

RECENTES PROGRESSOS NA TERAPÉUTICA DAS VASCULOPATIAS (*)

FRANCISCO AYRES (**) FRANCISCO CARLOS PESSOA FARIA (***)

Começamos com as palavras de JEROME BETTMAN (4) aqui transcritas: "Vascular disorders of the eye constitute a major cause of severe visual impairment and blindness. Little can be done in the clinical management of these cases to alter the unfortunate outcome. Our efforts at therapy have been feeble, indeed".

Esta afirmativa dita pelo chairman do "Symposium on vascular disorders of the eye" realizado em 1965, sob os auspícios da Secção de Estudos das Ciências Visuais do National Institute of Neurological Diseases and Blindness e do Departamento de Oftalmologia do Centro Médico Presbiteriano de São Francisco (4) traz um certo desapontamento face ao volume das vasculopatias cada vez mais graves e mais frequentes consoante consigna GEZA HONTI (89): "C'est un fait bien connu que la fréquence des maladies vasculaires a augmenté. Il en est ainsi notamment pour l'oeil".

Este autor na sessão de 12 de maio de 1966 apresentou à Sociedade Francêsa Oftalmoligica trabalho experimental muito curioso. Nutriu durante 6 a 7 semanas ratos, que são animais bem resistentes, com um tipo de alimentação desprovida de magnésio. Ao cabo da fase experimental notou alterações vasculares graves, como hipertensão arterial, infarto do miocárdio, hemorragias da retina, coroíde e vítreo. A taxa de colesterol permanecia estável. Tentou a reabsorção das hemorragias com cloreto de magnésio e depois com uma composição de magnésio associado a ácido glutâmico, e outros componentes, conseguindo resultados que mereceram de GUIL-LAUMAT palavras de esperança e entusiasmo no tratamento das vasculopatias.

GEZA HONTI assinala a importância do magnésio na constituição de várias enzimas. Tratou casos de retinopatia diabética e observou melhora visual e reabsorção de hemorragias. Passou a seguir a outras vasculopatias, como a retinopatia hipertensiva, hemorragias do vítreo, oclusão da veia central da retina com resultados animadores.

(*) Tema oficial do XIV Congresso Brasileiro de Oftalmologia: Recentes Progressos na Terapéutica Oftalmológica.

(**) Chefe do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

(***) Do Centro de Estudos de Oftalmologia "Moacyr E. Alvaro" — São Paulo.

A conceituação hipocrática de que o olho não é uma coisa isolada e sim faz parte de um todo e será afetado pelas doenças sistêmicas é nota dominante nas vasculopatias.

As alterações vísculo-retinianas, observadas pelo oftalmoscópio, com aumentos cada vez maiores, de acordo com o progresso instrumental, que amplia sobremodo o domínio dos nossos sentidos, representam enorme problema, talvez consequência da nossa própria civilização apressada, que atua como verdadeiro impacto sobre todos nós. Alie-se a isso o sistema de vida, a alimentação, o esforço excessivo decorrente das responsabilidades que cada vez mais pesam sobre o indivíduo, levando-o ao "stress", gerador de tanta vasculopatia, e adicione-se ainda as distorções metabólicas, as cargas hereditárias e teremos penetrado algumas faixas geradoras de vasculopatias retinianas.

Vamos, em síntese, apresentar os quadros clínico-oftalmoscópicos das vasculopatias e a seguir os recentes progressos, que, de alguma forma, existem, e cada vez mais ousados na ânsia de encontrar um melhor tratamento.

Assinalamos as vasculopatias bem definidas, deixando de lado a doença de Coats, pois "**even today the term Coats's disease is ambiguous**" (8) e a doença de Behcet embora seu componente vascular seja constante nos achados histológicos. Apresentamos assim um quadro panorâmico das vasculopatias entre as quais sobressaem, por suas consequências mais relevantes, a retinopatia diabética e a retinopatia hipertensiva. A seguir tratamos da fibroplasia retrocristaliniana, da oclusão da artéria central e da veia central da retina e dos seus ramos, passando depois à doença de Eales, à angiomas retinæ, terminando na angiopatia retiniana traumática de PURTSCHER.

RETINOPATIA DIABÉTICA

A observação clínica evidencia que no diabetes de longa duração surgem alterações vasculares mais comuns do que nos não diabéticos. O controlo insulínico e dietético não parecem prevenir as complicações vasculares.

"Antes da era insulínica entre mil diabéticos apenas 20% morriam de doenças vasculares e no período de 1930 a 1940 já subia para 54% passando para 76% em 1950" (16).

À explicação de que a faixa de mortalidade por alterações vasculares decorria do aumento médio da vida do diabético sob tratamento insulínico opõe-se a afirmativa de outros que vêm nas vasculopatias do diabético uma decorrência da ação vaso-nociva própria da insulina (16).

Prevalece a conceituação de que as lesões vasculares no diabético de 10 ou mais anos de doença formam uma síndrome vascular com aspectos localizados predominantemente na retina, mas extensivos às coronárias, aos rins, dando a doença de Kimmestiel-Wilson ou ainda a doença vascular oclusiva dos membros inferiores (13).

Vale recordar estas palavras de MOONEY (25): "the death sentence of the pre-insulin era has been commuted to a life sentence of comparatively normal existence, but there is a threat of long-term vascular complications".

É ainda o mesmo autor, de Dublin, Irlanda, que num cotejo (25) entre glaucoma e diabetes assinala as mútuas facetas das duas maiores causas de cegueira do nosso tempo. Convém recordá-las:

- 1 — o "stress" é um fator agravante, aumentando o açúcar na corrente sanguínea e elevando a pressão intra-ocular no glaucoma;
- 2 — a incidência maior de ambos atinge o grupo etário ao redor dos 40 anos;
- 3 — cada doença é caracterizada pelo aparecimento insidioso e sinais irreversíveis já estão presentes quando da primeira consulta;
- 4 — ambos, glaucoma e diabetes, têm forte "back-ground" hereditário;
- 5 — supõe-se que um centro hipotalâmico seja o responsável pelo aparecimento do glaucoma e o YOUNG advoga a teoria de que uma superatividade da hipófise e da suprarrenal sejam a causa originária do diabetes.

A realidade crua é que glaucoma e diabetes são o desafio do nosso tempo. Assistimos ao desaparecimento da cegueira pela oftalmia neonatorum, pelo tracoma, pela fibroplasia retroレンicular mas, a despeito da persistência das pesquisas e dos avanços técnicos da propedéutica, as cotas de cegueira aumentaram nesta década, produzidas pelo glaucoma e diabetes.

Prevalece, por isso, de pé, a sentença fria de BLOODSWORTH (3): "although diabetic retinopathy has been known for over a century, its exact nature and pathogenesis remain obscure".

Patogenia: métodos recentes foram aplicados no estudo da patogenia do diabetes açucarado (diabetes mellitus) tais como a medida da taxa de insulina plasmática, da taxa de fixação da insulina, bem como novos estudos foram abertos na descoberta dos inibidores da insulina, sendo ainda encarado o problema dos hormônios somatotrófico e corticotrófico no desencadeamento do diabetes.

O hormônio somatotrófico determina experimentalmente uma forma muito particular de diabetes caracterizada paradoxalmente por hiperglicemia e ao mesmo tempo por hiperinsulinemia. É esta uma condição difícil de explicar, dir-se-ia que o hormônio torna inativa a insulina presente. Este antagonismo é o ponto chave das discussões atuais a propósito da patogenia do diabetes açucarado.

Ainda assim se pode arguir até que ponto o diabetes experimental pode auxiliar para entender o diabetes espontâneo. Não há dúvida quanto ao papel diabetogênico do hormônio somatotrófico.

LUFT, que advoga a hipofisectomia na terapêutica da retinopatia diabética (1952) fazendo experiências com este hormônio notou uma subida da taxa de ácidos graxos livres no sangue ao mesmo tempo que corpos cetonícos urinários faziam seu aparecimento passageiro.

O coeficiente K que traduz a taxa de utilização da glicose e cujo valor normal é maior que 0,95 diminuiu nas experiências de LUFT com hiperglicemia provocada, atingindo valores só, até então, observados em doentes diabéticos. Tudo foi feito por injeções do hormônio somatotrópico em pessoas normais o que demonstra que mesmo nestes indivíduos o hormônio tem efeitos diabetogênicos e cetogênicos. Mostraram ainda novos experimentos que o papel deste hormônio é importante no metabolismo glucido-lipídico. Conhece-se bem o papel insulino-inibidor do lôbo anterior da hipófise ou por outras palavras a sua potente atividade diabetogênica mas não se conhece ainda a estrutura da insulina circulante (74). O primeiro cão de Houssay, permitiu, em 1920 verificar que a hipofisectomia permitia atenuar de modo positivo o diabetes, desencadeado no cão, que sofrera ablação cirúrgica do pâncreas. A ablação total ou parcial da porção distal da hipófise no cão sem pâncreas, o "cão de Houssay", tinha como efeito imediato, nas experiências de laboratório, diminuir a hiperglicemia e a glicosúria. Notou-se ainda uma fraca subida da lipemia. A administração a estes cães de extrato hipofisário e de preparações com o hormônio de crescimento (somatotrópico) causavam o reaparecimento do diabetes. A descoberta por BURN e LING, em 1930, da propriedade cetogênica do hormônio de crescimento mostrou que outros fatores além da deterioração das células beta das ilhotas de Langherans podiam causar o diabetes. Este hormônio de crescimento, de origem hipofisária, é capaz de mobilizar os ácidos graxos acumulandos, de causar lipemia e estimular a formação de corpos cetônicos. As experiências clássicas de YOUNG, administrando a cães e gatos normais, fortes doses de extrato hipofisário provocavam no espaço de 4 a 6 dias o aparecimento do diabetes.

Os ácidos graxos livres, circulando em elevada concentração, inibem a ação da insulina. Se atentarmos para a atividade metabólica celular vermos que o equilíbrio funcional depende de condições energéticas que se definem pelo equilíbrio existente entre glicose, insulina e ácidos graxos livres. Um aparecimento maior de ácidos graxos livres provoca diminuição do aproveitamento dos hidratos de carbono e, em consequência, acumulação maior de glicose no sangue, o que, por mecanismo normal, desencadeia nas células beta das ilhotas de Langherans uma mobilização maior de insulina.

A um acréscimo de glicose o organismo responde com maior mobilização de insulina.

A esta altura podemos considerar 2 formas de diabetes açucarado: uma decorrente de insuficiência de produção pancreática, insulino-priva e outra como consequência da alteração do metabolismo, em que a ação hormonal somato-corticotrófica provoca um aumento de ácidos graxos livres circulantes (podendo chegar à lipemia retinalis), ocasionando aumento da taxa glicêmica que pode levar uma hiperinsulinemia. No primeiro caso temos alteração anatômica, de ordem insular, e no segundo uma alteração significativamente metabólica, em que há hiperinsulinemia, mas existe a sua inibição, e daí o diabetes. Numerosas hipóteses tentam explicar que a insulina não seria ativa porque estaria polimerizada em longas cadeias ou

seria neutralizada por inibidores ou ainda ligada a proteínas plasmáticas que a impediriam de agir.

Retinopatia diabética: a vasculopatia retiniana é na conceituação de LUNDBAEK (13) "a pedra angular do síndrome do diabete de longa duração". As alterações retinianas são a manifestação local de uma doença vascular, generalizada no diabético de longo tempo de doença.

A microscopia eletrônica veio elucidar muitos pontos da microangiopatia diabética, assinalada pela retinofotografia com fluoresceína, evidenciando esta, detalhes que a oftalmoscopia não penetrava antes.

Para REES (74) estas microangiopatias reveladas no seu aspecto natural pela retinografia com injeção prévia de fluoresceína parecem ser generalizadas, atingindo particularmente o rim e vasos dos músculos, pele, tecido subcutâneo e nervos (74).

Convém assinalar que não só o sistema capilar da retina é atingido pois a coróide aqui, como na retinopatia hipertensiva, sofre as mesmas consequências, o que é lícito aceitar, sabendo-se que a retina para sua nutrição depende do sistema da artéria central da retina e dos cório-capilares.

Os capilares normais da retina mostram uma membrana basal que separa ao mesmo tempo as células endoteliais e as células murais de KUWABARA, estas de particular interesse na retinopatia diabética, de núcleo escuro e redondo e aquelas de núcleo pálido e elipsoidal (4).

COGAN e KUWABARA, usando métodos com digestão pela tripsina, deram grande realce às células murais, chamadas por ASHTON e FERRAZ DE OLIVEIRA (62) de células intramurais para distingui-las das células extra murais, umas e outras chamadas indiferentemente de pericitos.

As células murais de KUWABARA teriam o papel regulador do tônus vascular e do fluxo sanguíneo nos capilares. A alteração dessas células acarretaria alteração da hemodinâmica, diminuição do fluxo sanguíneo, dilatações vasculares, microaneuriemas nos capilares dilatados, microhemorragias, caracterizando a fase inicial das microlesões que assinalam, em torno da mácula, o início da retinopatia diabética (74, 62, 4). No diabetes há o desaparecimento dos núcleos das células murais, que passam a verdadeiras "células fantasmas" e os capilares atingidos a capilares mortos (4).

"Almost 100% of the cases of diabetic aneurysms showed disappearance of the nucleus of mural cells (KUWABARA)".

Os microaneurismas na retinopatia diabética foram primeiramente observados por MACKENZIE e NETTLESHIP em 1877. Mas só em 1943 BALLANTYNE e LOEWENSTEIN chamaram a atenção dos observadores para estes microaneurismas que eles observaram em seções planas da retina diabética.

Vamos, sem mais delongas, resumir os grupos estabelecidos por BALLANTYNE para enquadrar as alterações fundoscópicas mais encontradas na retinopatia diabética (29, 13, 76).

1.º grupo — microaneurismas capilares, microhemorragias, exsudatos punctatus, ectasia e tortuosidade das veias, esta decorrente da proliferação endotelial, que dificulta a circulação de retorno. O

polo posterior e particularmente o contorno macular são a sede preferida para os microaneurismas e microhemorragias.

- 2.º — macrolesões — hemorragias maiores em chama de vela quando situadas na camada de fibras nervosas, ou punctiformes, nas camadas mais profundas, de forma arredondada. Acentuação da sinuosidade e turgor venosos. Manchas brancas ou amarelo-cérea ("Waxy-exsudates") de forma discreta ou abundante formando guirlanda em volta da mácula.
- 3.º — macroaneurismas, alterações venosas mais acentuadas, veias em forma de salsicha dado o aspecto que apresentam com dilatações interrompidas por estreitamentos. Veias em novelo e grandes alças. Embainhamento das veias, tromboses, rete mirabilis.
- 4.º — alterações destrutivas — hemorragias abundantes e profusas. Hemorragias pré-retinianas, intra-retinianas e no vítreo. Retinite proliferante, glaucoma secundário. Por vezes a oftalmoscopia é impossível.
- 5.º — formas mistas — retinopatia diabética associada a quadros de arterioloesclerose hipertensiva e nefropatia.

PEI-FEI LEE, CHARLES SCHEPENS e outros, apresentaram (42) uma nova classificação, após examinarem 400 diabéticos com a oftalmoscopia binocular indireta, biomicroscopia com a lente de HRUBY e a lente de GOLDMANN de três espelhos.

Em síntese a classificação apresentada (85) consta de 4 tipos de lesões:

- 1 — angiopatia: dilatações venosas, microaneurismas e microhemorragias, neovascularização;
- 2 — exsudatos: moles e duros (superficiais e profundos);
- 3 — retinopatia proliferativa: angiopática e não vascular, avaliada pela área envolvida e pela extensão do arco em torno da mácula;
- 4 — hemorragias no vítreo: avaliadas pela área do fundus obscurecido;
- 5 — outras alterações: pigmentação macular — rubeosis iridis e glaucoma secundário — descolamento da retina — alterações do nervo óptico.

TERAPÉUTICA DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Consideremos resumidamente os seguintes itens:

- A) Dieta e medicamentos antilipêmicos (101).
- B) Insulinoterapia (101).
- C) Hipoglicemiantes orais (101).
- D) Esteróides anabolizantes (99).
- E) Fotocoagulação (50) (82) (96).
- F) Ablação da hipófise (63) (81) (83) (97) (98).

A orientação terapêutica básica inclue os itens A, B e C e é da competência do diabetólogo. É óbvio que é desejável o controle do desequilíbrio glicêmico do paciente com retinopatia diabética, embora a gravidade desta esteja mais relacionada à duração da doença causal que a outros fatores (99).

As medidas terapêuticas consideradas nos demais ítems, exceto a fotocoagulação, deverão ser adotadas em íntima colaboração com o internista, neuro-cirurgião e radioterapeuta.

D) ESTERÓIDES ANABOLIZANTES

São estimulantes da síntese protéica, e andrógenos — Seu real valor terapêutico é contestado por vários autores, contudo vêm sendo usado cada vez mais como terapêutica accessória da retinopatia diabética, pelo que, aqui os incluímos.

Entre nós, citamos os seguintes produtos comerciais:

a) DECA-DURABOLIN, injetável (Organon). Ampolas de 5 ou 25 mg de decanoato de nandrolona. A posologia indicada é de 1 ampola de 25 mg cada três semanas, para adultos; para crianças 1 a 2 ampolas de 5 mg cada 3 semanas.

b) DIANABOL — (comprimidos, injetável e solução (Ciba).

Cada comprimido contém 1 ou 5 mg, cada cm^3 da solução contém 1 mg e cada ampola de 1 cm^3 contém 10 mg de 17 — alfa-metil 17 beta-hidroxiandrosta 1,4 dieno-3-ona.

A posologia varia entre 10 e 20 mg/dia.

Após 4 semanas de tratamento fazer uma pausa de 4 a 8 semanas.

As contraindicações para os andrógenos são:

- a) carcinoma prostático;
- b) insuficiência hepática grave;
- c) gestação;
- d) aleitamento.

Fenômenos de masculinização embora raros, podem acontecer.

E) FOTOCOAGULAÇÃO

Na retinopatia diabética proliferante com neovascularização superficial e proliferação fibrovascular intravítreia a fotocoagulação é usada com os seguintes objetivos:

- 1) suprimir a circulação patológica;
- 2) eliminar os fócos hemorrágicos;
- 3) destruir a área comprometida;
- 4) evitar um descolamento da retina ou limitá-lo.

A fotocoagulação é realizada com anestesia local por injeção retrobulbar de novocaína a 5% e dilatação pupilar máxima. As áreas macular, paramacular e justapapilar deverão ser poupadadas, como também se deve evitar a fotocoagulação de vasos venosos calibrosos.

Não proceder a fotocoagulações extensas; é mais indicado fotocoagular um quadrante por vez. Na eventualidade de haver áreas comprometidas maiores que um quadrante, novas sessões de fotocoagulação serão feitas com intervalos nunca inferiores a duas semanas.

A avaliação terapêutica deverá ser feita três meses após a sessão de fotocoagulação, em exames de controle.

A fotocoagulação será aplicada em todos os vasos neoformados, hemorragias pré-retinianas e sub-hialoideas; circunscrevendo a área de retinopatia proliferante, respeitadas as áreas nobres já citadas.

LASER: A aplicação terapêutica dos raios LASER — feita para os microaneurismas de retinopatia diabética tem dado excelentes resultados em 90% dos casos.

Resultados obtidos com este método terapêutico:

- 1) diminuição das hemorragias vítreas;
- 2) retardamento da progressão da retinopatia proliferante e embora haja evolução da mesma, ela o faz de maneira muito menos rápida que num olho não tratado.
- 3) desaparecimento dos exsudatos;
- 4) supressão da área de neovascularização.

As complicações são raras, citando-se hemorragias retinianas de aparecimento precoce ou tardio, descolamento da retina, comprometimento macular e irite pós-operatória discreta, que responde sensivelmente aos corticóides.

F) ABLAÇÃO DA HIPÓFISE

A ablação da hipófise é um procedimento a que se deve recorrer na vigência de retinopatia diabética de caráter progressivo, que ameaça uma visão central ainda útil. É óbvio que haja fracasso das medidas terapêuticas já citadas para cada esta opção de tratamento.

Deverão ser excluídos os pacientes com severo comprometimento renal, arritmias cardíacas, cardiomegalia e pressão umeral diastólica acima de 100 mm de Hg.

Os resultados benéficos obtidos com a ablação hipofisária podem ser assim relacionados:

- 1 — redução das hemorragias retinianas;
- 2 — redução dos vasos neoformados;

- 3 — redução da dilatação venosa;
- 4 — redução das hemorragias vítreas;
- 5 — redução da dose de insulina para controlar os níveis glicêmicos pós-operatórios.

Uma vez feita a indicação da ablação hipofisária ficará ao critério do neuro-cirurgião, segundo sua experiência, a técnica mais conveniente para o caso (hipofisectomia transesfenoidal, secção do tálamo hipofisário, criohipofisectomia estereotáxica) ou do radioterapeuta (irradiação por raios X, implantação de YTRIUM-90 na fossa pituitária sob controle fluoroscópico). Neste último caso a dose variará entre 50.000 a 300.000 RADS de acordo com o grau de ablação desejado. 50.000 RADS para gráus discretos, entre 100.000 a 200.000 RADS para gráus moderados e 300.000 para ablação total.

O controle será realizado, três meses após a intervenção.

Na eventualidade de instalação de hipopituitarismo proceder à terapêutica corticóide de substituição.

RETINOPATIA HIPERTENSIVA

A retinopatia hipertensiva, termo proposto por FISHBERG em 1939, por considerar a sua ocorrência sómente na presença da hipertensão arterial além do processo não ser de natureza inflamatória (11-88) é, indubitavelmente, qualquer que seja a causa da hipertensão, uma decorrência do aumento da resistência periférica oposta à circulação sanguínea (17).

A oftalmoscopia permite uma avaliação anátomo-histológica, quase assim podemos dizer, das fases evolutivas da hipertensão arterial. Daí a interligação do cardiologista, do obstetra e do neuro-cirurgião com a oftalmologia, solicitando exames periódicos do fundo de olho, para precisar a gravidade da doença e os meios clínicos ou cirúrgicos a propor. É que o exame fundoscópico da rede arteríolo-capilar da retina permite o exame ao vivo dos danos causados pela doença, traduzida pelas alterações vasculares retinianas, testemunhos indiscutíveis de um estado controlável ou demasiado grave, exigindo medidas extremas, por que a vida está em perigo.

Convém, desde início, apresentar a classificação clínica de FISHBERG, que compreende três tipos de retinopatias:

- 1.º — **neuroretinopatia hipertensiva** — quadro típico observado na hipertensão maligna, na glomerulonefrite e na toxemia gravídica;
- 2.º — **retinopatia arterioesclerótica** — encontrada em pacientes com pressão arterial elevada há muito tempo, portadores de hipertensão essencial benigna de longo período.
- 3.º — **encefalopatia hipertensiva** — relacionada com o edema cerebral, decorrente do aumento da pressão intracraniana.

Podemos considerar a retinopatia hipertensiva abrangendo estas 2 modalidades: a) hipertensão essencial ou vermelha de VOLHARD, cujo comportamento pode ser estacionário, progressivo ou maligno, e na qual, em

regra, está em jôgo o componente apenas artério-esclerótico; b) na hipertensão pálida, aguda (de VOLHARD) angiospástica, reversível, com comprometimento arteriolar, comprometimento da retina, alterações renais e em fase mais aguda edema cerebral, encontrada na hipertensão essencial sob forma maligna, na toxemia da gravidez e nos casos de pressão intracraniana aumentada, por tumores cerebrais.

A conceituação clínica ligada aos quadros oftalmoscópicos mereceu uma revisão geral no XV Concilium Ophthalmologum reunido no Egito em 1937, sob o tema geral de Hipertensão arterial da retina entregue a WAGENER, KEITH, BAILLART e KOYANAGI (15). Daí surgiram os conhecidos 4 grupos da doença arteriolar difusa com hipertensão.

A observação oftalmoscópica mostra que as alterações arteriolo-escleróticas são irreversíveis e as alterações tóxicas (quando há comprometimento renal) são reversíveis, quando a doença caminha para a cura.

Antes de apresentarmos as classificações que procuram agrupar os sinais encontrados na retina, papila e vasos, vamos assinalar os aspectos oftalmoscópicos na vasculopatia hipertensiva.

A fundoscopia permite analisar:

1.º — **alterações angioretinianas** — a) **artérias**: reflexos centrais aumentados por conta da esclerose parietal; angiospasmos segmentares ou generalizados; retificação dos ramos colaterais, que passam de ângulo agudo, como é habitual, a ângulo reto como decorrência do endurecimento esclerótico, arteriolas em fio de cobre e em sua forma final de obstrução por esclerose, arteriolas em fio de prata; tortuosidade arteriolar, arteriolas de aspecto serpentiforme; arteriolas perimaculares em saca-rôlha (sinal de SCHWEINITZ); cruzamentos arteriolo-venosos patológicos, alterando a visualização do vaso subjacente ou mudando a direção da veia (arqueamento sinal de SALUS) ou a compressão da veia pela arteriola esclerosada, dando o sinal de GUNN. b) **veias**: encontramos o turgor venoso, a fleboesclerose ou embainhamento, vénulas perimaculares tortuosas, em saca-rôlha (sinal de GUIST).

2.º — **alterações da retina**: hemorragias em chama de vela, superficiais, na camada das fibras nervosas; hemorragias punctiformes, nas camadas profundas da retina; manchas brancas, também chamadas exsudatos, de aspecto de flocos de algodão; edema da retina, permitindo às vezes a visualização das fibras (axônios das células ganglionares); estréla macular, decorrentes da disposição radiada das fibras de HENLE; oclusões vasculares: nas artérias traduzidas por zonas de isquemia, como consequência da falta de nutrição, da anoxia da retina; oclusões venosas, dando hemorragias, pela repleção da veia, pela dificuldade da circulação de retorno.

3.º — **alterações da papila** — que vão do edema da papila, encontrado na neuroretinopatia hipertensiva à estase da papila com ele-

vação da mesma às vezes de 6,10 ou mais dioptrias, comum na encefalopatia hipertensiva, encontrada na fase maligna e final da hipertensão essencial progressiva, na toxemia gravídica, no comprometimento renal, e nos tumores endocranianos.

Histopatologia: — o estudo histológico das lesões do fundo de olho atentam para as lesões dos vasos da retina, lesões da retina propriamente dita, lesões da papila e lesões da coroíde.

Segundo M. BARRETO NETTO (11) "tôdas as lesões da retinopatia hipertensiva podem ser interpretadas à luz da permeabilidade vascular, com inundaçāo do órgão por um líquido mais ou menos rico em proteínas". Essa é a explicação para as manchas algodonosas, para a estrela macular, levando-se em consideração que o edema da papila está na dependência da hipertensão endocraniana, mais relacionada à encefalopatia hipertensiva. Quanto aos corpúsculos citoides que FRIEDENWALD encarava como células mononucleares parcialmente necrosadas são considerados como restos de fibras nervosas alteradas pelo processo de tumefação, pelo edema da retina na fase mais severa da retinopatia hipertensiva.

Vemos que as lesões são decorrentes das alterações circulatórias num órgão de exigências máximas no sentido nutricional, devido à sua alta função.

No tocante aos vasos da coroíde (11), BARRETO NETTO, observou alterações precoces com proliferação da íntima e permeabilidade exagerada das suas paredes. É de supor que essa grande permeabilidade se prenda à sua própria função de nutridoras das partes externas da retina.

Apresentados, em resumo, os sinais oftalmoscópicos encontradiços na retinopatia hipertensiva, e feitas algumas e rápidas considerações de ordem histopatológica vamos às classificações dos quadros fundoscópicos. Ressalta das classificações conhecidas a importância informativa da fundoscopia como "mentor do prognóstico, diagnóstico e da indicação cirúrgica na hipertensão arterial". (PAULO BRAGA MAGALHAES 15).

A variedade das classificações não nos permite transcrevê-las aqui, mas podemos enumerá-las. Classificação de THIEL proposta em 1937, seguindo a escola de VOLHARD; de FISHBERG já descrita, no sentido clínico; em seu livro (88) descreve bem os quadros oftalmoscópicos mas não os enquadra em grupos correspondentes aos estágios da hipertensão. A classificação de WAGENER e KEITH apresentada no Cairo em 1937 ainda hoje goza de grande aceitação. É baseada nos dados clínicos e oftalmoscópicos interligados. A seguir temos a classificação da American Ophthalmological Society organizada por CLAY, WAGENER e GIPNER (1946). SILVIO FIALHO apresenta a sua classificação em que as unidades sintomáticas são distribuídas de acordo com a intensidade da arteriolo-esclerose. PATIÑO MAYER; GIFFORD; MAC PHERSON; COHEN; ELWIN; VON GROLLMAN; VOGELIUS BECHAARD e PORSAS; LIJÓ PAVIA, KRASNOV; ROSENGREN; PALMER, LOOFBOURON e DOERING; LEISHMANN; BIAGIO ALAJMO, são autores que apresentaram classificações (15, 14) e as suas descrições podem ser encontradas nas fontes aqui citadas.

Damos preferência neste trabalho à classificação de JEROME GANS (36, 14, 15) pois que ela apenas assinala o que a fundoscopia revela sem maiores locubrações que cabem ao clínico e não ao oftalmologista (1944).

GANS (36) encara o componente arteriolo-esclerótico, irreversível A e o componente agudo, tóxico, reversível H. Assim Ho e Ao significam fundo de olho normal.

Ao Ho fundus normal.

A1 — esclerose moderada, compreendendo alargamento do reflexo central, irregularidade do lúmen, cruzamentos patológicos.

A2 — esclerose acentuada. Os sinais encontrados em A1, sob forma ampliada.

A3 — esclerose maior com lesões vasculares, obstruções e trombose adicionadas às características anteriores.

H1 — vasoconstrição arteriolar com ou sem edema da retina.

H2 — hemorragias, manchas brancas, edema da retina.

H3 — sinais anteriores acentuados e edema da papila.

TERAPÉUTICA DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA

A) Tratamento da afecção sistêmica pelo internista (99).

B) Como terapêutica acessória vale a pena ensaiar: heparina e drogas antilipêmicas, visando combater os componentes arterioscleróticos. A avaliação do efeito hipolipêmico é estribada na diminuição da relação beta — alfa proteína (eletroforese em papel), melhoria da A. V. e regressão dos quadros oftalmoscópicos. Atualmente um de nós observa a eficácia terapêutica dentro dos critérios acima, com o heparinóide duodenal (ATERÓIDE — PEDRO BREVES), em posologia de 60 mgr, diariamente, repartidos em três tomadas ao dia.

C) Simpaticolíticos do tipo Hydergine (Sandoz) poderão ser aplicados ainda por orientação do oftalmologista (87).

FIBROPLASIA RETROLENTICULAR

Conhecida também por Fibroplasia retrocristalínea foi, pela primeira vez, apresentada por TERRY, em 1942 (51A).

Sob o título de "**Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants**" (51-52) TERRY apresentou relatório de vários casos com ótimos desenhos das alterações vistas à oftalmoscopia (51), contudo não chegou à etiopatogenia. Foi KATE CAMPBEL da Austrália (24) que sugeriu em primeiro lugar a hiperoxigenação do prematuro como causa desencadeante da FRC.

A bibliografia nacional é pequena quanto ao tema em pauta, pois só conhecemos trabalhos de GOMES DA SILVA, BERRETTINI e RUBENS BELFORT MATTOS, destacando-se, quanto à terapêutica, a comunicação

de BERRETTINI (24) pelo uso da cortisona na fase aguda da doença com resultados positivos.

Não padece dúvida que a oxigenação hiperbárica e por longa duração motiva a FRC do prematuro. São bem significativos os estudos experimentais de ARMALL PATZ (in3) neste sentido. A FRC tem início entre a 3.^a e 5.^a semana de vida do prematuro. Estudos de laboratório revelam que "the retina is completely avascular until the fourth month of gestation, its layers apparently deriving nutrition from the embryonic hyaloid vessels and choroidal vessel" (PATZ 3). Só a partir do quarto mês os vasos centrais da retina enviam ramos em torno do disco óptico e só pelo oitavo mês atingem a ora serrata do lado nasal. Assim o prematuro não tem, ao nascer, a vascularização da retina completamente desenvolvida e apta a nutri-la. Estas retinas são sensíveis à hiperoxigenação pois esta reduz o calibre dos vasos o que importa em maior dificuldade nutricional da retina que responde por uma neovascularização ativa para supri-la de oxigênio e elementos nutritivos. As retinas já vascularizadas resistem à ação da hiperoxigenoterapia, o que não ocorre no prematuro. (PATZ e HADDAD in 3). A oxigenação hiperbárica age diferentemente quando se trata de retinas do prematuro (não completamente vascularizadas) e retinas do adulto, já normalmente desenvolvidas. Enquanto é nociva ao prematuro quando é mal dosada, é útil em certos casos clínicos e usada com indicações específicas, conforme a doença em causa, quando se trata de retinas do adulto.

Graças a êsses estudos pôde debelar-se uma causa alarmante de cegueira que em 1951 atingiu parte da população escolar dos Estados Unidos. Hoje é ponto pacífico de que se os recém-nascidos, principalmente prematuros, forem colocados em incubadoras com altas concentrações de oxigênio, acima de 40%, estão sujeitas ao aparecimento da FRC como decorrência da atmosfera hiperoxigenada (3, 23, 24, 51, 52).

OWENS divide em 3 fases (29) a angiopatia do prematuro, que passamos a resumir:

1.^o — fase ativa — vasos existentes estreitados, deslocamento dos vasos nasais ou mesmo ausência dos mesmos. Palidez do disco óptico que pode apresentar pigmentação do lado nasal. Estes são os sinais premontórios, havendo, a seguir, tortuosidade e dilatação dos vasos, tendo as veias seu diâmetro aumentado de 3 a 4 vezes. Na periferia da retina aparece uma vascularização em pincel intensa e desordenada. Há turvação do vítreo, edema generalizado da retina, de cor levemente azulada, néo-vascularização é visível à oftalmoscopia. Aparecem áreas de descolamento da retina com hemorragias. Vasos atingem o vítreo e o cristalino. Pode haver total descolamento da retina.

2.^o — fase regressiva — regressão espontânea da néo-vascularização e às vezes, do descolamento da retina. A falta de vasos encontrada no lado nasal da retina é substituída por vascularização.

3.^o — fase cicatricial — O disco óptico permanece pálido com vasos dirigidos para o lado temporal. Permanece o crescente pigmentar do lado nasal. Massa cinzenta retrocristaliniana vascularizada e fibrosa permanece

como resultado da fase ativa da doença, deixando, por vezes, o cristalino claro.

OWENS afirma que 26% dos casos apresentam FRC. 30% mostram alterações de menor monta e 44% não apresentam alterações residuais.

Resta-nos a certeza de que se medidas corretas forem tomadas, no tocante à concentração de oxigênio na incubadora, o prematuro não virá a sofrer, depois, de FRC.

TERAPÊUTICA DA FIBROPLASIA RETRO-LENTICULAR (99)

Cortisona na fase aguda (24).

Infelizmente o real tratamento é puramente profilático, evitando-se a administração de oxigênio em altas concentrações às crianças prematuras.

O tratamento das complicações é decepcionante (glaucoma, por exemplo).

OCLUSÃO DA ARTÉRIA CENTRAL DA RETINA

Convém, de início, assinalar que a vascularização da retina tão exigente pela sua alta função, na demanda particularmente de glicose e oxigênio, é alimentada por dois sistemas vasculares distintos, embora ambos, tenham sua origem na artéria oftálmica.

a) o sistema retiniano é responsável pela irrigação das camadas internas da retina, até à nuclear interna. Este sistema termina em dois plexos capilares, um interno na camada de fibras nervosas e um mais externo, atingindo a camada nuclear interna (5, 54).

b) o sistema uveal nutre as camadas, podemos dizer avasculares da retina, partindo da cório-capilar da coroíde e o material nutritivo a estas camadas mais especificamente dedicadas à fotoquímica da visão.

É de relevante importância a presença, embora rara, no disco papilar da artéria cilio retiniana, no lado temporal independentemente do sistema da Artéria Central da Retina, e que, quando presente, supre, em parte, a retina anóxica, isquêmica, fadada à necrobiose, quando surge a obstrução da A.C.R. Aqui o sistema uveal, constituído pelas ciliares anteriores e posteriores supre, na medida do possível, a retina condenada à morte por falta de nutrição do sistema retiniano, cuja integridade garante a sua funcionalidade, pois, quando pára, como no caso da oclusão da A.C.R. a cegueira súbita e imediata logo se instala.

Quadro clínico: variável conforme seja a oclusão proximal (da carótida) ou distal, na artéria central da retina ou seus ramos. No primeiro caso domina o aspecto neurológico, embora presente a sintomatologia ocular. Na oclusão distal, atingindo a artéria central da retina ou seus ramos, domina a sintomatologia ocular. Neste caso a consequência imediata é a falta de visão, total quando há oclusão da A.C.R. e parcial quando alguns dos seus ramos são atingidos. A perda da visão pode ainda ser “súbita ou lenta

mas progressiva, isto na dependência da causa que a determina: hipertrofia parietal, trombose, embolia ou vaso constrição (54)".

Estes são os sinais funcionais, percebidos e acusados pelo paciente. Os sinais objetivos, visualizado pela oftalmoscopia são muito característicos na oclusão da A.C.R. aparecendo a retina isquêmica e a mácula em vermelho-cereja.

O exame biomicroscópico revela o "edema turvo" (BUSACCA) da retina, como consequência da necrobiosis que aparece como decorrência da isquemia, que pode ser total quando há oclusão da A.C.R. e parcial quando a oclusão atinge apenas um ou mais ramos (9, 28).

TERAPÉUTICA DA OCLUSÃO — da Artéria Central da Retina (99)

A terapêutica basicamente visa combater a anóxia e restabelecer a circulação retiniana através de:

- A) **Abaixamento de pressão intraocular.**
- B) **Vasodilatação retiniana**
- C) **Inibição dos mecanismos de coagulação.**

A) O abaixamento da pressão ocular é obtido através de:

- 1 — parecentése da C. Anterior.
- 2 — injeção retrobulbar de anestésicos, isoladamente ou combinados com vasodilatadores (PRISCOL).
- 3 — substâncias osmoterápicas:

Glicerina oral: em solução a 30% em dose de 1,5 mg. por quilograma de peso. A queda da POC — surge após uma hora, atinge o máximo em 2 horas e dura 4 a 6 horas.

Uréia endovenosa a 30% — dose de 1 a 1,5 mg. por quilograma de peso — 60 gótas por minuto.

A queda da POC ocorre dentro de 30 a 40 minutos e o máximo efeito é atingido em uma hora.

Manitol — endovenoso solução a 20% — dose total de 1,5 a 2 gramas por quilograma de peso; máximo efeito hipotensor em uma hora; este efeito persiste de 5 a 6 horas.

- 4 — Inibidores da Anidrase Carbônica: DIAMOX — 250 mg. cada 6 horas.

B) Vaso dilatação retiniana é obtida com **Nitrito de amilo**: utilizado em ampolas para inalação, envolvidas em papel de filtro e que podem ser quebradas facilmente entre os dedos; provoca vasodilatação instantânea em 15 segundos.

Trinitrina — trinotrato de glicerina em pastilhas.

Usar uma a duas pastilhas por via sublingual — repetir a dose após 2 horas, até o máximo de 8 pastilhas ao dia.

Pastilhas com 0,5 mgr. da substância vasodilatadora.

C) A inibição dos mecanismos de coagulação é conseguida com:

1) **Heparina:** sua administração pode ser feita de modo contínuo ou intermitente, por via endovenosa, intramuscular ou subcutânea — para uso endovenoso contínuo adicionar 10.000 a 20.000 unidades em um litro de solução estéril de glicose a 5% ou soluto fisiológico à razão de 20 a 25 gótas por minuto.

Uso endovenoso intermitente: administrar de 3.000 a 5.000 UI de 3 em 3 ou de 4 em 4 horas.

Uso subcutâneo ou intramuscular: 10.000 a 15.000 UI cada 8 ou cada 12 horas. Determinar frequentemente o tempo de coagulação duas horas após o início do tratamento endovenoso ou de cada aplicação; ele deverá se manter entre 15 a 20 minutos. O tempo normal é de **6 a 12 minutos**.

Contra indicações: diatéses hemorrágicas, insuficiência renal, lesões graves do parênquima hepático, úlcera gastro-intestinal sangrenta.

Antagonistas de Heparina — Sulfato de protamina, solução a 1%, usar 50 miligramas por via endovenosa, lentamente.

Transfusões sanguíneas poderão ser igualmente utilizadas.

Entre nós os produtos heparínicos comerciais são os seguintes: Heparina (Lutécia), Heparina etar (Lutécia), Liquémine (Roche), Pularin-Heparina (Evans). 24 a 28 horas após o inicio do tratamento com Heparina, esta poderá ser suspensa, ficando o paciente sob o efeito dos cumarínicos. Uma vez que a cumarina só começa a agir tardiamente, esta deverá ser administrada simultaneamente com a Heparina.

2) **CUMARÍNICOS** — **Dicumarol** — (bishidroxicumarina).

Coumadin — (Warfarin sódico).

a) **Dicumarol.**

É de uso exclusivamente oral; administrar 300 miligramas nas 1.^{as} 24 horas, 200 miligramas nas seguintes e de zero a 100 mgr. nos dias restantes, de acordo com o nível de protrombina.

As doses da manutenção variarão entre 25 a 100 miligramas diariamente. O nível ótimo de protrombina para fins terapêuticos oscila entre 20 a 40%.

Entre nossos produtos comerciais citamos MARCOUMAR — comprimidos de 3 mgr. (Roche).

b) **Coumadin** — (Warfarin Sódico) para uso oral (comprimidos) ou endovenoso. Para ambas apresentações dose inicial entre 25 a 50 mgr.; dose de manutenção diária entre 5 a 10 mgr. de acordo com o nível de protrombina que deverá ficar entre (20 a 40%).

Entre nós comercialmente encontramos entre outros os seguintes produtos: Coumadin — comprimidos de 1 mgr. (MEAD JOHNSON). Marevan — comprimidos de 3 a 5 miligramas (GLAXE EVANS), Tromexan (GEIGY).

O Warfarin Sódico atua mais rapidamente que o Dicumarol, entre 12 e 18 horas. Devemos determinar previamente o tempo de protrombina. O tempo de protrombina normal é em torno de 12 segundos ou entre 20 a 30% dos níveis normais.

No caso de instalação de fenômenos hemorrágicos:

a) suspender o anticoagulante e esperar que haja normalização espontânea dos níveis de protrombina.

B) Caso contrário, administrar vitamina K-I oral ou endovenosamente em doses que variarão entre 10 e 15 miligramas.

Entre outros produtos comerciais citamos (Vit. K-I).

Kanakion — injetável e gôtulas (Roche).

OCLUSÃO DA VEIA CENTRAL DA RETINA

Preferimos o termo oclusão quando nos referimos aos vasos centrais da retina, pois com isto focalizamos o aspecto clínico funcional, e não o anátomo-patológico, muito embora se encontre nos tratados a expressão embolia da A.C.R. e trombose da V.C.R. e com isto estamos ao lado de RODRIGUEZ BARRIOS (9) pois sabemos que pode haver na oclusão da V.C.R. um processo trombótico ou uma redução da luz do vaso pela proliferação da endoveia que a princípio retarda a circulação de retorno e por fim a bloqueia inteiramente (9, 29).

Podemos encontrar oclusão da V.C.R. de um ou mais ramos e com isso varia sobremaneira o quadro clínico, funcional, apresentado pelo paciente. Os sinais subjetivos referem sempre perda súbita ou progressiva mas rápida da visão, por vezes precedida de intensa cefalalgie, relacionada talvez com a crise hipertensiva (9).

O que a prática de muitos anos nos tem mostrado confirma estas palavras de NOBERTO DANTE PEREZ (90): — “debemos tener presente en el espíritu la posibilidad de un glaucoma primario en todo el paciente que tenga una trombosis venosa en fondo de ojo”.

A prática da especialidade confirma dia a dia a antiga verificação de DUKE-ELDER e HARRY GRADLE, respectivamente (1941 e 1937) da impressionante frequência de casos de oclusão da V.C.R. ou de seus ramos no decurso do glaucoma primário. VANNAS e TARKKANEN (90) verificaram que em pacientes de 65 anos, três em cada quatro tinham glaucoma primário além da oclusão da V.C.R. o que fala a favor da associação de ambas (46).

BERTA A. KLIEN (91) que há 1 quarto de século se dedica ao estudo da oclusão das veias da retina apresenta 3 causas fundamentais: — “among the three mechanisms which may be involved in occlusion of the central retinal vein or its tributaries that is, compression of the vein by

sclerotic adjacent structures, diseases of the venous wall, either degenerative or inflammatory, and hemodynamic disturbances leading to stagnation and primary thrombus formation, the last, although probably not rare, is anatomically the most elusive, while inflammatory disease of the vein appears to be the most unusual".

Numa comunicação à S.F. de Oftalmologia (19) KTASOURAKIS e TOPALIS apresentam na patogenia da trombose da V.C.R.: "flebite infeciosa, flebite traumática, consequências da hipertensão arterial e fragilidade endotelial hereditária".

Em que pese a opinião de tantos autores no sentido anátomo-patológico convém não esquecer DUKE-ELDER quando diz que o glaucoma pode ser a causa da trombose. É de bom aviso num caso de oclusão da V.C.R. ou de seus ramos pesquisar a curva nictemérica no outro olho, uma vez que a tensão endocular no olho atingido é baixa e o paciente deve ser hospitalizado.

Sinais oftalmoscópicos — o quadro é exatamente o oposto da oclusão da A.C.R. Aqui encontramos hemorragias profusas por todo o polo posterior quando há oclusão da V.C.R. Às vezes a papila está oculta entre as hemorragias. Quando a oclusão atinge apenas um ou mais ramos as hemorragias existem em toda área dos vasos em que a circulação de retorno não se faz devido à oclusão existente.

TERAPÉUTICA DA OCLUSÃO DA VEIA CENTRAL DA RETINA (99)

A) **Anticoagulantes:** Heparina e Cumarínicos (vêr oclusão da Artéria Central da Retina).

B) **Fibrinolisina Humana:** é uma enzima proteolítica que se obtém ativando uma fração do plasma sanguíneo com estreptoquinase. Sua atividade é limitada aos coágulos recentemente organizados, daí a necessidade precoce de sua administração nos casos de oclusão da Veia Central da Retina. O ideal é prescrever a droga antes de decorrida uma semana da instalação do acidente vascular. A dosagem varia entre 50.000 a 1000.000 unidades de acordo com preparações. (ACTASE ou THOMBOLYSIN) dissolvendo-as em 250 cc de solução de dextrose a 5%, administrando-as no período de uma hora; repetir até 5 vezes se necessário. Contraindicada nos pacientes com comprometimento hepático grave, diâseses hemorrágicos e hipofibrinogenemia.

C) Medicação hipotensora ocular (vêr oclusão de Artéria Central da Retina).

D) Medicação vasodilatadora para combater o reflexo constrictor arterial (28) (vêr oclusão da Artéria Central da Retina).

F) Simpaticolíticos — do tipo HydérGINE (Sandoz) (87).

DOENÇAS DE EALES

Chamada também de vasculitis retinae, foi descrita por EALES em 1882 (29). Trata-se de uma entidade clínica para a qual não se estabeleceu ainda uma causa satisfatória (79).

Os casos descritos por EALES caracterizavam-se por hemorragias recidivantes da retina e vítreo, particularmente em pessoas do sexo masculino, do grupo etário dos vinte aos trinta anos.

Apesar do tempo decorrido a descrição clínica permanece a mesma descrita originalmente pelo seu autor. Os pacientes queixam-se de perda de visão, acometendo, por vezes, ambos os olhos.

Oftalmoscópicamente notam-se hemorragias com turvação do vítreo, justificando a queixa dos pacientes. Após as primeiras hemorragias a visão fica prejudicada sendo, aos poucos, recuperada. Acontece que novas hemorragias se processam, a curtos intervalos, o que acarreta perda crescente de visão. Nos casos favoráveis há melhora visual mas, em regra, a evolução é desfavorável, devido à organização dos coágulos no vítreo, caminhando para retinite proliferante e até descolamento da retina. O quadro clínico, caracteriza-se em síntese, por hemorragias na periferia da retina, coróide e vítreo. Frequentemente há evidência de periflebite com embainhamento e vasos de néo-formação.

Segundo MEYER-SCHWICKERATH (79) os primeiros estádios da doença manifestaram-se por dilatações arteríolo-venosas, processos trombóticos, que, trazem como defesa orgânica, para suprirem a anóxia da retina, a formação de novos vasos e sáculos aneurimáticos.

DONDERS, na revisão da literatura com 700 casos publicados, revelou a maioria de comprometimento bilateral e de preferência acometia o sexo masculino.

A etiologia é obscura mas os estudos anatómopatológicos revelam que está na parede dos vasos a alteração principal, particularmente nas veias da retina; há microtromboses e hemorragias recidivantes — que é a característica da doença.

TERAPÉUTICA DA DOENÇA DE EALES (100)

- A) Tratamento antituberculoso.
 - B) Corticosteróides.
 - C) Diatermia escleral superficial.
 - D) Fotocoagulação.
- A) Tratamento antituberculoso será constituído por:
- 1 — Aumento da imunidade, repouso, super-alimentação com dietas ricas em proteínas e gorduras e pobres em hidratos de carbono.
 - 2 — Vitaminoterapia: altas doses de vitamina D cada 15 ou 30 dias.

- 3 — Diminuição da sensibilidade tissular (tuberculinoterapia) que pode ser feita concomitantemente à terapêutica antimicrobiana, encurtando o período da doença (DBF ou PPD).
- 4 — Tuberculostáticos (P.A.S. e Isoniazida).
- 5 — Antibióticoterapia (Estreptomicina).

Os dois últimos ítems constituem a terapêutica antimicrobiana que poderá ser feita obedecendo a vários esquemas de tratamento que são as combinações de tuberculostáticos sintéticos (Hidrazidas e Ácido Paraminosalicílico) com estreptomicina.

Como exemplo de combinação binária citamos: estreptomicina mais P.A.S. e de terciária estreptomicina, isoniazida mais P.A.S.

As combinações binárias são indicadas para as modalidades discretas ao passo que nas formas severas usaremos as combinações tríplices com duração mínima de um ano. Quando sobrevier melhoria no quadro oftalmoscópico poderá ser instalado o esquema binário: estreptomicina mais P.A.S. ou estreptomicina mais isoniazida ou ainda isoniazida mais P.A.S.

Estreptomicina: dose de 1 a 2 gramas diariamente por via intramuscular. Apresenta os efeitos colaterais seguintes: reações de hipersensibilidade, vertigens, "tinnitus" e surdez, porém esta não é comum quando há dosagens baixas e o período de administração não é muito prolongado.

Produtos comerciais contendo este antibiótico encontrado no nosso meio são: AMBISTRIN (SQUIBB), ESTREPTOMICINA (FONTOURA - WYETH), ESTREPTOMICINA (MAJER), etc.

P.A.S. (ácido para-aminosalicílico) é um derivado do ácido salicílico.

É usado como um adjuvante a outras drogas e sua ação tuberculostática é mais fraca que a da estreptomicina.

A posologia é de 8 a 16 gramas ao dia, por via oral em quatro doses, fracionadas entre as principais refeições. Entre os efeitos colaterais são citados: anorexia, náusea e vômitos.

Entre nós, citamos os produtos comerciais seguintes: P.A.S.-CÁLCICO (FARMITÁLIA) APASSAL CÁLCICO (Laboran) etc.

Isoniazida: é um derivado do ácido nicotínico e um poderoso inibidor do bacilo da tuberculose.

A posologia é de 3 a 5 miligramas por quilograma de peso corporal ao dia, por via oral em duas a três doses após as refeições. Citamos entre os efeitos colaterais: vertigem, ataxia e contrações musculares. Associar vitamina B 6 para evitar complicações nervosas.

Produtos comerciais, entre outros: NEOTEBEN (Bayer) NICETAL (WANDER).

B) ESTERÓIDES

Apresentam eficácia duvidosa, havendo opiniões conflitivas entre os autores.

C) FOTOCOAGULAÇÃO E DIATERMIA ESCLERAL SUPERFICIAL

A primeira será indicada nas lesões mais próximas ao pólo posterior ao passo que a segunda será usada preferencialmente para as lesões mais periféricas.

Com a fotocoagulação, as áreas de proliferação vascular que são fontes de hemorragias graves, são reduzidas a cicatrizes planas.

ANGIOMATOSIS RETINAE

Foram descritas os sinais oculares por VON HIPPEL em 1895, que acreditou tratar-se de um angioma da retina. Em 1926 LINDAU assinalou a associação da doença, já conhecida de VON HIPPEL, a hemangiomas do cerebelo, rim e outros órgãos, daí o nome atual de doença de VON HIPPEL-LINDAU, epônimos pelos quais é conhecida.

VAN DER HOEVE englobou-a no quadro das facomatose embora as manchas cutâneas sejam excepcionais na doença de VON HIPPEL-LINDAU (67).

Vários autores descreveram com nomes diversos esta doença mesmo antes de VON HIPPEL. PANAS e RÉMY em 1879 observaram um caso e DARIER anos mais tarde (1890) teve ocasião de ver e descrever o outro olho do mesmo doente como retinite proliferante. FUCHS em 1822 (95) e em 1833 LAGLEYSE, na Argentina, descreveu caso que denominou de "angiomatose telangiástica retina". Outros autores descreveram a doença como WOODS (1892).

COLLINS (1894) MELLER, CZERMACK, MARBURG (8). A história nos diz, porém, que E. VON HIPPEL em 1904 relatou dois casos, o primeiro, OTTO MEYER, apresentado em 1895 ao Congresso de Heidelberg, como portador de doença rara da retina e o segundo OTTO MÖBIUS com quadro semelhante. Coube a VON HIPPEL o relatório clínico e em 1911 o relato histológico, mostrando tratar-se de angioma da retina. ARVID LINDAU, em 1926, assinalou a coincidência da angiomatose da retina com angiomas do cerebelo, dos rins, pâncreas etc.

Tantas foram as contribuições que entre os sul americanos a doença é conhecida como de LAGLEYSE-VON HIPPEL-LINDAU sendo para os europeus e norte-americanos conhecida pelos dois últimos nomes.

A incidência familiar foi notada por VON HIPPEL, COLLINS, ROCHAT e outros (8).

REESE considera-a como malformação congênita do tecido mesodérmico e ocorre no tecido ectodérmico da retina. As lesões podem ser múltiplas e atingir ambos os olhos. A característica da doença é a presença de tumor (angioma) único ou múltiplo na periferia da retina convergindo para os mesmos vasos paralelos (artéria e veia) grandemente dilatados. Embora tenham predileção pela periferia da retina, podem crescer na direção do vítreo e da coróide e em alguns casos atingem o cristalino e córnea,

TERAPÉUTICA DAS ANGIOMATOSES

A fotocoagulação é o método terapêutico por excelência das angiomas (78), (79), (95). A técnica inerente a este método de tratamento se constitui em intervenção incruenta; está sob controle visual do operador que pode atuar portanto, diretamente sobre as áreas interessadas poupando as estruturas não comprometidas e dosificar cada aplicação terapêutica. Os resultados obtidos são tanto melhores quanto mais precocemente atuamos.

O substrato terapêutico da fotocoagulação se constitui na absorção da energia luminosa pela retina e sua conversão em calor seguida pelos efeitos de coagulação, edema, exsudação, proliferação pigmentar, glicose e finalmente atrofia tissular da área facomotosa.

A fotocoagulação será procedida após:

- 1 — Hospitalização, se necessária.
- 2 — Sedação pré-operatória.
- 3 — Anestesia tópica, acinesia palpebral, anestesia retrobulbar.
- 4 — Dilatação máxima da pupila (se necessário, recorrer à injeção límbica suconjuntival de adrenalina).
- 5 — Irrigação constante da córnea, com sôro fisiológico.
- 6 — Fotocoagular a área facomotosa, evitando sempre excessivas fotocoagulações. Caso sejam necessárias novas sessões de fotocoagulação realizá-las em espaço de tempo nunca inferior a duas semanas.
- 7 — Curativo monocular com corticóides (unguento oftálmico).
- 8 — Complicações operatórias: reação exsudativa retiniana e uveal, necrose retiniana com roturas, descolamento secundário, comprometimento macular, hemorragias vítreas, catarata térmica por superaquecimento do segmento anterior.

ANGIOPATIA RETINIANA TRAUMÁTICA DE PURTSCHER

Descrita por PURTSCHER em 1910 é antes um angiotrauma, como quer DÍAZ CANEJA (1), do que propriamente uma vasculopatia da retina. É também conhecida por retinopatia traumática de PURTSCHER, liporrágia traumática retinae ou lymphorrhagia retinae, tal é a sua variada sinonímia. São raros os relatos, como explica DUKE-ELDER (2), porque os sinais retinianos são transitórios e o exame especializado não é requisitado. Ainda assim AMSLER (1934) encontrou 25 casos na literatura e BEDEL (1939) encontrou 40.

Assinalada por EALES (1882) e LIEBRECHT (1906) foi PURTSCHER em 1910 o primeiro a sistematizar os quadros retinianos e a máscara cianótica da face nas grandes compressões torácicas.

Os aspectos oftalmoscópicos evidentes nos primeiros dias variam, como é natural, com a gravidade da compressão e vão do edema da retina, ilhotas profusas de manchas brancas, em volta da mácula e por vezes estendem-se até à periferia da retina, associadas a hemorragias petequiais ou profusas, semelhantes às encontradas na trombose de veia central da retina. As vezes, ainda, a extensão da hemorragia é de tal ordem que se rompe a limitante interna, abre a hialoide e insinua-se no vítreo. É bem variado o conjunto fundoscópico, semelhando, por vezes, uma retinopatia diabética (2) e não raro as manchas brancas são de tal ordem, "covering great areas near the disc (STAHL, 1915 e BEDEL, 1939) appearing like masses of cumulus cloud in a clear sky" (2).

PURTSCHER relacionou as lesões retinianas a uma pressão do líquido céfalo-raquiano através do espaço subaracnóide do disco óptico, insinuando-se ao longo das bainhas vasculares até à retina, como decorrência da pressão sofrida pelo próprio líquido cérebro-espinal nas compressões cranianas ou torácicas de ordem traumática. Daí a expressão angiopatia retinæ traumática de PURTSCHER ou linforragia retiniana de KOERBER. DUKE-ELDER distingue (2) as diferenças entre o edema de BERLIN e o que ocorre na angiopatia de PURTSCHER, vendo aqui uma exsudação franca como reação a um processo inicial vascular, designado como retinopatia traumática angiospástica.

Para DÍAZ-CANEJA a distinção é anatômica simples pois o edema de BERLIN tem origem corídica e as manchas brancas do tipo PURTSCHER originam-se na retina.

É ponto pacífico de que a angiopatia traumática de PURTSCHER é consequente a altas compressões torácicas ou cranianas, nunca as contusões diretas do globo ocular.

Embora aceite a linforragia por DUKE-ELDER é assunto discutido por muitos que põem em dúvida a existência de espaços linfáticos perivasculares, como EISLER (1).

TERAPÊUTICA DA ANGIPATIA RETINIANA TRAUMÁTICA DE PURTSCHER (99)

- 1 — Corticóides por via sistêmica para combater o edema retiniano secundário ao trauma.
- 2 — Repouso no leito.
- 3 — Sedação do paciente com tranquilizantes.
- 4 — Oxigênio terapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — CANEJA, (D). — In Traumatologia ocular de José Casanovas — 1963: 223-29. Angiopatia retiniana de Purtscher — 1963 Barcelona — Ed. Albacen.

- 2— DUKE-ELDER — Angiopatia traumática de Purtscher — Vol. VI — Text-Book of Opht., 1954: 6369-6374.
- 3— DUKE-ELDER — Diseases of uveal tract 1966 — H. Krimpton. London — Vol. IX System of Ophthalmology.
- 4— Symposium on vascular disorders of the eye — 1966 Mosby Co. St. Louis.
- 5— ADLER (F.) — The Ocular circulation in Physiology of the Eye 1965 Mosby Company — St. Louis.
- 6— RENARD (G.) e Col. La rétine in Anatomie de L'oeil et ses annexes 1965 Masson — Paris.
- 7— DUKE-ELDER — The Anatomy of Visual System — Vol. 11 System Of Opht. 1961.
- 8— REESE (A.) — Tumors of the EYE — 1963 — Harper & Row, Publishers. N.Y.
- 9— RODRIGUEZ BARRIOS (R.) — Fondo de Ojo — 1959 — Ed. Inter-Medica — Buenos Ayres.
- 10— LIJÓ PAVIA — Retinopatias. Su tratamiento por via retrobulbar — in Jubilação do Prof. Lopes de Andrade 1966: 229-243 — Lisboa.
- 11— BARRETO NETTO (M.) — Histopatologia da Retina e da Coroíde na Hipertensão Maligna — 1951 — Set. Arq. de Clínica Vol. XIII, 149 — Rio de Janeiro.
- 12— PEDDATI, (F.) — Le Fon d'Oeil des Hypertendus — Edit. Sandoz 1959 — Paris.
- 13— MATTOS (M.B.) — CUNHA (SÉRGIO) — ATTADIA (R.) — REBO-CHO (P.) — A significação clínica da retinopatia na Síndrome Vascular do Diabete — Rev. Hosp. das Clín. vol. XI — 1956: 83-91 — São Paulo.
- 14— LEMOS DA SILVA (J.L.) — Hipertensão e Fundo de Olho — in Rev. da A. M. Brasileira — Vol. 11 n.º 8 — 1965: 325-346.
- 15— CYRO REZENDE e Col. — Do Conceito Atual da Hipertensão Arterial e sua Repercussão Ocular — in Rev. Brs. Oft. Vol. XVII n.º 2 — Junho 1958: 152-257.
- 16— MAYALL (R.C.) — Ação Nociva da Insulina nas Angiopatias em Diabéticos — Fatos Clínicos in Tribuna Médica — Agosto n.º 306 Ano 1965.
- 17— SYLVIO FIALHO — Memorial de Oftalmologia — Guanabara 1965.
- 18— AMALRIC (P) e LESCURE (F.) — Nouveaux Cas de Régression de rétinopathie diabétique exsudative in Bull. et Mém. S. F. O. 1961: 412-428 — Masson Ed. Paris.
- 19— KATSOOURAKIS (N.) e TOPALIS (CH.) — Sur la pathogénie de la thrombose de la veine centrale de la rétine — Bull. et Mém. S. F. O. 1963: 636-647 — Masson — Paris.
- 20— LOMBARDI (G.) — Résultat du traitement des thrombose veineuses rétinianas — idem, 648-657.

- 21— FERRER (J.) — Complications oculaires du diabète infantile et juvénile — Bull. e Mém. da S. F. O. 1964: 692-698.
- 22— LABORNE TAVARES (A.) — Alterações Oculares no Diabete Melitus — Rev. Brs. Oft. 1958: 63-83.
- 23— CASTRO LIMA (H.) — Fibroplasia retrocristaliniana. Rev. Brs. Oft. 1963: 421-445.
- 24— BERRETTINI (G.L.) e AULICINO (A.) — Fibroplasia retrocristaliniana. Arqs. Brs. Oft. 1956 - vol. 19 n.º 3: 114-126.
- 25— MOONEY (A.J.) — Diabetic Retinopathy — A challenge — Brit. J. Opht. 1963: vol. 47 n.º 9: 513-520.
- 26— WEITZIG (P.C.) e J. T. WORLTON — Brit. J. Opht. 1963: 539-541 — Treatment of Diabetic Retinopathy by light-coagulation.
- 27— JONAS ARRUDA — O fundo de olho na Hipertensão arterial — Rev. Bras. Oft. 1951: 27-38.
- 28— ELWYN (H.) — Diseases of the Retina 1946 — Ed. Naple Press. Co. N.Y.
- 29— BALLANTYNE & MICHAELSON — Textbook of the Fundus of the Eye 1962: London.
- 30— JONAS ARRUDA — Patologia dos vasos da retina — Rev. Brs. Oft. 1952: 35-184.
- 31— TINOCO (J.) e Sébas (R.) — Retinose diabética idem: 47-54.
- 32— CASTRO CORREIA (J.) — Contribuição para o conhecimento da patologia retiniana in Arq. Port. de Of. 1964: 65-121 — Lisboa.
- 33— SOUSA RAMALHO e col. — Angiografia fluorescente da retina — Arq. Port. de Oft. 1965: 5-31.
- 34— Urrets Zavalia (A.) — El fondo de ojo en la arterioesclerosis -943 — El Ateneo — B. Aires.
- 35— BRISAIN-MONROSE e B. GORGES — Troubles vasculaires rétiniens et anthocyanosides — Revue Chibret — 1965 n.º 44: 3-49.
- 36— JEROME GANS — Classification of the arteriosclerotic hypertensive fundus oculi.
- 37— KOBERLE e (FRITZ) — Aspectos anátomo e fisiológicos da Hipertensão Arterial in Medicina 1961 n.º 1 vol. 1 — Ribeirão Preto.
- 38— DANTE PÉREZ (N.) — Glaucoma y trombosis de las venas retinianas — Arch. Of. Buenos Aires 1966: 42-48.
- 39— HAYRETH (S.S.) — Occlusion of the Central Retinal Vessels — Brit. J. Opht. 1965: 626-645.
- 40— HAINING (W.M.) — Diagnostic Value of Intravenous fluorescein Studies — Brit. J. Opht. 1966: 587-591.
- 41— HOLLENHORST (R.W.) — Vascular Status of patients who have cholesterol emboli in the retina — Am. J. Opht. 1966: 1159-1165.

- 42— LEE (PEI-FEI) & Col. A new Classification of diabetic retinopathy — Am. J. Opht. 1966: 207-219.
- 43— MUTLU (FIKRET) — Retinal vein occlusion — Am. J. Opht. 1966: 282-286.
- 44— ASHTON (N.) e PATH (F.C.) — Oxygen and the growth and development of retinal vessels — Am. J. Opht. 1966: 412-435.
- 45— HODGE (J.V.) e CLEMENTT (R.S.) — Improved method for fluorescence angiography of the retina — Am. J. Opht. 1966: 1.400-1.415.
- 46— VANNAS (S.) e RAITTA (C.) — Retinal venous occlusion — Am. J. Opht. 1966: 874-883.
- 47— TOLENTINO (F.I.) e SCHEPENS (C.) — Vitreous in Diabetic Retinopathy — Arch. of Opht. 1966: 238-246.
- 48— DHARLING (B.E.) — Histopathology of Retinal Artery Occlusion — Arch. of Oft. 506-510.
- 49— TASSMAN (W.) e ANNESLEY (W.) — Retinopathy of Prematurity — Arch. of Opht. 1966: 608-614.
- 50— OKUN (E.) e CIBIS (P.A.) — Photocoagulation in Therapy of Proliferative Diabetic Retinopathy — Arch. of Opht. 1966: 337-352.
- 51— TERRY (T.L.) — Fibroplastic overgrowth of persistent Tunica vasculosa lentis in premature infants — Arch. of Opht. 1943: 36-68.
- 51A— TERRY (T.L.) — Idem — Am. J. Ophth. 25:203, Febr., 1942.
- 52— TERRY (T.L.) — Retrobulbar Fibroplasia in Premature infants — Arch. of Opht. 1945: 203-208.
- 53— LABORNE TAVARES (A.) — Hemorragias retinianas — Arq. Brs. Oft. 1965: 167-179.
- 54— QUEIROZ (J.M.) — Oclusões arteriais retinianas — Arq. Brs. Oft. 1965: 197-208.
- 55— FERRER (O.) — Angiopathie diabétique — Bull. e mém. da S.F.O. 1965: 588-602.
- 56— ALEZZANDRINI (A.) — Retino-Fluoresceina-Grafia — Arch. Oft. de Buenos Aires — relato anual — Nevmebro de 1965 n.º 11.
- 57— FOCOSI (M.), SALVI (G.), VENTURI (G.) — Considerazioni sull'uso del Laser in Oftalmologia — Arq. Portug. Oft. 1966: 23-34.
- 58— CARVALHO (CELSO A.), (MATTOS (M.), WAJCHENBERG (B.), PEREIRA (V.) — Micro-aneurismas da retina e nefropatia do Diabetes Melitus — An. XII Cong. Oft. (Belo Horizonte) 1962: 331-350.
- 59— GARBINO (C.) — Aparato Ocular y Diabetes — idem 1962: 517-544.
- 60— BARBOSA (R.) — Facomatoses — Arq. Inst. Penido Burnier 1953: 14-35.
- 61— TEIXEIRA (I.) — Facomatose — Bol. Cent. Est. Ser. Est. 12 (2): 133-138, Fevereiro, 1960.

- 62— OLIVEIRA (F. de) — Pericytes in Diabetic Retinopathy — Brit. J. Ophth. 1966: 134-143.
- 63— CULLEN (J.F.), HARRIS (P.), MUNRO (J.F.), DUNCAN (L.R.) — Pituitary section for advanced Diabetic Retinopathy — Brit. J. Ophth. 1965: 393-404.
— Pituitary Ablation by Itrium Implantation for Advancing Diabetic Retinopathy idem: 405-412.
- 64— HENKIND (P.), MORGAN (G.) — Peripheral Retinal Angioma with exsudative Retinopathy in Adult (Coats's Lesion) — Brit. J. Ophth. 1966: 2-11
- 65— ASHTON (N.) e Col. — Focal retinal ischaemia — Brit. J. Ophth. 1966: 283-384.
- 66— DUKE-ELDER — Diabetes Mellitus in System of Ophth. Vol. VII, 1962: 141-145.
- 67— AYRES (Fco.) — Oftalmoscopia nas Hipertensões — Arq. Brs. Oft. 95-110, 1944.
- 68— AYRES (Fco.) — Classificação dos quadros oftalmoscópicos na Hipertensão arterial — Arq. Brs. Oft. 120-125, 1946.
- 69— MORALES (A.G.) Coats' disease — Amer. J. Ophth. 1965: 855-865.
- 70— FOUTON (R.H.) e ECSON (H.A.) — Behçet Syndrome — Arch. of Ophth. 1964: 71-81.
- 71— ASHTON (N.) e OLIVEIRA (F.) — Nomenclature of Pericytes — Brit. J. Ophth. 1966, March, 119-123.
- 72— VANNOTTI (A.) — Novos aspectos da patogênese do diabetes — Gazeta Sanitária — Ano XV 1966 (Vol. 4-5): 7-9.
- 73— MARBLE (A.) e REIS (S.B.) — Fisiopatología das angiopatias do diabetes in Triângulo vol. 7 n.º 1, 1966: 17-25.
- 74— RENOLD (A.E.) — Métodos de dosagem da Insulina sanguínea idem pág. 73.
- 75— CELSO ANTONIO CARVALHO e outros — Microaneurismas da retina e nefropatia do Diabetes Mellitus — Anais XII Cong. Brs. Oft. 1962: 231-336.
- 76— LABORNE (A.) — Classificação das alterações retinianas no diabetes — Anais Cong. XII Cong. Brs. Oft. 1962: 337-342.
- 77— GARBINO (C.) — Aparato ocular y diabetes idem, idem. 1962: 517-544.
- 78— BARRIOS (R.) — La fotocoagulación en las afecciones vasculares de la retina e coroides — idem, idem, 1962: 567-571.
- 79— COLYEAR JR. (B.H.) — Retinal vascular lesions treated by photocoagulation — Am. J. Ophth. vol. 63 1962: 262-270.
- 80— AMALRIC (P.) — Quelques indications nouvelles de l'angiographie fluorescéinique — An. Ocul-Vol. 200 1967: 9-162.

- 81— CULLEN (J.T.) e outros — Pituitary Ablation by 90 yttrium implants — Brit. J. Ophth. vol. 49, 1965: 405-412.
- 82— WETZIG (P.C.), WORLTON (J.T.) — Treatment of diabetic retinopathy by light coagulation — Brit. J. Ophth. vol. 47 1963: 539-541.
- 83— CULLEN (J.T.) e outros — Pituitary stalk section for advancing diabetic retinopathy — Brit. J. Ophth. vol. 49, 1965: 394-404.
- 84— ASHTON (N.) — Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies — Brit. J. Ophth. 1963: 521-538.
- 85— FERRER (O.) — Angiographie diabétique — Bull. S.F.O. 1965: 588-600.
- 86— RAMALHO (S.) — Angiografia fluorescente da retina — Arq. Port. Oft. 1965: 5-32.
- 87— DEODATI (F.) — Le fond d'oeil des hypertendus-édition Sandoz-Suisse.
- 88— FISHBERG (A.) — Hypertension and Nephritis. Philad. 1939.
- 89— HONTI (GEZA) — Les Maladies vasculaires principales vues dans le miroir du fon d'oeil — Bull. et Mém, S.F.O. 1966: 503-505.
- 90— PEREZ (N.D.) — Glaucoma e trombosis de las venas retinianas — Arch. Arg. de Of. Buenos Aires 1966 (Marzo): 42-48.
- 91— BERTA KLIEN — Retinal venous occlusion — Am. J. Ophth. 1966: 25-33.
- 92— LARSEN (HANS) — Atlas of the fundus of the eye 1966 — Saunders Co. London.
- 93— FLETCHER HOYT (W.) — The ocular fundus in neurologic diseases Mosby Co. 1966 — St. Louis.
- 94— HENKIND (P.) e MORGAN (G.) — Peripheral retinal angioma with exsudative retinopathy in adults (Coats's lesion) — Brit. J. Ophth. vol. 50, 1966: 2-11.
- 95— FRANCIS A. L'ESPERANCE, JR. — Arch. Ophth. 75:61-67, January, 1966.
- 96— EDWARD OKUN, PAUL A. CIBIS — Arch. Ophth. 75:337-352, March, 1966.
- 97— G. F. JOPLIN, RUSSEL FRASER, et al — Quart. J. Med. 34:443-462, Oct. 1965.
- 98— ROBERT F. BRADLEY, SEARLE B. REES and CHARLES A. FAGGER — M. Clin. North America 49:1105-1124, 1965.
- 99— ELLIS and SMITH — "Ocular Therapeutics and Pharmacology" 2nd. edition. C. V. Mosby Company — Saint Louis, 1966.
- 100— A. G. CROSS — Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom 85:11-20, 1965.
- 101— PLATON PETRIDES — Klin. Monastbl. Augenh. 147:777-805, 1965.