



TRATAMENTO DA DOENÇA DE FUCHS: REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

Treatment of Fuchs Disease: Review of Clinical Trials

Tiago Rezende Savian¹, Nelson Monteiro da Silva², Saulo Yudi Sakashita³, Guilherme Vita Pôncio de Lacerda Ribeiro⁴, Giovanna Sabage⁵, Pedro Henrique Fragoso Alves⁶, Raphael Macedo de Melo Silva⁷, Beatriz Queiroga Victor⁸

¹⁻⁸Residência Médica em Oftalmologia. Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos – SP.

Resumo

Introdução: A distrofia corneana endotelial de Fuchs (FECD) é uma doença geneticamente heterogênea, acompanhada de dano irreparável ao endotélio corneano. A FECD é caracterizada por um espessamento da membrana de Descemet, com perda acelerada de células endoteliais inicialmente no centro da córnea e, posteriormente, em sua periferia. O defeito em mosaico do endotélio da córnea faz com que as células respondam com proliferação e migração, resultando em anormalidades no tamanho uniforme (polimegatismo) e variações na forma hexagonal (pleomorfismo). A mais recente Classificação Internacional de Distrofias da Córnea categoriza a FECD em dois tipos: 1 - FECD de início precoce (a mais rara); e 2 - FECD de início tardio (a mais comum). **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura buscando sintetizar as evidências clínicas relacionadas aos tratamentos da FECD. **Método:** Para a seleção dos trabalhos foi utilizada a plataforma PubMed, empregando a seguinte estratégia de busca: *fuchs[title] AND dystrophy[title]*. Apenas ensaios clínicos publicados nos últimos cinco anos foram considerados nesta revisão. **Resultados:** Foram selecionados 11 artigos que discutiram adequadamente os tratamentos e estratégias de manejo da doença. **Síntese de Evidências:** O principal método de tratamento da FECD é a ceratoplastia endotelial da membrana de Descemet (DMEK), considerada o padrão-ouro para o manejo da doença. Ainda, foram apresentadas diversas ferramentas e estratégias capazes de melhorar os parâmetros relacionados ao procedimento, ou mesmo permitir a avaliação da evolução da doença.

Palavras-Chave: Distrofia Corneana Endotelial de Fuchs; Membrana de Descemet; Tratamento.

Abstract

Background: Fuchs corneal endothelial dystrophy (FECD) is a genetically heterogeneous disease, accompanied by irreparable damage to the corneal endothelium. FECD is characterized by thickening of Descemet's membrane, with accelerated loss of endothelial cells initially in the center of the cornea and later in its periphery. A mosaic defect of the endothelium of the corneal surface in which cells respond with proliferation and migration, resulting in non-uniform abnormalities in size (polymegatism) and variations in hexagonal shape (pleomorphism). The most recent International Classification of Corneal Dystrophies categorizes FECD into two types: 1 - early-onset FECD (rare); and 2 - late-onset FECD (most common). **Aim:** To carry out a literature review to synthesize the clinical evidence related to the treatments of FECD. **Method:** Papers were selected in PubMed databases using the following search strategy: *fuchs[title] AND dystrophy[title]*. Only clinical trials published in the last five years were considered in this review. **Results:** Eleven articles were selected that adequately discuss treatments and disease management strategies. **Synthesis of the Evidence:** The



main method of treatment for FECD is Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK), considered the gold standard for the management of disease. In addition, several tools and strategies capable of improving the parameters related to the procedure, or even allowing the evaluation of the evolution of teaching, are presented.

Keywords: Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy; Descemet's Membrane; Treatment.

Introdução

A distrofia corneana endotelial de Fuchs (FECD) é uma doença geneticamente heterogênea acompanhada de dano irreparável ao endotélio corneano (ADAMIS et al., 1993). Pode ocorrer por herança autossômica dominante, mas geralmente é uma doença esporádica (CROSS; MAUMENEE; CANTOLINO, 1971; ROSENBLUM et al., 1980), sendo responsável por cerca de 36% dos transplantes de córnea nos Estados Unidos (SARNICOLA; FAROOQ; COLBY, 2019). A FECD é caracterizada por um espessamento da membrana de Descemet e pelo aparecimento de gutas (WARING et al., 1982). A perda acelerada de células endoteliais aparece primeiro no centro da córnea e posteriormente os mesmos sinais clínicos aparecem na periferia da córnea (LIU et al., 2021). O defeito em mosaico do endotélio da córnea devido à perda de células faz com que as células vivas respondam proliferando e migrando, resultando em anormalidades no tamanho uniforme (polimegatismo) e variações na forma hexagonal (pleomorfismo) (ELHALIS; AZIZI; JURKUNAS, 2010; HAMILL; SCHMEDT; JURKUNAS, 2013).

A mais recente Classificação Internacional de Distrofias da Córnea categoriza a FECD em dois tipos: 1) FECD de início precoce (a mais rara) e 2) FECD de início tardio (a mais comum). A FECD de início precoce, atribuído a mutações na cadeia alfa 2 do colágeno tipo VIII (COL8A2) (GOTTSCHE et al., 2005), geralmente começa na primeira década de vida. Em média, A FECD de início tardio se manifesta na quinta década de vida e implica mutações raras no transportador de soluto da família 4, membro dos transportadores de boratos de sódio 11 (SLC4A11) (MALHOTRA et al., 2019; RIAZUDDIN et al., 2010b), gene do fator de transcrição 8 (TCF8) (RIAZUDDIN et al., 2010a), gene do fator de transcrição 4 (TCF4) (BARATZ et al., 2010), domínios de homologia de lipoxigenase 1 (LOXHD1) (RIAZUDDIN et al., 2012) e proteína de ligação ATP/GTP tipo 1 (AGBL1) (SARNICOLA; FAROOQ; COLBY, 2019).

As tecnologias clínicas emergentes são de suma importância no aprendizado sobre as manifestações clínicas da FECD (LIU et al., 2021), pois, à medida que a doença se desenvolve, o epitélio não muda significativamente durante o estágio inicial para as bolhas epiteliais dolorosas causadas por danos na função de bomba da córnea (ADAMIS et al., 1993). A microscopia confocal revela que a camada Bowman é brilhante e reflexiva, com maior refletividade nas camadas epiteliais basais e estroma anterior em pacientes com FECD (PATEL; MCLAREN, 2013). Além disso, as fibras de colágeno no estroma posterior com menos conexões fibrosas são mais soltas do que no estroma anterior (LIU et al., 2021). Esse edema corneano leva a um aumento da hidratação corneana posterior, fazendo com que o estroma dessa região se estenda para a câmara anterior, e gerando ainda um espessamento da córnea central (EGHRARI; RIAZUDDIN; GOTTSCHE, 2015). No tecido corneano normal, a membrana de Descemet compreende duas camadas e é secretada pelas células endoteliais do córnea. Em adultos, uma camada anterior com faixas tem uma espessura constante de 3 μm , e uma camada posterior sem faixas tem uma espessura aproximada de 10 μm ao longo de sua vida útil (WILSON; BOURNE, 1988). As gutas e os nódulos focais na membrana de Descemet, são depositados no centro da córnea, espalhando-se a partir deste ponto no FECD. À medida em que a



densidade das células endoteliais diminui, a forma e o tamanho das células endoteliais mudam (LIU et al., 2021).

Objetivo

Realizar uma revisão da literatura buscando sintetizar as evidências clínicas relacionadas ao tratamento da FECD.

Método

Trata-se de um estudo exploratório, baseado no método de revisão de literatura especializada com síntese de evidências. Para a seleção dos trabalhos foi utilizada a base PubMed, empregando utilizando a seguinte estratégia de busca: *fuchs[title] AND dystrophy[title]*. Apenas ensaios clínicos publicados nos últimos cinco anos foram considerados nesta revisão.

Resultados

A busca pelos trabalhos foi realizada no dia 21 de fevereiro de 2022, tendo sido selecionados 11 ensaios clínicos que atenderam adequadamente a estratégia de busca previamente estabelecida. Após a leitura dos títulos e resumos, verificou-se que todos os artigos selecionados estavam aptos para inclusão na amostra revisada. Sendo assim, estes foram lidos em sua íntegra, resumidos, e apresentados na próxima seção em ordem cronológica da data de publicação.

Revisão da Literatura

Mingo-Botín et al. (2018), avaliaram a repetibilidade intra-sessão e a reprodutibilidade entre sessões dos mapas de espessura corneana Pentacam em pacientes com FECD antes e após o transplante endotelial. Nesta avaliação diagnóstica observacional, 20 indivíduos saudáveis juntamente com 81 pacientes consecutivos foram examinados. Os pacientes foram classificados em quatro grupos: FECD sem edema de córnea, FECD com edema de córnea, ceratoplastia endotelial de Descemet automatizada com *stripping* e ceratoplastia endotelial de Descemet com membrana (DMEK). Três varreduras consecutivas de cada olho foram obtidas em duas sessões diferentes. Dados brutos de paquimetria foram usados para calcular os valores médios de quatro zonas anulares concêntricas, que também foram divididas em oito setores. Foram calculados os coeficientes de repetibilidade e reprodutibilidade (CR), coeficiente de variação (CV), coeficiente de correlação intraclasse e limites de concordância de 95%. O CV da repetibilidade intra-sessão foi $\leq 1\%$ nos 6mm centrais para todos os grupos, com coeficiente de correlação intraclasse $\geq 0,97$ e resultados melhores na zona central do que na periferia em todos os grupos. Já a reprodutibilidade inter-sessão tendeu a ser pior na área central do que na periferia na FECD sem edema ($CR \leq 24,37$; $CV \leq 1,48$) e FECD com edema ($RC \leq 36,74$; $CV \leq 2,03$), enquanto foi melhor na área central em saudáveis olhos ($CR \leq 20,11$; $CV \leq 1,32$) e melhorou após ceratoplastia endotelial de Descemet automatizada com *stripping* ($RC \leq 21,93$; $CV \leq 1,31$) e DMEK ($RC \leq 30,83$; $CV \leq 1,94$). Para os autores, os mapas de espessura corneana Pentacam mostraram boa repetibilidade e reprodutibilidade entre sessões em córneas virgens e enxertadas com FECD, o que o tornaria uma ferramenta válida para o monitoramento desses pacientes. Além disso, as áreas centrais apresentaram maior variabilidade entre as sessões nos grupos doentes.

Brockmann e colaboradores (2019), identificaram preditores para a melhor acuidade visual corrigida (BCVA), espessura central da córnea (CCT) e a densidade de células endoteliais (ECD)



após DMEK. Para tanto, foi realizado um estudo observacional prospectivo em 108 olhos com distrofia endotelial de Fuchs que foram submetidos a uma DMEK primária. Dados pré-operatórios, parâmetros histológicos da membrana de Descemet do hospedeiro e dados de acompanhamento do primeiro olho foram analisados em relação à BCVA, CCT e ECD; 12 meses após a cirurgia. No geral, em 12 meses de pós-operatório, o BCVA melhorou para $0,11 \pm 0,11$ logMAR, o CCT diminuiu para 529 ± 42 μm e o ECD mediu 1675 ± 418 células/ mm^2 . Observou-se uma influência significativa da CCT pré-operatória nas BCVAs e CCTs pós-operatórias. Especialmente olhos com CCT < 625 μm demonstraram melhor BCVA ($0,05 \pm 0,07$ logMAR) do que olhos com CCT ≥ 625 μm ($0,13 \pm 0,11$ logMAR). Além disso, a identificação de olhos com restituição visual precoce foi possível considerando os dados de acompanhamento do primeiro olho. Uma CCT pré-operatória ≥ 625 μm também foi sensível para identificar olhos com edema persistente da córnea. A espessura da camada anterior, obtida histologicamente, correlacionou-se com a CCT pré-operatória e a frequência de descolamentos do enxerto. Além disso, a ECD de linha de base de um enxerto ≤ 2100 células/ mm^2 foi considerada um fator de risco para uma deterioração da ECD abaixo de 1000 células/ mm^2 (1,8% vs. 15,8%). Para os autores, parâmetros clínicos simples, como a CCT pré-operatória, o curso da restituição visual do primeiro olho e a ECD basal do enxerto, eram preditores eficientes para parâmetros de resultados relevantes após DMEK e, portanto, poderiam ser usados para estratificação. Além disso, os achados indicaram que a DMEK deve ser realizada em olhos com FECD, se possível, antes que a CCT exceda 625 μm , com o intuito de manter bons resultados clínicos.

Macsai e Shiloach (2019), avaliaram prospectivamente o uso de ripasudil em pacientes submetidos a DMEK para FECD. Para tanto, os pacientes inscritos foram submetidos à DMEK com ou sem cirurgia de catarata, realizadas por um único cirurgião. No primeiro dia de pós-operatório, os pacientes receberam ripasudil tópico 0,4% (Glanatec) quatro vezes ao dia por dois meses ou não receberam ripasudil e foram acompanhados mensalmente nos primeiros seis meses e depois aos nove e 12 meses após a cirurgia. A ECD e a paquimetria foram avaliadas em cada visita pós-operatória. Dezoito pacientes foram incluídos, sendo oito mulheres e um homem em cada grupo e no geral, os pacientes submetidos a DMEK com ripasudil recuperaram a visão mais rapidamente (4,6 *versus* 6,5 semanas). Além disso, o grupo ripasudil teve uma ECD média significativamente maior aos três, seis e 12 meses. Os pacientes do grupo de observação DMEK tiveram uma diminuição de 10% na ECD periférica ao compararem as contagens antes da cirurgia com as de 12 meses após a cirurgia. No grupo DMEK ripasudil, não houve diferença significativa entre o ECD periférico na linha de base pré-operatória *versus* 12 meses após a cirurgia. Para os autores, a DMEK com inibidores de Rho-Quinase tópicos poderiam ser uma alternativa de tratamento para pacientes com FECD e ECD periférica maior que 1000 células/ mm^2 .

Bayyoud et al. (2020), avaliaram os desenvolvimentos na sensibilidade ao contraste, visão de cores e percepção subjetiva após DMEK em pacientes com FECD. Para tanto, foram incluídos neste estudo pacientes pseudofácicos, com DMEK unilaterais e com FECD bilateral que estavam num período de acompanhamento de seis meses ($n = 23$). A idade média na cirurgia foi de 70 anos (com variações de 52 a 81 anos). Olhos pseudofácicos sem histórico de outra patologia ocular ou cirurgia serviram como controle ($n = 10$) e a sensibilidade ao contraste de Pelli-Robson e os testes de visão de cores Panel-D15 foram usados. Uma melhor acuidade visual corrigida, questionário de funcionamento visual modificado-25, CCT e ECD foram avaliados. Além disso, os pesquisadores visualizaram a impressão subjetiva de pacientes com FECD bilateral após DMEK unilateral em um subgrupo usando o Photoshop CS6. A sensibilidade ao contraste melhorou significativamente de 1,35



$\pm 0,26$ para $1,64 \pm 0,17$ (olhos de controle: $1,92 \pm 0,09$) e nenhuma diferença no escore de erro de visão de cores foi observada para olhos pré e pós-operados. A acuidade visual corrigida melhorou significativamente após a cirurgia, e os valores médios de LogMar foram $0,59 \pm 0,42$ no pré-operatório e $0,1 \pm 0,10$ no pós-operatório (olhos controle: $0,01 \pm 0,03$). Os exames revelaram uma diminuição da CCT e ECD após a cirurgia e os escores no questionário geral e de direção foram significativamente maiores após a mesma. Para os autores, este estudo mostrou melhora significativa na satisfação subjetiva do paciente e na sensibilidade ao contraste. A melhora espontânea da visão de cores subjetiva poderia ser explicada por uma sensibilidade ao contraste significativamente melhorada. A sensibilidade ao contraste poderia ser considerada como parâmetro na tomada de decisão pré-operatória e na avaliação do resultado cirúrgico.

Eleiwa e colaboradores (2020), descreveram a precisão diagnóstica da espessura do complexo endotélio-membrana de Descemet (En-DMT) tridimensional (3D) na FECD e determinaram seu potencial papel como um índice objetivo de gravidade da doença. Para tanto, foi realizado um estudo observacional caso-controle com 104 olhos de 79 participantes (64 olhos de 41 pacientes com FECD e 40 olhos de 38 controles saudáveis). Todos os participantes receberam imagens de tomografia de coerência óptica (OCT) de alta definição. A FECD foi classificada clinicamente em estágio inicial (sem edema) e estágio tardio (com edema) e a segmentação automática e manual das camadas da córnea foi realizada usando um algoritmo de tomografia segmentar personalizado para gerar mapas 3D da espessura total da córnea (TCT) e En-DMT da córnea central de 6 mm. En-DMT regional, TCT regional e razão de espessura total da córnea central-periférica (CPTR) foram avaliados e correlacionados com a gravidade clínica da FECD. Coeficientes de correlação intraclasse (ICCs) e gráficos de Bland-Altman foram usados para avaliar a confiabilidade das medidas repetidas em todos os olhos. As principais medidas de resultado foram a razão de espessura total da córnea central-periférica e média En-DMT e TCT das regiões central, paracentral e periférica. Na FECD, um aumento significativo no En-DMT, CPTR e TCT foi encontrado em comparação com os controles. Para identificar a FECD, o En-DMT médio das regiões paracentral e periférica alcançou 94% de sensibilidade e 100% de especificidade (*cutoffs*, 19 μm e 20 μm , respectivamente), enquanto o CPTR mostrou 94% de sensibilidade com especificidade de 73% (*cutoff*, 0,97). Em relação a FECD em estágio inicial, o En-DMT médio das zonas centrais alcançou 92% de sensibilidade e 97% de especificidade (*cutoff*, 18 μm), enquanto o CPTR mostrou 90% de sensibilidade e 88% de especificidade (*cutoff*, 0,97). A média da En-DMT das regiões central, paracentral e periférica foi altamente correlacionada com o estágio clínico da FECD, em comparação com CPTR e TCT média das zonas paracentrais (0,672 e 0,481, respectivamente). Os valores de ICC variaram de 0,98 (En-DMT) a 0,99 (TCT) com boa concordância entre as medidas automáticas e manuais. Para os autores, a En-DMT 3D regional era uma nova ferramenta de diagnóstico de FECD que poderia ser usada para quantificar a gravidade da doença com excelente confiabilidade.

Patel et al. (2020), determinaram se a concordância entre interpretações subjetivas de mapas de tomografia de Scheimpflug de córneas com FECD era afetada por alterações diárias e horárias no edema corneano por meio de uma análise de confiabilidade. A paquimetria por imagem de Scheimpflug e os mapas de elevação posterior de córneas com uma faixa de gravidade de FECD foram avaliados de forma randomizada quanto à presença de 3 características tomográficas de edema. A concordância entre as interpretações de um observador “cego” foi avaliada (porcentagem e estatística κ com intervalo de confiança de 95%) para imagens tiradas em minutos no mesmo dia, para imagens tiradas em horário semelhante em um dia diferente e para imagens tiradas ao longo do



curso de uma manhã. A concordância intra e inter observador também foi avaliada. As interpretações para características tomográficas individuais concordaram em mais de 88% das imagens ($\kappa \geq 0,75$) feitas em minutos no mesmo dia. O desacordo completo (ou seja, desacordo para todas as 3 características tomográficas em uma imagem) ocorreu em menos de 3% das imagens e as interpretações concordaram em mais de 77% das imagens ($\kappa \geq 0,52$) feitas em horário semelhante em dia diferente; o desacordo completo não ocorreu. As interpretações concordaram em mais de 81% das imagens ($\kappa \geq 0,61$) feitas ao longo de uma manhã, sendo que a discordância completa ocorreu em menos de 6% das imagens. A concordância intraobservador foi maior que 93% ($\kappa \geq 0,83$) e a concordância interobservador foi maior que 93% ($\kappa \geq 0,66$); o desacordo completo não ocorreu. Para os autores, a interpretação subjetiva de imagens de Scheimpflug no FECD era altamente repetível para classificação de doenças. Embora pequenas variações nas interpretações resultassem de alterações fisiopatológicas na hidratação da córnea e outros fatores, discordâncias clinicamente significativas na interpretação eram incomuns e, portanto, improváveis de afetar a tomada de decisão clínica.

Hribek e colaboradores (2021), avaliaram, por meio de uma série de casos consecutivos observacionais e prospectivos, a correlação da ECD com alterações da composição de colágeno da membrana de Descemet na FECD e obtiveram imagens dessas alterações por biomicroscopia de lâmpada de fenda *in vivo*. Para tanto, 50 olhos (50 indivíduos) com FECD avançada foram inscritos. Após biomicroscopia com lâmpada de fenda e imagem de Scheimpflug da córnea, o complexo endotelial de Descemet (DEC) foi recuperado durante a DMEK. A expressão dos colágenos I, III e IV (COL I, COL III e COL IV) e a ECD correspondente foram analisadas por imunofluorescência de montagem plana. Presença, diâmetro e área de superfície de expressão de colágeno e ECD serviram como as principais medidas de resultado. A coloração por imunofluorescência revelou áreas centrais de colágeno coerentemente positivas (área superficial média = $10 \text{ mm}^2 \pm 6 \text{ mm}^2$), correspondendo a uma camada fibrilar na membrana de Descemet, que foi notada em 84% dos pacientes (42/50). A ECD sobrejacente à camada fibrilar em comparação com a periferia foi significativamente reduzida (-54,8%) com um declínio acentuado da mesma em suas bordas. A análise de subgrupo revelou que a camada fibrilar pode ser visualizada por biomicroscopia com lâmpada de fenda *in vivo* com correlação positiva significativa do diâmetro máximo médio detectado por biomicroscopia com lâmpada de fenda (dSL max = $4,1 \text{ mm} \pm 0,9 \text{ mm}$) e por coloração de imunofluorescência (dIF max = $4,7 \text{ mm} \pm 1,1 \text{ mm}$; $r = 0,76$). Para os autores, uma camada fibrilar com um padrão geográfico claro marcava áreas de perda pronunciada de ECD em olhos com FECD avançada, com tal fato podendo ser visualizado por biomicroscopia com lâmpada de fenda *in vivo*.

Price e Price (2021) avaliaram, por meio de um ensaio clínico prospectivo e randomizado o uso *off-label* de netarsudil 0,02% para tratamento de edema de córnea associado à FECD. Para tanto, 29 indivíduos com FECD sintomática foram inscritos e randomizados para usar colírio netarsudil ou placebo uma vez ao dia por três meses. Os desfechos primários foram a mudança na CCT entre a linha de base e um mês e entre a linha de base e três meses. Os desfechos secundários incluíram mudança na acuidade visual à distância corrigida escotópica (CDVA) em três meses e mudança nos escores em um questionário de deficiência visual validado para uso com FECD. Comparado com o uso de placebo, o uso de netarsudil produziu redução significativa na CCT em um (diferença média, $-20 \mu\text{m}$) e três meses (diferença média, $-26 \mu\text{m}$) e melhora significativa no CDVA escotópico em três meses (diferença média $+1,6$ linhas). As pontuações no questionário de deficiência visual não mudaram significativamente em nenhum dos braços ou diferiram significativamente entre os braços.



Um sujeito designado para netarsudil tinha bolhas epiteliais de base e se retirou do estudo por causa do brilho incapacitante. Para os autores, o uso de netarsudil foi associado à redução do edema corneano e melhora do CDVA escotópico em pacientes com FECD. Porém, mais estudos seriam necessários para avaliar mais completamente a satisfação do paciente e a acuidade visual sob várias condições de iluminação, comparando o uso de netarsudil com outras opções de tratamento, como DMEK.

Yasukura et al. relataram, por meio de uma série de casos observacionais, um novo sistema de classificação de gravidade para FECD usando tomografia de coerência óptica do segmento anterior (AS-OCT). Para tanto, o estudo incluiu 75 olhos de 43 pacientes com FECD e 33 olhos de 33 indivíduos saudáveis. Paquimetria e mapas de elevação posterior foram usados para determinar os escores de classificação baseados em AS-OCT. A gravidade do FECD foi graduada de 0-3 da seguinte forma: 0, normal; 1, apenas guta; 2, edema estromal; e 3, edema epitelial e estromal. Investigamos ainda a CCT, a TCT, as esferas de melhor ajuste anterior e posterior (BFS) e a distância entre a córnea central e o ponto mais fino. Trinta e três olhos foram classificados como 0, quatro como 1, treze como 2, quatorze como 3, vinte e nove como 4, onze como 5 e quatro como 6 pelo grau modificado de Krachmer. Trinta e três, 41, 30 e 4 olhos foram classificados como 0, 1, 2 e 3, respectivamente, pelo sistema de classificação baseado em AS-OCT. A concordância inter-observador foi de 100% para o sistema de classificação baseado em AS-OCT. O CCT, TCT, BFS posterior e distância entre a córnea central e o ponto mais fino foram significativamente diferentes entre os graus baseados em AS-OCT. O BFS anterior não foi significativamente diferente com os graus baseados em AS-OCT. Segundo os pesquisadores, eles criaram uma nova classificação de gravidade usando apenas avaliação objetiva, além de terem demonstrado quantitativamente o espessamento corneano, o achatamento predominante da superfície posterior da córnea em comparação com a superfície anterior e o deslocamento do ponto mais fino para longe da córnea central com progressão do FECD.

Arnalich-Montiel e colaboradores desenvolveram, por meio de um estudo de coorte prospectivo e observacional, um modelo de previsão de risco para DMEK após cirurgia de catarata não complicada na FECD usando imagens de Scheimpflug. Para tanto, o estudo foi realizado em 127 olhos de 93 pacientes consecutivos com perda de visão, FECD e catarata de um único centro clínico. As córneas foram avaliadas usando a paquimetria de imagem de Scheimpflug. Ainda, mapas de elevação, avaliação do deslocamento do ponto mais fino e determinação da depressão da superfície posterior, de acordo com a classificação de edema corneano subclínico da *Mayo Clinic*, também foram realizados. O desfecho primário foi a necessidade de DMEK após facoemulsificação não complicada dentro de dois anos (duração mediana, 18 meses). O risco foi calculado usando taxas de risco e o risco de incidência cumulativa de Kaplan-Meier. Quarenta e quatro participantes necessitaram de DMEK, e os olhos com 1, 2 ou todas as 3 características tomográficas tiveram um risco de 21,8, 57,2 e 76,5, respectivamente, em comparação com os olhos com padrões tomográficos normais. O melhor modelo preditivo foi baseado no número de características tomográficas presentes simultaneamente em um olho e na CCT no centro pupilar. Visto que o objetivo dos autores era desenvolver uma pontuação de risco de 0 a 8, o risco cumulativo para DMEK variou de praticamente 0 para pontuações de risco < 4 a quase 100% para aqueles com pontuação de 8. Os pesquisadores concluíram que a combinação de valores de CCT e características tomográficas poderia ser empregada para fazer previsões válidas do risco de necessidade de DMEK após facoemulsificação.

Por fim, Zander et al. (2021) apresentaram em seu trabalho o estudo *Eye Drops for Early Morning-Associated Swelling* (EDEMAS), que avaliou a eficácia de colírios hiperosmolares na



resolução de edemas corneanos por meio de um ensaio controlado randomizado e duplo-cego. Para tanto, participantes com FECD agendada para DMEK foram selecionados e um de seus olhos foi randomizado para colírio hiperosmolar (tratamento); o outro olho foi randomizado para lágrimas artificiais (placebo). Após o exame inicial à tarde, as córneas foram examinadas usando tomografia de Scheimpflug após a abertura dos olhos pela manhã. Os participantes receberam colírio duas vezes. A imagem foi repetida de 30 minutos até 4 horas. Os principais resultados avaliados foram a diminuição da CCT 1 hora após a abertura do olho (ponto final primário). Os pontos finais secundários foram a espessura da córnea, função visual subjetiva, brilho, acuidade visual e eventos adversos (EAs). Um total de 68 participantes recebeu a intervenção alocada (59 olhos receberam tratamento; 55 olhos receberam placebo). Todos os olhos apresentavam edema estromal; nenhum apresentou edema epitelial. A espessura da córnea foi de 626 μm no braço de tratamento e 622 μm no braço de placebo após a abertura dos olhos, indicando um edema de manhã cedo em comparação com a linha de base de +21 μm e +24 μm , respectivamente. A diminuição da espessura da córnea após 1 hora foi de -10,5 μm no braço de tratamento (intervalo de confiança de 95% [IC], -12,8 a -8,2) e -11,2 μm (IC 95%, -13,6 a -8,9) no braço de placebo, o que indicou a ausência de efeitos clinicamente relevantes de colírios hiperosmolares no edema da córnea no início da manhã. Os resultados não foram compatíveis com um efeito relevante do tratamento na espessura da córnea, acuidade visual e brilho ao longo de todo o estudo. O aumento da função visual subjetiva foi menos rápido no braço de tratamento do que no braço de placebo. Os EAs, mais comumente queimação após a aplicação do colírio, foram mais comuns com o tratamento (30 olhos) do que com placebo. Para os autores, a resolução do edema estromal matinal não foi acelerada por colírios hiperosmolares, que causaram EAs com mais frequência. Esses resultados não foram compatíveis com um efeito clinicamente relevante dos colírios hiperosmolares e não suportaram seu uso rotineiro.

Síntese de Evidências

O principal tratamento para a FECD citado nos artigos revisados foi a DMEK, considerada o padrão-ouro para o manejo da doença. Ainda, diversas ferramentas e estratégias foram capazes de melhorar os parâmetros relacionados ao procedimento, ou mesmo possibilitaram maiores evidências sobre o nível de evolução da FECD. Dentre elas, destacaram-se os mapas de espessura corneana Pentacam para o monitoramento de pacientes com córneas virgens e enxertadas; o uso da CCT pré-operatória, o curso da restituição visual do primeiro olho e a ECD basal do enxerto como preditores eficientes para parâmetros de resultados relevantes após DMEK; o uso de inibidores da Rho-Quinase tópicos (como o ripasudil) como uma alternativa de tratamento para pacientes com FECD e ECD elevada; o uso da En-DMT 3D regional como ferramenta de diagnóstico de FECD para quantificar a gravidade da doença; a biomicroscopia com lâmpada de fenda *in vivo* para observar a perda pronunciada de ECD; e o uso de netarsudil para a redução do edema corneano e melhora do CDVA escotópico em pacientes com FECD. Quanto à previsão de risco da DMEK, foi constatado que a combinação de valores de CCT e características tomográficas poderia ser empregada para realizar previsões válidas do risco de necessidade de DMEK após facoemulsificação. Como perspectivas futuras, sugere-se a avaliação multicêntrica do uso de ripasudil como alternativa de tratamento para a FECD, e do uso de netarsudil na redução do edema corneano.



Referências

- ADAMIS, A. P. et al. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. **Survey of Ophthalmology**, v. 38, n. 2, p. 149–168, out. 1993.
- BARATZ, K. H. et al. E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 11, p. 1016–1024, 9 set. 2010.
- BAYYOUS, T. et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Development of Contrast Sensitivity and Color Vision in Patients With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. **Cornea**, v. 39, n. 7, p. 841–845, jul. 2020.
- BROCKMANN, T. et al. Predictive Factors for Clinical Outcomes after Primary Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Dystrophy. **Current Eye Research**, v. 44, n. 2, p. 147–153, 1 fev. 2019.
- CROSS, H. E.; MAUMENEE, A. E.; CANTOLINO, S. J. Inheritance of Fuchs' endothelial dystrophy. **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 85, n. 3, p. 268–272, mar. 1971.
- EGHRARI, A. O.; RIAZUDDIN, S. A.; GOTTSCH, J. D. Fuchs Corneal Dystrophy. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 134, p. 79–97, 2015.
- ELEIWA, T. et al. Diagnostic Performance of 3-Dimensional Thickness of the Endothelium-Descemet Complex in Fuchs' Endothelial Cell Corneal Dystrophy. **Ophthalmology**, v. 127, n. 7, p. 874–887, jul. 2020.
- ELHALIS, H.; AZIZI, B.; JURKUNAS, U. V. Fuchs endothelial corneal dystrophy. **The Ocular Surface**, v. 8, n. 4, p. 173–184, out. 2010.
- GOTTSCH, J. D. et al. Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of fuchs corneal dystrophy. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 46, n. 6, p. 1934–1939, jun. 2005.
- HAMILL, C. E.; SCHMEDT, T.; JURKUNAS, U. Fuchs endothelial cornea dystrophy: a review of the genetics behind disease development. **Seminars in Ophthalmology**, v. 28, n. 5–6, p. 281–286, nov. 2013.
- HRIBEK, A. et al. Fibrillar Layer as a Marker for Areas of Pronounced Corneal Endothelial Cell Loss in Advanced Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 222, p. 292–301, fev. 2021.
- LIU, X. et al. Genetic mutations and molecular mechanisms of Fuchs endothelial corneal dystrophy. **Eye and Vision**, v. 8, p. 24, 15 jun. 2021.
- MACSAI, M. S.; SHILOACH, M. Use of Topical Rho Kinase Inhibitors in the Treatment of Fuchs Dystrophy After Descemet Stripping Only. **Cornea**, v. 38, n. 5, p. 529–534, maio 2019.



MALHOTRA, D. et al. Human Corneal Expression of SLC4A11, a Gene Mutated in Endothelial Corneal Dystrophies. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 9681, 4 jul. 2019.

MINGO-BOTÍN, D. et al. Repeatability and Intersession Reproducibility of Pentacam Corneal Thickness Maps in Fuchs Dystrophy and Endothelial Keratoplasty. **Cornea**, v. 37, n. 8, p. 987–992, ago. 2018.

PATEL, S. V. et al. Repeatability of Scheimpflug Tomography for Assessing Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 215, p. 91–103, jul. 2020.

PATEL, S. V.; MCLAREN, J. W. In Vivo Confocal Microscopy of Fuchs Endothelial Dystrophy Before and After Endothelial Keratoplasty. **JAMA Ophthalmology**, v. 131, n. 5, p. 611–618, 1 maio 2013.

PRICE, M. O.; PRICE, F. W. Randomized, Double-Masked, Pilot Study of Netarsudil 0.02% Ophthalmic Solution for Treatment of Corneal Edema in Fuchs Dystrophy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 227, p. 100–105, jul. 2021.

RIAZUDDIN, S. A. et al. Missense mutations in TCF8 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy and interact with FCD4 on chromosome 9p. **American Journal of Human Genetics**, v. 86, n. 1, p. 45–53, jan. 2010a.

RIAZUDDIN, S. A. et al. Missense mutations in the sodium borate cotransporter SLC4A11 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy. **Human Mutation**, v. 31, n. 11, p. 1261–1268, nov. 2010b.

RIAZUDDIN, S. A. et al. Mutations in LOXHD1, a recessive-deafness locus, cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy. **American Journal of Human Genetics**, v. 90, n. 3, p. 533–539, 9 mar. 2012.

ROSENBLUM, P. et al. Hereditary Fuchs' Dystrophy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 90, n. 4, p. 455–462, out. 1980.

SARNICOLA, C.; FAROOQ, A. V.; COLBY, K. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Directions. **Eye & Contact Lens**, v. 45, n. 1, p. 1–10, jan. 2019.

WARING, G. O. et al. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. **Ophthalmology**, v. 89, n. 6, p. 531–590, jun. 1982.

WILSON, S. E.; BOURNE, W. M. Fuchs' dystrophy. **Cornea**, v. 7, n. 1, p. 2–18, 1988.

ZANDER, D. B. et al. Hyperosmolar Eye Drops for Diurnal Corneal Edema in Fuchs' Endothelial Dystrophy: A Double-Masked, Randomized Controlled Trial. **Ophthalmology**, v. 128, n. 11, p. 1527–1533, nov. 2021.