

DÁCIO CARVALHO COSTA

***USO DE TRIANCINOLONA SUBCONJUNTIVAL NO
TRATAMENTO DA REJEIÇÃO ENDOTELIAL DE
TRANSPLANTES DE CÓRNEA***

CAMPINAS

2009

DÁCIO CARVALHO COSTA

***USO DE TRIANCINOLONA SUBCONJUNTIVAL NO
TRATAMENTO DA REJEIÇÃO ENDOTELIAL DO
TRANSPLANTE DE CÓRNEA***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas, Área de Concentração Oftalmologia.*

ORIENTADOR: NEWTON KARA-JOSÉ

CAMPINAS

2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C823u	Costa, Dácio Carvalho Uso de triancinolona subconjuntival no tratamento da rejeição endotelial do transplante de córnea / Dácio Carvalho Costa. Campinas, SP : [s.n.], 2009. Orientador : Newton Kara-José Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Córnea - Cirurgia. 2. Triancinolona. 3. Rejeição de transplantes. 4. Transplantes de órgãos, tecidos, etc. 5. Córnea - Doenças. 6. Metilprednisolona. I. Kara-José, Newton. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

Título em inglês : Subconjuntival triamcinolone use in the treatment of endothelial corneal allograft rejection

Keywords: • Cornea, surgery
• Triamcinolone
• Graft Rejection
• Transplantes
• Cornea, disease
• Methylprednisolone

Titulação: Doutor em Ciências Médicas
Área de concentração: Oftalmologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Newton Kara-José
Prof. Dr. Carlos Eduardo Leite Arieta
Profa. Dra. Keila Miriam Monteiro de carvalho
Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha
Profa. Dra. Regina de Souza Carvalho

Data da defesa: 13-05-2009

Banca examinadora de Tese de Doutorado

Dácio Carvalho Costa

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Newton Kara Jose

Membros:

Professor (a) Doutor (a) Regina de Souza Carvalho

Regina de Souza Carvalho

Professor (a) Doutor (a) Eduardo Melani Rocha

Eduardo Rocha

Professor (a) Doutor (a) Keila Miriam Monteiro De Carvalho

Keila Monteiro De Carvalho

Professor (a) Doutor (a) Carlos Eduardo Leite Arieta

Carlos Eduardo Leite Arieta

Professor (a) Doutor (a) Newton Kara Jose

Newton Kara Jose

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 13/05/2009

DEDICATÓRIA

À minha querida esposa Cecília

A meus pais Edison e Livramento

Aos meus irmãos Samuel e Lis

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da visão.

Ao Prof. Dr. Newton Kara-José, modelo na minha formação como oftalmologista e pesquisador, pelo constante incentivo e orientação em minha vida profissional e pessoal.

À Dra. Rosane Silvestre de Castro, a quem devo o meu aprendizado sobre córnea e doenças externas oculares, grande exemplo de humanidade, bom senso e dedicação aos pacientes.

À minha querida esposa Cecília e sua família, pelo amor, apoio e incentivo durante toda a tese.

Aos meus pais, que carinhosamente me educaram na ética e no trabalho.

À Dra. Denise Fornazari de Oliveira, pelo incentivo e confiança no meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Leite Arieta.

À Prof. Dra. Keila Miriam Monteiro de Carvalho.

Ao Prof. Dr. João Martins de Souza Torres, pela ajuda na correção ortográfica e revisão na fase final da redação da tese.

Aos meus colegas de residência, que se tornaram minha família durante os anos em Campinas.

Aos amigos cearenses Ernesto, Karennine, João, Bárbara e Mayko, pela acolhida em São Paulo e pela amizade fraternal.

Aos amigos que dividiram o apartamento comigo em Campinas: Maurício, Felipe, João, Rogério, Héverton, Fabrício, Igo e André, pelo excelente convívio e apoio constante.

A todos os professores, médicos contratados, funcionários e voluntários da clínica oftalmológica do Hospital das Clínicas da UNICAMP, pelo estímulo profissional ao longo dos anos.

Aos pacientes do setor de transplante de córnea da UNICAMP, pela participação nesse estudo e pela contribuição em prol da ciência.

À equipe do banco de olhos: Ana Lúcia, Claudemir e Eliana, pela imensa ajuda no recrutamento dos pacientes desse estudo.

A lâmpada do corpo é o olho.

Portanto, se o teu olho estiver são, todo o teu corpo ficará iluminado.

MATEUS 6,22

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>xxxiii</i>
ABSTRACT	<i>Xxxvii</i>
1- INTRODUÇÃO	41
1.1- Aspectos gerais do transplante de córnea	43
1.2- Aspectos gerais da rejeição do transplante de córnea	45
1.2.1- Definição da rejeição do transplante de córnea	46
1.2.2- Epidemiologia da rejeição do transplante de córnea	47
1.2.3- Imunologia da rejeição do transplante de córnea	48
<i>Braço aferente da rejeição</i>	<i>51</i>
<i>Estágio central da rejeição</i>	<i>52</i>
<i>Braço eferente da rejeição</i>	<i>52</i>
1.2.4- Fatores de risco para rejeição do transplante de córnea	52
1.2.5- Quadro clínico da rejeição do transplante de córnea	54
1.2.6- Prevenção da rejeição do transplante de córnea	60
<i>Diminuição da carga antigênica</i>	<i>60</i>
<i>Diminuição das diferenças antigênicas entre receptor e doador ..</i>	<i>62</i>
<i>Controle da resposta imunológica do receptor</i>	<i>63</i>
1.2.7- Tratamento da rejeição do transplante de córnea	64
1.3- Triancinolona	66

2- OBJETIVOS	69
2.1- Objetivo geral	71
2.2- Objetivos específicos	71
3- METODOLOGIA	73
3.1- Desenho do estudo	75
3.2- Composição do grupo controle e pareamento do estudo	79
3.3- Aspectos éticos da pesquisa	80
3.4- Análise estatística	80
4- RESULTADOS	81
4.1- Descrição da amostra	83
4.2- Tratamento da rejeição endotelial do transplante de córnea	88
4.3- Pressão intraocular	93
4.4- Acuidade visual	95
4.5- Efeitos colaterais	97
5- DISCUSSÃO	99
5.1- Características gerais da amostra	101
5.2- Tratamento da rejeição endotelial do transplante de córnea	102
5.3- Pressão intraocular	103
5.4- Acuidade visual	105
5.5- Efeitos colaterais	106
5.6- Considerações finais	108
6- CONCLUSÃO	111
6.1- Conclusão principal	113
6.2- Conclusões secundárias	113

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
8- ANEXO	131
ANEXO 1- Carta ao editor referente ao manuscrito publicado no periódico “Eye”	133
9- APÊNDICES	135
APÊNDICE 1- Manuscrito publicado no periódico Eye	137
APÊNDICE 2- Artigo de revisão sobre rejeição de transplante de córnea publicado na Revista Brasileira de Oftalmologia	144
APÊNDICE 3- Artigo da linha de pesquisa sobre o tratamento tópico vs. pulso intravenoso de metilprednisolona na rejeição do transplante de córnea	153
APÊNDICE 4- Termo de consentimento livre e esclarecido	158
APÊNDICE 5- Apresentações em congressos	162
5.1- Congresso da <i>Association for Research in Vision and Ophthalmology</i>	162
5.2- XVIII Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e Reabilitação Visual	163
APÊNDICE 6- Prêmio <i>ARVO Travel Scholarship</i>	166

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACAID	Desvio imunológico associado à câmara anterior - <i>Anterior Chamber Associated Immune Deviation</i>
AV	Acuidade Visual
CAAgS	Células apresentadoras de antígenos
CCTS	Estudos colaborativos em transplante de córnea - <i>The Collaborative Corneal Transplantation Studies</i>
CD	Antígeno de diferenciação de leucócito humano – <i>Cluster of Differentiation</i>
cm	Centímetro
CsA	Ciclosporina A
DP	Desvio padrão
HC-UNICAMP	Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
FK-506	Tacrolimo
HLA	Antígeno de leucócito humano - <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IL	Interleucina
Kg	Quilograma
logMAR	Logaritmo do mínimo ângulo de resolução
mg	Miligrama
µg	Micrograma
MHC	Complexo de histocompatibilidade principal - <i>Major histocompatibility complex</i>
mL	Mililitro

mmHg	Milímetros de mercúrio
p	Probabilidade estatística
PIO	Pressão intraocular
SCP	Catarata subcapsular posterior
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular – <i>Vascular endothelial growth factor</i>

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1- Dados demográficos, indicação do transplante de córnea e tempo entre o transplante e a rejeição primária, HC-UNICAMP, Campinas, 2009	86
Tabela 2- Resultado individual do tratamento da rejeição do transplante de córnea, pressão intraocular e acuidade visual, HC-UNICAMP, Campinas, 2009	90
Tabela 3- Resultado do tratamento da rejeição endotelial com córnea opticamente transparente ao final de 1 ano (sucesso simples e absoluto), HC-UNICAMP, Campinas, 2009	92
Tabela 4- Resultado do tratamento da rejeição endotelial considerando apenas sucesso absoluto, HC-UNICAMP, Campinas, 2009.....	93
Tabela 5- Medidas descritivas da variável pressão intraocular para cada grupo ao longo do tempo, HC-UNICAMP, Campinas, 2009.....	94
Tabela 6- Níveis descritivos da variável pressão intraocular obtidos na aplicação do modelo de análise de variância com medidas repetidas aos dados, HC-UNICAMP, Campinas, 2009.....	94
Tabela 7- Medidas descritivas da variável acuidade visual expressa em logMAR para cada grupo ao longo do tempo, HC-UNICAMP, Campinas, 2009	95
Tabela 8- Níveis descritivos da variável acuidade visual obtidos na aplicação do modelo de análise de variância com medidas repetidas aos dados, HC-UNICAMP, Campinas, 2009	96

	<i>PÁG.</i>
Quadro 1- Fatores contribuintes para o privilégio imunológico corneano	49
Quadro 2- Fatores de risco para rejeição	53
Quadro 3- Achados clínicos da rejeição do transplante de córnea	55
Quadro 4- Tipos de rejeição com respectivos achados clínicos	57
Quadro 5- Diagnóstico diferencial da rejeição do transplante de córnea	59
Quadro 6- Dados farmacológicos da triancinolona.....	67

	PÁG.
Figura 1- Mecanismo imunológico da rejeição do transplante de córnea	51
Figura 2- Formula química da triancinolona	66
Figura 3- Local de aplicação da triancinolona subconjuntival	77
Figura 4- Aspecto ao final da injeção subconjuntival de 20 mg de acetonoído de triancinolona	77
Figura 5- Fluxograma da evolução do tratamento	89
Figura 6- Aspecto ectoscópico do depósito subconjuntival de acetonoído de triancinolona	98
Figura 7- Aspecto biomicroscópico do depósito subconjuntival de acetonoído de triancinolona	98

	PÁG.
Gráfico 1- Evolução do número de transplantes no Brasil de 2001 a 2008, Ministério da Saúde, 2008	44
Gráfico 2- Indicações de transplante de córnea no Hospital das Clínicas da UNICAMP no período de novembro de 1992 a outubro de 2005, HC-UNICAMP, Campinas, 2009	83
Gráfico 3- Indicações de transplante de córnea nos pacientes que apresentaram rejeição endotelial primária no período de novembro de 1992 a outubro de 2005, HC-UNICAMP, Campinas, 2009	84



RESUMO

Objetivo: Comparar a eficácia da injeção subconjuntival de 20 mg de triancinolona associada a prednisolona 1% tópica com a injeção intravenosa de 500 mg de metilprednisolona associada a prednisolona 1% tópica no tratamento da rejeição endotelial de transplante de córnea.

Métodos: Estudo caso-controle realizado no Hospital das Clínicas da UNICAMP. Os pacientes submetidos a transplante penetrante de córnea que apresentaram primeiro episódio de rejeição endotelial com até 15 dias do início dos sintomas durante o período de novembro de 2005 a outubro de 2006 foram tratados com injeção subconjuntival de 20 mg de acetato de triancinolona associado a acetato de prednisolona 1% tópico. Estes pacientes foram pareados por idade e diagnóstico com pacientes submetidos a tratamento com injeção intravenosa de 500 mg de succinato sódico de metilprednisolona associado a acetato de prednisolona 1% tópico e analisados quanto à capacidade de reversão do episódio de rejeição, pressão intraocular aos 30 dias e acuidade visual ao final de 1 ano.

Resultados: 16 pacientes foram tratados com 20 mg de triancinolona subconjuntival e prednisolona 1% tópica durante o período de recrutamento e foram pareados com 16 pacientes tratados com 500 mg de metilprednisolona intravenosa e prednisolona 1% tópica. Ao final de 1 ano, o grupo tratado com triancinolona obteve melhores resultados do que o grupo tratado com metilprednisolona ($p=0,025$), obtendo 15 pacientes com córnea transparente enquanto o grupo tratado com metilprednisolona obteve 10 pacientes. 3 pacientes do grupo tratado com triancinolona apresentaram segundo episódio de rejeição durante o seguimento e foram retratados com sucesso enquanto no grupo da metilprednisolona, 4 pacientes apresentaram segunda rejeição, com 2 pacientes apresentando falência com o retratamento e 2 obtendo sucesso. A pressão intraocular subiu nos dois grupos ($p=0,002$) após 30 dias, porém não houve diferença entre os grupos

($p=0,433$). A acuidade visual melhorou após 1 ano em ambos os grupos ($p=0,049$) e o grupo tratado com triancinolona obteve melhor acuidade visual ($p=0,002$).

Conclusão: A injeção subconjuntival de 20 mg de triancinolona combinada com prednisolona 1% tópica mostrou-se mais eficaz em reverter episódios de rejeição de transplante de córnea neste estudo caso-controle do que a aplicação intravenosa de 500 mg de metilprednisolona. Estudos adicionais necessitam ser realizados para verificar a segurança e eficácia deste tratamento em grandes populações.

Descritores: transplante de córnea; rejeição de enxerto/terapia; triancinolona/uso terapêutico; metilprednisolona/uso terapêutico



ABSTRACT

Purpose: To compare the efficacy of 20 mg subconjunctival triamcinolone in association with topical prednisolone 1% to 500 mg intravenous methylprednisolone in association with topical prednisolone 1% in the treatment of cornea endothelial graft rejection.

Methods: Case-control study carried out at State University of Campinas Hospital. Patients submitted to penetrating keratoplasty that presented first episode of corneal endothelial rejection within 15 days of symptoms onset between November 2005 and October 2006 were treated with 20 mg subconjunctival injection of triamcinolone acetate in association with topical prednisolone acetate 1%. These patients were matched for age and diagnosis to patients that were submitted to a single 500 mg intravenous injection of methylprednisolone sodium succinate in association with topical prednisolone acetate 1% and analyzed regarding the reversion of the rejection episode, intraocular pressure at day 30 and visual acuity at the end of 1 year.

Results: 16 patients were treated with 20 mg subconjunctival triamcinolone and topical prednisolone 1% during the period of recruitment and were matched to 16 patients treated with 500 mg intravenous methylprednisolone and topical prednisolone 1%. At the end of 1 year, the group treated with triamcinolone had a better outcome than the group treated with methylprednisolone ($p=0.025$), having 15 patients with clear grafts as the group treated with methylprednisolone had 10 patients. 3 patients from the group treated with triamcinolone had new rejection episodes during follow-up and were retreated successfully as in the group treated with methylprednisolone 4 patients had a new rejection episode, with 2 progressing to failure and 2 to success with retreatment. Intraocular pressure rose in both groups ($p=0.002$) at day 30 but there were no statistically significant differences between the groups ($p=0.433$). Visual acuity improved after 1 year in both groups ($p=0.049$) and the group treated with triamcinolone had better visual acuities ($p=0.002$).

Conclusions: 20 mg subconjunctival injection of triamcinolone acetonide associated with topical prednisolone acetate 1% showed to be more effective than 500 mg intravenous methylprednisolone associated with prednisolone acetate 1% in this case-control study. Further studies need to be accomplished to verify its safety and effectiveness in larger populations.

Keywords: corneal transplantation; graft rejection/therapy; triamcinolone/therapeutic use; methylprednisolone/therapeutic use.



1- INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais do transplante de córnea

As doenças da córnea são a segunda causa de cegueira no mundo em desenvolvimento, sendo menos frequentes apenas que a catarata (1, 2). Nos países em desenvolvimento, representam de 8% a 25% de todas as causas de cegueira. Nesses países, as principais causas de cegueira por doenças corneanas são o trauma ocular, as ceratites infecciosas com cicatrizes corneanas vascularizadas e leucomas aderentes que afetam principalmente a população infantil e jovem (2). O transplante de córnea é uma das principais modalidades de tratamento para a reabilitação da cegueira por esse tipo de afecção.

O transplante de córnea, ou ceratoplastia, é a modalidade de transplante mais realizado em todo o mundo e também o mais antigo (3). Em 2007, foram realizados no Brasil 11.417 transplantes de córnea e apenas 4.462 transplantes de órgãos sólidos, em todas as outras categorias. Além disso, o número de transplantes de córnea vem crescendo anualmente: em 2001, o número foi de 6.193 transplantes, o que mostra um crescimento de 84% de 2001 a 2007 (4). O gráfico 1 mostra a evolução do número de transplantes de córnea em comparação aos transplantes de órgãos sólidos.

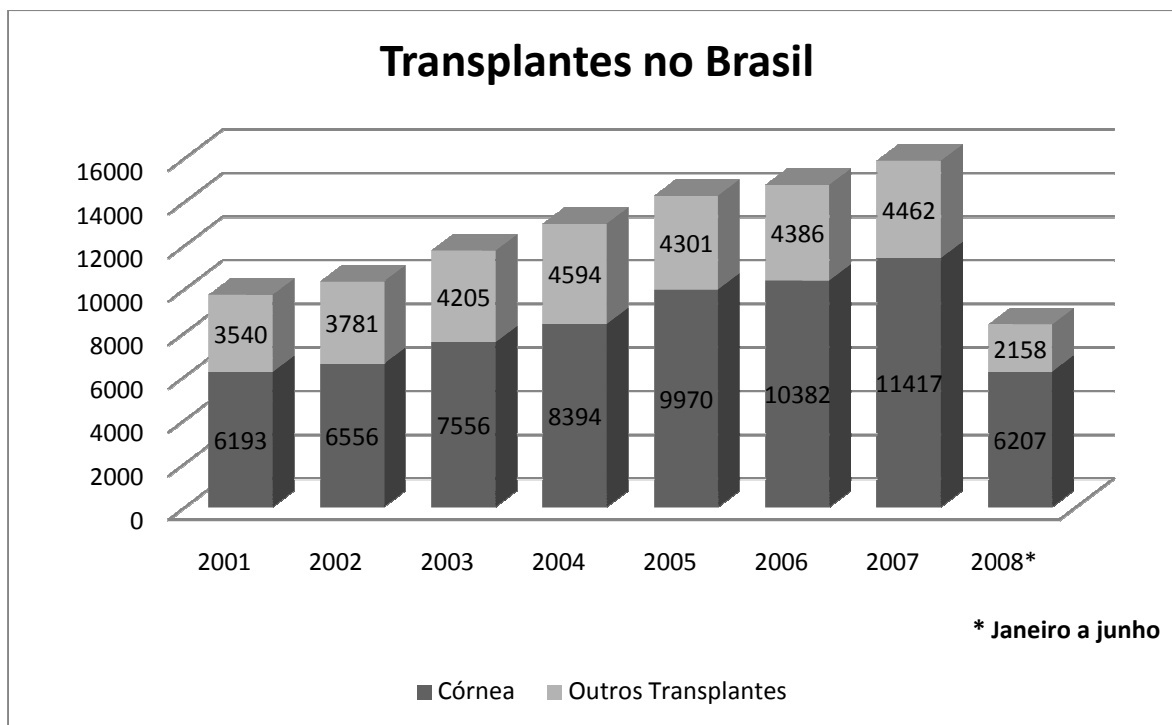


Gráfico 1- Evolução do número de transplantes no Brasil de 2001 a 2008, Ministério da Saúde, 2008.

O transplante de córnea apresenta boas taxas de sucesso: acima de 90% em cinco anos, nos casos de ceratocone e distrofias corneanas, mesmo sem testes de compatibilidade com o sistema ABO ou com o sistema de antígenos de leucócitos humanos (HLA – *Human Leukocyte Antigen*) (5, 6). Além disso, existem facilidades específicas que o tornam viável, prático e econômico em relação a outros transplantes. Dentre as facilidades para a operacionalização do transplante de córnea podem ser citadas: captação de doador cadáver, facilidade de processamento do órgão, meio de conservação para o tecido doado com viabilidade por até 14 dias e, geralmente, nenhum teste de compatibilidade. Além disso, no período pós-operatório, a imunossupressão sistêmica, exames laboratoriais ou de imagem, são raramente necessários. Hirneiss et al. (7)

demonstraram, através de modelo econométrico, a viabilidade financeira do transplante de córnea para a reabilitação de pacientes com cegueira.

Apesar desses aspectos positivos, o transplante de córnea não está isento de riscos: complicações intraoperatórias, infecções, deiscência de suturas e rejeições. Outrossim, mesmo transplantes com córneas opticamente transparentes, não necessariamente implicam em boa acuidade visual (AV) para os pacientes, pois o astigmatismo residual pode impedir boa visão. A complicação mais importante, por ser a maior causa de falência do tecido doado no período pós-operatório tardio, é a rejeição imunológica (6, 8-19).

1.2 Aspectos gerais da rejeição do transplante de córnea

A rejeição imunológica do transplante de córnea ocorre no período após duas ou mais semanas de pós-operatório e representa a principal causa de falência das ceratoplastias (10). A pesquisa nesse campo pode levar à melhoria de vida dezenas de milhares de pessoas que são submetidas a transplantes de córnea todos os anos.

Polack (20) descreve sumariamente os aspectos históricos da rejeição do transplante de córnea: em 1948, Paufigue e colaboradores relataram o primeiro caso de rejeição de transplante de córnea ao descrever uma alteração na córnea doada a qual chamaram de “*La maladie du greffon*”. Estes pesquisadores atribuíram o achado à reação alérgica do hospedeiro. Nesse mesmo ano, Medawar descreveu o mecanismo imunológico de rejeição homóloga, o que lhe garantiu algum tempo depois o Prêmio Nobel. Em 1951, Muller e Maumenee relacionaram a alteração da córnea doada descrita por Paufigue ao

mecanismo imunológico proposto por Sir Peter Medawar, caracterizando a rejeição do transplante de córnea como um fenômeno imunológico.

1.2.1 Definição da rejeição do transplante de córnea

A rejeição do transplante de córnea foi definida por Panda et al. (13) como um complexo processo imunologicamente mediado que resulta na descompensação da córnea transplantada. É caracterizada pelos seguintes sinais:

- Surgimento de linha de rejeição epitelial ou endotelial ou ainda faixa de rejeição estromal.
- Surgimento de células na câmara anterior e precipitados ceráticos unilaterais.
- Aumento da espessura corneana na forma de edema, em transplante previamente transparente.

Existem ainda outros achados que são importantes para a caracterização da rejeição do transplante de córnea:

- O processo se inicia após duas ou mais semanas da realização do transplante.
- O processo inflamatório é limitado ao tecido doado.
- O processo se inicia geralmente na margem da córnea doada mais próxima aos vasos sanguíneos.
- Há progressão centrípeta até envolver completamente o tecido doado.

1.2.2 Epidemiologia da rejeição do transplante de córnea

A sobrevida geral dos transplantes de córnea observada no acompanhamento em longo prazo não é maior do que a de transplantes de outros órgãos (17). Na maior coorte acompanhada, na Austrália, a taxa de sobrevida geral dos transplantes de córnea foi de 74%, em cinco anos (18), e cerca de 60%, em dez anos (6), sendo a rejeição endotelial a maior causa de falência dos transplantes. Nos Estados Unidos da América, um grupo de transplantados acompanhado por 10 anos mostrou uma taxa de rejeição de 21% (9).

No Brasil, a proporção de pacientes que apresentam rejeição de transplante de córnea, com acompanhamento médio de um ano, oscila entre 13,6% e 29,2% em diversos centros transplantadores (21-25). A incidência de rejeição é variável de acordo com a causa do transplante e com a presença de fatores de risco pré-operatórios. Khodadoust (10) relatou incidência de rejeições de 3,5% em leitos receptores avasculares; 13,3% em leitos receptores levemente vascularizados; 28% em leitos moderadamente vascularizados e 65% em leitos muito vascularizados. Já dados nacionais apontam para incidência de rejeição variando de 16% nos casos de ceratocone a 45% em casos de retransplante por rejeição (22).

Estima-se que entre 24-50% dos enxertos apresentem falência apesar do tratamento para rejeição (12, 26, 27). A grande variabilidade na resposta a esse tratamento é devida a diversos fatores: intervalo entre o início da rejeição e o tratamento, gravidade, tipo da rejeição e esquema terapêutico utilizado (17, 26, 28-32).

1.2.3 Imunologia da rejeição do transplante de córnea

A principal razão para os bons resultados dos transplantes de córnea, apesar de testes de histocompatibilidade com os sistemas ABO e HLA raramente serem realizados, é o privilégio imunológico da córnea. Este privilégio foi relatado inicialmente por Medawar, que descobriu que, além da córnea, alguns órgãos e tecidos como cérebro, testículos, ovários e córtex da adrenal não obedecem às leis gerais da imunologia (33).

O privilégio imunológico da córnea deve-se a desvio imunológico que ocorre na câmara anterior, comumente conhecido pela ACAID (*Anterior Chamber Associated Immune Deviation* - Desvio imunológico associado à câmara anterior). Os fatores que contribuem para a formação do ACAID estão listados no quadro 1.

Quadro 1- Fatores contribuintes para o privilégio imunológico corneano. Adaptado de Tham e Abbot (34).

- Ausência de vasos sanguíneos na córnea
- Ausência de vasos linfáticos na córnea
- Barreira hematoaquosa
- Pequena quantidade de células apresentadoras de antígenos (CAAg) no centro da córnea
- Indução de apoptose pelo sistema Fas- proteína ligante Fas (CD-95L) na câmara anterior
- Fatores imunomoduladores: fator transformador de crescimento beta, peptídeo vasoinibitório, hormônio estimulador de melanócitos
- Baixa expressão de antígenos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II

Os mecanismos que contribuem para o ACAID perdem sua eficiência durante o processo inflamatório, presente ou passado. A inflamação aumenta o número de células de Langerhans (CAAg) e a expressão de antígenos do MHC classes I e II. Além disso, diminui a competência microvascular pela quebra da barreira hematoaquosa. Isto aumenta citocinas pró-inflamatórias oculares como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que leva a neovascularização corneana.

Com a perda do privilégio imunológico sobrevém a rejeição, cujo mecanismo pode ser didaticamente dividido em três estágios (33):

- 1) o antígeno doado é liberado, reconhecido e transportado até os linfonodos (braço aferente);
- 2) os aloantígenos são processados para a geração da resposta celular imunológica (estágio central);
- 3) o enxerto doado é atacado através de reações celulares (braço eferente).

A figura 1 ilustra os estágios da resposta imunológica da rejeição do transplante de córnea.

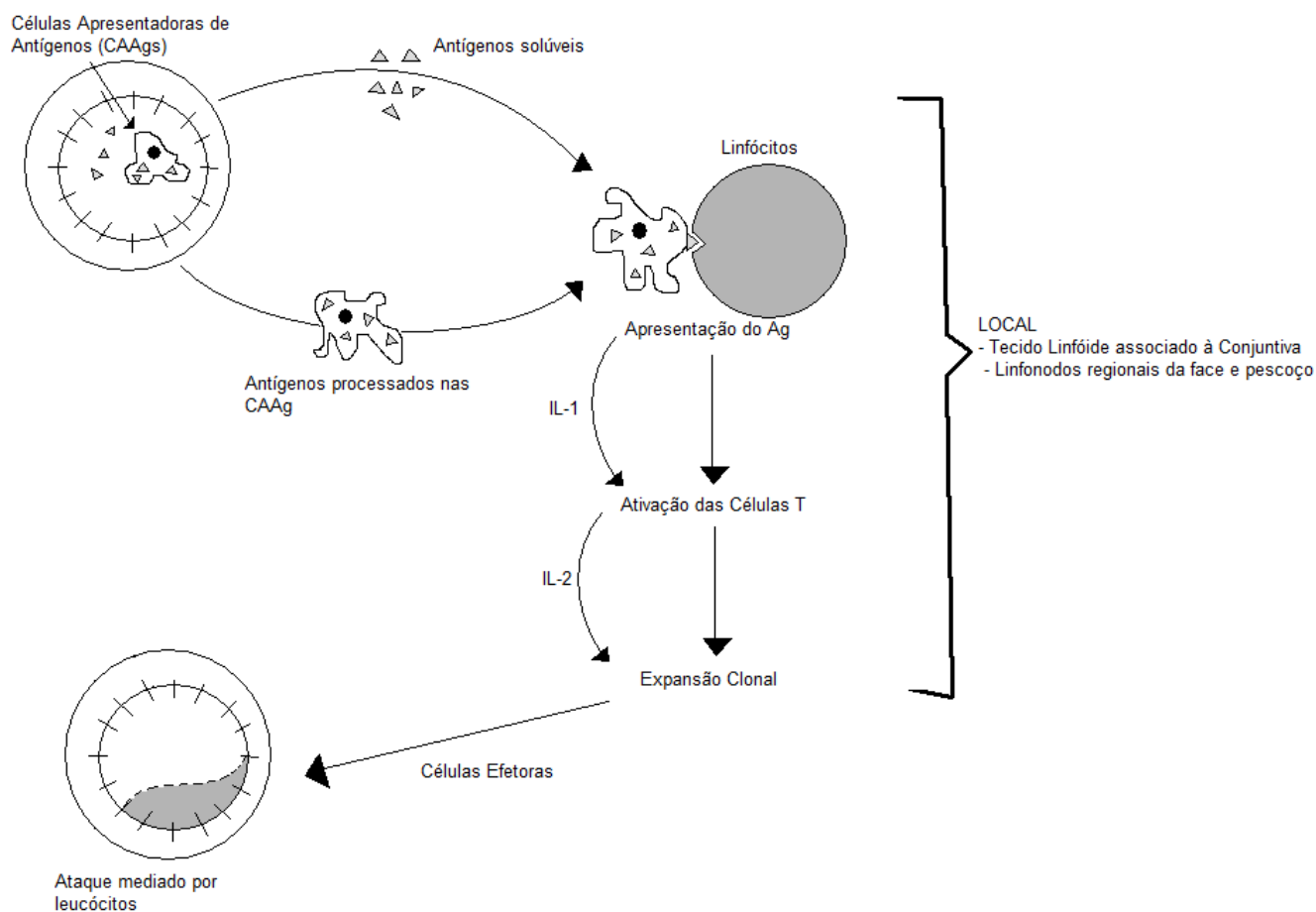


Figura 1– Mecanismo imunológico da rejeição do transplante de córnea. Adaptado de Coster e Williams (6).

Braço aferente da rejeição

A apresentação e reconhecimento de antígenos heterólogos pelo sistema imunológico é o principal componente do braço aferente da rejeição. As células de Langerhans, elemento chave nesse processo, processam e apresentam os antígenos ao sistema imunológico, além de estimularem os linfócitos B e T. Localizam-se normalmente na periferia da córnea, porém estímulos inflamatórios levam à migração centrípeta com facilitação da rejeição (33).

Estágio central da rejeição

O reconhecimento dos antígenos como heterólogos ativa os linfócitos T imaturos, que proliferam e sofrem expansão clonal. Esta expansão é promovida sob a influência da interleucina 2 (IL-2). As drogas bloqueadoras de calcineurina como a ciclosporina A (CsA) e o tacrolimo (FK 506), atuam ao inibir a expansão clonal dos linfócitos T. Ambas se mostraram ineficazes em prolongar a sobrevida de transplantes quando administradas topicamente. Isto é sugestivo de que a expansão clonal ocorra fora da córnea (6).

Braço eferente da rejeição

A resposta eferente da rejeição do transplante de córnea é mediada por células, sem participação de anticorpos. A principal célula a comandar a destruição do transplante é o linfócito T CD4+ que recruta as demais células efetoras: macrófagos, leucócitos polimorfonucleares e células matadoras naturais. Estas células liberam citocinas, como o fator de necrose tumoral α , que destroem células doadoras. A lesão endotelial do tecido doado torna-se responsável pela falência do enxerto pois a camada de células endoteliais tem limitada capacidade de replicação (33).

1.2.4 Fatores de risco para a rejeição do transplante de córnea

O conhecimento dos fatores de risco para rejeição é importante para a tomada de decisões clínicas em relação às ceratoplastias. Uso de imunossupressão sistêmica ou

tópica, retransplantes e mesmo contra-indicação de transplantes são, em sua maioria, baseados no conhecimento dos fatores de risco pré-operatórios. Estes fatores foram analisados por diversos grupos (5, 8, 11, 15, 19, 34, 35). O maior fator de risco conhecido para rejeição de transplantes de córnea é a vascularização da córnea receptora. Os principais fatores estão relacionados no quadro 2.

Quadro 2- Fatores de risco para rejeição. Adaptado de Tham e Abbott (34).

- Vascularização do estroma corneano pré-operatória e pós-operatória
- Sinéquias anteriores
- Falência prévia, especialmente devida à rejeição de alotransplante
- Cirurgia do segmento anterior prévia
- Realização concomitante de vitrectomia e ceratoplastia penetrante
- Receptor jovem
- Inflamação intraocular concomitante
- Glaucoma
- Herpes simples
- Trauma químico

1.2.5 Quadro clínico da rejeição do transplante de córnea

O reconhecimento precoce dos sinais e sintomas de rejeição é o primeiro passo para a reversão do quadro. Hill et al. (1991) observaram que o tratamento em até oito dias do início dos sintomas de rejeição aumentou a taxas de sucesso no tratamento dos episódios agudos de rejeição em cerca de 50% (32).

O edema de córnea, focal ou difuso, associado à turvação e células no humor aquoso, sem história prévia de uveíte, é altamente sugestivo de rejeição (34). Os principais sinais e sintomas de rejeição estão descritos no quadro 3.

Quadro 3- Achados clínicos da rejeição do transplante de córnea. Adaptado de Tham e Abbott (34).

Sintomas precoces

Vermelhidão

Fotofobia

Sintomas visuais

Dor

Sinais precoces

Hiperemia conjuntival

Injeção ciliar

Células na câmara anterior

Pressão intraocular elevada

Infiltrados subepiteliais

Sinais tardios

Linha de rejeição epitelial

Infiltrados estromais e vasos

Células na câmara anterior

Precipitados ceráticos difusos

Linha de Khodadoust

Edema estromal

O epitélio, estroma e endotélio corneanos podem sofrer rejeição de forma isolada ou associada, o que embasa a seguinte classificação (13, 36):

- Rejeição epitelial
- Rejeição subepitelial (estromal crônica)
- Rejeição estromal hiperaguda
- Rejeição endotelial (focal crônica)
- Rejeição mista (estromal e endotelial)
- Rejeição em retransplantes

A rejeição em retransplantes, não classificada em bases anatômicas, possui características particulares que a distingue dos demais tipos: pode ocorrer dentro das duas primeiras semanas após o transplante, pois o receptor está previamente sensibilizado; há maior chance de falência, mesmo com tratamento adequado; pode haver envolvimento da margem receptora; ausência de linha de Khodadoust, mesmo com grande reação de câmara anterior. Seu tratamento exige que a corticoterapia seja mantida por tempo prolongado (13).

O quadro 4 mostra os principais achados que diferenciam os tipos de rejeição.

Quadro 4- Tipos de rejeição com respectivos achados clínicos. Adaptado de Panda et al. (13).

<i>Tipos de rejeição</i>	<i>Achados clínicos</i>
Epitelial	➤ Linha de rejeição epitelial na córnea doada a partir da interface doador-receptor ➤ Assintomática ➤ Ausência de edema ➤ Ausência de precipitados ceráticos ou infiltrados
Subepitelial (estromal crônica)	➤ Ocorre no período pós-operatório a partir da 6ª semana ➤ Infiltrados subepiteliais apenas no tecido doado ➤ Responde à terapia com corticoides
Estromal hiperaguda	➤ Injeção pericerática intensa ➤ Opacificação da córnea doada com grandes áreas de infiltração ➤ Edema próximo aos vasos sanguíneos

Endotelial (estromal crônica)	➤ Linha endotelial (linha de Khodadoust) ➤ Edema estromal e epitelial ➤ Precipitados ceráticos no endotélio doado ➤ Poucas células e <i>flare</i> no humor aquoso
Mista	➤ Possível diferenciar as camadas afetadas nos estágios precoces e indistinguível tardiamente
Rejeição em retransplante	➤ Pior prognóstico ➤ Pode envolver a córnea receptora ➤ Ausência de linha de Khodadoust na córnea doada, mesmo sob intensa reação de câmara anterior ➤ Necessidade de corticoterapia por tempo prolongado

Várias entidades clínicas podem gerar confusão diagnóstica com a rejeição de transplante de córnea. O quadro 5 mostra os principais diagnósticos diferenciais da rejeição do transplante de córnea com seus respectivos achados.

Quadro 5- Diagnóstico diferencial da rejeição do transplante de córnea. Adaptado de Panda et al. (13).

<i>Diagnóstico diferencial</i>	<i>Achados clínicos</i>
Falência tardia	➤ Início gradual do edema corneano ➤ Ausência de inflamação e precipitados ceráticos
Endoftalmite	➤ Reação inflamatória intensa ➤ Hipópio ➤ Infiltrados vítreos
Crescimento epitelial (<i>Epithelial downgrowth</i>)	➤ Aglomerados de células na câmara anterior, maiores que os precipitados ceráticos ➤ Resistente a corticoides ➤ Membrana esbranquiçada sobre a íris ➤ Hipertensão intraocular com resposta limitada à medicação
Ceratite herpética recorrente	➤ História prévia de infecção herpética ➤ Ausência de linha de rejeição endotelial na presença de reação de câmara anterior ➤ Resposta à terapia antiviral

1.2.6 Prevenção da rejeição do transplante de córnea

A prevenção da rejeição de transplante de córnea deve ser buscada nos períodos pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório. Na fase pré-operatória almeja-se a diminuição da diferença antigênica entre doador e receptor, além da diminuição da carga antigênica transportada ao receptor durante a cirurgia. Na fase intraoperatória, a prevenção se dá com técnica cirúrgica meticulosa e boa centralização do enxerto. Por fim, no pós-operatório, a prevenção é alcançada pelo controle da resposta imunológica do receptor.

O resultado do transplante de córnea é diretamente dependente do acompanhamento amigável dos pacientes. A utilização adequada de corticoides e outros imunossupressores, a remoção adequada de suturas, a acessibilidade do paciente ao médico e ao centro transplantador são fatores fundamentais para o sucesso do transplante.

Diminuição da carga antigênica

Diversas estratégias são utilizadas na tentativa de diminuir a carga antigênica do enxerto doado e obter diminuição das rejeições:

- 1) Trepanação central – As células de Langerhans, células dendríticas apresentadoras de antígenos, localizam-se na periferia da córnea. A descentração na trepanação, tanto do tecido doado quanto do leito receptor, facilita a apresentação de antígenos ao sistema imunológico do receptor, o que aumenta a chance de rejeição.

- 2) Remoção do epitélio – O epitélio corneano é a camada com maior expressão de antígenos de histocompatibilidade (37). O desbridamento do epitélio diminuiria o aporte antigênico ao receptor. Porém, há questionamentos quanto a esse procedimento, pois, apesar dessas evidências, não foi demonstrada a diminuição das rejeições (38). Além disso, há aumento do risco de outras complicações como defeito epitelial persistente e infecções.
- 3) Transplantes lamelares – A substituição isolada da lamela corneana doente permite que a quantidade de antígenos seja diminuída substancialmente. Essas novas técnicas são promissoras, porém ainda não há estudos a longo prazo quanto à incidência de rejeição.
- 4) Exposição à luz ultravioleta – Em alguns estudos, a irradiação com luz ultravioleta diminuiu a incidência de rejeições, mas o mecanismo é incerto: tanto a diminuição de células de Langerhans no enxerto doado como a diminuição da ativação de células T podem ser responsabilizados (39-41).
- 5) Meio de preservação – A exposição prolongada do tecido doado ao meio de conservação pode diminuir a incidência de rejeições pela inativação das células de Langerhans (42).

Outros métodos para a diminuição da carga antigênica estão sendo pesquisados, porém com pouca aplicabilidade clínica no momento. A injeção subconjuntival de lipossomos de clodromato mostrou alteração da hipersensibilidade tardia com depleção de macrófagos (43). A terapia gênica *ex-vivo* da córnea doada no meio de conservação se

mostrou capaz de bloquear parcialmente o braço aferente da rejeição, porém não prolongou a sobrevida de transplantes em ratos (44).

Diminuição das diferenças antigênicas entre receptor e doador

Habitualmente é exigido para transplantes de órgãos, compatibilidade do sistema ABO e HLA. Para o transplante de córnea, no entanto, a legislação brasileira não estabelece a obrigatoriedade de testes de histocompatibilidade.

A necessidade destes testes tem gerado polêmica desde que importante grupo de pesquisa norte-americano, *The Collaborative Corneal Transplantation Studies* (CCTS), publicou seus resultados em 1992. Os resultados do CCTS (5) mostraram: 1) a compatibilidade HLA A, B e DR não alterou a sobrevida do transplante ou a incidência de rejeições; 2) a incompatibilidade destes *loci* não aumentou a falência de córneas doadas; 3) a compatibilidade no sistema ABO diminuiu, ao longo de três anos, a falência por rejeição de 30% para 16%.

Estudos bem controlados, no entanto, vêm apontando para a direção oposta: a presença de *loci* incompatíveis aumenta a frequência de rejeição (45). Sanfilippo et al. (46) apontaram diminuição da incidência de rejeição com transplantes histocompatíveis, de 49% para 21%, em pacientes com alto risco para rejeição.

Os custos para o sistema público de saúde com a realização de testes de histocompatibilidade para receptores e doadores são altos, e a organização da fila de espera tornar-se-ia complexa. Além disso, os transplantes a quente, com mais fatores de risco para

rejeição e maior benefício potencial com a histocompatibilidade, não têm tempo hábil para a realização deste tipo de testes.

Controle da resposta imunológica do receptor

O controle da resposta imunológica do receptor no período pós-operatório é, atualmente, a melhor estratégia para a prevenção da rejeição de transplante de córnea. Esse controle pode ser conseguido através da diminuição da vascularização corneana e da terapia imunossupressora.

A vascularização corneana facilita o transporte celular nos braços aferente e eferente do processo de rejeição. Diversos tratamentos podem suprimir ou diminuir a vascularização: cauterização, aplicação de laser de argônio, irradiação, corticoides, transplante de células tronco e mais recentemente o uso de antiangiogênicos, como o bevacizumab (47). O bevacizumab desponta como uma terapia promissora na redução de neovasos de córnea em estágios iniciais, porém não parece ter efeito em neovasos com maior tempo de aparecimento.

A terapia imunossupressora nos casos de transplantes de córnea é conseguida classicamente com corticoides tópicos e sistêmicos, azatioprina oral, CsA tópica e sistêmica. Outras drogas, ainda em estágios experimentais, são FK-506, rapamicina e 15-deoxipergualina. Anticorpos monoclonais também estão sendo pesquisados para prevenção e tratamento de rejeições de transplantes em geral e poderão ser também utilizados em oftalmologia, entre eles: anti-CD154, Anti-T, anti-VEGF (13).

Corticosteroides tópicos por vezes são utilizados em baixas doses por tempo prolongado para tentar diminuir a incidência de rejeições. Entretanto, não há diferenças clínicas significantes quanto à incidência de rejeição, entre a corticoterapia pós-operatória por tempo curto ou prolongado (48). Além disso, a corticoterapia prolongada pode levar a efeitos colaterais, particularmente glaucoma e catarata.

A CsA é um agente imunossupressor que interfere no braço aferente da rejeição. Atua na célula T, ao inibir a apresentação do antígeno, além de reduzir a produção de IL-2. Tem ganhado preferência para imunossupressão em transplantes de alto risco, apesar de seus efeitos colaterais. Deterioração da função renal, hipertensão, hiperplasia gengival, aumento da sudorese, lombalgia, náuseas, candidíase oral, câimbras e parestesias são efeitos colaterais comuns ao uso de CsA sistêmica. A dose mais utilizada para inibição de rejeições de transplante de córnea é 200 µg/Kg, e para minimizar efeitos colaterais sistêmicos almeja-se manter a ciclosporinemia entre 130 µg/ml - 170µg/ml (13).

A CsA pode ser utilizada pelas vias tópica e subconjuntival (29, 49, 50). A dose tópica recomendada é 2% ou 1%, 5 vezes ao dia, no pré e no pós-operatório dos pacientes com alto risco para rejeição. A ciclosporinemia é desprezível com o uso tópico, porém a monitorização da função renal e hepática deve ser realizada. A 0,5%, a CsA foi efetiva na prevenção de rejeição em córneas pouco vascularizadas (51).

1.2.7 Tratamento da rejeição do transplante de córnea

Os corticoides são a terapia de escolha para o tratamento da rejeição do transplante de córnea. As possíveis vias de administração dos corticoides no tratamento das rejeições de transplante de córnea são: tópica, subconjuntival, oral e intravenosa.

Os corticosteroides tópicos são utilizados para tratar todos os episódios de rejeição de transplante de córnea. Em questionário aplicado aos membros da Sociedade de Córnea dos Estados Unidos da América, 60% dos entrevistados utilizam apenas a via tópica (30). As vantagens desta via incluem: menor incidência de efeitos colaterais, facilidade de uso e taxa de sucesso de 50% a 90%. As desvantagens da via tópica incluem aderência reduzida, indução de catarata, hipertensão intraocular entre outros.

O acetato de prednisolona 1% tópico é o corticoide de eleição no tratamento da rejeição (30, 52). O regime mais empregado é a aplicação em intervalos de 1 hora nos primeiros dias após o diagnóstico, seguido por regressão lenta. Nos pacientes com rejeição grave, reação inflamatória intensa, acometimento do eixo visual e alto risco de recorrência de rejeição, outras vias podem ser utilizadas, como a subconjuntival e a intravenosa em forma de pulso (52, 53).

Nos anos noventa, Hill et al. descreveram o uso de corticoides intravenosos para tratamento da rejeição de transplante de córnea (31, 32). Os autores mostraram sucesso com o uso intravenoso de metilprednisolona de 92,3% e 63,6%, respectivamente, quando aplicado até oito dias do início dos sintomas e após esse período (32). O assunto ainda é controverso, principalmente por questões de segurança. Graves complicações cardiovasculares e óbito foram relatadas com pulso intravenoso de metilprednisolona (54-56).

Hudde et al. (55) mostraram não haver diferença entre o uso ou não de corticoide intravenoso no tratamento da rejeição do transplante de córnea. Os autores atribuíram esta igualdade à internação de todos os pacientes do estudo para aplicação meticulosa da corticoterapia tópica. Diferentemente, Costa et al. (28), no Brasil,

encontraram situação superior com o uso de metilprednisolona intravenosa com 61,2% de sucesso enquanto com tratamento tópico apenas 28,57%.

O corticoide oral pode ser utilizado isoladamente ou em associação com pulso intravenoso de metilprednisolona. A droga mais comum é a prednisona, em dose de 60 mg - 80 mg nos primeiros dias, com regressão gradual à medida que a córnea recupere a transparência (57).

Os corticosteroides subconjuntivais podem ser utilizados em casos de rejeições graves, difusas, recorrentes ou de difícil controle. As drogas mais comumente utilizadas nesta via são a dexametasona e a betametasona (57, 58).

1.3 Triancinolona

A triancinolona é um corticoide sintético, de depósito, cerca de oito vezes mais potente que a prednisona (59). Pode ser formulada em diferentes sais, sendo os mais comuns o acetonido, o diacetato e o hexa-acetonido (60). Sua fórmula química pode ser vista na Figura 2.

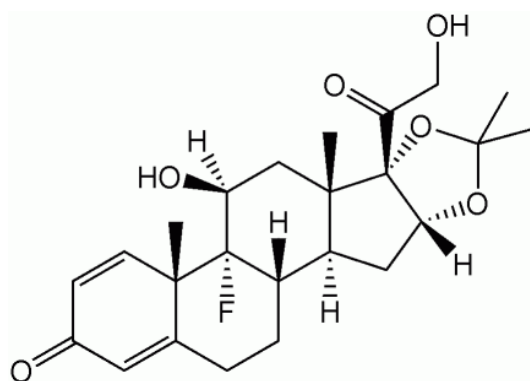


Figura 2- Fórmula química da triancinolona. Fonte: Wikipedia¹ (60).

1. <http://en.wikipedia.org/wiki/Triamcinolone>

Os dados farmacocinéticos estão expostos no quadro 6.

Quadro 6- Dados farmacológicos da triancinolona. Fonte Wikipedia² (60).

<i>Biodisponibilidade</i>	<i>Indeterminada</i>
Ligação a proteínas	68%
Mecanismos de eliminação	<i>Hepático</i>
Meia vida	88min
Eliminação	<i>Fecal e renal</i>

A triancinolona é utilizada desde 1958, inicialmente em doenças inflamatórias, particularmente asma e afecções alérgicas (61-63). Pode ser administrada por diversas vias, entre as quais, oral, tópica, inalatória e intralesional. Esta última via tem sido adotada no tratamento de quelóides (64).

Em oftalmologia, os primeiros relatos do uso de triancinolona datam da segunda metade do século passado (65, 66). A triancinolona teve grande popularidade no meio científico oftalmológico nos anos 60, observada pelo elevado número de publicações sobre o assunto (67-72). No entanto, após esse entusiasmo inicial, a droga foi parcialmente esquecida. A partir do final dos anos 80, a triancinolona voltou a ser objeto de pesquisa entre oftalmologistas, principalmente por sua utilização através de vias subtenoniana e intravítrea. Afecções inflamatórias como uveítes, edema macular diabético e degeneração macular relacionada à idade são tratadas com triancinolona, apresentando bons resultados (73-76). Jonas, em 2003, relatou um caso de uso de acetato de triancinolona para o

2. <http://en.wikipedia.org/wiki/triamcinolone>

tratamento de rejeição de transplante de córnea utilizando a via intravítrea (77).

A maior vantagem da utilização de triancinolona através de injeções subtenonianas ou intravítreas é a alta concentração da droga apenas no local afetado, garantindo a eficácia e minimizando os efeitos colaterais (78).

O uso subconjuntival ou subtenoniano possui riscos intrínsecos destas técnicas de administração: toxicidade local, lesão dos tecidos, perfuração do bulbo ocular, traumatismo do nervo óptico, oclusão da artéria central da retina ou um de seus ramos, oclusão da veia central da retina ou um de seus ramos além de traumatismo dos músculos extraoculares (78).

No presente trabalho, tratou-se do acetonido de triancinolona, um corticoide de depósito de potência intermediária (59), por via subconjuntival, buscando avaliar seu efeito no tratamento da rejeição do transplante de córnea, mesmo sem terem sido encontrados na literatura especializada registros sobre seu uso por esta via com esta finalidade. Tal fato se constituiu motivação adicional nesta pesquisa.



2- OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar o resultado do uso de acetato de triancinolona subconjuntival associado a acetato de prednisolona 1% tópico, no tratamento dos episódios agudos de rejeição primária de transplante de córnea.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar a capacidade de reversão de quadros agudos de rejeição primária de transplantes de córnea entre a associação de 20 mg de acetato de triancinolona subconjuntival com acetato de prednisolona 1% tópico e a associação de 500 mg de succinato sódico de metilprednisolona intravenoso em pulso com acetato de prednisolona 1% tópico.
- Comparar os efeitos na pressão intraocular (PIO) do tratamento com a associação de 20 mg de acetato de triancinolona subconjuntival e acetato de prednisolona 1% tópico e do tratamento com pulso de 500 mg de succinato sódico de metilprednisolona intravenoso e acetato de prednisolona 1% tópico.
- Comparar a AV obtida após um ano do tratamento da rejeição entre o grupo tratado com 20 mg de acetato de triancinolona subconjuntival e acetato de prednisolona 1% tópico e o grupo tratado com pulso de 500 mg de succinato sódico de metilprednisolona intravenoso e acetato de prednisolona 1% tópico.

- Monitorar os efeitos colaterais do tratamento com 20 mg de acetato de triancinolona subconjuntival e acetato de prednisolona 1% tópico e com pulso de 500 mg de succinato sódico de metilprednisolona intravenoso e acetato de prednisolona 1% tópico.



3- METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

O desenho adotado para a pesquisa consistiu em estudo caso-controle, realizado no ambulatório de oftalmologia do HC-UNICAMP. O período de recrutamento dos casos se estendeu de novembro de 2005 a outubro de 2006. Todos os casos foram acompanhados por no mínimo 12 meses. Após revisão de todos os prontuários dos pacientes submetidos a transplante de córnea no HC-UNICAMP que apresentaram rejeição de transplante de córnea durante o período de novembro de 1992 a outubro de 2005, foram obtidos os controles a partir desta série histórica.

Os critérios de inclusão foram: primeiro episódio de rejeição endotelial de transplante de córnea e apresentação ao ambulatório de oftalmologia do HC-UNICAMP dentro de quinze dias do início dos sintomas.

Foram excluídos do estudo os indivíduos que se apresentaram ao HC-UNICAMP após 15 dias do início dos sintomas de rejeição, os indivíduos com diagnóstico de herpes ocular, as gestantes e os indivíduos que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A rejeição endotelial do transplante de córnea foi definida como a manifestação de um ou mais dos seguintes sinais: aparecimento de linha de rejeição endotelial de Khodadoust, precipitados ceráticos, células na câmara anterior associados a edema de córnea no tecido doado, não previamente visibilizados ao exame biomicroscópico.

A definição de edema de córnea adotada para o estudo foi baseada em critérios clínicos e especificada como o espessamento da córnea ao corte óptico na lâmpada de fenda que impossibilitasse a visualização de detalhes das criptas da íris.

Os pacientes do grupo experimental foram tratados com injeção subconjuntival de 20 mg de acetato de triancinolona e acetato de prednisolona 1% tópico de uma em uma hora durante uma semana com regressão gradativa do corticoide tópico semanalmente. A injeção de 20 mg de acetato de triancinolona foi realizada no mesmo dia do diagnóstico da rejeição.

A técnica utilizada para injeção do acetato de triancinolona consistiu em anestesia tópica com cloridrato de proximetacaína, colocação de blefarostato, solicitação ao paciente que mantivesse infraversão, penetração da conjuntiva bulbar na região superior cerca de 10 mm acima do limbo superior com uma agulha de 25 *gauge* evitando os vasos conjuntivais (figura 3). Após a inserção da agulha, realizaram-se movimentos laterais para afastar penetração escleral, aspirou-se o êmbolo da seringa para se certificar que não havia penetração intravascular e injetou-se 1 ml da suspensão contendo 20 mg de acetato de triancinolona (figura 4).



Figura 3- Local de aplicação da triancinolona subconjuntival.



Figura 4- Aspecto ao final da injeção subconjuntival de 20 mg de acetinado de triancinolona.

Os pacientes do grupo controle foram tratados de forma padronizada, obedecendo ao protocolo do setor de transplantes de córnea do HC-UNICAMP. O

tratamento consistiu na aplicação de pulso de 500 mg de succinato sódico de metilprednisolona, diluído em 250 ml de soro fisiológico e administrado por via intravenosa durante uma hora. Foi associado ao tratamento sistêmico o acetato de prednisolona 1% tópico de uma em uma hora durante uma semana com regressão gradativa, semanalmente. Os pacientes foram monitorados quanto a possíveis efeitos adversos durante a aplicação da medicação intravenosa. A pulsoterapia intravenosa de 500 mg de metilprednisolona foi realizada no mesmo dia do diagnóstico da rejeição.

Os pacientes foram avaliados, pelo menos, após 7, 15, 30, 90, 180 e 365 dias da aplicação subconjuntival de acetato de triancinolona ou do pulso intravenoso de metilprednisolona. O exame consistiu de anamnese dirigida, AV com melhor correção óptica usando a tabela de Snellen, biomicroscopia, fundoscopia e tonometria de aplanção de Goldman. Os pacientes do estudo receberam aconselhamento extensivo sobre sinais e sintomas de rejeição e, caso apresentassem estes sintomas ou sinais, foram orientados à procurar o setor de transplante de córnea ou o pronto-socorro de oftalmologia do HC-UNICAMP que está aberto 24 h, diariamente.

O sucesso na reversão do episódio de rejeição de transplante de córnea foi determinado pelo exame à lâmpada de fenda e definido como retorno da córnea doada ao estado de transparência e ausência de edema, com desaparecimento das células no humor aquoso.

Quando os pacientes do estudo apresentavam um segundo episódio de rejeição dentro de um ano de seguimento do tratamento inicial, recebiam nova intervenção com o mesmo corticoide inicialmente utilizado.

Os pacientes que receberam segunda aplicação de corticoide foram classificados como sucesso qualificado e os que não apresentaram recorrência da rejeição foram classificados como sucesso absoluto.

3.2 Composição do grupo controle e pareamento do estudo

Os pacientes do grupo controle foram selecionados da coorte histórica do setor de transplantes de córnea do HC-UNICAMP, durante o período de novembro de 1992 a outubro de 2005. Todos os dados dos pacientes submetidos a transplante de córnea no período foram armazenados em banco de dados informatizado.

Antes da realização do pareamento entre casos e controles, realizou-se análise do perfil epidemiológico da população dos pacientes transplantados e dos pacientes que apresentaram rejeição de transplante de córnea no HC-UNICAMP. A análise epidemiológica incluiu as seguintes variáveis: idade, sexo e causa de transplante, nas duas populações.

Após a análise do perfil epidemiológico, procedeu-se o pareamento entre casos e controles. Os grupos foram pareados por:

- (a) indicação do transplante de córnea
- (b) idade do paciente à época da rejeição (com tolerância de até 5 anos).

Nos casos em que houve mais de um controle com a mesma indicação e idade do caso correspondente, foi escolhido o controle com o tempo entre o transplante e a rejeição mais próximo do paciente caso.

3.3 Aspectos éticos da pesquisa

Todos os pacientes submetidos à injeção subconjuntival de 20 mg de triancinolona, ou seus responsáveis legais, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes do grupo controle, selecionados da coorte histórica de pacientes submetidos a transplante de córnea no HC-UNICAMP, foram mantidos no anonimato. Nenhum dado foi exposto que pudesse levar a identificação dos participantes do estudo.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade aprovou o estudo, de acordo com os termos da Declaração de Helsinque sob número de protocolo 643/2005.

3.4 Análise estatística

Os desfechos analisados foram: sucesso no tratamento da rejeição do transplante de córnea, PIO ao início e após 30 dias de tratamento e AV ao início e após um ano do tratamento.

Os resultados obtidos foram submetidos ao teste de homogeneidade marginal para a variável sucesso no tratamento da rejeição do transplante de córnea e ao teste de análise de variância com medidas repetidas para as variáveis PIO e AV. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo e calculado pelo programa “R.” produzido pela *The R Foundation for Statistical Computing* (79).



4- RESULTADOS

4.1 Descrição da amostra

A revisão de prontuários do setor de transplante de córnea do HC-UNICAMP revelou que durante o período de novembro de 1992 a outubro de 2005 foram realizados 1.487 transplantes de córnea. A indicação mais comum foi de ceratocone, com 47,2% dos transplantes realizados, seguido por úlcera de córnea perfurada, com 22,1% dos transplantes. O gráfico 2 mostra a distribuição das indicações de transplante de córnea durante o período.

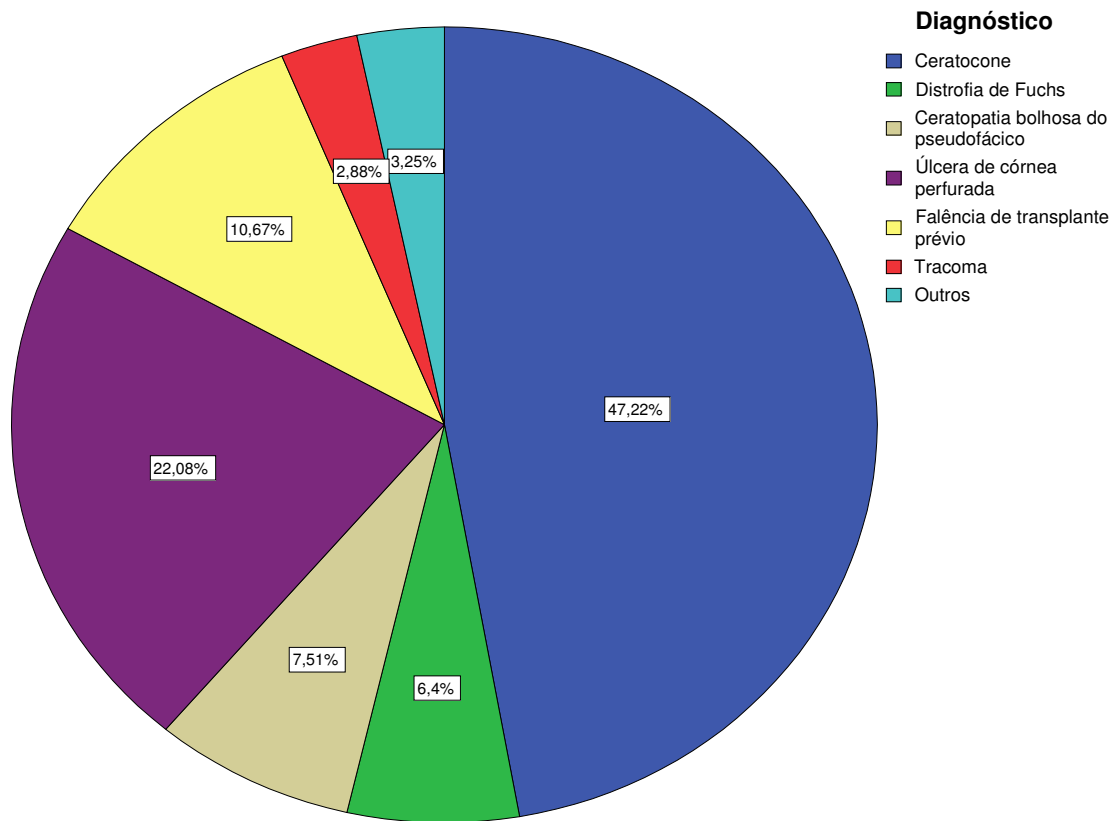


Gráfico 2- Indicações de transplante de córnea no Hospital das Clínicas da UNICAMP, no período de novembro de 1992 a outubro de 2005 - HC-UNICAMP, Campinas, 2009.

Durante o mesmo período, foram observados 81 pacientes com rejeição primária de transplante de córnea. Houve aumento na proporção de indicações por úlcera perfurada, de 22,08% para 25,97%, e diminuição do ceratocone de 47,22% para 37,66%, na população que apresentou rejeição (gráfico 3).

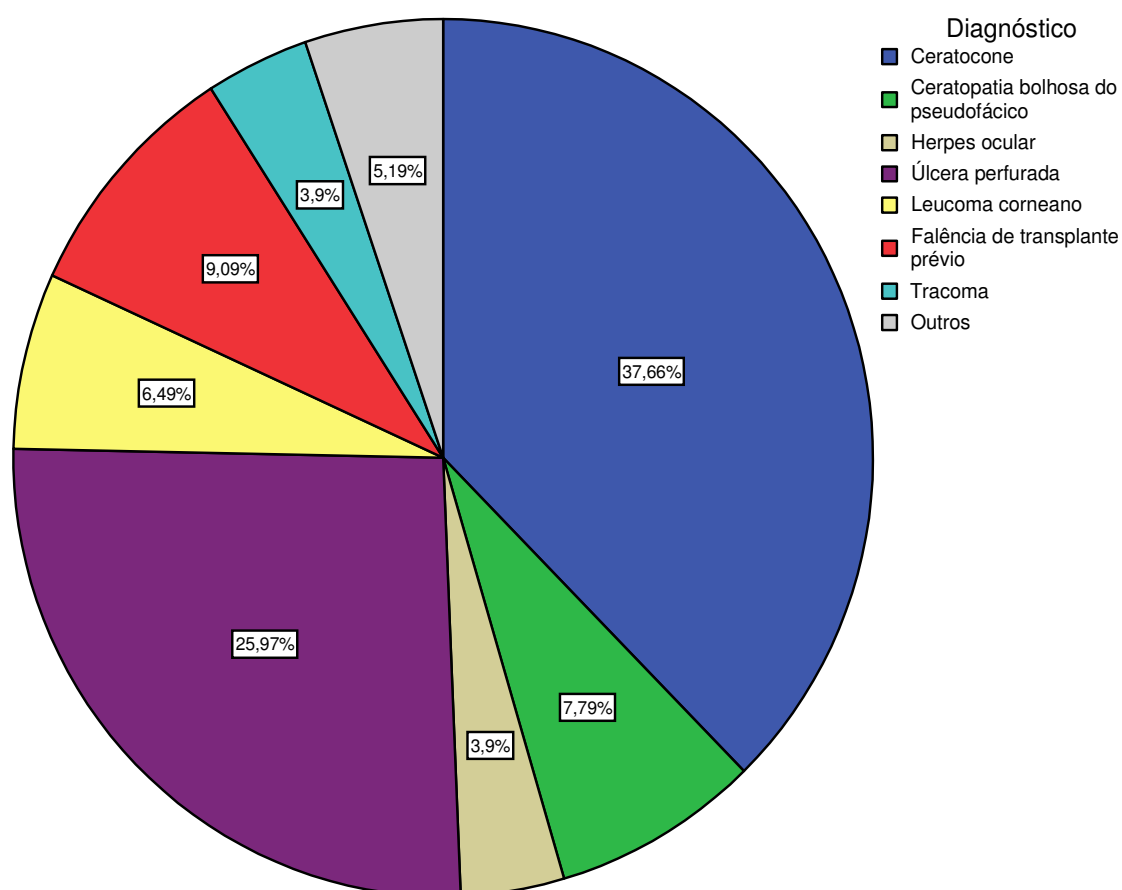


Gráfico 3- Indicações de transplante de córnea nos pacientes que apresentaram rejeição endotelial primária, no período de novembro de 1992 a outubro de 2005 - HC-UNICAMP, Campinas, 2009.

Durante o período de recrutamento, 16 pacientes apresentaram rejeição primária conforme os critérios de inclusão e exclusão, e receberam injeção subconjuntival de 20 mg de triancinolona, bem como acetato de prednisolona 1%, formando o grupo dos casos. Os casos foram pareados com 16 pacientes selecionados da coorte histórica do setor de transplante de córnea do HC-UNICAMP e assim constituíram o grupo controle. Os dados demográficos dos pacientes do estudo, as indicações de transplante e o tempo entre o transplante e a rejeição estão descritos na tabela 1.

Tabela 1- Dados demográficos, indicação do transplante de córnea e tempo entre o transplante e a rejeição primária - HC-UNICAMP, Campinas, 2009.

Casos					Controle				
Número do paciente	Gênero	Idade (anos)	Indicação do transplante	Intervalo de tempo da rejeição (meses)	Número do paciente	Gênero	Idade (anos)	Indicação do transplante	Intervalo de tempo da rejeição (meses)
Paciente 1	Fem	67	Distrofia de Fuchs	22	Paciente 1	Fem	68	Distrofia de Fuchs	9
Paciente 2	Fem	28	Ceratocone	7	Paciente 2	Masc	27	Ceratocone	3
Paciente 3	Fem	36	Ceratocone	4	Paciente 3	Fem	39	Ceratocone	3
Paciente 4	Fem	68	Ceratopatia bolhosa do pseudofácico	84	Paciente 4	Fem	68	Ceratopatia bolhosa do pseudofácico	10
Paciente 5	Masc	31	Ceratocone	5	Paciente 5	Masc	31	Ceratocone	5
Paciente 6	Fem	49	Ectasia pós-ceratotomia radial	4	Paciente 6	Masc	49	Leucoma pós-úlcer bacteriana	10
Paciente 7	Fem	20	Úlcera perfurada	12	Paciente 7	Fem	19	Úlcera perfurada	7
Paciente 8	Fem	18	Ceratocone	7	Paciente 8	Fem	18	Ceratocone	24
Paciente 9	Masc	25	Ceratocone	8	Paciente 9	Fem	25	Ceratocone	10

Paciente 10	Masc	16	Ceratocone	3	Paciente 10	Masc	16	Ceratocone	2
Paciente 11	Fem	28	Leucoma pós- úlceras	60	Paciente 11	Fem	25	Leucoma pós- úlceras	4
Paciente 12	Fem	42	Ceratocone	27	Paciente 12	Fem	40	Ceratocone	11
Paciente 13	Fem	42	Falência de transplante prévio	1	Paciente 13	Masc	45	Falência de transplante prévio	7
Paciente 14	Fem	27	Úlcera perfurada	6	Paciente 14	Masc	32	Úlcera perfurada	10
Paciente 15	Masc	52	Ceratocone	84	Paciente 15	Fem	50	Ceratocone	1
Paciente 16	Fem	27	Ceratocone	19	Paciente 16	Fem	25	Ceratocone	2
<i>Masc = Masculino; Fem = Feminino</i>									

Durante o pareamento dos casos e controles, observou-se que um dos pacientes do grupo dos casos (paciente seis) apresentou como indicação de transplante de córnea ectasia secundária a ceratotomia radial. Na série histórica das rejeições primárias de transplante de córnea do HC-UNICAMP não havia paciente com o mesmo diagnóstico. O paciente seis foi então pareado com controle que tinha diagnóstico de leucoma corneano, por ser esta a indicação de transplante de córnea com prognóstico mais semelhante dentro da série histórica.

4.2 Tratamento da rejeição endotelial do transplante de córnea

A evolução do tratamento em ambos os grupos está exposta na figura 5.

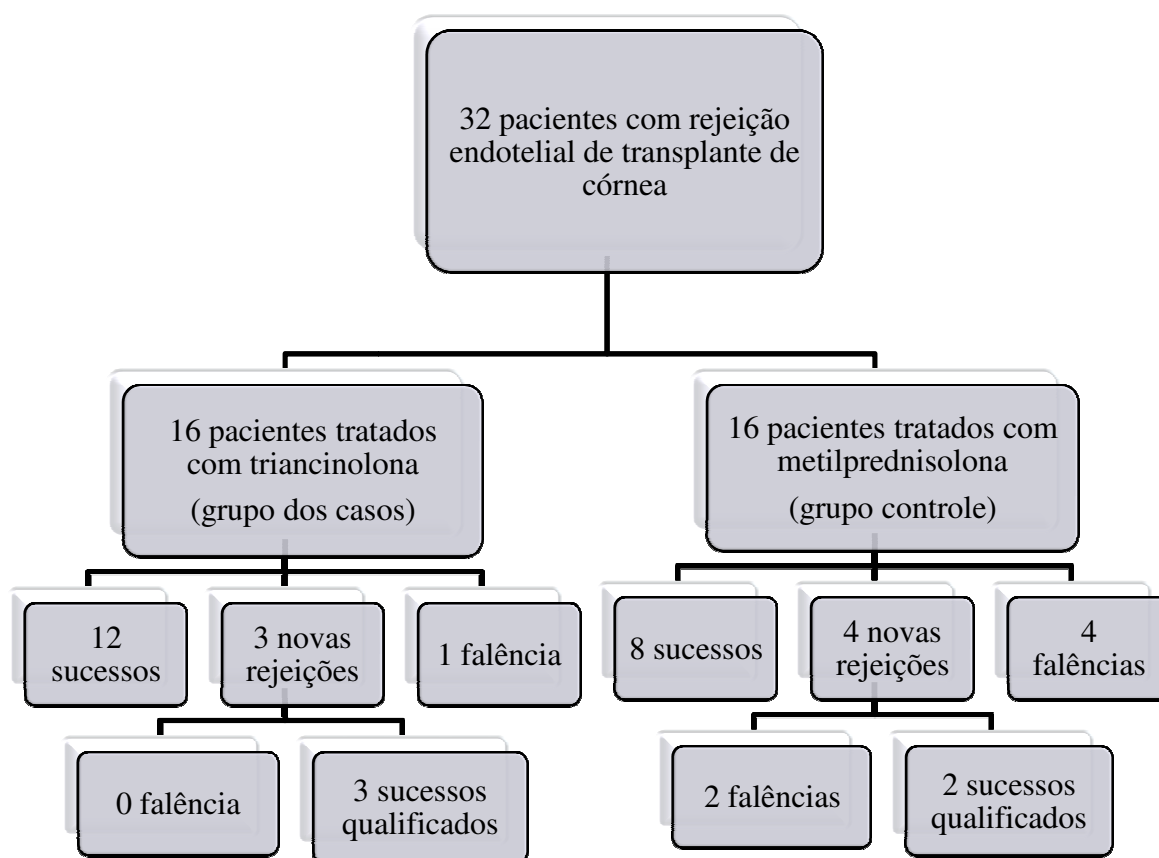


Figura 5- Fluxograma da evolução do tratamento

Ao final de um ano, no grupo submetido ao protocolo padrão de tratamento do setor de transplante de córnea do HC-UNICAMP, o grupo controle, dez pacientes persistiam com a córnea opticamente transparente, enquanto os outros seis pacientes evoluíram com falência da córnea doada. Já no grupo tratado com injeção subconjuntival de 20 mg de acetato de triancinolona, 15 pacientes terminaram o acompanhamento com a córnea doada transparente e apenas um evoluiu com falência.

A tabela 2 mostra a PIO, AV antes e após o tratamento, bem como o resultado do tratamento de cada paciente da pesquisa.

Tabela 2- Resultado individual do tratamento da rejeição do transplante de córnea, pressão intraocular e acuidade visual - HC-UNICAMP, Campinas, 2009.

Pareamento dos pacientes	Casos				Resultado	Pareamento dos pacientes	Controle				Resultado
	PIO inicial	PIO 1 mês	AV inicial	AV final			PIO inicial	PIO 1 mês	AV inicial	AV final	
Paciente 1	14	14	1,9	0,7	Sucesso	Paciente 1	12	14	1	3	Falência
Paciente 2	10	12	0,8	0,5	Sucesso	Paciente 2	10	14	2	0,7	Sucesso qualificado
Paciente 3	11	14	1	0,3	Sucesso	Paciente 3	18	20	1,9	1	Sucesso
Paciente 4	10	26	1,6	3	Falência	Paciente 4	8	12	2	2	Falência
Paciente 5	8	12	1,6	0,18	Sucesso	Paciente 5	16	20	2	0,5	Sucesso
Paciente 6	19	18	1,3	0,5	Sucesso	Paciente 6	16	18	0,8	0,7	Sucesso
Paciente 7	16	18	1,3	0,8	Sucesso	Paciente 7	13	11	1,6	3	Falência
Paciente 8	11	32	1,9	0,8	Sucesso qualificado	Paciente 8	14	11	2	0	Sucesso
Paciente 9	18	18	1	0,3	Sucesso	Paciente 9	12	15	1,9	1,6	Sucesso
Paciente 10	10	16	0,5	0,1	Sucesso qualificado	Paciente 10	18	10	3	2	Sucesso qualificado
Paciente 11	12	12	1,6	0,7	Sucesso	Paciente 11	14	16	1,9	1	Sucesso

Paciente 12	14	18	0,8	0,7	Sucesso	Paciente 12	16	24	1	1,9	Falência
Paciente 13	14	10	1,9	1,3	Sucesso	Paciente 13	16	20	1,6	1,6	Sucesso
Paciente 14	17	30	2	0,8	Sucesso qualificado	Paciente 14	12	20	1,9	2	Falência
Paciente 15	16	23	0,4	0,4	Sucesso	Paciente 15	16	16	1,3	0,7	Sucesso
Paciente 16	14	20	0,7	0,7	Sucesso	Paciente 16	9	10	2	3	Falência
Média ± desvio padrão	13,38 ± 3,24	18,31 ± 6,53	1,27 ± 0,54	0,74 ± 0,67		Média ± desvio padrão	13,75 ± 3,06	15,69 ± 4,3	1,74 ± 0,53	1,54 ± 0,94	

PIO = Pressão intraocular; AV = Acuidade visual expressa em logMAR

O resultado do tratamento da rejeição do transplante de córnea no grupo submetido à terapia com triancinolona mostrou taxa de sucesso de 93,75%, com quinze de dezesseis pacientes com córnea transparente ao final de um ano. No grupo controle, a taxa foi de 62,5%, com dez de dezesseis pacientes obtendo sucesso. O teste de homogeneidade marginal apontou nível descritivo (p) igual a 0,025, indicando diferença entre os tratamentos.

A tabela 3 mostra com maiores detalhes a distribuição dos resultados dos tratamentos entre os grupos.

Tabela 3- Resultado do tratamento da rejeição endotelial com córnea opticamente transparente ao final de um ano (sucesso simples e absoluto) - HC-UNICAMP, Campinas, 2009.

Pulso de metilprednisolona 500 mg	Injeção subconjuntival de triancinolona 20 mg		Total
	Sucesso	Falência	
Sucesso	10	0	10 62,5%
Falência	5	1	6 37,5%
Total	15 93,75%	1 6,25%	16 100%
<i>Teste de homogeneidade marginal: $p=0,025$</i>			

Se os pacientes que apresentaram novo episódio de rejeição dentro de um ano forem considerados como fracasso, independente de que tenham sido retratados com

sucesso (o chamado sucesso qualificado), o grupo tratado com triancinolona ainda apresentou melhor desempenho que o grupo controle, porém os resultados não apresentaram significância estatística ($p=0,102$), conforme tabela 4.

Tabela 4- Resultado do tratamento da rejeição endotelial considerando apenas sucesso absoluto - HC-UNICAMP, Campinas, 2009.

Pulso de metilprednisolona 500 mg	Injeção subconjuntival de triancinolona 20 mg		Total
	Sucesso	Fracasso	
Sucesso	7	1	8 <i>50%</i>
Fracasso	5	3	8 <i>50%</i>
Total	12 <i>75%</i>	4 <i>25%</i>	16 <i>100%</i>
<i>Teste de homogeneidade marginal: $p=0,102$</i>			

4.3- Pressão intraocular

Em relação à pressão intraocular, as medidas descritivas para cada grupo, ao longo do tempo, estão expostas na tabela 5.

Tabela 5- Medidas descritivas da variável pressão intraocular para cada grupo ao longo do tempo - HC-UNICAMP, Campinas, 2009.

	Controle (500 mg metilprednisolona EV)			Casos (20 mg de triancinolona subconjuntival)		
	Base	1 mês	Diferença	Base	1 mês	Diferença
Média	13,75	15,69	1,94	13,38	18,31	4,94
Mediana	14,00	15,50	2,00	14,00	18,00	3,50
Desvio-padrão	3,06	4,30	3,96	3,24	6,53	6,65
Mínimo	8,00	10,00	-8,00	8,00	10,00	-4,00
Máximo	18,00	24,00	8,00	19,00	32,00	21,00

Para comparar o comportamento dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável PIO, considerando-se a relação existente entre medidas tomadas em um mesmo indivíduo, foi empregado o modelo de análise de variância com medidas repetidas. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6- Níveis descritivos da variável pressão intraocular obtidos na aplicação do modelo de análise de variância com medidas repetidas - HC-UNICAMP, Campinas, 2009.

Variável	Triancinolona SC vs. Metilprednisolona IV	Base x 1 mês	Interação
Pressão intraocular	0,433	0,002	0,162

SC = subconjuntival; IV= intravenosa

Os dados apresentados na tabela 6 permitem afirmar que:

- os grupos não diferem, em média, quanto à pressão intraocular ao longo das medidas feitas
- há diferença, em ambos os grupos, com relação à pressão intraocular, entre as medidas “Base” e “1 mês”.

4.4 Acuidade visual

Em relação à AV, as medidas descritivas para cada grupo ao longo do tempo estão expostas na tabela 7.

Tabela 7- Medidas descritivas da variável acuidade visual expressa em logMAR para cada grupo ao longo do tempo - HC-UNICAMP, Campinas, 2009.

	Controle (500 mg metilprednisolona EV)			Casos (20 mg de metilprednisolona subconjuntival)		
	Base	1 ano	Diferença	Base	1 ano	Diferença
Média	1,74	1,54	-0,20	1,27	0,74	-0,53
Mediana	1,90	1,60	-0,20	1,30	0,70	-0,65
Desvio-padrão	0,53	0,94	1,10	0,54	0,67	0,67
Mínimo	0,80	0,00	-2,00	0,40	0,10	-1,40
Máximo	3,00	3,00	2,00	2,00	3,00	1,42

Para comparar o comportamento dos grupos, ao longo do tempo, com relação à variável AV, considerando-se a relação existente entre medidas tomadas em um mesmo

indivíduo, foi empregado o modelo de análise de variância com medidas repetidas. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 8.

Tabela 8- Níveis descritivos da variável acuidade visual obtidos na aplicação do modelo de análise de variância com medidas repetidas aos dados, HC-UNICAMP, Campinas, 2009.

Variável	Triancinolona SC X Metilprednisolona EV	Base x 1 ano	Interação
Acuidade Visual	0,002	0,049	0,282
<i>SC = subconjuntival; EV= intravenosa</i>			

Os dados apresentados na tabela 8 permitem concluir que:

- em relação à AV, verificaram-se diferenças entre as medidas base e 1 ano, em ambos os tratamentos estudados
- o tratamento com triancinolona subconjuntival teve níveis de AV estatisticamente superiores ao tratamento com metilprednisolona intravenosa.

4.5- Efeitos colaterais

O efeito colateral mais observado foi o aumento da pressão intraocular. No grupo tratado com triancinolona, quatro dos 16 pacientes (25%) apresentaram aumento da PIO acima de 21 mmHg, enquanto no grupo tratado com metilprednisolona apenas um paciente (6,25%) ultrapassou este limite.

No grupo tratado com acetonido de triancinolona, dois pacientes fizeram uso de maleato de timolol 0,5% com sucesso para o controle da PIO. A droga foi descontinuada após cerca de três meses de uso. Os outros dois pacientes necessitaram de alfa-agonistas e inibidores da anidrase carbônica tópicos para o controle da PIO. Um dos pacientes necessitou tratamento tópico por todo o tempo de acompanhamento, com controle inadequado da PIO, apresentando aumento da escavação do nervo óptico, enquanto o outro pode ter as suas medicações suspensas depois de alguns meses.

Após a injeção do corticoide, observou-se em todos os pacientes do grupo experimental depósito esbranquiçado que permaneceu no local por cerca de seis semanas (figuras 6 e 7). A paciente dois apresentou hemorragia subconjuntival associada à injeção de acetonido de triancinolona que persistiu por seis meses além de ter desenvolvido catarata subcapsular posterior (SCP) 2+/4+.

No grupo tratado com 500 mg de metilprednisolona, não foi observado qualquer aumento da pressão arterial, nem distúrbios glicêmicos graves, arritmias cardíacas ou outro efeito colateral durante a aplicação da medicação. Todos os pacientes do estudo receberam alta ambulatorial no dia da aplicação da metilprednisolona em condições hemodinâmicas estáveis.



Figura 6- Aspecto ectoscópico do depósito subconjuntival de acetato de triancinolona



Figura 7- Aspecto biomicroscópico do depósito subconjuntival de acetato de triancinolona

Durante o período de acompanhamento dos pacientes do grupo controle, apenas um paciente desenvolveu pressões intraoculares acima de 21 mmHg e nenhum apresentou opacificação do cristalino.



5- DISCUSSÃO

5.1 Características gerais da amostra

O ceratocone foi a indicação de transplante de córnea mais comum no HC-UNICAMP, com 46% do total. Resultados semelhantes foram encontrados no Brasil por Endriss et al. (25) e Fabris et al. (80). A segunda indicação mais frequente de transplante de córnea foram as úlceras corneanas perfuradas, em desacordo com a literatura. As três principais causas de transplante de córnea no mundo são: ceratopatia bolhosa do pseudofácico, retransplantes e ceratocone (25, 80-84).

O pronto-socorro de oftalmologia do HC-UNICAMP recebe a maioria dos casos graves de úlcera de córnea de uma região de aproximadamente 4 milhões de habitantes, o que explica a alta frequência desta doença como causa de transplantes de córnea. Foi relatada situação semelhante na China, onde os transplantes devido a ceratites infecciosas representaram a principal indicação de ceratoplastias penetrantes (85).

Comparadas as indicações de transplante de córnea de todos os pacientes do HC-UNICAMP com os que apresentaram rejeição de transplante de córnea, notou-se tendência de redução de indicações eletivas. Houve diminuição de 12% nos casos de ceratocone, caindo de 47,2% para 34,1%, e aumento de 4% dos diagnósticos de úlcera perfurada. Além disso, indicações por herpes ocular não eram significantes no grupo de pacientes submetidos a transplante de córnea (gráfico 2) que passam a representar cerca de 4% das indicações dos pacientes com rejeição primária de transplante de córnea (gráfico 3).

O transplante realizado em leitos receptores com maior inflamação tem impacto negativo na sobrevivência da córnea doada, com maior frequência e gravidade de rejeições (6). Isto pode explicar a alteração na frequência das indicações de transplante de córnea entre toda a população que foi submetida a ceratoplastia penetrante no HC-UNICAMP, quando comparada apenas à população que apresentou rejeição.

5.2 Tratamento da rejeição endotelial do transplante de córnea

Os corticosteroides são a principal arma no tratamento de rejeição de transplantes de córnea, mas o melhor esquema terapêutico ainda não está claramente definido (54).

Os pacientes com rejeição de transplantes de córnea são submetidos a terapia intensiva com corticosteroides tópicos, cuja frequência pode chegar a ser de uma em uma hora. A frequência intensa do uso de medicações é citada como causa de aderência irregular e consequentemente causa de comprometimento dos resultados. Hudde et al. (55) afirmaram não haver diferença estatisticamente significante no uso de pulso de metilprednisolona intravenosa associado ao corticoide tópico quando comparado ao uso isolado de corticoide tópico no tratamento de rejeições de transplante de córnea, atribuindo este resultado ao fato dos pacientes do estudo estarem internados, minimizando problemas de aderência ao tratamento tópico simples.

O acetonido de triancinolona, por ser corticosteroide de depósito, possibilitaria níveis terapêuticos no humor aquoso por tempo mais prolongado que os demais corticosteroides comumente utilizados no tratamento da rejeição endotelial, como a dexametasona (86). Jonas (87) relatou níveis detectáveis de triancinolona no humor aquoso até 18 meses após a injeção de 20-25 mg de triancinolona intravítrea. Beer et al. (88), após injeção de 4 mg de triancinolona intravítrea, calcularam a meia vida no humor aquoso em 18,6 dias, sendo esperados níveis detectáveis da droga em 93 ± 28 dias, porém Thomas et al. (89) ressaltaram que as concentrações intravítreas de triancinolona variaram consideravelmente após a administração subtenoniana.

A injeção subconjuntival de 20 mg de acetato de triancinolona se mostrou efetiva como terapia adjuvante ao acetato de prednisolona 1% tópico na reversão de rejeição de transplantes de córnea no grupo experimental, alcançando uma taxa de sucesso de 93,75%, estatisticamente superior ao grupo controle ($p=0,025$). Hipotetiza-se que a utilização de triancinolona subconjuntival levaria à manutenção de níveis terapêuticos de corticosteroides no humor aquoso por tempo suficientemente prolongado para inibir o processo de rejeição, e assim eventuais falhas no tratamento tópico seriam minimizadas, aumentando o sucesso no tratamento da rejeição de transplantes de córnea.

5.3- Pressão intraocular

No presente estudo, o aumento da PIO foi o efeito colateral mais encontrado no tratamento. Embora os níveis de aumento da PIO não tenham diferido estatisticamente entre os grupos ($p=0,433$) e ambos tenham provocado aumento da PIO no trigésimo dia ($p=0,002$), o grupo submetido a tratamento com 20 mg de triancinolona subconjuntival apresentou mais pacientes (4/16) que desenvolveram PIO acima de 21 mmHg, caracterizando glaucoma secundário, do que o grupo que foi tratado com metilprednisolona intravenosa (1/16).

O aumento da PIO é um dos efeitos negativos mais previsíveis do uso de corticoterapia tópica em oftalmologia. Cerca de 40% da população em geral é cortico-responsiva e 100% da população com glaucoma primário de ângulo aberto apresenta algum aumento da PIO quando submetida a uso prolongado, acima de 6 semanas, de esteroides tópicos (90).

Dois dos quatro pacientes do grupo experimental que apresentaram PIO acima de 21 mmHg não retornaram aos níveis pré-tratamento e persistiram com aumento da PIO, necessitando de tratamento tópico com mais de uma droga durante todo o tempo de seguimento do estudo. Os outros dois pacientes que tiveram aumento da PIO, responderam bem à medicação tópica e puderam ter a medicação suspensa por volta do terceiro mês. O aumento persistente ou transitório da PIO após o uso prolongado de corticosteroides depende das condições funcionais do trabeculado. Os pacientes em que a pressão retorna ao normal são os que provavelmente tem o trabeculado em bom estado, e à medida que o efeito de depósito do corticoide foi diminuindo a pressão tendeu a se normalizar. Nos pacientes em que o aumento da pressão foi persistente, o trabeculado talvez não fosse funcionalmente íntegro e esses pacientes provavelmente iriam evoluir com aumento da PIO no futuro, tendo o corticoide precipitado este problema.

No grupo tratado com metilprednisolona, apenas um dos 16 pacientes apresentou aumento da PIO acima de 21 mmHg, estando de acordo com a literatura, que aponta que o corticoide sistêmico causa menos aumento da PIO que o tópico (90). O tratamento utilizado no grupo controle também incluiu dose alta de corticoide tópico (uma em uma hora na primeira semana), sendo o aumento da PIO neste grupo talvez devido apenas ao uso de medicação tópica.

Apesar do efeito colateral do aumento da PIO observado no estudo ter sido estatisticamente significativo, foi clinicamente significativo para o novo tratamento proposto. O benefício de maior capacidade de reversão das rejeições endoteliais, na opinião dos autores, superam os riscos associados ao uso da triancinolona. As rejeições podem levar à

perda permanente do tecido doado enquanto o aumento da PIO, na maior parte das vezes, é controlável com medicação tópica e, em menor quantidade, com cirurgia.

5.4- Acuidade visual

Em média, a AV melhorou com o tratamento ao final de um ano nos dois grupos estudados ($p=0,049$). A melhora foi maior no grupo da triancinolona (aumento médio de 0,53 logMAR), do que no grupo controle (aumento médio da AV de 0,2 logMAR). Os grupos possuíam inicialmente AV médias distintas: 1,74 logMAR no grupo controle e 1,27 logMAR nos casos, entretanto a AV não se constituiu critério de pareamento. O desvio padrão (DP) da AV inicial é semelhante entre os dois grupos do estudo (triancinolona = 0,53 e metilprednisolona = 0,54), indicando que os grupos eram igualmente homogêneos antes da rejeição.

Esta diferença de AV inicial poderia refletir casos de rejeição mais graves no grupo controle e, conseqüentemente, levar a questionamentos quanto a menor capacidade de resolução das rejeições neste grupo. Os pesquisadores acreditam que essa diferença de AV inicial se deva a viés de acompanhamento. No grupo experimental, a AV foi medida com maior precisão pelos pesquisadores, enquanto no grupo controle, pode ter havido imprecisão no registro da AV, por não haver grande diferença clínica nos pacientes com baixa AV entre contar dedos a 50cm (logMAR = 2) e movimento de mãos (logMAR = 3), ou mesmo entre AV de contar dedos a um metro (logMAR = 1,9) e AV de contar dedos a dois metros (logMAR = 1,6). Essa pequena diferença clínica traduz grande diferença na estimativa da visão para o cálculo estatístico, podendo ser responsabilizada pela diferença encontrada na AV média inicial.

Após um ano de tratamento da rejeição primária, o grupo controle apresentou menor AV média e também maior amplitude de DP, traduzindo maior número de falências. O grupo tratado com triancinolona também apresentou aumento na dispersão do DP, porém em menor intensidade, demonstrando que o grupo seguiu mais homogêneo e com maior preservação da AV.

5.5 Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais do uso subconjuntival de acetato de triancinolona foram comuns ao uso de corticosteroides: surgimento de catarata SCP e aumento da PIO. Além desses efeitos observados, outros ainda podem ser esperados: necrose da conjuntiva no local da aplicação (91), vasculites, hipopigmentação cutânea (92), oclusões de artérias e veias retinianas (93) e potencialização de processos infecciosos, especialmente por vírus da família do herpes (94).

No estudo, a triancinolona subconjuntival deixou depósito esbranquiçado na conjuntiva, com duração média de três meses, o que não foi problema cosmético importante. Porém, na aplicação da triancinolona em outros locais da conjuntiva ou em casos em que, mesmo superior, o depósito desça para a região interpalpebral, o efeito cosmético pode ser inaceitável. Ptose, edema palpebral e outras complicações associadas a injeções de medicamentos por via subconjuntival também podem ocorrer. Essas desvantagens são de menor gravidade quando comparadas aos efeitos colaterais sistêmicos do pulso intravenoso de metilprednisolona, que podem chegar a graves desequilíbrios hidroeletrolíticos e óbito.

O único caso de catarata durante o período de acompanhamento foi o de paciente tratado com triancinolona. O surgimento de um único caso de catarata no estudo

não permite especulações acerca da prevalência deste efeito. Ambos os grupos foram submetidos a regime prolongado de corticoterapia tópica, comumente utilizado no tratamento de todos os tipos de rejeição de transplante de córnea. Donshik et al. (95) mostraram que a dose total de esteroides que produziu catarata SCP em metade dos pacientes foi 765 gotas de dexametasona 0,1% em 10,5 meses, quantidade de gotas que correspondem a pouco menos de 8 frascos de 5ml. Com a redução para 360 gotas, 4 frascos de 5ml, as chances de desenvolver catarata SCP são significativamente reduzidas. O acetato de prednisolona 1% apresenta comportamento semelhante à dexametasona 0,1%. Entretanto, Yoshimura e Hirano (96), acompanhando 44 olhos de 38 pacientes, encontraram 18% de catarata SCP após injeção subtenoniana de triancinolona. O tempo médio de surgimento de catarata verificado neste estudo foi de $8,8 \pm 3,7$ meses e 11% dos pacientes necessitaram de facectomia.

Os corticoides sistêmicos também podem induzir catarata SCP, porém esse efeito é observado com uso prolongado, por exemplo, em pacientes com afecções reumáticas, alérgicas ou autoimunes, que permanecem em uso de prednisona oral por tempo prolongado. Provavelmente uma única administração de corticoide sistêmico em pulso não bastará para provocar o desenvolvimento de catarata.

No presente estudo, o grupo que foi tratado com pulso intravenoso de 500 mg de metilprednisolona não apresentou efeito colateral sistêmico. Há cerca de dez relatos de morte súbita após pulso intravenoso de metilprednisolona (97-99). À época desses relatos, eram administradas altas doses de metilprednisolona, variando de 2,1 g a 3,5 g, com tempo de aplicação curto, apenas alguns segundos. Thompson et al. (99) recomendaram que o tempo de administração fosse prolongado para 30 minutos. Não surgiram relatos de complicações fatais com esse tempo de administração. Nos trabalhos de Hill e Ivey (31) e

Hill et al. (32) não há relatos de complicações com a administração de pulsos intravenosos de 500 mg de metilprednisolona para o tratamento de rejeição de transplante de córnea (31, 32). Outros autores que utilizaram este tipo de aplicação para diferentes doenças oftalmológicas também não encontraram complicações (50, 100).

5.6- Considerações finais

O presente estudo tem como limitações aquelas comuns a estudos caso-controle, a saber: retrospectivo e não randomizado. Além disso, os grupos apresentam “n” pequeno dificultando a generalização dos resultados. Porém, o desenho de pesquisa adotado é apropriado para doenças raras, em que se torna difícil conseguir o número ideal de participantes para estudo padrão-ouro: o ensaio clínico aleatorizado e duplamente mascarado.

A incidência histórica de rejeições de transplante de córnea no HC-UNICAMP foi de 6,2 rejeições por ano (81 rejeições em 13 anos, para 1.487 transplantes de córnea no período). Neste estudo, devido ao aumento recente do número de transplantes no HC-UNICAMP e à busca ativa de pacientes com rejeição primária de transplante de córnea, foi possível detectar 16 pacientes ao longo de um ano. Para a realização de ensaio clínico, o “n” necessário para dar validade adequada ao estudo, calculado através de fórmulas estatísticas, seria de cerca de 100 pacientes para cada grupo. Mais de dez anos seriam necessários para a conclusão deste tipo de estudo, o que o inviabilizaria em um único centro. Dentro das condições do HC-UNICAMP, o desenho adotado foi o mais apropriado na busca de indícios da superioridade de um tratamento sobre o outro.

Os resultados desta pesquisa sugerem que, com outros estudos posteriores sobre o mesmo tema, a triancinolona subconjuntival venha a ser utilizada como alternativa eficaz para o tratamento da rejeição endotelial de transplantes de córnea. Casos de baixa aderência ao uso da medicação tópica, impossibilidade do uso de colírios, rejeições de difícil controle são hoje as melhores indicações para a utilização subconjuntival do acetato de triancinolona.



6- CONCLUSÃO

Dentro das condições deste estudo, as conclusões foram:

6.1 Conclusão principal

- O uso da associação de 20 mg de acetonido de triancinolona subconjuntival e acetato de prednisolona 1% tópico mostrou-se eficaz no tratamento da rejeição endotelial primária de transplantes de córnea.

6.2 Conclusões secundárias

- O tratamento dos episódios agudos de rejeição endotelial primária de transplante de córnea com injeção subconjuntival de 20 mg de triancinolona e aplicação tópica de colírio de acetato de prednisolona 1% levou à maior taxa de córneas funcionalmente transparentes (93,75%) ao final de um ano do que o tratamento com injeção intravenosa de 500 mg de metilprednisolona e aplicação tópica de colírio de acetato de prednisolona 1% (62,5%, $p = 0,025$).
- A pressão intraocular aumentou tanto com o tratamento de injeção subconjuntival de 20 mg de acetonido de triancinolona e aplicação tópica de colírio de acetato de prednisolona 1% como com o tratamento de injeção intravenosa de 500 mg de succinato sódico de metilprednisolona e aplicação tópica de colírio de acetato de prednisolona 1%, porém sem diferença estatística entre os dois grupos ($p = 0,433$).

- A AV melhorou, em média, tanto no grupo tratado com injeção subconjuntival de 20 mg de acetonido de triancinolona e aplicação tópica de colírio de acetato de prednisolona 1% bem como no grupo tratado com injeção intravenosa de 500 mg de succinato sódico de metilprednisolona e aplicação tópica de colírio de acetato de prednisolona 1% ($p = 0,049$) . Após um ano da rejeição, a AV média do grupo experimental foi melhor ($0,74 \pm 0,67$ logMAR) do que a do grupo controle ($1,54 \pm 0,94$ logMAR, $p = 0,002$).
- O efeito colateral mais comum foi o aumento da pressão intraocular, clinicamente mais frequente no grupo tratado com 20 mg de acetonido de triancinolona subconjuntival.



7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):214-21.
2. Garg P, Krishna PV, Stratis AK, Gopinathan U. The value of corneal transplantation in reducing blindness. *Eye.* 2005 Oct;19(10):1106-14.
3. Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf TH. Centennial review of corneal transplantation. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005 Dec;33(6):642-57.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Transplantes de órgãos no Brasil. 2008 [acessado 2008 10/12/2008]; Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Transplantes_realizados.pdf.
5. CCTS. The collaborative corneal transplantation studies (CCTS). Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. . *Arch Ophthalmol.* 1992 Oct;110(10):1392-403.
6. Coster DJ, Williams KA. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. *Am J Ophthalmol.* 2005 Dec;140(6):1112-22.
7. Hirneiss C, Neubauer AS, Niedermeier A, Messmer EM, Ulbig M, Kampik A. Cost utility for penetrating keratoplasty in patients with poor binocular vision. *Ophthalmology.* 2006 Dec;113(12):2176-80.
8. Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, Laughrea PA, Dube I, Chamberland G, et al. Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology.* 1993 Nov;100(11):1728-35.

9. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1855-65.
10. Khodadoust A. The allograft rejection: The leading cause of late graft failure of clinical cornea grafts. In: Porter R, Knight J, editores. *Corneal Graft Failure* Amsterdam: Elsevier; 1973. p. 151-64.
11. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology*. 1994 Sep;101(9):1536-47.
12. Naacke HG, Borderie VM, Bourcier T, Touzeau O, Moldovan M, Laroche L. Outcome of Corneal transplantation rejection. *Cornea*. 2001 May;20(4):350-3.
13. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007 Jul-Aug;52(4):375-96.
14. Price MO, Thompson RW, Jr., Price FW, Jr. Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Arch Ophthalmol*. 2003 Aug;121(8):1087-92.
15. Sit M, Weisbrod DJ, Naor J, Slomovic AR. Corneal graft outcome study. *Cornea*. 2001 Mar;20(2):129-33.
16. Thompson RW, Jr., Price MO, Bowers PJ, Price FW, Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2003 Jul;110(7):1396-402.

17. Williams KA, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis. *Transplantation*. 2006 Mar 27;81(6):896-901.
18. Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. Long-term outcome in corneal allotransplantation. The Australian Corneal Graft Registry. *Transplant Proc*. 1997 Feb-Mar;29(1-2):983.
19. Yamagami S, Suzuki Y, Tsuru T. Risk factors for graft failure in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996 Dec;74(6):584-8.
20. Polack FM. Rejeição no Transplante de Córnea. In: Cvintal T, editor. *Complicações do Transplante de Córnea*. São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda; 2004. p. 203-8.
21. Chalita MRC, Diazgranados EBM, Sato EH, Branco BC, Freitas Dd. Rejeição corneana pós transplante de córnea: análise de dados do Banco de Olhos do Hospital São Paulo - Escola Paulista de Medicina. *Arch Bras Oftalmol*. 2000;63(1):55-8.
22. Thomaz A, Ando E, Akaishi L, Barros AC. Rejeição em transplante de córnea. *Rev bras oftalmol*. 1990;49(6):15-20.
23. Molina LA, Soares I, Pimenta MdA, Bastos MM, Pereira MLM, Favaron Filho M, et al. Transplante de córnea e complicações. *Rev bras oftalmol*. 1998;57(9):671-5.
24. Urbano AP, Akaishi PMS, Sarmento S, Urbano AP, Costa VP, Arieta CL. Evolução das ceratoplastias penetrantes realizadas por residentes. *Rev bras oftalmol*. 2001;60(10):741-8.

25. Endriss D, Cunha F, Ribeiro MP, Toscano J. Ceratoplastias penetrantes realizadas na Fundação Altino Ventura: revisão dos resultados e complicações. *Arq bras oftalmol.* 2003;66(3):273-7.
26. Alldredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol.* 1981 Apr;99(4):599-604.
27. Gibbs D, Batchelor J, A W, al. e. The influence of tissue-type compatibility on the fate of full-thickness corneal grafts. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1974;94:101-26.
28. Costa DC, Castro RS, Camargo MS, Kara-Jose N. Rejeição de transplantes de córnea: tratamento topico vs. pulsoterapia - resultados de 10 anos. *Arq Bras Oftalmol.* 2008 Jan-Feb;71(1):57-61.
29. Inoue K, Amano S, Kimura C, Sato T, Fujita N, Kagaya F, et al. Long-term effects of topical cyclosporine A treatment after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol.* 2000 May-Jun;44(3):302-5.
30. Randleman JB, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns (2004). *Cornea.* 2006 Apr;25(3):286-90.
31. Hill JC, Ivey A. Corticosteroids in corneal graft rejection: double versus single pulse therapy. *Cornea.* 1994 Sep;13(5):383-8.
32. Hill JC, Maske R, Watson P. Corticosteroids in corneal graft rejection. Oral versus single pulse therapy. *Ophthalmology.* 1991 Mar;98(3):329-33.

33. Pleyer U, Dannowski H, Volk HD, Ritter T. Corneal allograft rejection: current understanding. I. Immunobiology and basic mechanisms. *Ophthalmologica*. 2001 Jul-Aug;215(4):254-62.
34. Tham VM, Abbott RL. Corneal graft rejection: recent updates. *Int Ophthalmol Clin*. 2002 Winter;42(1):105-13.
35. Volker-Dieben HJ, D'Amaro J, Kok-van Alphen CC. Hierarchy of prognostic factors for corneal allograft survival. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1987 Feb;15(1):11-8.
36. Luca S, Cvintal T. Rejeição no Transplante - Formas Clínicas e Fatores Agravantes. In: Cvintal T, editor. *Complicações do Transplante de Córnea*. São Paulo: Livraria Santos Editora; 2004. p. 223-39.
37. Treseler PA, Foulks GN, Sanfilippo F. The relative immunogenicity of corneal epithelium, stroma, and endothelium. The role of major histocompatibility complex antigens. *Transplantation*. 1986 Feb;41(2):229-34.
38. Stulting RD, Waring GO, 3rd, Bridges WZ, Cavanagh HD. Effect of donor epithelium on corneal transplant survival. *Ophthalmology*. 1988 Jun;95(6):803-12.
39. Ray-Keil L, Chandler JW. Reduction in the incidence of rejection of heterotopic murine corneal transplants by pretreatment with ultraviolet radiation. *Transplantation*. 1986 Oct;42(4):403-6.
40. He YG, Niederkorn JY. Depletion of donor-derived Langerhans cells promotes corneal allograft survival. *Cornea*. 1996 Jan;15(1):82-9.

41. Niederkorn JY, Callanan D, Ross JR. Prevention of the induction of allospecific cytotoxic T lymphocyte and delayed-type hypersensitivity responses by ultraviolet irradiation of corneal allografts. *Transplantation*. 1990 Aug;50(2):281-6.
42. Pels E, van der Gaag R. HLA-A,B,C, and HLA-DR antigens and dendritic cells in fresh and organ culture preserved corneas. *Cornea*. 1984;3(4):231-9.
43. Slegers TP, van der Gaag R, van Rooijen N, van Rij G, Streilein JW. Effect of local macrophage depletion on cellular immunity and tolerance evoked by corneal allografts. *Curr Eye Res*. 2003 Feb;26(2):73-9.
44. Jessup CF, Brereton HM, Sykes PJ, Thiel MA, Coster DJ, Williams KA. Local gene transfer to modulate rat corneal allograft rejection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 May;46(5):1675-81.
45. Bartels MC, Doxiadis II, Colen TP, Beekhuis WH. Long-term outcome in high-risk corneal transplantation and the influence of HLA-A and HLA-B matching. *Cornea*. 2003 Aug;22(6):552-6.
46. Sanfilippo F, MacQueen JM, Vaughn WK, Foulks GN. Reduced graft rejection with good HLA-A and B matching in high-risk corneal transplantation. *N Engl J Med*. 1986 Jul 3;315(1):29-35.
47. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea*. 2008 Feb;27(2):142-7.

48. Cursiefen C, Wenkel H, Martus P, Langenbucher A, Nguyen NX, Seitz B, et al. Impact of short-term versus long-term topical steroids on corneal neovascularization after non-high-risk keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001 Jul;239(7):514-21.
49. Young AL, Rao SK, Cheng LL, Wong AK, Leung AT, Lam DS. Combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporine A in the treatment of corneal graft rejection: 5-year experience. *Eye*. 2002 May;16(3):304-8.
50. Lam DS, Wong AK, Tham CC, Leung AT. The use of combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporin A in the treatment of corneal graft rejection: a preliminary study. *Eye*. 1998;12 (Pt 4):615-8.
51. Zhao JC, Jin XY. Local therapy of corneal allograft rejection with cyclosporine. *Am J Ophthalmol*. 1995 Feb;119(2):189-94.
52. Koay PY, Lee WH, Figueiredo FC. Opinions on risk factors and management of corneal graft rejection in the United kingdom. *Cornea*. 2005 Apr;24(3):292-6.
53. Rinne JR, Stulting RD. Current practices in the prevention and treatment of corneal graft rejection. *Cornea*. 1992 Jul;11(4):326-8.
54. Thiel MA, Ross CA, Coster DJ. Corneal allograft rejection: has the time come for intravenous pulsed methylprednisolone? A debate. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2000 Dec;28(6):398-404.

55. Hudde T, Minassian DC, Larkin DF. Randomised controlled trial of corticosteroid regimens in endothelial corneal allograft rejection. *Br J Ophthalmol*. 1999 Dec;83(12):1348-52.
56. Teichmann KD. Randomised controlled trial of corticosteroid regimens in endothelial corneal allograft rejection. *Br J Ophthalmol*. 2000 Sep;84(9):1083.
57. Moro F, Cvintal T. Tratamento Padrão da Rejeição. In: Cvintal T, editor. *Complicações do Transplante de Córnea*. São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda.; 2004. p. 241-5.
58. Kunitomo DY, Kanitkar KD, Makar M. *The Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease* 4ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
59. Schimmer BP, Parker KL. Hormônio adrenocorticotrópico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: Brunton LL, editor. *Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica*. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006. p. 1433-58.
60. Wikipedia. Triamcinolone. 2008 [acessado 13 dec 2008]; Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Triamcinolone>.
61. Feinberg SM, Feinberg AR, Fisherman EW. Triamcinolone (aristocort), new corticosteroid hormone; its use in treatment of allergic disease. *J Am Med Assoc*. 1958 May 3;167(1):58-9.

62. Segal MS, Duvenci J. Triamcinolone (aristocort) therapy in bronchial asthma and other steroid responsive diseases. *Bull Tufts N Engl Med Cent.* 1958 Apr-Jun;4(2):71-9.
63. Friedlaender S, Friedlaender AS. Use of triamcinolone, a new corticosteroid in the management of allergic disease. *Antibiotic Med Clin Ther.* 1958 May;5(5):315-21.
64. Muneuchi G, Suzuki S, Onodera M, Ito O, Hata Y, Igawa HH. Long-term outcome of intralesional injection of triamcinolone acetonide for the treatment of keloid scars in Asian patients. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2006;40(2):111-6.
65. Zavell S, Blaydes JE, Jr., Anhalt EF, Kara GB. Evaluation of kenacort (triamcinolone) in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1959 Dec;48:777-82.
66. Chavan SB, Cummings EJ. An initial evaluation of (aristocort) triamcinolone in the therapy of ocular inflammation. Part I: Experimental studies. *Am J Ophthalmol.* 1960 Jan;49:55-64.
67. Uchoa I, Leite Filho LA. [Use of acetonyl-triamcinolone hemisuccinate associated with neomycin and gramicidin in ophthalmology.]. *Hospital (Rio J).* 1963 Jun;63:1379-84.
68. Federmann I. Tratamento das afecções oculares com acetonil triamcinolona associada a neomicina e gramicidina. *Rev Bras Med.* 1966 Feb;23(2):122-3.
69. Leite Filho M. [Use of triamcinolone acetonide phosphate and a combination with neomycin and gramicidin in ophthalmology]. *Folha Med.* 1965 Jul;51(1):13-20.

70. Chalkley TH. The management of ocular inflammation with triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1965 May;59:815-9.
71. Hughes WL, Kazdan MS, Maris CS. Clinical experience with ophthalmic formulations of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1965 May;59:811-4.
72. Moreau PG, Courvoisier F. Int'er et de l'emploi en ophtalmologie d'une pommade associant n'eomycine et ac'etonide de triamcinolone. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1964 Apr;64:466-7.
73. Bandello F, Pognuz R, Polito A, Pirracchio A, Menchini F, Ambesi M. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol*. 2003 Dec;18(4):251-8.
74. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2004 Sep-Oct;49(5):470-90.
75. Ip MS. Intravitreal injection of triamcinolone: an emerging treatment for diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1794-7.
76. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol*. 2007;39:96-110.
77. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone for treatment of chronic focal immunological corneal graft reaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003 Sep;241(9):779-80.

78. Henderer JD, Rapuano CJ. Farmacologia Ocular. In: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006. p. 1545-72.
79. R. [Computer program]. Version 2.9.0 alpha ed: The R Foundation for Statistical Computing; 2009.
80. Fabris C, Corrêa ZMS, Marcon AS, Castro TNd, Marcon IM, Pawlowski C. Estudo retrospectivo dos transplantes penetrantes de córnea da Santa Casa de Porto Alegre. Arq bras oftalmol. 2001;64(5):449-53.
81. Ghosheh FR, Cremona F, Ayres BD, Hammersmith KM, Cohen EJ, Raber IM, et al. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 2001-2005. Eye Contact Lens. 2008 Jul;34(4):211-4.
82. Ghosheh FR, Cremona FA, Rapuano CJ, Cohen EJ, Ayres BD, Hammersmith KM, et al. Trends in penetrating keratoplasty in the United States 1980-2005. Int Ophthalmol. 2008 Jun;28(3):147-53.
83. Dorrepaal SJ, Cao KY, Slomovic AR. Indications for penetrating keratoplasty in a tertiary referral centre in Canada, 1996-2004. Can J Ophthalmol. 2007 Apr;42(2):244-50.
84. Kanavi MR, Javadi MA, Sanagoo M. Indications for penetrating keratoplasty in Iran. Cornea. 2007 Jun;26(5):561-3.
85. Xie L, Song Z, Zhao J, Shi W, Wang F. Indications for penetrating keratoplasty in north China. Cornea. 2007 Oct;26(9):1070-3.

86. Weijtens O, Feron EJ, Schoemaker RC, Cohen AF, Lentjes EG, Romijn FP, et al. High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *Am J Ophthalmol*. 1999 Aug;128(2):192-7.
87. Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol*. 2004 Mar;137(3):560-2.
88. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB, 3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2003 Apr;110(4):681-6.
89. Thomas ER, Wang J, Ege E, Madsen R, Hainsworth DP. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. *Am J Ophthalmol*. 2006 Nov;142(5):860-1.
90. Kanski JJ, Menon J. Glaucoma. In: Kanski JJ, editor. *Clinical Ophthalmology*. 5 ed: Butterworth Heinemann; 2003. p. 192-269.
91. Agrawal S, Agrawal J, Agrawal TP. Conjunctival ulceration following triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol*. 2003 Sep;136(3):539-40.
92. Gallardo MJ, Johnson DA. Cutaneous hypopigmentation following a posterior sub-tenon triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol*. 2004 Apr;137(4):779-80.
93. Moshfeghi DM, Lowder CY, Roth DB, Kaiser PK. Retinal and choroidal vascular occlusion after posterior sub-tenon triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jul;134(1):132-4.

94. Shtein RM, Stahl RM, Saxe SJ, Mian SI. Herpes simplex keratitis after intravitreal triamcinolone acetonide. *Cornea*. 2007 Jun;26(5):641-2.
95. Donshik PC, Cavanaugh HD, Boruchoff SA, Dohlman CH. Posterior subcapsular cataracts induced by topical corticosteroids following keratoplasty for keratoconus. *Ann Ophthalmol*. 1981 Jan;13(1):29-32.
96. Yoshimura M, Hirano Y, Nozaki M, Yoshida M, Ogura Y. [Incidence of posterior subcapsular cataract progression after triamcinolone acetonide administration]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2008 Sep;112(9):786-9.
97. Stubb SS, Morrel RM. Intravenous methylprednisolone sodium succinate: adverse reactions reported in association with immunosuppressive therapy. *Transplant Proc*. 1973;5:1145-6.
98. McDougal BA, Whittier FC, Cross DE. Sudden death after bolus steroid therapy for acute rejection. *Transplant Proc*. 1976 Sep;8(3):493-6.
99. Thompson JF, Chalmers DH, Wood RF, Kirkham SR, Morris PJ. Sudden death following high-dose intravenous methylprednisolone. *Transplantation*. 1983 Nov;36(5):594-6.
100. Wakefield D, McCluskey P, Penny R. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in severe inflammatory eye disease. *Arch Ophthalmol*. 1986 Jun;104(6):847-51.



8- ANEXO

ANEXO 1 – CARTA AO EDITOR REFERENTE AO MANUSCRITO PUBLICADO NO PERIÓDICO “EYE”

Yannis Athanasiadis MD MRCSEd(Ophth)¹, Deric de Wit MRCOphth¹, Vinod Kumar FRCOphth², John E Moore FRCOphth³, Anant Sharma FRCOphth¹

1 Moorfields at Bedford Hospital, Kempston Road, Bedford, United Kingdom, MK429DJ

2 Cardiff Eye Unit, University Hospital of Wales, Cardiff, United Kingdom, CF144XW

3 Department of Ophthalmology, Royal Victoria Hospital, Belfast, United Kingdom, BT126BA

To the Editor:

We read with great interest the paper by Costa et al.¹ on the use of subconjunctival triamcinolone acetonide (SCTA) in the management of corneal endothelial graft rejection.

SCTA has been used for corneal transplant surgery^{2,3}. However these have been isolated case reports along with multiple arm therapy in often complicated penetrating keratoplasties (PKPs)⁴. The effect of SCTA with steroid drops alone could not be ascertained.

We have used 20-40 mg SCTA after steroid drops have not succeeded for at least a week to treat successfully episodes of rejection in different types of grafts including DSAEK⁴, DALK and PKP. The outcome was reversal of the rejection and regression of new vessels in all cases.

The only reported side effects were conjunctival ulceration⁵ and raised intraocular pressure (IOP)^{6,7}. SCTA has variable duration of action in patients and may depend on technique and site of application along with independent patient variability.

It appears that SCTA acts by locally suppressing the immune response. This local suppression is over a period of time due to the crystalline nature of the drug. The long acting and constant presence of local steroid appears to be an important action as TA is only a moderate strength steroid, four times the strength of hydrocortisone⁸. In addition there may be a steroid mediated local inhibitory action on the new vessels^{9,10}.

Subconjunctival steroids appear to achieve intraocular penetration mainly through the temporary incision leakage into the tear film and then through the cornea into the eye¹¹. There is also scleral and local vessel absorption which probably becomes more important once the incision has healed and if the steroid remains; and is greater in the inflamed than the normal eye^{11,12}. We suggest that if SCTA is used for corneal graft rejection it should be placed as close to the limbus as possible^{8,12}.

SCTA has been successfully used to reverse neovascularisation in rabbits. This study showed that triamcinolone was present in the cornea for at least 2 weeks after triamcinolone injection⁸. As new vessels can mature over 5-6 weeks¹³ SCTA should be considered early in the management of corneal new vessel formation which is resistant to topical steroids.

Finally, we would like to congratulate the authors for their excellent study. We believe that SCTA is a very promising therapeutic approach for corneal graft rejection.

REFERENCES

- 1) Costa DC De Castro RS Kara-Jose N. Case-control study of subconjunctival triamcinolone acetonide injection vs intravenous methylprednisolone pulse in the treatment of endothelial corneal allograft rejection. *Eye*. 2008 Sep 26. [Epub ahead of print]
- 2) Sturman RM, Laval J, Sturman MF. Subconjunctival triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1966 Jan;**61**(1):155-66
- 3) Levenson JE Brightbill FS. Endothelial rejection in human transplants. *Arch Ophthalmol*. 1973 Jun;**89**(6):489-92
- 4) Athanasiadis Y, Novitskaya E, Nithyanandrajah GA, Sharma A. Subconjunctival triamcinolone for the treatment of corneal graft rejection and new vessels. *Cont Lens Anterior Eye*. 2008 Aug 8. [Epub ahead of print]
- 5) Agrawal S, Agrawal J, Agrawal TP. Conjunctival ulceration following triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol*. 2003 Sep;**136**(3):539-40
- 6) Athanasiadis I, Nithyanandrajah GA, Kumar B, Sharma A. Reversal of steroid induced raised intraocular pressure following removal of subconjunctival triamcinolone for cataract surgery. *Cont Lens Anterior Eye*. [Accepted for publication]
- 7) Mills DW, Siebert LF, Climenhaga DB. Depot triamcinolone-induced glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 1986 Jun;**21**(4):150-2
- 8) Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004 Sep;**12**(3):169-92. Review
- 9) Ugarte M Williamson TH. Intravitreal Steroids: From Mechanisms to Clinical Practice. *Current Medical Literature*. Volume **16**;Issue 4
- 10) Murata M Shinji S Horiuchi S Taira M. Inhibitory effect of triamcinolone acetonide on corneal neovascularisation. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2006 Feb;**244**(2):205-9
- 11) McGhee CN. Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. *Br J Ophthalmol*. 1992 Nov;**76**(11):681-4. Review
- 12) McCartney HJ Drysdale IO Gornall AG Basu PK An autoradiographic study of the penetration of subconjunctivally injected hydrocortisone into the normal and inflamed rabbit eye. *Invest Ophthalmol*. 1965 Jun;**4**:297-302
- 13) Ocular Angiogenesis: Diseases, Mechanisms, and Therapeutics. Joyce Tombran-Tink, Colin J. Barnstable. Humana Press. First Edition. April 2006



9- APÊNDICES



CLINICAL STUDY

Case–control study of subconjunctival triamcinolone acetonide injection vs intravenous methylprednisolone pulse in the treatment of endothelial corneal allograft rejection

DC Costa, RS de Castro and N Kara-Jose

Department of Ophthalmology and Otolaryngology, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

Correspondence: DC Costa, Department of Ophthalmology and Otolaryngology, State University of Campinas, Rua Alexandre Fleming S/N, UNICAMP, Campinas, São Paulo 13083-970, Brazil
Tel: +55 19 3521 7257;
Fax: +55 19 3521 7110.
E-mail: daciocosta@hotmail.com

Received: 17 March 2008
Accepted in revised form: 28 August 2008
Published online: 26 September 2008

Accepted for presentation at ARVO 2008 annual meeting

Abstract

Purpose To assess the safety and effectiveness of treating corneal endothelial rejection with a subconjunctival injection of 20 mg triamcinolone acetonide in combination with topical application of 1% prednisolone acetate, as compared to treatment with an intravenous pulse of 500 mg methylprednisolone in combination with topical application of 1% prednisolone acetate.

Methods A case–controlled study including a literature review was performed. Patients who presented with an initial episode of corneal endothelial rejection were treated with subconjunctival injection of 20 mg triamcinolone in combination with topically applied 1% prednisolone and were retrospectively matched for age and diagnosis to patients who received a single intravenous injection of 500 mg methylprednisolone in combination with topical 1% prednisolone. Patients were analysed regarding reversion of the rejection episode, intraocular pressure, and visual acuity after 1 year.

Results Overall, the triamcinolone group had a better outcome regarding reversion of corneal transplant rejection ($P=0.025$), with 15 of 16 patients in the triamcinolone group having clear grafts, compared to only 10 of 16 patients in the methylprednisolone group. Intraocular pressure (IOP) was increased in both groups at day 30 ($P=0.002$), although there was no statistically significant difference

in IOP between the groups ($P=0.433$).

Visual acuity improved in both groups after 1 year ($P=0.049$), although slightly more improvement was observed in the triamcinolone group ($P=0.002$).

Conclusions The results observed in this case–controlled study suggest that the use of subconjunctival triamcinolone acetonide may benefit patients with corneal transplant rejection.

Eye (2009) 23, 708–714; doi:10.1038/eye.2008.289; published online 26 September 2008

Keywords: keratoplasty; graft rejection; triamcinolone acetonide; methylprednisolone

Introduction

Immunological rejection of donor grafts is one of the major causes of corneal transplant failure.^{1–4} Currently, the rate of corneal failure following penetrating keratoplasty is roughly 25–35% at the end of 5 years,^{4,5} and the main cause of graft failure is acute corneal rejection. Williams *et al*⁴ reported that 30.9% of corneal failures in a large patient cohort were due to immunological rejection. The rate of reversibility after an acute corneal rejection is quite variable, ranging from 50 to 94%,^{1,6–12} and this depends on numerous factors, including previous rejection episodes, amount of time between symptom onset and treatment, graft size, preoperative diagnosis, graft thickness at

the time when rejection is diagnosed, recipient age, lens status, concomitant vitrectomy, deep stromal vascularization, and peripheral anterior synechiae, among others.^{2,5,12–14}

The primary treatment of corneal allograft rejection is corticosteroids, which can be administered through topical, periocular, oral, and intravenous routes. The optimal route of administration remains unknown,¹⁵ and many diverse approaches are currently employed.^{6,7,16–20}

Prednisolone acetate is the most widely used topical corticosteroid for treating corneal transplant rejection.¹⁸ Topical corticosteroids are used to treat all corneal rejection episodes, and about 60% of ophthalmologists used only topical corticosteroids, even in patients with severe rejection with an obvious rejection line and corneal oedema, in a survey of members of the Cornea Society performed by Randleman *et al*.¹⁸ The advantages of using topical application include fewer side effects and facility of use, along with an acceptable success rate. The most commonly used regimen is topical 1% prednisolone acetate, which is used at hourly intervals throughout the day and night for the first few days after the onset of corneal rejection, followed by the tapering of the dose. The disadvantages of the topical route include reduced adherence, as the high frequency of instillation decreases outpatient compliance. However, Hudde *et al*⁹ reported a 92% success rate with topical and subconjunctival treatment in an inpatient setting.

Systemic medication to treat corneal rejection is also widely used. The two major systemic therapeutic options are oral prednisone and an intravenous pulse of methylprednisolone.¹⁴ In a study, Hill *et al*⁶ found a high success rate (92.3%) using intravenous methylprednisolone when treatment was given within 8 days of the onset of symptoms.

Oral corticosteroids can be used alone or in combination with an intravenous pulse of methylprednisolone. The most commonly used is prednisone, usually given daily at a dose greater than 60–80 mg for the first several days, with subsequent tapering of the dose as the graft begins to recover.¹⁴

Some immunosuppressants also have a role in the treatment and prevention of corneal rejections. Cyclosporine, used both topically and systemically, has been the most commonly used drug in this group.^{8,21,22} Newer drugs are being investigated for this same purpose, such as FK-506 (tacrolimus), rapamycin, and 15-deoxyspergualin.¹⁴

Subconjunctival corticosteroids may be used in cases of diffuse, recurrent, or hard-to-control rejections. The most commonly used drugs for this purpose are dexamethasone, which may require multiple applications,²³ and bethamethasone.²⁴ Interestingly, Randleman and Stulting¹⁸ recently reported that the use

of subconjunctival corticosteroids to treat corneal transplant rejection decreased during the period between 1989 and 2004.

Triamcinolone is a depot corticosteroid that has been used with some success to treat inflammatory conditions, such as uveitis, diabetic macular oedema, and age-related macular degeneration. A variety of administration routes exist for triamcinolone, including subconjunctival, intravitreal, and sub-Tenon.^{25–28}

The purpose of this study was to assess the safety and efficacy of treating corneal endothelial allograft rejection with a subconjunctival injection of 20 mg triamcinolone acetonide and topical 1% prednisolone acetate, when compared to treatment with an intravenous pulse of 500 mg methylprednisolone and topical 1% prednisolone acetate.

Materials and methods

All patients seen at the State University of Campinas Hospital Cornea Service, Brazil, from November 2005 to October 2006, who presented with their first episode of corneal transplant endothelial rejection and met the study criteria (listed later in this section) were included in this case-controlled study. These patients composed the experimental group and were treated with subconjunctival injection of 20 mg triamcinolone acetonide, along with topical 1% prednisolone acetate administered once every hour for the first week, with subsequent tapering of treatment frequency. All patients in this group signed an informed consent form, and the University Medical Ethics Committee approved the study, according to the tenets of the Declaration of Helsinki.

To select the control group, we analysed 10 years of archived corneal service charts from the State University of Campinas Hospital (November 1995 to October 2005) to identify all patients who also experienced an initial episode of corneal transplant rejection and met the study criteria. During this period, 67 patients had their first episode of corneal transplant rejection treated with an intravenous pulse of 500 mg methylprednisolone plus 1% prednisolone acetate.

The optimal sample size was calculated for an unmatched case-control study with a confidence level (1– α) of 95%, a power (1– β) of 80%, a rate of 60% of success for the control group and an expected rate of success of 80% for the experimental group. The sample size needed was 91 patients for each study group, totalling 182 patients. As enrolling such a large number would be unfeasible, we opted to perform a matched case-controlled study as it was a more appropriate design for rare outcomes. Over the typical period 1 year,

we recruited patients for the experimental treatment and then performed the matching of participants in the control group. Patients in the control group were matched by age (within 5 years) and diagnosis. Surgical parameters did not differ significantly during the study period.

Corneal graft rejection was defined as the appearance of one or more of the following: an endothelial rejection line, new keratic precipitates, anterior chamber cells, and/or corneal oedema in the donor graft not previously noted.

The inclusion criteria were (a) first episode of corneal transplant rejection and (b) referral to Cornea Service within 15 days following the symptom onset. Patients diagnosed with herpetic infections that led to keratoplasty, pregnant women, and patients who refused to sign the informed consent form were excluded from the study. Patients with a primary diagnosis of herpes simplex keratitis were excluded mainly because triamcinolone is known to cause recurrent herpetic keratitis,^{29,30} and because of the difficulties to properly differentiate between corneal graft rejection and recurrent viral keratitis.

On the day that the rejection was diagnosed, subconjunctival injection of 20 mg triamcinolone acetonide was performed, after which 1% prednisolone acetate was administered once every hour for 1 week, with subsequent tapering of frequency. Patients in the control group had been treated with a single intravenous pulse of 500 mg methylprednisolone given on the same day that rejection was diagnosed. Similar to the experimental group, the control group received topical 1% prednisolone acetate once every hour for 1 week with subsequent tapering.

All patients were assessed on days 1, 7, 15, 30, 90, 180, and 365 following corticosteroid administration. Examinations included review of patient medical history, assessment of best-corrected visual acuity, biomicroscopy, funduscopy, and Goldmann applanation tonometry.

Successful treatment of corneal transplant rejection was determined by slit-lamp examination and was defined by both the return of the donor cornea to a transparent state and the absence of associated oedema and aqueous humour cells, if initially present.

Any patient who had an additional episode of corneal rejection during the 1-year follow-up period received a second intervention with corticosteroids, consisting of either 20 mg subconjunctival triamcinolone or 500 mg intravenous methylprednisolone. If the cornea returned to transparency after the second administration of corticosteroids, these patients were classified as achieving qualified success.

All side effects were monitored, and patients received topical treatment as needed for any increased intraocular pressure (IOP).

The variables examined in this study included successful resolution of corneal rejection 1 year following the first episode of rejection, visual acuity (VA) after 1 year of treatment, and IOP after 30 days of corticosteroid administration. Repeated measures analysis of variance was used to compare the VA and the IOP between both groups during follow-up, as more than one measurement was taken in each patient. To compare the variable success of both groups following treatment of corneal rejection, the marginal homogeneity test was used. *P*-values <0.05 were considered statistically significant. We certify that all applicable institutional and governmental regulations concerning the ethical use of human volunteers were followed during this research.

Results

Sixteen patients met the study criteria and received subconjunctival injections of 20 mg triamcinolone acetonide combined with topical 1% prednisolone acetate during the 12-month recruitment period. The patients in the control group who received 500 mg methylprednisolone combined with topical 1% prednisolone acetate were compared with the patients who received subconjunctival triamcinolone; only one patient in the control group could be properly matched to each experimental patient. Patient 6 of the triamcinolone group was diagnosed with postradial keratotomy ectasia, and no exact match could be found in the historical series. Therefore, this patient was matched with a patient with leukoma secondary to bacterial keratitis, who had the most similar prognosis among those in the control group. All patients in the study were followed up for at least 1 year after the first episode of corneal rejection.

In the triamcinolone group, the initial episode of corneal rejection reverted in all patients except patient 4. Three patients experienced new corneal endothelial rejections after the initial reversion within the 1-year follow-up period and needed a second administration of subconjunctival corticosteroid.

In the methylprednisolone group, four of 16 patients had corneal rejection episodes that did not respond to treatment. Another four patients experienced new episodes of corneal endothelial rejection and needed a second administration of intravenous corticosteroid. Of the four patients who were given two administrations, two experienced reversion of the second episode of corneal rejection, whereas the other two suffered corneal failure. Figure 1 demonstrates the treatment progression for both patient groups.

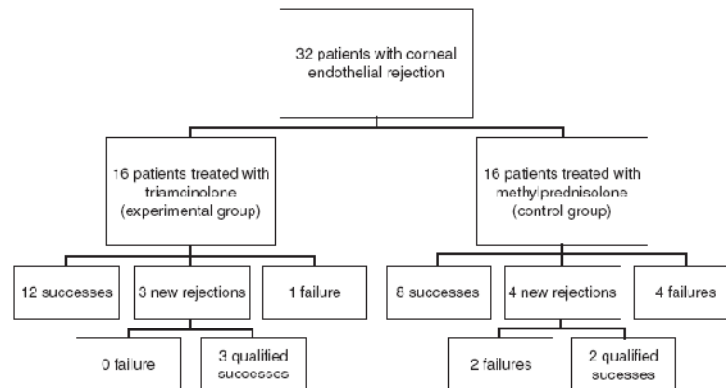


Figure 1 Flow chart demonstrating treatment progression.

Table 1 Success rates following treatment of corneal transplant rejection with either 20 mg subconjunctival triamcinolone acetonide or 500 mg intravenous methylprednisolone

	Success (%)	Failure (%)
Subconjunctival triamcinolone acetonide of 20 mg	15 (93.75)	1 (6.25)
Intravenous methylprednisolone of 500 mg	10 (62.5)	6 (37.5)

Marginal homogeneity test: $P = 0.025$.

After 1 year, patients treated with triamcinolone had a higher rate of transplant survival (15/16), as determined by optically clear corneas, compared with patients treated with methylprednisolone (10/16; $P = 0.025$). Table 1 shows the results of transplant rejection treatment for both study groups.

IOP increased in both groups, peaking on the 30th day. Baseline IOP was 13.38 ± 3.24 and 13.75 ± 3.06 mmHg in the subconjunctival triamcinolone and intravenous methylprednisolone groups, respectively, and reached 18.31 ± 6.53 mmHg after 1 month in the triamcinolone group and 15.69 ± 4.3 mmHg in the intravenous methylprednisolone group. VA improved in both groups. Baseline VA was 1.27 ± 0.54 log MAR for the patients in the experimental group and 1.74 ± 0.53 log MAR for the patients in the control group. At the end of 1 year, VA improved to 0.74 ± 0.67 log MAR and 1.54 ± 0.94 log MAR in the experimental and control groups, respectively. Individual results for IOP, VA, and reversion success of endothelial corneal rejection are shown in Table 2.

Table 3 shows repeated measures analysis of variance for IOP and VA. These results confirm that the two groups did not differ, on average, with respect to the IOP measures taken during follow-up ($P = 0.433$). However,

both groups showed a statistically significant increase in IOP at day 30 ($P = 0.002$). VA improvement was observed between the baseline measures and the measures taken at the end of 1 year for both treatment groups ($P = 0.049$), although a greater improvement was observed in the triamcinolone group ($P = 0.002$).

Complications were observed in some patients following treatment. Secondary glaucoma was seen in four patients in the triamcinolone group (patients 4, 8, 14, and 15); these patients received topical treatment to lower their IOP. Patients 4 and 15 needed only topical β -blocker treatment to achieve adequate IOP control, whereas patients 8 and 14 needed additional medication. Patient 8 had all medication discontinued at the end of the ninth month as the IOP returned to normal levels. In addition, patient 2 developed a posterior subcapsular cataract (P3—LOCS III—Lens Opacity Classification System III). In the methylprednisolone group, only one patient developed glaucoma (patient 12), which was properly controlled with a topical β -blocker.

Discussion

As a depot corticosteroid, triamcinolone acetonide may persist in the aqueous humour longer than other corticosteroids that are commonly utilized to treat corneal transplant endothelial rejection.³¹ Aqueous humour levels of triamcinolone were detectable up to 18 months following the injection of 20–25 mg intravitreal triamcinolone.³² However, Thomas *et al*³³ emphasized that the intraocular concentration of triamcinolone may vary following sub-Tenon's administration.

We hypothesized that the use of subconjunctival triamcinolone would maintain therapeutic corticosteroid levels in the aqueous humour for a sufficient amount of time to inhibit the rejection process and, thus, would

Table 2. Treatment results of corneal transplant rejection with 20 mg subconjunctival triamcinolone acetate and topical 1% prednisolone acetate (experimental group) vs intravenous 500 mg methylprednisolone and topical 1% prednisolone acetate (control group)

Experimental group							Control group						
Patient number	Diagnosis	Initial IOP (mmHg)	IOP after 1 month (mmHg)	Initial VA (logMAR)	Final VA (logMAR)	Result	Corresponding experimental patient number	Diagnosis	Initial IOF (mmHg)	IOP after 1 month (mmHg)	Initial VA (logMAR)	Final VA (logMAR)	Result
1	Fuchs' dystrophy	14	14	1.9	0.7	Success	1	Fuchs' dystrophy	12	14	1	3	Failure
2	Keratocoma	10	12	0.8	0.5	Success	2	Keratocoma	10	14	2	0.7	Qualified success
3	Keratocoma	11	14	1	0.3	Success	3	Keratocoma	18	20	1.9	1	Success
4	Bullous keratopathy	10	26	1.6	3	Failure	4	Bullous keratopathy	8	12	2	2	Failure
5	Keratocoma	8	12	1.6	0.18	Success	5	Keratocoma	16	20	2	0.5	Success
6	Postradial keratotomy ectasia	19	18	1.5	0.5	Success	6	Leukoma postcorneal ulcer	16	18	0.8	0.7	Success
7	Perforated corneal ulcer	16	18	1.5	0.8	Success	7	Perforated corneal ulcer	13	11	1.6	3	Failure
8	Keratocoma	11	32	1.9	0.8	Qualified success	8	Keratocoma	14	11	2	0	Success
9	Keratocoma	18	18	1	0.3	Success	9	Keratocoma	12	15	1.9	1.6	Success
10	Keratocoma	10	16	0.5	0.1	Qualified success	10	Keratocoma	18	10	3	2	Qualified success
11	Leukoma postcorneal ulcer	12	12	1.6	0.7	Success	11	Leukoma postcorneal ulcer	14	16	1.9	1	Success
12	Keratocoma	14	18	0.8	0.7	Success	12	Keratocoma	16	24	1	1.9	Failure
13	Previous corneal transplant failure	14	10	1.9	1.3	Success	13	Previous corneal transplant failure	16	20	1.6	1.6	Success
14	Perforated corneal ulcer	17	30	2	0.8	Qualified success	14	Perforated corneal ulcer	12	20	1.9	2	Failure
15	Keratocoma	16	23	0.4	0.4	Success	15	Keratocoma	16	16	1.3	0.7	Success
16	Keratocoma	14	20	0.7	0.7	Success	16	Keratocoma	9	10	2	3	Failure
Mean $\pm$ SD		13.38 $\pm$ 3.24		18.31 $\pm$ 6.53		1.27 $\pm$ 0.54	13.75 $\pm$ 3.06		15.59 $\pm$ 4.3		1.74 $\pm$ 0.53		1.54 $\pm$ 0.94

IOP, intraocular pressure; VA, visual acuity.

Table 3 P-values obtained using analysis of variance with repeated measurements to compare differences in IOP and VA

Variable	Triamcinolone × methylprednisolone	Baseline × end point	Interaction
IOP	0.433	0.002	0.162
VA	0.002	0.049	0.282

IOP, intraocular pressure; VA, visual acuity.

both minimize possible failures during topical corticosteroid treatment and increase the likelihood of successful corneal transplant rejection treatment.

Patients with corneal endothelial rejection usually undergo an intense topical corticosteroid therapy, which often requires hourly applications of steroid eye drops. Application frequency is cited as a cause of irregular compliance that may compromise results. Hudde *et al*⁹ reported no statistically significant differences between two groups that received either topical corticosteroids alone or topical corticosteroids in combination with a single pulse of 500 mg methylprednisolone. The authors attributed their results to in-patient treatment that ensured hourly application of steroid drops. In this study, 15/16 patients (93.75%) exhibited clear grafts at the end of follow-up after treatment with a single triamcinolone subconjunctival injection plus topical prednisolone. Hudde *et al*⁹ reported a similar, though slightly lower, percentage of clear grafts (16/19, 84.2%) at a comparable follow-up with an in-patient treatment regimen that also included one subconjunctival 2 mg bethamethasone injection.

Hill *et al*⁶ reported an overall graft survival of 79.2% (19/24) with a single intravenous injection of 500 mg methylprednisolone combined with topical treatment but found only 63.6% (7/11) graft survival when patients presented more than 8 days after symptom onset. In our study, we found 62.5% (10/16) graft survival with intravenous methylprednisolone treatment in patients that presented up to 15 days after the onset of rejection. This is very similar to the results reported by Hill *et al*⁶ for late presenting patients. We found, however, that subconjunctival triamcinolone yielded 93.75% (15/16) graft survival in our patients, which is quite similar to both the 92.3% (12/13) that Hill *et al*⁶ found in early rejection patients who received intravenous methylprednisolone and the 94% (32/34) graft survival that Young *et al*⁸ reported using a combination of intravenous pulse methylprednisolone, oral cyclosporine, and 1% prednisolone eye drops. Therefore, subconjunctival injection of 20 mg triamcinolone yielded high numbers of clear grafts 1 year after corneal rejection, similar to the best results currently reported in literature.

In our study, we opted to analyse all patients who began treatment within 15 days of symptom onset because most of our patients who experience corneal rejection after a penetrating keratoplasty do not come to our service within 1 week of the graft rejection episode, even though they have extensive counselling about the symptoms of corneal rejection. This could be attributed to the low socioeconomic status of this population and their difficulty in reaching the State University of Campinas Hospital. We believe that the inclusion criteria adopted in this study enhance its clinical applicability. In a tertiary care eye hospital in the United States of America, Epstein *et al*²⁴ reported that about 70% of patients who experienced corneal graft rejection after penetrating keratoplasty had no symptoms and had graft rejection diagnosis at a routine follow-up visit.

A whitish deposit in the superior conjunctiva was noted in all patients treated with triamcinolone; however, this was not a significant aesthetic problem. Subconjunctival haemorrhage, ptosis, eyelid oedema, and other complications related to subconjunctival drug injection may also be expected.

The disadvantages of subconjunctival triamcinolone use include those associated with corticosteroid treatment, such as the possibility of posterior subcapsular cataracts, secondary infections, and a rise in IOP.

Triamcinolone acetate elevates IOP, especially when administered through periorbital and intravitreal pathways.^{35,36} This effect was not detected in this study, as the average IOP did not differ between the experimental and control groups. However, the triamcinolone-treated group had more individuals with secondary glaucoma (4/16) as compared with the control group (1/16). Three out of the four individuals who developed glaucoma in the experimental group had only transient IOP elevations, which may correspond to a temporary response to the subconjunctival triamcinolone. Because of the small number of patients in our study, the IOP data analysis could potentially have been affected by type-II statistical error; we may have come to alternative conclusions if a larger number of patients had been included in the study. Nonetheless, we believe that the benefits associated with subconjunctival triamcinolone treatment outweigh the inconvenience of using IOP lowering medications.

We acknowledge that this study has some limitations, such as the relatively small number of patients and the fact that the study groups were non-contemporaneous, with the control group being based on chart reviews. However, these limitations are common to a number of studies that deal with corneal graft rejection.

The results observed in this case-controlled study suggest that the use of subconjunctival triamcinolone

acetamide may benefit patients with corneal transplant rejection. Further studies are needed to assess the safety and effectiveness of this treatment regimen in larger populations.

References

- Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. Long-term outcome in corneal allograft transplantation. The Australian Corneal Graft Registry. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 983.
- Price MO, Thompson Jr RW, Price Jr FW. Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(8): 1087-1092.
- Thompson Jr RW, Price MO, Bowers PJ, Price Jr FW. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 20(3); 110(7): 1396-1402.
- Williams KA, Esterman AJ, Bertlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis. *Transplantation* 2006; 81(6): 896-901.
- Sit M, Weisbrod DJ, Naor J, Slomovic AR. Corneal graft outcome study. *Cornea* 2001; 20(2): 129-133.
- Hill JC, Maske R, Watson P. Corticosteroids in corneal graft rejection. Oral vs single pulse therapy. *Ophthalmology* 1991; 98(3): 329-333.
- Hill JC, Ivey A. Corticosteroids in corneal graft rejection: double vs single pulse therapy. *Cornea* 1994; 13(5): 383-388.
- Young AL, Rao SK, Cheng LL, Wong AK, Leung AT, Lam DS. Combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporine A in the treatment of corneal graft rejection: 5-year experience. *Eye* 2002; 16(3): 304-308.
- Hudde T, Minassian DC, Larkin DF. Randomised controlled trial of corticosteroid regimens in endothelial corneal allograft rejection. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(12): 1348-1352.
- Alcredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(4): 599-604.
- The collaborative corneal transplantation studies (CCTS). Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(10): 1392-1403.
- Naacke HG, Borderie VM, Bourcier T, Touzeau O, Moldovan M, Laroche L. Outcome of Corneal transplantation rejection. *Cornea* 2001; 20(4): 350-353.
- Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, Laughrea PA, Dubé I, Chamberland G et al. Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology* 1993; 100(11): 1728-1735.
- Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol* 2007; 52(4): 375-396.
- Coster DJ, Williams KA. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(6): 1112-1122.
- Barker NH, Henderson TR, Ross CA, Coster DJ, Williams KA. Current Australian practice in the prevention and management of corneal allograft rejection. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28(5): 357-360.
- Koay PY, Lee WH, Figueiredo IC. Opinions on risk factors and management of corneal graft rejection in the United Kingdom. *Cornea* 2005; 24(3): 292-296.
- Randleman JB, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns (2004). *Cornea* 2006; 25(3): 286-290.
- Rinne JR, Stulting RD. Current practices in the prevention and treatment of corneal graft rejection. *Cornea* 1992; 11(4): 326-328.
- Thiel MA, Ross CA, Coster DJ. Corneal allograft rejection: has the time come for intravenous pulsed methylprednisolone? A debate. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28(6): 398-404.
- Inoue K, Amano S, Kimura C, Sato T, Fujita N, Kagaya F et al. Long-term effects of topical cyclosporine A treatment after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44(3): 302-305.
- Lam DS, Wong AK, Tham CC, Leung AT. The use of combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporin A in the treatment of corneal graft rejection: a preliminary study. *Eye* 1996; 12(Pt 4): 615-618.
- Moro F, Cvintal T. Tratamento Padrão da Rejeição. In: Cvintal T (ed.). *Complicações do Transplante de Córnea*. Livraria Santos Editora Ltda.: São Paulo, 2004, pp 241-245.
- Ehlers JP, Shah CP, Fenton GL, Hoskins EN, Shesta HN. *The Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease*, 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2008, pp 97-98.
- Bandello F, Pognuz R, Polito A, Pirracchio A, Menchini E, Ambesi M. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol* 2003; 18(4): 251-258.
- Tranos PG, Wickremasinghe SG, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004; 49(5): 470-490.
- Ip MS. Intravitreal injection of triamcinolone: an emerging treatment for diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1794-1797.
- Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol* 2007; 39: 96-110.
- Gulkilik G, Demirci G, Ozdamar AM, Muftuglu GI. A case of herpetic keratitis after intravitreal triamcinolone injection. *Cornea* 2007; 26(8): 1000-1001.
- Shtain RM, Shtain RM, Saxe SJ, Mian SI. Herpes simplex keratitis after intravitreal triamcinolone acetate. *Cornea* 2007; 26(5): 641-642.
- Weijters O, Feron EJ, Schoemaker RC, Cohen AF, Lentjes EG, Romijn JP et al. High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *Am J Ophthalmol* 1999; 128(2): 192-197.
- Jonas JB. Intracocular availability of triamcinolone acetate after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(3): 560-562.
- Thomas ER, Wang J, Ege E, Madsen R, Hainsworth DF. Intravitreal triamcinolone acetate concentration after sutureless injection. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(5): 860-861.
- Epstein AJ, de Castro TN, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Risk factors for the first episode of corneal graft rejection in keratoconus. *Cornea* 2006; 25(9): 1005-1011.
- Roth DB, Reelini T, Feuer WJ, Radhakrishnan R, Gloth J, Heimel MR et al. Short-term complications of intravitreal injection of triamcinolone acetate. *Retina* 2003; 23(1): 66-70.
- Yamamoto Y, Komatsu T, Koura Y, Nishino K, Fukushima A, Ueno H. Intraocular pressure elevation after intravitreal or posterior sub-Tenon triamcinolone acetate injection. *Can J Ophthalmol* 2008; 43(1): 42-47.

APÊNDICE 2- ARTIGO DE REVISÃO SOBRE REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE DE CÓRNEA PUBLICADO NA REVISTA BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA

ARTIGO DE REVISÃO

Rejeição de transplante de córnea *Corneal Transplant Rejection*

Dácio Carvalho Costa¹, Newton Kara-José²

RESUMO

A rejeição do transplante de córnea é um processo imunológico celular de ataque a córnea transplantada que pode resultar em sua descompensação. É a causa mais comum de falência de transplantes. Os fatores de risco mais comuns para rejeição são a vascularização corneana, falência prévia por rejeição, sinéquias anteriores, botão doador grande ou descentrado, inflamação intra-ocular e cirurgias no segmento anterior. O quadro clínico é caracterizado por hiperemia, dor ocular, edema corneano e inflamação na câmara anterior. As rejeições podem ser classificadas em epitelial, subepitelial, estromal, endotelial, mista e em retransplantes. A prevenção de rejeições pode ser realizada através de técnica cirúrgica meticulosa, utilização de transplantes lamelares, histocompatibilidade receptor-doador e estratégias farmacológicas. Os corticosteróides são a terapia de escolha para o tratamento da rejeição de transplante de córnea e podem ser utilizados em diversas vias e dosagens. Os autores propõem protocolo de tratamento para rejeições.

Descritores: Transplante de córnea/efeitos adversos; Rejeição de enxerto/imunologia; Rejeição de enxerto/classificação; Rejeição de enxerto/terapia; Esteróides/uso terapêutico; Revisão

¹Pós-graduando da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil;

²Livre-docente, professor titular de oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A rejeição do transplante de córnea é um processo imunológico de reação celular e humoral, uma córnea enxertada que pode resultar na descompensação da mesma⁽¹⁾. Ocorre no período pós-operatório, tendo sido relatados episódios de 14 dias a 30 anos, e é a principal causa de falência das ceratoplastias⁽²⁾.

A sobrevida dos transplantes de córnea a longo prazo é semelhante à de outros órgãos⁽³⁾. Na maior coorte acompanhada, na Austrália, a taxa de sobrevida do transplante foi de 74% em cinco anos⁽⁴⁾ e cerca de 60% em 10 anos⁽⁵⁾. A rejeição endotelial foi a maior causa de falência dos transplantes. Nos Estados Unidos da América, coorte de transplantados acompanhada durante 10 anos mostrou taxa de rejeição de 21%⁽⁶⁾. No Brasil, a proporção de pacientes que apresentam rejeição de transplante de córnea, com acompanhamento médio de um ano, oscila entre 13,6% e 29,2% em diversos centros transplantadores^(7,11).

A incidência de rejeição varia com a indicação do transplante e com a presença de fatores de risco pré-operatórios. Khodadoust encontrou incidência de rejeição de 3,5%; 13,3%; 28%; e 65% respectivamente em leitos receptores avasculares, levemente vascularizados, moderadamente e muito vascularizados⁽²⁾. No Brasil, Thomaz *et al.* apontaram que a incidência de rejeição varia de acordo com a indicação do trans-

plante, de 16% no ceratocone a 45% em retransplantes por rejeição⁽⁸⁾.

Entre 24-50% dos enxertos que sofrem episódio agudo de rejeição apresentam falência apesar do tratamento⁽¹²⁻¹⁴⁾. Essa variação pode ser explicada por diversos fatores, entre eles, o intervalo entre o início da rejeição e o tratamento, a gravidade, o tipo da rejeição e o esquema terapêutico utilizado⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Imunologia da rejeição de transplantes de córnea

A principal razão para os bons resultados do transplante de córnea é o privilégio imunológico da córnea. Este privilégio deve-se a desvio imunológico que ocorre no segmento anterior do olho, conhecido pela sigla ACAID (*Anterior Chamber Associated Immune Deviation*). Os fatores que contribuem para a formação do ACAID estão listados no quadro 1.

Os mecanismos que contribuem para o ACAID perdem sua eficiência durante o processo inflamatório, presente ou passado. A inflamação aumenta o número de células de Langerhans (células acessórias) e a expressão de antígenos de histocompatibilidade maior (MHC – *Major Histocompatibility Complex*) classes I e II. Além disso, diminui a competência microvascular pela quebra da barreira hematoaquosa. Isto aumenta citocinas pró-inflamatórias oculares como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*), levando a neovascularização corneana.

Com a perda do privilégio imunológico sobrevém

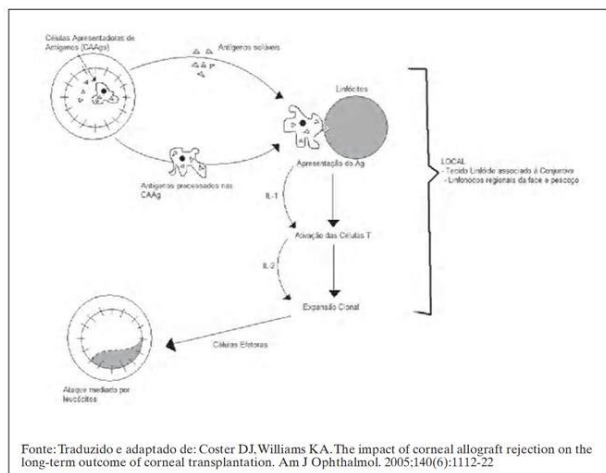


Figura 1: Mecanismo imunológico da rejeição do transplante de córnea

Quadro 1**Fatores envolvidos no privilégio imunológico corneano**

Ausência de vasos sanguíneos na córnea
 Ausência de vasos linfáticos na córnea
 Barreira hemato-aquosa
 Pequena quantidade de células apresentadoras de antígenos (CAAs) no centro da córnea
 Indução de apoptose pelo sistema Fas—Fas-ligand (CD-95L) na câmara anterior
 Fatores imunomoduladores: *Transforming growth factor-β* (TGF-β), peptídeo vasoinibitório (VIP), *melanocyte-stimulating hormone* (MSH)
 Baixa expressão de antígenos MHC (*major histocompatibility complex*) de classe II

Quadro 2**Fatores de risco para rejeição ⁽²⁴⁾**

Vascularização do estroma corneano
 Sinéquias anteriores
 Falência prévia, especialmente devida à rejeição imunológica
 Cirurgia do segmento anterior prévia
 Realização de vitrectomia e ceratoplastia penetrante concomitante
 Receptor jovem
 Inflamação intra-ocular concomitante
 Glaucoma
 Herpes simples
 Trauma químico

Fonte: Traduzido e adaptado de: Tham VM, Abbott RL. Corneal graft rejection: recent updates. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42(1):105-13

a rejeição, cujo mecanismo pode ser didaticamente dividido em três estágios (Figura 1) ⁽¹⁷⁾:

- 1) O antígeno doador é liberado, reconhecido e transportado até os linfonodos (braço aferente);
- 2) Os aloantígenos são processados para a geração da resposta celular imune (estágio central);
- 3) O enxerto doador é atacado através de reações celulares e humorais (braço eferente).

Braço aferente da rejeição

O reconhecimento de antígenos heterólogos pelo sistema imune é o principal componente do braço aferente da rejeição. As células de Langerhans, elemento chave nesse processo, processam e apresentam os antígenos ao sistema imunológico além de estimularem os linfócitos B e T. Localizam-se normalmente na periferia da córnea, porém estímulos inflamatórios levam à migração centrípeta com facilitação da rejeição.

Estágio central da rejeição

O reconhecimento dos antígenos como heterólogos ativa os linfócitos T imaturos, que proliferam e sofrem expansão clonal. Esta expansão é promovida sob a influência da interleucina 2 (IL-2). As drogas bloqueadoras de calcineurina como a ciclosporina (CsA) e o tacrolimus (FK 506) atuam ao inibir a expansão clonal dos linfócitos T. Ambas se mostraram ineficazes em prolongar a sobrevida de transplantes quando administradas topicamente, isto é indicativo de que a expansão clonal ocorra fora da córnea ⁽⁸⁾.

Braço eferente da rejeição

A resposta eferente da rejeição do transplante de córnea é mediada por células, sem participação de

Quadro 3**Achados clínicos da rejeição de transplante de córnea ⁽²⁴⁾**

Sintomas precoces
 Vermelhidão
 Fotofobia
 Embaçamento visual
 Dor
 Sinais precoces
 Hiperemia conjuntival
 Injeção ciliar
 Flare e células na câmara anterior
 Pressão intra-ocular elevada
 Infiltrados subepiteliais
 Sinais tardios
 Linha de rejeição epitelial
 Infiltrados estromais e vasos
 Flare e células na câmara anterior
 Precipitados ceráticos difusos
 Linha de Khodadoust
 Edema estromal

Fonte: Traduzido e adaptado de: Tham VM, Abbott RL. Corneal graft rejection: recent updates. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42(1):105-13

anticorpos. A principal célula a comandar a destruição do transplante é o linfócito T CD4+ que recruta as demais células efetoras: macrófagos, leucócitos polimorfonucleares e linfócitos NK (*Natural Killer*). Estas células liberam citocinas, como o fator de necrose tumoral α , que destroem células doadoras. O endotélio, com capacidade limitada de replicação torna-se responsável pela falência do enxerto doador.

Quadro 4 Classificação da rejeição de transplante de córnea e achados clínicos	
Tipos de rejeição	Achados clínicos
Epitelial	Linha de rejeição epitelial na córnea doadora a partir da interface doador-receptor; Assintomática; Ausência de edema; Ausência de precipitados ceráticos e infiltrados;
Subepitelial	Ocorre no período pós-operatório de 6 semanas a 21 meses ; Infiltrados subepiteliais somente no tecido doador; Responde à terapia com corticóides;
Estromal	Injeção pericerática intensa; Opacificação extensa da córnea doadora com grandes áreas de infiltração; Edema próximo aos vasos sanguíneos;
Endotelial	Linha endotelial (linha de Khodadoust); Edema estromal e epitelial; Precipitados ceráticos no endotélio doador; Poucas células e <i>flare</i> no humor aquoso;
Mista	Possível diferenciar camada em um estágio precoce e indistinguível tardiamente
Rejeição em retransplante	Pior prognóstico; Envolve a córnea receptora; Ausência de linha de Khodadoust na córnea doadora mesmo sob intensa reação de câmara anterior; Corticoterapia por tempo prolongado.

Quadro 5 Diagnóstico diferencial da rejeição de transplante de córnea	
Diagnóstico diferencial	Achados clínicos
Falência tardia	Início gradual de edema corneano; Ausência de inflamação e precipitados ceráticos;
Endoftalmite	Reação inflamatória intensa; Hipópio; Infiltrados vítreos;
Crescimento epitelial (<i>Epithelial downgrowth</i>)	Aglomerados de células na câmara anterior, maiores que os precipitados ceráticos; Resistente a corticóides; Membrana esbranquiçada sobre a íris; Hipertensão intra-ocular com resposta limitada à medicação;
Ceratite herpética recorrente	História prévia de infecção herpética; Ausência de linha de rejeição endotelial na presença de reação de câmara anterior; Resposta a terapia antiviral.

Fatores de risco para rejeição de transplantes de córnea

O mais importante fator de risco para rejeição é a vascularização da córnea receptora. A vascularização de dois ou mais quadrantes eleva de maneira significativa a incidência de rejeição e falência do enxerto⁽¹⁶⁾. Estes fatores foram analisados por diversos grupos e os principais estão relacionados no quadro 2^(19,23).

O conhecimento dos fatores de risco para rejeição é fundamental para a tomada de decisões clínicas. A indicação de imunossupressão sistêmica ou tópica, retransplantes e mesmo contra-indicação de transplantes são, em sua maioria, baseadas no conhecimento dos fatores de risco pré-operatórios.

Quadro clínico da rejeição de transplantes de córnea

O reconhecimento precoce dos sinais e sintomas de rejeição é o primeiro passo para a reversão do quadro. Hill et al. observaram que o tratamento em até oito dias dos sintomas de rejeição, leva a maiores taxas de sucesso no tratamento dos episódios agudos de rejeição⁽¹⁶⁾.

O edema de córnea, focal ou difuso, associado à turvação e células no humor aquoso, sem história prévia de uveíte é altamente sugestivo de rejeição⁽²⁴⁾. Os principais sinais e sintomas de rejeição estão descritos no quadro 3.

O epitélio, estroma e endotélio corneanos podem sofrer rejeição de forma isolada ou associada, o que embasa a seguinte classificação^(1,25):

- Rejeição epitelial;
- Rejeição subepitelial;
- Rejeição estromal;
- Rejeição endotelial;
- Rejeição mista (estromal e endotelial);
- Rejeição em retransplantes.

O quadro 4 mostra os principais achados que diferenciam os diferentes tipos de rejeição.

A rejeição em retransplantes, não classificada em bases anatômicas, possui características particulares que a distingue dos demais tipos: pode ocorrer dentro das duas primeiras semanas, já que o receptor está previamente sensibilizado; há maior chance de falência mesmo com tratamento adequado; pode haver envolvimento da margem receptora; ausência de linha de Khodadoust mesmo com grande reação de câmara anterior e seu tratamento exige que a corticoterapia seja mantida por tempo prolongado.

Várias entidades clínicas podem gerar confusão diagnóstica com a rejeição de transplante de córnea. O quadro 5 mostra os principais diagnósticos diferenciais da rejeição do transplante de córnea com seus respectivos achados.

Quadro 6

Sugestão de protocolo de tratamento de rejeição de transplante de córnea

Corticóide tópico – Todos os casos

- Acetato de prednisolona 1%
- 1/1h por 1 sem (à noite, 3/3h)
- 2/2h por 1 sem (à noite, 3/3h)
- 3/3h por 1 sem (à noite, 3/3h)
- Diminuir gradativamente a frequência, suspender uso à noite

Corticóide sistêmico – Rejeição endotelial grave, ameaçando eixo visual, diagnóstico até 8 dias do início dos sintomas

- Metilprednisolona em pulso intravenoso
- 500 mg quando diagnosticada a rejeição

Corticóide subconjuntival – Rejeição endotelial grave, ameaçando eixo visual, ou suspeita de baixa aderência a medicação tópica

- Acetonido de triamcinolona (20mg/ml)
- Injeção subconjuntival quando diagnosticada a rejeição

Prevenção

A prevenção da rejeição de transplante de córnea deve ser buscada nos períodos pré-operatório, intra-operatório e pós-operatório. Na fase pré-operatória almeja-se a diminuição da diferença antigênica entre doador e receptor, além da diminuição da carga antigênica transportada ao receptor durante a cirurgia. Na fase intra-operatória, a prevenção se dá com técnica cirúrgica meticulosa e boa centralização do enxerto. Por fim, no pós-operatório, a prevenção é alcançada pelo controle da resposta imune do receptor.

O resultado do transplante de córnea é diretamente dependente do acompanhamento amido dos pacientes. A utilização adequada de corticóides e outros imunossupressores, a remoção adequada de suturas, a acessibilidade do paciente ao médico e ao centro transplantador são fatores fundamentais para o sucesso do transplante.

Diminuição da carga antigênica

Diversas estratégias são utilizadas na tentativa de diminuir a carga antigênica do enxerto doador e obter diminuição das rejeições:

- 1) Trepanação central – As células de Langerhans,

células dendríticas apresentadoras de antígenos, localizam-se na periferia da córnea. A descentração na trepanação tanto do tecido doador quanto do leito receptor facilita a apresentação de antígenos ao sistema imune do receptor, o que aumenta a chance de rejeição;

2) Remoção do epitélio – O epitélio corneano é a camada com maior expressão de antígenos de histocompatibilidade ⁽²⁶⁾. O desbridamento do epitélio diminuiria o aporte antigênico ao receptor. Porém, há questionamentos quanto a esse procedimento, pois, apesar dessas evidências, não foi demonstrada a diminuição das rejeições com esta técnica ⁽²⁷⁾. Além disso, há aumento do risco de outras complicações como defeito epitelial persistente e infecções;

3) Transplantes lamelares – A substituição isolada da lamela corneana doente permite que a quantidade de antígenos seja diminuída substancialmente. Essas novas técnicas são promissoras, porém ainda não há estudos a longo prazo quanto à incidência de rejeição;

4) Exposição à luz ultravioleta – Em alguns estudos, a irradiação com luz ultravioleta diminuiu a incidência de rejeições, mas o mecanismo é incerto: tanto a diminuição de células de Langerhans no enxerto doador como a diminuição da ativação de células T podem ser responsabilizados ⁽²⁸⁻³⁰⁾;

5) Meio de preservação – A exposição prolongada do tecido doador ao meio de conservação pode diminuir a incidência de rejeições pela inativação das células de Langerhans ⁽³¹⁾.

Outros métodos para a diminuição da carga antigênica estão sendo pesquisados, porém com pouca aplicabilidade clínica no momento. A injeção subconjuntival de lipossomos de clodromato mostrou alteração da hipersensibilidade tardia com depleção de macrófagos ⁽³²⁾. A terapia gênica *ex-vivo* da córnea doadora no meio de conservação se mostrou capaz de bloquear parcialmente o braço aferente da rejeição, porém não prolongou a sobrevida de enxertos doadores em ratos ⁽³³⁾.

Diminuição das diferenças antigênicas entre receptor e doador

Habitualmente é exigido para transplantes de órgãos, compatibilidade do sistema ABO e HLA (*Human Leukocyte Antigen*). Para o transplante de córnea, no entanto, a legislação brasileira não estabelece a obrigatoriedade de testes de histocompatibilidade.

A necessidade destes testes tem gerado polêmica desde que grupo de pesquisa norte-americano, *The Collaborative Corneal Transplantation Studies* (CCTS), publicou seus resultados em 1992 ⁽³⁴⁾. Os resultados do CCTS mostraram: 1) A compatibilidade HLA A, B e DR

não alterou a sobrevida do transplante nem aumentou a incidência de rejeições; 2) A incompatibilidade destes loci não aumentou a falência de córneas doadoras; 3) A compatibilidade no sistema ABO diminuiu, ao longo de 3 anos, a falência por rejeição de 30% para 16%.

Estudos bem controlados, no entanto, vem apontando para a direção oposta: a presença de loci incompatíveis aumenta a frequência de rejeição. ⁽³⁴⁾ Sanfilippo *et al.* apontaram diminuição da incidência de rejeição com transplantes histocompatíveis, de 49% para 21% em paciente com alto risco para rejeição ⁽³⁵⁾.

Os custos para o sistema público de saúde com a realização de testes de histocompatibilidade para receptores e doadores são altos e a organização da fila de espera tornar-se-ia complexa. Além disso, os transplantes a quente, com mais fatores de risco para rejeição e maior benefício potencial com a histocompatibilidade, não têm tempo hábil para a realização deste tipo de testes.

Controle da resposta imune do receptor

O controle da resposta imune do receptor no período pós-operatório é, atualmente, a melhor estratégia para a prevenção da rejeição de transplante de córnea. Esse controle pode ser conseguido através da diminuição da vascularização corneana e da terapia imunossupressora.

A vascularização corneana facilita o transporte celular nos braços aferente e eferente do processo de rejeição. Diversos tratamentos podem suprimir ou diminuir a vascularização: cauterização, aplicação de laser de argônio, irradiação, corticóides, transplante de células tronco e mais recentemente o uso de antiangiogênicos, como o bevacizumab ⁽³⁶⁾. O bevacizumab desponta como uma terapia promissora na redução de neovasos de córnea em estágios iniciais, porém não parece ter efeito em neovasos antigos.

A terapia imunossupressora nos casos de transplantes de córnea é conseguida classicamente com corticóides tópicos e sistêmicos, azatioprina oral, CsA tópica e sistêmica. Outras drogas, ainda em estágios experimentais, são FK-506, rapamicina e 15-deoxipergualina. Anticorpos monoclonais também estão sendo pesquisados para prevenção e tratamento de rejeições de transplantes em geral e poderão ser também utilizados em oftalmologia, entre eles: anti-CD154, Anti-T, anti-fator de crescimento endotelial vascular.

O uso de corticosteróides tópicos por vezes é utilizado em baixas doses por tempo prolongado para tentar diminuir a incidência de rejeições. Entretanto, não há diferenças clínicas significativas quanto à incidência de rejeição, entre a corticoterapia pós-operatória por tempo curto ou prolongado ⁽³⁷⁾, além disso, a corticoterapia

prolongada pode levar a efeitos colaterais, particularmente glaucoma e catarata,

A CsA é um agente imunossupressor que interfere no braço aferente da rejeição. Atua na célula T, ao inibir a apresentação do antígeno, além de reduzir a produção de interleucina-2. Tem ganhado preferência para imunossupressão em transplantes de alto risco, apesar de seus efeitos colaterais. Deterioração da função renal, hipertensão, hiperplasia gengival, aumento da sudorese, lombalgia, náuseas, candidíase oral, câimbras e parestesias são efeitos colaterais comuns ao uso de CsA sistêmica. A dose ideal para inibição de rejeições de transplante de córnea é 200µg/Kg, e para minimizar efeitos colaterais sistêmicos almeja-se manter a ciclosporinemia entre 130 - 170µg/mL.

Tratamento da rejeição dos transplantes de córnea

Os corticóides são, ainda, a terapia de escolha para o tratamento da rejeição do transplante de córnea. As possíveis vias de administração dos corticóides no tratamento das rejeições de transplante de córnea são: tópica, subconjuntival, oral e intravenosa.

Os corticosteróides tópicos são utilizados para tratar todos os episódios de rejeição de transplante de córnea. Em questionário aplicado aos membros da sociedade de córnea (*The Cornea Society*), 60% dos entrevistados utilizam apenas a via tópica⁽³⁸⁾. As vantagens desta via incluem: menor incidência de efeitos colaterais, facilidade de uso e taxa de sucesso de 50 a 90%. As desvantagens da via tópica incluem aderência reduzida, indução de catarata, hipertensão intra-ocular.

O acetato de prednisolona 1% tópico é o corticóide de eleição no tratamento da rejeição^(38,39). O regime mais empregado é a aplicação em intervalos de 1 hora nos primeiros dias após o diagnóstico, seguido por regressão lenta. Nos pacientes com rejeição grave, reação inflamatória intensa, acometimento do eixo visual e alto risco de recorrência de rejeição, outras vias podem ser utilizadas, como a subconjuntival e a intravenosa em forma de pulso⁽³⁹⁻⁴⁰⁾.

Nos anos noventa, Hill *et al.* iniciaram o uso de corticóides intravenosos para o tratamento da rejeição de transplante de córnea^(15,16). Os autores mostraram sucesso com o uso intravenoso de metilprednisolona de 92,3% e 63,6% respectivamente quando aplicado até oito dias do início dos sintomas e após esse período⁽¹⁶⁾. O assunto ainda é controverso, principalmente por questões de segurança⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Hudde *et al.* não mostraram diferença entre o uso ou não de corticóide intravenoso no tratamento da rejeição do transplante de córnea. Os autores atribuí-

ram a igualdade à internação de todos os pacientes do estudo para aplicação meticulosa da corticoterapia tópica⁽⁴²⁾. Diferentemente, Costa *et al.*, no Brasil, encontraram superioridade com o uso de metilprednisolona intravenosa com 61,2% de sucesso, enquanto com tratamento tópico apenas 28,57%⁽⁴⁴⁾.

O corticóide oral é utilizado isoladamente ou em associação com pulso intravenoso de metilprednisolona. A droga mais comum é a prednisona, em dose de 60-80mg pelos primeiros dias, com regressão gradual à medida que o transplante comece a recuperar a transparência.

Os corticosteróides subconjuntivais podem ser utilizados em casos de rejeições graves, difusas, recorrentes ou de difícil controle. As drogas mais comumente utilizadas nesta são a dexametasona e a betametasona⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾. O quadro 6 apresenta protocolo para a utilização das diversas vias de corticosteróides no tratamento da rejeição do transplante de córnea.

Alguns imunossupressores também têm papel no tratamento e prevenção das rejeições de transplantes de córnea. A CsA, utilizada pelas vias tópica e subconjuntival, é a droga mais utilizada neste grupo⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Ela é um agente imunossupressor que atua na célula T, inibindo a apresentação do antígeno, além de reduzir a produção de interleucina-2. A dose tópica recomendada é 2% ou 1%, 5 vezes ao dia, no pré e pós-operatório dos pacientes com alto risco para rejeição. A ciclosporinemia é desprezível com o uso tópico, porém a monitorização da função renal e hepática deve ser realizada. A 0,5%, a CsA foi efetiva na prevenção de rejeição em córneas pouco vascularizadas⁽⁵⁰⁾.

O uso sistêmico de CsA é comum na prevenção da rejeição de órgãos sólidos, mas não mostra bons resultados na córnea. Inoue *et al.* após acompanharem 26 pacientes que utilizaram CsA sistêmica por 6 meses não encontraram diferença entre a incidência de rejeição com o uso da droga⁽⁵¹⁾.

CONCLUSÃO

Apesar da otimização dos regimes terapêuticos para o tratamento da rejeição de transplantes de córnea, a prevenção deve ser o objetivo. Seleção adequada do paciente, técnica cirúrgica apurada, fácil acesso ao médico e ao centro transplantador, discussão aberta com o paciente sobre os fatores de risco são essenciais tanto para a prevenção como para o tratamento das rejeições.

O entendimento dos aspectos imunológicos básicos da rejeição, do quadro clínico e da classificação da rejeição dos transplantes de córnea ajuda o oftalmolo-

gista a selecionar o esquema terapêutico adequado para cada paciente bem como indicar imunossupressão. A corticoterapia se mantém como tratamento de escolha em todos os tipos de rejeição de transplante de córnea, embora a terapêutica da rejeição de transplantes esteja em constata atualização.

ABSTRACT

Corneal transplant rejection is an immunological cellular process that attacks the donor cornea and may cause its failure. It is the most common cause of corneal transplant failure. The most common factors for rejection are corneal neovascularization, previous graft failure, anterior synechiae, large or descendered graft, intraocular inflammation and previous anterior segment surgeries. It commonly presents with hyperemia, ocular pain, corneal edema, and anterior chamber inflammation. Corneal graft rejection can be classified as epithelial rejection, subepithelial rejection, stromal rejection, endothelial rejection, combined stromal and endothelial rejection, and rejection in a repeat graft. Prevention of immune-mediated graft rejection can be achieved through meticulous surgical technique, lamellar surgery, enhanced compatibility between donor tissue and receptor cornea, and pharmacologic strategies. Corticosteroids are still the gold standard therapy in corneal rejection management and can be used in many different dosages and routes of administrations. The authors propose a protocol for the treatment of corneal allograft rejection.

Keywords: Corneal transplantation/adverse effects; Graft rejection/immunology; Graft rejection/classification; Graft rejection/therapy; Steroids/therapeutic use; Review

REFERÊNCIAS

1. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):375-96.
2. Khodadoust A. The allograft rejection: the leading cause of late graft failure of clinical cornea grafts. In: Porter R, Knight J, editors. *Corneal graft failure*. Amsterdam: Elsevier; 1973. p. 151-64.
3. Williams KA, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis. *Transplantation*. 2006;81(6):896-901.
4. Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. Long-term outcome in corneal allotransplantation. The Australian Corneal Graft Registry. *Transplant Proc*. 1997;29(1-2):983.
5. Coster DJ, Williams KA. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(6):1112-22.
6. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1855-65.
7. Chalita MRC, Diazgranados EBM, Sato EH, Branco BC, Freitas D. Rejeição corneana pós transplante de córnea: análise de dados do Banco de Olhos do Hospital São Paulo - Escola Paulista de Medicina. *Arq Bras Oftalmol*. 2000;63(1):55-8.
8. Thomaz A, Ando E, Akaishi L, Barros AC. Rejeição em transplante de córnea. *Rev Bras Oftalmol*. 1990;49(6):15-20.
9. Molina LA, Soares I, Pimenta MA, Bastos MM, Pereira MLM, Favaron Filho M, et al. Transplante de córnea e complicações. *Rev Bras Oftalmol*. 1998;57(9):671-5.
10. Urbano AP, Akaishi PMS, Sarmento S, Urbano AP, Costa VP, Arieta CL. Evolução das ceratoplastias penetrantes realizadas por residentes. *Rev Bras Oftalmol*. 2001;60(10):741-8.
11. Endriss D, Cunha F, Ribeiro MP, Toscano J. Ceratoplastias penetrantes realizadas na Fundação Altino Ventura: revisão dos resultados e complicações. *Arq Bras Oftalmol*. 2003;66(3):273-7.
12. Naacke HG, Borderie VM, Bourcier T, Touzeau O, Moldovan M, Laroche L. Outcome of Corneal transplantation rejection. *Cornea*. 2001;20(4):350-3.
13. Aldredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(4):599-604.
14. Gibbs D, Batchelor J, Werb A, Schlesinger W, Casey TA. The influence of tissue-type compatibility on the fate of full-thickness corneal grafts. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1974;94:101-26.
15. Hill JC, Ivey A. Corticosteroids in corneal graft rejection: double versus single pulse therapy. *Cornea*. 1994;13(5):383-8.
16. Hill JC, Maske R, Watson P. Corticosteroids in corneal graft rejection. Oral versus single pulse therapy. *Ophthalmology*. 1991;98(3):329-33.
17. Pleyer U, Dannowski H, Volk HD, Ritter T. Corneal allograft rejection: current understanding. I. Immunobiology and basic mechanisms. *Ophthalmologica*. 2001;215(4):254-62.
18. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology*. 1994;101(9):1536-47.
19. Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, Laughrea PA, Dubé I, Chamberland G, et al. Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology*. 1993;100(11):1728-35.
20. Yamagami S, Suzuki Y, Tsuru T. Risk factors for graft failure in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(6):584-8.
21. The collaborative corneal transplantation studies (CCTS). Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(10):1392-403.
22. Sit M, Weisbrod DJ, Naor J, Slomovic AR. Corneal graft outcome study. *Cornea*. 2001;20(2):129-33.
23. Völker-Dieben HJ, D'Amato J, Kok-van Alphen CC. Hierarchy of prognostic factors for corneal allograft survival. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1987;15(1):11-8.
24. Tham VM, Abbott RL. Corneal graft rejection: recent updates. *Int Ophthalmol Clin*. 2002;42(1):105-13.

25. Luca S, Cvintal T. Rejeição no transplante - Formas clínicas e fatores agravantes. In: Cvintal T, editor. *Complicações do transplante de córnea*. São Paulo: Santos; 2004. p. 223-39.
26. Treseler PA, Foulks GN, Sanfilippo F. The relative immunogenicity of corneal epithelium, stroma, and endothelium. The role of major histocompatibility complex antigens. *Transplantation*. 1986;41(2):229-34.
27. Stulting RD, Waring GO 3rd, Bridges WZ, Cavanagh HD. Effect of donor epithelium on corneal transplant survival. *Ophthalmology*. 1988;95(6):803-12.
28. Ray-Keil L, Chandler JW. Reduction in the incidence of rejection of heterotopic murine corneal transplants by pretreatment with ultraviolet radiation. *Transplantation*. 1986;42(4):403-6.
29. He YG, Niederkorn JY. Depletion of donor-derived Langerhans cells promotes corneal allograft survival. *Cornea*. 1996;15(1):82-9.
30. Niederkorn JY, Callanan D, Ross JR. Prevention of the induction of allospecific cytotoxic T lymphocyte and delayed-type hypersensitivity responses by ultraviolet irradiation of corneal allografts. *Transplantation*. 1990;50(2):281-6.
31. Pels E, van der Gaag R. HLA-A,B,C, and HLA-DR antigens and dendritic cells in fresh and organ culture preserved corneas. *Cornea*. 1984-1985;3(4):231-9.
32. Slegers TP, van der Gaag R, van Rooijen N, van Rij G, Streilein JW. Effect of local macrophage depletion on cellular immunity and tolerance evoked by corneal allografts. *Curr Eye Res*. 2003;26(2):73-9.
33. Jessup CF, Brereton HM, Sykes PJ, Thiel MA, Coster DJ, Williams KA. Local gene transfer to modulate rat corneal allograft rejection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(5):1675-81.
34. Bartels MC, Doxiadis II, Colen TP, Beekhuis WH. Long-term outcome in high-risk corneal transplantation and the influence of HLA-A and HLA-B matching. *Cornea*. 2003;22(6):552-6.
35. Sanfilippo F, MacQueen JM, Vaughn WK, Foulks GN. Reduced graft rejection with good HLA-A and B matching in high-risk corneal transplantation. *N Engl J Med*. 1986;315(1):29-35.
36. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea*. 2008;27(2):142-7.
37. Cursiefen C, Wenkel H, Martus P, Langenbucher A, Nguyen NX, Seitz B, et al. Impact of short-term versus long-term topical steroids on corneal neovascularization after non-high-risk keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(7):514-21.
38. Randleman JB, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns (2004). *Cornea*. 2006;25(3):286-90.
39. Koay PY, Lee WH, Figueiredo FC. Opinions on risk factors and management of corneal graft rejection in the United Kingdom. *Cornea*. 2005;24(3):292-6.
40. Rinne JR, Stulting RD. Current practices in the prevention and treatment of corneal graft rejection. *Cornea*. 1992;11(4):326-8.
41. Thiel MA, Ross CA, Coster DJ. Corneal allograft rejection: has the time come for intravenous pulsed methylprednisolone? A debate. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2000;28(6):398-404.
42. Hudde T, Minassian DC, Larkin DF. Randomised controlled trial of corticosteroid regimens in endothelial corneal allograft rejection. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(12):1348-52.
43. Teichmann KD. Randomised controlled trial of corticosteroid regimens in endothelial corneal allograft rejection. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):1083.
44. Costa DC, Castro RS, Camargo MS, Kara-Jose N. Rejeição de transplantes de córnea: tratamento tópico vs. pulsoterapia - resultados de 10 anos. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(1):57-61.
45. Moro F, Cvintal T. Tratamento padrão da rejeição. In: Cvintal T, editor. *Complicações do transplante de córnea*. São Paulo: Santos; 2004. p. 241-5.
46. Kunimoto DY, Kanitkar KD, Makar MS. *The Wills eye manual: office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
47. Young AL, Rao SK, Cheng LL, Wong AK, Leung AT, Lam DS. Combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporine A in the treatment of corneal graft rejection: 5-year experience. *Eye*. 2002;16(3):304-8.
48. Inoue K, Amano S, Kimura C, Sato T, Fujita N, Kagaya F, et al. Long-term effects of topical cyclosporine A treatment after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44(3):302-5.
49. Lam DS, Wong AK, Tham CC, Leung AT. The use of combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporine A in the treatment of corneal graft rejection: a preliminary study. *Eye*. 1998;12 (Pt 4):615-8.
50. Zhao JC, Jin XY. Local therapy of corneal allograft rejection with cyclosporine. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(2):189-94.
51. Inoue K, Kimura C, Amano S, Sato T, Fujita N, Kagaya F, et al. Long-term outcome of systemic cyclosporine treatment following penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;45(4):378-82.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dácio Carvalho Costa
 Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia
 Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
 Estadual de Campinas – FCM - UNICAMP
 Caixa Postal 6111
 CEP 13083-970 - Campinas - SP - Brasil
 Tel/Fax: (19) 3521-7110
 E-mail: daciocosta@hotmail.com

APÊNDICE 3- ARTIGO DA LINHA DE PESQUISA SOBRE TRATAMENTO TÓPICO VS. PULSO INTRAVENOSO DE METILPREDNISOLONA NA REJEIÇÃO DO TRANSPLANTE DE CÓRNEA

Rejeição de transplantes de córnea: tratamento tópico vs. pulsoterapia - resultados de 10 anos

Corneal allograft rejection: topical treatment vs. pulsed intravenous methylprednisolone - ten years' result

Dácio Carvalho Costa¹
Rosane Silvestre de Castro²
Mariela Soares Ferraz de Camargo³
Newton Kara-José⁴

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas HC-UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil.

¹ Pós-graduando do curso de Ciências Médicas, área de concentração em Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil.

² Doutora em Oftalmologia pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil. Chefe do setor de Córnea e Doenças Externas do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

³ Estagiária do Setor de Córnea e Doenças Externas do Hospital das Clínicas da UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil.

⁴ Professor Titular de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil.

Endereço para correspondência: Dácio Carvalho Costa. Rua Napoleão de Barros, 874 - Apto. 64 - São Paulo (SP) CEP 04024-002
E-mail: daciocosta@hotmail.com

Recebido para publicação em 27.11.2006
Última versão recebida em 19.09.2007
Aprovação em 25.09.2007

Nota Editorial: Depois de concluída a análise do artigo sob sigilo editorial e com a anuência da Dra. Núbia Cristina Freitas Maia sobre a divulgação de seu nome como revisora, agradecemos sua participação neste processo.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a eficácia da associação de pulsoterapia com 500 mg de metilprednisolona intravenosa ao acetato de prednisolona 1% tópico no tratamento do primeiro episódio de rejeição endotelial de transplantes de córnea. **Métodos:** Estudo caso-controle retrospectivo com 81 sujeitos que apresentaram o primeiro episódio de rejeição endotelial e submetidos à terapia nos primeiros quinze dias dos sintomas. **Resultados:** 67 sujeitos foram tratados com acetato de prednisolona 1% tópico de 1 em 1 hora e pulsoterapia com 500 mg de metilprednisolona intravenosa no dia do diagnóstico e 14 sujeitos foram submetidos apenas ao tratamento com acetato de prednisolona 1% tópico formando o grupo controle. Dos 67 sujeitos submetidos a corticoterapia venosa e tópica, 41 (61,19%) evoluíram satisfatoriamente e 26 (38,8%) apresentaram falência endotelial. Dos 14 sujeitos submetidos apenas à corticoterapia tópica, 4 (28,57%) evoluíram com enxerto transparente e os 10 restantes (71,43%) com falência endotelial. O teste do qui-quadrado apontou maior taxa de sucesso ($p < 0,05$) na reversão da rejeição endotelial do transplante de córnea no grupo submetido à pulsoterapia. **Conclusões:** O estudo sugere que o tratamento da rejeição endotelial de transplantes de córnea com pulsoterapia e corticóide tópico apresenta maior taxa de sucesso em relação ao uso isolado de corticóide tópico.

Descritores: Transplante de córnea/reabilitação; Rejeição de enxerto/terapia; Metilprednisolona/uso terapêutico; Metilprednisolona/administração & dosagem; Complicações pós-operatórias; Corticosteróides/uso terapêutico

INTRODUÇÃO

A ceratoplastia penetrante é o transplante de tecidos sólidos com a maior taxa de sucesso⁽¹⁾. A rejeição do enxerto doador é a complicação mais comum e freqüentemente leva à falência irreversível do transplante⁽²⁻³⁾. Na maior coorte estudada, a sobrevida do enxerto em 5 anos é de 73%⁽³⁾. Em uma série brasileira, 17,69% dos pacientes transplantados apresentaram rejeição em acompanhamento de cerca de 1 ano⁽⁴⁾.

O uso de corticosteróides é a principal arma no tratamento da rejeição de transplantes de córnea desde os primeiros relatos⁽⁵⁻⁶⁾, porém a terapia com esteróides nem sempre é capaz de reverter os quadros de rejeição. A taxa de reversibilidade é influenciada por inúmeros fatores como o diagnóstico pré-operatório; a intensidade do edema de córnea quando do diagnóstico de rejeição; o tempo entre o início dos sintomas e o tratamento; a presença de fatores de risco no pré-operatório; o número de rejeições prévias; o tipo de tratamento adotado, entre outros^(3-4,7-11). Estima-se que

entre 24-50% dos enxertos apresentem falência endotelial apesar do tratamento para rejeição^(9,12-13).

As vias de administração e os corticóides utilizados para o tratamento das rejeições de transplantes de córnea variam de acordo com a prática individual de cada oftalmologista. Estudos realizados nos Estados Unidos, Inglaterra e Austrália, baseados em questionários aplicados entre oftalmologistas que acompanham pacientes transplantados, mostram ampla variação na conduta diante de uma rejeição. O tratamento com corticóide tópico foi quase unânime e a droga de preferência da maioria dos entrevistados foi o acetato de prednisolona⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Apenas em bases empíricas, alguns autores advogavam o uso de corticóides sistêmicos associados com corticóides tópicos para o tratamento de rejeições endoteliais graves. Dois trabalhos publicados no início da década de 90 influenciaram a conduta diante de rejeições endoteliais de transplante de córnea⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Em um estudo prospectivo⁽¹⁷⁾, alguns autores compararam o uso do pulso intravenoso de 500 mg de metilprednisolona com a prednisona oral na dose 60-80 mg/dia. Os pacientes transplantados que sofreram rejeição e foram tratados com pulsoterapia apresentaram maior sobrevida do enxerto. Por outro lado alguns autores em um estudo mais recente, concluíram não haver diferença estatisticamente significativa entre o uso de pulsoterapia de metilprednisolona intravenosa associado ao tratamento tópico quando comparado ao tratamento tópico isolado⁽¹⁹⁾.

O presente estudo visa avaliar a eficácia da associação do pulso de 500 mg de metilprednisolona intravenosa com acetato de prednisolona 1% tópico quando comparado ao uso único de acetato de prednisolona 1% tópico no tratamento da rejeição endotelial de transplantes de córnea.

MÉTODOS

Trata-se de estudo caso-controle, retrospectivo, realizado através de revisão de prontuários de 1.478 pacientes submetidos a ceratoplastia penetrante no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), durante o período de 1994 a 2004, e que apresentaram rejeição endotelial do transplante de córnea diagnosticada dentro dos seguintes critérios: edema estromal de córnea e presença de células no humor aquoso com (i) linha de rejeição endotelial, e/ou (ii) precipitados ceráticos no botão doador em um tecido previamente transparente.

Os critérios de inclusão foram: primeiro episódio de rejeição endotelial e tratamento até 15 dias do início dos sintomas. Foram excluídos os sujeitos com diagnóstico de herpes simples ocular, os que iniciaram o tratamento após o 16º dia do início dos sintomas e os que já haviam apresentado rejeição endotelial previamente.

O protocolo seguido no Hospital das Clínicas da UNICAMP para o tratamento de rejeição endotelial de transplante de córnea consistia em: 1) uso de acetato de prednisolona 1% tópico de 1 em 1 hora durante uma semana a partir do dia do

diagnóstico e 2) pulsoterapia com 500 mg de metilprednisolona intravenosa no dia do diagnóstico de rejeição. Após 7 dias o paciente era reavaliado e, se houvesse melhora dos sinais e sintomas, procedia-se à redução lenta do corticóide tópico. Caso não houvesse melhora clínica, repetia-se o pulso de metilprednisolona e o paciente era novamente reavaliado em 7 dias, podendo haver ainda, caso fosse necessário, um terceiro pulso de metilprednisolona na terceira semana do diagnóstico de rejeição. Os sujeitos que seguiram este regime de tratamento formaram o grupo experimental.

Pacientes que apresentaram alguma contra-indicação clínica para pulso de corticóide intravenoso como diabetes e hipertensão arterial sistêmica descontrolada foram submetidos apenas a tratamento com corticóide tópico na mesma dose do grupo experimental, constituindo o grupo controle.

A reversão do episódio de rejeição de transplante de córnea foi determinada pelo exame à lâmpada de fenda e definida como retorno da córnea doadora ao estado de transparência e ausência de edema associado, com desaparecimento das células no humor aquoso.

O comitê de ética médica da universidade aprovou o estudo, de acordo com os termos da Declaração de Helsinque.

Os dois grupos foram comparados em relação à reversão do quadro de rejeição. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística através do software Minitab v13.

RESULTADOS

A revisão dos prontuários dos 1.478 pacientes submetidos a transplante de córnea de 1994 a 2004 no Serviço de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP encontrou 81 indivíduos que atendiam os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Deste total, 67 indivíduos foram submetidos a pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa e corticóide tópico e 14 foram submetidos a tratamento tópico simples (grupo controle). Os dados epidemiológicos relativos a idade, gênero e diagnóstico pré-operatório estão apresentados nas tabelas 1 e 2.

A média de pulsos no grupo submetido ao tratamento com 500 mg de metilprednisolona foi de 1,97 pulso, com desvio padrão de 0,83 pulso. A tabela 3 mostra quantos sujeitos foram submetidos a 1, 2 ou 3 pulsos com o respectivo resultado do tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa no resultado do tratamento da rejeição em relação ao número de pulsos realizados. Não foram observados efeitos colaterais sistêmicos do uso de metilprednisolona intravenosa no estudo.

Dos 67 sujeitos submetidos a pulsoterapia, 41 (61,19%) evoluíram satisfatoriamente e 26 (38,8%) apresentaram falência endotelial. Dos 14 sujeitos submetidos apenas a tratamento tópico, 4 (28,57%) evoluíram com enxerto transparente e os 10 restantes (71,43%) com falência endotelial. O teste do qui-quadrado foi aplicado para verificar se a relação entre a taxa de sucesso no tratamento da reversão de rejeição de

transplantes de córnea com o uso do pulso de metilprednisolona intravenosa era superior à taxa de sucesso com o uso de tratamento tópico simples, obtendo-se resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) (Tabela 4). O odds ratio para o uso de pulso de metilprednisolona associado ao tratamento tópico comparado ao tratamento tópico único foi de 3,9423 (IC 95% = 1,1189; 13,8895).

DISCUSSÃO

O tratamento da rejeição endotelial ainda é um dos maiores desafios para o sucesso das ceratoplastias⁽²⁰⁾. Estima-se que, apesar do tratamento da rejeição, 24 a 50% dos enxertos apresentem falência^(9,12-13).

Pulsoterapia com corticosteróides tem sido utilizada em muitas áreas da medicina como reumatologia⁽²¹⁾, neurologia⁽²²⁾ e hematologia⁽²³⁾. Porém, o uso em oftalmologia é restrito apenas a doenças inflamatórias graves não responsivas ao tratamento tópico.

Em 1983, já havia sido preconizado o uso de 125 mg de metilprednisolona para o tratamento de rejeições de transplante de córnea em bases empíricas⁽²⁴⁾. Hill et al.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾, referiram aumento do sucesso na terapia da rejeição dos transplantes de córnea com o uso de metilprednisolona 500 mg em forma de pulso intravenoso em estudos prospectivos, porém o assunto ainda é controverso, principalmente por questões de segurança e mesmo, de eficácia^(19,25-26).

No presente estudo, a taxa geral de sucesso para reversão de transplante de córnea foi de 55%, o que situa a população estudada dentro de valores encontrados na literatura^(9,12-13). Porém, a taxa de sucesso foi de 28,6% para o grupo tratado apenas com corticóide tópico e 61,2% para o grupo tratado com corticóide tópico associado a pulsoterapia (Tabela 4). Este resultado foi estatisticamente superior ($p < 0,05$) e o grupo tratado com a pulsoterapia apresentou cerca de 4 vezes mais chance de recuperação da rejeição (OR=3,9423; IC 95% = 1,1189; 13,8895).

A justificativa para o uso de pulso de metilprednisolona e seu maior sucesso no tratamento das rejeições endoteliais de transplantes de córnea repousa no fato de que a rejeição é uma reação sistêmica imunológica. O processo que desencadeia a rejeição do sistema imunológico ao tecido doador acontece nos linfonodos, fora do alcance dos esteróides tópicos. Corticosteróides sistêmicos acima de um certo limiar são capazes de anular um sistema imunológico ativado para a rejeição. Um pico sérico acima de 2,5 a 10 µg/mL de metilprednisolona, que é atingido pelo pulso de 500 mg da droga, é capaz de induzir a apoptose dos linfócitos T periféricos contribuindo para a inativação do processo de rejeição⁽²⁷⁾. A ação da pulsoterapia com metilprednisolona combina então um grande efeito antiinflamatório com a remoção dos linfócitos T circulantes.

O sucesso da reversão de rejeições do transplante de córnea dos sujeitos tratados apenas com acetato de prednisolona 1% tópico no presente estudo ficou abaixo do que foi encontrado por outros autores, especialmente Hudde et al., que em seu trabalho apresentaram 85% de sucesso com a terapia

Variável	Grupo controle (n=14)	Grupo experimental (n=67)	Significância
Gênero (Masc:Fem)	9:5	36:31	$p=0,522^*$
Idade (anos)	$38,4 \pm 21,9$	$45,2 \pm 20,63$	$p=0,245^{**}$

*= Qui-quadrado, GL=1; **= teste de Mann-Whitney
 masc= masculino; fem= feminino

Causas	Grupo controle (n=14)	Grupo experimental (n=67)
Ceratocone	1 (7,1%)	26 (38,8%)
Distrofia de Fuchs	0	2 (3,0%)
Desc Cx de catarata	1 (7,1%)	5 (7,5%)
Úlcera perfurada	10 (71,4%)	19 (28,4%)
Leucoma pós-trauma	1 (7,1%)	1 (1,5%)
Leucoma pós-úlceras bacteriana	0	3 (4,5%)
Anormal. congênitas	0	2 (3,0%)
Falência de Tx prévio	1 (7,1%)	6 (9,0%)
Tracoma	0	3 (4,5%)
Total	14 (100%)	67 (100%)

Qui-quadrado= 13,1156; $p= 0,1079$; GL= 8; Desc Cx= descompensação de córnea pós-cirurgia; Anormal.= anormalidades; Tx= transplante

Número de pulsos	Fracasso	Sucesso	Total
1	10 41,7%	14 58,3%	24 100%
2	9 42,9%	12 57,1%	21 100%
3	7 31,8%	15 68,2%	22 100%
Total	26	41	67

Qui-quadrado= 0,6802; $p= 0,7117$; GL= 2

Tipo de tratamento	Fracasso	Sucesso	Total
Tratamento tópico simples	10 71,43%	4 28,57%	14 100%
Pulso de 500 mg de metilprednisolona + tratamento tópico	26 38,81%	41 61,19%	67 100%
Total	36 44,44%	45 55,56%	81 100%

Qui-quadrado= 4,991, $p= 0,025$, GL= 1

tópica isolada. Os autores atribuem esse alto índice de sucesso ao fato de que mesmo sendo apenas tópico, o tratamento destes pacientes foi realizado sob regime de internação, garantido que os mesmos recebessem o colírio de 1 em 1 hora até melhora clínica da rejeição⁽¹⁹⁾.

Os pacientes do presente estudo foram tratados ambulatorialmente, e assim não se pôde garantir que todos tivessem aderência ao uso correto da medicação, o que pode ser responsável, em parte, por essa taxa de sucesso mais baixa. No grupo tratado apenas com acetato de prednisolona 1% tópico, uma outra variável talvez possa ter influenciado para que este grupo apresentasse uma menor taxa de sucesso no tratamento da rejeição do transplante de córnea: o percentual de pacientes com úlcera de córnea foi maior no grupo controle, chegando a 71,4% (10/14), do que no grupo tratado com pulso de 500 mg de metilprednisolona, que atingiu apenas 28,4% (19/67) de pacientes com úlceras de córnea. A distribuição global da população estudada, porém, não apresentou uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,1079$). Sabe-se que o aumento da inflamação ocular, característica dos pacientes que sofreram transplante a quente, leva a uma maior chance de rejeição e falência.

O presente estudo tem como limitações àquelas de estudos caso-controle (retrospectivo e não randomizado), possuindo o grupo controle uma amostra pequena ($n=14$).

CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que o tratamento da rejeição endotelial em pacientes submetidos a transplante de córnea com a associação de metilprednisolona 500 mg intravenosa e acetato de prednisolona 1% tópico apresenta maiores taxas de sucesso em relação ao uso isolado de acetato de prednisolona 1% tópico.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of intravenous 500 mg methylprednisolone in addition to topical treatment with 1% prednisolone in the treatment of the first episode of corneal endothelial rejection in patients that were submitted to corneal allograft transplantation. **Methods:** Retrospective case-control study with 81 patients that presented the first episode of corneal endothelial rejection and were treated within the first 15 days of the onset of symptoms. **Results:** 67 patients were treated with 1% topical prednisolone acetate and pulsed intravenous methylprednisolone 500 mg at the diagnosis of corneal allograft rejection. Fourteen patients were submitted to topical treatment only, thus forming the control group. Forty-one of 67 patients (61.2%) that were submitted to pulsed steroid had good outcome and 26 (38.8%) presented corneal graft failure while only 4 of 14 patients (28.57%) that received only topical steroids evolved with clear grafts and the remain-

ing 10 patients (71.43%) with graft failure. Chi-square showed statistically significant association ($p<0.05$) to greater success with pulsed methylprednisolone. **Conclusions:** This study suggests that the use of 500 mg intravenous methylprednisolone in addition to 1% topical prednisolone acetate for the treatment of endothelial corneal allograft rejection presents better outcomes in reverting corneal allograft rejection when compared to isolated use of 1% topical prednisolone acetate.

Keywords: Corneal transplantation/rehabilitation; Graft rejection/therapy; Methylprednisolone/therapeutic use; Methylprednisolone/administration & dosage; Postoperative complications; Adrenal cortex hormones/therapeutic use

REFERÊNCIAS

1. Barron B. Penetrating keratoplasty. In: Kaufman H, Barron B, McDonald M, editors. The cornea. Boston: Butterworth-Heinemann; c1998. p.805-45.
2. Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. Long-term outcome in corneal allotransplantation. The Australian Corneal Graft Registry. Transplant Proc. 1997;29(1-2):983.
3. Williams KA, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis. Transplantation. 2006;81(6):896-901.
4. Chalita MR, Diazgranados EB, Sato EH, Branco BC, Freitas D. Rejeição corneana pós transplante de córnea: análise de dados do Banco de Olhos do Hospital São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Arq Bras Oftalmol. 2000; 63(1):55-8.
5. Feldman JD. Graft rejection. Arch Intern Med. 1969;123(6):713-8. Review.
6. Coster DJ, Williams KA. Immunosuppression for corneal transplantation and treatment of graft rejection. Transplant Proc. 1989;21(1 Pt 3):3125-6. Review.
7. Bertelmann E, Jaroszewski J, Pleyer U. Corneal allograft rejection: current understanding. 2. Clinical implications. Ophthalmologica. 2002;216(1):2-12.
8. Charlín ER, López MM. Transplante corneal: análisis retrospectivo de una serie nacional. Arch Chil Oftalmol. 2004;61(2):13-20.
9. Naacke HG, Borderie VM, Bourcier T, Touzeau O, Moldovan M, Laroche L. Outcome of Corneal transplantation rejection. Cornea. 2001;20(4):350-3.
10. Dua HS, Azuara-Blanco A. Corneal allograft rejection: risk factors, diagnosis, prevention, and treatment. Indian J Ophthalmol. 1999;47(1):3-9. Review.
11. Tham VM, Abbott RL. Corneal graft rejection: recent updates. Int Ophthalmol Clin. 2002;42(1):105-13.
12. Alldredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. Arch Ophthalmol. 1981;99(4):599-604.
13. Gibbs D, Batchelor JR, Werb A, Schlesinger W, Casey TA. The influence of tissue-type compatibility on the fate of full-thickness corneal grafts. Trans Ophthalmol Soc UK. 1974;94(1):101-26.
14. Barker NH, Henderson TR, Ross CA, Coster DJ, Williams KA. Current Australian practice in the prevention and management of corneal allograft rejection. Clin Experiment Ophthalmol. 2000;28(5):357-60.
15. Koay PY, Lee WH, Figueiredo FC. Opinions on risk factors and management of corneal graft rejection in the United Kingdom. Cornea. 2005;24(3):292-6.
16. Rinne JR, Stulting RD. Current practices in the prevention and treatment of corneal graft rejection. Cornea. 1992;11(4):326-8.
17. Hill JC, Maske R, Watson P. Corticosteroids in corneal graft rejection. Oral versus single pulse therapy. Ophthalmology. 1991;98(3):329-33.
18. Hill JC, Ivey A. Corticosteroids in corneal graft rejection: double versus single pulse therapy. Cornea. 1994;13(5):383-8.
19. Hudde T, Minassian DC, Larkin DF. Randomised controlled trial of corticosteroid regimens in endothelial corneal allograft rejection. Br J Ophthalmol. 1999;83(12):1348-52. Comment in: Br J Ophthalmol. 2000;84(9):1083.
20. Polack FM. Rejeição no transplante de córnea. In: Cvintal T, editor. Complicações do transplante de córnea. São Paulo: Santos; c2004. p.203-8.
21. Lieblich MR, Leib E, McLaughlin K, Blocka K, Furst DE, Nyman K, et al. Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis: a double-blind cross-over trial. Ann Intern Med. 1981;94(1):21-6.

22. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. JAMA. 1997;277(20):1597-604.
23. Menichelli A, Del Principe D, Rezza E. Intravenous pulse methylprednisolone in chronic idiopathic thrombocytopenia. Arch Dis Child. 1984;59(8):777-9.
24. Braude I.S, Chandler JW. Corneal allograft rejection. The role of the major histocompatibility complex. Surv Ophthalmol. 1983;27(5):290-305.
25. Thiel MA, Ross CA, Coster DJ. Corneal allograft rejection: has the time come for intravenous pulsed methylprednisolone? A debate. Clin Experiment Ophthalmol. 2000;28(6):398-404.
26. Teichmann KD. Randomised controlled trial of corticosteroid regimens in endothelial corneal allograft rejection. Br J Ophthalmol. 2000; 84(9): 1083.
27. Migita K, Eguchi K, Kawabe Y, Nakamura T, Shirabe S, Tsukada T, et al. Apoptosis induction in human peripheral blood T lymphocytes by high-dose steroid therapy. Transplantation. 1997;63(4):583-7.

VENHA CONHECER AS BELEZAS DE FLORIPA



**XVIII CONGRESSO
BRASILEIRO
DE PREVENÇÃO
DA CEGUEIRA E
REABILITAÇÃO VISUAL**

FLORIANÓPOLIS

03 A 06 DE SETEMBRO DE 2008 - CENTROSUL







UMA EXCELENTE VITRINE PARA OS SEUS CONHECIMENTOS

Pela primeira vez a Comissão Científica está abrindo a oportunidade para que todos os médicos oftalmologistas possam inscrever-se a ministrar cursos no XVIII Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e Reabilitação Visual. Os temas, por sua relevância e interesse serão classificados pela Comissão Científica e farão parte da grade oficial de cursos do CBO 2008. Inscreva seu curso e propague seus conhecimentos.



lembrar
17/03/2008
último dia para
inscrição de cursos

atenção

Não digitar nomes dos instrutores ou o título do curso na sinopse e objetivos.

lembrar
17/03/2008
último dia para
inscrição de cursos

Regras para Inscrição de Cursos de Instrução

As inscrições para Cursos de Instrução serão revistas e selecionadas pela Comissão Científica do Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e Reabilitação Visual, podendo ou não serem aceitos.

Resumo do Conteúdo

Resumos do conteúdo são requeridos pela comissão científica para todos os cursos submetidos e devem apresentar uma quantidade moderada de detalhes sobre o conteúdo do curso. Inclua uma página

Informações e inscrições: www.cbo2008.com.br

REALIZAÇÃO



APOIO



APÊNDICE 4- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de consentimento

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Prezado(a) Senhor(a):

Favor ler este tópico cuidadosamente. Ele explicará a você o presente estudo e o ajudará a decidir se quer tomar parte dele. Se precisar de qualquer informação adicional, estaremos à sua disposição para responder a quaisquer perguntas que você possa ter.

O que é rejeição ao transplante de córnea?

Rejeição ao transplante de córnea é uma reação do organismo contra o tecido de outra pessoa que foi implantado em você. O seu organismo não reconhece a córnea doada como fazendo parte de si e então começa uma reação para tentar eliminar esse tecido estranho. Se não for tratada a rejeição ao transplante de córnea leva a perda de transparência da córnea doada impedindo a sua visão.

Quais são os principais fatores de risco para a rejeição ao transplante de córnea?

- Presença de vasos na córnea
- Aderências da íris na córnea
- Rejeição de transplante anterior
- Cirurgia do olho anterior
- Pessoas jovens
- Inflamação dentro do olho anterior
- Glaucoma
- Herpes
- Queimaduras oculares
- História de rejeição prévia
- Diabetes
- Hipertensão

- Miopia
- Idade avançada

O que é o estudo que estamos realizando?

Estamos estudando o uso de um remédio chamado triancinolona para melhorar o tratamento da rejeição de transplante de córnea.

Qual a finalidade desse estudo?

Avaliar se o uso de triancinolona junto com o tratamento clássico ajuda a aumentar a quantidade de pacientes que não perdem o transplante de córnea por causa de rejeição.

Como será feito esse estudo?

Os pacientes com diagnóstico de rejeição de transplante de córnea serão convidados a participar da pesquisa. Os que desejarem participar poderão receber uma injeção de 1 ml de triancinolona debaixo da conjuntiva junto com o tratamento normal de rejeição de transplante de córnea. Essa injeção não causa grande desconforto e possui muito poucos efeitos colaterais descritos: os mais comuns são aumento transitório da pressão do olho, vermelhidão, coceira e reações alérgicas. O acompanhamento depois da aplicação será o mesmo que ocorre normalmente para os pacientes que sofrem rejeição.

O que acontece agora?

Você está livre para escolher se quer ou não tomar parte deste estudo.

Se não, isso não afetará o modo com que será acompanhado pela equipe do Departamento de Oftalmologia do HC-UNICAMP.

Se você desejar tomar parte desse estudo e assim colaborar com essa pesquisa, diga ao médico e ele fará os arranjos necessários.

Todas as informações que nos forem confiadas serão mantidas em sigilo. Seus dados pessoais nunca serão revelados.

Em caso de qualquer dúvida entre em contato com Dr. Dácio Carvalho Costa

Caixa Postal 6111 Cep:13081-970 Campinas-SP, ou através dos telefones (19) 37887936 e (19) 37887769.

Ou Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UNICAMP pelo telefone (19) 37888936.

Obrigado por ler isto.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Concordo em participar do projeto de pesquisa **“Uso da triancinolona no tratamento da rejeição endotelial de transplantes de córnea”**.

Compreendo que minha participação no estudo é totalmente voluntária. Li as informações sobre o estudo no texto “Informação ao Paciente” que me foi fornecido e seus objetivos foram completamente elucidados e entendidos. Em qualquer etapa da pesquisa, posso recusar-me a participar sem qualquer prejuízo do atendimento. Sei que este consentimento é revogável, ou seja, que pode ser anulado, e que o estudo não afetará de nenhuma forma a minha integridade. Concordo que os dados deste estudo, sem mencionarem meu nome, poderão ser acessados para avaliação, arquivamento e processamento eletrônico.

Nome: _____ Data: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE 5- APRESENTAÇÕES EM CONGRESSOS

5.1- Congresso da Association for Research in Vision and Ophthalmology 2008

Oasis, Online Abstract Submission and Invitation System - Program Planner

Página 1 de 1

 [Print this Page for Your Records](#)

[Close Window](#)

Program#/Poster#: 1147

Abstract Title: Subconjunctival Injection of Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Endothelial Corneal Allograft Rejection

Presentation Start/End Time: Monday, Apr 28, 2008, 8:45 AM - 9:00 AM

Location: Floridian Ballroom BCD

Reviewing Code: 169 corneal transplantation: penetrating and lamellar keratoplasty - CO

Author Block: D.C. Costa, R.S. Castro, N. Kara-Jose. Ophthalmology, UNICAMP, Sao Paulo, Brazil.

Keywords: 737 transplantation, 487 corticosteroids,

Purpose: To assess the safety and effectiveness of the treatment of corneal endothelial allograft rejection with subconjunctival injection of 20 mg triamcinolone acetonide and topical 1% prednisolone acetate when compared to a single intravenous pulse of 500 mg methylprednisolone and topical 1% prednisolone acetate.

Methods: All keratoplasty patients with the first acute episode of corneal endothelial rejection seen at the Ophthalmology Department of the State University of Campinas (UNICAMP), Brazil, from November 2005 until February 2006, were treated with subconjunctival injection of 20 mg triamcinolone acetonide and topical 1% prednisolone acetate. Patients were matched by age and diagnosis of corneal transplantation with patients previously treated in a standard protocol of a single intravenous pulse of 500 mg of methylprednisolone and topical 1% prednisolone acetate. Outcomes analyzed were success at the end of one year of follow-up, visual acuity (VA) at one year of follow-up and intra-ocular pressure (IOP) at one month of treatment.

Results: Sixteen patients presented first acute episode of corneal endothelial allograft rejection during the recruitment time and received subconjunctival injection of 20 mg triamcinolone acetonide in addition to topical prednisolone acetate 1% and were matched by age and diagnosis of corneal transplantation with 16 patients treated with a single intravenous pulse of 500 mg of methylprednisolone and topical 1% prednisolone acetate. Intra-ocular pressure risen in both groups but was statistically significant ($p < 0.05$) only in the group treated with triamcinolone (baseline = 13.38 ± 3.24 mmHg; one month IOP = 18.31 ± 6.53 mmHg). Visual acuity had a statistically significant improvement only in the group treated with triamcinolone (baseline VA = 1.27 ± 0.54 logMAR; one year VA = 0.74 ± 0.67 logMAR) but it could not be proven that triamcinolone led to higher rates of reversion of the acute episode of endothelial corneal rejection ($p = .063$).

Conclusions: Subconjunctival injection of 20 mg triamcinolone acetonide combined with topical 1% prednisolone acetate was shown to be as effective as a single intravenous pulse of 500 mg of methylprednisolone combined with topical 1% prednisolone acetate in the treatment of the first acute episode of corneal endothelial allograft rejection in this case-control study, leading to better visual acuity levels after one year of corneal rejection, but also to higher levels of intra-ocular pressure. Further studies need to be conducted to verify its safety and effectiveness in larger populations.

Commercial Relationship: D.C. Costa, None; R.S. Castro, None; N. Kara-Jose, None.

Support: None

©2008, Copyright by the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Inc., all rights reserved. Go to www.iovs.org to access the version of record. For permission to reproduce any abstract, contact the ARVO Office at arvo@arvo.org.

OASIS - Online Abstract Submission and Invitation System™ ©1996-2009, Coe-Truman Technologies, Inc.

5.2- XVIII Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e Reabilitação Visual

Acetonido de triancinolona subconjuntival versus pulsoterapia com metilprednisolona no tratamento das rejeições endoteliais de transplante de córnea

Subconjunctival triamcinolone acetonide versus intravenous methylprednisolone in the treatment of endothelial corneal rejection

Dácio Carvalho Costa⁽¹⁾
Rosane Silvestre de Castro⁽²⁾
Newton Kara José⁽³⁾

(1) Pós-graduando em Ciências Médicas: área de concentração Oftalmologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM – UNICAMP) – Campinas (SP) – Brasil.

(2) Doutora em Ciências Médicas: área de concentração Oftalmologia pela FCM – UNICAMP. Chefe do Setor de Córnea e Doenças Externas Oculares do Hospital das Clínicas – UNICAMP – Campinas (SP) – Brasil.

(3) Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia da FCM – UNICAMP – Campinas (SP) – Brasil.

Endereço para correspondência:

Dácio Carvalho Costa.
Rua Napoleão de Barros, 874 apto. 64 – São Paulo – SP
CEP 04024-002
E-mail: daciocosta@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia do uso de 20 mg de acetato de triancinolona associado a corticoterapia tópica no tratamento da rejeição aguda de transplante de córnea.

Métodos: Estudo caso-controle realizado no Hospital das Clínicas - UNICAMP com revisão da literatura. Pacientes previamente submetidos a transplante penetrante de córnea que apresentaram rejeição de transplante de córnea endotelial aguda com início até 15 dias foram tratados com injeção subconjuntival de 20mg de acetato de triancinolona e comparados com controles que receberam 500mg de succinato sódico de metilprednisolona intravenosa em forma de pulso associado a corticoterapia tópica.

Resultados: Trinta e dois pacientes, que se apresentaram com até 15 dias do início dos sintomas de rejeição endotelial de transplante de córnea foram tratados com injeção de 20mg de acetato de triancinolona subconjuntival (16 sujeitos) ou 500mg de succinato sódico de metilprednisolona intravenosa (16 sujeitos) em associação ao acetato de prednisolona 1% tópico e tiveram seguimento mínimo de 6 meses. Três sujeitos do grupo tratado com triancinolona apresentaram novo episódio de rejeição e precisaram de nova intervenção e um sujeito evoluiu com falência do transplante. No grupo tratado com metilprednisolona, 2 sujeitos apresentaram nova rejeição e seis pacientes evoluíram com falência do botão doador. O grupo tratado com triancinolona apresentou melhores resultados ($p=0,025$) na capacidade de reverter episódios de rejeição de transplante de córnea quando comparado ao grupo tratado com pulso intravenoso de 500mg de metilprednisolona.

Conclusão: A injeção subconjuntival de acetato de triancinolona combinado com acetato de prednisolona 1% tópico mostrou-se efetiva em reverter episódios de rejeição de transplante de córnea neste estudo caso-controle. Estudos adicionais necessitam ser realizados para verificar sua segurança e eficácia em grandes populações.

Abstract

Purpose: To evaluate the safety and effectiveness of triamcinolone acetonide 20mg subconjunctival injection in the treatment of acute corneal allograft rejection.

Methods: Single-center case-control study with review of literature. Patients previously submitted to penetrating keratoplasty that presented endothelial allograft corneal rejection were treated with subconjunctival injection of triamcinolone acetonide 20mg combined with topical prednisolone acetate 1% and compared to treatment with pulsed intravenous methylprednisolone with topical steroids.

Results: Thirty two patients, that presented within 15 days of onset of an endothelial allograft corneal rejection episode symptoms, received either subconjunctival injection of triamcinolone acetonide (16 patients) or pulsed intravenous methylprednisolone 500mg (16 patients) in addition to topical prednisolone acetate 1% and were followed for at least six months. Three patients of the triamcinolone group needed to have the treatment repeated and one showed failure in reverting the rejection. On the methylprednisolone group, 2 patients needed repeated treatment and 6 patients present failure in reverting the rejection episode. The triamcinolone group showed statistically better results ($p<0,05$) when compared to pulsed intravenous methylprednisolone 500mg for the reversion of corneal allograft rejection.

Conclusion: Subconjunctival injection of triamcinolone acetonide combined with topical prednisolone acetate 1% showed to be effective in this case-control study. Further studies need to be accomplished to verify its safety and effectiveness in larger populations.

APÊNDICE 6- PRÊMIO ARVO TRAVEL SCHOLARSHIP

