

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudo comparativo de substâncias viscoelásticas
para promoção da estabilização do equilíbrio
oculomotor sem impedir rotações oculares**

MARIA DO SOCORRO AGUIAR LUCENA

RIBEIRÃO PRETO
2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MARIA DO SOCORRO AGUIAR LUCENA

**Estudo comparativo de substâncias viscoelásticas
para promoção da estabilização do equilíbrio
oculomotor sem impedir rotações oculares**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo para obtenção do Título de Doutor em
Ciências Médicas.

Área de Concentração: Mecanismos
Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e
Audio-Vestibular.

Orientador: Prof. Dr. Harley Edison Amaral Bicas

RIBEIRÃO PRETO

2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Lucena, Maria do Socorro Aguiar

Estudo comparativo de substâncias viscoelásticas para promoção da estabilização do equilíbrio oculomotor sem impedir rotações oculares.

Ribeirão Preto, 2010.

87p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

Orientador: Bicas, Harley Edison Amaral

1. Desequilíbrio oculomotor; 2. Viscosidade; 3. Substâncias viscoelásticas; 4. Nistagmo.

DEDICATÓRIAS

AOS MEUS PAIS

À minha mãe, INÊS, mulher de coração bondoso, capaz de superar grandes vendavais e permanecer com sua candura e amabilidade. Obrigada pela devoção dedicada à minha criação e pelo grande auxílio que me permitiu ter a tranquilidade necessária para a realização deste trabalho. Ao meu pai, ANTONIO, homem de grande caráter e honestidade, que nunca mediu esforços para a construção de quem sou hoje. Obrigada por ter me ensinado a viver com dignidade. Agradeço a vocês pelo apoio e carinho, pela onipresença e força, enfim, pelo amor incondicional.

AO MEU MARIDO

DAVID, meu companheiro por toda a vida, obrigada pelo amor, companheirismo, cumplicidade e por todos os momentos de felicidade proporcionados. Obrigada por compreender minhas longas ausências e por sua grande contribuição para a realização deste projeto. Com você descobri as várias nuances do verdadeiro amor. Obrigada por tornar tudo isso possível.

AOS MEUS FILHOS

SARAH e DAVID FILHO, minhas fontes de inspiração, vocês trouxeram luz e sentido para minha existência e despertaram o que há de melhor dentro de mim. De todas as bênçãos que DEUS me proporcionou vocês são a maior de todas elas.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, pela dádiva da vida e por proporcionar-me a serenidade nos momentos aflitivos, o que me permitiu enfrentar os obstáculos que me atravessavam e superar todos os desafios.

Aos meus irmãos FERNANDO E FÁBIO, homens de um supremo senso de retidão, às minhas cunhadas REGINA E ELINE, profissionais exemplares e amigas, e à minha querida sobrinha MARIANA, obrigada pelo carinho e apoio e por estarmos sempre juntos nos momentos mais importantes.

Aos meus cunhados ANTONIO E CÉLIA REGINA, por terem me acolhido durante todo o curso, abrindo-me as portas e o coração. A amizade solidificada ao longo desse trabalho certamente se eternizará.

A todos os meus cunhados e sobrinhos, em especial aos colegas de especialidade ABRAHÃO, ARISTÓTELES, DANIEL, EMÍLIA, JULIANA, LEVY E MAURÍCIO, pelos exemplos de profissionalismo e retidão.

Aos docentes e funcionários do Laboratório de Bioengenharia, em especial a FRANCISCO CARLOS MAZZOCATO E CARLOS ALBERTO MORO, pelo carinho com que me receberam e pelo valioso auxílio durante a fase experimental deste trabalho.

Aos professores REGINA DE PAULA E HAROLDO BESERRA PAULA, pelo cordial apoio e pela importante contribuição no fornecimento das substâncias viscoelásticas, que foi fundamental para a realização desta pesquisa.

À MARIA CECÍLIA ONOFRE, por sua fundamental colaboração, presteza e paciência durante a pós-graduação.

Ao Prof. Dr. FERNANDO CHAHUD, pela competente orientação na elaboração da análise histopatológica.

À AURISTELA MARTINS, por sua eficiência e presteza no preparo das lâminas.

À minha secretária TAMARA, pela compreensão e pela eficiência em contornar da melhor maneira possível minhas constantes ausências do consultório.

Ao Prof. Dr. RODRIGO JORGE e sua esposa ANGÉLICA, pelo constante apoio e incentivo e pela amizade sincera.

À FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – USP, em especial ao DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA, OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO, pela oportunidade de realização da pós-graduação.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

AO MEU ORIENTADOR

Prof. Dr. HARLEY BICAS, a quem admiro, não só pela inteligência e intelectualidade, mas principalmente pela paixão e dedicação à atividade acadêmica. Obrigada, não só pelo seu papel fundamental desempenhado na realização deste trabalho, mas também pelas revigorantes reflexões acerca da vida e pelo grande prazer de desfrutar de sua presença. Levarei na memória os seus ensinamentos e no coração a gratidão e o respeito.

LISTA DE ABREVIATURAS

ARVO-	Association for Research in Vision and Ophthalmology
GEL CARB-	Gel caboxivinílico
CETEA-	Comissão de Ética em Experimentação Animal
CMC-	Carboximetilcelulose
COBEA-	Comitê Brasileiro de Estudos em Animais de Experimentação
cP-	centipoise
CTRL-	controle
FMRP-USP-	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
gf-	gramas-força
HE-	hematoxilina-eosina
PIO-	pressão intra-ocular
GEL POLI-	Gel polivinílico
PVPI-	polivinil pirrolidona iodo
SF-	soro fisiológico
SVE-	substâncias viscoelásticas
UFC-	Universidade Federal do Ceará

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Ossos da órbita	23
Figura 2:	Fissura orbital superior	24
Figura 3:	Desenho em perspectiva do aparelho de medidas	45
Figura 4:	Desenho esquemático do aparelho de medidas. 1. Base de madeira; 2. Haste vertical; 3. Junta giratória; 4. Célula de Carga; 5. Relógio comparador; 6. Manipulo; 7. Fio (Paralene 6.0) que conecta o globo ocular ao aparelho ...	45
Figura 5:	Aparelho de medidas ligado à ponte de extensiometria	48
Figura 6:	Coelho durante procedimento cirúrgico.....	48
Figura 7:	Fotomicrografia de um músculo normal do grupo controle (40X).	67
Figura 8:	Fotomicrografia mostrando infiltrado inflamatório misto em lâmina do grupo CARB. 40X (A) e 100X (B).....	67
Figura 9:	Fotomicrografia mostrando nódulo inflamatório adjacente ao músculo em lâmina do Grupo CARB (25X)	68
Figura 10:	Fotomicrografia mostrando a cápsula fibrosa com material eosinofílico (gel), com debris celulares (100X)	68
Figura 11:	Fotomicrografia de lâmina do Grupo CARB mostrando fibrose do músculo adjacente ao nódulo inflamatório (100X)	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Regressões lineares - trabalho da força de todos os coelhos em todos os momentos experimentais	60
Tabela 2: Trabalho realizado pela força de tração (gf.mm) em toda a extensão do movimento, ao longo do tempo, por grupo (Média $\pm$ EP).	61
Tabela 3: Avaliação histopatológica da órbita de coelhos (Grupo Gel CARB).	66

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1:	Pressão intra-ocular média (círculos) e erro padrão da média (barras de erro) de todos os grupos em todos os períodos experimentais	56
Gráfico 2:	Força x deslocamento e representação do cálculo do trabalho total realizado durante o deslocamento.	58
Gráfico 3:	Força x deslocamento nos três grupos nos cinco períodos experimentais: os pontos representam as medidas realizadas e as linhas representam a regressão linear de cada experimento em um coelho de cada grupo.....	59
Gráfico 4:	Trabalho ao longo do tempo por grupo	62
Gráfico 5:	Comparação intraindividual por tempo(Grupo controle)	63
Gráfico 6:	Comparação intraindividual por tempo (Gel CARB)	64
Gráfico 7:	Comparação intraindividual por tempo (Gel POLI)	64

RESUMO



LUCENA, M.S.A. **Estudo comparativo de substâncias viscoelásticas para promoção da estabilização do equilíbrio oculomotor sem impedir rotações oculares.** 87f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto, 2010.

Objetivo: Estudar o efeito da injeção intraorbitária de substâncias viscoelásticas na dinâmica dos movimentos de rotação ocular de coelhos. **Métodos:** Trinta coelhos da raça Nova Zelândia foram divididos em três grupos experimentais de acordo com a substância introduzida na órbita por injeção peribulbar: gel Carboxivinílico (Grupo CARB; n=12), gel Polivinílico (Grupo POLI; n=13) e soro fisiológico (SF) 0,9% (CTRL; n=5) servindo como grupo controle. Foram avaliados: sinais oftalmológicos externos, medida da pressão intra-ocular (PIO) e medidas da força extrínseca necessária para promover deslocamentos tangenciais de adução ocular antes, imediatamente após a injeção das substâncias, e nos 7°, 30° e 60° dias após a injeção. Aos 60 dias, os animais foram mortos e o olho com os tecidos perioculares foram removidos para análise histológica. **Resultados:** Logo após a injeção das substâncias, o trabalho da força necessária para promover o deslocamento em adução aumentou de 2.77 ± 0.58 gf.mm para 5.43 ± 1.19 gf.mm ($p < 0.05$) no Grupo CARB e de 2.04 ± 0.29 gf.mm para 3.79 ± 0.83 gf.mm ($p < 0.05$) no grupo POLI. No grupo controle, essa alteração não foi observada. Observou-se tendência de diminuição dos efeitos após 60 dias com as duas substâncias; no entanto, no Grupo CARB, o trabalho da força necessária para promover os deslocamentos, medido após 60 dias, permaneceu significativamente maior que os valores encontrados antes da injeção ($p < 0.05$). A análise histológica revelou processo inflamatório com formação de fibrose apenas em alguns animais do Grupo CARB, bem como a permanência do gel nos tecidos perioculares. **Conclusão:** Foi demonstrado que a injeção peribulbar do Gel CARB atua como contentor do sistema oculomotor de coelhos. Esse efeito persistiu, pelo menos por 60 dias, e não foi relacionado com alterações inflamatórias orbitárias. Assim, esse método pode ser considerado uma alternativa futura para tratamentos de alterações na estabilidade do sistema oculomotor, como o nistagmo.

Palavras-chave: Desequilíbrio oculomotor, Viscosidade, Substâncias viscoelásticas, Nistagmo.

ABSTRACT

LUCENA, M.S.A. **Comparative viscoelastic substances study to promote stabilization of the oculomotor balance without hindering ocular rotations** 87f. Thesis (Doctoral) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Objective: To investigate the effect of peribulbar injections of viscoelastic substances on ocular movement dynamics. **Methods:** 30 New Zealand breed rabbits were divided into three experimental groups according to the substance introduced into the orbit by peribulbar injection: Carboxyvinyl gel (CARB; n=12), Polyvinyl gel (POLI; n=13) and saline solution 0,9 % (CTRL; n=5) serving as control group. Ophthalmologic evaluation was performed including intraocular pressure measurement, and the ocular dynamics was assessed by measuring the necessary force to promote tangential displacements of adduction at baseline, immediately after the injection of substances and in 7°, 30° and 60° days after the procedure. Animals were sacrificed 60 days after the injection - eyes and periocular tissues were removed for histological analysis. **Results:** Just after injection of substances, the necessary strength's work to promote the displacement in adduction increased from 2.77 ± 0.58 gf.mm to 5.43 ± 1.19 gf.mm ($p < 0.05$) in CARB and 2.04 ± 0.29 gf.mm to $\pm 3.79 \pm 0.83$ gf.mm ($p < 0.05$) in POLY. In the control group no significant changes were observed. There was a trend of decrease in the total work after 60 days in CARB and POLI, however, in CARB it remained significantly higher than at baseline ($p < 0.05$). The histological analysis revealed inflammatory process with fibrosis only in some animals of CARB group, as well as the permanence of the gel in periocular tissues. **Conclusions:** Our data show that CARB peribulbar injection increase the power needed to promote eye rotations. This effect was not related to orbital inflammation and persisted for, at least, 60 days. Therefore this method should be considered an alternative for oculomotor stabilization in eye movement diseases, such as nystagmus.

Key-words: Oculomotor unbalance, Viscosity, Viscoelastics Substances, Nistagmus

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	20
1.1. O olho, a órbita e suas estruturas	21
1.2. Movimentos oculares	24
1.3. Forças atuantes no sistema oculomotor	26
1.4. Desequilíbrios do sistema oculomotor	27
1.5. Nistagmos.....	28
1.6. Métodos alternativos para tratamento dos desequilíbrios oculomotores..	29
1.7. Viscosidade.....	31
1.8. Substâncias viscoelásticas em Oftalmologia	33
1.9. Justificativa do trabalho	35
2- OBJETIVOS	36
3- MATERIAL E MÉTODOS.....	38
3.1. Substâncias viscoelásticas	39
3.2. Aspectos éticos	41
3.3. Grupos experimentais.....	42
3.4. Técnica de injeção	42
3.5. Aparelho de medidas	42
3.6. Técnica cirúrgica	46
3.7. Momentos experimentais	49
3.8. Preparo do material para análise histológica	50
3.9. Medida da pressão intra-ocular.....	51
3.10. Análise estatística	52
4- RESULTADOS	53
4.1. Aspectos gerais.....	54
4.2. Avaliação clínica	54
4.3. Pressão intra-ocular	55
4.4. Dinâmica do movimento ocular.....	57
4.5. Análise histopatológica	65
5- DISCUSSÃO	70
6- CONCLUSÕES.....	78
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
8- ANEXOS	85

ANEXO DE PUBLICAÇÃO

1- INTRODUÇÃO

O tratamento de doenças do sistema oculomotor, como o estrabismo e o nistagmo, continua baseado, em sua maior parte, nas modificações das forças musculares (efeitos), e não nas causas, que são inervacionais. Dessa forma, não se consegue a restauração de perdas de ação muscular (paralisias oculomotoras), nem o bloqueio dos nistagmos, nem sequer se tem a garantia de controle da estabilização de um resultado operatório (recidivas do estrabismo) (BICAS, 2003).

Estudos sobre eventuais intervenções diretas nas causas inervacionais desses desequilíbrios não oferecem perspectivas a curto e médio prazo, uma vez que ainda pouco se conhece sobre os mecanismos envolvidos. Nesse sentido, justifica-se a idealização de estudos sobre os efeitos de forças externas no sistema oculomotor, como alternativa para estabilização e controle dos movimentos oculares.

1.1. O olho, a órbita e suas estruturas

Os pontos críticos de cada eventual manipulação cirúrgica do olho devem sempre ser observados. Não cabe aqui uma descrição detalhada da anatomia do olho e suas adjacências; no entanto, é importante avaliar os espaços e estruturas biológicas onde se vai atuar e é preciso lembrar que os espaços disponíveis são bem exíguos.

O olho não é perfeitamente esférico (mesmo considerando apenas sua parte escleral) e sua massa (cerca de 7 gramas) não é uniformemente distribuída (seu centro de massa não coincide com seu centro geométrico). Contudo, é da tradição nos estudos da mecânica ocular pressupor e aceitar algumas idealizações que proporcionem simplificações de análises. Deste modo, o olho é considerado como uma esfera homogênea, sendo aceita a coincidência dos centros de massa, geométrico e de rotação (BICAS, 1996b). Seu raio de curvatura pode ser considerado como tendo 12,170 mm, o que equivale a uma circunferência de 76,466 mm, ou seja, 0,212 mm/° ou 4,708°/mm (a

linearidade dessas transformações é válida para arcos de círculos, não para distâncias retas entre dois pontos da superfície) (BICAS, 1981).

A órbita humana apresenta forma cônica e seu volume aproximado é de 30 ml, contendo o globo ocular, o nervo óptico, os músculos oculares externos, a artéria oftálmica e seus ramos, as veias e nervos orbitários e a glândula lacrimal. O espaço restante é preenchido pelo tecido adiposo, que funciona como um coxim protetor e contém os septos fibrosos, dispostos em vários planos entre os músculos oculares e o periósteo. Na órbita podemos distinguir o assoalho, o teto e as paredes medial e lateral. O assoalho é formado, em sua parte anterior, pelo processo maxilar do zigomático, no centro pela placa orbital do maxilar e atrás por uma pequena porção do osso palatino. A parede medial é constituída pelo processo frontal da maxila, osso lacrimal (abrigoando ao meio a fossa lacrimal), osso etmóide e corpo do esfenóide. A parede lateral é formada pelo osso zigomático e pela asa maior do osso esfenóide, enquanto que o osso frontal e parte da asa menor do esfenóide formam o teto. (Figura 1) (DUKE-ELDER; WYBAR, 1961).

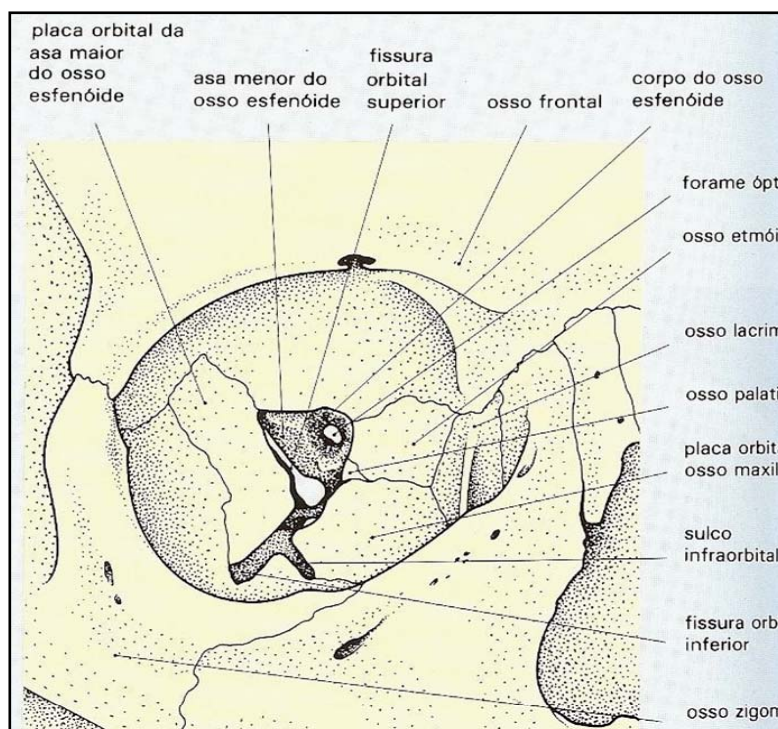


Figura 1: Ossos da órbita.

Em relação às estruturas cuja proximidade deve ser evitada, além das óbvias do pólo anterior (córnea, ocupando uma zona de 57°, equivalendo a uma corda de 11,6 mm, artérias e veias ciliares anteriores) e posterior (nervo óptico e região perimacular, com os nervos ciliares curtos e longos), convém lembrar a presença dos músculos oculares externos e suas inserções, além de vasos e nervos. (Figura 2). Junto às paredes da órbita são importantes: do lado medial, a artéria oftálmica (entre o oblíquo superior e o reto medial); na parede lateral, a artéria e o nervo lacrimal (junto à margem superior do reto lateral, ao longo da parede); do lado superior, a artéria e o nervo supraorbitário (entre o músculo elevador da pálpebra e o teto da órbita); e do lado inferior, a artéria e o nervo infraorbitário (dentro do sulco infraorbitário). Para o retorno venoso, o destaque deve ser dado às quatro veias vorticosas: as superiores, temporal e nasal, que se juntam

à veia orbital superior; e as inferiores, temporal e nasal, formando a orbital inferior, com saídas situadas, respectivamente, a cerca de 8, 7, 6 e a 5,5 mm atrás do equador, praticamente 90° distantes uma da outra. O equador fica a uns 12,5 mm em linha reta (corda) do limbo (ou 13,14 mm em termos de arco, sobre a superfície escleral) (BICAS, 1996b).

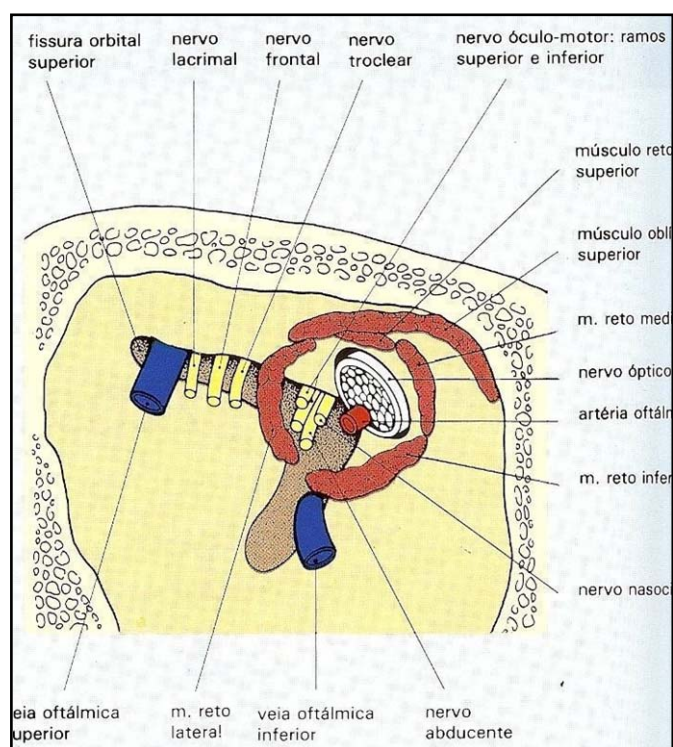


Figura 2: Fissura orbital superior.

1.2. Movimentos oculares

Mudanças na posição do olho são definidas em relação a um sistema de eixos ortogonais (eixos oculares, móveis): horizontal longitudinal ou ântero-posterior, horizontal transversal ou látero-medial e vertical ou súpero-inferior. A origem do sistema de coordenadas seria o ponto de cruzamento dos três eixos, que não coincide,

necessariamente, com o centro geométrico do olho (Bicas, 1996a). Esse ponto espacial representa o centro de rotação do olho, que estaria cerca de 1,29 mm atrás do centro geométrico (alguns admitem a distância entre os dois pontos como entre 1,7 e 2,2 mm). Os movimentos oculares em torno desses eixos são chamados rotações, enquanto os que ocorrem ao longo deles são definidos como translações.

No entanto, para a definição de rotações e translações precisamos de outro sistema de ordenadas, os eixos orbitários (fixos). Nas rotações, as coordenadas do centro de rotação são constantes em relação a eixos fixos. Nas translações, essas coordenadas variam em relação aos eixos fixos, ocorrendo mudança de posição do olho como um todo em relação à órbita, como na proptose e no enoftalmo (translação no eixo ântero-posterior) (BICAS, 1981).

O próprio centro de rotação não é fixo, sofrendo pequenos deslocamentos (translações) sob ação das contrações musculares, mesmo quando “puramente” rotacionais (BICAS, 1996b). Portanto, as translações e rotações podem se manifestar simultaneamente, mas como as translações que acompanham as rotações são de pequena magnitude na presença de arcos de contato musculares, podem ser desconsideradas, admitindo-se rotações puras (PARK; PARK, 1933; BICAS, 1981).

Os movimentos oculares de um ponto a outro são do tipo persecutórios (de seguimento a um objeto deslocando-se pelo campo visual, com velocidade de cerca de $100^\circ/\text{s}$) e sacádicos (ou de sacudida), em que há a mudança voluntária de um ponto do espaço a outro, em resposta a estímulos visuais ou auditivos, e a velocidade depende da extensão do movimento, com valores máximos de 350 a $700^\circ/\text{s}$ e velocidade média de $300^\circ/\text{s}$ (BICAS, 1996b). Há também os tremores (ou microssacudidas) e os movimentos de manutenção: os “flicks” (rápidos) e os “drifts” (lentos), que são movimentos de amplitude reduzida (3 a 4° de arco), que coordenariam todos os demais sistemas,

determinando a posição precisa dos olhos em relação ao objeto, da cabeça e do próprio corpo (GINSBORG, 1953).

1.3. Forças atuantes no sistema oculomotor

As forças que atuam sobre o olho podem ser classificadas como ativas ou passivas. As forças ativas são geradas pela contração muscular, em resposta a estímulos inervacionais, supondo-se para isso a integridade e funcionalidade de um sistema de comando. Essas forças podem gerar movimento no mesmo sentido (agonistas) e no sentido oposto (antagonistas). As forças ativas de um músculo atuando como agonista de um movimento sacádico são da ordem de 75 gf (rotação centrípeta) a 100 gf (rotação centrífuga) para rotações de 30° e de 50 gf (rotação centrípeta) a 65 gf (rotação centrífuga) para rotações de 15° (BICAS, 1984). Esse é o clássico teste de forças geradas descrito por Scott, Collins e O'Meara (1972). Já as forças ativas para movimentos persecutórios são da ordem de 1gf/grau de deslocamento.

As forças passivas são aquelas não subordinadas ao controle inervacional. Elas dependem, pelo menos indiretamente, do sistema ativo, pois se manifestam em resposta ou como consequência dele (BICAS, 1996a). São geradas por tecidos adjacentes aos olhos, geralmente não musculares, e também são subdivididas em agonistas ou antagonistas, pois oferecem resistência a um deslocamento ocular (atrito) ou acumulam energia durante um deslocamento, que será liberada posteriormente gerando um novo deslocamento (energia cinética).

A influência das estruturas não musculares sobre o movimento ocular (músculos desinseridos) é de aproximadamente 0,5 gf/°. Já a força necessária para distender um músculo completamente relaxado é da ordem de 0,25 gf/°. Logo, a força necessária para mover passivamente o olho (com os músculos inseridos, mas relaxados) seria a

soma das anteriores, ou seja, aproximadamente 0,8 gf/°. Estando o indivíduo em vigília, esse valor passa a ser de 1,3 gf/° a 1,8 gf/°, devido à tonicidade muscular (BICAS, 1984).

Pode-se ainda aplicar forças externas ao olho. Essas podem gerar movimentos (puxando-se o olho com uma pinça) ou contê-los (segurando-se o olho com uma pinça).

O equilíbrio oculomotor decorre da interação das forças intrínsecas, ativas e passivas. Já as forças extrínsecas são utilizadas para o estudo das forças ativas, quando antepostas às mesmas (teste das ducções ativas - prova de Scott) e das forças passivas (BICAS; NÓBREGA, 1979).

1.4. Desequilíbrios do sistema oculomotor

O equilíbrio do sistema oculomotor depende de mecanismos de resposta adequados e da inervação dos agentes efetores (musculatura ocular extrínseca) e da boa capacidade de captação e integração dos estímulos visuais. Quando esse equilíbrio é rompido, surgem falhas, como os estrabismos e nistagmos (BICAS, 2003).

O estrabismo é considerado um desequilíbrio estático, onde há um desajuste no direcionamento dos eixos visuais a cada posição do objeto de fixação. Já nos desequilíbrios dinâmicos há movimentos oculares não coordenados, ou coordenados, mas indesejados, com instabilidade na fixação ocular, apesar do bom alinhamento dos eixos visuais, como nos nistagmos. Nessas situações sempre há diminuição importante da acuidade visual e, devido à instabilidade da fixação, há também constrangimentos sociais. O nistagmo também pode ser secundário a perdas visuais geradas por alterações na retina ou nas vias ópticas sendo, nesses casos, consequência e não causa da baixa visão (BICAS, 1998).

Várias teorias foram propostas para explicar a origem dos desequilíbrios oculomotores. Sabe-se que a causa dessa inadequação é de origem central, mas ainda não é possível conhecer a localização cerebral exata da lesão causal do estrabismo não-paralítico (CIANCIA, 1993). Os tratamentos (clínico e cirúrgico) atuam em seus efeitos e não na causa, daí surgem os insucessos em porcentagem significativa de casos. Um bom exemplo disso é o caso dos nistagmos, nos quais o tratamento cirúrgico apresenta resultados limitados ou até mesmo não pode ser indicado.

1.5. Nistagmos

Nistagmos são movimentos oculares conjugados, rítmicos, repetitivos, quase sempre involuntários. Com relação à velocidade das fases, classifica-se em pendular e sacádico. O pendular mostra velocidade igual em ambas as fases e o sacádico caracteriza-se por apresentar duas fases com velocidades distintas, uma lenta e outra rápida. Eles podem também ser classificados de acordo com a forma de aparecimento (espontâneo, latente, optocinético, provocado e voluntário); com a frequência, ou segundo a direção e sentido dos movimentos (horizontal, vertical, torcional, rotatório e misto).

O tratamento dos nistagmos tem objetivos sensoriais (melhora da função visual) e estéticos. O único tratamento eficaz é o cirúrgico, mas são poucos os tipos passíveis de intervenção. Os casos mais favoráveis são aqueles em que há posição de bloqueio total ou parcial (SOUZA-DIAS, 1999). A cirurgia objetiva a eliminação da posição viciosa da cabeça e os resultados cirúrgicos são relativamente bons. No entanto, há sempre tendência a recidivas e algumas limitações, como grande prejuízo das rotações oculares em um sentido e a assimetria dos resultados (JORGE, 2003a). Isso acontece porque, como o objetivo é a eliminação do torcicolo, levando a posição de bloqueio para a posição

primária do olhar, e os ângulos dessas posições viciosas são geralmente de grande magnitude (60 a 80 dioptrias prismáticas), não se consegue atingir tal grau de correção sem causar incontinências nas rotações.

O tratamento óptico conhecido é o uso de prismas, nos casos em que a posição de bloqueio do nistagmo ocorre fora da posição primária (CARVALHO, 1998). Todavia, esse tratamento torna-se inviabilizado pela grande magnitude desses desvios. Outras opções de tratamento são o enfraquecimento generalizado dos músculos e, em casos extremos, as suturas de contenção que fixam os olhos nas órbitas, impossibilitando qualquer movimentação ocular, o que é indesejável (BICAS, 1998).

Idealmente, o tratamento de qualquer desequilíbrio oculomotor deverá ser estável e duradouro. Em se tratando do nistagmo, uma correção não será considerada satisfatória, ainda que o elimine de forma definitiva, se for obtida com sacrifício dos movimentos de rotação. É necessário, portanto, que se obtenha a neutralização dos movimentos oculares indesejados conservando-se os necessários, ou seja, a estabilização da posição com manutenção das rotações oculares (BICAS, 1998).

1.6. Métodos alternativos para tratamento dos desequilíbrios oculomotores

A grande variedade de afecções do sistema oculomotor não possui soluções unificadas e seus propósitos baseiam-se na concepção genérica de parar os olhos quando eles não podem parar e movê-los quando eles não podem se mover, correlacionando-os. Isso implica na modificação de forças, ou por meio da introdução de novas forças no sistema, no intuito de restaurar o equilíbrio sem prejudicar os movimentos conjugados, ou por meio da potenciação ou amortecimento, indiretos, dos estímulos inervacionais (cirurgias convencionais) e aumento ou redução, diretos, das tensões elásticas das estruturas

perioculares (BICAS, 2003). Vários estudos têm sido realizados na tentativa de introduzir novas forças no sistema periférico de resposta (forças de movimentação ou contenção) no intuito de modulá-lo e controlá-lo:

- **próteses:** a utilização de próteses para substituir a ação de um músculo paralisado é um antigo sonho dos estrabologistas (CIANCIA, 1993). No entanto, o contato material direto, como elásticos presos à esclera, apresenta algumas desvantagens: o tamanho do artefato e a reação dos tecidos à presença do agente elástico, com o subsequente processo de fibrose, limitando a ação da prótese (BICAS, 1985).
- **forças de campo magnético:** Bicas propôs, então, o emprego de forças aplicadas à distância, através de campo magnético (sem contato material direto entre o elemento gerador de força e sua aplicação sobre o olho) (BICAS, 1985). O uso dessas forças de campo magnético (imãs), seja para a restauração de movimentos oculares perdidos ou para estabilizar os inadequados, tem uma série de vantagens, mas também várias restrições. A principal desvantagem é a distância entre os elementos do campo magnético, ou seja, com pequenos aumentos nas distâncias há grande diminuição da força transmitida. Há também a dificuldade de obtenção de imãs reduzidos, compatíveis com a órbita, mas que tenham forças magnéticas suficientes para gerar movimento (BICAS, 1996c). Além disso, o mecanismo de contenção de movimentos indesejáveis requer delicado equilíbrio entre a quantidade de forças geradas entre os elementos do circuito (que dependem da proximidade entre eles) e a força necessária para romper esse vínculo e promover uma rotação ocular (BICAS, 2003).
- **forças de viscosidade:** dentro dessa linha de pesquisa, com estimulantes perspectivas de aplicação (neutralização de

nistagmos, obtenção de uma posição ocular normal pós-cirúrgica e sua estabilização ao longo do tempo), Jorge sugeriu o emprego de forças viscoelásticas, as quais, na dependência de fatores como volume e viscosidade, poderiam ser suficientes para promover a estabilização do equilíbrio oculomotor sem impedir rotações (JORGE, 2003a). Considerando que os nistagmos apresentam fases lentas com velocidades semelhantes a movimentos persecutórios e amplitudes entre 5° e 10° e supondo-se que as forças relacionadas a esses movimentos não sejam maiores do que 10 gf, é provável que forças dessa intensidade, ou até menores, sejam suficientes para bloqueá-los (BICAS, 1998). Ou seja, com forças viscoelásticas entre 5 e 10 gf seria possível, pelo menos em teoria, o bloqueio da maioria dos nistagmos, com manutenção das rotações oculares (JORGE, 2003b). Outra aplicação possível seria nos casos de estabilização pós-operatória, evitando-se ou atenuando-se as recidivas ou hipercorreções que ocorrem ao longo do tempo.

1.7. Viscosidade

Viscosidade é a propriedade física relacionada à fricção (ou atrito) de um fluido contra as paredes de um recipiente que o contém e entre as camadas do próprio fluido. Ou seja, a viscosidade de um fluido corresponde à quantidade de movimento necessário para a transladação de suas partículas. O deslizamento de uma superfície sólida relativamente à outra, quando há entre elas uma camada fluida, depende da viscosidade desse material interposto, ou seja, esse deslocamento pode ser dificultado pelo maior coeficiente de viscosidade do fluido interposto (BICAS, 2003).

É possível interpretar fisicamente a viscosidade como sendo a resistência ao escoamento de um sistema submetido à certa tensão mecânica. A viscosidade é uma expressão da resistência de um fluido ao escoamento, sendo assim, quanto maior a viscosidade maior a resistência e mais energia será requerida para deslocá-lo de sua posição original. A viscosidade é diretamente proporcional ao peso e comprimento da cadeia molecular do agente, além de diminuir com o aumento da temperatura ambiente (BOTELHO, 1998).

Os fluidos são classificados em Newtonianos, quando a viscosidade não depende da velocidade de cisalhamento, ou não-Newtonianos, quando a viscosidade varia com a velocidade de deslocamento tangencial. Um exemplo clássico de fluido Newtoniano é a água. Os fluidos não-Newtonianos podem ser pseudoplásticos (a maioria), cuja viscosidade diminui com a velocidade de cisalhamento, tendo como exemplo os colóides e os polímeros; dilatantes, em que se observa aumento na viscosidade com o aumento da tensão de cisalhamento (entre eles estão as suspensões de amido); e os plásticos de Bingham, que se comportam como fluido Newtoniano a partir de uma tensão limite e reagem como um sólido em valores de tensão inferiores. Exemplo de plásticos de Bingham são os cremes dentais (BOTELHO, 1998).

A variação da viscosidade em função do tempo e da tensão de cisalhamento pode ser monitorada com o auxílio de um reômetro ou de um viscosímetro, dependendo do tipo de análise a ser realizada. A unidade de viscosidade no sistema C.G.S. é denominada Poise (P). A centésima parte desta unidade é mais utilizada na prática (cP=centipoise), e equivale à milésima parte da unidade pascal vezes segundo ($1 \text{ cP} = 1 \text{ mPa.s}$), no Sistema Internacional de Unidades (BOTELHO, 1998).

Do ponto de vista acadêmico, os materiais apresentam dois comportamentos extremos: o de um fluido viscoso Newtoniano e o de

um sólido elástico Hookeano. Os fluidos viscosos não possuem forma geométrica definida e escoam irreversivelmente quando submetidos a forças externas. Já os sólidos elásticos apresentam forma bem definida e, se deformados por forças externas, assumem outra forma geométrica de equilíbrio, mas recuperam exatamente sua forma original após a remoção do esforço. Entretanto, muitos materiais, principalmente os de natureza polimérica, apresentam comportamento mecânico intermediário entre estes dois extremos, evidenciando tanto características viscosas como elásticas e, por este motivo, são conhecidos como viscoelásticos. Ou seja, um fluido viscoelástico recupera parcialmente sua forma original com a retirada da tensão imposta, exibindo também dependência do tempo (BOTELHO, 1998).

1.8. Substâncias viscoelásticas em Oftalmologia

As substâncias viscoelásticas são largamente utilizadas em oftalmologia por apresentarem biocompatibilidade com os tecidos oculares. Hialuronato de sódio (MILLER; STEGMANN, 1981), metilcelulose a 2% (FECHNER; FECHNER, 1983) e um grande número de outras substâncias tornaram-se parte integral da cirurgia intra-ocular. Seu uso tem como objetivo prevenir o dano mecânico às estruturas oculares, manter os espaços naturais do olho para a manipulação cirúrgica, evitar adesões no pós-operatório e como lubrificante ocular (LIESEGANG, 1990).

Vários autores demonstraram o uso de substâncias viscoelásticas nas cirurgias de estrabismo, com o objetivo de lubrificar os músculos facilitando seu deslizamento nas cirurgias ajustáveis (CLORFEINE; PARKER, 1987; SEARL; METZ; LINDAHL, 1987; FERREIRA et al., 1995), bem como para diminuir adesões pós-operatórias entre os músculos oculares e os tecidos perimusculares, no intuito de reduzir a

incidência de hiper ou hipocorreções (YACOBI et al., 1992; OZKAN et al., 2004).

A utilização de substâncias viscoelásticas como forças de contenção sobre o sistema oculomotor deve supor que este material possa estar contido em uma bolsa, com superfícies presas à esclera e órbita, ou então livremente dispersa em torno do olho. Assim, a viscosidade do mesmo impede o livre deslizamento do olho relativamente à órbita, oferecendo-lhe uma contenção (BICAS, 2003).

A hipótese de trabalho de contenção dos movimentos indesejáveis utilizando substâncias viscoelásticas foi avaliada em estudos experimentais que determinaram relações: entre os tipos e concentrações de fluidos viscosos, a área em que eles fiquem em contato com uma esfera (do tamanho do olho padrão) e a redução, ou abolição de sua rotação, quando forças tangenciais à sua superfície forem aplicadas (BICAS, 2003). A substância ideal para este propósito deverá apresentar, como resultado, valores superiores aos das forças promotoras de instabilidade e inferiores aos das forças envolvidas em rotações oculares (JORGE, 2003a).

Jorge concluiu em seus estudos (JORGE, 2003a) que das substâncias viscoelásticas avaliadas, apenas as soluções de carboximetilcelulose a 5,5 e 6% atingiram valores teoricamente suficientes (> 5 gf) para conter alguns tipos de nistagmos.

Em estudo posterior (SIMÃO, 2008), a carboximetilcelulose a 6% foi utilizada como modificadora do sistema oculomotor de coelhos, com sua introdução na órbita (injeção peribulbar). Os resultados demonstraram dois efeitos opostos da substância em órbitas de coelhos: o de facilitar e o de dificultar os movimentos oculares e, esse efeito foi dependente da interação de fatores como volume injetado, intensidade da resposta inflamatória e, possivelmente, de um atrito viscoso provocado pela presença da substância.

1.9. Justificativa do trabalho

Os vários procedimentos existentes para a correção dos distúrbios do sistema oculomotor apresentam limitações e, em se tratando dos nistagmos, os tratamentos propostos não são satisfatórios.

Vários estudos sugeriram a introdução de novas forças no sistema oculomotor com o intuito de promover a estabilização do equilíbrio oculomotor, controlando os nistagmos e reduzindo a incidência de hipo ou hipercorreções no pós-operatório dos estrabismos (BICAS, 1985; BICAS, 1996c; BICAS, 1998; BICAS, 2003; JORGE, 2003a; SIMÃO, 2008).

Neste trabalho propõe-se a utilização de novas substâncias viscoelásticas de viscosidade maior que a da carboximetilcelulose no sistema oculomotor de coelhos.

2- OBJETIVOS

O presente estudo objetiva:

1. Avaliar o aumento da força necessária para rotação ocular em coelhos tratados com injeção peribulbar de substâncias com viscosidade maior do que a da carboximetilcelulose a 6%.
2. Avaliar as complicações da injeção dessas substâncias em órbitas de coelhos (inflamação, fibrose, necrose).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para avaliar os objetivos propostos foram analisadas as forças necessárias para promover deslocamentos de adução em coelhos antes e após a injeção peribulbar de duas substâncias viscoelásticas (gel carboxivinílico e gel polivinílico estéreis).

Foi realizado estudo experimental, analítico, prospectivo e aleatório. Foram selecionados 30 coelhos albinos da linhagem Nova Zelândia, saudáveis, fêmeas, com peso médio inicial de 3025 ± 300 g, variando de 2450 a 3605 gramas, provenientes do Biotério Central da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Os animais permaneceram durante todo o estudo no Biotério do Laboratório de Bioengenharia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -USP, em gaiolas individuais numeradas.

3.1. Substâncias viscoelásticas

A primeira parte do estudo consistiu em determinar as substâncias viscoelásticas que seriam utilizadas no modelo animal (coelhos). Foram avaliados os polímeros utilizados na indústria alimentícia (goma guar, goma do chichá e goma do cajueiro), o carbopol, que é um polímero sintético de ácido poliacrílico, e um polissacarídeo (polímero natural) extraído de sementes das plantas Fava Danta e Guar. Realizaram-se medidas de viscosidade de todos esses polímeros, bem como a avaliação de seu comportamento quando submetidos a altas velocidades de cisalhamento. Carbopol (Rita Corporation - EUA) e Álcool Polivinílico (Sigma - Aldrich) foram dissolvidos em água deionizada estéril, adicionados a uma solução de goma do cajueiro (GC), reticulados separadamente e autoclavados. A partir do Carbopol e do Álcool Polivinílico foram obtidos dois polímeros de alta viscosidade, respectivamente, gel carboxivinílico e gel polivinílico, ambos reticulados com glutaraldeído para evitar dissolução. Esses géis foram, a seguir, esterilizados com radiação ultravioleta (UV) durante uma hora e

acondicionados em seringas estéreis. Todas essas substâncias foram manipuladas e modificadas no Laboratório de Química e Biopolímeros do Departamento de Química Analítica e Físico-Química da Universidade Federal do Ceará (UFC). Esses géis de polissacarídeos já foram testados para o tratamento de osteoartrite na UFC, não tendo apresentado toxicidade, e todos esses testes foram aprovados pelo Comitê de Ética da UFC.

As análises foram realizadas utilizando-se um reômetro rotacional Brookfield modelo DV-III cone e plano (cone-plate) (Brookfield Engineering Laboratories – Stoughton, MA, USA), acoplado a um módulo de aquecimento de até 300°C e a um computador com um programa específico (software Rheocalc® 32 - versão 2.5). Na reometria de cone e plano, a amostra é colocada sobre a placa inferior e submetida a sucessivas velocidades de cisalhamento pela ação do movimento de rotação do cone superior. A tensão de cisalhamento é determinada pelo programa do computador. O cone move-se com frequência e tensão desejadas e a deformação do material varia conforme maior ou menor dificuldade imposta pela amostra. Um transdutor encontra-se acoplado ao prato fixo e analisa o sinal resultante dessa deformação. Depois de coletados os dados, o programa calcula as correlações entre os diferentes parâmetros registrados e dá a medida da viscosidade.

Para todas as análises foi utilizado um volume de 0,6 ml, cone n° 52 e as medidas do comportamento reológico dos géis foram realizadas à temperatura de 36°C. De maneira geral, os dados revelaram que ambos os géis possuem comportamento pseudoplástico, sendo que o Gel CARB apresenta módulo de estocagem G' maior que o módulo de perda G'' em toda a faixa de frequência investigada, o que caracteriza um comportamento elástico, típico de um gel forte. A viscosidade diminui com a frequência. Por outro lado, o Gel POLI possui valores de $G' > G''$ apenas para frequências > 3 Hz, caracterizando-se como um gel

fraco, semelhante aos de polissacarídeos. O decréscimo da viscosidade com a frequência é menos acentuado do que aquele do Gel CARB.

Cálculos preliminares, a partir dos valores de força medidos, do volume da órbita como sendo de 5 ml, determinando o raio (r) ocular e calculando a área superficial (A) tangencial à força aplicada, forneceram uma estimativa da tensão de cisalhamento (F') “in situ” e, a partir do reograma obtido à temperatura de 36°C, foi determinada a velocidade de cisalhamento (S); a viscosidade foi dada pela relação entre as duas grandezas: foi encontrado 114.795 cP para POLI e 147.539 cP para CARB, “in situ”.

As análises foram realizadas no Laboratório de Química e Biopolímeros do Departamento de Química Analítica e Físico-Química da UFC, que gentilmente prepararam e forneceram as substâncias utilizadas neste estudo.

3.2. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa intitulado “Estudo comparativo de substâncias viscoelásticas que promovam estabilização do equilíbrio oculomotor sem impedir rotações” foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CETEA) da FMRP-USP, em 15/12/2008, protocolo nº 155/2008 (Anexo 1).

Os animais foram previamente examinados pela médica veterinária responsável e seu manuseio seguiu as normas e orientações do Comitê Brasileiro de Estudos em Animais de Experimentação (COBEA) e da Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

3.3. Grupos experimentais

Após identificação aleatória dos animais, numerados na face interna da orelha com caneta hidrográfica, os coelhos foram separados em três grupos experimentais:

- CARB (Gel Carboxivinílico)- composto por 12 animais;
- POLI (Gel Polivinílico)- composto por 13 animais;
- Controle (Soro Fisiológico)- composto por 5 animais.

3.4. Técnica de injeção

As injeções peribulbares das substâncias viscoelásticas e de soro fisiológico 0,9% foram realizadas com agulha 25 x 7 mm, 22 gauge, em uma única órbita por animal (direita). Em todas as aplicações foi utilizado um volume constante de solução (1,5 ml). A escolha desse volume foi baseada na análise de um estudo anterior (SIMÃO, 2008), que demonstrou que volumes maiores poderiam causar maior incidência de complicações como proptose, quemose e hemorragias. Todas as injeções foram realizadas através da pálpebra inferior, metade do volume total injetada no terço lateral e metade no terço medial, proporcionando melhor distribuição da substância. O olho esquerdo foi preservado para garantir a sobrevivência dos animais durante o experimento.

3.5. Aparelho de medidas

Para produzir deslocamentos tangenciais em adução, assim como medir as forças necessárias para que tais deslocamentos ocorressem, o Laboratório de Bioengenharia da FMRP-USP desenvolveu e confeccionou um aparelho de medidas composto por dois sistemas: um

para medidas de deslocamento e outro para medidas de forças, conforme ilustram as Figuras 3 e 4.

O sistema para medidas de deslocamento consiste em um micrômetro Mitutoyo® (5), com precisão de 0,01 mm e deslocamento total de 50 mm. O ajuste fino do deslocamento era realizado por manípulo (6) acoplado na sua parte superior. Cada volta de 360° realizada pelo ponteiro do medidor corresponde a 1,0 mm de deslocamento.

Na extremidade inferior do medidor foi acoplado o sistema para medidas de forças, composto por uma célula de carga (4) com capacidade nominal de 200 unidades. Para aumentar a sensibilidade da célula de carga, foi utilizada uma haste de alumínio formando um braço de alavanca de 100 mm. Em sua extremidade havia um gancho onde uma alça do fio de polipropileno 6.0 era colocada de forma a conectar o sistema de medidas ao globo ocular do coelho (7). Utilizou-se uma ponte de extensiometria Kratos® para realizar as leituras das forças aplicadas no globo ocular dos coelhos pela célula de carga.

O aparelho de medidas foi fixado em suporte metálico composto por uma haste vertical de latão (2) de 250 mm de comprimento com 12,7 mm de diâmetro. Uma haste de 210 mm de comprimento com 9,52 mm de diâmetro com acoplamento móvel e limitador foi conectada transversalmente. A haste vertical (2) realiza movimentos giratórios, ajusta a altura do aparelho e fixa na posição desejada. O suporte foi fixado em uma base de madeira (1) medindo 450 mm de largura por 800 mm de comprimento.

Para o presente estudo, foi fixada uma altura de 160 mm da base de madeira até o limite inferior do limitador. A haste com acoplamento móvel permite posicionar o aparelho de medidas de forma a se obter movimentos tangenciais de adução. Essa posição foi fixada em 27° em relação a uma linha imaginária passando no centro da base de madeira no sentido do comprimento.

O medidor foi acoplado por uma junta giratória (3) à haste móvel. Esta junta permitiu a rotação do aparelho de medidas em torno do eixo da haste móvel. Dessa forma foi possível ajustar a angulação do aparelho de medidas (e, conseqüentemente, do fio de polipropileno) em relação ao globo ocular dos animais. Para que o fio não tocasse a córnea durante a tração do globo ocular, foi fixada a angulação entre o fio de polipropileno 6.0 e a base de madeira em 45°. Esse ângulo e a posição do aparelho de medidas foram mantidos sempre constantes durante todo o experimento. A angulação de 45° entre o fio e a base de madeira garantiu que os movimentos gerados fossem sempre tangenciais em adução.

As forças necessárias para promover os deslocamentos tangenciais foram obtidas da seguinte maneira:

- 1- Posicionamento do animal sobre a base de madeira;
- 2- Ajuste das alturas e alinhamento da cabeça do animal;
- 3- Ajuste fino com o manípulo (6);
- 4- Fixação interligando a célula de carga e o globo ocular pelo fio de polipropileno. O manípulo (6) era utilizado para tracionar a célula de carga e, conseqüentemente, realizar tração do globo ocular;
- 5- As medidas das forças foram realizadas a cada 0,5 mm de deslocamento até um máximo de 4,0 mm. Para cada deslocamento foram realizadas quatro medidas de força.

Obs: O aparelho foi calibrado com pesos de 5 g até 50 g. A curva de calibração da célula de carga apresentou um coeficiente de correlação (r^2) igual a 0,9982. A calibração foi refeita em cada momento experimental. O valor lido na ponte de extensimetria foi convertido em gramas-força (gf) pela sua divisão por 15 (Anexo 2).

As Figuras 3 e 4 apresentam desenho esquemático em perspectiva e das principais partes do aparelho desenvolvido para realização das

medidas de deslocamento e das forças aplicadas no globo ocular do coelho.

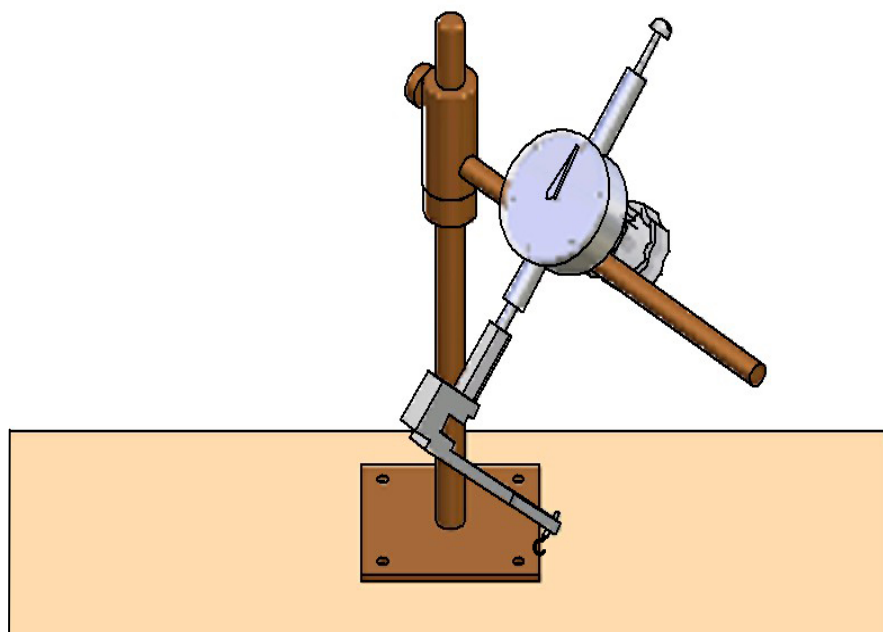


Figura 3. Desenho em perspectiva do aparelho de medidas.

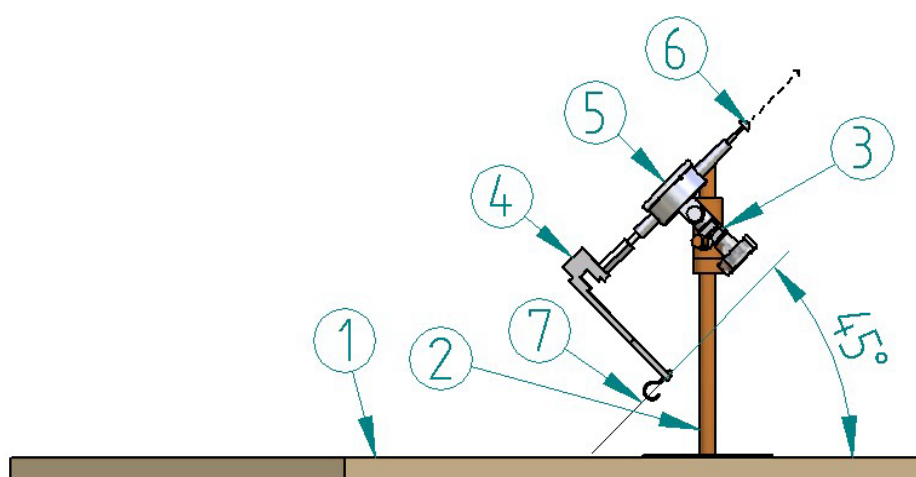


Figura 4. Desenho esquemático do aparelho de medidas. **1.** Base de madeira; **2.** Haste vertical; **3.** Junta giratória; **4.** Célula de Carga; **5.** Relógio comparador (medidor); **6.** Manipulo; **7.** Fio (Paralene 6.0) que conecta o globo ocular ao aparelho.

3.6. Técnica cirúrgica

Os animais foram anestesiados com injeção intramuscular de 2,0 ml de cloridrato de cetamina 10% (Ketamina®, Agener) e 1,0 ml de Xilasina 20 mg/ml (Dopaser®, Calier), e injeção endovenosa de tiopental sódico 0,5 g (Thionembotal®, Abbott), utilizando-se a veia auricular para a manutenção da anestesia. Doses adicionais de anestésico foram ministradas, durante o procedimento cirúrgico, com tiopental sódico 0,5g, via endovenosa, quando necessárias, para manter uma analgesia adequada.

Após a indução anestésica foi instilada uma gota de colírio de fluoresceína sódica nos dois olhos dos coelhos para a medida da pressão intra-ocular (PIO) com o tonômetro de Perkins. Os olhos foram lavados com SF 0,9% logo após a medida da PIO. Os animais foram, então, colocados em decúbito lateral esquerdo sobre a base de madeira que continha o sistema de medidas (Figuras 5 e 6). Os animais foram colocados sobre um desenho feito na base com o objetivo de manter seu posicionamento constante em todos os experimentos. Em seguida foi realizada assepsia com Polivinil Pirrolidona Iodo (PVPI) tópico 1% no olho direito de cada animal e colocados os campos estéreis. O procedimento cirúrgico foi realizado da seguinte maneira:

1. Colocação do blefarostato no olho direito;
2. Peritomia conjuntival perilímbica temporal e dissecção do músculo reto lateral direito;
3. Ponto perilímbico com fio de polipropileno azul 6.0 inabsorvível com agulha cilíndrica 1.3 (Paralene® 6.0) na direção da extremidade inferior do músculo reto lateral;
4. Outro ponto perilímbico na direção da extremidade superior do músculo reto lateral, formando uma alça de aproximadamente 3.0mm;

-
5. Conexão do olho direito ao aparelho de medidas por meio da alça que foi colocada no gancho da extremidade do braço de alavanca do aparelho de medidas;
 6. Realização das medidas das forças necessárias para produzir deslocamentos tangenciais do globo ocular de 0,5 mm a 4 mm de adução. As medidas foram realizadas a cada 0,5mm de deslocamento;
 7. Injeção peribulbar da substância viscoelástica ou do SF 0,9% (que foi realizada uma única vez durante todo o experimento).
 8. Realização de novas medidas de forças, seguindo-se o mesmo procedimento do item 6;
 9. Retirada do fio de sutura, deixando apenas o ponto inferior como reparo para as próximas medidas;
 10. Sutura da cápsula de Tenon e da conjuntiva em sua posição anatômica inicial com fio absorvível (Vicryl® 7.0, Ethicon);
 11. Medida da PIO nos dois olhos do animal com tonômetro de Perkins.



Figura 5: Aparelho de medidas ligado à ponte de extensiometria.



Figura 6: Coelho durante procedimento cirúrgico.

3.7. Momentos experimentais

Os animais foram avaliados clinicamente no 1º, 7º, 30º e 60º dias de pós-operatório, quando foram submetidos à avaliação clínica por meio de inspeção com lanterna, medida da PIO em ambos os olhos e novas medidas das forças necessárias para promover os deslocamentos em adução do olho direito, seguindo o procedimento cirúrgico já descrito.

Na avaliação clínica foram consideradas a presença ou ausência de hiperemia conjuntival, quemose, secreção, proptose ou desepitelização da córnea. Quando presentes, esses sinais foram classificados segundo sua intensidade da seguinte forma:

- hiperemia conjuntival, quemose ou secreção: ausente (-), discreta (+), moderada (++) e intensa (+++);
- proptose: ausente, discreta (não comprometia o fechamento palpebral), moderada (comprometia o fechamento da fenda palpebral) e grave (presença de desepitelização da córnea).

Para melhor compreensão de todos os passos, o estudo foi subdividido em seis tempos experimentais:

- **Momento basal:** avaliação clínica, medida da PIO e das forças necessárias para promover deslocamentos tangenciais em adução antes da injeção das substâncias;
- **Momento após:** avaliação clínica, medida da PIO e das forças acima citadas logo após a injeção das substâncias;
- **Momento 1:** avaliação clínica e medida da PIO no 1º dia após a injeção das substâncias;
- **Momento 7:** avaliação clínica, medida da PIO e das forças necessárias para promover deslocamentos tangenciais em adução sete dias após a injeção das substâncias;

- **Momento 30:** avaliação clínica, medida da PIO e das forças acima citadas 30 dias após a injeção das substâncias;
- **Momento 60:** avaliação clínica, medida da PIO, medida das forças necessárias para promover deslocamentos tangenciais em adução 60 dias após a injeção das substâncias e morte dos animais.

Após o último exame (60° PO), conforme já foi descrito, os animais foram mortos com uma dose excessiva de tiopental sódico 0,5 g, administrado pela veia auricular, e o olho direito foi enucleado para análise histopatológica.

3.8. Preparo do material para análise histológica

Após o sacrifício do animal, o olho direito com parte do nervo óptico e os tecidos periorbitários foram removidos para exame histopatológico no Laboratório de Patologia Ocular pelo Prof. Dr. Fernando Chahud, do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FMRP-USP.

Após retirado, o material foi mergulhado em formol neutro (tamponado a 10%), onde permaneceu por 48 horas para fixação. Após esse período, foi realizada a clivagem do mesmo com cortes parassagitais, dividindo-o em três fragmentos (medial, médio e temporal). Esses fragmentos foram colocados em uma escala crescente de alcoóis (80° a 100°), por várias passagens em tempos variados: 80° - 40 min, 95° - 30 min, 95° - 45 min e 100° - 40 min a 1h30min. Posteriormente, os fragmentos foram submetidos à clarificação, com dois banhos de xilol em tempos variados, seguido de dois banhos de parafina e inclusão em parafina.

A microtomia foi realizada com cortes de 5 µm e o material submetido à coloração de rotina com hematoxilina de Harris, floxina e

eosina. Depois da varredura, foi realizada também a coloração com T. de Masson para avaliar a presença de fibrose.

As lâminas foram avaliadas com relação ao tipo, localização e intensidade da reação inflamatória, presença de fibrose, alterações histológicas no nervo óptico, além da presença ou não da substância injetada nos tecidos periorbitários.

A resposta inflamatória foi classificada em ausente, leve, moderada ou intensa, dependendo da presença ou ausência de reação granulomatosa, necrose tecidual e/ou fibrose e tipo de infiltrado inflamatório local. Para a análise quantitativa dos dados, a inflamação e fibrose foram classificadas apenas em ausente ou presente.

A análise histológica foi realizada pelo mesmo examinador, com microscópio Olympus modelo BX 51, sem o conhecimento prévio de a que grupo pertenciam os animais, dos resultados do estudo das forças, bem como da magnitude da resposta inflamatória observada na avaliação clínica. As fotografias digitais foram obtidas com uma câmera fotográfica acoplada ao microscópio Olympus Soft Imaging Solutions GmbH (SC20). O programa para captura de imagens usado foi o Olympus Soft Imaging DT 5.

3.9. Medida da pressão intra-ocular

A PIO de cada animal foi medida em ambos os olhos com tonômetro de aplanção de Perkins, imediatamente após a anestesia em cada tempo experimental e logo após a injeção das substâncias. No entanto, devido à presença do fio que conectava o olho ao aparelho de medidas e dificultava a medida da PIO logo após a injeção das substâncias, a mesma foi realizada ao final do procedimento cirúrgico.

Os aparelhos de medida da PIO são calibrados para humanos e geralmente subestimam a PIO em coelhos. Dessa forma, as medidas obtidas foram corrigidas para a maior aproximação possível com a PIO

real por meio da seguinte equação derivada de regressão linear de segundo trabalho realizado por LIM et al. (2005):

$$\text{PIO (mmHg)} = 1,04 \cdot (\text{medida obtida}) + 5,42.$$

3.10. Análise estatística

A análise de variações intraindividuais foi obtida calculando-se a diferença entre os resultados encontrados após a cirurgia e na avaliação basal, e comparando essa diferença com 0 (zero) com o intervalo de confiança de 95%.

Fizeram-se comparações entre os grupos com análise de variância seguida por teste *post hoc* para comparações múltiplas Tukey-Kramer com nível de confiança de 5%.

Cálculos foram realizados com o programa JMP versão 7.0.2 (SAS Institute - São Francisco - Califórnia).

4. RESULTADOS

4.1. Aspectos gerais

A injeção das substâncias viscoelásticas foi realizada sem intercorrências em todos os animais, havendo apenas pequena resistência à introdução da segunda metade do volume da substância (na metade medial da pálpebra inferior). Não houve refluxo das substâncias injetadas nos animais de ambos os grupos.

Os animais não apresentaram sinais de sofrimento durante os 60 dias do estudo, alimentando-se normalmente durante esse período, como se pode confirmar pelo ganho de peso estatisticamente similar apresentado pelos três grupos: o grupo controle apresentou ganho de 146 ± 131 g (média + EP); o grupo do Gel CARB aumentou 384 ± 85 g e o grupo Gel POLI apresentou aumento ponderal de 302 ± 81 g ($p > 0,05$).

4.2. Avaliação clínica

- **Grupo CARB:** Dois animais apresentaram hemorragia subconjuntival logo após a injeção, no terço medial da conjuntiva inferior, que persistiu no 1º dia de pós-operatório. Todos os animais apresentaram hiperemia conjuntival discreta (+) e dois animais apresentaram quemose discreta 360º no 1º PO. Nenhum animal apresentou proptose. Não foram observadas restrições na motilidade ocular extrínseca. No 7º PO, todas essas alterações clínicas descritas já haviam desaparecido.
- **Grupo POLI:** Todos os animais apresentaram hiperemia conjuntival discreta (+), dois animais apresentaram hemorragia subconjuntival inferior no local da injeção e um animal, quemose discreta 360º no 1º PO. Nenhum animal apresentou proptose ou restrição da motilidade ocular

extrínseca. No 7º dia de pós-operatório nenhuma alteração clínica foi observada nos animais desse grupo.

- **Grupo Controle:** Não foi observada nenhuma resistência à injeção de SF 0,9%. No 1º PO, todos os animais apresentaram hiperemia conjuntival discreta (+), mas não ocorreu quemose ou proptose nesse grupo.

No 7º dia após o procedimento todas as alterações clínicas observadas nos grupos estudados já haviam desaparecido completamente. Nenhum animal morreu ou contraiu infecção.

4.3. Pressão intra-ocular

Não ocorreram alterações relevantes nos valores da PIO medidos após a injeção das substâncias viscoelásticas ou do SF. Não houve diferença na PIO medida antes da injeção entre os grupos. A PIO média ($\pm$ EP) no grupo controle foi de $8,7 \pm 0,4$ mmHg; $9,1 \pm 0,2$ mmHg no grupo CARB e $9,0 \pm 0,2$ mmHg no grupo POLI. (ANOVA, $F=0.41$; $P=0.6670$). Em todos os grupos observou-se discreto aumento da PIO logo após a injeção, na maioria dos casos. Todavia, não houve diferença estatisticamente significativa desse aumento entre os grupos. O aumento médio da PIO observada no grupo controle foi de $0,6 \pm 0,3$ mmHg; $0,7 \pm 0,2$ mmHg no grupo CARB e $0,7 \pm 0,1$ mmHg no grupo POLI. (ANOVA, $F=0.05$; $P=0.9531$).

As medidas obtidas a partir do 1º dia de pós-operatório não foram diferentes das encontradas antes da injeção, apresentando-se dentro dos valores normais durante todo o estudo em todos os grupos experimentais.

O Gráfico 1 mostra o comportamento da PIO nos diferentes tempos experimentais, em cada grupo.

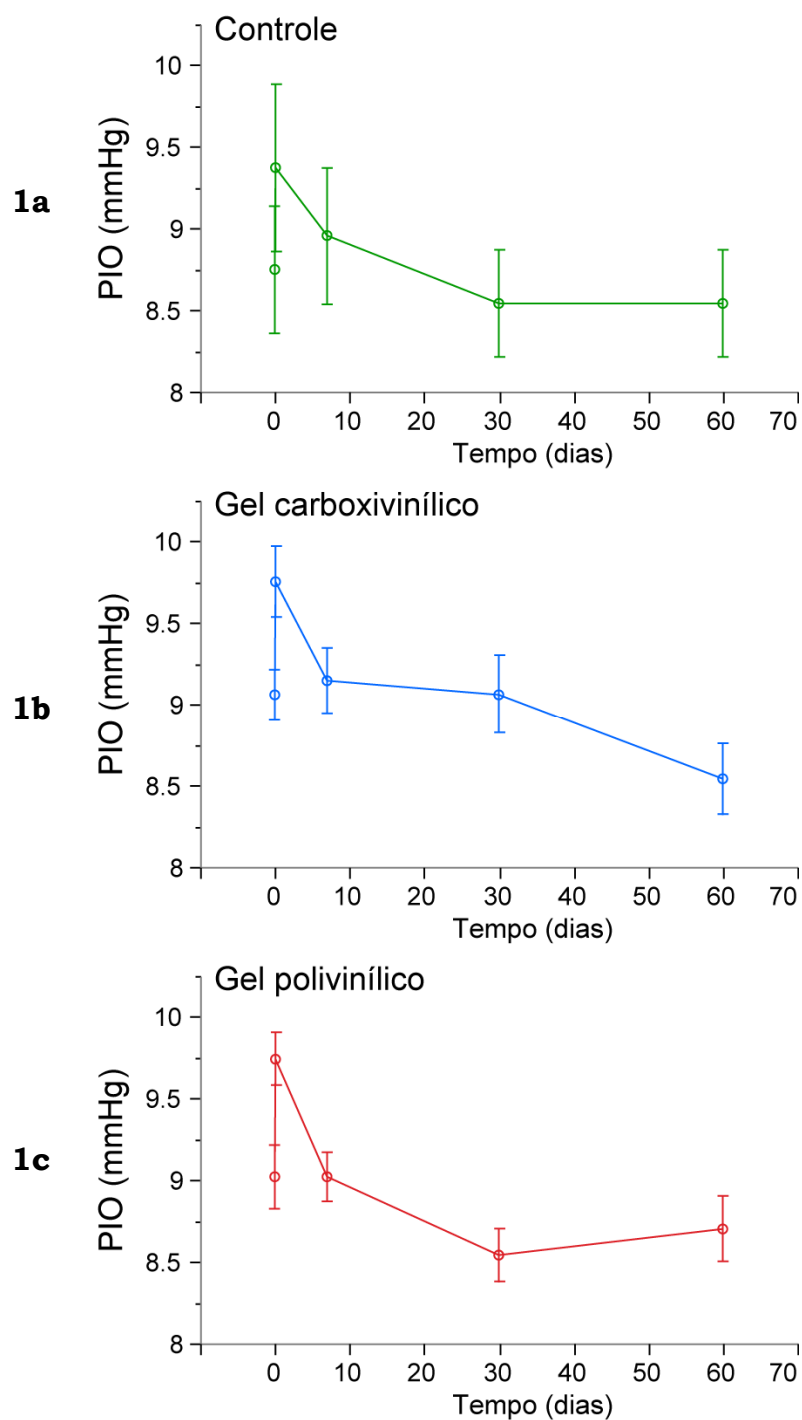


Gráfico 1: Pressão intra-ocular média (círculos) e erro padrão da média (barras de erro) de todos os grupos em todos os períodos experimentais. 1a. Controle 1b. CARB 1c. POLI

4.4. Dinâmica do movimento ocular

Observou-se que a força necessária para provocar deslocamento em adução do olho é proporcional à extensão do deslocamento realizado.

Por definição, o trabalho realizado por uma força (normalmente representado pela letra grega τ - “tau”) é uma medida da energia transferida pela aplicação de uma força ao longo de um deslocamento. O trabalho de uma força F aplicada ao longo de um caminho r é calculado através da integral abaixo:

$$\tau = \int F.dr$$

Em que τ é o trabalho, F é a força e r o deslocamento.

Assim, calculando-se a área embaixo da curva força x deslocamento total imposto (4 mm), tem-se o valor do trabalho total de cada experimento.

Em tempo, resolvendo-se a integral da equação acima, tem-se:

$$\tau = 1/2(F.r^2)$$

Mostrando que o trabalho durante o deslocamento aumenta com o quadrado do deslocamento (Gráfico 2).

Esse padrão foi observado, tanto no grupo controle como nos grupos tratados com os géis em todos os períodos de avaliação. Tanto o Gel CARB como o POLI aumentaram a resistência ao movimento sem alterar o padrão de aumento (manteve-se linear) da força em toda a extensão do movimento.

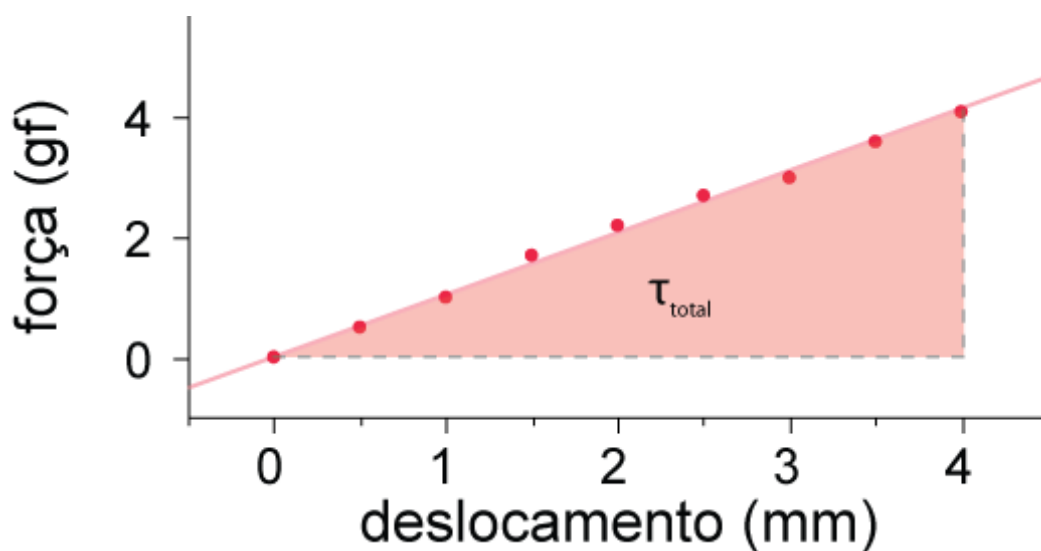


Gráfico 2: Força x deslocamento e representação do cálculo do trabalho total realizado durante o deslocamento.

As regressões lineares entre a força de tração aplicada tangencialmente ao olho (T) e o deslocamento (d) mostram coeficiente de determinação (R^2 - medida de como a variável independente em uma análise de regressão linear simples pode explicar variações na variável dependente) entre 0.9636 e 0.9996 para todos os momentos experimentais, mostrando que o modelo linear descreve, na pior situação, mais de 96% da variação da força em função do deslocamento para os três grupos, em todos os momentos experimentais. (Gráfico 3 e Tabela 1).

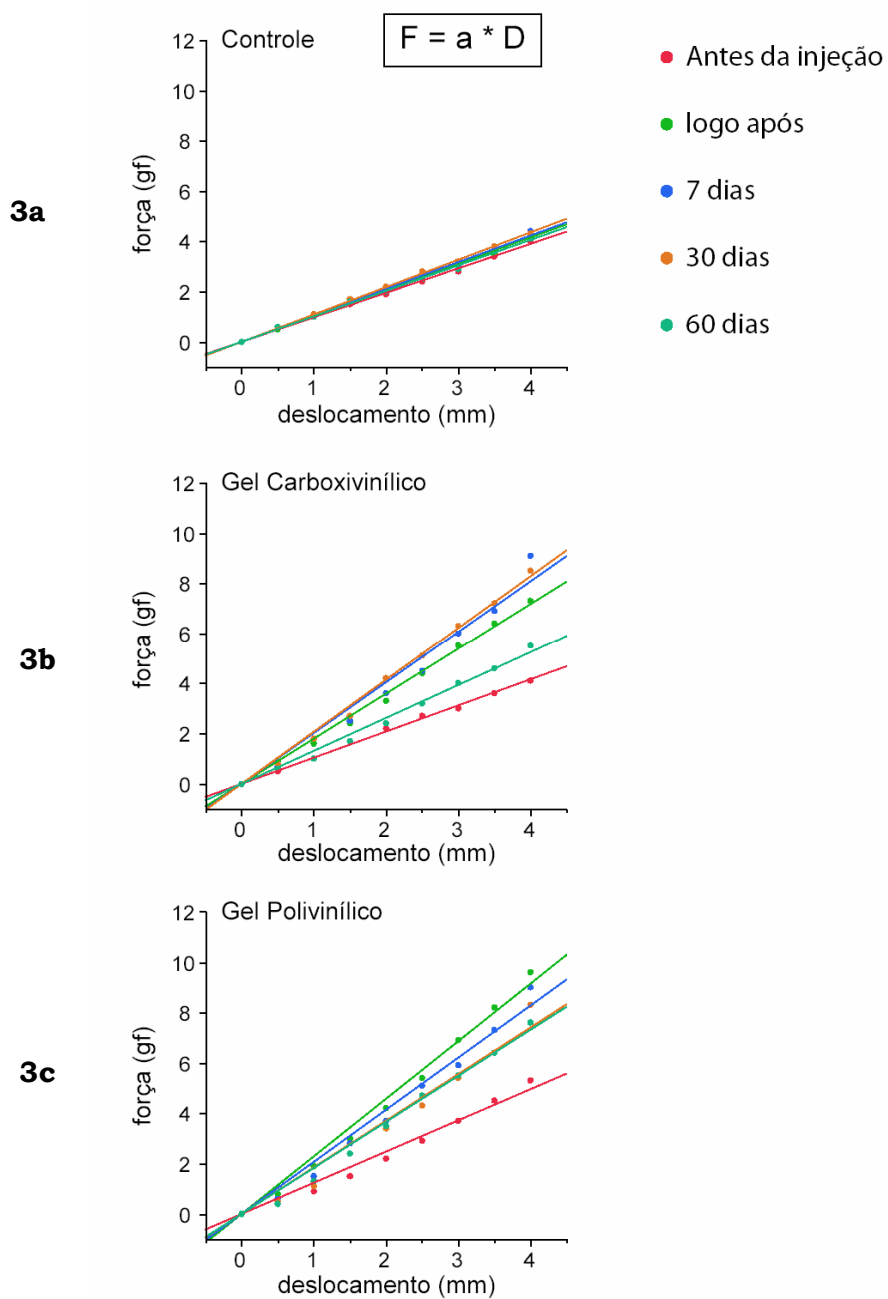


Gráfico 3: Força x deslocamento nos três grupos, nos cinco períodos experimentais: os pontos representam as medidas realizadas e as linhas representam a regressão linear de cada experimento em um coelho de cada grupo. 3a. Controle 3b. CARB 3c. POLI

Tabela 1: Regressões lineares - trabalho da força de todos os coelhos em todos os momentos experimentais.

GRUPO	COELHO	BASAL	LOGO APÓS	7	30	60
CTRL	C1	1,95	2,07	2,11	2,17	2,03
CTRL	C2	2,21	2,41	2,49	2,38	2,41
CTRL	C3	2,39	2,60	2,20	2,49	2,23
CTRL	C4	2,22	2,40	2,16	2,51	2,23
CTRL	C5	2,29	2,31	2,43	2,23	2,29
Gel CARB	GC1	1,91	6,73	7,88	3,54	3,44
Gel CARB	GC2	2,47	4,57	4,13	3,70	3,65
Gel CARB	GC3	2,15	4,68	4,63	3,65	3,77
Gel CARB	GC4	2,77	5,26	7,25	4,60	4,63
Gel CARB	GC5	3,66	6,36	7,50	7,41	7,57
Gel CARB	GC6	3,64	4,69	4,55	3,60	3,37
Gel CARB	GC7	3,58	6,25	4,51	4,28	5,35
Gel CARB	GC8	2,48	5,17	3,68	4,17	3,73
Gel CARB	GC9	2,79	4,61	6,13	6,30	4,87
Gel CARB	GC10	2,49	3,97	3,97	4,25	3,23
Gel CARB	GC11	2,42	4,76	4,30	3,75	3,50
Gel CARB	GC12	2,86	8,10	5,33	6,25	3,65
Gel POLI	GP1	2,26	3,54	3,32	3,10	2,97
Gel POLI	GP2	1,98	3,85	3,12	3,02	2,85
Gel POLI	GP3	2,42	5,07	3,59	3,35	2,80
Gel POLI	GP4	2,15	3,47	3,87	3,39	2,61
Gel POLI	GP5	1,94	3,71	3,79	3,40	2,88
Gel POLI	GP6	1,85	3,41	3,51	3,53	2,39
Gel POLI	GP7	1,91	5,81	3,57	3,84	3,02
Gel POLI	GP8	1,61	2,96	3,11	3,52	2,85
Gel POLI	GP9	2,08	3,58	4,04	4,14	2,62
Gel POLI	GP10	1,91	3,52	3,61	3,86	3,14
Gel POLI	GP11	2,30	3,04	3,53	3,69	2,5
Gel POLI	GP12	1,59	3,02	3,19	2,91	2,39
Gel POLI	GP13	2,53	4,26	3,59	3,04	2,83

A introdução das substâncias viscoelásticas alterou a relação entre a força necessária para provocar o deslocamento de adução do olho e a extensão desse deslocamento nos dois grupos estudados, quando comparados ao grupo controle.

Logo após a injeção do Gel CARB o trabalho da força necessária para promover o deslocamento em adução aumentou de $2,77 \pm 0,58$ gf.mm para $5,43 \pm 1,19$ gf.mm ($p < 0,05$) (Tabela 2).

No Grupo Gel POLI, após o procedimento, o trabalho realizado pela força para promover a rotação ocular aumentou com o deslocamento tangencial total de $2,04 \pm 0,29$ gf.mm para $3,79 \pm 0,83$ gf.mm ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2: Trabalho realizado pela força de tração (gf.mm) em toda a extensão do movimento, ao longo do tempo, por grupo (Média $\pm$ EP).

Grupo/ Tempo	Basal	Logo após	7 dias	30 dias	60 dias
CTRL	$2,21 \pm 0,16$	$2,35 \pm 0,19$	$2,28 \pm 0,17$	$2,36 \pm 0,15$	$2,24 \pm 0,14$
Gel CARB	$2,77 \pm 0,58$	$5,43 \pm 1,19$	$5,32 \pm 1,49$	$4,62 \pm 1,30$	$4,23 \pm 1,24$
Gel POLI	$2,04 \pm 0,29$	$3,79 \pm 0,83$	$3,53 \pm 0,28$	$3,44 \pm 0,37$	$2,76 \pm 0,24$

Observou-se tendência de diminuição do trabalho total após 60 dias em ambos os grupos. O gráfico abaixo mostra o comportamento do trabalho realizado para promover deslocamentos tangenciais ao longo do tempo em cada grupo analisado (Gráfico 4).

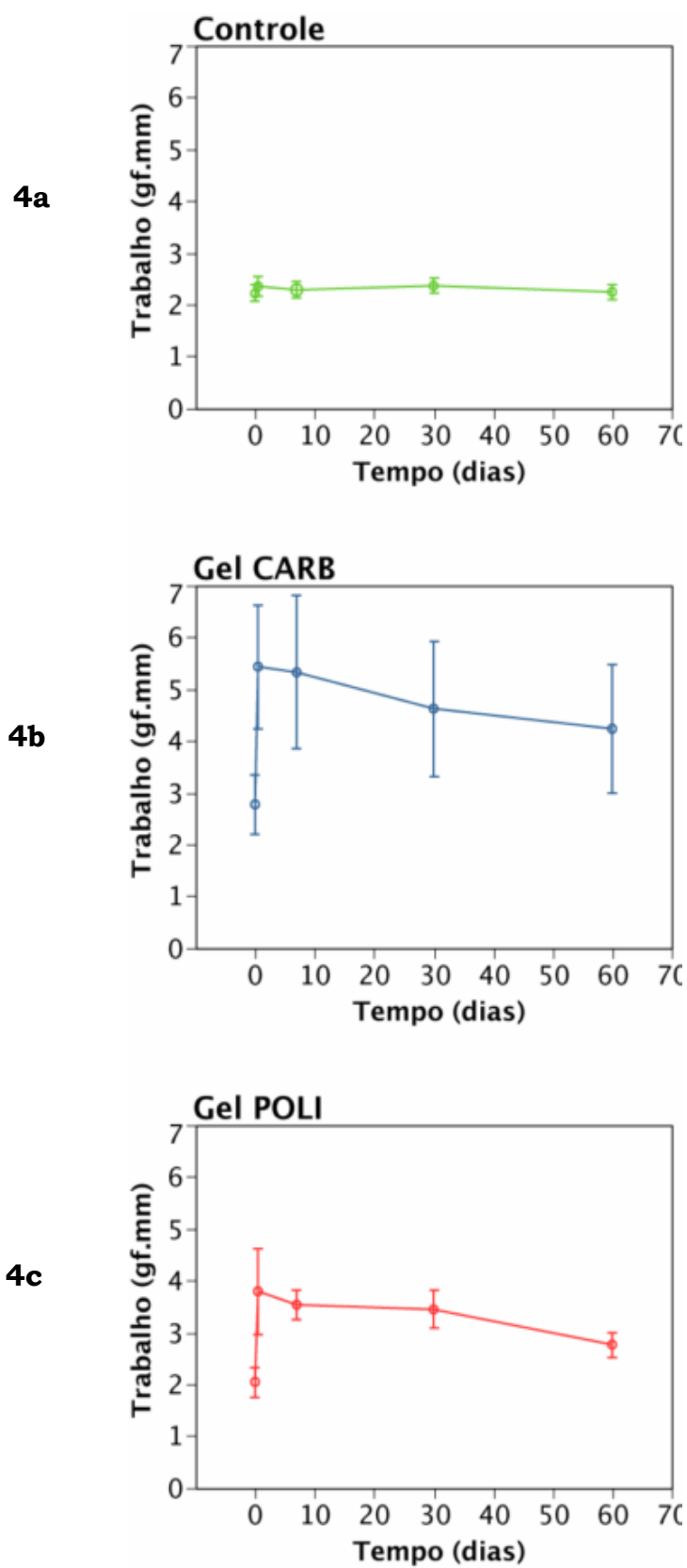


Gráfico 4: Trabalho ao longo do tempo por grupo.

4a. Controle 4b CARB 4c POLI

Na análise longitudinal, em que as forças foram comparadas ao longo do tempo com a medida inicial intraindividualmente no grupo controle, não foi observada variação significativa do trabalho total nos tempos logo após, 7, 30 e 60 dias ($p>0,05$) (Gráfico 5).

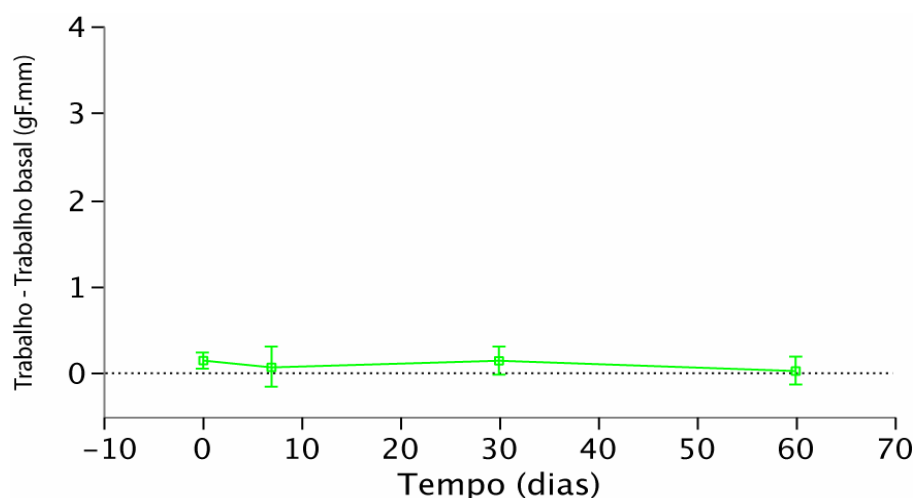


Gráfico 5: Comparação intraindividual por tempo (Grupo controle).

Já no Grupo Gel CARB, o trabalho total nos tempos logo após 7, 30 e 60 dias não foram diferentes entre si, mas foram significativamente diferentes do trabalho no pré-operatório ($p<0,05$) (Gráfico 6). No Grupo Gel POLI não houve diferença significativa entre o trabalho nos tempos logo após 7 e 30 dias, mas o mesmo se mostrou significativamente diferente do trabalho nos tempos basal e 60 dias ($p<0,05$), que não foram diferentes entre si ($p>0,05$) (Gráfico 7).

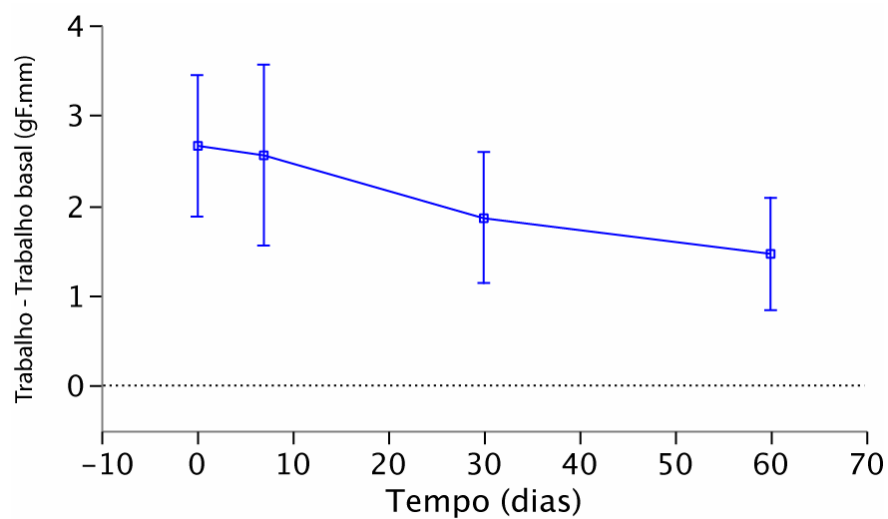


Gráfico 6: Comparação intraindividual por tempo (Gel CARB).

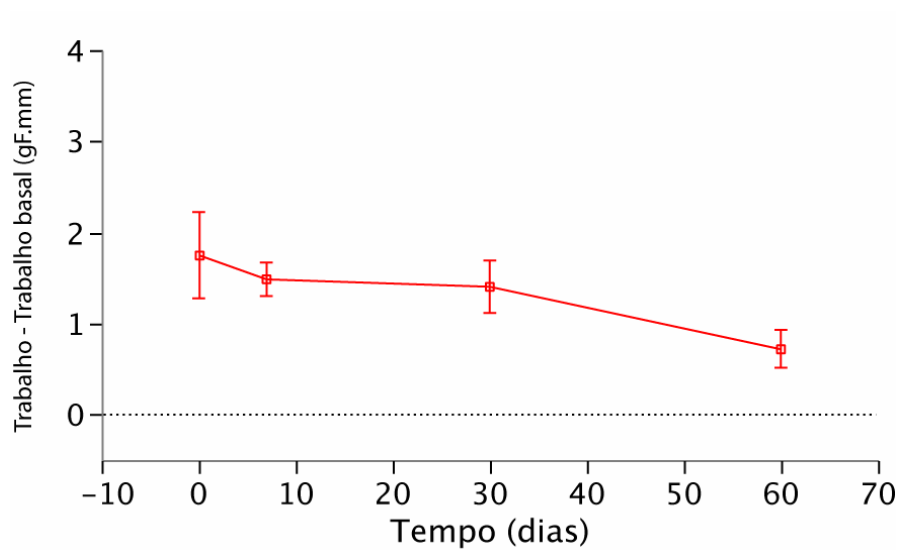


Gráfico 7: Comparação intraindividual por tempo (Gel POLI).

4.5. Análise histopatológica

A avaliação histopatológica da órbita dos coelhos revelou presença de processo inflamatório apenas em alguns animais do grupo Gel CARB. Assim sendo, como não foram feitas comparações entre os grupos, e como o infiltrado inflamatório encontrado não variou em intensidade, a reação inflamatória foi classificada apenas em ausente ou presente.

A análise histopatológica do nervo óptico nos três grupos não mostrou sinais inflamatórios ou de lesão tecidual, e em nenhuma lâmina foram encontrados sinais de necrose tecidual.

No grupo controle, o processo inflamatório foi considerado ausente, sem formação de fibrose nas cinco lâminas analisadas.

No grupo Gel CARB, a análise histológica das lâminas revelou que a maior parte dos animais desenvolveu reação inflamatória que envolveu e isolou o material injetado (que apareceu eosinofílico na histologia), com formação de uma cápsula fibrosa na qual foram observados vários tipos celulares inflamatórios (neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e histiócitos), caracterizando um infiltrado inflamatório misto. A formação do nódulo inflamatório encapsulado ocorreu adjacente à musculatura extraocular, notando-se também fibrose, que se estendeu focalmente entre as fibras musculares (Figuras 7, 8, 9, 10 e 11). Esse material amorfo, bem como a cápsula fibrosa e o nódulo inflamatório estavam presentes em seis lâminas (de um total de 12). Em alguns coelhos não foi possível demonstrar a formação do nódulo inflamatório encapsulado ou de infiltrado inflamatório próximo ao tecido muscular, apesar da realização de múltiplos cortes histológicos (Tabela 3).

No grupo tratado com o Gel Polivinílico não foi observada formação de reação inflamatória nas áreas de injeção da substância em nenhuma das lâminas. O tecido observado nesses locais (tecido

adiposo, músculo estriado esquelético ou tecido conjuntivo) tinha aspecto habitual. Nessas áreas também não foi observado material amorfo em meio aos tecidos.

Tabela 3: Avaliação histopatológica da órbita de coelhos (Grupo Gel CARB).

	Formação de nódulo inflamatório	Formação de cápsula fibrosa	Presença de material amorfo eosinofílico	Infiltrado inflamatório misto capsular
Coelho 1	+	+	+	+
Coelho 2	+	+	+	+
Coelho 3	+	+	+	+
Coelho 4	-	-	-	-
Coelho 5	+	+	+	+
Coelho 6	-	-	-	-
Coelho 7	-	-	-	+
Coelho 8	-	-	-	+
Coelho 9	+	+	+	+
Coelho 10	+	+	+	+
Coelho 11	-	-	-	-
Coelho 12	-	-	-	+

Não houve relação entre a gravidade das alterações encontradas na análise histológica (avaliadas pelo número de alterações encontradas) e o aumento do trabalho total para a realização do movimento nesse grupo. Haja vista que nos seis animais (50% do grupo; aumento do trabalho = $1,8 \pm 0,4$) que apresentaram todas as alterações investigadas, o aumento do trabalho não foi maior do que o ocorrido nos animais em que somente uma alteração foi detectada (3 animais; aumento do trabalho = $1,3 \pm 0,6$) ou naqueles sem nenhuma alteração (3 animais; aumento do trabalho = $0,9 \pm 0,6$) ($P > 0,05$).

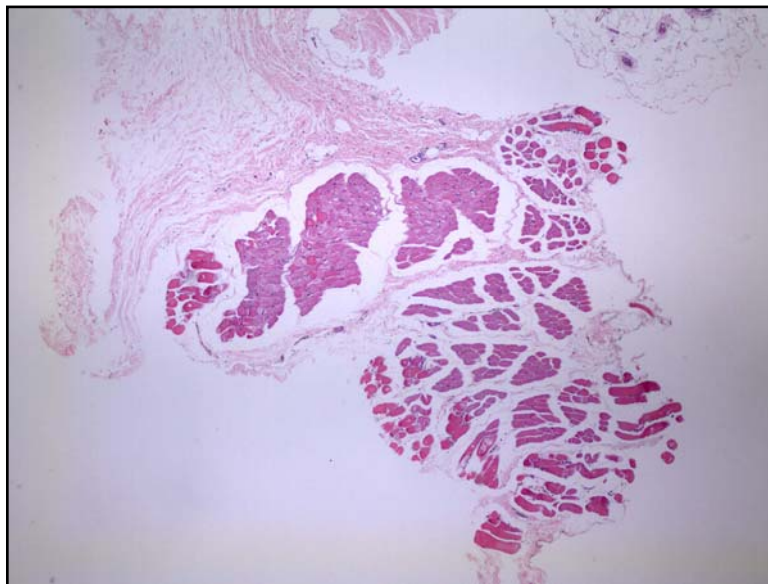


Figura 7: Fotomicrografia de um músculo normal do grupo controle (40X).

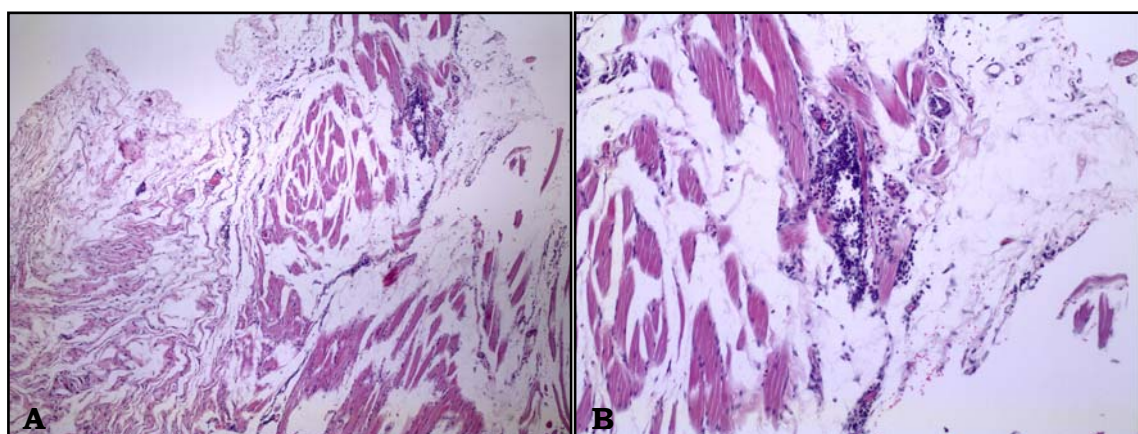


Figura 8: Fotomicrografia mostrando infiltrado inflamatório misto em lâmina do grupo CARB. (A) 40X e (B) 100X.

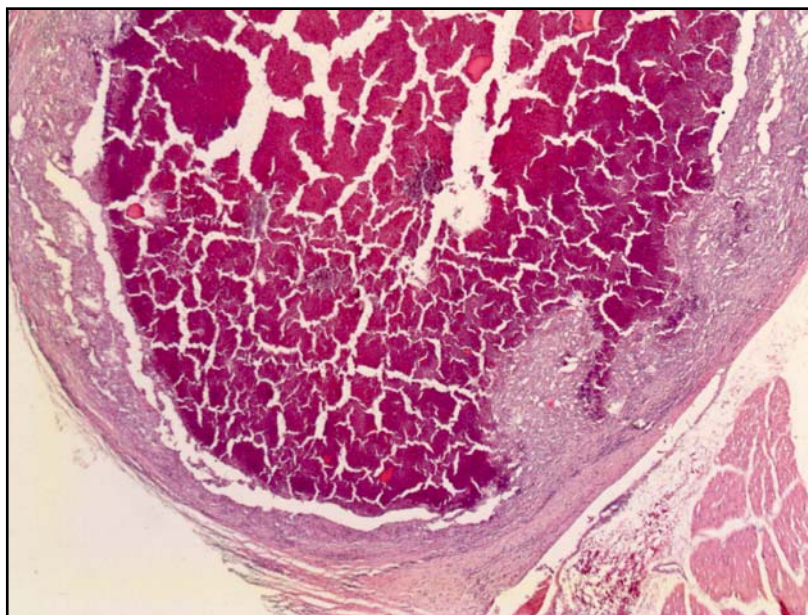


Figura 9: Fotomicrografia mostrando nódulo inflamatório adjacente ao músculo em lâmina do Grupo CARB (25X).

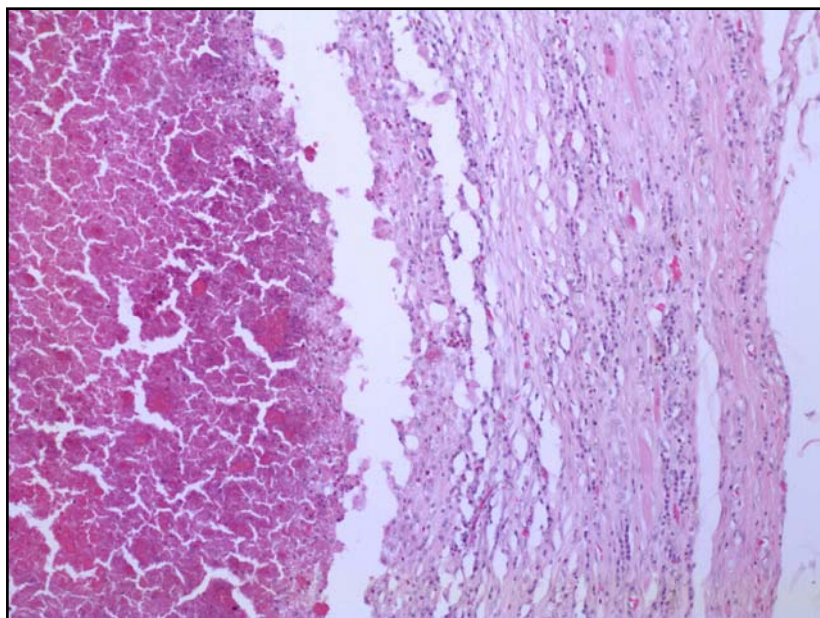


Figura 10: Fotomicrografia mostrando a cápsula fibrosa com material eosinofílico (gel), com debris celulares (100X).

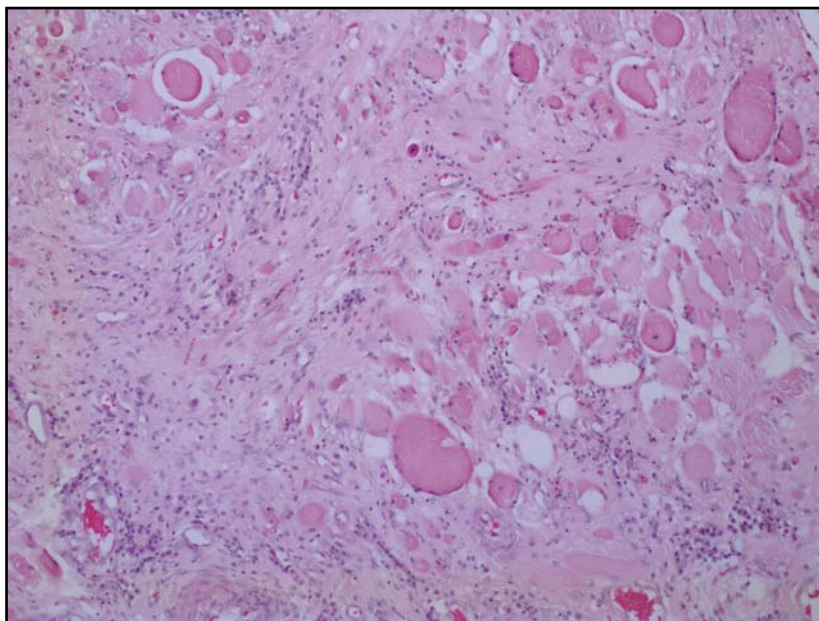


Figura 11: Fotomicrografia de lâmina do Grupo CARB mostrando fibrose do músculo adjacente ao nódulo inflamatório (100X).

5. DISCUSSÃO

Neste trabalho foram estudadas as alterações na dinâmica do movimento ocular de coelhos causadas pela introdução de substâncias viscoelásticas na região periorbitária.

A metodologia utilizada permitiu estimar o trabalho (energia) realizado por uma força de tração tangencial ao movimento rotacional do olho durante sua adução.

Até o presente, não há dados científicos sobre o uso dessas substâncias no espaço orbitário. Esperava-se que, pela boa biocompatibilidade apresentada pelo seu uso em articulações (tratamento de osteoartrite), os animais tratados apresentassem pouca ou nenhuma reação tóxica às duas substâncias utilizadas. Nesse sentido, a análise dos resultados concernente às alterações oculares e orbitárias mostrou que ambas as substâncias viscoelásticas causaram somente leve reação inflamatória representada por discreta hiperemia, alguns casos de hemorragia e quemose conjuntivais. Salvo a hiperemia conjuntival, essas alterações devem ser atribuídas às substâncias, pois nos animais que sofreram o mesmo procedimento cirúrgico, porém com injeção de SF (grupo controle), tais alterações não foram encontradas.

A hiperemia conjuntival encontrada no 1º dia de pós-operatório em todos os animais deveu-se, provavelmente, ao procedimento cirúrgico realizado, em que houve manipulação da conjuntiva, e à presença dos fios de sutura. Além disso, não foram utilizados colírios anti-inflamatórios no pós-operatório.

A quemose observada em alguns animais tratados com os géis pode ser explicada pelo caráter hidrofílico das substâncias, que atrai água para a região, aumentando o volume orbitário, além do próprio espaço já ocupado pelo viscoelástico, que não se difunde facilmente devido à sua alta viscosidade. Enquanto a hemorragia subconjuntival foi, provavelmente, causada pela maior resistência ao volume introduzido durante a injeção peribulbar, o que explica a ausência dessa complicação no grupo controle.

A ausência de proptose após a introdução das substâncias pode ser justificada pelo pequeno volume utilizado em todos os experimentos. Baseado em estudo prévio (SIMÃO, 2008), em que a proptose aparece a partir de 2,0 ml, volume maior do que o utilizado neste trabalho. Dentre todos os efeitos colaterais possíveis, a proptose é o menos desejado, já que pode causar lesão do nervo óptico, com consequente perda visual, dependendo de sua gravidade.

Com volume de aproximadamente 5 ml, a órbita dos coelhos é mais rasa do que a órbita humana (SMITH; WILLIAMS; GRUSS, 1998). No entanto, a porção ventral não é inteiramente formada por ossos, uma vez que o espaço medial ao arco zigomático é preenchido pelos músculos da mastigação (masseter e pterigóide) (DIESEM, 1964), e com isso, a órbita do coelho permite maior acomodação dos volumes introduzidos na cavidade orbitária, por herniação dos tecidos moles, reduzindo o risco de proptose. Dessa forma, considerando a anatomia da órbita humana, que seria mais propensa à proptose que a dos coelhos, e diante da perspectiva do uso dessas substâncias no tratamento dos nistagmos, decidiu-se pelo volume de 1,5 ml para todos os experimentos.

O ganho ponderal apresentado pelos animais, sob quaisquer circunstâncias até o 60º dia de pós-operatório, associado ao bom estado geral dos mesmos, pode ser considerado evidência de que não houve sofrimento causado pela injeção da substância ou pelos procedimentos cirúrgicos a que foram submetidos posteriormente.

O experimento causou apenas fugaz e discreto aumento da PIO (aproximadamente 0,7 mmHg) logo após a injeção. Acredita-se que essa elevação da PIO foi devida ao aumento do conteúdo orbitário, pois foi semelhante nos três grupos.

Sabe-se que a PIO é dependente da relação entre a taxa de produção do humor aquoso e sua drenagem, a qual pode ser alterada pela pressão venosa episcleral. Aumento da pressão venosa episcleral

pode ocorrer, entre outros fatores, em situações onde há aumento do volume orbitário (ALLINGHAM et al., 2005). No entanto, nesse experimento, os valores da PIO se mantiveram semelhantes aos valores basais nos três grupos a partir do 1º dia de pós-operatório até o fim do estudo, mostrando que a injeção dos géis não causou aumento na pressão venosa episcleral.

O modelo utilizado neste estudo consiste da aplicação de uma força tangencial à superfície do olho para produzir movimento rotacional do mesmo, sem o uso dos músculos oculares.

Observou-se aumento linear da força necessária para girar o olho em função do deslocamento tangencial imposto. Esse padrão foi observado, tanto no grupo controle como nos grupos tratados com os géis, em todos os períodos de avaliação.

Após a injeção das substâncias, tanto o Gel CARB como o POLI, aumentaram a resistência ao movimento, representado pelo maior trabalho da força realizado sob tais condições, sem alterar o padrão (manteve-se linear) de aumento da força em toda a extensão do movimento. Isso mostra que a força necessária para provocar um deslocamento em adução do olho é proporcional à extensão do deslocamento realizado.

Com relação ao grupo controle, o trabalho total da força necessária para promover o deslocamento em adução não sofreu aumento significativo logo após a injeção do SF 0,9%, e em nenhum dos outros momentos experimentais. Isso se deveu, provavelmente, ao fato de o SF não ter propriedades viscoelásticas importantes, não oferecendo resistência ao movimento, bem como à ausência de inflamação, como foi observado na análise histopatológica. Pode-se especular que tenha ocorrido reação inflamatória aguda, pela injeção e presença de SF na cavidade orbitária, que não foi suficiente para influenciar a resistência da órbita ao movimento ocular. Possivelmente, tratou-se de uma inflamação leve, considerando o pequeno volume injetado e as

características do SF. Em contra partida, observou-se aumento significativo do trabalho total realizado pela força de tração para rotação ocular logo após a injeção do Gel POLI, com queda gradual do trabalho total ao longo do tempo, mas continuando significativamente maior que o trabalho medido no momento basal até 30 dias após o procedimento. No entanto, após 60 dias de pós-operatório, o trabalho total da força aplicada para promover a rotação não se mostrou significativamente diferente dos valores basais. Acredita-se que esse padrão possa ser explicado por absorção da substância e/ou diminuição gradual do processo inflamatório no espaço intraorbitário durante o período estudado. Corroborando com essa hipótese, a análise histológica dos tecidos orbitário e ocular revelou ausência de reação inflamatória crônica, fibrose ou presença da substância.

De forma semelhante, a introdução do Gel CARB causou aumento significativo do trabalho total da força aplicada tangencialmente ao olho logo após a injeção do gel, com tendência de queda nos momentos experimentais seguintes. Todavia, para esse gel, o trabalho total realizado para rotação ocular manteve-se significativamente maior do que o basal após 60 dias, portanto com menor tendência de diminuição da resistência ao movimento provocada durante o período. Na mesma linha de raciocínio usada para o Gel POLI, esses resultados deveriam ser explicados pela provável menor taxa de reabsorção da substância e/ou pela resolução mais lenta do processo inflamatório agudo com esse gel.

Conclusões mais precisas sobre esse processo podem ser aventadas pelo fato de que os nódulos inflamatórios e a formação de fibrose foram demonstrados em apenas metade dos animais deste grupo, e não houve correlação entre a gravidade das alterações encontradas na análise histológica e o aumento do trabalho total para a realização do movimento neste grupo. Com isso, acredita-se que a restrição ao movimento causada pela presença do Gel CARB no espaço

intraorbitário esteja relacionado à viscosidade da substância, que produziria força de vetor contrário ao sentido dos movimentos oculares.

Em tempo, a manutenção da linearidade entre a força aplicada e o deslocamento tangencial imposto sugere que a presença do Gel CARB causou aumento puro da resistência (atrito) ao movimento, sem mudar as propriedades elásticas dos tecidos (músculos e conjuntiva) que seriam, provavelmente, manifestados por aumento da dependência da força e deslocamento aplicados. Como por exemplo, no caso de bloqueio do movimento pela presença de fibrose completa da musculatura.

Estudos anteriores sobre o uso de substâncias viscoelásticas, nesse contexto, tiveram objetivo contrário ao proposto neste trabalho. Nesses estudos, o objetivo era facilitar as rotações oculares. Foi demonstrado em modelo animal (SEARL, METZ, LINDSTROM, 1985; MANJONEY; MATHIAS; MORRIS, 1985) e, posteriormente em humanos (CLORFEINE; PARKER, 1987; SEARL; METZ; LINDAHL, 1987), que o hialuronato de sódio em cirurgias de estrabismo com suturas ajustáveis é capaz de reduzir as aderências musculares pós-operatórias e facilitar o ajuste, por retardar a cicatrização entre os tecidos e reduzir a fibrose. Os estudos de Ferreira et al. (1995) confirmaram esses resultados demonstrando a eficácia da hidroxipropilmetilcelulose 2% e do hialuronato de sódio em reduzir a força necessária para ajustar o músculo após uma cirurgia de estrabismo reajustável em coelhos.

Os resultados apresentados nos trabalhos citados não são comparáveis com os do presente estudo, pois aqui, as substâncias utilizadas apresentam elevada viscosidade, são reticuladas - o que as torna mais estáveis e menos suscetíveis à perda da viscosidade com o atrito provocado pela rotação - e, mais importante, no presente trabalho os géis foram introduzidos no espaço orbitário, enquanto nos outros estudos as substâncias foram injetadas entre o músculo e a esclera e entre o músculo e a cápsula de Tenon.

Considerando-se as características do nistagmo, que apresenta fases lentas com velocidades semelhantes a de movimentos persecutórios e amplitudes em torno de 5° a 10°, pode-se supor que as forças relacionadas a esses movimentos não sejam maiores que 10 gf, sendo bem provável que forças dessa grandeza, ou até menores, sejam suficientes para bloqueá-las (BICAS, 1998). Por outro lado, sabe-se que as forças ativas (de ação muscular) de um músculo, atuando como agonista de um movimento sacádico, são da ordem de 75 a 100 gf para rotações de 30° e de 50 a 65 gf para rotações de 15° (BICAS, 1984). Dessa forma, com forças de viscosidade entre 5 e 10 gf seria possível, pelo menos teoricamente, o bloqueio da maioria dos nistagmos, sem impedir as rotações oculares, que são relacionadas com forças de maior magnitude (JORGE, 2003b). Os resultados aqui apresentados mostram que o Gel CARB poderia atender a esse propósito por ter gerado forças de viscosidade que seriam suficientes para bloquear as forças promotoras de instabilidade sem, no entanto, impedir que forças maiores promovam as rotações oculares.

As características histológicas do infiltrado inflamatório observadas nas lâminas do grupo Gel CARB foram compatíveis com reação inflamatória crônica leve, devido à presença de infiltrado misto (histiócitos, linfócitos e plasmócitos) e pela formação de cápsula fibrosa. Foi demonstrada também a presença de material amorfo eosinofílico envolvido pela cápsula fibrosa em metade dos animais desse grupo, sugestivo da presença do gel, conforme foi descrito por Fulga et al. (1996), que demonstraram a presença de hialuronato de sódio em coelhos após cirurgia de estrabismo utilizando o método de coloração pelo PAS. É possível que o nódulo inflamatório tenha exercido efeito contensor no sistema oculomotor dos coelhos, como se o material estivesse contido em uma bolsa, impedindo o livre deslizamento do olho relativamente à órbita. No entanto, esse processo inflamatório crônico, com formação da cápsula fibrosa, não foi demonstrado em todas as

lâminas, apesar de o trabalho da força aplicada ao olho ter se mostrado significativamente aumentado em todos os coelhos desse grupo após 60 dias. Isso leva a crer que esse aumento possa ser resultante de um possível atrito viscoso causado pelo Gel CARB, atuando como contensor sobre o sistema oculomotor.

Essa é uma linha de pesquisa com pouquíssimos resultados até o momento. Trata-se de um dos primeiros estudos com a utilização da metodologia proposta. Nesse contexto, a realização de novos estudos é imprescindível para o aperfeiçoamento da metodologia e provável idealização de técnica que possa ser proposta para o uso em humanos.

Alguns aspectos podem ser propostos como objetos de estudo para futuros trabalhos científicos com base nos resultados aqui apresentados como, por exemplo, a utilização de anti-inflamatórios após a injeção das substâncias viscoelásticas para isolar os efeitos da inflamação na restrição do movimento; período de estudo de maior duração; o efeito de reinjeção após diminuição dos efeitos; uso das substâncias em modelo animal de nistagmo (macacos), ou após testes de biocompatibilidade, até mesmo em humanos, visto que há poucas alternativas terapêuticas para esses pacientes.

6. CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos concluiu-se que:

- A força necessária para promover rotação ocular é proporcional ao deslocamento tangencial realizado;
- Injeções peribulbares de gel CARB ou gel POLI são muito bem toleradas, causando mínima reação inflamatória em órbitas de coelhos;
- Injeções peribulbares de gel CARB ou gel POLI causam aumento na força necessária para promover a rotação ocular, sem alterar o padrão linear de aumento da força com o deslocamento. Esse efeito persiste por, pelo menos, 60 dias;
- O aumento do atrito à rotação ocular causado pela injeção dos géis não foi atribuído à reação inflamatória causada, mas sim à presença da substância na região orbitária.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLINGHAM R.R., DAMJE K., FREEDMAN S., MOROI S., SHAFRANOV G. Glaucomas associated with elevated episcleral venous pressure. In: Shields' Textbook of glaucoma. 5ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.

BICAS H.E.A. Estudos da mecânica ocular II: análise das rotações oculares. Arq. Bras. Oftalmol., 1981; 44(1): 26-36.

BICAS H.E.A. Princípios teóricos de substituição de ação rotacional de músculo extra-ocular IV: relações quantitativas entre forças aplicadas e rotações obtidas. Arq. Bras. Oftalmol., 1984; 47(6): 195-200.

BICAS H.E.A. Princípios teóricos de substituição de ação rotacional de músculo extra-ocular. VII – Emprego de forças geradas por campos magnéticos. Arq Bras Oftalmol., 1985; 48(2): 37-47.

BICAS H.E.A. Interpretação dos mecanismos de ação dos procedimentos cirúrgicos em estrabismo. Anales del XII Congress Latinoamericano de Estrabismo., Buenos Aires - Argentina., 1996a, 297-306.

BICAS H.E.A. Fundamentos e considerações preliminares na geração de rotações binoculares combinadas em casos de perda de ação muscular. Rev Bras Oftalmol., 1996b; 55 (6): 431-443.

BICAS H.E.A. Geração de rotações binoculares combinadas em casos de perda de ação muscular. Mecanismos para conjugações rotacionais. Arq. Bras. Oftalmol., 1996c; 59(2): 119-128.

BICAS H.E.A. Ajustamentos posicionais oculares e estabilizações do equilíbrio oculomotor sem impedir rotações. Arq Bras Oftalmol., 1998; 61(3): 294-304.

BICAS H.E.A. Métodos alternativos na correção de transtornos oculomotores. Arq Bras Oftalmol., 2003; 66(4): 453-460.

BICAS H.E.A., NÓBREGA J.F.C. Estudo do movimento ocular produzido por forças passivas. Rev. Lat. Amer. Estrab., 1979; 3(3): 33-44.

BOTELHO E.C. Estudo reológico de resinas fenólicas e furfurilica na obtenção de materiais carbonosos [tese]. São José dos Campos: Instituto Tecnológico da Aeronáutica; 1998.

CARVALHO L.E.M.R. Nistagmo. *Arq.Bras.Oftalmol.*, 1998; 61(4): 473-475.

CIANCIA A.O. A estrabologia atual e suas perspectivas futuras. In: Souza-Dias C.; Almeida H.C. *Estrabismo*. São Paulo: Roca, 1993: 1-8.

CLORFEINE G.S., PARKER W.T. Use of healon in eye muscle surgery with adjustable sutures. *Ann Ophthalmol.*, 1987; 19: 215-217.

DIESEM C.H. The bony orbit. In: Prince J.H. *The rabbit in eye research*. Charles C. Thomas, Illinois, 1964, 5-37.

DUKE-ELDER S., WYBAR K.C. *The anatomy of the visual system*. St Louis, C. V. Mosby Co., 1961; p. 479.

FECHNER P.U., FECHNER M.U. Methylcellulose and lens implantation. *Br J Ophthalmol.*, 1983; 67: 259-263.

FERREIRA R.C., LAMBERTS M., MOREIRA J.B., CAMPOS M.S. Hydroxypropylmethylcellulose and sodium hyaluronate in adjustable strabismus surgery. *J. Pediatric. Ophthalmol. Strabismus.*, 1995; 32(4): 239-242.

FULGA V., KOREN R., EVOZ N., GAL R., NIMROD A., SAVIR H. Sodium hyaluronate as a tool in strabismus surgery in rabbits. *Ophthalmic Surg Lasers, Thorofare*, 1996; 27(3): 228-233.

GINSBORG B.L. Small voluntary movements of the eye. *Br J Ophthalmol.*, 1953; 37:746-754.

JORGE A.A.H. Viscosidade como fator frenador de rotações. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2003a.

JORGE A.A.H. Viscosidade como fator frenador de rotações. *Arq Bras Oftalmol.*, 2003b; 66(4): 465-472.

LIESEGANG T.J. Viscoelastic substances in ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* Boston, 1990; 34(4): 268-293.

LIM K.S., WICKREMASINGHE S.S., CORDEIRO M.F., BUNCE C., KHAW P.T. Accuracy of pressure measurements in new Zealand white rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005; 46(7): 2419-2423.

MANJONEY D, MATHIAS S, MORRIS W. Effect of Healon on adjustable suture strabismus surgery. *ARVO Abstracts, Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1985; 26: 80.

MILLER D, STEGMANN R. Use of sodium hyaluronate in human IOL implantation. *Ann Ophthalmol.*, 1981; 13: 811-815.

OZKAN S.B., KIR E., CULHACI N., DAYANIR V. The effect of seprafilm on adhesions in strabismus surgery - an experimental study. *J AAPOS*, 2004; 8: 46-49.

PARK R.S., PARK G.E. The center of ocular rotation in the horizontal plane. *Am. J. Physiol.*, 1933; 104: 545-552.

SCOTT A.B., COLLINS C.C., O'MEARA D.M. A forceps to measure strabismus forces. *Arch Ophthalmol.*, 1972; 88: 330-333.

SEARL S., METZ H., LINDSTROM K. The use of sodium healon as a biologic sleeve in strabismus surgery. *ARVO Abstracts, Invest Ophthalmol.*, 1985; 26:80.

SEARL S.S., METZ HS, LINDAHL K.J. The use of sodium hyaluronate on a biologic slieve in strabismus surgery. *Ann Ophthalmol.*, 1987; 19: 259-262.

SIMÃO M.L.H. Avaliação de índices da mecânica ocular de coelhos após injeção intraorbitária de carboximetilcelulose. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2008.

SMITH M.L., WILLIAMS J.K., GRUSS J.S. Management of orbital fractures. *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery*, 1998;5(4):312-324.

SOUZA-DIAS C. A cirurgia do estrabismo. In: Souza Dias CR. *Estrabismo*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1999; p.157-78.

YACOBI Y., HAME L.M., KAUL K.S., FANOUS M.M. Reduction of postoperative adhesions secondary to strabismus surgery in rabbits. *Ophthalmic Surg.*, 1992; 23(2): 123-128.

8. ANEXOS

ANEXO 1

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

— Comissão de Ética em Experimentação Animal —



CERTIFICADO

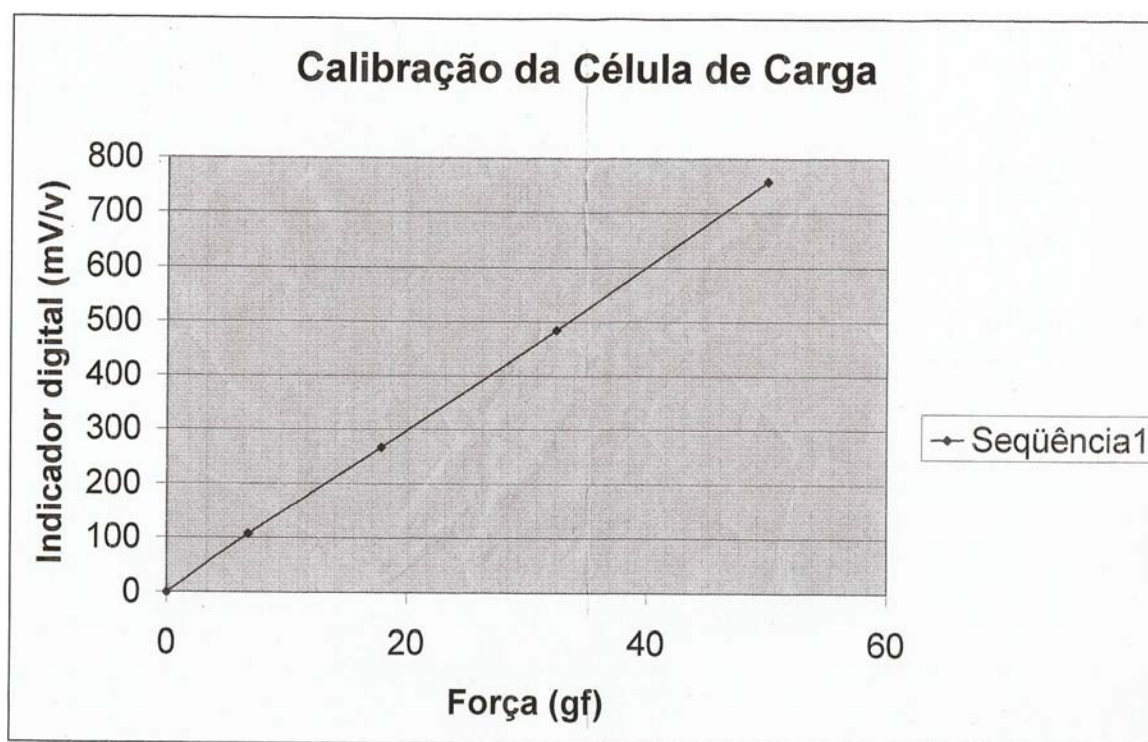
Certificamos que o Protocolo para Uso de Animais em Experimentação nº 155/2008, sobre o projeto intitulado “*Estudo comparativo de substâncias viscoelásticas para promoção da estabilização do equilíbrio oculomotor sem impedir rotações oculares*”, sob a responsabilidade do **Professor Doutor Harley Edison Amaral Bicas** está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi **APROVADO** pela COMISSÃO DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CETEA) em reunião de **15 de dezembro de 2008**.

(We certify that the protocol nº 155/2008, about “*Comparative study of viscoelastic substances to promote balance without hindering ocular rotations*”, agrees with the ETHICAL PRINCIPLES IN ANIMAL RESEARCH adopted by Brazilian College of Animal Experimentation (COBEA) and was approved by the COLLEGE OF MEDICINE OF RIBEIRÃO PRETO OF THE UNIVERSITY OF SÃO PAULO – ETHICAL COMMISSION OF ETHICS IN ANIMAL RESEARCH (CETEA) in **12/15/2008** meeting).

Ribeirão Preto, 15 de dezembro de 2008.

Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha
Presidente da Comissão de Ética em
Experimentação Animal

ANEXO 2



ANEXO DE PUBLICAÇÃO

Estudo comparativo de substâncias viscoelásticas para promoção da estabilização do equilíbrio oculomotor sem impedir rotações oculares

Comparative viscoelastic substances study to promote stabilization of the oculomotor balance without hindering ocular rotations

Maria do Socorro Aguiar Lucena¹; Harley Edison Amaral Bicas²

¹Pós-graduanda, nível Doutorado, do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP- Ribeirão Preto - SP - Brasil.

²Professor Titular do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Ribeirão Preto - SP - Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria do Socorro Aguiar Lucena - R. Marcos Macedo 44, apto 1100. CEP: 60150-190 - Fortaleza - Ceará - Brasil. E-mail: maslucena@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: Estudar o efeito da injeção intraorbitária de substâncias viscoelásticas na dinâmica dos movimentos de rotação ocular de coelhos. **Métodos:** Trinta coelhos da raça Nova Zelândia foram divididos em três grupos experimentais de acordo com a substância introduzida na órbita por injeção peribulbar: gel Carboxivinílico (Grupo CARB; n=12), gel Polivinílico (Grupo POLI; n=13) e soro fisiológico (SF) 0,9% (CTRL; n=5) servindo como grupo controle. Foram avaliados: sinais oftalmológicos externos, medida da pressão intra-ocular e medidas da força extrínseca necessária para promover deslocamentos tangenciais de adução ocular antes, imediatamente após a injeção das substâncias, e nos 7º, 30º e 60º dias após a injeção. Aos 60 dias, os animais foram mortos e o olho com os tecidos perioculares foram removidos para análise histológica. **Resultados:** Logo após a injeção das substâncias, o trabalho da força necessária para promover o deslocamento em adução aumentou de 2.77 ± 0.58 gf.mm para 5.43 ± 1.19 gf.mm ($p < 0.05$) no Grupo CARB e de 2.04 ± 0.29 gf.mm para 3.79 ± 0.83 gf.mm ($p < 0.05$) no grupo POLI. No grupo controle, essa alteração não foi observada. Observou-se tendência de diminuição dos efeitos após 60 dias com as duas substâncias, no entanto, no Grupo CARB o trabalho da força necessária para promover os deslocamentos, medido após 60 dias, permaneceu significativamente maior que os valores encontrados antes da injeção ($p < 0.05$). A análise histológica revelou processo inflamatório com formação de fibrose apenas em alguns animais do Grupo CARB, bem como a permanência do gel nos tecidos perioculares. **Conclusões:** Foi demonstrado que a injeção peribulbar do Gel CARB atua como contentor do sistema oculomotor de coelhos. Esse efeito persistiu, pelo menos por 60 dias, e não foi relacionado com alterações inflamatórias orbitárias. Assim, esse método pode ser considerado uma alternativa futura para tratamentos de alterações na estabilidade do sistema oculomotor, como o nistagmo.

Palavras-chave: Desequilíbrio oculomotor, Viscosidade, Substâncias viscoelásticas, Nistagmo.

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of peribulbar injections of viscoelastic substances on ocular movement dynamics. **Methods:** 30 New Zealand breed rabbits were divided into three experimental groups according to the substance introduced into the orbit by peribulbar injection: Carboxyvinyl gel (CARB; n=12), Polyvinyl gel (POLI; n=13) and saline solution 0,9 % (CTRL; n=5) serving as control group. Ophthalmologic evaluation was performed including intraocular pressure measurement, and the ocular dynamics was assessed by measuring the necessary force to promote tangential displacements of adduction at baseline, immediately after the injection of substances and in 7°, 30° and 60° days after the procedure. Animals were dead 60 days after the injection - eyes and periocular tissues were removed for histological analysis. **Results:** Just after injection of substances, the necessary strength's work to promote the displacement in adduction increased from 2.77 ± 0.58 gf.mm to 5.43 ± 1.19 gf.mm ($p < 0.05$) in CARB and 2.04 ± 0.29 gf.mm to $\pm 3.79 \pm 0.83$ gf.mm ($p < 0.05$) in POLY. In the control group no significant changes were observed. There was a trend of decrease in the total work after 60 days in CARB and POLI, however, in CARB it remained significantly higher than at baseline ($p < 0.05$). The histological analysis revealed inflammatory process with fibrosis only in some animals of CARB group, as well as the permanence of the gel in periocular tissues. **Conclusions:** Our data show that CARB peribulbar injection increase the power needed to promote eye rotations. This effect was not related to orbital inflammation and persisted for, at least, 60 days. Therefore this method should be considered an alternative for oculomotor stabilization in eye movement diseases, such as nystagmus.

Key-words: Oculomotor unbalance, Viscosity, Viscoelastics Substances, Nistagmus

INTRODUÇÃO

O tratamento de doenças do sistema oculomotor, como o estrabismo e o nistagmo, continua baseado, em sua maior parte, nas modificações das forças musculares (efeitos), e não nas causas, que são inervacionais. Dessa forma, não se consegue a restauração de perdas de ação muscular (paralisias oculomotoras), nem o bloqueio dos nistagmos, nem sequer se tem a garantia de controle da estabilização de um resultado operatório (recidivas do estrabismo)¹.

Estudos sobre eventuais intervenções diretas nas causas inervacionais desses desequilíbrios não oferecem perspectivas a curto e médio prazo, uma vez que, ainda pouco se conhece sobre os mecanismos envolvidos. Nesse sentido, justifica-se a idealização de estudos sobre os efeitos de forças externas no sistema oculomotor como alternativa para estabilização e controle dos movimentos oculares.

Nistagmos são movimentos conjugados de vai-e-vem dos olhos, rítmicos, repetitivos, quase sempre involuntários. O único tratamento eficaz é o cirúrgico, mas são poucos os tipos passíveis de intervenção. Os casos mais favoráveis são aqueles em que há posição de bloqueio total ou parcial². A cirurgia objetiva a eliminação do torcicolo e os resultados cirúrgicos são relativamente bons. No entanto, há sempre tendência a recidivas e algumas limitações, como um grande prejuízo das rotações oculares em um sentido e a assimetria dos resultados³.

Vários trabalhos têm sido realizados na tentativa de substituir as forças musculares, utilizando-se métodos de contato material direto ou indireto⁴. O contato material direto, como elásticos presos à esclera, apresenta algumas desvantagens: o tamanho do artefato e a reação dos tecidos à presença do agente elástico, com o subsequente processo de fibrose, limitando a ação da prótese. Bicas propôs o emprego de forças aplicadas à distância, por meio de campo magnético⁵. O uso dessas forças de

campo magnético (ímãs), seja para a restauração de movimentos oculares perdidos ou para estabilizar os inadequados, tem uma série de vantagens, mas também várias restrições. A principal desvantagem é a distância entre os elementos do campo magnético, ou seja, com pequenos aumentos nas distâncias há grande diminuição da força transmitida. Além disso, o mecanismo de contenção de movimentos indesejáveis requer delicado equilíbrio entre a quantidade de forças geradas entre os elementos do circuito (que dependem da proximidade entre eles) e a força necessária para romper esse vínculo e promover uma rotação ocular¹.

Dentro dessa linha de pesquisa, com estimulantes perspectivas de aplicação (neutralização de nistagmos, obtenção de uma posição ocular normal pós-cirúrgica e sua estabilização ao longo do tempo), Jorge sugeriu o emprego de forças viscoelásticas, que, na dependência de fatores como volume e viscosidade, poderiam ser suficientes para promover a estabilização do equilíbrio oculomotor sem impedir rotações³.

Viscosidade é a propriedade física relacionada à fricção (ou atrito) de um fluido contra as paredes de um recipiente que o contém e entre as camadas do próprio fluido. Ou seja, viscosidade corresponde à fricção interna de um fluido. O deslizamento de uma superfície sólida relativamente à outra, quando há entre elas uma camada fluida depende da viscosidade desse material interposto, ou seja, esse deslocamento pode ser dificultado pelo maior coeficiente de viscosidade do fluido interposto¹. É possível interpretar fisicamente a viscosidade como sendo a resistência ao escoamento de um sistema (fluido) submetido à certa tensão mecânica, sendo assim, quanto maior a viscosidade, maior a resistência e mais energia será requerida para deslocá-lo de sua posição original. A viscosidade é diretamente proporcional ao peso e ao comprimento

da cadeia molecular do agente, além de diminuir com o aumento da temperatura ambiente⁶.

Os fluidos viscosos não possuem forma geométrica definida e escoam irreversivelmente quando submetidos a forças externas. Já os sólidos elásticos apresentam forma bem definida e, se deformados por forças externas, assumem outra forma geométrica de equilíbrio, mas recuperam exatamente sua forma original após a remoção do esforço. Entretanto, muitos materiais, principalmente os de natureza polimérica, apresentam comportamento mecânico intermediário entre estes dois extremos, evidenciando, tanto características viscosas como elásticas e, por esse motivo, são conhecidos como viscoelásticos. Ou seja, um fluido viscoelástico recupera parcialmente sua forma original com a retirada da tensão imposta, exibindo também dependência do tempo⁶.

A variação da viscosidade em função do tempo e da tensão de cisalhamento pode ser monitorada com o auxílio de um reômetro ou de um viscosímetro, dependendo do tipo de análise a ser realizada. A unidade de viscosidade no sistema C.G.S. é denominada Poise (P). A centésima parte desta unidade é mais utilizada na prática (cP=centipoise), e equivale à milésima parte da unidade pascal vezes segundo ($1 \text{ cP} = 1 \text{ mPa.s}$), no Sistema Internacional de Unidades⁶.

A utilização de substâncias viscoelásticas como forças contensoras sobre o sistema oculomotor deve supor que este material possa estar contido em uma bolsa, com superfícies presas à esclera e órbita, ou então livremente disperso em torno do olho. Assim, a viscosidade do mesmo impede o livre deslizamento do olho relativamente à órbita, oferecendo-lhe uma contenção.

No caso do nistagmo, que apresenta fases lentas com velocidades semelhantes a movimentos persecutórios e amplitudes entre 5° a 10° pode-se supor que as forças relacionadas a esses movimentos não sejam maiores do que 10 gf, de modo que forças dessa magnitude sejam suficientes para bloqueá-las⁷. Por outro lado, as forças ativas de um músculo atuando como agonista de um movimento sacádico são da ordem de 75 gf (rotação centrípeta) a 100 gf (rotação centrífuga) para rotações de 30° e de 50 gf (rotação centrípeta) a 65 gf (rotação centrífuga) para rotações de 15°. Esse é o clássico teste de forças geradas descrito por Scott et al⁸. Ou seja, com forças viscoelásticas entre 5 e 10 gf seria possível, pelo menos em teoria, o bloqueio da maioria dos nistagmos, com manutenção das rotações oculares³.

A substância ideal para este propósito deverá apresentar, como resultado, valores superiores aos das forças promotoras de instabilidade e inferiores aos das forças envolvidas em rotações oculares³. Jorge concluiu em seus estudos que das substâncias viscoelásticas avaliadas, apenas as soluções de carboximetilcelulose a 5,5 e 6% atingiram valores teoricamente suficientes (>5 gf) para conter alguns tipos de nistagmos³.

Em um estudo posterior⁹, a carboximetilcelulose a 6% foi utilizada como modificadora do sistema oculomotor de coelhos, por meio de sua introdução na órbita (injeção peribulbar). Os resultados demonstraram dois efeitos opostos da substância em órbitas de coelhos: o de facilitar e o de dificultar os movimentos oculares e, esse efeito foi dependente da interação de fatores como volume injetado, intensidade da resposta inflamatória e, possivelmente, de um atrito viscoso provocado pela presença da substância.

OBJETIVOS

Avaliar o aumento da força necessária para rotação ocular em coelhos tratados com injeção peribulbar de substâncias com viscosidade maior do que a da carboximetilcelulose a 6%.

Avaliar as complicações da injeção dessas substâncias em órbitas de coelhos (inflamação, fibrose, necrose).

MATERIAL E MÉTODOS

Para avaliar os objetivos propostos, por meio de um modelo animal, foram analisadas as forças necessárias para promover deslocamentos de adução em coelhos antes e após a injeção peribulbar de duas substâncias viscoelásticas (gel carboxivinílico e gel polivinílico estéreis).

Foi realizado estudo experimental, analítico, prospectivo e aleatório. Foram selecionados 30 coelhos albinos da linhagem Nova Zelândia, saudáveis, fêmeas, com peso médio inicial de 3025 ± 300 g. O estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CETEA) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FMRP-USP) e os procedimentos seguiram as normas e orientações do Comitê Brasileiro de Estudos em Animais de Experimentação (COBEA) e da Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

A primeira parte do estudo consistiu em determinar as substâncias viscoelásticas que seriam utilizadas no modelo animal (coelhos). Carbopol (Rita Corporation - EUA) e Álcool Polivinílico (Sigma - Aldrich) foram dissolvidos em água deionizada estéril, adicionados a uma solução de goma do cajueiro (GC), reticulados separadamente com glutaraldeído para evitar dissolução e autoclavados. Os géis obtidos foram, a seguir,

esterilizados com radiação ultravioleta (UV) durante uma hora e acondicionados em seringas estéreis. A viscosidade dos géis utilizados é 114.795 cP para o Gel POLI e 147.539 cP para o Gel CARB. Todas essas substâncias foram manipuladas e modificadas no Laboratório de Química e Biopolímeros do Departamento de Química Analítica e Físico-Química da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Após identificação aleatória dos animais, numerados na face interna da orelha com caneta hidrográfica, os coelhos foram separados em três grupos experimentais:

- CARB (Gel Carboxivinílico) - composto por 12 animais;
- POLI (Gel Polivinílico) - composto por 13 animais;
- Controle (Soro Fisiológico) - composto por cinco animais.

As injeções peribulbares das substâncias viscoelásticas e de soro fisiológico (SF) a 0,9% foram realizadas com agulha 25 x 7 mm, 22 gauge, em um único olho (direito). Em todas as aplicações foi utilizado volume constante de solução (1,5 ml). A escolha desse volume foi baseada na análise de um material previamente publicado⁹, que demonstrou que volumes maiores poderiam causar maior incidência de complicações como proptose, quemose e hemorragias. Todas as injeções foram realizadas através da pálpebra inferior, metade do volume total injetada no terço lateral e metade no terço medial, proporcionando melhor distribuição da substância. O olho esquerdo foi preservado para garantir a sobrevivência dos animais durante o experimento.

Para produzir deslocamentos tangenciais em adução, assim como medir as forças necessárias para que tais deslocamentos ocorressem, o Laboratório de Bioengenharia da FMRP-USP desenvolveu e confeccionou um aparelho de medidas composto por dois sistemas: um para medidas de deslocamento e outro para medidas de forças, conforme ilustram as Figuras 1 e 2. As medidas de forças foram realizadas a cada 0,5 mm de

deslocamento até um máximo de 4,0 mm. Para cada deslocamento foram realizadas quatro medidas de força.

Técnica cirúrgica

Após a indução anestésica (2,0 ml de cloridrato de cetamina 10% - Ketamina®, Agener, e 1,0 ml de Xilasina 20 mg/ml - Dopaser®, Calier, e injeção endovenosa de tiopental sódico 0,5g - Thionembutal®, Abbott, foi medida a PIO em ambos os olhos com o tonômetro de Perkins. Os animais foram, então, colocados em decúbito lateral esquerdo sobre a base de madeira que continha o sistema de medidas (Figura 3), sendo realizado o procedimento cirúrgico. Após a dissecação do músculo reto lateral direito foi passado um ponto perilímbico com fio de polipropileno azul 6.0 inabsorvível com agulha cilíndrica 1.3 (Paralene® 6.0) na direção da extremidade inferior e da extremidade superior do músculo reto lateral, formando uma alça de aproximadamente 3.0 mm. Esta alça foi colocada no gancho da extremidade do braço de alavanca do aparelho de medidas, conectando o olho de cada animal ao aparelho. Foram realizadas as medidas de forças necessárias para produzir deslocamentos tangenciais do globo ocular em adução, antes e após a injeção das substâncias. As medidas foram realizadas a cada 0,5 mm de deslocamento. Novas medidas da PIO foram realizadas em ambos os olhos.

Os aparelhos de medida da PIO são calibrados para humanos e geralmente subestimam a PIO em coelhos. Dessa forma, as medidas obtidas foram corrigidas para maior aproximação possível com a PIO real através da seguinte equação derivada de regressão linear de segundo trabalho realizado por Lim et al¹⁰:

$$\text{PIO (mmHg)} = 1,04 (\text{medida obtida}) + 5,42.$$

Momentos Experimentais

Os animais foram avaliados clinicamente no 1º, 7º, 30º e 60º dias de pós-operatório, quando foram submetidos à avaliação clínica por meio de inspeção com lanterna, medida da PIO em ambos os olhos e novas medidas das forças necessárias para promover os deslocamentos em adução do olho direito, seguindo o procedimento cirúrgico já descrito. Na avaliação clínica foram consideradas a presença ou ausência de hiperemia conjuntival, quemose, secreção, proptose ou desepitelização da córnea. Quando presentes, esses sinais foram classificados segundo sua intensidade da seguinte forma:

- hiperemia conjuntival, quemose ou secreção: ausente (-), discreta (+), moderada (++) e intensa (+++);
- proptose: ausente, discreta (não comprometia o fechamento palpebral), moderada (comprometia o fechamento da fenda palpebral) e grave (presença de desepitelização da córnea).

Após o último exame (60º PO), os animais foram mortos com dose excessiva de tiopental sódico 0,5 g, administrado pela veia auricular, e o olho direito com parte do nervo óptico e os tecidos periorbitários foram removidos para análise histopatológica.

Depois de retirado, após o processo de fixação e clarificação, o material foi submetido à coloração de rotina com hematoxilina de Harris, floxina e eosina. Depois da varredura, foi realizada também a coloração com T. de Masson para avaliar a presença de fibrose. As lâminas foram avaliadas com relação ao tipo, localização e intensidade da reação inflamatória, presença de fibrose, alterações histológicas no nervo óptico, além da presença ou não da substância injetada nos tecidos periorbitários.

A resposta inflamatória foi classificada em ausente, discreta, moderada ou intensa, dependendo da presença ou ausência de reação granulomatosa, necrose tecidual e/ou fibrose e tipo de infiltrado inflamatório local. Para a análise quantitativa dos dados, a inflamação e fibrose foram classificadas apenas em ausente ou presente.

Análise Estatística

Comparações entre os grupos foram realizadas com análise de variância seguida por teste *post hoc* para comparações múltiplas Tukey-Kramer com nível de confiança de 5%. Análise de variações intraindividuais foi realizada calculando-se a diferença entre os resultados encontrados após a cirurgia e na avaliação basal, e comparando essa diferença com 0 (zero) com o intervalo de confiança de 95%.

Cálculos foram realizados com o programa JMP versão 7.0.2 (SAS Institut - São Francisco - Califórnia).

RESULTADOS

Aspectos gerais

A injeção das substâncias viscoelásticas foi realizada sem intercorrências em todos os animais, havendo apenas pequena resistência à introdução da segunda metade do volume da substância. Não houve refluxo das substâncias injetadas nos animais de ambos os grupos.

Os animais não apresentaram sinais de sofrimento durante os 60 dias do estudo, se alimentando normalmente durante esse período, como se pode confirmar pelo ganho de peso similar apresentado pelos três grupos: o grupo controle apresentou um ganho de

146 ± 131g (média + EP); o Grupo do Gel CARB aumentou 384 ± 85g e o Grupo Gel POLI apresentou aumento ponderal de 302 ± 81g.

Não ocorreram alterações relevantes nos valores da PIO medidos após a injeção das substâncias viscoelásticas ou do SF. Em todos os grupos observou-se discreto aumento da PIO logo após a injeção, na maioria dos casos. Todavia, não houve diferença estatisticamente significativa desse aumento entre os grupos. O aumento médio da PIO observada no grupo controle foi de 0,6 ± 0,3 mmHg; 0,7 ± 0,2 mmHg em CARB e 0,7 ± 0,1 mmHg em POLI. (ANOVA, F=0.05; P=0.9531) (Gráfico 1).

As alterações clínicas observadas nos três grupos no 1º dia de pós-operatório estão descritas na Tabela 1. No 7º dia, após o procedimento, todas as alterações clínicas observadas nos grupos estudados já haviam desaparecido completamente. Nenhum animal morreu ou contraiu infecção.

Dinâmica do movimento ocular

As regressões lineares entre a força de tração aplicada tangencialmente ao olho (T) e o deslocamento (d) mostraram coeficiente de determinação (R^2 - medida de como a variável independente em análise de regressão linear simples pode explicar variações na variável dependente) entre 0.9636 e 0.9996 para todos os momentos experimentais, mostrando que o modelo linear descreve, na pior situação, mais de 96% da variação da força em função do deslocamento para os três grupos, em todos os momentos experimentais. (Gráfico 2 e Tabela 2).

A introdução das substâncias viscoelásticas alterou a relação entre a força necessária para provocar o deslocamento de adução do olho e a extensão desse

deslocamento, nos dois grupos estudados, quando comparados ao grupo controle. (Gráfico 3, Tabela 2).

A Tabela 3 mostra o trabalho realizado pela força de tração (gf.mm) em toda a extensão do movimento ao longo do tempo por grupo (média $\pm$ EP). Logo após a injeção dos géis, o trabalho da força necessária para promover o deslocamento em adução aumentou de maneira significativa ($p < 0.05$).

Observou-se tendência de diminuição do trabalho total após 60 dias em ambos os grupos (Gráfico 3).

Na análise longitudinal, em que as forças foram comparadas ao longo do tempo com a medida inicial intraindividualmente, no grupo controle não houve variação significativa do trabalho total nos tempos logo após 7, 30 e 60 dias ($p > 0.05$). Já no Grupo Gel CARB, o trabalho total nos tempos logo após 7, 30 e 60 dias não foram diferentes entre si, mas foram significativamente diferentes do trabalho no pré-operatório ($p < 0,05$). No Grupo Gel POLI não houve diferença significativa entre o trabalho nos tempos logo após 7 e 30 dias, mas o mesmo se mostrou significativamente diferente do trabalho nos tempos basal e 60 dias ($p < 0,05$), que não foram diferentes entre si ($p > 0,05$). (Gráficos 4, 5, 6).

Análise histopatológica

A avaliação histopatológica da órbita dos coelhos revelou presença de processo inflamatório apenas em alguns animais do grupo Gel CARB. Assim sendo, como não foram feitas comparações entre os grupos, e como o infiltrado inflamatório encontrado não variou em intensidade, a reação inflamatória foi classificada apenas em ausente ou presente.

A análise histopatológica do nervo óptico nos três grupos não mostrou sinais inflamatórios e em nenhuma lâmina foram encontrados sinais de necrose tecidual.

Nos grupos controle e Gel POLI, o processo inflamatório foi considerado ausente, sem formação de fibrose nas cinco lâminas analisadas.

No grupo Gel CARB, a análise histológica das lâminas revelou que metade dos animais desenvolveu reação inflamatória que envolveu e isolou o material injetado (que apareceu eosinofílico na histologia), com formação de uma cápsula fibrosa na qual foram observados vários tipos celulares inflamatórios (neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e histiócitos), caracterizando um infiltrado inflamatório misto. A formação do nódulo inflamatório encapsulado ocorreu adjacente à musculatura extraocular, notando-se também fibrose que se estendeu focalmente entre as fibras musculares (Figura 4). Esse material amorfo, bem como a cápsula fibrosa e o nódulo inflamatório estavam presentes em seis lâminas (de um total de 12) (Tabela 4).

Não houve relação entre a gravidade das alterações encontradas na análise histológica (avaliadas pelo número de alterações encontradas) e o aumento do trabalho total para a realização do movimento nesse grupo. Haja vista que nos seis animais (50% do grupo; aumento do trabalho = $1,8 \pm 0,4$) que apresentaram todas as alterações investigadas, o aumento do trabalho não foi maior do que o ocorrido nos animais onde somente uma alteração foi detectada (3 animais; aumento do trabalho = $1,3 \pm 0,6$) ou naqueles sem nenhuma alteração (3 animais; aumento do trabalho = $0,9 \pm 0,6$) ($P > 0,05$).

DISCUSSÃO

Neste trabalho estudaram-se alterações na dinâmica do movimento ocular de coelhos causadas pela introdução de substâncias viscoelásticas na região periorbitária e

a metodologia utilizada permitiu estimar o trabalho (energia) realizado por uma força de tração tangencial ao movimento rotacional do olho durante sua adução.

A análise dos resultados concernente às alterações oculares e orbitárias mostrou que ambas as substâncias viscoelásticas causaram somente leve reação inflamatória representada por discreta hiperemia, alguns casos de hemorragia e quemose conjuntivais. Salvo a hiperemia conjuntival, essas alterações devem ser atribuídas às substâncias, pois nos animais que sofreram o mesmo procedimento cirúrgico, porém com injeção de SF (Grupo controle), tais alterações não foram encontradas.

O experimento causou apenas fugaz e discreto aumento da PIO (aproximadamente 0.7 mmHg) logo após a injeção. Acredita-se que essa elevação da PIO foi devida ao aumento do conteúdo orbitário, pois foi semelhante nos três grupos, inclusive no Grupo controle.

O modelo utilizado neste estudo consistiu da aplicação de uma força tangencial à superfície do olho para produzir movimento rotacional do mesmo, sem o uso dos músculos oculares. Observou-se aumento linear da força necessária para rotacionar o olho em função do deslocamento tangencial imposto. Esse padrão foi observado, tanto no Grupo controle como nos grupos tratados com os géis em todos os períodos de avaliação.

Após a injeção das substâncias, tanto o Gel CARB como o POLI aumentaram a resistência ao movimento, representado pelo maior trabalho da força realizado sob tais condições, sem alterar o padrão (manteve-se linear) de aumento da força em toda a extensão do movimento. Isso mostra que a força necessária para provocar um deslocamento em adução do olho é proporcional à extensão do deslocamento realizado.

Com relação ao Grupo controle, o trabalho total da força necessária para promover o deslocamento em adução não sofreu aumento significativo logo após a injeção do SF 0,9%, e em nenhum dos outros momentos experimentais. Isso se deveu, provavelmente, ao fato de o SF não ter propriedades viscoelásticas importantes, não oferecendo resistência ao movimento, bem como à ausência de inflamação, como foi observado na análise histopatológica. Pode-se especular que tenha ocorrido reação inflamatória aguda, pela injeção e presença de SF na cavidade orbitária, que não foi suficiente para influenciar a resistência da órbita ao movimento ocular. Possivelmente tratou-se de uma inflamação leve, considerando o pequeno volume injetado e as características do SF. Em contra partida, observou-se aumento significativo do trabalho total realizado pela força de tração para rotação ocular logo após a injeção do Gel POLI, com queda gradual do trabalho total ao longo do tempo, mas continuando significativamente maior que o trabalho medido no momento basal até 30 dias após o procedimento. No entanto, após 60 dias de pós-operatório, o trabalho total da força aplicada para promover a rotação não se mostrou significativamente diferente dos valores basais. Acredita-se que esse padrão possa ser explicado por absorção da substância e/ou diminuição gradual do processo inflamatório no espaço intraorbitário durante o período estudado. Corroborando com essa hipótese, a análise histológica do tecido orbitário e ocular revelou ausência de reação inflamatória crônica, fibrose ou presença da substância.

De forma semelhante, a introdução do Gel CARB causou aumento significativo do trabalho total da força aplicada tangencialmente ao olho logo após a injeção do gel, com tendência de queda nos momentos experimentais seguintes. Todavia, para esse gel, o trabalho total realizado para rotação ocular manteve-se significativamente maior do

que o basal após 60 dias, portanto com menor tendência de diminuição da resistência ao movimento provocada durante o período. Na mesma linha de raciocínio usada para o Gel POLI, esses resultados podem ser explicados pela provável menor taxa de reabsorção da substância e/ou pela resolução mais lenta do processo inflamatório agudo com esse gel.

Conclusões mais precisas sobre esse processo podem ser aventadas pelo fato de que os nódulos inflamatórios e formação de fibrose foram demonstrados em apenas metade dos animais deste grupo, e não houve correlação entre a gravidade das alterações encontradas na análise histológica e o aumento do trabalho total para a realização do movimento nesse grupo. Com isso, acredita-se que a restrição ao movimento causada pela presença do Gel CARB no espaço intraorbitário esteja relacionado à viscosidade da substância, que produziria força de vetor contrária ao sentido dos movimentos oculares.

Em tempo, a manutenção da linearidade entre a força aplicada e o deslocamento tangencial imposto, sugere que a presença do Gel CARB causou um aumento puro da resistência (atrito) ao movimento, sem mudar as propriedades elásticas dos tecidos (músculos e conjuntiva) que seriam, provavelmente, manifestados por aumento da dependência da força e deslocamento aplicados. Como por exemplo, no caso de bloqueio do movimento pela presença de fibrose completa da musculatura.

Estudos anteriores sobre o uso de substâncias viscoelásticas nesse contexto tiveram objetivo contrário ao proposto nesse trabalho. Nesses estudos, o objetivo era facilitar as rotações oculares. Foi demonstrado em modelo animal^{11,12} e, posteriormente, em humanos^{13,14}, que o hialuronato de sódio em cirurgias de estrabismo com suturas ajustáveis é capaz de reduzir as aderências musculares pós-operatórias e facilitar o

ajuste, por retardar a cicatrização entre os tecidos e reduzir a fibrose. Os estudos de Ferreira et al.¹⁵ confirmaram esses resultados demonstrando a eficácia da hidroxipropilmetilcelulose 2% e do hialuronato de sódio em reduzir a força necessária para ajustar o músculo após cirurgia de estrabismo reajustável em coelhos.

Os resultados apresentados nos trabalhos citados não são comparáveis com os do presente estudo, pois aqui, as substâncias utilizadas apresentam elevada viscosidade, são reticuladas - o que as torna mais estáveis e menos suscetíveis à perda da viscosidade com o atrito provocado pela rotação – e, o mais importante, no presente trabalho, os géis foram introduzidos no espaço orbitário, enquanto nos outros estudos, as substâncias foram injetadas entre o músculo e a esclera e entre o músculo e a cápsula de Tenon.

Considerando-se as características do nistagmo, o qual apresenta fases lentas com velocidades semelhantes à de movimentos persecutórios e amplitudes em torno de 5° a 10°, pode-se supor que as forças relacionadas a esses movimentos não sejam maiores que 10 gf, sendo bem provável que forças dessa grandeza, ou até menores, sejam suficientes para bloqueá-las⁷. Os resultados aqui apresentados mostram que o Gel CARB poderia atender a esse propósito por ter gerado forças de viscosidade que seriam suficientes para bloquear as forças promotoras de instabilidade sem, no entanto, impedir que forças maiores promovam as rotações oculares. É possível que o nódulo inflamatório tenha exercido efeito contensor no sistema oculomotor dos coelhos, como se o material estivesse contido em uma bolsa, impedindo o livre deslizamento do olho relativamente à órbita.

No entanto, esse processo inflamatório crônico, com formação da cápsula fibrosa, não foi demonstrado em todas as lâminas, apesar de o trabalho da força aplicada ao olho ter se mostrado significativamente aumentado em todos os coelhos deste grupo

após 60 dias. Isso leva a crer que esse aumento possa ser resultante de um possível atrito viscoso causado pelo Gel CARB, atuando como contensor sobre o sistema oculomotor.

Essa é uma linha de pesquisa com pouquíssimos resultados até o momento. Nesse contexto, a realização de novos estudos é imprescindível para o aperfeiçoamento da metodologia e provável idealização de técnica para ser utilizada em humanos. Alguns aspectos podem ser propostos como objetos de estudo para futuros trabalhos científicos com base nos resultados aqui apresentados como, por exemplo, a utilização de anti-inflamatórios após a injeção das substâncias viscoelásticas para isolar os efeitos da inflamação na restrição do movimento; período de estudo com maior duração e o efeito de reinjeção após diminuição dos efeitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bicas HEA. Métodos alternativos na correção de transtornos oculomotores. Arq Bras Oftalmol Oftalmol, 2003; 66(4): 453 – 460.
2. Souza Dias CR. A cirurgia do estrabismo. In: Souza Dias CR. Estrabismo. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1999. p.157-78.
3. Jorge AAH. Viscosidade como fator frenador de rotações. Arq Brás Oftalmol, 2003; 66(4): 465-472.
4. Kleinpaul ER, Bicas HEA. Estudo macroscópico e dinamométrico comparativo de implantes (ímãs recobertos) e de suas técnicas de fixação em órbitas de coelhos. Arq Bras Oftalmol., 2004; 67(3): 519-525.
5. Bicas HEA. Princípios teóricos de substituição de ação rotacional de músculo extraocular. VII – Emprego de forças geradas por campos magnéticos. Arq Bras Oftalmol., 1985; 48(1): 37-47.

-
6. Botelho EC. Estudo reológico de resinas fenólicas e furfurílica na obtenção de materiais carbonosos [tese]. São José dos Campos: Instituto Tecnológico da Aeronáutica, 1998.
 7. Bicas HEA. Ajustamentos posicionais oculares e estabilizações do equilíbrio oculomotor sem impedir rotações. *Arq Brás Oftalmol.*, 1998; 61(3): 294-304.
 8. Scott AB, Collins CC, O' Meara DM. A forceps to measure strabismus forces. *Arch Ophthalmol.*, 1972; 88: 330-333.
 9. Simão MLH. Avaliação de índices da mecânica ocular de coelhos após injeção intraorbitária de carboximetilcelulose. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2008.
 10. Lim KS, Wickremasinghe SS, Cordeiro MF, Bunce C, Khaw PT. Accuracy of pressure measurements in new Zealand white rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005; 46(7): 2419-2423.
 11. Searl SS, Metz H, Lindstrom K. The use of sodium healon as a biologic sleeve in strabismus surgery. *ARVO Abstracts, Invest Ophthalmol.*, 1985; 26:80.
 12. Manjoney D, Mathias S, Morris W et al. Effect of Healon on adjustable suture strabismus surgery. *ARVO Abstracts, Invest Ophthalmol.*, 1985; 26: 80.
 13. Clorfeine G.S. Parker W.T. Use of healon in eye muscle surgery with adjustable sutures. *Ann Ophthalmol.*, 1987; 19: 215-217.
 14. Searl SS, Metz HS, Lindahl KJ: The use of sodium hyaluronate on a biologic sleeve in strabismus surgery. *Ann Ophthalmol.*, 1987; 19: 259-262.
 15. Ferreira RC, Lamberts M., Moreira JB, Campos MS. Hydroxypropylmethylcellulose and sodium hyaluronate in adjustable strabismus surgery. *J. Pediatric. Ophthalmol. Strabismus.*, 1995; 32(4): 239-242.

LEGENDAS DE FIGURAS

Figura 1: Desenho esquemático do aparelho de medidas. **1.** Base de madeira; **2.** Haste vertical; **3.** Junta giratória; **4.** Célula de Carga; **5.** Relógio comparador; **6.** Manípulo; **7.** Fio (Paralene 6.0) que conecta o globo ocular ao aparelho.

Figura 2: Aparelho de medidas ligado à ponte de extensimetria.

Figura 3: Coelho durante procedimento cirúrgico.

Figura 4: Fotomicrografia mostrando nódulo inflamatório adjacente ao músculo em lâmina do Grupo CARB (25X).

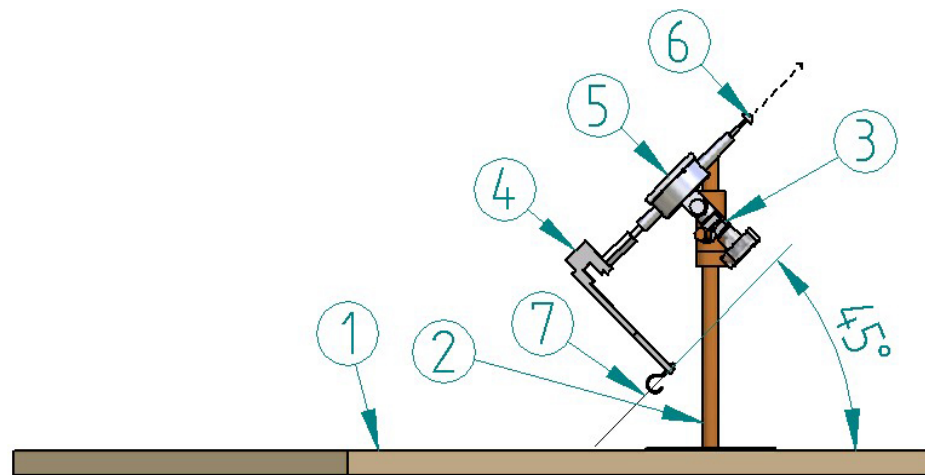
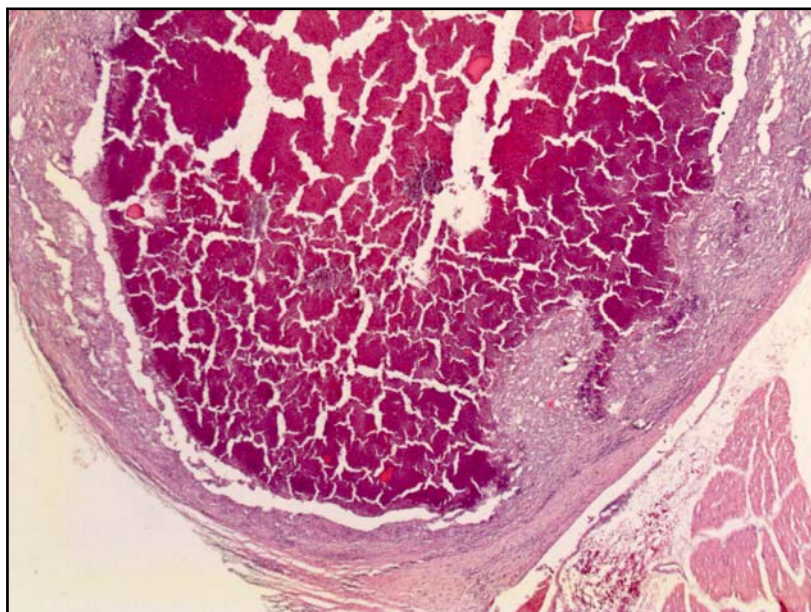
Figura 1**Figura 2**

Figura 3**Figura 4**

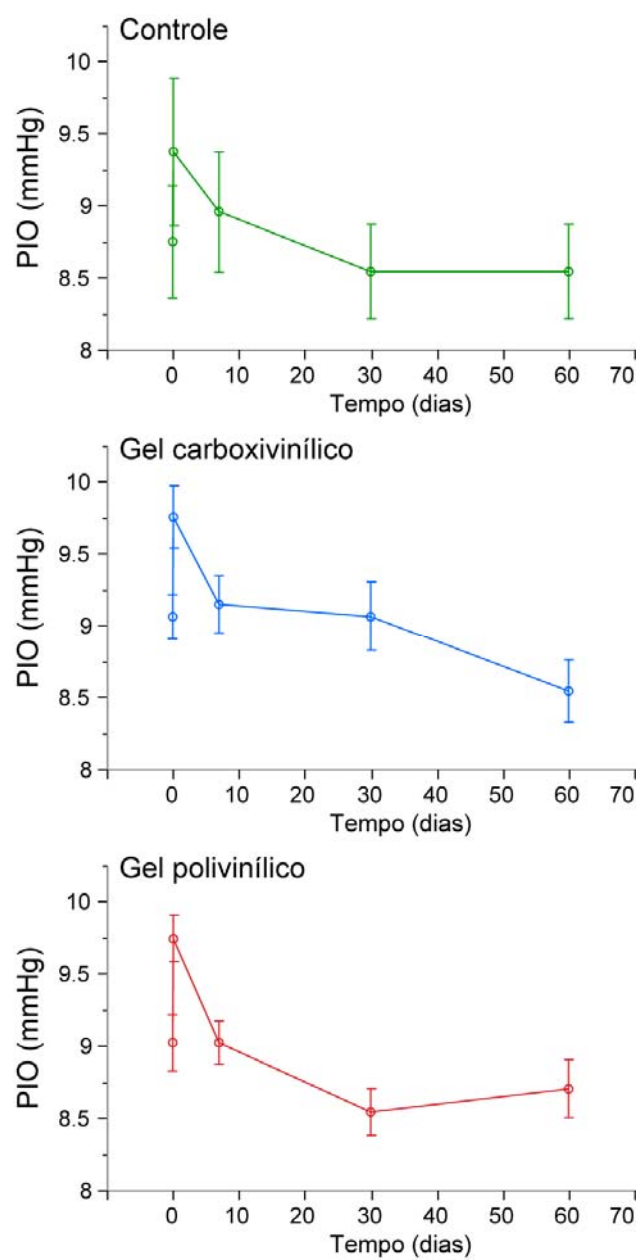


Gráfico 1: Pressão intra-ocular média (círculos) e erro padrão da média (barras de erro) de todos os grupos em todos os períodos experimentais.

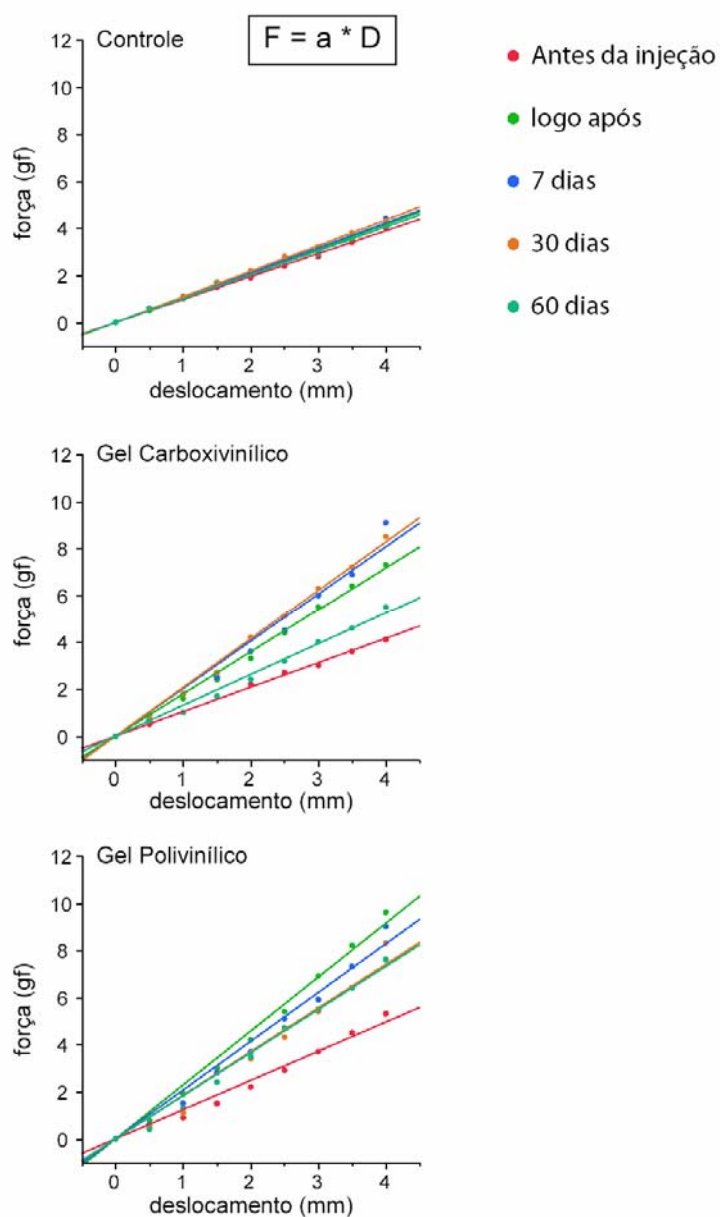


Gráfico 2: Força x deslocamento nos três grupos nos cinco períodos experimentais: os pontos representam as medidas realizadas e as linhas representam a regressão linear de cada experimento em um coelho de cada grupo.

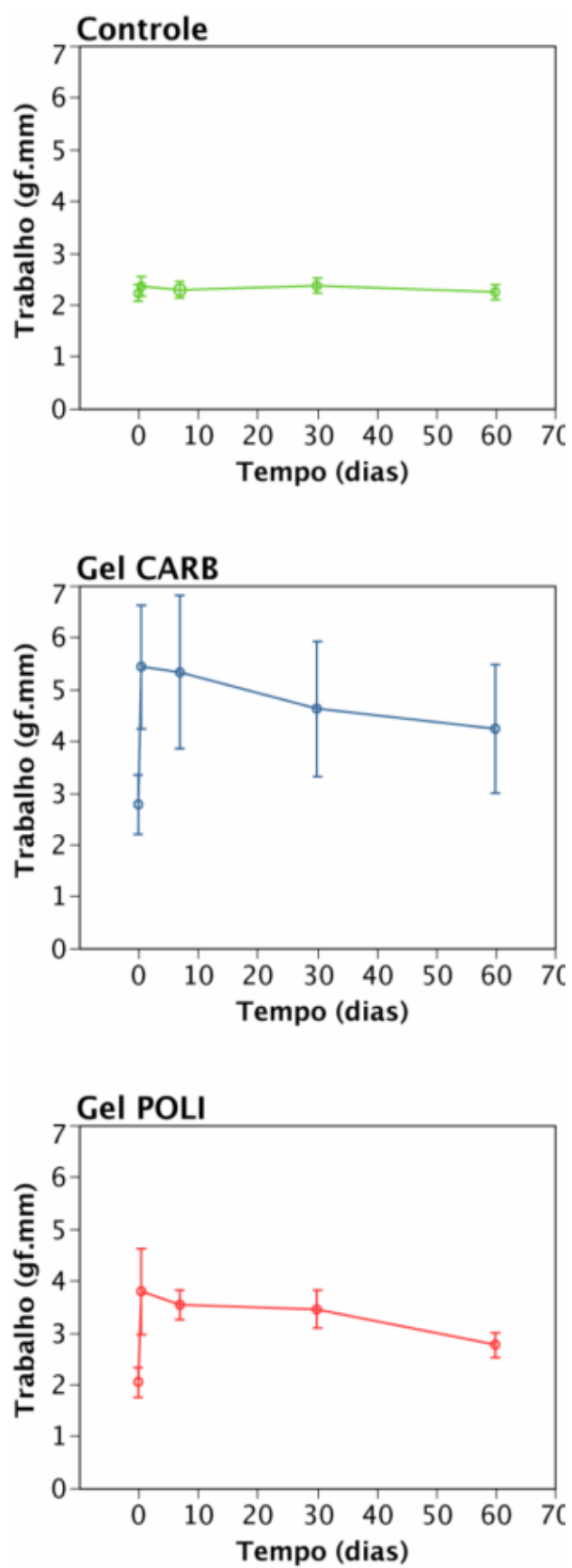


Gráfico 3: Trabalho ao longo do tempo por grupo.

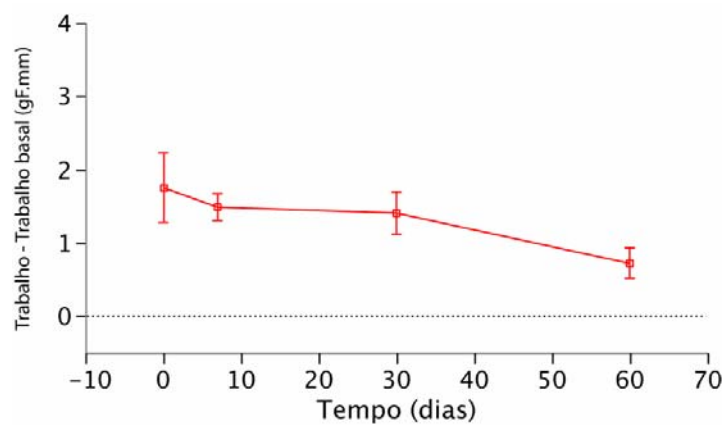


Gráfico 4: Comparação intraindividual por tempo(Grupo controle).

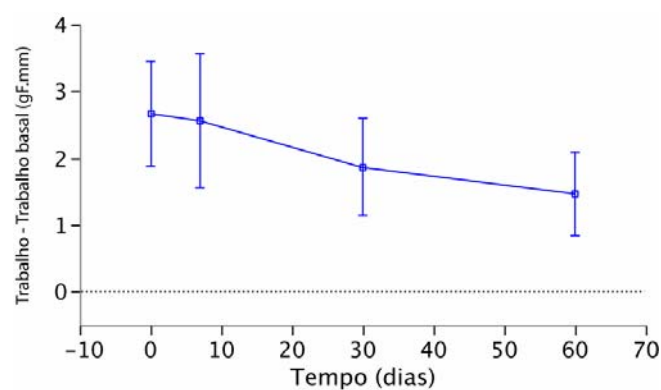


Gráfico 5: Comparação intraindividual por tempo (Gel CARB).

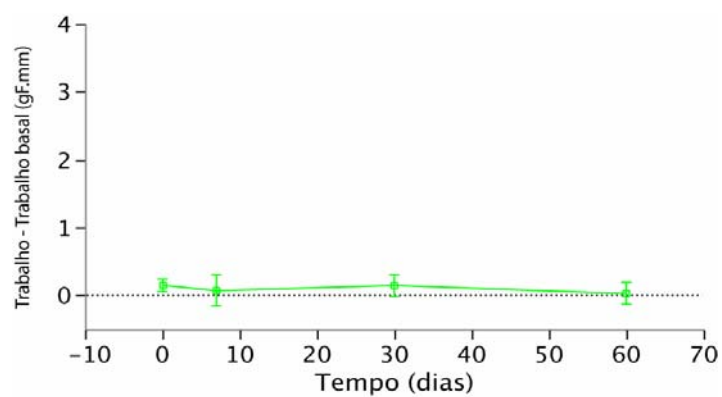


Gráfico 6: Comparação intraindividual por tempo (Gel POLI).

Tabela 1: Alterações clínicas no 1º dia de pós-operatório.

Grupo	Hiperemia	Quemose	Proptose	Hemorragia subconjuntival
Controle	Discreta (+) todos	ausente	ausente	ausente
Gel POLI	Discreta (+) todos	1 animal	ausente	2 animais
GEL CARB	Discreta (+) todos	2 animais	ausente	2 animais

Tabela 2: Regressões lineares - trabalho da força de todos os coelhos em todos os momentos experimentais.

GRUPO	COELHO	BASAL	LOGO APÓS	7	30	60
CTRL	C1	1,95	2,07	2,11	2,17	2,03
CTRL	C2	2,21	2,41	2,49	2,38	2,41
CTRL	C3	2,39	2,6	2,2	2,49	2,23
CTRL	C4	2,22	2,4	2,16	2,51	2,23
CTRL	C5	2,29	2,31	2,43	2,23	2,29
Gel CARB	GC1	1,91	6,73	7,88	3,54	3,44
Gel CARB	GC2	2,47	4,57	4,13	3,7	3,65
Gel CARB	GC3	2,15	4,68	4,63	3,65	3,77
Gel CARB	GC4	2,77	5,26	7,25	4,6	4,63
Gel CARB	GC5	3,66	6,36	7,5	7,41	7,57
Gel CARB	GC6	3,64	4,69	4,55	3,6	3,37
Gel CARB	GC7	3,58	6,25	4,51	4,28	5,35
Gel CARB	GC8	2,48	5,17	3,68	4,17	3,73
Gel CARB	GC9	2,79	4,61	6,13	6,3	4,87
Gel CARB	GC10	2,49	3,97	3,97	4,25	3,23
Gel CARB	GC11	2,42	4,76	4,3	3,75	3,5
Gel CARB	GC12	2,86	8,1	5,33	6,25	3,65
Gel POLI	GP1	2,26	3,54	3,32	3,1	2,97
Gel POLI	GP2	1,98	3,85	3,12	3,02	2,85
Gel POLI	GP3	2,42	5,07	3,59	3,35	2,8
Gel POLI	GP4	2,15	3,47	3,87	3,39	2,61
Gel POLI	GP5	1,94	3,71	3,79	3,4	2,88
Gel POLI	GP6	1,85	3,41	3,51	3,53	2,39
Gel POLI	GP7	1,91	5,81	3,57	3,84	3,02
Gel POLI	GP8	1,61	2,96	3,11	3,52	2,85
Gel POLI	GP9	2,08	3,58	4,04	4,14	2,62
Gel POLI	GP10	1,91	3,52	3,61	3,86	3,14
Gel POLI	GP11	2,3	3,04	3,53	3,69	2,5
Gel POLI	GP12	1,59	3,02	3,19	2,91	2,39
Gel POLI	GP13	2,53	4,26	3,59	3,04	2,83

Tabela 3: Trabalho realizado pela força de tração (gf.mm) em toda a extensão do movimento ao longo do tempo por grupo (Média $\pm$ EP)

Grupo/ Tempo	Basal	Logo após	7 dias	30 dias	60 dias
CTRL	2,21 $\pm$ 0,16	2,35 $\pm$ 0,19	2,28 $\pm$ 0,17	2,36 $\pm$ 0,15	2,24 $\pm$ 0,14
Gel CARB	2,77 $\pm$ 0,58	5,43 $\pm$ 1,19	5,32 $\pm$ 1,49	4,62 $\pm$ 1,30	4,23 $\pm$ 1,24
Gel POLI	2,04 $\pm$ 0,29	3,79 $\pm$ 0,83	3,53 $\pm$ 0,28	3,44 $\pm$ 0,37	2,76 $\pm$ 0,24

Tabela 4: Avaliação histopatológica da órbita de coelhos (Grupo Gel CARB).

	Formação de nódulo inflamatório	Formação de cápsula fibrosa	Presença de material amorfo eosinofílico	Infiltrado inflamatório misto capsular
Coelho 1	+	+	+	+
Coelho 2	+	+	+	+
Coelho 3	+	+	+	+
Coelho 4	-	-	-	-
Coelho 5	+	+	+	+
Coelho 6	-	-	-	-
Coelho 7	-	-	-	+
Coelho 8	-	-	-	+
Coelho 9	+	+	+	+
Coelho 10	+	+	+	+
Coelho 11	-	-	-	-
Coelho 12	-	-	-	+

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)