

TRATAMENTO DAS VIROSES OCULARES *

Prof. Clóvis Paiva **

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os vírus são seres extremamente rudimentares, incapazes da realização por eles mesmos, de todas as funções vitais. Uma delas, por exemplo, é a duplicação do seu próprio ácido nucleico. Para sobreviverem eles se utilizam dos precursores moleculares, das enzimas e dos mecanismos energéticos de uma célula numa dependência total e completa. São, portanto, parasitas obrigatórios.

Com a finalidade de se multiplicarem eles aderem ao corpo de uma célula e injetam o seu ADN no núcleo desse hospedeiro. O ADN injetado vai servir de matriz para a elaboração de um ARN mensageiro específico do vírus.

Os vírus são constituidos de duas partes: uma infecciosa, composta de ácido nucleico (nucleóide) e outra protetora (cápsula) que envolve o nucleóide. De acordo com o ácido nucleico que eles possuem os vírus são divididos em dois grupos: desoxirribonucléicos (ADN) e ribonucléicos (ARN).

TRATAMENTO DAS VIROSES OCULARES: PARTE GERAL

O tratamento das viroses em geral e das viroses oculares, em particular, permanece, ainda hoje, num estágio meramente especulativo, quase empírico.

Enquanto as doenças bacterianas declinaram consideravelmente com o advento das sulfas e dos antibióticos, as viroses passaram a ocupar o primeiro plano entre as doenças infecciosas que afligem os seres vivos.

Os antibióticos e quimioterápicos — naturais ou de síntese — são inoperantes na maioria das viroses. Só os chamados grandes vírus ou vírus atípicos (PLT — psitacose, linfogranuloma e tracoma), que têm uma existência parcialmente extracelular são suscetíveis aos antibióticos e às sulfas que atuariam sobre eles interferindo no seu metabolismo durante a fase extracelular. Os vírus estritamente intracelulares são imunes à estes poderosos agentes terapêuticos.

Por serem os vírus parasitas intracelulares, torna-se impossível destruí-los sem destruir, no mesmo passo, a célula por eles parasitada.

* Apresentado no Simpósio sobre «Atualização Terapêutica em Oftalmologia». XVIII Congresso Brasileiro de Oftalmologia. Outubro de 1975. Fortaleza, Ceará.

** Titular de Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco.

A descoberta de agentes virulicidas ou virostáticos que não comprometam a atividade celular é o desafio que vem empolgando, de há muito, os pesquisadores engajados nesta saga apaixonante.

Entre os compostos químicos usados para o tratamento das viroses, há um deles que interfere no metabolismo dos vírus, inativando-os, sem contudo, alterar o trabalho celular. Esta substância química atuaria, teoricamente: 1. antes da fixação do vírus à membrana celular; 2. no momento da penetração do ADN do vírus no núcleo celular; 3. durante cada um dos estágios da transmissão do código genético, ou, 4. na síntese dos novos constituintes virais. Estes agentes químicos são chamados antimetabolitos e fornecem à célula aminoácidos, glucídios, base purínicas e pirimidínicas e nucleosídeos análogos àqueles necessários ao ciclo vital do vírus, interferindo, entretanto, na sua estrutura. São os chamados agentes competitivos ou fraudulentos. Um deles é o 5-iôdo-2-deoxiuridina (IDU).

Isaacs e Lindenmann estudando o fenômeno da "interferência viral", observaram a existência de uma substância sintetizada pelas células quando infectadas por vírus e que possui a propriedade de precatar as células adjacentes contra o ataque de novos vírus. A esta substância chamaram de **interferon**. O interferon é uma proteína de peso molecular conhecido e não é específico para determinado tipo de vírus podendo agir contra qualquer um deles. Para atuar no homem é necessário, entretanto, que o interferon seja de origem humana ou, pelo menos, de primata. A sua obtenção em quantidades terapêuticas adequadas vem sendo, todavia, um problema em busca de solução. Mesmo com o emprego de fatores estimulantes formados por complexos de poliribonucleotides (Poly-1-C) a quantidade de interferon obtida está aquém das reais necessidades exigidas para a defesa celular contra a infecção virotica, em muitos casos.

Dentro do contexto sempre atual da imunologia cabe um lugar de destaque no combate a um grande número de doenças, entre elas as viroses, aos linfócitos. Como sabemos, há no organismo, duas espécies de linfócitos perfeitamente distintos. São chamados LT e LB segundo derivem do timo "thymus-derived" ou da medula óssea "bonemarrow-derived". Os linfócitos T são os mediadores de respostas imunológicas celulares enquanto que os linfócitos B estão implicados na imunidade humorai, isto é, na formação dos anticorpos circulantes. O equilíbrio imunológico (homeostase imunológica) é admitido como tal quando o número dos LT é de cerca de 60% e o de LB é de aproximadamente 30%. Esse equilíbrio é considerado rôto quando aquela proporção se altera. E isto acontece, quase sempre, às expensas da queda dos LT e da ascenção dos LB. A deficiência imunológica, deste fato decorrente, poderá ser controlada através de estimulantes da imunidade celular, isto é, estimulantes dos LT com injeções de extratos de leucócitos, por exemplo. Hilton Rocha em recente trabalho sobre "Crio-imunologia dentro da auto-imunidade" diz textualmente: "Em certas circunstâncias o LB agride porque o LT fraqueja. O estímulo deste seria então benéfico e não mórbido". E na sua louvação aos linfócitos timo-dependentes diz, mais adiante: "O LT de outrora, tão temido, responsável clás-

sico pela rejeição dos enxertos merece hoje outro "approach" e talvez em futuro um novo pedestal".

Entretanto, apesar dos constantes progressos no campo da quimioterapia, da antibioticoterapia, da corticoterapia e da imunoterapia, as viroses ainda não foram controladas no sentido pleno da expressão epidemiológica.

Na intimidade dos laboratórios, entretanto, as pesquisas se acumulam enquanto o mundo médico confia e espera que da imunoquímica venha a surgir a solução do problema. E assim — num futuro que esperamos esteja próximo — por seu intermédio a medicina haverá de contar, finalmente, com o modelo ideal de tratamento das doenças á vírus.

TRATAMENTO DAS VIROSES OCULARES: PARTE ESPECIAL

Neste capítulo não temos a pretensão de tentar cobrir toda a patologia ocular de causa virótica no que se refere ao seu tratamento. É nosso intuito trazer ao conhecimento dos colegas, tanto quanto possível, o novo e o velho — talvez mais o velho — no que tange ao tratamento de determinadas viroses oculares. Justamente aquelas de maior prevalência nos nossos consultórios e serviços hospitalares abordando "en passant" apenas 3 menos contradições. São elas:

- I — Herpes zoster oftálmico.
- II — Tracoma.
- III — Cérato-conjuntivite epidêmica.
- IV — Ceratite herpética.
- V — Molusco contagioso e verruga.
- VI — Conjuntivite de inclusão
- VII — Sarampo e rubéola.

I — HERPES ZOSTER OFTÁLMICO

QUADRO CLÍNICO: Lesões vesiculares localizadas na pele, ao longo dos ramos superficiais do Oftálmico de Willis. As complicações da córnea e da úvea ocorrem em 40% dos casos em que o ramo naso-ciliar do Oftálmico é envolvido no processo. Na córnea podem ser vistas desde a ceratite punctata superficial até lesões dendritiformes e parenquimatosas. A tynnalização do humor aquoso e a presença de precipitados ceráticos denunciam o comprometimento da úvea anterior.

TRATAMENTO:

1 — Antibióticos de largo espectro por via sistêmica e em forma de colírio. A antibioticoterapia tem por finalidade evitar a contaminação microbiana das lesões viróticas;

2 — Sulfas. — Mesmas indicações dos antibióticos;

3 — Corticoesteroides. — Há pontos de vista antagônicos quanto ao emprego dos corticoesteroides no tratamento desta virose. Na nossa ex-

periência são positivos os resultados. A morbilidade é reduzida e a dor trigeminal aguda é aliviada. Eles devem ser usados em associação com os antibióticos;

4 — Urotropina. — A hexametilenotetramina na dose de 1 grama por dia, por via venosa, foi usada por nós, em vários pacientes, com uma boa resposta terapêutica. Adrogué e Sená, Cavara e Busacca usaram a urotropina no herpes simplex da córnea. Por analogia semântica passamos a experimentá-la no zoster. Naquele tempo, década de 1940, tudo era válido no tratamento de uma doença extremamente dolorosa, como a infecção zosteriana. Emetina, pituitrina, proteinoterapia, autohemoterapia e mais uma longa série de medidas terapêuticas estavam em voga, por aquela época, sem contudo atingirem a sua finalidade, como ocorre ainda hoje;

5 — Vitamina B1 e B12 serão usadas, precocemente, em altas doses;

6 — Soro de convalescente recomendado por Gundersen (1940) e Vall (1949), tem um valor terapêutico questionável além de representar um transmissor em potencial de hepatite;

7 — Gama-Globulina. Presença obrigatória em qualquer tipo de vírose muito embora o seu valor terapêutico seja mais teórico do que prático.

II — TRACOMA:

O tratamento do tracoma é feito basicamente com os compostos sulfamídicos. São prescritas as sulfas de baixa posologia e eliminação lenta. 3 tratamentos seguidos, de 20 dias e intervalo de 10 dias entre cada um deles. Ao mesmo tempo são usados antibióticos do grupo das tetraciclinas, sob a forma de colírio, graxo ou aquoso e/ou colírio de sulfacetamida sódica a 15%. As sequelas serão tratadas cirurgicamente.

III — CÉRATO-CONJUNTIVITE EPIDÉMICA

A cérato-conjuntivite epidêmica é uma afecção benigna causada pelo adeno-vírus tipo 8. Não existindo um tratamento específico para esta vírose o nosso comportamento se limita ao controle dos sintomas, por sinal muito molestos. São aconselhados os seguintes medicamentos:

- 1 — Antibióticos em forma de colírio, aquoso ou graxo;
- 2 — Sulfacetamida sódica a 15%, colírio aquoso;
- 3 — Vitaminas B1, B12 e C;
- 4 — Gama-globulina;
- 5 — Sôro de convalescente;
- 6 — IDU (5-iôdo-2-deoxiuridina);
- 7 — Corticoesteroides em forma de colírio;
- 8 — Midriáticos e ciclopégicos.

Laibson, Ortolan, Dhiri e Oconer referem bons resultados com o uso de um colírio contendo acetato de prednisolona a 1%, fenilefrina, clorobutanol e antipirina (nome comercial: Prednefrim forte).

O emprego local de corticoides determina, para alguns autores, o desaparecimento dos infiltrados subepiteliais da córnea ou previne o seu aparecimento.

Ponto importante no tratamento desta afecção ocular é conquistar a confiança do doente convencendo-o da benignidade do processo e avisando-o de que o período evolutivo da doença é às vezes prolongado. Quando isto não é esclarecido, o doente descrente do tratamento instituído pelo seu oculista, emigra para outros consultórios em busca de um "tratamento" mais rápido...

IV — CERATITE HERPÉTICA

O vírus do herpes foi descoberto em 1911 pelo oftalmologista Grüber. Em 1960, valendo-se de um microscópio eletrônico Wildy Russel e Horne fizeram uma minuciosa descrição de sua morfologia. Ele está classificado, juntamente com o da stomatite e o da encefalite, no grupo chamado "herpes vírus Hominis".

O vírus do herpes simplex é destruído pelo éter e o formol degrada o seu ADN (eles são vírus desoxiribonucléicos).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

- 1 — Úlcera dendrítica simples (forma superficial ou epitelial);
- 2 — Úlcera dendrítica com comprometimento da camada epitélio-parenquimatosa;
- 3 — Úlcera amebóide ou geográfica (úlcera cortisônica);
- 4 — Ceratite parenquimatosa, cujo tipo padrão é a ceratite disciforme profunda;
- 5 — Ceratite metaherpética, que são geralmente formas recidivadas da ceratite herpética, porém sem as características das superficiais (por exemplo: o epitélio não se desloca com facilidade (epiteliólise) como acontece na dendrítica). A evolução é tórpida, muitas vezes grave, com neovascularização da córnea e formação de extensos leucomas.

Tanto na disciforme quanto na metaherpética acredita-se haver um forte componente imunológico.

Uma complicação frequente e que vem agravar o quadro clínico das ceratites herpéticas é a infecção micótica superajuntada.

TRATAMENTO:

(The treatment of herpes has long been a problem. Duke-Elder).

Não há um tratamento específico para a ceratite herpética nas suas várias apresentações clínicas. É do conhecimento geral que as formas superficiais atendem melhor aos tratamentos conhecidos, quaisquer que sejam eles, enquanto que as profundas ou parenquimatosas são de difícil tratamento.

São as seguintes as medidas terapêuticas mais em voga:

- 1 — Remoção do epitélio da córnea;

Partindo do pressuposto de que o vírus do herpes é epiteliotropo e intracelular a raspagem de **toda** a camada epitelial da córnea erradicaria, pelo menos teoricamente, a fonte da doença.

Na prática esta impressão pode ser comprovada. O índice de cura é alto nas formas superficiais.

A remoção mecânica de todo o epitélio — doente e sadio — da córnea é conseguido pela raspagem, curetagem ou desbridamento, seguida ou não da aplicação sobre a Bowmann de tintura de iôdo, sulfato de zinco a 20%, álcool a 90° ou éter.

2 — Crioterapia

Krwawicz, em 1964, publicou os primeiros trabalhos sobre o uso do congelamento na ceratite herpética. Desde então uma enorme massa de publicações sobre o assunto inundou o mundo oftalmológico.

De acordo com Moreau a temperatura ideal está situada na faixa dos 40°C negativos. Isto ao nível da lesão corneana, o que equivale, aproximadamente, a uma temperatura registrada no aparelho de — 60 a 70°C. Exemplificando, uma temperatura, no registro do aparelho de — 20°C, corresponde na córnea a uma temperatura real de apenas, — 5°C, que é terapeuticamente inadequada.

Para explicar o mecanismo de ação admite-se, entre outras hipóteses, que o valor curativo da crioterapia está relacionado com o fato de que ela reduz a concentração de vírus na lesão e bloqueia, temporariamente, a duplicação do ADN viral e das células epiteliais. Uma outra explicação, mais simplista, diz que a crioterapia atua provocando um desbridamento do epitélio da córnea, exatamente como ocorre com os métodos antigos de raspagem ou curetagem.

De qualquer forma os êxitos da crioterapia são evidentes nas formas epiteliais ou superficiais, malogrando nas outras apresentações clínicas da doença.

3 — Agentes químicos

Kaufman, Martola e Dohlman apresentaram, em 1962, os primeiros trabalhos sobre o uso de substâncias químicas capazes de interferirem na síntese da nucleoproteína dos vírus destruindo-os por uma inibição biológica seletiva ao nível do núcleo celular parasitado.

Como sabemos, as bases nitrogenadas dos ácidos nucléicos das células são as purinas (adenina e guanina) e as pirimidinas (timina e citosina). Isto no ADN porque no ARN a timina é substituída pela uracila.

Sabemos, também, que o vírus é incapaz de duplicar o seu próprio ADN. Daí ser ele, parasita celular obrigatório, usando o ADN do hospedeiro para a realização desta fase do seu ciclo vital.

Substituindo-se a timina do ADN pela iodina, a molécula ficará sendo 5-iôdo-2-deoxiuridina (IDU). Conforme foi verificado a molécula assim formada não bloqueia nem interfere na síntese nuclear. Apenas não mais funciona no metabolismo dos vírus, isto é, não pode mais ser usada na duplicação do ADN viral dentro do núcleo da célula epitelial parasitada. Desta forma ficará inibida a formação de novos vírus graças a este agente competitivo, fraudulento e não reprodutivo.

O IDU é usado sob a forma de colírio aquoso a 0,1% e de colírio graxo a 0,5%. Não é tóxico para os tecidos oculares e o seu uso não interfere na cicatrização epitelial.

A estabilidade da solução de IDU não é constante. A potência do medicamento decresce em cerca de 1 a 2% ao mês quando guardado em tem-

peratura ambiente. Recomenda-se, por esta razão, que ela seja conservada em refrigerador e acondicionada em frasco de cor escura. O colírio que determinar ardor ocular deve ser considerado alterado, portanto sem valor terapêutico.

Tem grande importância no tratamento da ceratite herpética o modo de aplicação do IDU. O colírio aquoso a 0,1%, deverá ser usado de 2 em 2 horas dia e noite, ou de hora em hora, durante o dia e de 2 em 2 horas à noite. Isto nos 3 primeiros dias. Do 4º dia em diante, cada 2 horas durante o dia e cada 4 horas à noite. A pomada a 0,5% serão usada, como opção, 5 vezes ao dia. O tratamento só será descontinuado quando a córnea não apresentar pontos corados pela fluoresceina (à biomicroscopia).

Na ceratite herpética superficial (ceratite dendritica) o IDU tem se mostrado de grande valia. O mesmo não ocorrendo nas formas parenquimatosas quando o efeito curativo do IDU é demorado e, as vezes inoperante. O IDU pode determinar, em certos pacientes efeitos colaterais caracterizados por hipertrofia papilar, foliculose, ceratopatia punctata superficial e oclusão dos pontos lacrimais.

Têm sido descritas, também, formas resistentes de vírus ao IDU.

Na nossa experiência pessoal o IDU não atua prontamente em todos os casos de ceratite herpética superficial. Atribuimos, em parte, o malôgro da resposta terapêutica à possível deteriorização da solução posta à venda nas nossas farmácias. Muitos desses colírios são estocados em temperatura ambiente, fato corriqueiro na sua comercialização no Brasil, ou pelo menos no Recife.

O tratamento das ceratites herpéticas pelo IDU, ou por processos criogênicos tem suscitado uma série de opiniões conflitantes no que tange ao poder curativo de cada um deles. Há autores francamente favoráveis ao IDU. Não só favoráveis, mas até, exclusivistas. Em campos opostos situam-se os "criófilos", também exclusivistas, embora confessadamente ignorantes do seu mecanismo de ação. Nota-se mesmo, um certo radicalismo nos conceitos e nas indicações, defendidas ora pelos adeptos do IDU, ora pelos defensores da crioterapia.

Vale a pena transcrever as palavras de Moreau que bem traduzem a sua indecisão e a de muitos oculistas. Diz este autor francês: "Il n'a pas encore été déterminé s'il était préférable d'utiliser d'amblée le froid sur une ulcère recent ou si l'IDU devait garder la primauté".

Entre as duas escolas permanecem os moderados, os descrentes ou os conservadores que continuam fiéis aos métodos antigos de raspagem ou desbridamento do epitélio da córnea, como método de escolha nas formas superficiais.

4 — Adenina arabinosida (ara-A)

Em trabalho recentíssimo (abril de 1975), Hyndiuk e colaboradores demonstraram o valor terapêutico de um novo agente competitivo, a adenina arabinosida no herpes simplex, experimental e clínico, da córnea e nos casos resistentes ou que desenvolveram intolerância ao IDU.

A adenina arabinosida foi sintetizada em 1960 e empregada como agente anti-câncer. Sua ação terapêutica foi comprovada "in vivo" e "in vitro"

contra os vírus ADN. Sobre o grupo de vírus ARN, o seu poder é quase nulo. Até agora não foi assinalada resistência do vírus à droga, como vem acontecendo com o IDU. E ela não é imunosupressiva como a citosina arabinosida.

Nas suas observações os autores usaram a ara-A sob a forma de pomada oftálmica a 3%, 5 vezes ao dia.

No mesmo número do American Journal (abril de 1975), há também, um trabalho de Abel, Kaufman e Sugar sobre o emprego da adenina arabinosida por via venosa.

Os referidos autores usaram a ara-A em portadores de cerato-uveite e ceratite parenquimatosa de causa herpética, com resultados promissores.

A ara-A foi empregada por via venosa na dose de 20mg por quilo de peso corporal, diariamente, durante 7 dias. Ao contrário do que ocorre com o uso sistêmico do IDU e da citosina arabinosida a ara-A não apresentou efeitos colaterais indesejáveis.

5 — Corticoesteroides

O uso dos corticoesteroides é formalmente contraindicado nas apresentações epiteliais da ceratite herpética. Eles exercem uma ação represora da atividade inflamatória e bloqueiam a síntese do interferon.

Estudos desenvolvidos por Kaufman e colaboradores, demonstraram que o uso simultâneo de IDU e corticoide é benéfico nos casos de ceratite herpética parenquimatosa (ceratite disciforme, ceratite metaherpética).

A melhora do quadro clínico é atribuída ao fato de nessas formas profundas haver um possível componente imunológico que seria beneficiado pelo uso dos corticoesteroides.

6 — Interferon

O interferon é a única substância natural capaz de proteger as células sadias contra o ataque dos vírus. Ele é produzido, pelas células infectadas por vírus e difere dos anticorpos porque é uma proteína não globulinica.

O seu emprego na ceratite herpética não tem, entretanto, apresentado resultados alentadores.

7 — Gama-globulina

A gama-globulina é de uso mandatório em qualquer virose, pelo fato de que os anticorpos específicos são encontrados na fração globulínica do soro de indivíduos imunizados.

É usada por via sistêmica ou local (colírio e injeção sub-tenoniana na dose de 0,3 ml diariamente).

V — MOLUSCO CONTAGIOSO E VERRUGA

Estas formações neoplásicas, de causa virótica, quando localizadas na borda livre das pálpebras, determinam um tipo de conjuntivite folicular sub-aguda e ceratite, para as quais não há tratamento médico específico. A destruição do pequeno tumor pela diatermo-coagulação ou por curetagem, determina a cura da inflamação cerato-conjuntival de imediato.

VI — CONJUNTIVITE DE INCLUSÃO

Pertence ao grupo dos vírus PLT (Psitacose, linfogranuloma e tracoma). Deste último, temos os vírus chamados TRIC que são os do Tracoma e os da Oftalmia néo-natorum e Conjuntivite folicular aguda (conjuntivite das piscinas).

O agente terapêutico usado é a sulfa, sob as suas várias modalidades, por via oral.

São usados, também, os antibióticos por via local ou sistêmica.

VII — SARAMPO E RUBÉOLA

Manchas de Koplik na carúncula, prega semilunar e conjuntiva. Presença de conjuntivite aguda e de ceratite punctata superficial responsável pela intensa fotofobia e lacrimejamento. O tratamento é sintomático. São usados colírio adstringentes, de antibióticos e de sulfacetamida sódica.

BIBLIOGRAFIA

1. ABEL JR., R.; KAUFMAN, H. E. e SUGAR — Intravenous adenine arabinoside against herpes simplex keratouveitis in humans. Am. J. Ophthalmol. 79:659, 1975.
2. BUSACCA, A. — Is urotropine (Methenamine) a specific cure for corneal herpes? Am. J. Ophthalmol. 26:776, 1943. (Abstract).
3. ELLIS e SMITH — Ocular Therapeutics and Pharmacology. C.V. Mosby Comp. 4^a Edição: 91, 1973.
4. GALVÃO, P. — «In» Crioterapia em Oftalmologia. 2:477, 1971. Campinas. São Paulo.
5. GUNDERSEN, T. — Convalescent blood for treatment of herpes zoster ophthalmicus Arch. Ophthalmol. 24:132, 1940.
6. HYNDIUK, R. A.; HULL, D. S.; SCHULTZ, R. O.; CHIN, G. N.; LAIBSON, P. R.; KRACHMER, J. H. — Adenine arabinoside in idoxuridine unresponsive and intolerance herpetic keratitis. Am. J. Ophthalmol. 79:655, 1975.
7. KAUFMAN, H. E.; MARTOLA, E.; e DOHLMAN, C. H. — Use of 5-ido-2-deoxyuridine (IDU) in treatment of herpes simplex keratitis. Arch. Ophthalmol. 68:235, 1962.
8. KAUFMAN, E. E.; MALONEY, E. D. e EMILY, D. — IDU and hydrocortisone in experimental herpes simplex keratitis. Arch. Ophthalmol. 68:396, 1962.
9. KAUFMAN, H. E.; MARTOLA, E.; EEVA-LIISA e DOHLMAN, C. H. — Herpes simplex treatment with IDU and corticosteroids. Arch. Ophthalmol. 69:468, 1963.
10. KRWAWICZ, H. — Cryogenic treatment of herpes simplex keratitis. Brit. J. Ophthal. 49:37, 1965.
11. LAIBSON, ORTOLAN, DHIRI e OCONER — Cerato-conjuntivite epidémica. XXI Concilium Ophthalmologicum. México. 1970.
12. MOREAU, P. G. — Affections de la cornée. Rapport présenté à la Société Française d'Ophthalmologie. Pag. 564. Masson e Cie., 1971.
13. NATAF, F.; LÉPINE, P. e BONAMOUR, G. — Oeil et Virus. Masson et Cie., 1960.
14. ROCHA, H. e OLIVEIRA LIMA, J. — Tratamento atual dos processos oculares a vírus. Rev. Bras. Oftal. 20:123, 1961.
15. ROCHA, H. — A crio-imunologia dentro da imunidade. Rev. Bras. Oftal. 33:13, 1974.
16. VAIL, D. — Treatment of herpes zoster ophthalmicus with ocular complications. Am. J. Ophthalmol. 32:582, 1949.