

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

**TRANSPLANTE DE CÓRNEA, CURVA DE SOBREVIVÊNCIA E RESULTADOS  
VISUAIS: CIRURGIÕES EM TREINAMENTO SOB SUPERVISÃO VS  
CIRURGIÕES EXPERIENTES**

ANNE ELISE CRUZ DO CARMO CHAVES

Porto Alegre

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

**TRANSPLANTE DE CÓRNEA, CURVA DE SOBREVIVÊNCIA E RESULTADOS VISUAIS: CIRURGIÕES EM TREINAMENTO SOB SUPERVISÃO VS CIRURGIÕES EXPERIENTES**

ANNE ELISE CRUZ DO CARMO CHAVES

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Diane Ruschel Marinho

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2018

### CIP - Catalogação na Publicação

Chaves, Anne Elise Cruz do Carmo  
Transplante de córnea, curva de sobrevida e  
resultados visuais: cirurgiões em treinamento sob  
supervisão vs cirurgiões em treinamento / Anne Elise  
Cruz do Carmo Chaves. -- 2018.  
82 f.  
Orientador: Diane Ruschel Marinho.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Transplante de córnea. I. Marinho, Diane  
Ruschel, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da  
UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## EQUIPE DE TRABALHO

### ALUNA

Anne Elise Cruz do Carmo Chaves

Médica graduada pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Residência médica em Oftalmologia pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### ORIENTADORA

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Diane Ruschel Marinho

Prof<sup>a</sup>. Adjunta do departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Mestre e doutora pela Universidade Federal de São Paulo – Unifesp. Chefe do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Preceptora chefe dos transplantes de córnea do HCPA.

“O importante é não parar nunca de questionar”

Albert Einstein

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha avó Maria Dorothéa da Silva Santos (*in memoriam*), quem segurou em minha mão para as primeiras letras e foi incansável no incentivo aos estudos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu pai Claudio do Carmo Chaves por todo incentivo e estímulo para realização de mais este passo em minha formação. Ao meu parceiro de estudos e de vida, meu esposo Fabricio Moura Leite, sem você certamente tudo seria muito mais difícil. À minha mãe Maria Auxiliadora da Silva Cruz e irmãs Mileny Cruz Lima da Silva e Raíssa Cruz Vaughon pelo apoio e torcida em todas as etapas da minha vida acadêmica. Ao meu filho Joaquim Chaves Moura Leite por ser minha fonte de inspiração e força para conclusão deste trabalho durante sua gestação e primeiros meses de vida. E a querida Prof. Diane Marinho pelos ensinamentos, estímulo e oportunidade de realização desta pós-graduação.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O transplante de córnea é o procedimento de maior sucesso entre os transplantes teciduais humanos e é a forma de aloenxerto mais largamente praticada e ensinada em todo o mundo. Embora seja geralmente bem-sucedido, alguns casos podem evoluir para falência do enxerto e mesmo em transplantes com transparência corneana nem sempre os resultados refracionais são satisfatórios muitas vezes relacionados com a técnica cirúrgica. O ensino do transplante de córnea no Brasil em geral é realizado após o 3º ano de residência e os resultados dos transplantes realizados pelos residentes tem relação estreita com a supervisão direta da preceptoria. **OBJETIVO:** Comparar a curva de sobrevida do enxerto e a qualidade visual dos transplantes de córnea realizados em hospital referência por cirurgiões experientes vs cirurgiões em treinamento sob supervisão. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectivo. Foram revisados os prontuários de todos os pacientes submetidos a transplante de córnea no período de 2011 a 2013 do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e coletados dados clínicos do pré-operatório a 36 meses pós transplante. Foram avaliados: indicação do transplante, classificação quanto ao risco de rejeição, técnica cirúrgica empregada, experiência do cirurgião executor (em treinamento vs experiente), acuidade visual pre-cirúrgica e a cada 12 meses pós-operatória, ocorrência de rejeições e falência. Para acuidade visual foram criados grupos de acordo com a melhor acuidade visual corrigida (MAVC), grupo 1 (pior que 20/200), 2 (entre 20/200 e 20/60) e 3 (20/40 ou melhor). **RESULTADOS:** Foram incluídos 567 transplantes, destes 315 (55,5%) realizados por cirurgiões em treinamento supervisionado e 252 (44,4%) por cirurgiões experientes. Classificou-se

como de alto risco de rejeição 140 (24,6%) transplantes. A curva de sobrevida geral não mostrou diferença significativa na viabilidade em 36 meses pós-operatório entre os grupos, sendo de 83,7% entre os cirurgiões em treinamento e 88,6% nos experientes ( $p=0,123$ ). Observou-se diferença na sobrevida dos transplantes quando analisados os subgrupos de baixo e alto risco em ambos os grupos de cirurgiões, 88,9% e 68,8% respectivamente no grupo dos em treinamento ( $p<0,001$ ) e 91,4% e 78,4% no grupo dos experientes ( $p=0,005$ ). A ocorrência de rejeição em 36 meses apresentou diferença significativa entre os grupos ( $p=0,001$ ) sendo maior no grupo de cirurgiões em treinamento. Houve melhora significativa da acuidade visual tanto no grupo de cirurgiões em treinamento ( $Kappa= 0,935$ ), quanto no dos experientes ( $Kappa= 0,112$ ). CONCLUSÃO: O transplante de córnea é um procedimento de alta taxa de sucesso e o ensino deste procedimento cirúrgico, quando realizado sob supervisão, é bastante seguro com resultados comparáveis aos de cirurgiões experientes.

Palavras chave: Transplante de córnea, curva de sobrevida, resultados visuais, cirurgiões em aprendizado

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Corneal transplantation is the most successful procedure among human tissue transplants and is the most widely practiced form of allograft in the world. Although it is generally successful, some cases may progress to graft failure and even in clear grafts, refractive outcomes are not always satisfactory, often related to the surgical technique. The teaching of corneal transplantation in Brazil in general is performed after the 3rd year of residence and the results of the transplants performed by residents are closely related to the direct supervision of the preceptor. **OBJECTIVE:** To compare the graft survival curve and visual outcomes of the corneal transplants carried out in a referral hospital between experienced surgeons and residents under supervision. **MATERIALS AND METHODS:** Retrospective cohort study. The medical records of all patients undergoing corneal transplantation from 2011 to 2013 of the Hospital de Clinicas of Porto Alegre were reviewed and clinical data collected from the preoperative period up to 36 months after transplantation were reviewed. The following criteria were evaluated: transplant indication, risk of rejection, surgical technique, surgeon experience, preoperative visual acuity and every 12 months postoperative, rejection episodes and graft failure. For visual acuity, groups were classified according to the best corrected visual acuity (BCVA), group 1 (worse than 20/200), 2 (between 20/200 and 20/60) and 3 (20/40 or better). **RESULTS:** 567 transplants were included, of these 315 (55.5%) performed by training surgeons under supervision and 252 (44.4%) by experienced surgeons. 140 (24.6%) were classified as high risk of rejection cases. The overall survival curve showed no significant difference in viability at 36 postoperative months between the groups, being 83.7% among training surgeons and

88.6% among the experienced ones ( $p = 0.123$ ). Significant differences were observed when the subgroups of high and low risk were analyzed in both groups of surgeons, 88.9% and 68.8% respectively among residents ( $p < 0.001$ ) and 91.4% and 78.4% in the experienced group ( $p = 0.005$ ). The occurrence of rejection in 36 months was significantly higher among residents. ( $p=0.001$ ). According to visual acuity improvement analyses, there was a significant improvement in surgeons in training group (Kappa=0,935) as well as in the experienced group (Kappa=0,112). CONCLUSION: Corneal transplantation is a successful procedure. The surgery learning, when performed supervised is quite safe and comparable to those of experienced surgeons.

Keywords: Corneal transplantation, graft survival, visual outcomes, training surgeons

## LISTA DE FIGURAS

### Revisão Bibliográfica

Figura 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas.....	18
Figura 2: Tipos de ceratoplastia. a) camadas da córnea B) Ceratoplastia Penetrnte C) Ceratoplastia lamelar anterior D) DALK E)Confecção do enxerto endotelial automatizado F) DEMEK .....	30

### Artigo Original em Inglês

Figure 1: Kaplan-Meier general survival curve in 36 months .....	54
Figure 2: KAPLAN-MEIER SURVIVAL DATA BY SURGEONS EXPERIENCE GROUP. (P=0,367).....	55
Figure 3: Survival curves in high and low risk failure cases by surgeon experience groups. Trainings group 88,9% in low risk group and 68,8% in high risk (p<0,001) and in experts' group 91,4% in low risk and 78,4% in high risk group (p=0,005).....	56
Figure 4: Kaplan-Meier data by surgery technique. A- Penetrating keratoplasty Survival curve by surgeon (p= 0,168); B- Dalk survival curve by surgeon (p=0,94) C- Combined Surgery survival curve by surgeon (p=0,865).....	56
Figure 5: : Improvement in visual acuity by surgeons group in 36 months follow up .....	57

### Artigo Original em Português

Fig 1: Curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier em 36 meses .....	76
Fig 2: Curvas de sobrevida do enxerto de acordo com os grupos de cirurgiões (p=0,367)...	76
Fig 3: Curvas de sobrevida do enxerto em casos de alto e baixo risco por grupo de cirurgiões.....	77
Fig 4: Curvas de Kaplan-Meier por técnica cirúrgica e grupos de cirurgiões. A. Transplante penetrante; B. DALK ; C. Transplante combinado com cirurgia de catarata .....	77
Fig 5: Melhora na acuidade visual por grupo de cirurgião em 36 meses .....	78

## LISTA DE QUADROS

### **Revisão Bibliográfica**

Quadro 1: Tipos de rejeição de córnea. Fonte: Adaptado de Corneal Graft Rejection .....	22
Quadro 2: Diagnóstico diferencial. Fonte: adaptado de corneal graft rejection .....	23

### **Artigo Original em Inglês**

Table 1: Sample Characteristics .....	54
Table 2: Rejection Rates.....	54

### **Artigo Original em Português**

Tabela 1: Características da amostra.....	75
Tabela 2: Taxas de Rejeição .....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS

BCVA- *Best corrected visual acuity*

CAAGs - Células apresentadoras de antígenos

DALK - *Deep Anterior Lamellar Keratoplasty*

DMEK – *Descemet membrane endothelial keratoplasty*

DSAEK – Descemet stripping automated endothelial keratoplasty

EK – *Endothelial keratoplasty*

MAVC - Melhor acuidade visual corrigida – MAVC

MSH – Hormônio melanocítico-estimulante

MHC- Complexo maior de histocompatibilidade

PK – *Penetrating keratoplasty*

TGF- $\beta$  – *Transforming growth factor –  $\beta$*

VEGF - fator de crescimento endotelial vascular

VIP - peptídeo vaso-inibitório

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	17
2.2. Transplante de Córnea .....	18
2.3 Rejeição em transplantes de córnea .....	19
2.4 Resultados pós-operatórios .....	24
2.5 Treinamento em Transplante de Córnea.....	26
2.6 Técnicas cirúrgicas .....	27
2.6.1 Ceratoplastia Penetrante.....	27
2.6.2 Transplante lamelar anterior profundo.....	28
2.6.3 Transplante Endotelial.....	30
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>32</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>33</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	33
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	33
<b>5. MÉTODOS</b> .....	<b>34</b>
5. 1 DELINEAMENTO GERAL.....	34
5.2 LOGÍSTICA.....	34
5.3 AMOSTRAGEM .....	34
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	34
5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	35
5.6 ASPECTOS ANALISADOS .....	35
5.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	36
5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>38</b>
<b>7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS</b> .....	<b>42</b>
<b>8. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUES</b> .....	<b>58</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>79</b>
9.1 CONCLUSÃO .....	79
9.2 PERSPECTIVAS FUTURAS .....	79
<b>10. ANEXOS</b> .....	<b>80</b>
10.1 TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	80
10.2 STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies .....	81

## 1. INTRODUÇÃO

O transplante de córnea é a forma de aloenxerto mais amplamente praticada em todo o mundo.(1) No Brasil o transplante de córnea corresponde a pouco mais de 60% de todos os transplantes, com mais de 14.000 transplantes por ano nos últimos cinco anos. No estado do Rio Grande do Sul a média anual é de mais de 700 transplantes nesse mesmo período. (2) Existe ainda uma grande disparidade entre o número de transplantes realizados nas diferentes regiões do país, sendo a região sul de grande eficiência, apresentando a menor lista de espera nacional para este procedimento. (3)

Indicado para restauração da transparência corneana e melhora visual, restauração da superfície ocular após traumas e perfurações, bem como para contenção de casos infecciosos graves, o transplante de córnea é indicado para diversas doenças da córnea, sendo o ceratocone, ceratopatia bolhosa pós cirurgia de catarata, distrofias corneanas, ceratite pós trauma e falência de transplante prévio as mais comuns.(4)

Embora seja geralmente bem-sucedido, alguns casos podem evoluir para falência do enxerto. O refinamento da técnica cirúrgica, o aumento do entendimento da imunobiologia dos enxertos de córnea e o aumento do número de drogas para tratamento da rejeição fizeram da cirurgia de transplante de córnea um dos maiores sucessos da oftalmologia moderna, (1)

A sobrevida do enxerto é fortemente dependente da técnica usada, da patologia de base, das condições pré-operatórias como neovascularização corneana e complicações no seguimento pós-operatório. (5,6) A experiência e volume cirúrgico

do cirurgião também são fatores relevantes no sucesso pós-operatório e na ocorrência de falência. (6)

Apesar dos avanços e bons resultados em manter a córnea transparente, nem sempre é possível obter uma acuidade visual satisfatória sendo imprescindíveis os estudos quanto ao resultado funcional dos transplantes de córnea. O ensino do transplante de córnea no Brasil em geral é realizado após três anos de residência em oftalmologia, por meio de residência médica em transplante de córnea ou programas de *Fellowship* em transplante de córnea e serviços de referência com volume grande de cirurgias precisam avaliar seus resultados a longo prazo para poder conhecer como estes pacientes estão sendo reabilitados visualmente.

Visando responder esses questionamentos o presente estudo objetivou conhecer os resultados visuais e sobrevida dos transplantes realizados por cirurgiões em treinamento supervisionado e compara-los aos de cirurgiões experientes.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

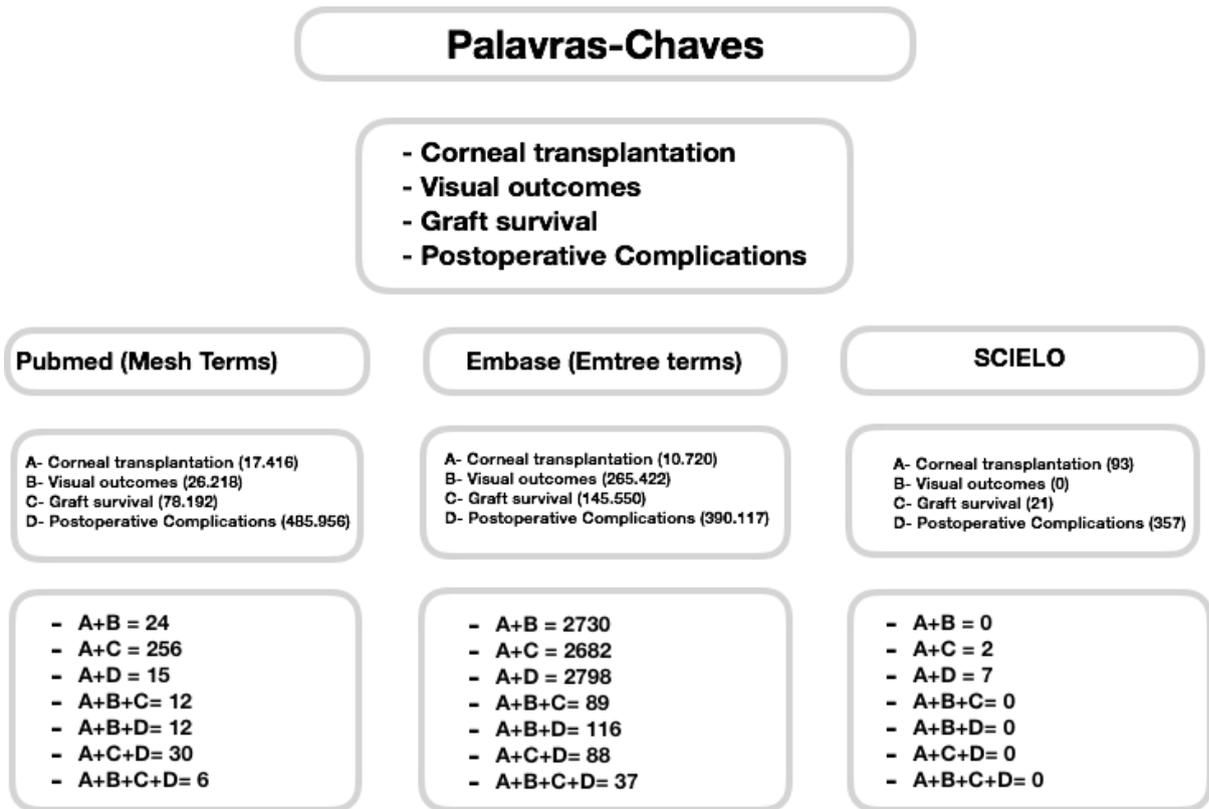
### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A estratégia de busca envolveu a base de dados: MEDLINE (site PubMed), EMBASE e SCIELO. Foram utilizadas para busca as palavras chaves: corneal transplantation, visual outcomes, graft survival e postoperative complications, conforme esquema constante na Figura 1. As referências bibliográficas citadas nos artigos identificados foram revisadas para localizar outras não contempladas na busca. Foram também utilizadas bases teóricas de livros-texto.

No site pubmed com a palavra corneal transplantation e as subheadings: classification, complications, education, immunology, epidemiology, statistics and numerical data foram encontrados 17416 artigos. Refinando-se a busca, com o cruzamento das palavras-chave: corneal transplantation, visual outcomes, graft survival e postoperative complications, foram encontrados 6 artigos.

Na base EMBASE com o termo corneal transplantation foram encontrados 10.720 artigos, e quando realizada busca avançada com o cruzamento com os termos: visual outcomes, graft survival e postoperative complications foram encontrados 37 artigos.

Na base SCIELO não foram encontrados artigos após o cruzamento das mesmas palavras-chaves utilizadas nas bases anteriores. De forma isolada foram encontrados 93 artigos ao buscar por corneal transplantation, 21 por graft survival, 357 por postoperative complications e não foram encontrados artigos se procurado o termo visual outcomes. Toda a busca encontra-se esquematizada na figura 1.



**FIGURA 1: ESTRATÉGIA DE BUSCA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 2.2. Transplante de Córnea

O primeiro transplante de córnea experimental foi relatado por Power em 1878 e o primeiro bem-sucedido do ponto de vista de transparência do enxerto em 1905 por Edward Zirm, que transplantou a córnea de um olho enucleado de um jovem garoto em um trabalhador de 45 anos com opacidade corneana. Desde então diversos avanços na técnica cirúrgica, equipamento, materiais, métodos de preservação da córnea doadora e manejo pós-operatório têm contribuído para melhores resultado e minimizados as complicações. (1,7)

O transplante de córnea está indicado para restaurar a transparência corneana, dar suporte tectônico, como auxílio diagnóstico e ou terapêutico. As indicações são diversas, e diferem nas variadas amostras mundiais sendo as mais comuns de modo geral: ceratocone, ceratopatia bolhosa pós cirurgia de catarata, distrofias corneanas, ceratite pós trauma, falência de transplante prévio. (4,8) Sendo similares as indicações em análises de transplantes realizados por residentes (9)

### 2.3 Rejeição em transplantes de córnea

O transplante de córnea apresenta grande sucesso se comparado aos demais transplantes de órgãos e tecidos em virtude do privilégio imunológico existente na córnea. Tal privilégio existe em virtude de algumas peculiaridades, tais: ausência de vasos sanguíneos na córnea; ausência de vasos linfáticos na córnea; existência de barreira hemato-aquosa; pequena quantidade de células apresentadoras de antígenos (CAAGs) no centro da córnea; indução de apoptose pelo sistema Fas—Fas-ligand (CD-95L) na câmara anterior; fatores imunomoduladores: Transforming growth factor – b (TGF-b), peptídeo vaso-inibitório (VIP), hormônio melanocítico-estimulante (MSH); baixa expressão de antígenos MHC (complexo maior de histocompatibilidade) de classe II. (10)

A rejeição do transplante de córnea resulta de um processo imunológico de reação celular e humoral a uma córnea enxertada que pode resultar na descompensação da mesma com edema acompanhado de reação inflamatória do segmento anterior do olho. (11)

Os mecanismos que contribuem para o privilégio imunológico corneano perdem sua eficiência durante o processo inflamatório, presente ou passado. A

inflamação aumenta o número de células de Langerhans (células acessórias) e a expressão de antígenos MHC classes I e II. Além disso, diminui a competência microvascular pela quebra da barreira hematoaquosa. Isto aumenta citocinas pró-inflamatórias oculares como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF – Fator de crescimento Endotelial), levando a neovascularização corneana. Com a perda do privilégio imunológico sobrevém a rejeição. (12)

A rejeição é uma das maiores complicações pós-operatórias após ceratoplastia penetrante e a causa mais comum de falência do enxerto no período pós-operatório intermediário ou tardio. É caracterizada pela presença de um dos seguintes achados:

- Aparecimento de linha de rejeição endotelial ou epitelial
- Reação de câmara anterior recente com precipitados ceráticos
- Aumento da espessura corneana (edema) em córnea previamente clara

com celularidade em câmara anterior

Associados a outras condições:

- Processo iniciado a pelo menos 2 semanas após cirurgia bem-sucedida com córnea clara.

- Processo inflamatório inicial limitado ao botão transplantado

- Processo iniciado próximo a margem do botão ou junto a vasos sanguíneos

- Movimento do avanço da reação inflamatória em direção ao centro do botão enxertado (11)

Após estudos experimentais confirmou-se que as três camadas da córnea podem sofrer rejeição (epitélio, estroma e endotélio) (12).

Pode se classificar a rejeição em epitelial, subepitelial, estromal endotelial, mista e após retransplante. (13) Conforme resumido no quadro 1.

O diagnóstico de rejeição é cogitado quando o edema do enxerto ocorre após duas semanas de cirurgia, período este mínimo para reconhecimento do antígeno e desencadeamento do processo de rejeição. Diferenciam-se os casos de rejeição e falência primária pela presença de edema que não melhora por um período pós-operatório maior que 14 dias, nos casos de falência primária. (14) Os diagnósticos diferenciais estão resumidos no Quadro 2.

Diversos estudos já avaliaram a incidência de rejeição em transplante de córnea, os resultados variam de 2,3% a 68% em casos de ceratoplastia de bom prognóstico e de 12% e 40% em casos complicados. (11)

The Australian Corneal Graft Registry, o registro público nacional de todos os transplantes de córnea da Austrália em análise composta por 8301 casos de ceratoplastia penetrante, do inglês Penetrating Keratoplasty (PK), relatou a incidência de 17% de rejeição (6) Uma coorte americana acompanhada durante 10 anos mostrou taxa de rejeição de 21% (15)

No Brasil a incidência de rejeição em um ano, variou entre 13,6% e 29,2% em diversos centros transplantadores. (16–18)

<b>Tipos de Rejeição</b>	<b>Características Clínicas</b>
<b>Epitelial</b>	Linha de rejeição epitelial no enxerto a partir da junção de interface com a córnea receptora, assintomática, sem edema, sem infiltrado corneano ou precipitado cerático
<b>Subepitelial</b>	Ocorre de 6 semanas a 21 meses pós-operatório, presença de infiltrado sub epitelial no tecido doador
<b>Estromal</b>	Injeção limbar intensa, haze de infiltrados estromais, edema estromal próximo a vasos sanguíneos
<b>Endotelial</b>	Linha endotelial (linha de Khodadoust), edema estromal e epitelial, precipitados ceráticos, mínima reação celular no humor aquoso
<b>Mista</b>	Possível diferenciar camada em um estágio precoce e indistinguível tardiamente
<b>Rejeição em retransplante Achados</b>	Pior prognóstico; envolve a córnea receptora; Ausência de linha de Khodadoust na córnea doadora mesmo sob intensa reação de câmara anterior; Corticoterapia por tempo prolongado.

**QUADRO 1: TIPOS DE REJEIÇÃO DE CÓRNEA. FONTE: ADAPTADO DE CORNEAL GRAFT REJECTION (11)**

Vários estudos foram realizados para identificar os fatores predisponentes a rejeição em transplante de córnea, sendo os principais: Vascularização do estroma corneano; Sinéquias anteriores; Falência prévia, especialmente devida à rejeição imunológica; Cirurgia do segmento anterior prévia; Realização de vitrectomia e ceratoplastia penetrante concomitante; Receptor jovem; Inflamação intra-ocular concomitante; Glaucoma; Herpes simples; Trauma químico (5,10)

Em olhos classificados como de alto risco para rejeição é amplamente utilizada a imunossupressão pré e pós-operatória com objetivo de minimizar as chances de insucesso. (19)

<b>Diagnóstico diferencial</b>	<b>Achados clínicos</b>
<b>Falência primária</b>	Edema e ausência de transparência corneana em pós-operatório recente, até 14 dias
<b>Falência tardia</b>	Início gradual de edema corneano; Ausência de inflamação e precipitados ceráticos;
<b>Endoftalmite</b>	Reação inflamatória intensa; Hipópio; Infiltrados vítreos;
<b>Crescimento epitelial (Epithelial downgrowth)</b>	Aglomerados de células na câmara anterior, maiores que os precipitados ceráticos; Resistente a corticóides; Membrana esbranquiçada sobre a íris; Hipertensão intra-ocular com resposta limitada à medicação;
<b>Ceratite herpética recorrente</b>	História prévia de infecção herpética; Ausência de linha de rejeição endotelial na presença de reação de câmara anterior; Resposta a terapia antiviral.

**QUADRO 2: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. FONTE: ADAPTADO DE CORNEAL GRAFT REJECTION(11)**

## 2.4 Resultados pós-operatórios

Um estudo analisou complicações no seguimento pós PK e encontrou como principal causa falência endotelial, seguidos de rejeição, alterações de superfície, glaucoma e outras. (20)

Segundo estudo que avaliou a curva de sobrevida das ceratoplastias, o transplante penetrante de córnea apresenta 90% de chance de se manter transparente (21).

As taxas de sobrevida do enxerto sofrem significativa redução em casos de retransplante se comparados a casos de primeiro transplante, 41% versus 82% em seguimento de 10 anos, respectivamente. Transplante primário por ceratocone e distrofia de Fuchs tem as mais altas taxas de sobrevida do enxerto, 92% e 90% respectivamente também em 10 anos de seguimento. Casos de transplantes de córnea em olhos com vascularização estromal profunda em área maior que 3 horas de relógio tem significante menor taxa de sobrevida comparada com transplantes de até 3 horas de área de vascularização. (20)

Em estudo que avaliou sobrevida em 5 anos de transplante de córnea de alto risco em tratamento com imunossupressão sistêmica, foram considerados fatores de risco: diâmetro de botão maior que 9 mm, transplante prévio ipsilateral com rejeição/falência, dois ou mais quadrantes de vascularização limbar, atopia e cirurgia com processo inflamatório ativo. Observou-se sobrevida do enxerto de 73,5% em 5 anos após transplante. Apesar da taxa de 40% de incidência de rejeição, em 71% foi possível reversão (19)

Segundo o Australian Corneal Graft Registry Report após análise multivarida de 8301 casos confirmou-se como fatores pós operatória significantes

para sobrevida do transplante de córnea a ocorrência de ceratite infecciosa e pelo menos um episódio de rejeição. (6)

Após três anos de cirurgia em casos de alto risco a taxa de falência foi de 41% em casos sem compatibilidade ABO e de 31% em ABO compatíveis. (22)

A taxa de falência, independente da causa, mostrou-se maior nos primeiros dois anos de seguimento pós-operatório. Ao longo do período pós-operatório subsequente de 3 a 10 anos, observou-se um risco contínuo de falha de enxerto de aproximadamente 1,9% ao ano. (20)

A experiência do cirurgião também se confirmou significativa para sobrevida de transplante penetrante em análise multivariada. Cirurgias realizadas por cirurgiões com menos de 100 transplantes realizados apresentam 77% de sobrevida em 3 anos e os casos operados por cirurgiões mais experientes 87% no mesmo período. (6)

Em relação a técnica operatória, a probabilidade de viabilidade do enxerto em 3 anos após PK é de 82% enquanto após ceratoplastia lamelar profunda, do inglês *Deep Anterior Lamellar Keratoplasty* (DALK) é de 87%. Em casos bem-sucedidos do ponto de vista de transparência do botão transplantado a presença de alto astigmatismo pode comprometer de forma expressiva a qualidade visual, sendo a presença de astigmatismo maior que 5 dioptrias encontrado em 25% dos casos de ceratocone submetidos a ceratoplastia penetrante e 11% em casos de DALK. (6)

Em estudo de resultados pós-operatórios com 223 casos de retransplante a falência endotelial sem evidencia de rejeição foi a causa mais comum de falência do enxerto (78%). Dos casos bem-sucedidos, sem falência, 41% alcançaram acuidade visual corrigida de 20/20 a 20/40, 32% de 20/50 a 20/100, 21% 20/200 a 20/400 e 5% permaneceram com visão de conta dedos ou pior. (23)

A avaliação de acuidade visual pós transplante realizado por residentes encontrou 47.5% de visão 20/40 ou melhor, 45% de 20/50 a 20/150 e 7.5% de 20/200 ou pior.(24)

Em pacientes submetidos a transplante por ceratopatia herpética, foi evidenciada superioridade quanto ao menor número de rejeições, recorrências e falência em transplantes lamelares quando comparada à técnica penetrante, além de remoção precoce de sutura, menor número de visitas pós operatórias e maior sobrevida e manutenção de densidade de células endoteliais em 5 anos. Quanto a acuidade visual, 66,1% dos submetidos a transplante lamelar e 50,9% a transplante penetrante alcançaram acuidade igual ou melhor que 20/40. (25)

Em pacientes com ceratocone a acuidade visual melhor ou igual a 20/40 foi encontrada em 79,9% dos pacientes submetidos a DALK pela técnica big-bubble e igual a 20/20 em 16,2%.(26)

Em análise de 7,207 transplantes penetrantes, 46% apresentavam visão igual ou melhor que 20/40 em último registro de consulta e 34% apresentam visão de 20/200 ou pior. Os resultados variam se analisadas as diferentes indicações de transplante com a acuidade visual igual ou melhor que 20/40 sendo alcançadas em 66% dos casos de ceratocone, 46% dos casos de distrofia de Fuchs e 15% após ceratopatia bolhosa. (6)

## 2.5 Treinamento em Transplante de Córnea

Raros são os trabalhos envolvendo curva de aprendizado em transplante de córnea, embora segundo o Registro Nacional da Austrália de transplants de córnea exista diferença de resultados entre cirurgiões experientes e outros com poucos casos (6), os estudos envolvendo residentes em aprendizado supervisionado

de PK os resultados se mostraram semelhantes aos de cirurgiões experientes quanto ao astigmatismo e índice de rejeição pós operatória.(27,28)

Em estudo brasileiro de complicações de cirurgias realizadas por residente a incidência de falência foi de 14,7 % e a de rejeição 13,6 %, concordantes com a literatura geral. (16)

Sabe-se q o ensino cirúrgico sob supervisão é crucial para o treinamento adequado dos cirurgiões iniciantes, em estudo realizado na UNIFESP que avaliou os resultados visuais entre cirurgiões experientes e residentes nos transplantes por ceratocone mostrou resultados visuais semelhantes entre os grupos e neste estudo os residentes operavam sempre sob supervisão. (29) Em outro estudo da mesma instituição foi encontrada diferença significativa na incidência de rejeição entre o período de treinamento de residentes e estagiários de transplante de córnea, com piores resultados em cirurgias realizadas no início do treinamento. (18)

Em estudos de hospitais escolas tanto nacionais quanto internacionais se confirma a rejeição e o aumento de pressão intraocular como as principais complicações pós-operatórias. (17,28)

## 2.6 Técnicas cirúrgicas

### 2.6.1 Ceratoplastia Penetrante

Por muitos anos a PK se manteve como padrão ouro em transplante de córnea na recuperação visual associada a opacidade corneana severa.

A PK é um procedimento direto, no qual um botão de espessura total da córnea patológica é substituída por um botão de espessura total de córnea sadia de doador.

Os resultados geralmente são excelentes sem as graves complicações gerais que, por vezes, são inevitáveis no transplante alogênico, incluindo os transplantes de rim, coração, fígado ou outros órgãos.

Um bom resultado pós-operatório após uma ceratoplastia é um enxerto transparente com baixo grau de astigmatismo, proporcionando boa acuidade visual.

(7)

No entanto existem alguns problemas relacionados a cirurgia de PK a serem minimizados para um melhor resultado. No intraoperatório cirurgiões devem se preocupar com o risco de hemorragia supracoroideia por se tratar de cirurgia de céu aberto. No pós-operatório a rejeição endotelial e descompensação endotelial são as principais causas de falência secundária. Os esteroides tópicos que são usados na prevenção da rejeição podem induzir glaucoma secundário ao uso de corticoide e ainda aumentar o risco de catarata e infecção. A integridade ocular pós transplante não é similar a olhos normais, e existe o risco de deiscência associado a traumas e remoção de suturas. (7)

Astigmatismo de alto grau e irregular são as principais complicações refracionais que reduzem a qualidade visual pós transplante. Apesar do privilégio imunológico a rejeição continua sem do um dos mais importantes motivos de falência.

(6)

### 2.6.2 Transplante lamelar anterior profundo

A DALK é realizado para patologias estromais da córnea com endotélio saudável como uma ceratoplastia lamelar seletiva para fins ópticos. (7)

DALK é também realizado com um procedimento terapêutico para infecções severas que não respondem a terapêutica farmacológica. As vantagens do DALK sobre a PK são principalmente a eliminação da rejeição endotelial e manutenção da integridade ocular. (7)

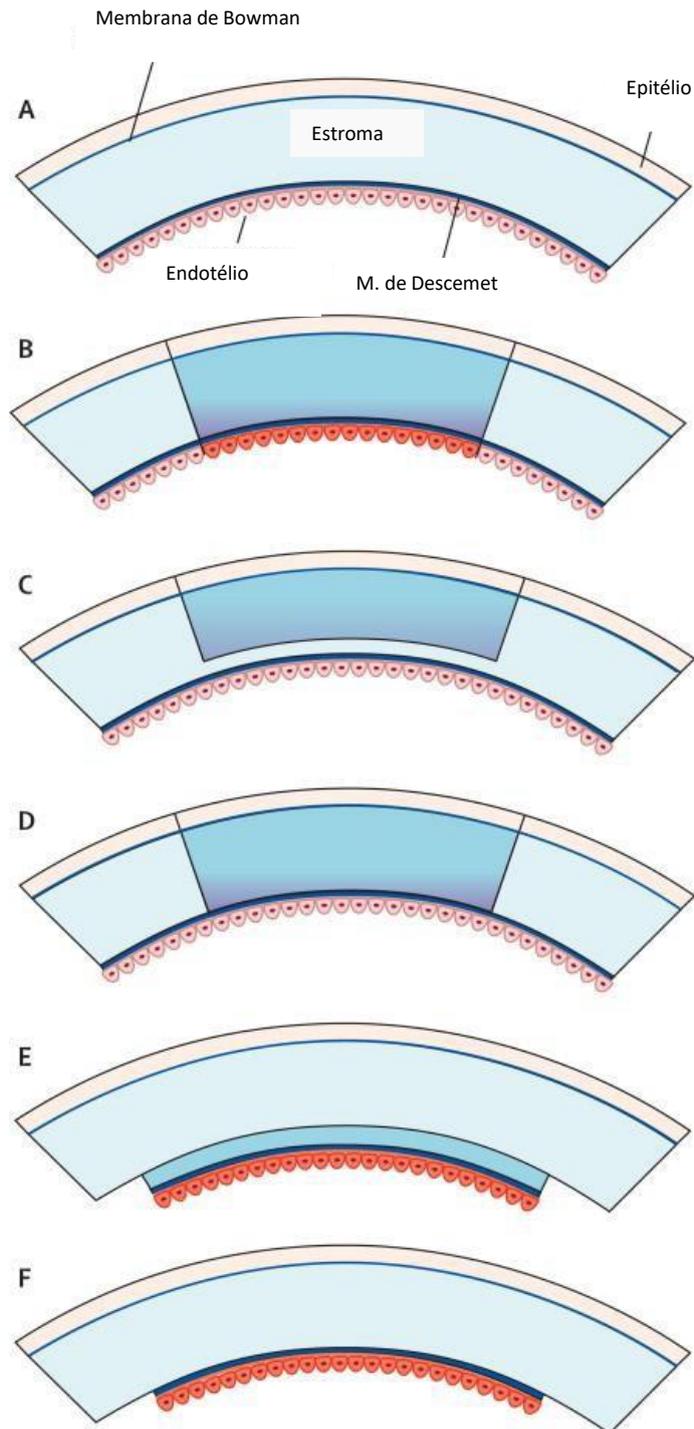


FIGURA 2: TIPOS DE CERATOPLASTIA. A) CAMADAS DA CÓRNEA B) CERATOPLASTIA PENETRANTE C) CERATOPLASTIA LAMELAR ANTERIOR D) DALK E) CONFECÇÃO DO ENXERTO ENDOTELIAL AUTOMATIZADO F) DEMEK

Por outro lado, exige uma curva de aprendizado mais lenta, complicações intra-operatórias, como a perfuração da descemet e complicações pós-operatórias, incluindo dupla câmara, dobras persistentes de estroma e recuperação visual insuficiente devido à opacidade estromal residual. (7)

A introdução de novos tipos de transplante de córnea de espessura parcial nas últimas décadas fez com que a PK perdesse o posto de padrão ouro na maioria dos casos. (6)

A técnica de big bubble desenvolvida por Anwar tornou o DALK mais popular nos últimos anos. O laser de femtosegundo também tem sido aplicado em transplante de córnea, no DALK em substituição a trepanação parcial de borda direta realizada tradicionalmente manualmente. (7)

### 2.6.3 Transplante Endotelial

Transplante de córnea de espessura total foi por muitos anos a única opção para doenças endoteliais da córnea. Com a vantagem de melhor potencial visual, menor tempo de recuperação pós-operatória e menor risco de rejeição, a ceratoplastia endotelial (EK) superou a PK para o tratamento dessas condições.

Essa mudança revolucionária foi iniciada pela percepção de Gerrit Melles, que os enxertos de espessura parcial poderiam ficar na parte de trás da córnea sem suturas. O aprimoramento cirúrgico progressivo e os avanços na instrumentação por muitos cirurgiões levaram à popularização.

Posteriormente, a ceratoplastia endotelial – descemet (DSEK / DSAEK) tornou-se o procedimento cirúrgico mais popular para a disfunção endotelial da córnea. A ceratoplastia endotelial de membrana de Descemet (DMEK) emergiu como uma alternativa ao DSEK, oferecendo visão melhorada, menor tempo de recuperação e taxas reduzidas de rejeições de enxertos imunológicos. Comparado ao DSEK, no DMEK é transplantado seletivamente o endotélio e a membrana de Descemet sem estroma.(7)

### 3. JUSTIFICATIVA

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA realiza anualmente em média mais de 250 transplantes de córnea, entre procedimentos via sistema único de saúde – SUS, convênios privados e particulares. Cerca de 50% desses transplantes são realizados por cirurgiões experientes e os demais por cirurgiões em curva de aprendizado (4º ano de residência ou fellowship em transplante de córnea).

A literatura nacional acerca da viabilidade pós-operatória e curva de sobrevida dos transplantes de córnea é escassa. Bem como, são poucos os trabalhos a respeito dos resultados visuais pós transplante de forma geral, entre as diferentes formas de transplantes, entre as diferentes patologias precursoras aos transplantes de córnea e principalmente quanto a curva de aprendizado de cirurgiões em treinamento para transplante de córnea.

Visando responder alguns questionamentos quanto aos aprendizado e resultados dos transplantes de córnea realizados no Brasil, o presente estudo pretende comparar a curva de sobrevida e qualidade visual em pacientes submetidos a transplante de córnea por cirurgiões experientes e em curva de aprendizado sob supervisão.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a sobrevida e a qualidade visual dos transplantes de córnea realizados no HCPA por cirurgiões experientes e cirurgiões em treinamento sob supervisão.

### 4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Conhecer a sobrevida geral dos transplantes realizados no HCPA.
- Determinar a taxa de rejeição e de falência secundária geral dos transplantes e nos grupos classificados como alto e baixo risco.
- Conhecer as principais indicações a transplante de córnea do HCPA.
- Analisar as diferenças dos resultados visuais entre as diferentes técnicas de transplantes.

## 5. MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO GERAL

Estudo observacional de coorte, de aferição retrospectiva.

### 5.2 LOGÍSTICA

Foi realizada revisão dos dados de consultas médicas registradas em prontuário através de acesso ao AGHUSE nas dependências do Serviço de Oftalmologia do HCPA. Foram coletados dados pré-operatórios, cirúrgicos e pós-operatórios ao final de 12, 24 e 36 meses de acompanhamento.

Todos os casos analisados foram de pacientes operados no HCPA sob as mesmas condições cirúrgicas do ponto de vista de materiais, microscópio e oferta de córnea a ser transplantada.

### 5.3 AMOSTRAGEM

Foram avaliados dados de todos os pacientes submetidos a transplante de córnea no período de 2011 a 2013 conforme registro constante no Banco de olhos e tecidos do HCPA.

### 5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes submetidos a transplante de córnea óptico no período de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2013.
- Idade maior que 10 anos na ocasião do transplante

## 5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes submetidos a transplante tectônico ou patch escleral, bem como transplantes de urgência e casos de endoftalmite
- Transplantes que evoluíram com falência primária (ausência de transparência após 14 dias e pós-operatório)
- Na avaliação da acuidade visual foram excluídos os pacientes com diminuição da qualidade visual por outras causas não relacionadas a córnea como descolamentos de retina, atrofia de nervo óptico, degeneração macular relacionada a idade, maculopatias, entre outras. Bem como pacientes com dados incompletos ou ausentes a respeito da acuidade visual corrigida.

## 5.6 ASPECTOS ANALISADOS

- Doença oftalmológica de base
- Gênero e idade dos pacientes
- Presença de critérios pré-operatórios para classificação para transplante de alto risco de rejeição: Idade menor que 14 anos; olho já submetido a transplante prévio; glaucoma; presença de vascularização corneana em mais de dois quadrantes; transplante descentrado.
- Acuidade visual pré transplante, após 12, 24, 36 meses de pós-operatório
- Tipo de cirurgião: experiente ou em treinamento. Foram considerados cirurgiões experientes profissionais com mais de 10 anos de atividade como transplantador de córnea que atuam como preceptores no Setor de Córnea e Doenças Externas do HCPA e cirurgiões em treinamento os residentes e alunos de *Fellowship* em Córnea.

- Técnica cirúrgica empregada
- Ocorrência de falência secundária até 36 meses de acompanhamento pós-operatório.
- Ocorrência de episódios de rejeição até 36 meses de acompanhamento pós-operatório.

## 5.7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi registrado na Base de Dados– Plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE 49983815500005327). E o presente protocolo segue as condições da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Todos os pesquisadores envolvidos assinaram o termo de responsabilidade para análise de prontuário.

## 5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para confecção de banco de dados e análise estatística foi utilizado o programa SPSS 22.0. A chance de erro aceitável para todas as análises foi de 5%.

Os dados descritivos foram avaliados através de média, frequência e proporção. Na análise de variáveis categóricas foi realizada o teste de qui-quadrado e para curva de sobrevivência do enxerto de córnea foi utilizado o método de Kaplan-Meier e as diferenças entre elas avaliadas pelo teste bilateral de log-rank.

A melhora da acuidade visual foi avaliada através da criação de grupos de MAVC. Sendo o grupo 1 o com visão pior que 20/200. grupo 2 com visão entre 20/60 e 20/200 e o grupo 3 os de visão 20/40 ou melhor. Para análise da melhora visual foi calculada medida de concordância kappa. Para avaliar se há concordância

é feito um teste estatístico para avaliar a significância do Kappa. No caso de rejeição da hipótese ( $Kappa=0$ ) temos a indicação de que a medida de concordância é significativamente maior do que zero, o que indicaria que existe alguma concordância. Isto não significa necessariamente que a concordância seja alta, cabe ao pesquisador avaliar se a medida obtida é satisfatória ou não, isto baseado, por exemplo, em dados de literatura ou pesquisas anteriores. Landis JR e Koch GG sugerem a seguinte interpretação:(30)

<b>Valor de Kappa</b>	<b>Interpretação</b>
<b>&lt;0</b>	Sem concordância
<b>0-0.19</b>	Concordância pobre
<b>0.20-0.39</b>	Concordância justa
<b>0.40-0.59</b>	Concordância moderada
<b>0.60-0.79</b>	Concordância cosubstancial
<b>0.80-1.00</b>	Concordância quase perfeita

**QUADRO 3: INTERPRETAÇÃO DO VALOR KAPPA FONTE: ADAPTADO DE LANDIS JR, KOCH GG. THE MEASUREMENT OF OBSERVER AGREEMENT**

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Vajpayee RB, Sharma N, Tabin G, Taylor HR. Corneal transplantation [Internet]. Jaypee Bros. Medical Publishers; 2010 [cited 2017 Dec 14]. 366 p. Available from: <https://drive.google.com/drive/my-drive>
2. ABTO AB de T de Ó. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2009 - 2016). 2016.
3. Almeida HG, Hida RY, Kara N. Review of developments in corneal transplantation in the regions of Brazil - Evaluation of corneal transplants in Brazil. Clinics (Sao Paulo) [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Dec 13];71(9):537–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27652836>
4. Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, et al. Changing Indications in Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review of 34 Years of Global Reporting. Transplantation [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2017 Oct 5];101(6):1387–99. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27336399>
5. Price FW, Whitson WE, Johns S, Gonzales LPNJS, Jr FWP, Whitson WE, et al. Risk Factors for Corneal Graft Failure / Comment / Comments / Response. J Refractive Surg. 1996;12(1):134–47.
6. Williams K, Keane M, Galettis R, Jones V, Mills R, Coster D. The Australian Corneal Graft Registry 2015 Report. 2015;(August):1–409.
7. Van Rij, Gabriël ; Van Dooren BTH. Corneal Transplantation. 2016. 1-3 p.
8. Cattani S, Kwitko S, Kroeff MAH, Marinho D, Rymer S, Bocaccio FDL. Indicações de transplante de córnea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Arq Bras Oftalmol. 2002;65(1):95–8.
9. Kutzscher EM, Sorenson AL, Goodman DF. Penetrating Keratoplasty Performed by Residents. Arch Ophthalmol [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2018 Jan 23];122(9):1333. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364712>
10. Tham VM, Abbott RL. Corneal Graft Rejection: Recent Updates. Int Ophthalmol Clin [Internet]. 2002 [cited 2017 Dec 17];42(1):105–13. Available from:

[http://journals.lww.com/international-ophthalmology/Citation/2002/01000/Corneal\\_Graft\\_Rejection\\_\\_Recent\\_Updates.15.aspx](http://journals.lww.com/international-ophthalmology/Citation/2002/01000/Corneal_Graft_Rejection__Recent_Updates.15.aspx)

11. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2017 Dec 18];52(4):375–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574064>
12. Khodadoust AA, Silverstein AM. Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea. *Invest Ophthalmol*. 1969;8(2):180–95.
13. Costa DC, Kara-José N. Rejeição de transplante de córnea. *Rev Bras Oftalmol*. 2008;67(5):255–63.
14. Dahlgren, Matthew D.; Krachmer JH. Rejection- clinical forms, diagnosis, and treatment. In: *Corneal Surgery: Theory Technique and Tissue*. 4th ed. 2008. p. 537–44.
15. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* [Internet]. 1998 Oct [cited 2017 Dec 20];105(10):1855–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9787355>
16. Urbano AP, Akaishi PMS, Sarmiento S, Urbano AP, Costa VP, Arieta CL. Evolução das ceratoplastias penetrantes realizadas por residentes. *Rev Bras Oftalmol* [Internet]. 2001 [cited 2017 Dec 17];60(10):741–8. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/sms/resource/pt/lil-313932>
17. Endriss D, Toscano J. C e ratoplastias penetrantes realizadas na Fundação Altino Ventura : revisão dos resultados e complicações and complications. 2003;(6):4–5.
18. Chalita MRC, Diazgranados EBM, Sato EH, Branco BC, Freitas D de. Rejeição corneana pós transplante de córnea: análise de dados do Banco de Olhos do Hospital São Paulo - Escola Paulista de Medicina. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2000 Feb [cited 2017 Dec 20];63(1):55–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492000000100011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492000000100011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)

19. Chow S-P, Cook SD, Tole DM. Long-Term Outcomes of High-Risk Keratoplasty in Patients Receiving Systemic Immunosuppression. *Cornea* [Internet]. 2015;34(11):1395–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0003226-201511000-00012>
20. Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW. Long-term Graft Survival after Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* [Internet]. 2003 [cited 2017 Oct 5];110:1396–402. Available from: [https://ac.els-cdn.com/S0161642003004639/1-s2.0-S0161642003004639-main.pdf?\\_tid=55a7f69c-a9dc-11e7-8116-00000aacb361&acdnat=1507215126\\_44ad52deb524eda39a4cae15376f2ee8](https://ac.els-cdn.com/S0161642003004639/1-s2.0-S0161642003004639-main.pdf?_tid=55a7f69c-a9dc-11e7-8116-00000aacb361&acdnat=1507215126_44ad52deb524eda39a4cae15376f2ee8)
21. Price FW, Whitson WE, Marks RG. Graft Survival in Four Common Groups of Patients Undergoing Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2017 Dec 23];98(3):322–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642091322929?via%3Dihub>
22. The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS). *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1992 Oct 1 [cited 2017 Dec 23];110(10):1392. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1992.01080220054021>
23. Patel NP, Kim T, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty, 1989–1995. *Ophthalmology* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2017 Dec 14];107(4):719–24. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642000000038>
24. Randleman JB, Song CD, Palay DA. Indications for and outcomes of penetrating keratoplasty performed by resident surgeons. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2018 Jan 23];136(1):68–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12834672>
25. Wu S-Q, Zhou P, Zhang B, Qiu W-Y, Yao Y-F. Long-term Comparison of Full-Bed Deep Lamellar Keratoplasty With Penetrating Keratoplasty in Treating Corneal Leucoma Caused by Herpes Simplex Keratitis. *Am J Ophthalmol*

- [Internet]. 2012 Feb [cited 2017 Dec 22];153(2):291–299.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996306>
26. Kubaloglu A, Sari ES, Unal M, Koytak A, Kurnaz E, Cinar Y, et al. Long-Term Results of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty for the Treatment of Keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2011 May [cited 2017 Dec 22];151(5):760–767.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333267>
  27. Gross RH, Poulsen EJ, Davitt S, Schwab IR, Mannis MJ. Comparison of Astigmatism After Penetrating Keratoplasty by Experienced Cornea Surgeons and Cornea Fellows. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1997 May 1 [cited 2018 Jan 23];123(5):636–43. Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939414710761?\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_origin=gateway&\\_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939414710761?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb)
  28. Wiggins RE, Cobo M, Foulks GN. Results of penetrating keratoplasty by residents. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 1990 Jun [cited 2018 Jan 23];108(6):851–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2350287>
  29. Mascaro VLDM, Scarpi MJ, Hofling-Lima AL, Barbosa de Sousa L. Transplante de córnea em ceratocone: Avaliação dos resultados e complicações obtidos por cirurgiões experientes e em treinamento. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(3):395–405.
  30. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* [Internet]. 1977 Mar [cited 2018 Jan 25];33(1):159–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843571>

## 7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

### **Corneal transplantation outcomes at a teaching hospital in South of Brazil: residents vs experts.**

#### **ABSTRACT:**

**PURPOSE**– To compare graft survival and visual outcomes of corneal transplants performed by experts and inexperienced surgeons in a teaching hospital.

**METHODS**– Retrospective cohort study. The medical records of all patients undergoing corneal transplantation from 2011 to 2013 at Hospital de Clinicas of Porto Alegre were reviewed and clinical data collected from the preoperative period up to 36 months after transplantation. The following criteria were evaluated: indications, risk of rejection, surgical technique, surgeon experience, preoperative visual acuity and every 12 months postoperative, rejection episodes and failure. For visual acuity, groups were created according to the best corrected visual acuity (BCVA), group 1 (worse than 20/200), group 2 (between 20/200 and 20/60) and group 3 (20/40 or better).

**RESULTS**– 567 transplants were included, 315 (55.5%) performed by training surgeons and 252 (44.4%) by experts; 140 (24.6%) were classified as high-risk transplants. The overall survival at 36 months showed no significant difference between the groups, 83.7% in the training surgeons and 88.6% among the experienced ones ( $p = 0.123$ ). Significant statistic difference was observed in the subgroups of low and high risk, 88.9% and 68.8% for residents ( $p < 0.001$ ) and 91.4% and 78.4% for experienced surgeons, respectively ( $p = 0.005$ ). Rejection in 36 months was greater among residents ( $p = 0.001$ ), especially in low risk transplants. There was a significant improvement in visual acuity in training group (Kappa=0,935) as well as in the experienced group (Kappa=0,112).

**CONCLUSION**– The learning curve for corneal transplantation in a teaching hospital, is quite safe with visual outcomes and graft survival results comparable to those of experienced surgeons. Rejection episodes were significantly higher among residents.

Keywords: Corneal transplantation, graft survival, visual outcomes, training surgeons

## **INTRODUCTION:**

Corneal transplantation is one of the oldest and most commonly performed kind of human tissue transplantation worldwide, because of the existing corneal immune privilege, is usually a successful surgical procedure although immunologic rejection is still one of the most common causes for graft failure after penetrating keratoplasty (1–5)

The indications for corneal transplantation vary in different countries, the most common are keratoconus, bullous keratopathy, corneal dystrophies, keratitis, trauma and previous transplant failure . (6–10)

The survival of corneal grafts is largely dependent on the technique used, the base pathology, pre-operative condition as corneal neovascularization and complications during follow-up. (2,11)

Some variables were linked to an increased risk of graft failure: preoperative diagnosis, clinical history of ocular inflammation or infection, pseudo-phakic and aphakic eyes, vitrectomy during keratoplasty, Descemet folds during follow-up, and surgeons' low caseload. Previous graft failure was seen to be the most significant risk factor for secondary failure and the risk of failure has significantly decreased with increased postoperative time. (11–13)

Among the indications for corneal transplantation, keratoconus presents better survival, 98% of 12-month survival 84% of 9-years survival. (2,14–16) Despite postoperative corneal transparency, often proportional visual improvement can't be achieved. The improvement in visual acuity post-graft varies according from different pathology, being the best highest gain of letters post-surgery by keratoconus .(2)

In a retrospective study of a hands on keratoplasty training, at the last follow-up, best-corrected visual acuity was 20/20 to 20/60 in 25.5%, 20/60 to 20/200 in 40.4% patients, 20/200 to 20/400 in 8.5% patients, and less than 20/400 in 25.5% patients, with a mean follow-up of 32 months (4)

Although corneal procedures have matured over the years, information regarding visual outcomes and graft survival from major academic centers in South America are limited. This study purpose is to compare the graft survival curve and visual outcomes of corneal transplants performed by experienced and unexperienced surgeons under supervision in a teaching hospital.

## **MATERIAL AND METHODS:**

### **Design overview, setting and participants**

Retrospective cross-sectional study. A retrospective review was conducted, including clinical and pathological records of all corneal transplants performed at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) during the period from January 2011 to December 2013, all keratoplasties performed during this period were included. Patients younger than 10 years old, tectonic transplantations or scleral patch cases, as well as emergency transplants and endophthalmitis' cases were excluded. Cases that progressed with primary failure (absence of transparency after 14 days postoperative) were also excluded.

All surgeries were performed at HCPA, using the same microscope, physical structure, support staff and surgical supplies. Residents were always under supervision of experts during surgery. Experts operated on their private patients and residents operated patients from the public health system.

### **Graft survival and visual acuity outcomes**

The following data were analyzed: demographic data, transplant indication, surgery technique, surgeon experience, pre-operative risk of rejection, occurrence of secondary failure, rejections events up to 36 months of follow up period. All patients were classified in the last visit of follow up about corneal viability for survival curve analysis.

Expert surgeons had more than ten years of experience in corneal transplants and training surgeons group were composed by residents of 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> year.

High-risk transplants criteria were: patients younger than 14 years old, previous corneal transplant, glaucoma, corneal neovascularization in two or more quadrants, and large grafts near the limbus.

Visual acuity was classified in 3 groups according with the best corrected visual acuity (BCVA): group 1 (worse than 20/200), group 2 (between 20/60 and 20/200), group 3 (20/40 or better). BCVA was evaluated pre-operatively and at 12, 24 and 36-months of follow up. In visual acuity analyses, patients with visual quality impairment

due to other causes not related to the cornea, such as retinal detachments, optic nerve atrophy, age-related macular degeneration, maculopathies and others, were excluded.

This study was registered and authorized by the hospital ethics committee.

### **Statistical analysis**

For database storage and statistical analysis was used SPSS 22.0® program. The acceptable error chance for all analyzes was 5%. The descriptive data were evaluated through mean, frequency and proportion. In the analysis of categorical variables, the chi-square test was performed. In addition, corneal graft survival curves were determined using the Kaplan-Meier product limit method and the differences between surgeons groups were compared using log-rank tests.(17) For analysis of visual improvement, a measure of kappa concordance analyses was calculated.

### **RESULTS:**

Five hundred sixty-seven corneal transplants were included. Of these, 63,3% (n=359) were PK, and 21,2% (n=120) DALK and 13,1% (n=74) PK combined with cataract surgery. Average age at transplantation was 43 years (range, 10–88 years); 55% (n=312) were male; average follow up was 28,59 months. Overall there were 496 clear grafts (87,5%) in the last visit. The main indications for transplant were keratoconus (45,5%), previous transplant failure (14,1%), bullous post cataract surgery (10,9%), corneal scars (7,4%) and Fuchs dystrophy (6%). 140 grafts (24,6%) were considered high-risk transplants. 315 surgeries (55,6%) were performed by training surgeons under supervision, and 252 (44,4%) by experts. All the descriptive analyzes are shown in table 1.

---

Insert Table 1: Sample Characteristics

---

Overall rejection episodes (one or more) during the first 36 months post-operative were observed in 28,4% (161) of all transplants, 21,4% (54) when the surgery

was performed by experts and 33,9% (107) when by residents ( $p=0,001$ ). In low-risk transplants ( $n=427$ ), rejection episodes occurred in 17,8% among experts and 30,4% among residents ( $p=0,002$ ). In high-risk transplants rejection episodes were similar between experts and training surgeons ( $p=0,289$ ). (Table 2)

---

Insert Table 2 : Rejection Episodes

---

Graft general survival at 36 months was 85,9% (Figure 1), 83,7% in transplants performed by residents and 88,6% among experts with no statistically significant difference between these two groups ( $p=0,123$ ). The Kaplan–Meier survival plot is shown in Figure 2.

---

Insert Figure 1: Kaplan-Meier general survival curve in 36 months

---

Insert Figure 2: Kaplan-Meier survival data by surgeons experience group. ( $p=0,367$ )

---

Analyzing the survival by the risk for failure and surgeon's group, the graft survival in 36 months in transplants performed by trainings was 88,9% in low risk group and 68,8% in high risk ( $p<0,001$ ) and in experts' transplants was 91,4% in low risk and 78,4% in high risk group ( $p=0,005$ ). If analyzed by the surgeons, in low risk cases the survival was 88,9% in training's group and 91,4% in expert's surgeons group ( $p=0,367$ ); and in high-risk cases was 68,8% and 78,4% respectively ( $p=0,344$ ). The Kaplan–Meier survival plot by these groups is shown in Figure 3.

The graft survival curve did not show statistically significant difference in surgeons group when analyzed by surgery technique. In PK group ( $n=359$ ) was 82,7% in training group and 88,7% in experts ( $p=0,168$ ); in DALK group ( $n=120$ ) 97,3% and 97,4% respectively ( $p=0,94$ ) and in combined surgery ( $n=72$ ) 75,3% and 73,0% respectively ( $p=0,865$ ). Figure 4

---

Insert Figure 3: Survival curves in high and low risk failure cases by surgeon experience groups.

---

Insert Figure 4: Kaplan-Meier data by surgery technique.

A- Penetrating keratoplasty survival curve by surgeon ( $p=0,168$ ); B- Dalk survival curve by surgeon ( $p=0,94$ ) C- Combined Surgery survival curve by surgeon ( $p=0,865$ )

---

The change in visual acuity was analyzed by progression in the groups from the BCVA preoperative and after 36 months follow up ( $n=295$ ). The overall percentage of preoperative groups was 66,4% (196) group 1 (worse than 20/200), 25,4% (75) group 2 (between 20/200 and 20/40) and 8,1% (24) group 3 (20/40 or better) and after 36 months follow up changed for 9,8% (29), 12,9% (38) and 77,3% (228) respectively ( $p=0,026$ ). In training cases ( $n=152$ ) was 88,8% (135) group 1, 9,2% (14) group 2, and 2,0% (3) group 3 preoperative BCVA, and 13,8% (21), 17,8% (27) and 68,4% (104) in postoperative respectively (Kappa=0,935); and in experts' group ( $n=143$ ) was 42,7% (61) group 1, 42,7% (61) group 2 and 14,7% (21) group 3 in preoperative and 5,60% (8) group 1, 7,70% (11) group 2 and 86,7% (124) group 3 after 36 months follow-up (Kappa=0,112). Figure 6

---

Insert Figure 5: Improvement in visual acuity by surgeons group in 36 months follow up

---

## DISCUSSION:

Few studies in the literature have compared surgical outcomes between surgeons in training and experienced surgeons in corneal transplantation. We believe to be of great importance the knowledge of corneal transplantation outcomes at a teaching hospital to evaluate the learning curve of the residents.

Graft survival analysis and visual outcomes at a longer follow-up are crucial to understand the real degree of visual rehabilitation that is being offered to patients. Our sample showed quite similar sample characteristics between the two groups, with almost identical values of age, genre, and preop visual acuity. Although residents' had a greater number of high-risk cases compared to expert's, no significant differences were found comparing preoperative risk, indications and surgical technique.

In 1990 a review of 59 PK performed by residents under supervision, showed that 76% of the grafts remained clear and median visual acuity was 20/50 in a 1-year

follow-up. The rejection rate was 22%. (18) Another observational retrospective study compared outcomes from primary and repeated transplant cases performed by supervised residents and found 64.6% of clear grafts in an averaged followup of 21.9-months. In this study visual outcomes achieved in general were: 19 (47.5%) 20/40 or better, 18 (45%) 20/50 to 20/150, 3 (7.5%) 20/200 or worse.(19)

Other study involving corneal transplant residents learning with a 15-month follow-up, were founded a 92,5% survival rate but in a small sample (n=40). small sample study found a better survival rate, 92,5% in a mean follow-up of 15 months (n=40). (20)

In our cases we found similar overall graft survival rates in a mean follow-up of 29 months (29 meses eh a media??): 83,7% survival and 68,4% of vision 20/40 or better. Nevertheless, our sample is much more expressive in participants number than others involving training cornea surgeons (Training n=350).

Gross et. al. analyzed supervised training's outcomes in cornea transplant in PK by the analyses of astigmatism vector and asymmetric surface regularity postoperative in a 166 individuals sample and didn't found significate difference compared to experienced surgeons. They also saw the improved astigmatic outcomes occurred in the last 6 months of fellowship training, when an average of at least 20 penetrating keratoplasties had been performed (21)

In a quite similar center of corneal surgeon teaching, supervised residents' transplants outcomes were compared to their instructors in keratoconus cases (low risk grafts) and no significant difference was found when analyzed refractive resulting vector, graft transparency and topographic pattern postoperative. Only the rejection rate showed to be significant higher among residents (22). It is believed that the longer surgical time as well as the greater trauma should be related to these findings. Lately, a study from 2017 compared the performance in PK between residents and experimented surgeons and surgery time was the only statistically significant difference ( $p = 0.007$ ), which did not influence surgical results as well. (23)

In our study we found significate higher rejection rate in 36 months among training surgeons ( $p=0,001$ ), and this difference happened only among low-risk grafts ( $p= 0,002$ ). This result could also be explained by longer surgery time in training and greater postoperative inflammation related to this. Besides that, patients operated by

residents belonged to public health system with less financial conditions to buy medication and to come to the hospital as often compared to private patients.

Rate of rejection episodes vary widely in several studies. Reported incidence of corneal graft rejection varies from 2.3% to 68%.<sup>(13,24)</sup> Our training rejection rate in 3 year follow-up was 33,9% compared to 21,4% in experienced surgeons including all cases. The Australian Corneal Graft Registry reported a rejection rate of 20,6% in PK cases and 12,12% in DALK cases in a 3 year follow up. (2)

Chalita et. al. in a similar teaching hospital in Brazil found 17,69% of rejection rate in a series of grafts performed by. (25)

Our study was the first to analyze low and high-risk grafts survival curves from training surgeons, and in our analyses it showed no significant difference compared to surgeries performed by experts (2). Our survival results were much better when compared to another large series from India, another developing country (68.7% in 2 year-follow-up). (26)

In our study, transplants performed by supervised cornea residents resulted in similar rates of survival and visual improvement to the ones performed by their instructors in thirty-six months follow-up, confirming what was showed in studies before involving residents under supervision, but in our study we presented a larger number of participants.<sup>(21–23)</sup> In addition, different from all other previous studies, all the surgeries from both groups were performed at the same hospital, by the same structural and material conditions. Only the follow up was conducted separately, whereas patients from experienced surgeons were accompanied in a private clinic. Nevertheless, all follow up, treatments, suture removal, reinterventions and clinical decisions were always supervised by the experienced staff.

## CONCLUSIONS:

Keratoplasty outcomes such as graft survival and visual acuity were similar between residents and experienced surgeons both in low and high risk transplants when performed at the same teaching hospital and under supervision.

Although rejection episodes were significant more frequent among residents, this fact did not impact in graft survival rate.

This study corroborates the concept that careful supervised cornea training in teaching hospitals can achieve successful results to keratoplasty patients.

## REFERENCES:

1. Khodadoust AA, Silverstein AM. Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea. *Invest Ophthalmol*. 1969;8(2):180–95.
2. Williams K, Keane M, Galettis R, Jones V, Mills R, Coster D. The Australian Corneal Graft Registry 2015 Report. 2015;(August):1–409.
3. Van Rij, Gabriël ; Van Dooren BTH. Corneal Transplantation. 2016. 1-3 p.
4. Javed Hussain Farooqui, Emile Sharifi AG. Corneal surgery in the flying eye hospital: characteristics and visual outcome. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophtalmologie* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2017 Nov 15];52(2):161–5. Available from: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008418216300047?\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_origin=gateway&\\_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008418216300047?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb)
5. Vajpayee RB, Sharma N, Tabin G, Taylor HR. Corneal transplantation [Internet]. Jaypee Bros. Medical Publishers; 2010 [cited 2017 Dec 14]. 366 p. Available from: <https://drive.google.com/drive/my-drive>
6. Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, et al. Changing Indications in Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review of 34 Years of Global Reporting. *Transplantation* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2017 Oct 5];101(6):1387–99. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27336399>
7. Patel NP, Kim T, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty, 1989–1995. *Ophthalmology* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2017 Dec 14];107(4):719–24. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642000000038>
8. Rao SK, Sudhir RR, Fogla R, Rajagopal R, Sitalakshmi G, Padmanabhan P. Bilateral penetrating keratoplasty--indications, results and review of literature. *Int Ophthalmol*. 1999;23(3):161–6.
9. Le R, Yucel N, Khattak S, Yucel YH, Prud'homme GJ, Gupta N. Current indications and surgical approaches to corneal transplants at the University of

- Toronto: A clinical-pathological study. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2017 Nov 16];52(1):74–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237153>
10. Cattani S, Kwitko S, Kroeff MAH, Marinho D, Rymer S, Bocaccio FDL. Indicações de transplante de córnea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol*. 2002;65(1):95–8.
  11. Price FW, Whitson WE, Johns S, Gonzales LPNJS, Jr FWP, Whitson WE, et al. Risk Factors for Corneal Graft Failure / Comment / Comments / Response. *J Refractive Surg*. 1996;12(1):134–47.
  12. Fasolo A, Capuzzo C, Fornea M, Franch A, Birattari F, Carito G, et al. Risk Factors for Graft Failure After Penetrating Keratoplasty: 5-Year Follow-Up From the Corneal Transplant Epidemiological Study. *Cornea* [Internet]. 2011 [cited 2017 Oct 6];30(12):1328–35. Available from: <https://insightsovid.ez45.periodicos.capes.gov.br/pubmed?pmid=21926910>
  13. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2017 Dec 18];52(4):375–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574064>
  14. Keane M, Coster D, Ziaei M, Williams K. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Jul;(7):CD009700.
  15. Al-Mohaimed MM. Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual and graft survival outcomes. *Int J Health Sci (Qassim)* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 Dec 14];7(1):67–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23559907>
  16. Kubaloglu A, Sari ES, Unal M, Koytak A, Kurnaz E, Cinar Y, et al. Long-Term Results of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty for the Treatment of Keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2011 May [cited 2017 Dec 22];151(5):760–767.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333267>
  17. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations  
NONPARAMETRIC ESTIMATION FROM INCOMPLETE OBSERVATIONS\*.

- Source J Am Stat Assoc [Internet]. 1958 [cited 2018 Jan 15];5313481(282):457–81. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2281868>
18. Wiggins RE, Cobo M, Foulks GN. Results of penetrating keratoplasty by residents. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1990 Jun [cited 2018 Jan 23];108(6):851–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2350287>
  19. Randleman JB, Song CD, Palay DA. Indications for and outcomes of penetrating keratoplasty performed by resident surgeons. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2018 Jan 23];136(1):68–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12834672>
  20. Kutzscher EM, Sorenson AL, Goodman DF. Penetrating Keratoplasty Performed by Residents. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2018 Jan 23];122(9):1333. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364712>
  21. Gross RH, Poulsen EJ, Davitt S, Schwab IR, Mannis MJ. Comparison of Astigmatism After Penetrating Keratoplasty by Experienced Cornea Surgeons and Cornea Fellows. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1997 May 1 [cited 2018 Jan 23];123(5):636–43. Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939414710761?\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_origin=gateway&\\_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939414710761?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb)
  22. Mascaro VLDM, Scarpi MJ, Hofling-Lima AL, Barbosa de Sousa L. Transplante de córnea em ceratocone: Avaliação dos resultados e complicações obtidos por cirurgiões experientes e em treinamento. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(3):395–405.
  23. Shimmura-Tomita M, Shimmura S, Tsubota K, Shimazaki J. Penetrating Keratoplasty Performed by Residents Compared With an Experienced Cornea Transplant Surgeon. *J Surg Educ* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Jan 23];74(2):258–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717703>
  24. Shapiro MB, Mandel MR KJ. Rejection, in Bright B. In: *Corneal Surgery, Theory, Technique and Tissues*. 2nd ed. St Louise: CV Mosby Company; 1997. p. 254--

- 68.
25. Chalita MRC, Diazgranados EBM, Sato EH, Branco BC, Freitas D de. Rejeição corneana pós transplante de córnea: análise de dados do Banco de Olhos do Hospital São Paulo - Escola Paulista de Medicina. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2000 Feb [cited 2017 Dec 20];63(1):55–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492000000100011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492000000100011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
26. Dandona L, Naduvilath TJ, Janarthanan M, Ragu K, Rao GN. Survival analysis and visual outcome in a large series of corneal transplants in India. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1997;81(9):726–31. Available from: <http://bjo.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjo.81.9.726>

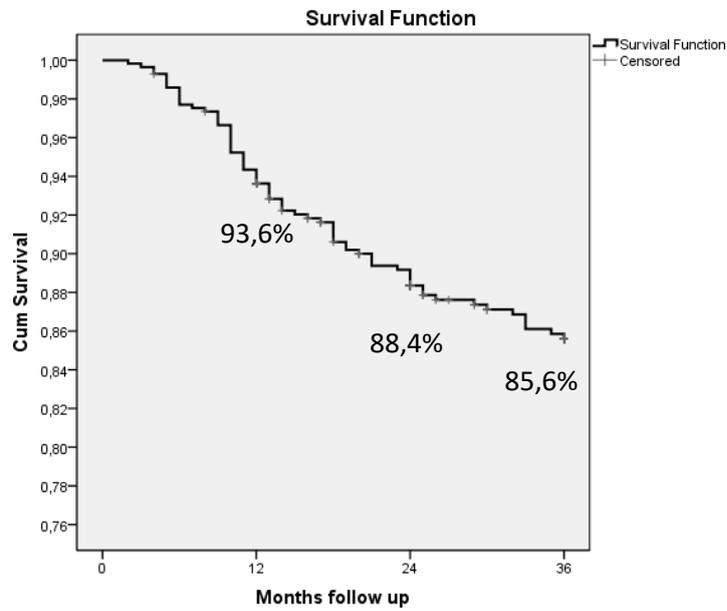
Table 1: Sample Characteristics

Characteristics	Total grafts (n=567)	Experts (n=252)	Training (n=315)	P value
Age in years (range)	43,13 (10-88)	43,49 (10-87)	46,42 (11-88)	0,084
Male	55,0% (n=312)	57,9% (n=146)	52,7% (n=166)	0,213
Glaucoma preoperative	7,93% (n=45)	9,92% (n=25)	6,35% (n=20)	0,159
<b>PREOP RISK OF REJECTION</b>				
High	24,7% (n=140)	13,89% (n=35)	26,98% (n=85)	0,157
Low	75,3% (n=427)	86,11% (n=217)	73,02% (n=230)	
<b>SURGEON EXPERIENCE</b>				
Experts	44,4% (n=252)	-	-	0,154
Training	55,6% (n=315)	-	-	
<b>INDICATIONS</b>				
Keratoconus	45,5% (n=258)	57,5% (n=145)	35,87% (n=113)	0,642
Previous transplant failure	14,1% (n=80)	14,3% (n=36)	13,97% (n=44)	
Bullous keratopathy	10,9% (n=62)	6,35% (n=16)	14,60% (n=46)	
Corneal scars	7,4% (n=42)	5,16% (n=13)	9,20% (n=29)	
Fuchs´ Dystrofy	6,0% (n=34)	5,16% (n=13)	6,67% (n=21)	
Others Dystrofies	5,6% (n=32)	1,59% (n=4)	8,89% (n=28)	
Herpes Simplex	4,8% (n=27)	3,6% (n=9)	5,71% (n=18)	
Other	5,7% (n=32)	6,35% (n=16)	5,07% (n=16)	
<b>SURGERY TECNIQUE</b>				
PK	63,3% (n=359)	53,97% (n=136)	70,79% (n=223)	0,642
DALK	21,2% (n=120)	32,94% (n=83)	11,75% (n=37)	
Combined surgery	13,1% (n=74)	9,12% (n=23)	16,19% (n=51)	
EK	2,4% (14)	3,97% (10)	1,27% (n=4)	

TABLE 2: REJECTION RATES

Rejection episodes	Total grafts (n=567)	Experts (n=252)	Training (n=315)	P value
All cases	28,4% (n=161)	21,43% (n=54)	33,97% (n=107)	0,001*
Low risk (n=427)	24,6% (n=105)	17,8% (n=35)	30,4% (n=70)	0,002*
High risk (n=140)	40% (n=56)	34,5% (n=19)	43,5% (n=37)	0,289

**FIGURE 1: KAPLAN-MEIER GENERAL SURVIVAL CURVE IN 36 MONTHS**



**FIGURE 2: KAPLAN-MEIER SURVIVAL DATA BY SURGEONS EXPERIENCE GROUP. (P=0,367)**

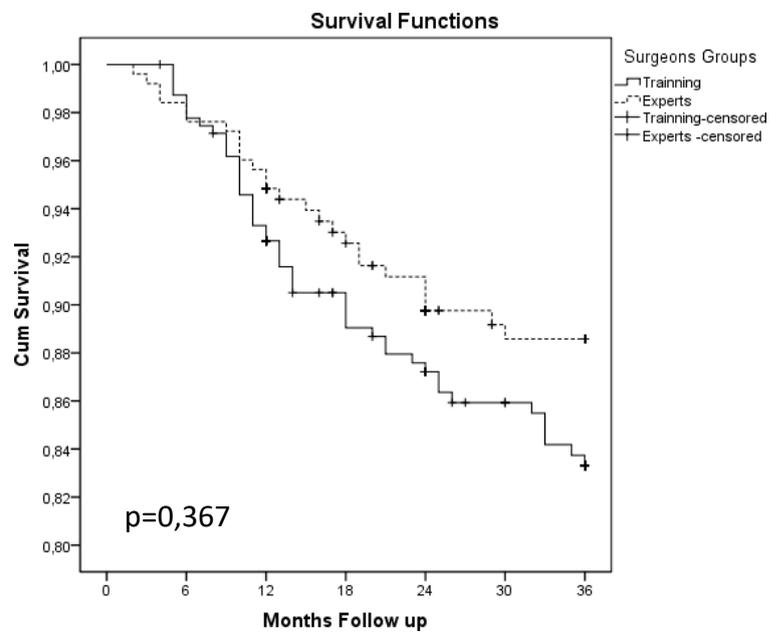
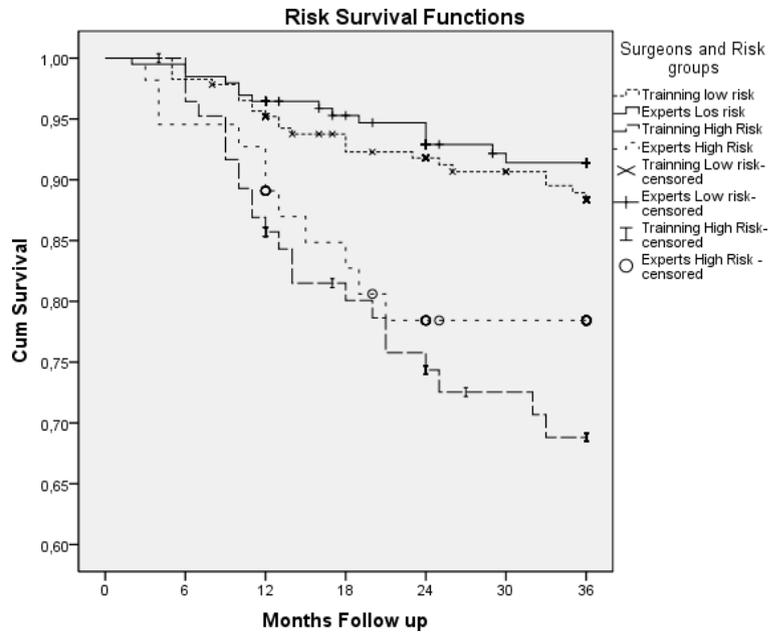
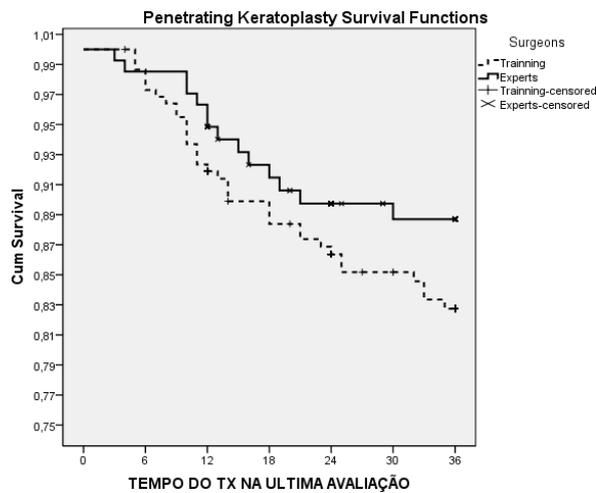


Figure 3: Survival curves in high and low risk failure cases by surgeon experience groups. Trainings group 88,9% in low risk group and 68,8% in high risk ( $p < 0,001$ ) and in experts' group 91,4% in low risk and 78,4% in high risk group ( $p = 0,005$ ).

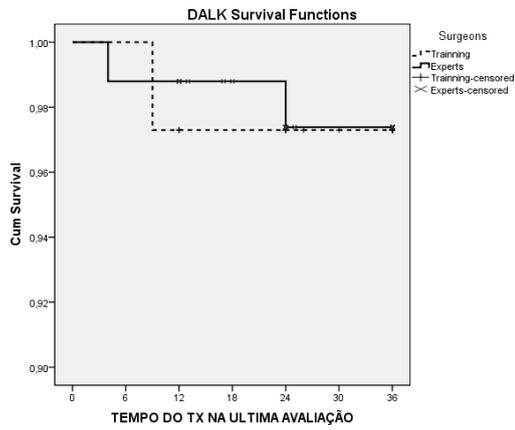


**FIGURE 4: KAPLAN-MEIER DATA BY SURGERY TECHNIQUE. A- PENETRATING KERATOPLASTY SURVIVAL CURVE BY SURGEON ( $P = 0,168$ ); B- DALK SURVIVAL CURVE BY SURGEON ( $P = 0,94$ ) C- COMBINED SURGERY SURVIVAL CURVE BY SURGEON ( $P = 0,865$ )**

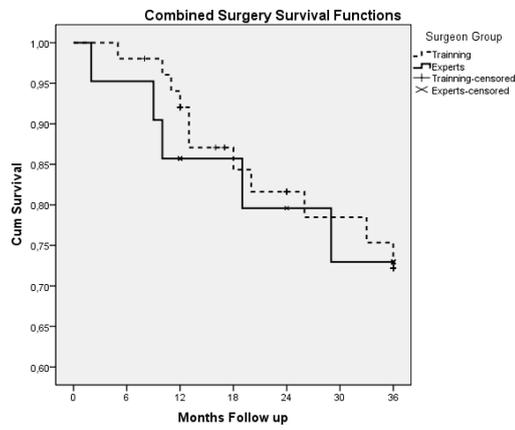
A.



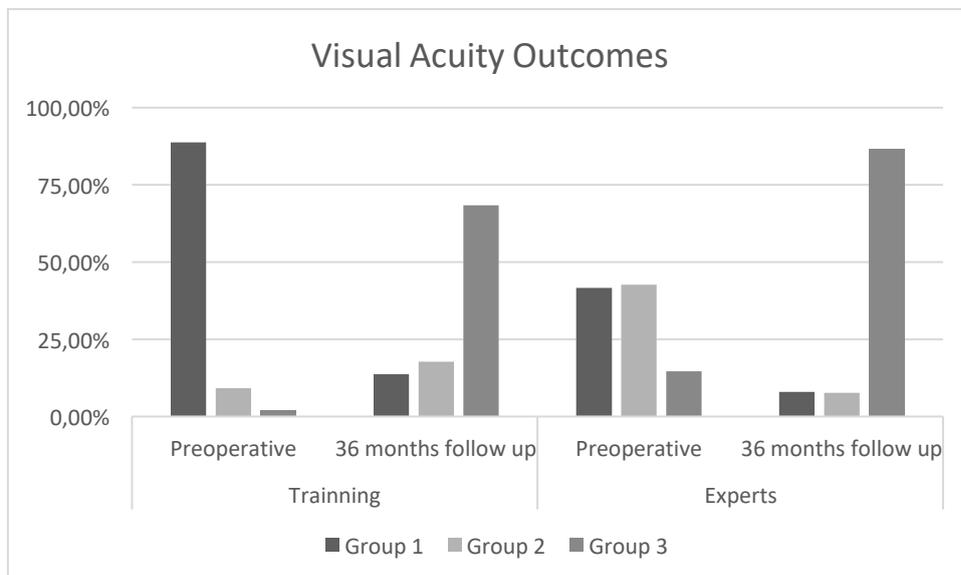
B.



C.



**FIGURE 5: : IMPROVEMENT IN VISUAL ACUITY BY SURGEONS GROUP IN 36 MONTHS FOLLOW UP**



## 8. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUES

### **Transplante de córnea, sobrevida do enxerto e resultados visuais em hospital escola: cirurgiões em aprendizado sob supervisão vs cirurgiões experientes.**

#### **RESUMO:**

**OBJETIVO:** Comparar a sobrevida do enxerto e os resultados visuais entre cirurgias realizadas por cirurgiões experientes e em treinamento.

**MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectivo. Foram analisadas as informações clínicas constante nos prontuários médicos de todos os pacientes submetidos a transplante de córnea nos anos de 2011 a 2013 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, do período pré-operatório a 36 meses de seguimento pós transplante. Foram avaliadas: indicações, risco de rejeição pré-operatório, técnica cirúrgica, experiência do cirurgião, acuidade visual pré-operatória e com 36 meses pós operatório, ocorrência de rejeição e falência. Para avaliação de acuidade visual foram criados grupos de acordo com a melhor acuidade visual corrigida (MAVC): grupo 1 (pior que 20/200), 2 (entre 20/200 e 20/60) e 3 (20/40 ou melhor).

**RESULTADOS:** Foram incluídos 567 transplantes, 315 (55.55%) realizados por cirurgiões em treinamento e 252 (44.45%) por experientes; 140 (24.69%) foram classificados como de alto risco pré-operatório para rejeição. A sobrevida em 36 meses não mostrou diferença significativa entre os grupos de cirurgiões, 83.7% no grupo em treinamento e 88.6% no grupo de experientes ( $p = 0.123$ ). Foi observada diferença significativa nos subgrupos de alto e baixo risco, 88.9% e 68.8% no grupo em treinamento ( $p < 0.001$ ) 91.4% e 78.4% no grupo de experientes, respectivamente ( $p = 0.005$ ). A rejeição em 36 meses foi maior no grupo em treinamento ( $p = 0.001$ ). A melhora de acuidade visual foi significativa tanto no grupo em treinamento ( $Kappa=0,935$ ) como no grupo experiente ( $Kappa=0,112$ ).

**CONCLUSÃO:** O aprendizado do transplante de córnea, quando realizado sob supervisão é seguro e comparável àqueles realizados por cirurgiões experientes.

Palavras-chaves: Transplante de córnea, sobrevivência do enxerto, resultados visuais, treinamento de cirurgiões.

## **INTRODUÇÃO:**

O transplante de córnea é a forma de aloenxerto mais antiga e mais amplamente praticada em todo o mundo, em virtude do privilégio imunológico existente, em geral é um procedimento bem sucedido embora a rejeição continue sendo a principal causa de falência após ceratoplastia penetrante (PK). (1–5)

As indicações para realização do transplante de córnea variam por todo o mundo, figurando entre as mais comuns: ceratocone, ceratoplastia bolhosa distrofia corneana, ceratite infecciosa, trauma e falência de transplante prévio. (6–10)

A sobrevida de transplantes de córnea é amplamente dependente da técnica utilizada, da patologia de base, das condições oculares pré-operatórias como a presença de neovascularização corneana, e de complicações durante o seguimento pós-operatório. (2,11)

Algumas variáveis estão relacionadas ao aumento do risco de falência do enxerto: diagnóstico pré-operatório, histórico clínico de inflamação/infecção ocular, olhos pseudofácicos ou afácicos, ceratoplastia em conjunto com vitrectomia, dobras de Descemet no pós-operatório e cirurgias com poucos casos. Falência de transplante prévio se mostrou ser o mais significativo fator de risco para falência e o risco de falência decresce significativamente no decorrer dos meses pós-operatório. (11–13)

Entre as indicações para transplante de córnea o ceratocone apresenta as melhores taxas de sobrevida do enxerto, 98% em 12 meses e 84% em 9 anos (2,14–16) Independentemente da possível transparência corneana pós-operatório, nem sempre ela vem acompanhada de melhora visual proporcional. A melhora da acuidade visual pós transplante varia de acordo com as diferentes patologias precursoras, sendo o melhor resultado de ganho de letras alcançados em casos de ceratocone.(2)

Em um estudo retrospectivo envolvendo treinamento em ceratoplastia, na última visita de seguimento, a melhor acuidade visual corrigida alcançada foi de 20/20 a 20/60 em 25.5%, 20/60 a 20/200 em 40.4% dos pacientes, 20/200 a 20/400 em 8.5%, e menos que 20/400 em 25.5% dos pacientes, a média de seguimento foi de 32.02 meses (4)

Embora o transplante de cornea tenha evoluído ao longo dos anos, informações a respeito dos resultados visuais e sobrevida dos enxertos de procedimentos de grandes centros formadores de oftalmologistas no Brasil e na América do Sul são limitados. Este estudo propoe comparar a sobrevida do enxerto de transplantes realizados por cirurgiões experientes e inexperientes realizados em hospital terciário de referência.

## **MATERIAIS E MÉTODOS:**

### **Desenho, cenário e participantes**

Estudo observacional retrospectivo. Foram revisados dados clínicos e patológicos do prontuário de todos os transplantes de córnea realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA durante o período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013, todos os pacientes que realizaram transplante neste período foram incluídos. Pacientes menores de 10 anos, casos de transplante tectônico ou patch escleral, bem como casos de emergência ou Endoftalmite foram excluídos. Casos que evoluíram para falência primária (ausência de transparência e resolução do edema após 14 dias pós-operatório) também foram excluídos. Todas as cirurgias foram realizadas no HCPA, sob as mesmas condições de estrutura física,

microscopio, suprimento cirúrgico e pessoal, além de todas as corneas utilizadas terem sido captadas ou avaliadas e aceitas pelo banco de olhos do HCPA.

### **Resultados, sobrevivência do enxerto e acuidade visual**

Foram analisados dados demográficos, indicações de transplante, técnica cirúrgica, experiência do cirurgião, risco de rejeição pré operatório, glaucoma pré cirúrgico, ocorrência de falência secundária, eventos de rejeição em 36 meses de seguimento pós operatório. Todos os pacientes foram classificados na última visita registrada quanto a viabilidade do enxerto para a formulação da curva de sobrevida.

Cirurgiões com mais de 10 anos de experiência em transplante de córnea e atuantes como preceptores no HCPA foram classificados como cirurgiões experientes, já o grupo de cirurgiões em treinamento foi composto por residentes e fellowship em cirurgia de córnea (terceiro e quarto ano de residência).

Na classificação quanto ao risco, foram considerados como alto risco casos que: pacientes menores que 14 anos, transplante prévio, transplante prévio, neovascularização em dois ou mais quadrantes, casos de herpes simplex e botões cirúrgicos grande, próximo ao limbo.

Para acuidade visual, foram criados grupos de acordo com a melhor MAVC: grupo 1 (pior que 20/200), 2 (entre 20/200 e 20/60) e 3 (20/40 ou melhor). A MAVC foi avaliada no pré-operatório e após 36 meses de seguimento. Na análise da MAVC, pacientes com prejuízo visual por outras causas que não relacionadas ao transplante como descolamento de retina, atrofia de nervo óptico, degeneração macular relacionada a idade, maculopatias e outras foram excluídas. Esse estudo foi registrado e aprovado no comitê de ética do HCPA.

## Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados e analisados usando o programa SPSS 22.0®. Foi considerado aceitável 5% de chance de erro ao acaso para todas as análises. Os dados descritivos de variáveis qualitativo foram avaliados através de média, frequência e proporções.

Na análise de variáveis categóricas foi realizado teste de chi-quadrado já para determinação das curvas de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier e a diferença entre os grupos avaliadas usando testes log-rank.(17)

Na análise da melhora de acuidade visual pré e após 36 meses do transplante foi calculada a medida de concordância Kappa. Em caso de rejeição da hipótese (Kappa=0) temos a indicação de que a medida de concordância é significativamente maior do que zero, variando em valores de 0 a 1 de acordo com o grau de concordância encontrado Landis JR e Koch GG sugerem a seguinte interpretação:(18)

Valor de Kappa	Interpretação
<0	Sem concordância
0-0.19	Concordância pobre
0.20-0.39	Concordância justa
0.40-0.59	Concordância moderada
0.60-0.79	Concordância cosubstancial
0.80-1.00	Concordância quase perfeita

**QUADRO 4: INTERPRETAÇÃO DO VALOR KAPPA FONTE: ADAPTADO DE LANDIS JR, KOCH GG. THE MEASUREMENT OF OBSERVER AGREEMENT**

## RESULTADOS:

Foram incluídos 567 transplantes de cornea com finalidade óptica. Destes, 359 (63,3%) (n=359) foram PK, 120 (21,2%) DALK, 74 13,1% (n=74) PK combinado com facoemulsificação e 14 (2,4%) DSAEK. A média de idade na ocasião do transplante

foi de 43 anos (10–88 anos); 55% (n=312) eram do sexo masculino; a média de período de seguimento pós operatório foi de 28,59 meses. Na última avaliação constante em registro 496 (87,5%) dos transplantes foram considerados transparentes.

As principais indicações para transplante foram: ceratocone (45,5%), falência de transplante prévio (14,1%), ceratopatia bolhosa pós cirurgia de catarata (10,9%), leucoma (7,4%) distrofia de Fuchs (6%). Na classificação de risco, 140 (24,6%) foram considerados transplante de alto risco. Trezentos e quinze cirurgias (55,6%) foram realizadas por cirurgiões em treinamento e 252 (44,4%) por cirurgiões experientes, Todas as cirurgias dos cirurgiões em treinamento foram supervisionadas por cirurgiões experientes. As analyses descritivas são mostradas na Tabela 1.

---

Inserir Tabela 1: Características da amostra

---

Foram observados durante os 36 meses de acompanhamento em 161 (28,4%) dos casos algum episódio de rejeição (um ou mais) dentre todos os transplantes. No grupo de experientes, 54 (21,4%) casos e 107 (33,9%) nas cirurgias realizadas por residentes ( $p=0,001$ ). Analisando de acordo com os grupos de risco, nos casos de baxo risco (n=427), os episódios de rejeição ocorreram em 17,8% no grupo dos experientes e 30,4% no de treinamento ( $p=0,002$ ). Já no grupo de alto risco (n=120) não encontrou-se diferença significativa entre os grupos de cirurgiões ( $p=0,289$ ). (Table 2)

---

Inserir Tabela 2: Episódios de rejeição

---

A sobrevida geral dos transplantes foi de 85,9% em 36 meses de seguimento (Figure 1), 83,7% nos transplantes realizados por residentes e 88,6% por experientes sem, no entanto, diferença estatisticamente significativa entre esses grupos ( $p=0,123$ ). As curvas de sobrevida de Kaplan–Meier são mostradas na Figura 2.

---

Inserir Figura 1: Curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier em 36 meses

---

Inserir Figura 2: Curvas de sobrevida do enxerto de acordo com os grupos de cirurgiões ( $p=0,367$ )

---

Analisando a sobrevida do transplante por risco de rejeição e grupos de cirurgiões, a sobrevida dos enxertos em 36 meses nos casos de cirurgiões em treinamento foi de 88,9% nos casos de baixo risco e 68,8 em casos de alto risco ( $p<0,001$ ), nos casos realizados por cirurgiões experientes foi de 91,4% nos casos de baixo risco e 78,4% nos de alto risco ( $p=0,005$ ). Se analisados apenas o grupo de alto risco, não se encontrou diferença significativa entre os grupos de cirurgiões em treinamento 68,8% vs 78,4% experientes ( $p=0,344$ ), bem como também não foi encontrado nos casos de baixo risco isoladamente, 88,9% no grupo de treinamento e 91,4% nos experientes ( $p=0,367$ ); essas curvas são mostradas na Figura 3.

A curva de sobrevida quando analisadas por técnica cirúrgica não mostrou diferença entre os grupos de cirurgiões. No grupo de PK ( $n=359$ ) foi de 82,7% no grupo em treinamento e 88,7% no de experientes ( $p=0,168$ ); nos DALK ( $n=120$ ) 97,3% e 97,4% respectivamente ( $p=0,94$ ) e nas cirurgias combinadas com catarata ( $n=72$ )

75,3% e 73,0% respectivamente ( $p=0,865$ ). Não foram feitas análises dos transplantes endoteliais em virtude do N inexpressivo durante o período analisado. Figure 4

---

Inserir Figura 3: Curvas de sobrevida do enxerto em casos de alto e baixo risco por grupo de cirurgiões.

---

Inserir Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier por técnica cirúrgica e grupos de cirurgiões.

A- Diferença na curva dos transplantes Penetrantes ( $p= 0,168$ ); B- Dalk ( $p=0,94$ ) C- Cirurgia combinada com catarata ( $p=0,865$ )

---

A melhora na acuidade visual foi analisada pela progressão nos grupos de classificação criados comparando os resultados pré-operatórios e após 36 meses de seguimento ( $n=295$ ). A distribuição geral dos casos nos grupos pré-operatórios foi de: 66,4% (196) no grupo 1 (pior que 20/200), 25,4% (75) no grupo 2 (entre 20/200 e 20/40) e 8,1% (24) no grupo 3 (20/40 ou melhor) e após os 36 meses mudou para: 9,8% (29), 12,9% (38) e 77,3% (228) respectivamente ( $p=0,026$ ). Nos casos de inexperiente ( $n=152$ ) foi de 88,8% (135) grupo 1, 9,2% (14) grupo 2, e 2,0% (3) grupo 3 no pré-operatório, e 13,8% (21), 17,8% (27) e 68,4% (104) após 36 meses respectivamente ( $Kappa=0,935$ ); no grupo de experientes ( $n=143$ ) foi de 42,7% (61) grupo 1, 42,7% (61) grupo 2 e 14,7% (21) grupo 3 no pré-operatório e 5,60% (8) grupo 1, 7,70% (11) grupo 2 e 86,7% (124) grupo 3 após 36 meses ( $Kappa=0,112$ ). Figura 5

---

Inserir Figura 5: Melhora na acuidade visual por grupo de cirurgião em 36 meses

---

## **DISCUSSÃO:**

Poucos são os estudos na literatura a respeito dos resultados cirúrgicos de transplante de córnea realizados por cirurgiões em treinamento, bem como comparações destes a resultados de cirurgiões experientes. Nós acreditamos ser de grande importância o conhecimento destes resultados em um hospital-escola para a avaliação da curva de aprendizado dos residentes bem como para o aprimoramento contínuo dos serviços oferecidos.

A análise da sobrevida dos enxertos de córnea e dos resultados visuais após longo seguimento pós operatório são cruciais para o entendimento do real grau de reabilitação visual que tem sido oferecidos aos pacientes. Nossa amostra mostrou características bastante similares entre os grupos de cirurgiões, com valores quase idênticos com relação a média de idade, gênero e acuidade visual pré-operatória. Embora no grupo de treinamento tivesse um número maior de casos de alto risco comparado ao de experientes, o que nos parece razoável tendo em vista que são provenientes da demanda pública de um hospital terciário, não foi encontrada diferença significativa quanto ao risco pré-operatório, indicações e técnica cirúrgica.

Em 1990, uma revisão de 59 PK realizados por residentes sob supervisão, mostrou que 76% dos enxertos permaneciam claros e a média de acuidade visual era de 20/50 após 1 ano de seguimento. A taxa de rejeição foi de 22%. (19) Em outro estudo observacional retrospectivo que comparou resultados de transplantes primários e re-transplantes realizados por residentes sob supervisão, encontrou 64.6% de cornea clara num tempo médio de seguimento de 21.9 meses. Neste estudo os resultados visuais alcançados foram de: 19 (47.5%) 20/40 ou melhor, 18 (45%) 20/50 a 20/150, 3 (7.5%) 20/200 ou pior. (20)

Em outro estudo envolvendo treinamento de residentes e com seguimento médio de 15 meses, encontrou uma taxa de sobrevida de 92,5% porém se tratava de uma amostra pequena (n=40). (21)

No nosso trabalho que teve uma média de seguimento de 29 meses, encontramos taxas de sobrevida similares com 83,7% de sobrevida nos transplantes realizados por residentes e 68,4% de visão 20/40 ou melhor. No entanto nossa amostra apresenta um número de participantes muito mais expressivo do que os demais estudos envolvendo cirurgiões de córnea em treinamento (n=350).

Gross et. al. analisou resultados de cirurgiões de córnea em treinamento de PK através da análise de vetor do astigmatismo resultante e de assimetrias na superfície de córnea pós-operatória de 166 indivíduos e não achou diferença significativa se comparado a cirurgiões experientes. Eles viram ainda que a melhora nos resultados de astigmatismo ocorreu principalmente nos últimos 6 meses do período de fellowship, quando pelo menos 20 PK haviam sido realizados. (22)

Em um hospital-escola brasileiro e, portanto, mais similar ao nosso, os resultados de transplantes de córnea realizados por residentes foram comparados aos de seus instrutores, como no nosso caso, porém numa amostra de casos de ceratocone. Neste caso não foi encontrada quando analisados os a refração resultante vetorial, transparência do enxerto e padrão tomográfico pós-operatória. Apenas as taxas de rejeição se mostraram significativamente maior no grupo de residentes, assim como na nossa análise. (23). Acredita-se que o tempo cirúrgico longo, bem como o maior trauma cirúrgico nos casos de residentes devam ter colaborado para esses resultados. Mais recente, em estudo de 2017 foi comparada a performance em PK entre residentes e cirurgiões experientes e apenas o tempo cirúrgico mostrou

diferença significativa ( $p = 0.007$ ), o que não influenciou nos resultados cirúrgicos de qualquer forma. (24)

No nosso estudo encontramos taxa de rejeição significativamente maior no grupo em treinamento no período de 36 meses ( $p=0,001$ ), e essa diferença aconteceu apenas nos casos de baixo risco quando analisado de forma separada ( $p= 0,002$ ). Esse resultado possivelmente é resultado do maior tempo operatório e maior processo inflamatório pós-operatório a ele relacionado. Além disso, os pacientes operados por residentes pertencem ao Sistema público de saúde com maiores dificuldade financeiras para aquisição de medicações de uso no pós operatório e comparecimento ao hospital com a mesma frequência dos que realizam acompanhamento na clínica privada.

A taxa de rejeição é bem variada nos diversos estudos. A incidência desta complicação varia de 2.3% a 68% na literatura.(13,25) A taxa encontrada no grupo de treinamento em 3 anos de seguimento foi de 33,9% comparada a 21,4% no grupo de experientes. The Australian Corneal Graft Registry reportou uma taxa de rejeição de 20,6% em casos de PK e 12,12% em casos de DALK nos mesmos 3 anos de seguimento. (2)

Chalita et. al. em hospital-escola no Brasil relatou taxa de rejeição de 17,69% em série de casos de transplantes de córnea realizados por residentes. (26)

Nosso estudo foi o primeiro a analisar curvas de sobrevida de casos de alto e baixo risco separadamente, em cirurgias realizadas por cirurgiões em treinamento, e em nossa análise não foi encontrada diferença significativa se comparadas a cirurgias realizadas por cirurgiões experientes. Nossos resultados mostraram-se ainda melhores quando comparados a uma extensa série de outro país em desenvolvimento como a Índia (68.7% in 2 year-follow-up). (27)

Em nosso trabalho, os transplantes realizados por cirurgiões em treinamento, residentes e alunos de fellowship em transplante de cornea, resultaram em taxas similares de sobrevida do enxerto e melhora visual a aqueles realizados por cirurgiões experientes para um período e 36 meses de seguimento, confirmando dados de estudos anteriores envolvendo residentes sob supervisão, mas em nossa casuística apresentados em número maior de participantes.(22–24) Além disso, diferente de todos os outros estudos prévios, todas as cirurgias de ambos os grupos de cirurgiões foram realizadas dentro do mesmo hospital, com as mesmas condições de material e infra-estrutura. Apenas o seguimento pós operatório foi conduzido separadamente, tendo em vista que os pacientes dos cirurgiões experientes são acompanhados em clínica privada. No entanto, todo o seguimento, tratamento, remoção de sutura, reintervenções e decisões clínicas são sempre supervisionadas pelos preceptores experientes.

## **CONCLUSIONS:**

Resultados pós transplante de cornea tais como sobrevida do enxerto e acuidade visual são similares entre residentes e cirurgiões experientes tanto nos casos de baixo quanto de alto risco, quando realizados no mesmo hospital-escola e sob supervisão.

Embora os episódios de rejeição tenham sido significativamente mais frequentes no grupo de residentes, este fato não impactou sobre a taxa de sobrevida do enxerto.

Esse estudo colabora com o conceito de que cuidadosamente supervisionados o ensino de transplante de cornea em hospital-escola pode alcançar ótimos resultados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khodadoust AA, Silverstein AM. Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea. *Invest Ophthalmol*. 1969;8(2):180–95.
2. Williams K, Keane M, Galettis R, Jones V, Mills R, Coster D. The Australian Corneal Graft Registry 2015 Report. 2015;(August):1–409.
3. Van Rij, Gabriël ; Van Dooren BTH. Corneal Transplantation. 2016. 1-3 p.
4. Javed Hussain Farooqui, Emile Sharifi AG. Corneal surgery in the flying eye hospital: characteristics and visual outcome. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophtalmologie* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2017 Nov 15];52(2):161–5. Available from: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008418216300047?\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_origin=gateway&\\_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008418216300047?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb)
5. Vajpayee RB, Sharma N, Tabin G, Taylor HR. Corneal transplantation [Internet]. Jaypee Bros. Medical Publishers; 2010 [cited 2017 Dec 14]. 366 p. Available from: <https://drive.google.com/drive/my-drive>
6. Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, et al. Changing Indications in Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review of 34 Years of Global Reporting. *Transplantation* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2017 Oct 5];101(6):1387–99. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27336399>
7. Patel NP, Kim T, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Indications for and

- outcomes of repeat penetrating keratoplasty, 1989–1995. *Ophthalmology* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2017 Dec 14];107(4):719–24. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642000000038>
8. Rao SK, Sudhir RR, Fogla R, Rajagopal R, Sitalakshmi G, Padmanabhan P. Bilateral penetrating keratoplasty--indications, results and review of literature. *Int Ophthalmol*. 1999;23(3):161–6.
  9. Le R, Yucel N, Khattak S, Yucel YH, Prud'homme GJ, Gupta N. Current indications and surgical approaches to corneal transplants at the University of Toronto: A clinical-pathological study. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2017 Nov 16];52(1):74–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237153>
  10. Cattani S, Kwitko S, Kroeff MAH, Marinho D, Rymer S, Bocaccio FDL. Indicações de transplante de córnea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol*. 2002;65(1):95–8.
  11. Price FW, Whitson WE, Johns S, Gonzales LPNJS, Jr FWP, Whitson WE, et al. Risk Factors for Corneal Graft Failure / Comment / Comments / Response. *J Refractive Surg*. 1996;12(1):134–47.
  12. Fasolo A, Capuzzo C, Fornea M, Franch A, Birattari F, Carito G, et al. Risk Factors for Graft Failure After Penetrating Keratoplasty: 5-Year Follow-Up From the Corneal Transplant Epidemiological Study. *Cornea* [Internet]. 2011 [cited 2017 Oct 6];30(12):1328–35. Available from: <https://insightsovid.ez45.periodicos.capes.gov.br/pubmed?pmid=21926910>
  13. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv*

- Ophthalmol [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2017 Dec 18];52(4):375–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574064>
14. Keane M, Coster D, Ziaei M, Williams K. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus. Cochrane database Syst Rev. 2014 Jul;(7):CD009700.
  15. Al-Mohaimed MM. Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual and graft survival outcomes. Int J Health Sci (Qassim) [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 Dec 14];7(1):67–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23559907>
  16. Kubaloglu A, Sari ES, Unal M, Koytak A, Kurnaz E, Cinar Y, et al. Long-Term Results of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty for the Treatment of Keratoconus. Am J Ophthalmol [Internet]. 2011 May [cited 2017 Dec 22];151(5):760–767.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333267>
  17. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations NONPARAMETRIC ESTIMATION FROM INCOMPLETE OBSERVATIONS\*. Source J Am Stat Assoc [Internet]. 1958 [cited 2018 Jan 15];5313481(282):457–81. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2281868>
  18. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics [Internet]. 1977 Mar [cited 2018 Jan 25];33(1):159–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843571>
  19. Wiggins RE, Cobo M, Foulks GN. Results of penetrating keratoplasty by residents. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1990 Jun [cited 2018 Jan 23];108(6):851–3. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2350287>

20. Randleman JB, Song CD, Palay DA. Indications for and outcomes of penetrating keratoplasty performed by resident surgeons. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2018 Jan 23];136(1):68–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12834672>
21. Kutzscher EM, Sorenson AL, Goodman DF. Penetrating Keratoplasty Performed by Residents. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2018 Jan 23];122(9):1333. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364712>
22. Gross RH, Poulsen EJ, Davitt S, Schwab IR, Mannis MJ. Comparison of Astigmatism After Penetrating Keratoplasty by Experienced Cornea Surgeons and Cornea Fellows. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1997 May 1 [cited 2018 Jan 23];123(5):636–43. Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939414710761?\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_origin=gateway&\\_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939414710761?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb)
23. Mascaro VLDM, Scarpi MJ, Hofling-Lima AL, Barbosa de Sousa L. Transplante de córnea em ceratocone: Avaliação dos resultados e complicações obtidos por cirurgiões experientes e em treinamento. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(3):395–405.
24. Shimmura-Tomita M, Shimmura S, Tsubota K, Shimazaki J. Penetrating Keratoplasty Performed by Residents Compared With an Experienced Cornea Transplant Surgeon. *J Surg Educ* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Jan 23];74(2):258–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717703>

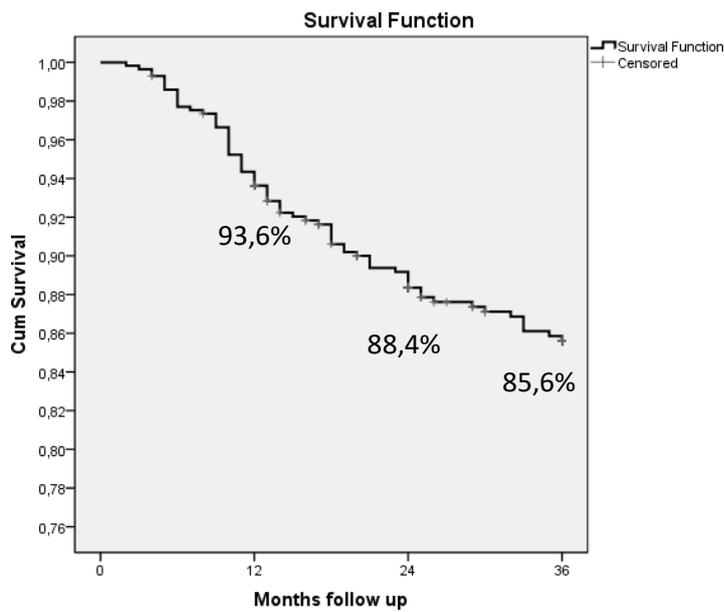
25. Shapiro MB, Mandel MR KJ. Rejection, in Bright B. In: Corneal Surgery, Theory, Technique and Tissues. 2nd ed. St Louise: CV Mosby Company; 1997. p. 254--68.
26. Chalita MRC, Diazgranados EBM, Sato EH, Branco BC, Freitas D de. Rejeição corneana pós transplante de córnea: análise de dados do Banco de Olhos do Hospital São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Arq Bras Oftalmol [Internet]. 2000 Feb [cited 2017 Dec 20];63(1):55–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492000000100011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492000000100011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
27. Dandona L, Naduvilath TJ, Janarthanan M, Ragu K, Rao GN. Survival analysis and visual outcome in a large series of corneal transplants in India. Br J Ophthalmol [Internet]. 1997;81(9):726–31. Available from: <http://bjo.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjo.81.9.726>

**TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA**

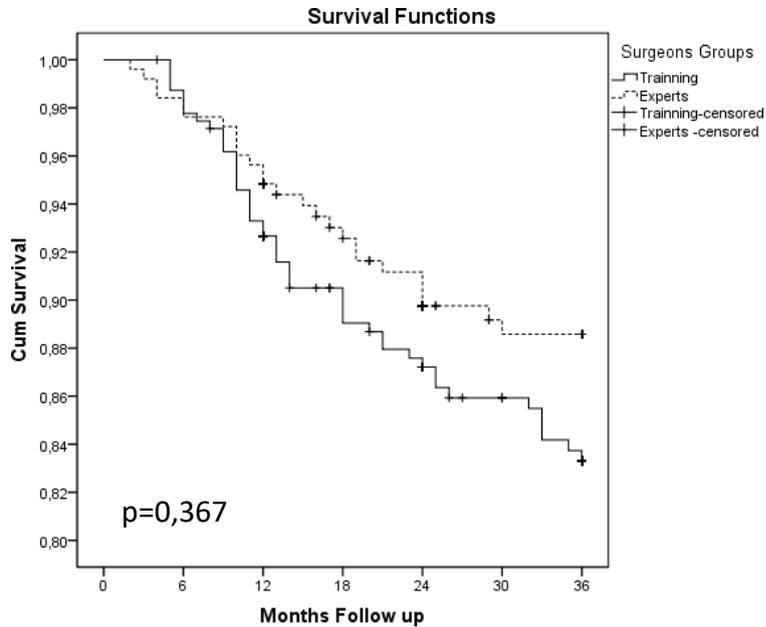
Características	Total (n=567)	Experientes (n=252)	Residentes (n=315)	P valor
<b>Idade em anos (var.)</b>	43,13 (10-88)	43,49 (10-87)	46,42 (11-88)	0,084
<b>Masculino</b>	55,0% (n=312)	57,9% (n=146)	52,7% (n=166)	0,213
<b>Glaucoma preoperatorio</b>	7,93% (n=45)	9,92% (n=25)	6,35% (n=20)	0,159
<b>PREOP RISCO DE REJEIÇÃO</b>				0,157
<b>Alto</b>	24,7% (n=140)	13,89% (n=35)	26,98% (n=85)	
<b>Baixo</b>	75,3% (n=427)	86,11% (n=217)	73,02% (n=230)	
<b>EXPERIENCIA DO CIRURGIÃO</b>				
<b>Experientes</b>	44,4% (n=252)	-	-	
<b>Treinamento</b>	55,6% (n=315)	-	-	
<b>INDICAÇÕES</b>				0,154
<b>Ceratocone</b>	45,5% (n=258)	57,5% (n=145)	35,87% (n=113)	
<b>Falência prévia de transplante</b>	14,1% (n=80)	14,3% (n=36)	13,97% (n=44)	
<b>Ceratopatia bolhosa</b>	10,9% (n=62)	6,35% (n=16)	14,60% (n=46)	
<b>Leucoma</b>	7,4% (n=42)	5,16% (n=13)	9,20% (n=29)	
<b>Distrofia de Fuchs</b>	6,0% (n=34)	5,16% (n=13)	6,67% (n=21)	
<b>Outras Distrofias</b>	5,6% (n=32)	1,59% (n=4)	8,89% (n=28)	
<b>Herpes Simplex</b>	4,8% (n=27)	3,6% (n=9)	5,71% (n=18)	
<b>Outros</b>	5,7% (n=32)	6,35% (n=16)	5,07% (n=16)	
<b>TÉCNICA CIRURGICA</b>				0,642
<b>PK</b>	63,3% (n=359)	53,97% (n=136)	70,79% (n=223)	
<b>DALK</b>	21,2% (n=120)	32,94% (n=83)	11,75% (n=37)	
<b>Combinada</b>	13,1% (n=74)	9,12% (n=23)	16,19% (n=51)	
<b>EK</b>	2,4% (14)	3,97% (10)	1,27% (n=4)	

**TABELA 2: TAXAS DE REJEIÇÃO**

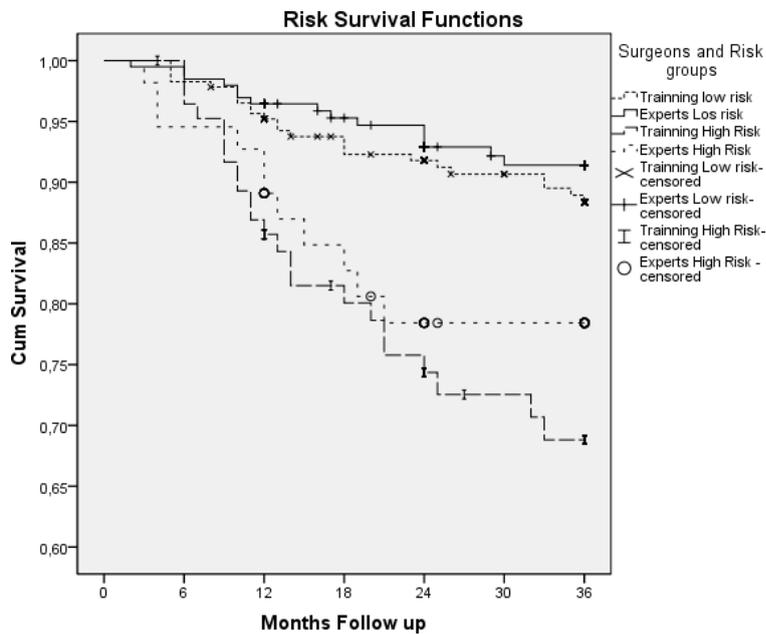
Rejeição	Todos os eventos (n=567)	Experientes (n=252)	Treinamento (n=315)	P valor
<b>Todos os casos</b>	28,4% (n=161)	21,43% (n=54)	33,97% (n=107)	0,001*
<b>Baixo risco (n=427)</b>	24,6% (n=105)	17,8% (n=35)	30,4% (n=70)	0,002*
<b>Alto risco (n=140)</b>	40% (n=56)	34,5% (n=19)	43,5% (n=37)	0,289



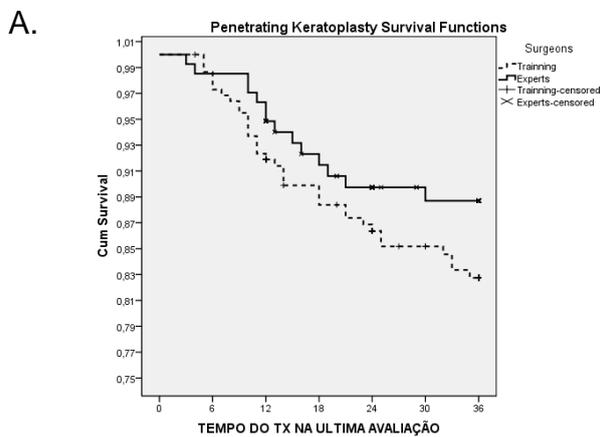
**FIG 1: CURVA GERAL DE SOBREVIDA DE KAPLAN-MEIER EM 36 MESES**



**FIG 2: CURVAS DE SOBREVIDA DO ENXERTO DE ACORDO COM OS GRUPOS DE CIRURGIÕES (P=0,367)**

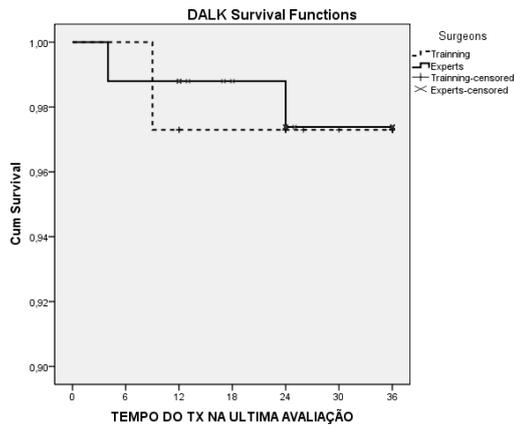


**FIG 3: CURVAS DE SOBREVIDA DO ENXERTO EM CASOS DE ALTO E BAIXO RISCO POR GRUPO DE CIRURGIÕES.**

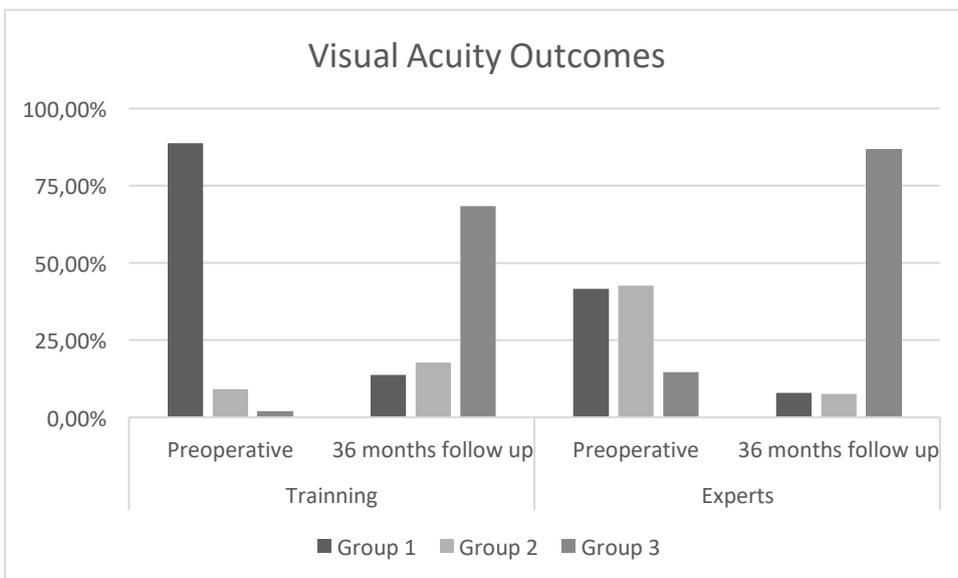
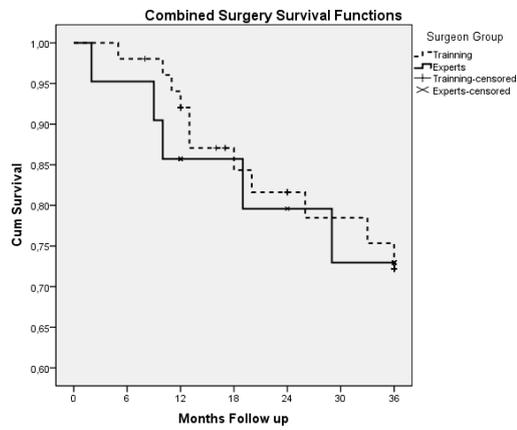


**FIG 4: CURVAS DE KAPLAN-MEIER POR TÉCNICA CIRÚRGICA E GRUPOS DE CIRURGIÕES. A. TRANSPLANTE PENETRANTE; B. DALK ; C. TRANSPLANTE COMBINADO COM CIRURGIA DE CATARATA**

B.



C.



**FIG 5: MELHORA NA ACUIDADE VISUAL POR GRUPO DE CIRURGIÃO EM 36 MESES**

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 9.1 CONCLUSÃO

Dados a respeito dos resultados pós transplante de córnea no Brasil são escassos apesar de serem de fundamental importância para a melhoria dos serviços prestados à população na reabilitação visual principalmente em grandes centros transplantadores e formadores de cirurgiões de córnea.

Neste estudo pudemos conhecer os resultados de um dos maiores Serviços oftalmológicos do país e nos certificar que os resultados das cirurgias nele realizadas estão de acordo com a literatura internacional e que o treinamento sob supervisão nele oferecido está alcançando resultados pós cirúrgicos similares ao de cirurgiões de larga experiência.

Esses resultados certamente contribuirão para pesquisas futuras, para o aprimoramento do manejo e seguimento dos transplantes, bem como no planejamento do treinamento de cirurgiões de córnea visando a constante evolução.

### 9.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta dissertação figura como passo inicial no desejo de monitoramento constante dos resultados cirúrgicos dos transplantes de córnea realizados no HCPA. Como parte da evolução para este objetivo mostra-se fundamental a implementação de banco de dados perene e prospectivo para que se tenha sempre atualizadas as informações e que análises periódicas sejam possíveis de serem feitas com mais rapidez. Desta forma acreditamos que com monitoramento mais rigoroso os resultados poderiam ser ainda melhores com a criação de protocolos e mudanças de rotinas.

## 10. ANEXOS

### 10.1 TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

#### TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Os pesquisadores do projeto de pesquisa intitulado **Transplante de córnea, análise de sobrevida e resultados visuais**, se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários da base de dados do Hospital de clínicas de Porto Alegre. Concordam, e assumem a responsabilidade, de que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. Comprometem-se ainda a fazer divulgação das informações coletadas somente de forma anônima.

Nome dos pesquisadores

Assinatura

## 10.2 STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation	Page
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	57
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	57
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	58
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	59
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	59
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	59
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	60
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	60
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	60
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	60
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	N
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	60
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	60
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	60
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	60
		(c) Explain how missing data were addressed	N
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	N
		(e) Describe any sensitivity analyses	N

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	59
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	59
		(c) Consider use of a flow diagram	N
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	60
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	N
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	60
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	61
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	N
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	N
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	62-4
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	N
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	N
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	62-4
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	65-7
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	65-7
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	65-7
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	67
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	68