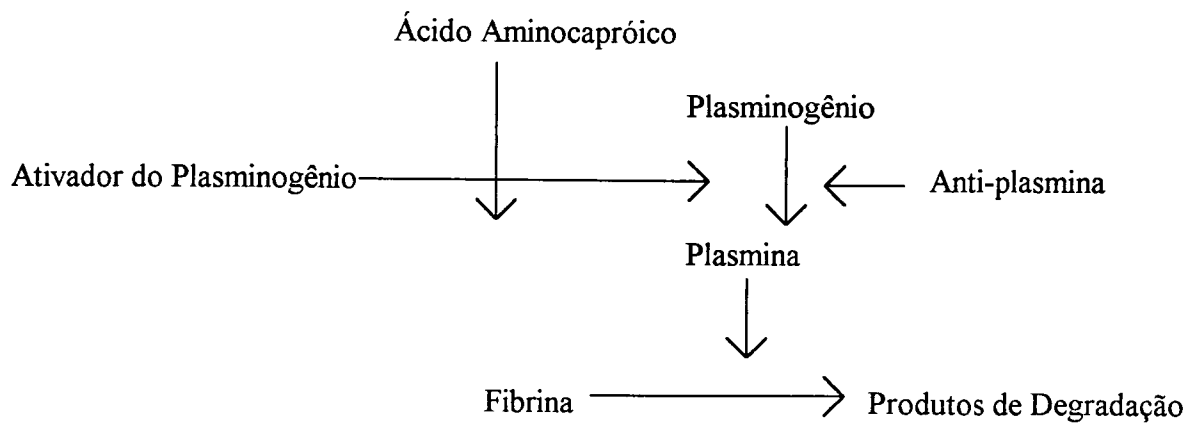


GRÁFICO II - FASES DA INIBIÇÃO DA FORMAÇÃO DO COÁGULO

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os estudos clínicos e histopatológicos das lesões retinianas induzidas pelo adesivo biológico de fibrina, em olhos de coelhos submetidos à facectomia, vitrectomia e descolamento de retina regmatogênico, permitem as seguintes conclusões:

1. O exame da retina revelou que houve maior adesividade retiniana; ou seja, menor taxa de descolamento de retina nos olhos que receberam o adesivo de fibrina.
2. Não se constatou diferença entre os olhos do grupo controle e do grupo que recebeu o adesivo de fibrina quanto aos resultados obtidos pelos exames clínicos da conjuntiva, câmara anterior e cavidade vítrea.
3. O estudo histopatológico demonstrou maior infiltração de polimorfonucleares na retina dos olhos que receberam o adesivo de fibrina.
4. O estudo histopatológico não demonstrou diferença na infiltração de monomorfonucleares entre os olhos do grupo controle e os olhos do grupo que recebeu o adesivo de fibrina.

5. O estudo histopatológico não revelou diferença no aparecimento de edema de retina e perda de prolongamentos dos fotorreceptores entre os olhos do grupo controle e os olhos do grupo que recebeu o adesivo de fibrina.

6. O estudo histopatológico demonstrou maior atrofia retiniana, maior reação gliomesodérmica e maior quantidade de pontes gliomesodérmicas nos olhos que receberam o adesivo de fibrina.

7. O estudo histopatológico confirmou que as células encontradas na reação gliomesodérmica são do tipo misto (células gliais da retina, células do epitélio pigmentar da retina e células fibroblásticas).

8. O adesivo de fibrina heterólogo produz adesão cório-retiniana; entretanto induz maior processo inflamatório retiniano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AABERG, T.M. Clinical results in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Am. J. Ophthalmol.*, v.88, p.246, 1979.
- AABERG, T.M. Pars plana vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology*, v.88, p.639, 1981.
- AICHMAIR, M.W.; AICHMAIR, H.; LINTNER, F. Fibrin gluing of extraocular muscles: Experiments in rabbits. *Klin. Monstbl. Augenheilk.*, v.193, p.499-503, 1988.
- ALMEIDA, C.I.R.; NINA, L.G.; MELLO, R.P. Cola biológica autógena. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, v.57, p.115-118, 1991.
- ARONSON, S.B.; McMASTER, P.R.B.; MOORE, T.E.; COON, M.A. Toxicity of the cyanoacrylates. *Arch. Ophthalmol.*, v.84, p.342-349, 1970.
- APT, L.; ISENBERG, S.; YOSHIMORI, R.; PAEZ, J.H. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III. Effect of povidini-iodine on the conjunctiva. *Arch. Ophthalmol.*, v.102, p.728-729, 1984.
- BALLES, M.W.; PULIAFITO, C.A. Semiconductor diode lasers: A new laser light source in ophthalmology. *Int. Ophthalmol. Clin.*, v.30, n.2, p.77-82, 1990.
- BARTLEY, G.B.; McCAFFREY, T.V. Crioprecipitated fibrinogen (fibrin glue) in orbital surgery. *Am. J. Ophthalmol.*, v.109, n.2, p.227-228, 1990.
- BEESLEY, R.A.; DANIEL, P.M. A simple method for preparing serial blocks of tissue. *J. Clin. Pathol.*, v.9, p.267-268, 1956.
- BENTO, R.F. & MINITI, A. Comparison between fibrin tissue adhesive, epineural suture and natural union in intratemporal facial nerve of cats. *Acta. Oto-laryngol.*, v.465, p.1-36, 1989.
- BERGEL, S. Ueber wirkungen des fibrin. *Dtsch. Med. Wochenscher.*, v.35, p.633-635, 1909.

- BILL, A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol. Rev.*, v.55, p.383-417, 1975.
- BLACHARSKI, P.A.; CHARLES, S.T. Thrombin infusion to control bleeding during vitrectomy for stage V retinopathy of prematurity. *Arch. Ophthalmol.*, v.105, p.203-205, 1987.
- BLOOFIELD, S.; BARNERT, A.H.; KANTER, P. The use of Eastman 910 monomer as an adhesive in ocular surgery. I. Biologic effects on ocular tissues. *Am. J. Ophthalmol.*, v.55, p.742, 1963a.
- The use of Eastmen 910 monomer as an adhesive in ocular surgery. II. Effectiveness in closure of limbal wounds in rabbits. *Am. J. Ophthalmol.*, v.55, p.946, 1963b.
- BONATI, J.A.; TOLOSA, E.M.C.; MATHEUS, L.C.A.; LEITÃO, R.; SUZUKI, H.; KARA JOSÉ, N. Cola de fibrina em perfuração corneana experimental em cão. *Arq. Bras. Oftal.*, v.58, n.2, p.88-92, 1995.
- BORST, H.G.; HAVERICH, A.; WALTERBUSCH, G.; MAATZ, W.; MEESMER, B. Fibrin adhesive: An important hemostatic adjunct in cardiovascular operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v.84, p.548-553, 1982.
- BRITTAIN, G.P.H.; ROSTRON, C.K.; MORTON, D.B.; REES, J.E. The use of a biological adhesive to achieve sutureless epikeratophakia. *Eye*, v.3, p.56-63, 1989.
- BROWN, A.L.; NANTZ, F.A. Corneal healing. Adhesive power of aqueous fibrin in the rabbit: preliminary report. *Am. J. Ophthalmol.*, v.27, p.1220-1224, 1944.
- Corneal wound healing: II. Variations in adhesive power of fibrin "in vitro" studies. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, v.44, p.85-92, 1946.
- The use of fibrin coagulum fixation in ocular surgery: In retinal detachment. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Soc.*, v.54, p.126-130, 1949.
- BRUHN, H.D.; CHRISTOPES, E.; POHL, J.; SCHOLL, G. Regulation der fibroblasten proliferierung durch fibrinogen fibrin. Fibronectin und factor XIII. In: SCHIMPF, K.(Ed) *Fibrinogen, fibrin und fibrinkleber*. Stuttgart: Schattauer, 1980. p. 217-226.
- BUSCHMANN, W. Microsurgical treatment of lens capsule perforations. II. Clinical application and results. *Ophthalmic. Surg.*, v.18, p.276-282, 1987.
- BUSCHMANN, W.; WALLER, W.; GEHRIG, O.; VOGT, E. Experimental studies on the treatment of lens capsule perforations. *Ophthalmic. Res.*, v.12, p.146, 1980.
- CALABRIA, G.A.; PRUETT, R.C.; REFOJO, M.F. Further experience with sutureless scleral buckling materials. II. Cyanoacrylate tissue adhesive. *Arch. Ophthalmol.*, v.86, p.82, 1971.

- CAMPOCHIARO, P.A.; JERDAN, J.A.; GLASER, B.M. Serum contains chemoattractants for human retinal pigment epithelial cells. *Arch. Ophthalmol.*, v.102, p.1830-1833, 1984.
- CAMPOCHIARO, P.A.; JERDAN, J.A.; GLASER, B.M.; CARDIN, A.; MICHELS, R.G. Vitreous aspirates from patients with proliferative vitreoretinopathy stimulate retinal pigment epithelial cell migration. *Arch. Ophthalmol.*, v.103, p.1403-1405, 1985.
- CAVANAUGH, T.B.; GOTTSCH, J.D. Infectious keratitis and cyanoacrylate adhesive. *Am. J. Ophthalmol.*, v.111, p.466-472, 1991.
- CHARLES, S. Endophotocoagulation. *Retina*, v.1 p.117, 1981.
- CHRISTMAS, N.J.; SKOLIK, S.A.; HOWARD, M.A.; SAITO, Y.; BARNSTABLE, C.J.; LIGGETT, P.E. Treatment of retinal breaks with autologous serum in an experimental model. *Ophthalmology*, v.102, p.263-271, 1995.
- COHN, E.J. The properties and functions of the plasma proteins with a consideration of methods for their separation and purification. *Harvard Medical School*, p.395-417, 1941.
- COLEMAN, D.J.; LUCAS, B.C.; FLEISCHMAN, J.A.; DENNIS, JR., P.H.; CHANG, S.; IWAMOTO, T.; NALBADIAN, R.M. A biologic tissue adhesive for vitreoretinal surgery. *Retina*, v.8, p.250-256, 1988.
- CRONKITE, E.P.; LOZNER, E.C.; DEEVER, J.M. Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *Jama*, v.124, n.14, p.976-978, 1944.
- DE BUSTROS, S.; GLASER, B.M.; JOHNSON, M.A. Thrombin infusion for the control of intraocular bleeding during vitreous surgery. *Arch. Ophthalmol.*, v.103, p.837-839, 1985.
- DE JUAN, E.; DICKSON, J.S.; HJELMELAND, L. Serum is chemostatic for retinal-derived glial cells. *Arch. Ophthalmol.*, v.106, p.986-990, 1988.
- DRAF, W. Erfahrungen mit der technik der fibrinklebung in der hals-nasen-ohren-chirurgie. *Laryng. Rhinol.*, v.59 p.99-107, 1980.
- DRESDALE, A.; BOWMAN, JR., F.O.; MALM, J.R. Hemostatic effectiveness of fibrin glue derived from single-donor fresh plasma. *Ann. Thorac. Surg*, v.40, n.4, p.385-387, 1985.
- DRESDALE, A.; ROSE, E.A.; JEEVANANDAM, V. Preparation of fibrin glue from single-donor fresh-frozen plasma. *Surgery*, v.97, n.6, p.750-755, 1985.
- ELLIS, B.C. & STRANSKY, A. A quick and accurate method for the determination of fibrinogen in plasma. *J. Lab. Clin. Med.*, v.58, n.3, p.477-487, 1961.

- EMMERICH, K.H.; BUSSE, H.; SLEZAK, H.; STEINKOGLER, F.J. Experimental transvitreal fibrin gluing of the retina. *Klin. Monastbl. Augenheilk.*, v.194 p.42-47, 1989.
- EPSTEIN, G.H.; WEISMAN, R.A.; ZWILLERNBER, G.S.; SCHREIBER, A.D. A new autologous fibrinogen-based adhesive for otologic surgery. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.*, v.95, p.40-45, 1986.
- FARAH, M.E. **Crioterapia e diatermia da retina via "pars plana"**. Estudo experimental histopatológico. São Paulo, 1990. Tese (Doutorado em Oftalmologia) - Departamento de Oftalmologia, Escola Paulista de Medicina.
- FARAH, M.E.; BLUMENKRANZ, M.; PAREL, J.M.; BONOMO, P.P., BELFORT, JR., R.; DE LIMA, A.L.H. Estudo experimental comparativo da crioterapia, diatermia e laserterapia via "pars plana". In: *Freitas, J.A.H (Ed). Vitrectomia*. Rio de Janeiro: RioMed, 1994, p.87-106.
- FAULBORN, J. Treatment of giant retinal tears after perforating injuries with vitrectomy and cyanoacrylate tissue adhesive. *Adv. Ophthalmol.*, v.33 p.204, 1976.
- FELDING, P.; NILSSON, I.M.; HANSSON, B.G.; BIBERFELD, G. Absence of antibodies to LAV/HTLV-III in haemophiliacs treated with heat-treated factor VIII concentrate of American origin. *Lancet*, v.1, p.832-833, 1985.
- FELDMAN, M.D.; SATALOFF, R.T.; EPSTEIN, G.; BALLAS, S.K. Autologous fibrin tissue adhesive for peripheral nerves anastomosis. *Arch. Otoraryngol. Head Neck Surg.*, v.113, p.963-967, 1987.
- FIGUEIREDO, C.G. Extração de catarata extra-capsular programada com incisão sem sutura, selada por cola orgânica. *Rev. Bras. Oftalmol.*, v.54, n.2, p.7-13, 1995.
- FLEICHMAN, J.A. Argon laser endophotocoagulation. An intraoperative trans-pars plana technique. *Arch. Ophthalmol.*, v.99, p.1610, 1981.
- FOLK, J.C.; DREYER, R.F. Cyanoacrylate adhesive in retinal detachment surgery. *Am. J. Ophthalmol.*, v.101, n.4, p.486-487, 1986.
- FONIO, A. Werter bertrag zur methodik der untersuchung der blutgeringung. *Schweiz. Med. Wchnschr.*, v.51, p.146, 1921.
- FREEMAN, H.M.; CASTILLEJOS, M.E. - Current management of giant retinal breaks: results with vitrectomy and total air fluid exchange in 95 cases. *Trans. Am. Ophthalmol.*, v.79, p.89-102, 1981.
- FUGMANN, E.A. **Viabilização do preparo e da aplicação do adesivo de fibrina**. Curitiba, 1993. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

- GESTRING, G.F.; LERNER, R. Autologous fibrinogen for tissue-adhesion, hemostasis and embolization. *Vasc. Surg.*, v.17, p.294-304, 1983.
- GILBERT, C.E. Adhesives in retinal detachment surgery. *Br. J. Ophthalmol.*, v.75, p.309-310, 1991.
- GILBERT, C.E.; GRIERSON, I.; McLEOD, D. Retinal patching: a new approach to the management of selected retinal breaks. *Eye*, v.3, n.PF1., p.19-26, 1989.
- GILLS, J.P. Autogenous tissue glue. *J. Cataract Refract. Surg.*, v.14, p.98-99, 1988.
- GLASER, B.M. The use of intravitreal thrombin to control hemorrhage during vitrectomy. *Retina*, n.8, p.1-2, 1988.
- GLASER, B.M.; MICHELS, R.G.; KUPPERMANN, B.D.; SJAARDA, R.N.; PENA, R.A. Transforming growth factor- B_2 for the treatment of full-thickness macular holes. A prospective randomized study. *Ophthalmology*, v.99, p.1162-1173, 1992.
- GLASER, B.M.; VIDAURRI-LEAL, J.; MICHELS, R.G.; CAMPOCHIARO, P.A. Cryotherapy during surgery for giant retinal tears and intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmology*, v.100 p.466-470, 1993.
- GRAHAM, S.L.; MURRAY, B.; GOLDBERG, I. Closure of fornix-based posttrabeculectomy conjunctival wound leaks with autologous fibrin glue. *Am. J. Ophthalmol.*, v.114, n.2, p.221-222, 1992.
- GREY, E.G. Fibrin as an hemostatic in cerebral surgery. *Surg. Gynecol. Obstet.*, p.452-454, 1915.
- HARRIS, D.M.; SIEDENTOP, K.H.; HAM, K.R.; SANCHEZ, B. Autologous fibrin tissue adhesive biodegradation and systemic effects. *Laryngoscope*, v.97 p.1141-1144, 1987.
- HÄRTING, F., MELLIN, K.B. Experimental findings with a fibrin tissue adhesive in conjunctival and skleral surgery in a rabbit model. *Klin. Monatsbl. Augenheilk.*, v.179, p.23-25, 1981.
- HÄRTING, F.; KOORNNEEF, L.; PEETERS, H.J.; GILLISSEN, J.P.M. Glued fixation of split-skin graft to the bony orbit following exenteration. *Plast. Reconstr. Surg.*, v.76, p.633, 1985.
- HENRICK, A.; GASTER, R.N.; SILVERSTONE, P.J. Organic tissue glue in the closure of cataract incisions. *J. Cataract. Refract. Surg.*, v.13, n.5, p.551-553, 1987.
- HENRICK, A.; KALPAKIAN, B.; GASTER, R.N.; VANLEY, C. Organic tissue glue in the closure of cataract incisions in rabbit eyes. *J. Cataract. Refract. Surg.*, v.17, n.5, p.551-555, 1991.

- HIDA, T.; SHETA, S.M.; PROIA, A.D.; McCUEN, B.W., II Experimental transvitreal cyanoacrylate retinopexy in a primate model. *Am. J. Ophthalmol.*, v.103, p.782, 1987.
- Retinal toxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rabbit. *Retina*, v.8, p.148, 1988.
- HILDEBRANT, C.M.; GOMPERS, E.D.; KASPER, C.K. Evaluation of two viral inactivation methods for the preparation of safer factor VIII and factor IX concentrates. *Transfusion*, v.25, p.510-515, 1985.
- HILFENHAUS, L.; HERRMANN, A.; MAULER, R.; PRINCE, A.M. Inactivation of the AIDS-causing retrovirus and other human viruses in antihemophilic plasma protein preparations by pasteurization. *Vox. Sang.*, v.50, p.208-211, 1986.
- HILTON, G.F.; McLEAN, E.B.; CHUANG, E.L. *Retinal detachment*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1989.
- HOLTMANN, H.W. Sealing of conjunctival fistulas by means of a fibrinogen adhesive. *Klin. Monatsbl. Augenheilk.*, v.177, p.362-364, 1980.
- HUNG, J.Y.; HILTON, G.F. Scleral buckling with cyanoacrylate tissue adhesive. *Retina*, v.2, p.179, 1982.
- JACCOMA, E.H.; CONWAY, B.P.; CAMPOCHIARO, P.A. Cryotherapy causes extensive breakdown of the blood-retinal barrier. A comparison with argon laser photocoagulation. *Arch. Ophthalmol.*, v.103, p.1728-1730, 1985.
- JAFFE, M.J.; OLIVER, A.P.; Von FRICKEN, M.A.; SILBERSTEIN, L.; WYATT, R.J. A screening method using tissue culture for evaluation of potential retinal adhesives. *Retina*, v.9, p.328-333, 1989.
- KAJIWARA, K. Repair of a leaking bleb with fibrin glue. *Am. J. Ophthalmol.*, v.109, n.5, p.601, 1990.
- KATO, M.; ANDO, F. Studies on the blood-retinal barrier after cryoretinopexy with vitreous fluorophotometry. *Nagoya J. Med. Sci.*, v.46, p.79-86, 1984.
- KATZIN, H.M. Aqueous fibrin fixation of corneal transplants in the rabbit. *Arch. Ophthalmol.*, v.35, p.415-420, 1945.
- KIM, M.S.; KIM, J.H. Effects of tissue adhesive (Tisseel) on corneal wound healing in lamellar keratoplasty in rabbits. *Korean. J. Ophthalmol.*, v.3, p.14-21, 1989.
- KRAM, H.B.; GARCES, M.A.; KLEIN, S.R.; SHOEMAKER, W.C. Common bile duct anastomosis using fibrin glue. *Arch. Surg.*, v.120, p.1250-1256, 1985.

- KRAM, H.B.; SHOEMAKER, W.C.; HINO, S.T.; CHIANG, H.S.; HARLEY, D.P.; FLENNING, A.W. Tracheal repair with fibrin glue. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v.90, p.771-775, 1985.
- KRISTENSON, A. Untersuchungen uber dir elastizitat des fibrinuoagulum. *Acta. Med. Scand.*, v.77 p.351, 1932.
- KUROKAWA, K. Experimental studies on the retinopexy using cyanoacrylate in rabbit's eye. Part 2. Clinical observation. *Acta Soc. Ophthalmol. Jpn.*, v.76, p.831, 1972.
- LAGOUTTE, F.; GAUTHIER, L. The use of a fibrin glue for the obturation of corneal perforations in dry eyes. *Ophthalmologie*, v.2, p.153-155, 1988.
- LAGOUTTE, F.M.; GAUTHIER, L.; COMTE, P.R.M. A fibrin sealant for perforated and preperforated corneal ulcers. *Br. J. Ophthalmol.*, v.73, p.757-761, 1989.
- LINCOFF, H.; KREISSIG, I. Results with a temporary ballon buckle for the repair of retinal detachment. *Am. J. Ophthalmol.*, v.92, p.245-251, 1981.
- LONG, R.S.; MITTI, R.; CHUANICO, R. Experimental scleral buckling of the posterior pole using tissue adhesive. *Am. J. Ophthalmol.*, v.69, n.3, p.419-422, 1970.
- LOURENÇO, E.A.; PACHECO, S.A.F.; ALMEIDA, C.I.R.; COSSI, M. Adesivo de fibrina - Conceitos e aplicações em septoplastias. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, v.49 p.18-21, 1983.
- MACHEMER, R. The importance of fluid absorption, traction, intraocular currents and chorioretinal scars in the therapy of rhegmatogenous retinal detachments. *Am. J. Ophthalmol.*, v.98, p.681-693, 1984.
- MACHEMER, R.; BLANKENSHIP, G. Vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Ophthalmology*, v.88, p.643, 1981.
- MACHEMER, R.; LAQUA, H. A logical approach to the treatment of massive periretinal proliferation. *Ophthalmology*, v.85, p.584, 1978.
- MACHEMER, R.; PAREL, J.M.; NORTON, E.W.D. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otol.*, v.75, p.813-820, 1971.
- MANDEL, M.A. Closure of blefaroplasty incisions with autologous fibrin glue. *Arch. Ophthalmol.*, v.108, n.6 p.842-844, 1990.
- MANDELCORN, M.S.; MACHEMER, R.; FINEBERG, E.; HERSCH, S. Proliferation and metaplasia of intravitreal retinal pigment epithelium cell autotransplants. *Am. J. Ophthalmol.*, v.80, p.227-237, 1975.

- MANNIS, M.J.; SWEET, E.; LANDERS, M.B., III; LEWIS, R.A. Uses of thrombin in ocular surgery. Effect on the corneal endothelium. *Arch. Ophthalmol.*, v.106, p.251-253, 1988.
- MATRAS, H.; DINGER, H.P.; LASSMANN, H.; MAMOLI, B. Zur nahtlosen interfazikularen nerven transplantation im tierexperiment. *Wien. Med. Wochenschr.*, v.122, n.37, p.517-522, 1972.
- MATTOS, S.; LAGE, S.; FADUL, O.M. Aplicação do adesivo fibrínico humano em cirurgia pediátrica. *Clin. Pediatr.*, p.29-43, 1986.
- MAXWELL, D.P., Jr.; ORLICK, M.E.; DIAMOND, J.G. Intermittent intraocular thrombin as an adjunct to vitrectomy. *Ophthalmic. Surg.*, v.20 n.2 p.108-111, 1989.
- MEYER-SCHWICKERATH, G. Lichtkoagulation: Eine methode zur behandlung und verhütung der netzhautablösung. *Albrecht. Graefes Arch. Ophthalmol.*, v.156, p.2-34, 1954.
- MEYERS, M.H. & HERRON, M. A fibrin adhesive seal for the repair of osteochondral fracture fragments. *Clin. Orthop.*, n.182, p.258-263, 1984.
- McCARTHY, P.M.; TRASTEK, V.F.; SCHAFF, H.V.; WEILAND, L.H.; BERNATZ, P.E.; PAYNE, W.S.; PAUROLERO, P.C. Esophagogastric anastomosis: the value of fibrin glue in preventing leakage. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v.93, p.234-239, 1987.
- McCUEN, B.W., II; HIDA, T.; SHETA, S.M. Transvitreal cyanoacrylate retinopexy in the management of complicated retinal detachment. *Am. J. Ophthalmol.*, v.104, p.127, 1987.
- McCUEN, B.W., II; HIDA, T.; SHETA, S.M.; ISBEY, E.K., III; HAHN, D.K.; HICKINGBOTHAN, D. Experimental transvitreal cyanoacrylate retinopexy. *Am. J. Ophthalmol.*, v.102, p.199-207, 1986.
- MOREIRA, JR., C.A.; MOREIRA, A.T.R.; GAMEIRO, M.R. Endofotocoagulação a laser. Resultados de 65 casos consecutivos. *Arq. Bras. Oftal.*, v.52, n.6, p.205-207, 1989.
- MOSHER, D.F. Crosslinking of cold insoluble globulin by fibrin-stabilizing factor. *J. Biol. Chem.*, v.250, p.6614-6621, 1975.
- NASADUKE, I.; PEYMAN, G.A. The use of autogenous rabbit fibrin sealant to plug retinal holes in experimental detachments. *Ann. Ophthalmol.*, v.18, n.11, p.324-327, 1986.
- NORTON, E.W.D.; PIERCE, L.H.; SHAFER, D. Personal interview on retinal detachment. *Highlights Ophthalmol.*, v.9, p.89-142, 1966.

- NOTH, J.M.; VYGANTAS, C.; CUNHA-VAZ, J.G.F. Vitreous fluorophotometry evaluation of xenon photocoagulation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, v.17, p.1206-1209, 1978.
- OKA, H.; HARRISON, R.C.; BURHENNE, H.J. Effect of a biologic glue on the leakage rate of experimental rectal anastomosis. *Am. J. Surg.*, v.143, p.561-564, 1982.
- PAPATHEOFANIS, F.J.; BARMADA, R. The principles and applications of surgical adhesives. *Surg. Annu.*, v.25, n.1, p.49-81, 1993.
- PARRY, T.G.W.; LASZLO, G.C. Thrombin technic in ophthalmic surgery. *Br. J. Ophthalmol.*, v.30, p.176-178, 1946.
- PEARL, R.M.; WUSTRACK, K.O.; HARBURY, C.; RUBENSTEIN, E.; KAPLAN, E.N. Microvascular anastomosis using a blood product sealant-adhesive. *Surg. Gynecol. Obstet.*, v.144, p.227-231, 1977.
- PEYMAN, G.A.; NAGUIB, K.S.; GAASTERLAND, D. Trans-scleral application of semiconductor diode laser. *Lasers Surg. Med.*, v.10, p.569-575, 1990.
- POMERANTZEFF, O. Studies in photocoagulation. III. Laser sources of energy. *Br. J. Ophthalmol.*, v.48, p.311-314, 1964.
- PRINCE, J.H. **The rabbit Eye in Research**. Springfield, IL., Thomas, 1964
- RATHORE, A.; HARRISON, J.H. Coagulum pyelolithotomy using autogenous plasma and bovine thrombin. *The Journal of Urology*, v.116, p.8-10, 1976.
- REGENBOGEN, L.; ROMANO, A.; ZUCHERMAN, M.; STEIN, R. Histoacryl tissue adhesive in some types of retinal detachment surgery. *Br. J. Ophthalmol.*, v.60, p.561-564, 1976.
- REVOCATION OF FIBRINOGEN LICENCES: *FDA Drug Bull.*, v.8, p.15, 1978.
- RICE, T.A.; MICHELS, R.G.; RICE, E.F. Vitrectomy for diabetic traction retinal detachment involving macula. *Am. J. Ophthalmol.*, v.95, p.22, 1983.
- ROSENTHAL, A.R.; HARBURY, C.; EGBERT, P.R. Use of platelet-fibrinogen-thrombin mixture as a corneal adhesive: Experiments with sutureless lamellar keratoplasty in the rabbit. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, v.14 p.872-875, 1975.
- ROSTRON, C.K.; BRITAIN, P.H.; MORTON, D.B.; REES, J.E. Experimental epikeratophakia with biological adhesive. *Arch. Ophthalmol.*, v.106, p.1103-1106, 1988.

- ROUSOU, J.A.; ENGELMAN, R.M.; BREYER, R.H. Fibrin glue: An effective hemostatic agent for nonsuturable intraoperative bleeding. *Ann. of Thorac Surg.*, v.38, n.4, p.409-410, 1984.
- SCHEELE, J.; GENTSCH, H.H.; MATTESON, E. Splenic repair by fibrin tissue adhesive and collagen fleece. *Surgery*, v.95, n.1, p.6-13, 1984.
- SEEGERS, W.H. Purification of prothrombin and thrombin: Chemical properties of purified preparations. *J. Biol. Chem.*, v.136, p.103-111, 1940.
- SHETA, S.M.; HIDA, T.; McCUEN, B.W., II Cyanoacrylate tissue adhesive in the management of recurrent retinal detachment caused by macular hole. *Am. J. Ophthalmol.*, v.109, p.28-32, 1990.
- SIEDENTOP, K.H.; HARRIS, D.M.; HAM, K.; SANCHEZ, B. Extended experimental and preliminary surgical findings with autologous fibrin tissue adhesive made from patient's own blood. *Laryngoscope*, v.96, p.1062-1064, 1986.
- SIEDENTOP, K.H.; HARRIS, D.M.; LOEWY, A. Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle ear surgery. *Laryngoscope*, v.93, p.1310-1313, 1983.
- SIEDENTOP, K.H.; HARRIS, D.M.; SANCHEZ, B. Autologous fibrin tissue adhesive. *Laryngoscope*, v.95, p.1074-1076, 1985.
- SIPPERLEY, J.O.; MACHEMER, R. Histopathologic evaluation of adhesive properties of early lesions in diathermy and cryopexy. *Int. Ophthalmol.*, v.3, p.107-110, 1981.
- SMIDDY, W.E.; FINE, S.L.; QUIGLEY, H.A.; DUNKELBERGER, G.; HOHMAN, R.M.; ADDICKS, E.M. Cell proliferation after laser photocoagulation in primate retina. An autoradiographic study. *Arch. Ophthalmol.*, v.104, p.1047-1055, 1992.
- SMIDDY, W.E.; GLASER, B.M.; GREEN, R.; CONNOR, T.B., Jr.; ROBERTS, A.B.; LUCAS, R.; SPORN, M.B. Transforming growth factor beta. A biologic chorioretinal glue. *Arch. Ophthalmol.*, v.107, p.577-580, 1989.
- SPANGLER, H.P.; HOLLE, J.; BRAUN, F. Gewebeklebung mit fibrin. Eine experimentelle studie an der rattenhaut. *Wien. Klin. Wochenschr.*, v.85, n.50, p.827-829, 1973.
- SPITZNAS, M.; LOSSAGK, H.; JOUSSEN, F. Intraocular use of butyl-2-cyanoacrylate in retinal detachment surgery. *Mod. Probl. Ophthalmol.*, v.12, p.183, 1974.
- SPITZNAS, M.; LOSSAGK, H.; VOGEL, M.; JOUSSEN, F. Intraocular histocompatibility and adhesive strength of butyl-2-cyanoacrylate. *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.*, v.187, n.102, 1973.

- SPOTNITZ, W.D.; DALTON, S.; BAKER, J.W.; NOLAN, S.P. Reduction of perioperative hemorrhage by anterior mediastinal spray application of fibrin glue during cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.*, v.44, n.529-531, 1987.
- STAINDL, O. The healing of wounds and scar formation under the influence of a tissue adhesion system with fibrinogen, thrombin and coagulation factor XIII. *Arch. Otorhinolaryngol.*, v.222, p.241-245, 1979.
- STANEK, G.; BOSCH, P.; WEBER, P. Vergleichende quantitative untersuchung des wachstums von Staphylococcus aureus im fibrin-klebesystem und im *Blutkoagulum*. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. (A)*, v.240, p.441-446, 1978.
- STEINKOGLER, F.J. & MOSER, E. Canaliculo-cystostomy using the fibrin glue technic. *Fortschr. Ophthalmol.*, v.86, n.1, p.76-77, 1989.
- STERNBERG, JR., P.; MACHEMER, R. Results of conventional vitreous surgery for proliferative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, v.100, p.141, 1985.
- STRAATSMA, B.R. Experimental ophthalmic surgery employing cyanoacrylate adhesives. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, v.66, p.986, 1968.
- TARLOV, I.M.; DENSLOW, C.; SWARZ, S.; PINCLES, D. Plasma clot suture of nerves. Experimental technic. *Arch. Surg.*, v.47, p.44-58, 1943.
- TASSMAN, I.S. The use of fibrin coagulum fixation in ocular surgery: In keratoplasty. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, v.54, p.134-139, 1949.
- THOMPSON, J.T.; GLASER, B.M.; MICHELS, R.G.; DE BUSTROS, S. The use of intravitreal thrombin to control hemmorrhage during vitrectomy. *Ophthalmology*, v.93, p.279-82, 1986.
- TINDRICK, R.I.; SEEGER, W.H.; WARNER, E.D. Clinical experiance with thrombin as an hemostatic agent. *Surgery*, v.14, p.191, 1943.
- TOLENTINO, F.I.; SCHEPENS, C.L.; FREEMAN, H.M. Retinal pucker and massive preretinal retraction. In:-----: *Vitreoretinal Disorders: diagnosis and management*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1976, p. 480.
- TORRES, L.F.B.; DE NORONHA, L.; TELLES, J.E.Q. A importância da imunohistoquímica no diagnóstico anátomo-patológico em hospital geral: análise de 885 casos. *J. Bras. Patol.* (in press).
- TORRES, L.F.B.; DUCHEN, L.W. The mutant *mdx*: inherited myopathy in the mouse. Morphological studies of nerves, muscles and end-plates. *Brain*. v.110, p.269-299, 1987.

- TOWN, A.E. The use of fibrin coagulum fixation in ocular surgery: In intraocular surgery. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, v.54, p.131-133, 1949.
- VERDOORN, C.; HENDRIKSE, F. Intraocular human thrombin infusion in diabetic vitrectomies. *Ophthalmic. Surg.*, v.20, n.4, p.278-279, 1989.
- WALLOW, I.H.L. & PEYMAN, G.A. Long-term changes in photocoagulation burns. *Dev. Ophthalmol.*, v.2 p.318-327, 1981.
- WATTS, M.T.; COLLIN, R. The use of fibrin glue in mucous membrane grafting of the fornix. *Ophthalmic. Surg.*, v.23, n.10, p.689-690, 1992.
- WILLIAMS, D.F.; BURKE, J.M. Modulation of growth in retina-derived cells by extracellular matrices. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, v.31, p.1717-1723, 1990.
- YONG, J.Z.; MEDWAR, P.B. Fibrine suture of peripheral nerves. *Lancet*, v.2, p.126, 1940.
- ZWEIG, K.; CUNHA-VAZ, J.; PEYMAN, G. Effect of argon laser photocoagulation on fluorescein transport across the blood-retinal barrier. *Exp. Eye Res.*, v.32, p.323-329, 1981.
- ZAUBERMAN, H. Tensile strenght of chorioretinal lesions produced by photocoagulation, diathermy, and cryopexy. *Br. J. Ophthalmol.*, v.53, p.749, 1969.
- Experimental cleavage of chorioretinal scars by traction and subretinal fluid. *Ann. Ophthalmol.*, v.8, p.1301, 1976.
- ZAUBERMAN, H.; HEMO, I. Use of fibrin glue in ocular surgery. *Ophthalmic. Surg.*, v.19, n.2, p.132-3, 1988.

ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO PARA OS SUBGRUPOS A1, A2, A3, B1, B2 E B3 POR LÂMINA

1) Número da Lâmina e Nível: _____

2) Elementos: a) córnea parcial b) cristalino(restos) c) corpo ciliar ()parcial
()total

3) Esclera: a) normal

b) Infiltração PMN: + ++ +++ +++++

c) hemorragia

d) espessamento

4) Coróide: a) normal

b) Infiltração PMN: + ++ +++ +++++

c) hemorragia

d) espessamento

e) congestão vascular D M A

f) neovasos

5) Hemorragia vítrea; a) < 25 b) 25-75 c) > 75 d) ausente

6) Retina: A) Adesivo: a) presente b) ausente

B) Infiltração PMN: + ++ +++ +++++

C) Descolamento de retina: ()sim ()não

D) Camadas:

()NORMAL

| | | | | |
|----------|--------|----------|----------|-----------|
| ()EDEMA | Focal | Discreto | Moderado | Acentuado |
| | Difuso | Discreto | Moderado | Acentuado |

()PROLONGAMENTOS DO FOTORRECEPTORES:

() normal

() perda focal Discreta Moderada Acentuada

()difusa Discreta Moderada Acentuada

TÉCNICAS ESPECIAIS () sim ()não FOTO ()sim ()não

ANEXO 2

PROTOCOLO PARA OS SUBGRUPOS A4, A5, B4 E B5 POR LÂMINA

- 1) **Número da Lâmina e Nível:** _____
- 2) **Elementos:** a) córnea parcial b) cristalino(restos) c) corpo ciliar ()parcial
()total
- 3) **Esclera:** a) normal
b) Infiltração PMN: + ++ +++ ++++
c) hemorragia
d) espessamento
- 4) **Coróide:** a) normal
b) Infiltração PMN: + ++ +++ ++++
c) hemorragia
d) espessamento
e) congestão vascular D M A
f) neovasos
- 5) **Hemorragia vítrea;** a) < 25 b) 25-75 c) > 75 d) ausente
- 6) **Retina:** A) Adesivo: a) presente b)ausente
B) Infiltração PMN: + ++ +++ ++++
C) Descolamento de retina: ()sim ()não
D) Camadas:
()ATROFIA Focal Discreto Moderado Acentuado
Difuso Discreto Moderado Acentuado
()REAÇÃO GLIOMESODÉRMICA Focal Discreto Moderado Acentuado
Difuso Discreto Moderado Acentuado
()PONTES GLIOMESODÉRMICAS Ausentes Presentes
- TÉCNICAS ESPECIAIS () sim ()não FOTO ()sim ()não

ANEXO 3

PROTOCOLO PARA OS SUBGRUPOS A1, A2, A3, B1, B2 E B3
 POR NÍVEL DE CORTE

Olho número: **Direito** **Esquerdo** **Controle** **Experimental**
Pós-operatório: 1º dia 4º dia 7º dia 14º dia 30º dia

| N | Escler | Coro | H.Vit | Cola | PMN | Desc | Ede | PPF | Foto | Esp |
|----|--------|------|-------|------|-----|------|-----|-----|------|-----|
| 1 | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | |
| 35 | | | | | | | | | | |
| 40 | | | | | | | | | | |

N: nível

Escler: esclera

H.Vit.: hemorragia vítrea

Cola: adesivo de fibrina

PMN: polimorfonucleares

Desc: descolamento artefactual de retina

Ede: edema de retina

PPF: perda de prolongamentos dos fotorreceptores

Foto: registro fotográfico

Esp: coloração especial

ANEXO 4

PROTOCOLO PARA OS SUBGRUPOS A4, A5, B4, E B5
 POR NÍVEL DE CORTE

Olho número: **Direito** **Esquerdo** **Controle** **Experimental**
Pós-operatório: 1º dia 4º dia 7º dia 14º dia 30º dia

| N | Escler | Coro | H.Vit | Desc | MMN | Atro | glio | Pon | Foto | Esp |
|----|--------|------|-------|------|-----|------|------|-----|------|-----|
| 1 | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | |
| 35 | | | | | | | | | | |
| 40 | | | | | | | | | | |

N: nível

Escler: esclera

H. Vit.: hemorragia vítrea

Desc: descolamento artefactual de retina

MMN: monomorfonucleares

Atro: atrofia de retina

Glio: reação gliomesodérmica

Pon: pontes gliomesodérmicas

Foto: registro fotográfico

Esp: coloração especial