

Vitrectomia via “pars plana” na prevenção das lesões causadas pela injeção experimental de gentamicina na câmara anterior

Pars plana vitrectomy to prevent lesions caused by gentamicin in the anterior chamber

Magno Antônio Ferreira ⁽¹⁾
Carlos Augusto Moreira Júnior ⁽²⁾
Ademir Rocha ⁽³⁾
Haoletia Barbosa Gomes ⁽⁴⁾
Michel Eid Farah ⁽⁵⁾
Pedro Paulo Bonomo ⁽⁶⁾

RESUMO

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar, em coelhos, a eficácia da vitrectomia via “pars plana” imediata na prevenção ou redução das lesões da retina que habitualmente se seguem à injeção de doses supratrapêuticas de gentamicina em câmara anterior. Foram injetadas duas doses distintas de gentamicina (4 e 20mg) na câmara anterior, sendo observado que todos os olhos do experimento, independentemente da realização ou não da vitrectomia, apresentaram alterações retinianas no exame histopatológico, porém de grau muito menor no grupo submetido à vitrectomia. As lesões retinianas foram doses-dependentes, sendo mais intensas nos olhos de coelhos que receberam 20mg, que é a dose usual para injeção subconjuntival em seres humanos. A presença de cápsula anterior íntegra foi também um fator adicional de proteção da retina. Este trabalho mostra que, pelo menos experimentalmente, a vitrectomia via “pars plana” atenua as lesões decorrentes da injeção de doses supratrapêuticas de gentamicina em câmara anterior e talvez possa ter um papel importante, em humanos, nos casos de injeção acidental.

Palavras-chave: Gentamicinas; Vitrectomia; Câmara anterior

INTRODUÇÃO

A maioria dos cirurgiões vem administrando antibióticos subconjuntivais imediatamente após a cirurgia de catarata, com o objetivo de prevenir endoftalmite pós-operatória; a injeção subconjuntival visa elevar a concentração intra-ocular do medicamento e minimizar a frequência de administração de drogas tópicas e sistêmicas ¹⁻².

Vários autores investigaram o potencial tóxico de antibióticos sobre as estruturas oculares, estabelecendo guias para o uso terapêutico seguro ³⁻⁵.

Uma das drogas mais utilizadas na prevenção de endoftalmite pós-operatória é a gentamicina, um antibiótico de amplo espectro da classe dos aminoglicosídeos, e que tem largo uso em

oftalmologia para prevenir e tratar infecções oculares ^{6,7}.

A par de sua ação profilática ou curativa, a gentamicina pode causar lesões anatômicas e funcionais ao olho, na dependência, da dose utilizada e da via de administração. A toxicidade ocular deste aminoglicosídeo tem sido analisada em animais de experimentação (coelhos e macacos) e em seres humanos ^{4,5,8}.

Em olhos humanos, têm se relatado alterações retinianas associadas a isquemia aguda, após a injeção intra-ocular acidental de doses supratrapêuticas de gentamicina ^{9,10}.

Este acidente ocorre quando os cirurgiões solicitam soluções salina balanceada (BSS) ou agente miótico ao término da facectomia, mas recebem

⁽¹⁾ Professor assistente da Universidade Federal de Uberlândia.

⁽²⁾ Professor titular da Universidade Federal do Paraná.

⁽³⁾ Professor titular de patologia da Universidade Federal de Uberlândia.

⁽⁴⁾ Médica contratada do serviço de patologia da Universidade Federal de Uberlândia.

⁽⁵⁾ Professor adjunto da Universidade Federal de São Paulo (EPM) e chefe do setor de retina e vítreo.

⁽⁶⁾ Professor adjunto da Universidade Federal de São Paulo (EPM).

Endereço para correspondência: Rua Teixeira Santana, 19, aptº 800. - Uberlândia - MG. - CEP: 38401-003

por engano, solução de gentamicina que é então injetada na câmara anterior. Em muitos casos, a falha é percebida e notificada prontamente, sendo preconizada a lavagem imediata do compartimento anterior, que no entanto não previne lesões retinianas decorrentes da ação tóxica da gentamicina¹⁰.

Nas Sociedades de Retina, Mácula e Vítreo dos Estados Unidos, foram relatados em conjunto, um total de 93 casos de infarto macular, supostamente associados à administração de sulfato de gentamicina¹⁰. A maioria dos infartos seguiu-se a infusão de 0,4 mg de gentamicina após vitrectomia, mas um número surpreendentemente alto de casos (17) ocorreu após a injeção de 0,1 a 0,2mg, doses consideradas seguras pela maioria dos oftalmologistas. Vinte e três infartos maculares se desenvolveram em olhos tratados com injeção subconjuntival profilática de gentamicina após cirurgia ocular de rotina. Os autores concluíram que o infarto retiniano produzido por aminoglicosídeos é mais comum do que indicam os poucos relatos da literatura e que o papel dos aminoglicosídeos na profilaxia da infecção ocular e no tratamento de endoftalmite deve ser reavaliado¹⁰.

O presente trabalho visa analisar, em olhos de coelhos, a eficácia da vitrectomia via "pars plana" imediata na prevenção ou redução das lesões da retina que habitualmente se seguem à injeção de doses supratrapêuticas de gentamicina na câmara anterior, simulando as condições de injeção acidental e iatrogênica deste antibiótico após a cirurgia de catarata em seres humanos.

MATERIAL E MÉTODO

Trinta e sete coelhos albinos pesando entre dois e três quilos (média de 2,50kg) foram usados neste estudo. De acordo com as regulamentações da associação para pesquisa em visão e oftalmologia (ARVO), somente o olho direito de cada animal foi usado. Os animais foram submetidos a anestesia geral com

injeção intramuscular de uma mistura de cloridrato de xilazina (20mg/kg) e cloridrato de Ketamina (50mg/kg). As pupilas foram dilatadas com ciclopentolato a 1% e fenilefrina a 10%.

Os animais foram operados em condições estéreis, utilizando-se povidine-iodine a 5% para preparação do campo cirúrgico. Um esclerótomo de diâmetro 1,39mm, foi usado para abrir duas esclerotomias 1,5 mm posterior ao limbo na região nasal superior e temporal superior. A infusão foi posicionada na esclerotomia nasal superior, sendo que, os outros instrumentos foram introduzidos pela esclerotomia temporal superior.

O facofragmentador Daisy (Storz Instrument Co., E.U.A.), foi utilizado para realização da lensectomia, sendo a cápsula anterior preservada ou não, de acordo com os grupos em experimento (tabela 1).

Após a lensectomia, 4 ou 20mg de gentamicina foram injetados na câmara anterior, após paracentese para retirada de volume correspondente de humor aquoso. O sulfato de gentamicina foi obtido comercialmente na concentração de 40mg/ml (Schering, E.U.A.). A cápsula anterior foi removida em 2 grupos e foi preservada em 5 grupos do experimento (tabela 1).

Os coelhos do grupo 1 a 4 foram submetidos a injeção de gentamicina na câmara anterior e a vitrectomia e os do grupo 5-6, somente injeção de gentamicina, sem vitrectomia. Os coelhos do grupo 7 foram submetidos a

injeção de BSS na câmara anterior e a vitrectomia (controle). Após a remoção do vítreo cortical, os coelhos experimentais receberam uma lavagem da cavidade vítrea utilizando-se infusão de 200ml de BSS e aspiração pelo vitreófago com uma pressão negativa média de 100mm/Hg. Realizado a vitrectomia, a esclera e a conjuntiva foram suturadas, utilizando-se de Dexon 7-0.

Os coelhos foram examinados diariamente com lâmpada de fenda e oftalmoscopia binocular indireta e sacrificados com injeção endovenosa de tiopental sódico, no 7º dia pós-operatório. A seguir, procedeu-se, em cada um, a enucleação do olho em experimento que foram submersos em solução fixadora de glutaraldeído a 2,5% durante 2 horas e, divididos em duas partes através de uma incisão no plano frontal 3mm posteriormente ao limbo córneo-escleral.

O material para estudo histopatológico foi colocado em formol a 10% durante a noite, desidratados em álcool, clareados em xilol, e embebidos em parafina a 58°C. Dos blocos obtidos, fizeram-se cortes de 5 micra de espessura que foram posteriormente corados com PAS ("periodic acid Schiff") e HE (hematoxilina-eosina)¹². O estudo com microscopia de luz foi realizado em fotomicroscópio Zeiss (Carl Zeiss Inc., Alemanha Ocidental). Foram obtidas fotomicrografias nos aumentos de 100, 200 e 400 x com filmes Ektachrome 64 ASA.

TABELA 1
Dados relativos aos grupos em experimento

Grupo	Cápsula Anterior	Gentamicina (mg)	Vitrectomia + Lavagem da Câmara Vítrea	Nº de Olhos
1.	retirada	4	sim	5
2.	retirada	20	sim	6
3.	íntegra	4	sim	5
4.	íntegra	20	sim	6
5.	íntegra	4	não	5
6.	íntegra	20	não	6
7.	íntegra	não	sim	4
Total				37

ECO - Educação Continuada em Oftalmologia

O Conselho Brasileiro de Oftalmologia, com patrocínio de Alcon, Allergan-Frument e Varilux oferece Educação Continuada em sua casa:

2^{as}-feiras - 21:30 h - Rede Vida de Televisão*

Desde setembro de 1996 o Conselho Brasileiro de Oftalmologia vem realizando uma antiga aspiração: manter uma programação permanente de Educação Médica Continuada em Oftalmologia.

Transmitida quinzenalmente, às segundas feiras, às 21:30 horas pela Rede Vida de Televisão a programação é dividida em módulos de 4 programas de meia hora, sobre um determinado assunto. Os três primeiros são aulas proferidas por seis professores - 2 professores em cada exibição de meia hora. O último programa de cada módulo é reservado para

respondermos as perguntas que nos chegam por telefone, carta e fax.

A crescente penetração da ECO, inclusive entre colegas de outras especialidades, vem sendo registrada por nós principalmente através de telefonemas: elogiando, encaminhando perguntas, indagando sobre a aquisição de vídeos, pedindo a programação das futuras exibições etc.

Essa constatação levou o CBO a se organizar para oferecer exibições semanais. Por essa razão chamamos atenção para as datas que poderão ser mudadas.

PROGRAMA	TEMA	PROFESSORES	DATA DA EXIBIÇÃO
MÓDULO	5º - RETINA		2^{as} feiras - 21:30 h
19	Trauma no Segmento posterior Lesões Predisponentes a Descolamento da Retina	Carlos Augusto Moreira Junior Suel Abujamra	28/04/97
20	Degeneração Macular Relacionada a Idade Retinopatia Diabética	Jacó Lavinsky Marcio B. Nehemy	12/05/97
21	Vitrectomia Eletrrofisiologia	Marcos Pereira Ávila Adalmir Morterá Dantas	26/05/97
22	Perguntas e respostas**	Michel E. Farah, Sérgio L. Cunha Jorge Mitre, Hisashi Suzuki	09/06/97
MÓDULO	ESPECIAL		
23	Reportagem: 08 a 10/05/97 VII Simpósio da Sociedade Brasileira de Glaucoma		23/06/97
24	Reportagem: 12 a 15/06/97 - IV Simpósio Internacional de Atualização em Oftalmologia da Stª. Casa de S.P.		07/07/97
MÓDULO	6º - ESTRABISMO		
25	Os perigos de um estrabismo As perdas visuais e suas possíveis recuperações	Harley E. A. Bicas Miguel Ângelo Gontijo Álvares	21/07/97
26	Os diferentes tipos de estrabismo e seus significados Os estrabismos ocultos	Paulo S. P. Horta Barbosa Carlos Ramos Sousa-Dias	04/08/97
27	Quando e como tratar estrabismos sem cirurgias Quando e como operar estrabismo	Jorge Alberto Fonseca Caldeira João Francisco C. Nóbrega	18/08/97
28	Perguntas e respostas**	José Belmiro de Castro Moreira Tomás Scalamandrê Mendonça Maria de Lourdes Villas-Boas Mauro Goldchmit	31/08/97

Os vídeos das aulas ministradas encontram-se à venda no Conselho Brasileiro de Oftalmologia, ao preço de R\$ 20,00 cada, mais as despesas de correio.

Os pedidos devem ser enviados para Alameda Santos, 1343/1110

CEP 01419-001 - São Paulo - SP, juntamente com um cheque cruzado e nominal ao Conselho Brasileiro de Oftalmologia.

As despesas de correio (via sedex) dependem da localização do pedido e obedecem a seguinte tabela:

Estados		Valor do Correio (R\$)	Cheque a ser enviado ao CBO		
			Uma fita (R\$)	Duas fitas (R\$)	Três fitas (R\$)
São Paulo		5,00	25,00	45,00	65,00
Minas Gerais Paraná	Rio de Janeiro Santa Catarina	9,00	29,00	49,00	69,00
Distrito Federal Espírito Santo	Mato Grosso do Sul Rio Grande do Sul	12,00	32,00	52,00	72,00
Goiás		14,00	34,00	54,00	74,00
Bahia Tocantins	Mato Grosso	16,00	36,00	56,00	76,00
Alagoas	Sergipe	17,00	37,00	57,00	77,00
Paraíba Pernambuco	Piauí Rondonia	19,00	39,00	59,00	79,00
Acre Amapá Amazonas Rio Grande do Norte	Ceará Maranhão Pará	20,00	40,00	60,00	80,00
Roraima		20,71	40,71	60,71	80,71

Atenção: O correio cobra o valor da remessa por peso. Assim, o CBO tem condições de enviar até 3 fitas de vídeo numa mesma encomenda, cobrando preço de uma única remessa.

***A Rede Vida** informa como sintonizá-la em todo país: (017) 224-5556
falar com Fabíola

Regulagem da parabólica: canal 5 A 2 Satélite Brasil Sat 1
Polarização Horizontal Frequência: 3.890 mHz

**** Perguntas** - de preferência por carta ou fax: (011) 285-4509

RESULTADOS

A análise das alterações histopatológicas da retina nos respectivos grupos do experimento, estão resumidas na tabela 2.

As alterações histopatológicas em todos os coelhos submetidos à injeção de gentamicina na câmara anterior (Grupos 1 a 6 da tabela 1) demonstram algum grau de toxicidade retiniana, mesmo aqueles que foram submetidos a vitrectomia via "pars plana" com posterior lavagem da cavidade vítrea. O grau de alterações retinianas produzidas pela injeção intra-ocular de gentamicina foi muito menor nos animais submetidos a vitrectomia via "pars plana" imediata (Grupos 1 a 4, tabela 1), quando comparados aos que não sofreram vitrectomia (Grupos 5 e 6, tabela 1). A toxicidade da gentamicina foi dose-dependente, sendo os olhos que receberam 20mg do antibiótico mais severamente lesados do que os que receberam somente 4mg. De acordo com estas observações, o grupo que apresentou menor alteração histopatológica, foi o grupo 3 da tabela 1, submetido a injeção de 4mg de gentamicina, vitrectomia via "pars plana" e lavagem da cavidade vítrea. Este grupo apresentou alterações histopatológicas semelhantes às do grupo controle (grupo 7). Os coelhos dos grupos 1 e 2 da tabela 1, que tiveram as cápsulas anteriores removidas, apresentaram lesões histopatológicas mais severas do que os que mantiveram a cápsula íntegra, quando comparamos coelhos que rece-

beram concentrações similares de gentamicina na câmara anterior e vitrectomia via "pars plana" imediata (grupos 3 e 4). A reação inflamatória na câmara anterior foi mais importante nos coelhos submetidos a injeção de 20mg de gentamicina na câmara anterior (grupo 4 e 6) com cápsula íntegra, visto que, a câmara anterior não foi lavada em nenhum desses grupos.

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que a gentamicina injetada na câmara anterior do olho de coelhos produz, na retina, lesões de graus variados sob o ponto de vista histopatológico, sendo que tais lesões ocorreram com e sem vitrectomia e com e sem preservação de cápsula anterior do cristalino. Vários trabalhos referem alterações retinianas causadas por gentamicina inoculada diretamente na cavidade vítrea de coelhos, em doses usualmente bem menores que a utilizadas no presente experimento; tal diferença se justifica pelo local da inoculação (câmara anterior e vítrea)⁴. Em seres humanos, por outro lado, a infusão de 0,1 ou 0,2mg de gentamicina na cavidade vítrea, injeção acidental de gentamicina ou injeção subconjuntival com fins profiláticos é capaz de provocar infarto macular (com e sem vitrectomia)^{9, 10}.

Tem-se referido que o humor vítreo intacto poderia servir de barreira protetora para estruturas oculares sensíveis às altas concentrações de gentami-

cina rotineiramente recomendadas com fins terapêuticos^{13, 14}. No entanto, o vítreo preservado manteria a gentamicina no olho por tempo mais prolongado¹⁵. Assim, a vitrectomia imediata, associada à lavagem de cavidade vítrea, poderia ter efeitos mais benéficos para o olho (em particular a retina) que a preservação do vítreo. Confirmando tal premissa, nos coelhos do presente experimento, as alterações retinianas causadas pela injeção intra-ocular de gentamicina exibiram gravidade muito menor nos animais submetidos à vitrectomia via "pars plana" e lavagem da cavidade vítrea imediata, comparados aos não vitrectomizados. Além da análise histopatológica, a medição dos potenciais fisiológicos retinianos, por meio de eletrorretinograma, poderia ajudar a esclarecer o papel da vitrectomia, na conduta profilática e terapêutica, em casos da injeção supratrapêutica intra-ocular de gentamicina; o estudo eletrofisiológico foi, todavia, comprometido por inflamação geralmente severa da câmara anterior e edema de córnea. A gravidade da inflamação possivelmente se relacionou a presença persistente da droga no local, devido a falta de lavagem da câmara anterior. Certamente, em uma situação clínica, o cirurgião deveria adotar de imediato este procedimento. Nos casos humanos relatados, a ação tóxica da gentamicina comprometeu basicamente o segmento posterior^{9, 10}.

A preservação da cápsula anterior do cristalino, no presente trabalho, conferiu proteção relativa à retina após a injeção de gentamicina na câmara anterior. De fato, a comparação entre grupos de coelhos que receberam concentrações similares do antibiótico, mostrou lesões retinianas menos graves (e maior inflamação de câmara anterior) nos olhos que tinham cápsula anterior íntegra, conforme atestam as tabelas 1 e 2. A falta da cápsula permite comunicação direta entre os segmentos anterior e posterior do bulbo ocular, o que pode facilitar o aparecimento de

TABELA 2

Relação esquemática das alterações histopatológicas presentes nos grupos do experimento.

Grupo	Alterações Retinianas
1.	Perda de núcleos das camadas nucleares interna e principalmente externa
2.	Despopulação celular das camadas nuclear interna e principalmente externa
3.	Fina vacuolização da camada plexiforme interna e das fibras neurais
4.	Invaginação e pregueamento das camadas externas retinianas e elevação das internas
5.	Vacuolização, desorganização arquitetural das camadas retinianas e perda de grande parte das células da camada nuclear interna
6.	Completa desorganização estrutural da retina, não se podendo delimitar as camadas.
7.	Vacuolização fina das camadas plexiformes externa e interna

alterações retinianas de maior intensidade e extensão.

A vitrectomia via "pars plana" imediata, seguida de lavagem da câmara posterior, parece desempenhar ao menos experimentalmente, um papel protetor contra os efeitos deletérios oculares da gentamicina.

A melhor recomendação é a prevenção do acidente. Precauções rigorosas e sistematizadas devem ser empregadas na sala cirúrgica, com identificação nominal de todas as drogas de uso possível e uma metodologia rotineira de manipulação dos antibióticos.

SUMMARY

The present experimental and histopathologic study examines the effect of immediate pars plana vitrectomy with posterior segment lavage in rabbits submitted to two different dosage of gentamicin (4 and 20mg) in the anterior chamber, in order to verify the effectiveness to prevent or reduce the lesions. The results indicate that despite receiving an immediate pars plana vitrectomy and posterior segment lavage following intraocular injection of gentamicin, all rabbit eyes exhibited varying degrees of retinal toxicity. The lesions were less severe for those animals receiving

an immediate pars plana vitrectomy. The retinal toxicity was dose dependent, with those rabbit eyes receiving 20mg of gentamicin more severely damaged than those eyes receiving four mg of gentamicin. The results of this study is highly suggestive that the presence of an intact lens capsule may afford additional protection to the retina. The results of this study showed that, at least experimental, "pars plana" vitrectomy play a role in the management of intraocular injection of gentamicin in high dosage in anterior chamber, and may be can be effective in human cases of inadvertent intraocular injection of gentamicin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABEL, R. JR.; BOYLE, G. R.; FURMAN, M.; LEOPOLD, I. H. - Intraocular penetration of cefazolin sodium in rabbits. *Am J Ophthalmol*, **78**: 779-87, 1974.
2. GORDEN, T. B. & CUNNINGHAM, R. D. - Tobramycin levels in aqueous humor after subconjunctival injection in humans. *Am J Ophthalmol*, **93**: 107-10, 1982.
3. D'AMICO, D. J.; LIBERT, J.; KENYON, K. R.; HANNINEN, L. A.; CASPERS-VELU, L. - Retina toxicity of intravitreal gentamicin: an electro-microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **25**: 564-72, 1984.
4. PEYMAN, G. A.; MAY, D. R.; ERICSSON, E. S.; APPLE, D. - Intraocular injection of gentamicin: toxic effects and clearance. *Arch Ophthalmol*, **92**: 42-7, 1974.
5. ZACHARY, I. G. & FORSTER, R. K. - Experimental intravitreal gentamicin. *Am J Ophthalmol*, **82**: 604-11, 1976.
6. JAO, R. L. & JACKSON, G. G. - Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. *JAMA*, **189**: 817, 1964.
7. ROWSEY, J. J.; NEWSON, D. L.; SEXTON, D. J.; HARMS, W. K. - Endophthalmitis: current approaches. *Ophthalmology*, **89**: 1055-66, 1982.
8. CONWAY, B. P. & CAMPOCHIARO, P. A. - Macular infarction after endophthalmitis treated with vitrectomy and intravitreal gentamicin. *Arch Ophthalmol*, **104**: 367-71, 1986.
9. SNIDER, J. D. III.; COHEN, H. B.; CHENOWETH, R. G. - Acute ischemic retinopathy secondary to intraocular injection of gentamicin. In: RYAN, S. J.; DAWSON, A. K.; LITTLE, H. L. (ed) *Retinal Diseases*. Orlando F L: Grune & Stratton, 1985, p.227-32.
10. MCDONALD, H. R.; SCHATZ, H.; ALLEN, A. W.; CHENOWETH, R. G.; COHEN, H. B.; CRAWFORD, J. B.; KLEIN, R.; MAY, D. R.; SNIDER, J. D. - Retinal toxicity secondary to intraocular gentamicin injection. *Ophthalmology*, **93**: 871-7, 1986.
11. FARAH, M. E.; LIMA, A. L. H.; VITA, J. B.; GESUELE, A. M. - Facetomia e vitrectomia experimental via "pars plana". *Rev bras oftalmol*, **44**: 68-73, 1985.
12. MICHALANY, J. - Métodos selecionados de colorações e de impregnações argênticas. In: *Técnicas histológicas em anatomia patológica: com instruções para o cirurgião, enfermeira e citotécnico*. São Paulo, EPU, 1980. P. 123-79.
13. D'AMICO, D. J.; CASPERS-VELU, L.; LIBERT, J.; SHANKS, E.; SCHROOYEN, M.; HANNINEN, L. A.; KENYON, K. R. - Comparative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. *Am J Ophthalmol*, **100**: 264-75, 1985.
14. CAMPOCHIARO, P. A.; CONWAY, B. P. - Aminoglycoside toxicity: A survey of retinal specialists. *Arch Ophthalmol*, **109**: 946-950, 1991.
15. MOREIRA, C. A. Jr.; ARMSTRONG, D. K.; JELLIFE, R. W.; MOREIRA, A. T.; WODDFORD, C. C.; LIGGETT, P. E.; TROUSDALE, M. D. - Sodium hyaluronate as a carrier for intravitreal gentamicin. *Acta Ophthalmol*, **69**: 45-9, 1991.