

ANELISE DUTRA WALLAU

**ANÁLISE DOS RESULTADOS DE CERATECTOMIA FOTORREFRATIVA COM
MITOMICINA C E LASIK PARA CORREÇÃO MIÓPICA**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.

SÃO PAULO

2010

ANELISE DUTRA WALLAU

**ANÁLISE DOS RESULTADOS DE CERATECTOMIA FOTORREFRATIVA COM
MITOMICINA C E LASIK PARA CORREÇÃO MIÓPICA**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.

Orientador:

Prof. Dr. Mauro Silveira de Queiroz Campos

SÃO PAULO

2010

Wallau, Anelise Dutra

Análise dos resultados de ceratectomia fotorrefrativa com mitomicina C e LASIK para correção miópica. / Anelise Dutra Wallau. -- São Paulo, 2010.

IX, 51f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Oftalmologia.

Título em Inglês: Analysis of photorefractive keratectomy with mitomycin C and LASIK results for myopic correction.

1. Ceratectomia fotorrefrativa. 2. LASIK. 3. Mitomicina C. 4. Cirurgia da córnea a laser. 5. Miopia.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA**

Chefe do Departamento:

Profa. Dra. Denise de Freitas

Coordenador do Curso de Pós-graduação:

Prof. Dr. Mauro Silveira de Queiroz Campos

ANELISE DUTRA WALLAU

**ANÁLISE DOS RESULTADOS DE CERATECTOMIA FOTORREFRATIVA COM
MITOMICINA C E LASIK PARA CORREÇÃO MIÓPICA**

Presidente da banca: Prof(a). Dr(a). Mauro Silveira de Queiroz Campos

BANCA EXAMINADORA

Prof (a). Dr (a). Marta Felippi Sartori

Prof (a). Dr (a). Sérgio Kwitko

Prof (a). Dr (a). Paulo Schor

Prof (a). Dr (a). Milton Ruiz Alves

Aprovada em 19 de março de 2010

Dedicatória

Aos meus pais, pelo alicerce.

Ao meu amor, pelo apoio e compreensão.

Agradecimentos

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Mauro Silveira de Queiroz Campos, pelos ensinamentos, apoio e incentivo constantes.

Ao Prof. Dr. Paulo Schor, pelas sugestões na banca prévia e aulas enriquecedoras.

Ao Prof. Dr. Wallace Chamon Alves de Siqueira, pelas aulas e discussões inteligentes.

Ao Prof. Dr. Sérgio Kwitko, Prof. Dra. Denise de Freitas e Prof. Dra. Luciene Barbosa de Sousa, pelos valiosos ensinamentos em segmento anterior durante minha residência e especialização.

Ao Dr. Wilson de Freitas e à Dra. Maria Cristina Ventura Leoratti, pelo apoio e incentivo à realização desta tese.

Aos tecnólogos (as) Débora, Sabrina, Lisângela e Ricardo e ao fotógrafo Fábio, pela ajuda na realização de exames e fotodocumentação dos pacientes desta tese.

Aos colegas oftalmologistas do setor de Cirurgia Refrativa do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo, em especial, Dr. Roberto Anbar, Dra. Caroline Amaral Ferraz, Dra. Mariana Pereira de Ávila, Dr. Lauro Augusto de Oliveira, Dra. Iane Gonçalves Stillitano de Lima e Dra. Ester Sakae Yamazaki, pela amizade e apoio à realização deste trabalho.

A todos os demais funcionários do setor de Cirurgia Refrativa, pela ajuda essencial ao desenvolvimento desta tese.

Aos pacientes voluntários que aceitaram participar deste estudo.

À minha família, ao meu amor e aos meus amigos, pelo apoio, compreensão e por todo o amor que me dedicam.

Resumo

Objetivos: Comparar os resultados de acuidade visual, refração estática, aberrometria e sensibilidade ao contraste em olhos com miopia moderada submetidos à ceratectomia fotorrefrativa (PRK) com mitomicina C (MMC) ou à ceratomileuse assistida por *excimer laser in situ* (LASIK) em cirurgias guiadas por frente de onda durante acompanhamento de um ano. Avaliar o aspecto biomicroscópico nos dois grupos durante seguimento. Avaliar subjetivamente percepção de dor, queixas visuais e satisfação com resultado cirúrgico nos dois grupos durante acompanhamento. Analisar índices de microscopia especular nos dois grupos antes e seis meses após cirurgia. Comparar propriedades biomecânicas da córnea nos dois grupos um ano após o procedimento cirúrgico. **Métodos:** Quarenta e quatro pacientes (88 olhos) com miopia moderada e cálculo de consumo corneano maior que 50 μm na plataforma LADARWave 4000 (Alcon) em ambos os olhos foram selecionados para receber aleatoriamente LASIK em um olho e PRK com aplicação de MMC 0,002% durante um minuto no olho contralateral em cirurgias guiadas por frente de onda. Topografia corneana (EyeSys 2000, EyeSys e Orbscan II, Orbtex/Bausch & Lomb), acuidade visual sem correção (AVSC, tabela *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), refração estática, acuidade visual com correção (AVCC), aberrometria (LADARWave 4000), paquimetria ultrassônica corneana central (Sonogage) e exame oftalmológico completo foram realizados no pré-operatório e no seguimento de um, três, seis e doze meses pós-operatório. Sensibilidade ao contraste fotópica e mesópica (Optec 6500, F.A.C.T.; Stereo Optical) com correção foram realizadas nos dois olhos antes da cirurgia e três, seis e doze meses após. Questionário subjetivo de dor foi aplicado no pós-operatório recente, e questionário de sintomas visuais e satisfação com o procedimento em cada olho foi aplicado nas visitas de acompanhamento com um, três, seis e doze meses de pós-operatório. Biomicroscopia de segmento anterior foi realizada no período pós-operatório recente e nas visitas de acompanhamento sempre como último exame do dia (examinador mascarado para procedimento cirúrgico). Microscopia especular (Topcon SP 2000p) foi realizada antes e seis meses após cirurgia. Avaliação biomecânica da córnea (ORA, Reichert) foi realizada um ano após o procedimento cirúrgico. Os testes ANOVA para medidas repetidas e *t* de *student* foram utilizados para análise estatística. **Resultados:** A média de idade dos pacientes do estudo foi de 31,7 anos (variou entre 21 e 54 anos). Não houve diferença significativa

entre os grupos antes da cirurgia quanto a AVSC, AVCC, aberrometria, sensibilidade ao contraste ou microscopia especular. O equivalente esférico (EE) médio programado nos olhos que receberam LASIK foi de $-3,99 \pm 1,20$ dioptrias (D) e de $-3,85 \pm 1,12$ D nos olhos que receberam PRK com MMC ($p > 0,05$). A profundidade de ablação média foi de $73,09 \pm 14,55$ μm e $70,70 \pm 14,07$ μm , no grupo LASIK e no grupo PRK com MMC, respectivamente ($p > 0,05$). Quarenta e dois pacientes (95,5%) completaram um ano de acompanhamento. Os olhos que receberam PRK com MMC apresentaram média de AVSC significativamente superior aos olhos que receberam LASIK com três, seis e doze meses de pós-operatório. A média de AVCC também foi estatisticamente superior no grupo PRK com MMC na visita de um ano de pós-operatório ($p < 0,05$). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao EE ao longo do acompanhamento. Todos os olhos que receberam PRK com MMC completaram a reepitelização corneana em até cinco dias após o procedimento, e nenhum olho apresentou *haze* maior que grau 1 (escala de Fantes). Os olhos que receberam LASIK apresentaram valores de aberrações de baixa e alta ordem estatisticamente superiores aos olhos que receberam PRK com MMC durante todo o acompanhamento ($p < 0,05$). Os olhos que receberam PRK com MMC obtiveram desempenho superior no teste de sensibilidade ao contraste em condições fotópicas e mesópicas quando comparados ao grupo LASIK durante seguimento ($p < 0,05$). Até o quinto dia de pós-operatório, o grupo PRK com MMC apresentou índices de dor superiores ao grupo LASIK. O grupo PRK com MMC foi melhor avaliado no questionário subjetivo de queixas visuais e satisfação cirúrgica. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à microscopia especular ($p > 0,05$). Na avaliação biomecânica da córnea, o grupo LASIK apresentou valores de fator de resistência corneana (CRF) e histerese (CH) significativamente superiores ao grupo PRK com MMC ($p < 0,05$). **Conclusões:** Os olhos que receberam PRK com MMC apresentaram melhores valores de AVSC e AVCC, melhor correção de aberrações de baixa ordem e menores valores de aberrações de alta ordem em relação aos olhos que receberam LASIK. O grupo PRK com MMC também apresentou valores superiores de sensibilidade ao contraste e foi melhor avaliado em questionário subjetivo de satisfação cirúrgica. Não houve presença de *haze* clinicamente significativo no grupo PRK com MMC. O grupo PRK com MMC apresentou maiores índices de dor no período pós-operatório recente. Não houve diferença entre os índices de microscopia especular nos dois grupos. O grupo LASIK apresentou índices superiores de CRF e CH.

SUMÁRIO

Dedicatória	V
Agradecimentos.....	VI
Resumo	VII
1. INTRODUÇÃO	1
2. ARTIGOS	4
1. Mitomicina C e <i>excimer laser</i>	6
2. <i>Photorefractive keratectomy with mitomycin C versus LASIK in custom surgeries for myopia: A bilateral prospective randomized clinical trial</i>	12
3. <i>One year outcomes of a bilateral randomised prospective clinical trial comparing PRK with mitomycin C and LASIK</i>	23
3. ANEXOS.....	30
<i>Abstract</i>	

A ceratectomia fotorrefrativa (PRK) é utilizada para esculpir e alterar a curvatura anterior da córnea com o objetivo de corrigir ametropias desde 1988 (McDonald *et al.*, 1989). Quando a extensa desepitelização corneana realizada nessa técnica se associa a fotoablações profundas e/ou à irregularidade de leito estromal residual, cicatrização corneana exacerbada e menor previsibilidade de correção podem ocorrer (Wilson *et al.*, 1999; Zieske *et al.*, 2001; Netto *et al.*, 2006b; Shojaei *et al.*, 2009). Por vincular-se a desconforto no período pós-operatório recente, demora na recuperação da melhor acuidade visual e formação de opacidade corneana (*haze*), o PRK começou a perder espaço para a ceratomileuse assistida por *excimer laser in situ* (LASIK) no final dos anos 90 (Leaming 1999; Leaming 2000).

Nos últimos 20 anos, os resultados cirúrgicos do PRK melhoraram progressivamente com o aperfeiçoamento da tecnologia dos *excimer lasers*, com perfis de ablação mais homogêneos (*lasers flying spot* e *scanning slit*), melhora nos sistemas de rastreamento ocular (*eye trackers*), além dos tratamentos guiados por frente de onda ou otimizados por frente de onda (Mastropasqua *et al.*, 2006; Mrochen *et al.*, 2001). O aumento das zonas ópticas de tratamento e das zonas de transição, assim como a redução dos limites de altas ametropias tratadas também colaboraram para a melhora dos resultados obtidos (Rajan *et al.*, 2006a). Novos antiinflamatórios não esteróides foram importantes para melhor controle da dor no período pós-operatório inicial (Donnenfeld *et al.*, 2007). E, recentemente, o uso de mitomicina C para modulação da resposta cicatricial corneana também contribuiu para a retomada do interesse no PRK (Netto, Wilson 2005; Wallau, Campos 2008; Wallau, Campos 2009; Anbar *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2004a; Alió *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2005; Muller *et al.*, 2005).

A mitomicina C associada ao PRK bloqueia a replicação de ceratócitos e de outras células progenitoras de miofibroblastos, além de induzir apoptose de ceratócitos e de miofibroblastos no estroma anterior (Netto *et al.*, 2006c, Kim *et al.*, 2004a; Xu *et al.*, 2001; Rajan *et al.*, 2006b; Kim *et al.*, 2003). A geração de miofibroblastos corneanos é identificada como o evento biológico inicial para a formação de opacidade na córnea (*haze*) (Netto *et al.*, 2006c; Netto *et al.*, 2005). Quando ocorre, a opacidade corneana geralmente aparece entre um e três meses após o procedimento cirúrgico, podendo levar à piora da acuidade visual, perda de linhas de

visão, regressão parcial da ametropia corrigida, entre outros prejuízos visuais (Carones *et al.*, 2002; Shojaei *et al.*, 2009; Kymionis *et al.*, 2008).

As cirurgias de superfície vêm recebendo maior atenção atualmente pela melhora de seus resultados e por evitarem as complicações relacionadas à criação de lamela e à presença de interface corneana, como ocorre no LASIK (Gimbel *et al.*, 1998; Kamiya *et al.*, 2009; Randleman *at al.*, 2008a; Randleman *et al.*, 2008b; Dupps, Wilson 2006; Dawson *et al.*, 2008; Pallikaris *et al.*, 2002) .

Estudos mostrando melhor modulação da resposta cicatricial corneana com o uso de mitomicina C em cirurgias fotoablativas de superfície nos levaram a revisar os trabalhos já publicados sobre o assunto e a desenvolver este protocolo de pesquisa comparando os resultados de PRK com mitomicina e LASIK para correção miópica.

1 - Mitomicina C e excimer laser.

Anelise Dutra Wallau, MD; Maria Cristina Ventura Leoratti, MD; Mauro Campos, MD.

Arquivos Brasileiros de Oftalmologia 2005;68(6):867-72.

Errata no Anexo 1.

2 - Photorefractive keratectomy with mitomycin C versus LASIK in custom surgeries for myopia: A bilateral prospective randomized clinical trial.

Anelise Dutra Wallau, MD and Mauro Campos, MD.

Journal Refractive Surgery 2008;24(4):326-36.

Trabalho apresentado como tema livre no Congresso Mundial de Oftalmologia, São Paulo, Brasil, fevereiro de 2006; apresentado como tema livre no *Subspecialty Day – Refractive Surgery - American Academy of Ophthalmology Annual Meeting*, Las Vegas, EUA, novembro de 2006; apresentado como tema livre na *American Society of Cataract & Refractive Surgery (ASCRS)*, San Diego, EUA, abril de 2007; apresentado como pôster na *Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)*, Fort Lauderdale, EUA, maio de 2007.

Contemplado com o prêmio melhor trabalho de pós-graduação no *Annual Research Days Meeting UNIFESP/EPM*, São Paulo, Brasil, dezembro de 2006; contemplado com o prêmio Tyson ARVO *Travel Award* pela *Pan-American Association of Ophthalmology*, Fort Lauderdale, EUA, maio de 2007.

3 - One year outcomes of a bilateral randomised prospective clinical trial comparing PRK with mitomycin C and LASIK.

Anelise Dutra Wallau, MD and Mauro Campos, MD.

British Journal Ophthalmology 2009;93(12):1634-8.

Trabalho apresentado como tema livre na *European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS)*, Estocolmo, Suécia, setembro de 2007; apresentado como tema livre no Congresso Brasileiro de Oftalmologia, Belo Horizonte, Brasil, agosto de 2009.
