Campus de São Carlos

**MODELO COMPUTACIONAL DA CÓRNEA E DO HUMOR
AQUOSO**

Autora: Vivian Gomes Deolindo Bordin

Orientador: Prof. Dr. Adilson Gonzaga

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**ESCOLA DE ENGENHARIA
DE SÃO CARLOS**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA

DEDALUS - Acervo - EESC

31100047221

MODELO COMPUTACIONAL DA CÓRNEA E DO HUMOR AQUOSO

Vivian Gomes Deolindo Bordin

Dissertação apresentada à Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Engenharia Elétrica.

ORIENTADOR: Prof^o. Dr. Adilson Gonzaga

SÃO CARLOS
2003

Serviço de Pós-Graduação EESC/USP

EXEMPLAR REVISADO

Data de entrada no Serviço: 02/10/2004

Ass.: *Leandro Corvelli*

Class.	TESE
Cott.	0854
Tombo	T066/04
Sysno	1359463

Ficha catalográfica preparada pela Seção de
Tratamento
da Informação do Serviço de Biblioteca – EESC/USP

B729m Bordin, Vivian Gomes Deolindo
modelo computacional da córnea e do humor aquoso /
Vivian Gomes Deolindo Bordin. -- São Carlos, 2003.

Dissertação (Mestrado) -- Escola de Engenharia de
São Carlos-Universidade de São Paulo, 2003.

Área: Engenharia Elétrica.

Orientador: Prof. Dr. Adilson Gonzaga.

1. PO. 2. Humor aquoso. 3. Córnea. 4. Interação de
energia. 5. DICE. 6. Pressão intra-ocular.
7. Espessura da córnea. 8. Simulação. 9. Olho. Título.

FOLHA DE JULGAMENTO

Candidata: Tecnóloga **VIVIAN GOMES DEOLINDO BORDIN**

Dissertação defendida e julgada em 10-12-2003 perante a Comissão Julgadora:

Prof. Assoc. **ADILSON GONZAGA (Orientador)**
(Escola de Engenharia de São Carlos/USP)

APROVADA

Profa. Dra. **KALINE RABELO COUTINHO**
(Universidade de Mogi das Cruzes/UMC)

aprovado

Profa. Tit. **ANNIE FRANCE FRERE SLAETS**
(Escola de Engenharia de São Carlos/USP)

aprovado

7/ Prof. Assoc. **MURILO ARAUJO ROMERO**
Coordenador do Programa de Pós-Graduação
em Engenharia Elétrica

Prof. Assoc. **MARIA DO CARMO CALVURI**
Presidente da Comissão de Pós-Graduação

Crer significa saber que somos capazes de fazer alguma coisa. É a certeza de que podemos cumprir o que queremos ou sentimos. É ter os olhos abertos para as oportunidades que estão chegando. Crer é poder! As visões tornar-se-ão realidade!

(São Padre Pio)

Dedico este trabalho a Deus,
ao meu esposo Leandro, aos meus
pais e irmãos.

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Annie F. Frère Slaets, pela orientação, dedicação e colaboração para a idealização desse trabalho.

Ao Dr. Marcelo Mendonça pelas valiosas discussões na parte médica e apoio profissional.

À Profª Drª Kaline, pelo apoio prestado e pelas discussões sobre simulações computacionais, sua infindável disposição e paciência em solucionar minhas inúmeras dúvidas.

Ao Leandro, meu esposo, pelo carinho, dedicação e compreensão nos momentos de ausência e principalmente pelo amor demonstrado ao longo desse período.

Aos meus pais, Francisco e Manoela, e aos meus irmãos, Pedro e Francisco, por sempre serem esta família acolhedora e amorosa.

Aos integrantes do @LADIM, Hamilton, Luiz, Marcelo Barreiro, Silvia, Leandro, Flavio, Clayton e ao amigo Marcelo Zanchetta pela amizade e ajuda sempre que necessária.

À Roseli, pela amizade incondicional e apoio nos momentos difíceis.

Aos colegas e amigos Wagner, Michele, Luciene, Kátia, Águida e Valéria Volpe pelos incentivos constantes durante as viagens.

Ao amigo Edílson pelo enorme apoio na realização deste trabalho.

Aos colegas de viagem Wagner, Michele, Luciene, Kátia, Águida e Valéria Volpe pelos incentivos constantes.

Ao amigo Edílson que acreditou na realização deste trabalho.

Aos professores Sérgio Miranda, Maurício e Rui do Centro Universitário do Norte Paulista, funcionários e amigos do Campus da USP de São Carlos, e da Universidade de Mogi das Cruzes, que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos e amigas que me acompanharam durante todos esses anos, me incentivaram e me apoiaram.

Especialmente, a Deus, o principal responsável por tudo isso.

Obrigado a todos!

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	i
LISTA DE FIGURAS.....	iii
LISTA DE TABELAS	v
RESUMO	vi
ABSTRACT.....	vii
 CAPÍTULO 1.....	 1
INTRODUÇÃO	1
1.1. – <i>Motivação do Trabalho de Mestrado.....</i>	<i>1</i>
1.2 – <i>Objetivo do Trabalho de Mestrado</i>	<i>4</i>
1.3 – <i>Apresentação da Dissertação.....</i>	<i>4</i>
 CAPÍTULO 2.....	 5
ANATOMIA E MODELO DO OLHO.....	5
2.1 – <i>Considerações Iniciais</i>	<i>5</i>
2.2 – <i>O Globo Ocular.....</i>	<i>6</i>
2.3 – <i>Glaucoma.....</i>	<i>11</i>
2.4 – <i>Modelos do Olho.....</i>	<i>13</i>
2.4.1 – <i>Histórico da Modelagem do Olho.....</i>	<i>13</i>
2.4.2 – <i>Modelo de Helmholtz-Laurence</i>	<i>14</i>
2.4.3 – <i>Modelo de Allvar Gullstrand</i>	<i>14</i>
2.4.4 – <i>Modelo de Emsley.....</i>	<i>15</i>
 CAPÍTULO 3.....	 17
AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INTRA-OCULAR.....	17
3.1 – <i>Bases Teóricas da Tonometria</i>	<i>17</i>
3.2 – <i>Descrição do Tonômetro de Aplanção.....</i>	<i>19</i>
3.3 – <i>Análise da Pressão Intra-ocular após Cirurgia com Excimer Laser.</i>	<i>21</i>
3.4 – <i>Análise da Pressão Intra-ocular com diferentes Espessuras</i> <i>Corneanas</i>	<i>23</i>

CAPÍTULO 4.....	25
METODOLOGIA.....	25
4.1 – <i>Considerações Iniciais.....</i>	25
4.2 – <i>O programa DICE.....</i>	25
4.3 – <i>Configuração Inicial do Modelo do Olho.....</i>	27
4.4 – <i>Escolha do Tamanho das Esferas.....</i>	29
4.5 – <i>Determinação dos Parâmetros Iniciais ε e σ.....</i>	29
4.1 – <i>Considerações Iniciais.....</i>	25
CAPÍTULO 5.....	31
RESULTADOS.....	31
CAPÍTULO 6.....	44
CONCLUSÃO.....	44
CAPÍTULO 7.....	46
TRABALHO FUTURO.....	46
CAPÍTULO 8.....	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Anatomia do Olho Humano (DANTAS, 1983)	5
FIGURA 2 – Características da Córnea (SPALTON,1995)	7
FIGURA 3 – Camadas da córnea do Olho Humano (SPALTON, 1995)	8
FIGURA 4 – Músculo do Globo Ocular(PUTZ & PABST,1995).....	10
FIGURA 5 – Representação da PO elevada do Olho(ABRAG, 2000).....	11
FIGURA 6 – Escavação do Nervo Óptico causado pela elevação da PO (ABRAG, 2000)	11
FIGURA 7 – O fluxo do humor aquoso (SPALTON, 1995).....	13
FIGURA 8 – Olho Esquemático de Helmholtz-Laurence (PEDROTTI,1998)	14
FIGURA 9 – Olho Esquemático de Gullstrand (PEDROTTI,1998)	15
FIGURA 10 – Olho Esquemático de Emsley (PEDROTTI,1998)	16
FIGURA 11 – Representação esquemática da Lei de Imbert-Fick (CALIXTO, 1966)	17
FIGURA 12 – Modificação da Lei de Imbert-Fick (CALIXTO,1966).....	19
FIGURA 13 – Tonômetro de Goldmann (SHINZATO, 2000).....	20
FIGURA 14 – Ilustração do potencial de Lennard-Jones (COUTINHO & CANUTO,1997)	27
FIGURA 15 – Medidas da córnea utilizadas para gerar as coordenadas cartesianas.....	28
FIGURA 16 – Ilustração de 3 perspectivas das coordenadas cartesianas das esferas do tipo 1, que formam os humores aquosos, obtidos com o programa de configuração inicial.....	31
FIGURA 17 – Ilustração de 3 perspectivas das coordenadas cartesianas das esferas do tipo 2, que formam as córneas, obtidas com o programa de configuração inicial.....	32
FIGURA 18 – Ilustração de 4 perspectivas das coordenadas cartesianas das esferas do tipo 1 e 2 obtidas com a configuração inicial	33
FIGURA 19 – Gráfico da energia por partícula variando do passo 5 mil até 20 mil.	33

FIGURA 20 – Ilustração de duas configurações obtidas da simulação: a esquerda a configuração inicial e a direita a configuração após 20 mil passos .	34
FIGURA 21 – Distribuição radial das esferas na configuração inicial (abaixo) e na configuração do passo 20 mil (acima)	35
FIGURA 22 – Ilustração das configurações obtidas das simulações 1, 2 e 3	36
FIGURA 23 – Distribuição radial das esferas e das configurações das simulações 1, 2 e 3, respectivamente	37
FIGURA 24 – Distribuição radial das esferas das simulações de 4 a 11	39
FIGURA 25 – Configurações das simulações 7, 9 e 10.....	40
FIGURA 26 – Distribuição radial das esferas do Humor Aquoso nas simulações 7, 9 e 10	41
FIGURA 27 – Distribuição radial das esferas da córnea nas simulações 7, 9 e 10 ...	41
FIGURA 28 – Gráfico da energia de interação, existente entre as esferas do humor aquoso, das esferas da córnea e das esferas do humor aquoso com a córnea	42
FIGURA 29 – Gráfico da energia de interação, existente entre as esferas do humor aquoso, das esferas da córnea e das esferas do humor aquoso com a córnea após efeito hidrofóbico.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Apresentação dos valores aplicados nos parâmetros ε_1 e ε_2 nas simulações 1, 2 e 3.....	35
Tabela 2 – Apresentação dos parâmetros utilizados nas simulações de 4 a 11, após redução da energia de interação entre os dois tipos de esferas	38

RESUMO

A pressão intra-ocular (PO) é um importante parâmetro na avaliação da saúde ocular, sendo que o diagnóstico e a monitorização do glaucoma dependem de sua adequada mensuração. Entretanto estudos recentes mostram uma redução na PO medida através de tonômetros de aplanção após a cirurgia, o que provavelmente, é provocado por alterações da forma, estrutura e espessura da córnea em decorrência de procedimento cirúrgico freqüente no tratamento da miopia.

A medida da PO é realizada aplicando uma pressão externa sobre o centro da córnea até que essa esteja totalmente plana. A deformação provocada pela pressão externa depende não somente da pressão intra-ocular mas também da energia de interação entre as moléculas da córnea, entre as moléculas do humor aquoso assim como, da interação mútua entre as moléculas do humor aquoso e da córnea. A quantidade e o tamanho das moléculas que formam estas estruturas (humor aquoso e córnea) também influenciam a deformação. Portanto, propomos neste trabalho, um modelo computacional que permite representar as moléculas da córnea e do humor aquoso com suas devidas espessuras e arranjos em função das energias de interação.

O trabalho foi desenvolvido utilizando o programa DICE, o qual tem a finalidade de simular sistemas moleculares densos, compostos por diferentes tipos de partículas interagindo através de uma função (U) que descreve como a energia potencial de interação varia com a distância entre elas.

Após diversas modificações dos parâmetros iniciais verificamos a tendência para o equilíbrio do sistema provando que o modelo é viável e factível de ser aplicado a avaliação da PO.

ABSTRACT

Intraocular pressure is an important parameter in the evaluation of eye health so that the diagnosing and monitoring of glaucoma depend on their correct measuring. However recent studies show a reduction in intraocular pressure measured by means of plain tonometers after surgery, what is probably caused by alterations in the form, structure and thickness of the cornea as a result of the surgical procedure frequent in treatment of myopia.

Intraocular pressure is measured by applying an external pressure on the center of the cornea until it is completely plain (flat). The deformation caused by external pressure depends not only on intraocular pressure but also on the interaction force among the molecules of the cornea, among the molecules of the aqueous humour and also on the mutual interaction among the molecules of the aqueous humour and those of the cornea. The quantity and size of the molecules that make up these structures (aqueous humour and cornea) have an influence on the deformation as well. So, we propose in this work a computational model that allows to represent the molecules of the cornea and aqueous humour with their respective thickness and arrangements in relation to the interaction forces.

The work has been developed with the program DICE, whose objective is to simulate dense molecular systems, composed by different types of particles interacting by means of a function (U) that describes how the potential interaction force varies according to the distance between them.

After various modifications of the initial parameters we verified the tendency to the balance of the system, proving that the model is viable and feasible of being applied in evaluation of intraocular pressure.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1. Motivação do Trabalho de Mestrado

A pressão intra-ocular (PO) é um importante parâmetro na avaliação da saúde ocular, sendo que o diagnóstico e a monitorização do glaucoma dependem de sua adequada mensuração. Entretanto, alguns fatores podem interferir na sua medida, como mostrado por HANSEN (1971) que discutiu a influência da espessura da córnea na tonometria de aplanção. Alguns anos antes GOLDMANN (1957) já advertia que os princípios do tonômetro de Goldmann seriam válidos somente para olhos com córneas de espessura normal, sendo que córneas mais espessas seriam mais difíceis de serem aplanadas, resultando em medidas de PO falsas. Nos últimos anos, como um número cada vez maior de pessoas vem se submetendo a cirurgia corretiva de miopia, este estudo antigo volta a ser relevante e torna-se importante avaliar se as variações de espessura da córnea realmente influenciam nas medidas da PO.

Para corroborar esta preocupação, estudos recentes como MUNGER (1998), EMARA (1998), FABIANI (1999), DANASOURY (1999), ZADOK (1999) mostram uma redução na PO medida através de tonômetros de aplanção após a cirurgia, o que provavelmente, é provocado por alterações da forma, estrutura e espessura da córnea em decorrência de procedimento cirúrgico freqüente no

tratamento da miopia. De fato, a correção refrativa da miopia e ou astigmatismo miópico, seja pela técnica de ceratectomia fotorrefrativa intra-estromal (PRK – *Photorefractive Keratectomy*), como pela técnica de ceratotomia lamelar associada a ceratectomia fotorrefrativa intra-estromal (LASIK – abreviatura de “*Laser in situ Keratomileusis*”) produz uma alteração na curvatura corneana através de uma redução na sua espessura central. Essa redução é maior quando o valor dióptrico da miopia a ser corrigida é grande.

A ceratectomia fotorrefrativa (PRK) corrige ametropias empregando um *excimer laser* de Fluoreto de Argônio (ArF), com comprimento de onda de 193 nm, através da ablação do estroma anterior da córnea. A ceratotomia lamelar associada a ceratectomia fotorrefrativa intra-estromal e o desenvolvimento do excimer laser permitiram a realização de ablação do estroma corneano com zonas ópticas maiores que as conseguidas anteriormente. Atualmente, a maioria dos cirurgiões prefere a técnica *in situ* de PALLIKARIS et.al. (1990) na qual o laser é aplicado no leito estromal e não no disco corneano que permanece preso por um pequeno segmento nasal periférico, sendo apenas rebatido. O disco corneano, agora pediculado (“flap”), é reposicionado após a aplicação do laser. A desidratação natural da córnea criada pela bomba endotelial é suficiente para segurar o disco no local sem a necessidade de suturas.

Se vários autores constataram que a variação da espessura da córnea central pode levar à aferição, através do tonômetro de Goldmann, de uma PO aumentada ou subestimada, eles se basearam em medidas comparativas sem que um equacionamento fosse proposto. Esse equacionamento poderia ser feito utilizando um modelo do olho apropriado ao estudo, mas todos os modelos do olho apresentados na literatura são direcionados a análise dos parâmetros importantes para os fenômenos ópticos, como a formação da imagem. Entre as descrições do olho a melhor, fornecida por Allvar Gullstrand, apresenta estudos matemáticos relacionados à compreensão do olho humano como sistema óptico. Nenhum, dos modelos existentes, computacional ou outro, permite calcular a ação de uma pressão externa sobre os diversos componentes do olho ou permita analisar a influência da redução da espessura da córnea sobre a medida da PO.

A medida da PO é realizada aplicando uma pressão externa sobre o centro da córnea até que essa esteja totalmente plana. A deformação provocada pela pressão externa depende não somente da PO, mas também da energia de interação entre as moléculas da córnea, entre as moléculas do humor aquoso, assim como, da interação mútua entre as moléculas do humor aquoso e da córnea. A quantidade e o tamanho das moléculas que formam estas estruturas (humor aquoso e córnea) também influenciam a deformação. Portanto, desenvolvemos neste trabalho, um modelo computacional que permite representar as moléculas da córnea e do humor aquoso com suas devidas espessuras e arranjos em função das energias de interação.

O modelo que desenvolvemos utiliza os princípios fundamentais que relacionam as interações das moléculas que formam o olho. Utilizamos uma das técnicas computacionais de modelagem molecular, descritas no livro ALLEN & TILDESLEY (1987), que foram implementadas em vários programas como: *AMBER* (PEARLMAN et. al., 1995), *GROMACS* (BEKKER & BERENDSEN, 1992), *DICE* (COUTINHO & CANUTO, 1997) e outros. Neste trabalho, escolhemos utilizar o programa *DICE* por ser flexível o suficiente para permitir simular o sistema que desejamos; ser de livre acesso; ser de utilização fácil e ser portátil para diferentes plataformas como WINDOWS e LINUX.

Um ponto importante a ressaltar é que normalmente, devido às limitações computacionais, as simulações de sistemas moleculares estão restritas a centenas de milhares de átomos, ou seja, cerca de 10^5 átomos. Considerando as dimensões de um olho, verifica-se que este é composto por cerca de 10^{20} a 10^{24} átomos e, desta forma a sua simulação na forma utilizada para sistemas moleculares é inviável. Entretanto, na tentativa de estudar sistemas grandes como vesículas, micelas, membranas e cristais líquidos, alguns autores (MARRINK & MARK, 2002; KERN & FRENKEL, 2003) uniram partes de moléculas ou várias moléculas em objetos como esferas, elipses, cilindros, e outros, que interagem entre si de forma equivalente a moléculas. Portanto, pode-se simular sistemas macroscópicos a partir da modelagem da interação entre aglomerados de moléculas. Neste trabalho, utilizamos essa idéia para simular a córnea e o humor aquoso através de aglomerados moleculares esféricos de dois tipos: o tipo 1 que descreverá humor aquoso e o tipo 2 que descreverá a córnea e as interações entre elas.

1.2. Objetivo do Trabalho de Mestrado

Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de um modelo computacional da córnea e do humor aquoso contido entre esta e o cristalino, que permite avaliar o efeito das cirurgias para correções refrativas sobre a medida da pressão intra-ocular.

1.3. Apresentação da Dissertação

Esta dissertação está dividida em 8 capítulos, incluindo essa introdução, e os assuntos são abordados da seguinte forma:

No capítulo 2 são apresentados a anatomia do Olho Humano e os modelos encontrados na literatura, assim como, uma breve explicação sobre Glaucoma.

No capítulo 3 são descritas as informações básicas sobre o método que permite medir a Pressão Intra-Ocular, utilizando o Tonômetro de Aplanção, e os fatores que podem interferir na medição.

No capítulo 4 é apresentada a técnica de simulação de aglomeração de moléculas utilizada para a modelagem do olho.

No capítulo 5 são tabelados os parâmetros aplicados no modelo, os resultados obtidos são mostrados e discutidos.

No capítulo 6 constam as conclusões das simulações realizadas.

No capítulo 7 apresentamos trabalhos futuros utilizando as técnicas desenvolvidas neste trabalho.

No capítulo 8 são trazidas as Referências Bibliográficas.

CAPÍTULO 2

ANATOMIA E MODELO DO OLHO

2.1. Considerações Iniciais

O olho humano é um órgão da visão, no qual uma imagem óptica do mundo externo é produzida, transformada em impulsos nervosos e conduzida ao cérebro. Ele é formado pelo globo ocular e seus diversos componentes, SPALTON et. al. (1995). A Figura 1 ilustra os principais componentes que basicamente se restringem a uma lente positiva (convergente) de alto poder refrativo formada pela córnea, com +44,00 dioptrias (diop.) o cristalino com +14,00 diop., totalizando +58,00 diop.. Entende-se que estes dados são básicos e naturalmente existem variações.

Figura 1 – Anatomia do Olho Humano (DANTAS, 1983)

Os raios luminosos, paralelos, vindos do infinito, penetram no olho pela pupila, convergindo (com o poder dióptrico positivo) e encontrando na retina, mais precisamente na fóvea central, que é circundada pela mácula, proporcionando assim visão nítida, o que ocorre com os olhos de visões normais, conhecidas como "emétopes".

As imagens que se projetam dentro do olho são invertidas, ou seja, de cabeça para baixo como ocorre com todo sistema óptico, disposto além da sua distância focal. O cérebro faz a inversão da imagem colocando-a na posição correta, a qual dá a sensação de posição normal.

O propósito do olho humano, no processo da visão, é formar uma imagem, no fundo do olho, através de um componente conhecido genericamente como "retina". Pode-se considerar que o olho é um instrumento óptico, por tal performance. Quando o encontro focal acontece fora da fóvea central, a imagem é borrada ou desfocada. A necessidade de correção é causada pela inexatidão com que esta imagem é formada na retina.

2.2. O Globo Ocular

O globo ocular é responsável pela captação da luz refletida pelos objetos e possui variação de 22 a 26 milímetros de diâmetro. Essa luz atinge em primeiro lugar a córnea, um tecido transparente que cobre a íris como o vidro de um relógio. Em seu caminho a luz agora passa através do humor aquoso penetrando no globo ocular pela pupila, atingindo imediatamente o cristalino que funciona como uma lente de focalização, convergindo os raios luminosos para um ponto focal sobre a retina. Na retina mais de cem milhões de células fotossensíveis transformam a luz em impulsos eletroquímicos que são enviados ao cérebro pelo nervo óptico. No cérebro, mais precisamente no córtex visual, ocorre o processamento das imagens recebidas pelo olho direito e pelo esquerdo completando então a sensação visual.

Para melhor entender é descrita a seguir a função dos principais componentes do olho humano. A córnea é a parte saliente e anterior do globo ocular, protuberante e visível. É a "janela" frontal, totalmente transparente do olho que, juntamente com a

esclerótica, forma o envoltório externo do globo ocular. Como mostrado na Figura 2, a córnea possui uma curvatura acentuada (cerca de 44,00 dioptrias em média), sua espessura central é de 0,5mm, a espessura periférica é de 0,7mm e seu diâmetro médio de 11,7mm, podendo variar de 11mm a 12,5mm (Figura 2).

Figura 2 – Características da Córnea (SPALTON, 1995)

A grande maioria das córneas tem uma superfície tórica, ou seja, na direção vertical tem uma curvatura ligeiramente mais acentuada do que na direção horizontal. Estas diferenças de curvatura podem estar situadas em diversas direções, originando-se daí a maior parte dos astigmatismos. Por outro lado, esta curvatura vai se aplanando a medida que se afasta da zona óptica central – com 6mm de diâmetro – tendo a córnea portanto, uma superfície esférica. Por esta razão, as lentes de contato mantêm-se centradas na córnea.

A córnea cobre a íris e a pupila por onde a luz passa. Esta parte do olho tem a forma aproximada de uma lente negativa e seu raio interno é ligeiramente menor do que o raio externo. A córnea possui cinco camadas histológicas distintas, como mostrado na Figura 3. O epitélio consiste em células colunares basais presas à sua membrana basal, células alares intermediárias e células superficiais alongadas com núcleos achatados embaixo da película da lágrima. A camada de *Bowman* é uma condensação acelular do estroma superficial com aproximadamente 10-20 μm de espessura que fica imediatamente embaixo da membrana basal epitelial. O estroma forma mais de 90 por cento da espessura da córnea e consiste em lamelas colágenas (camadas) em uma matriz de proteoglican entremeada com ceratócitos. A membrana

de descemet é composta de uma trama de fibrilas colágenas que tem cerca de $3\mu\text{m}$ de espessura ao nascimento, quando a camada inteira mostra-se estriada ou em “faixas”. Uma camada posterior “não estriada” é continuamente depositada pelo endotélio durante toda a vida, de tal modo que a membrana de descemet aumenta em espessura com a idade. O endotélio consiste em uma monocamada de células hexagonais que não se dividem durante a vida, mas são capazes de aumentar e espalhar-se para preencher defeitos na camada celular.

Figura 3 – Camadas da córnea do olho humano (SPALTON, 1995)

A córnea é, portanto, um elemento de suma importância no sistema dióptrico do aparelho visual, pois com sua curva acentuada, faz com que os raios paralelos, que vem do infinito, converjam e cheguem juntos à fóvea central.

A íris, que é a estrutura colorida do olho, fica localizada entre a córnea e o cristalino. Ela funciona como uma espécie de diafragma de máquina fotográfica. Quando exposta a muita luminosidade diminui sua abertura central e, ao contrário, quando exposta a pouca luminosidade, dilata-se aumentando o tamanho da pupila. Sua função é controlar a entrada de luz no olho e tem papel preponderante na acuidade visual. A íris é uma membrana de forma circular, com 12mm de diâmetro e abertura circular, no centro, chamada de "pupila", cujo diâmetro médio é de 4,4mm (em ambiente interno). A pupila tem uma aparência preta, mas é totalmente transparente e todas as imagens passam através dela.

O cristalino é a lente situada no interior do olho que focaliza os raios de luz sobre a retina. É um corpo aproximadamente biconvexo, em forma de lente, transparente, com um poder dióptrico de perto de +14,00 diop., localizado logo atrás da íris, entre a câmara anterior e a câmara posterior do olho. A função principal do cristalino é permitir a visão nítida em todas as distâncias. Quando se olha para perto, o cristalino torna-se convergente, aumentando o seu poder de refração, e quando se olha para longe, torna-se menos convergente, diminuindo seu poder dióptrico. Isso faz com que a visão seja nítida em todas as distâncias.

O vítreo, também conhecido como "humor vítreo", é uma substância totalmente transparente e gelatinosa, semelhante ao humor aquoso, que preenche internamente o globo ocular, fazendo com que tome a forma aproximada de uma esfera, com a protuberância da córnea. É constituído de colágeno tipo II + mucopolissacarídeo hidrofílico (*ácido hialurônico*).

A esclera (Esclerótica) é o conhecido como "branco do olho" e trata-se de uma camada que envolve externamente o globo ocular. A conjuntiva é uma fina membrana que recobre a esclera.

A retina, que envolve internamente $\frac{3}{4}$ partes do globo ocular, capta a imagem e cria os impulsos que são enviados ao cérebro através do nervo óptico. Ela é composta de milhares de células sensíveis à luz, conhecidas como fotossensoras. Estas células são conhecidas como: Cones (pertinentes à visão a cores) e Bastonetes (são os que proporcionam a visão em preto e branco e visão noturna). A retina, na sua área periférica, oferece uma acuidade visual de apenas 1/10 ou 20/200 que são visões deficientes, obtidas quando se vê somente a maior letra do quadro de opto tipos.

A mácula é uma pequena área sobre a retina que contém células supersensíveis à luz. É a mácula que possibilita a visão de detalhes.

A fóvea central, circundada pela mácula, localizada ligeiramente para o lado temporal é de 3mm de largura por 2mm de altura. Nesta área bem pequena há o encontro focal dos raios paralelos que penetram no olho. A acuidade visual nela obtida é de 10/10 ou 20/20 (um inteiro), ou 100%, ou seja, a visão normal de uma pessoa emétrope. Fora da fóvea a acuidade visual vai gradativamente perdendo a

eficiência, à medida que a concentração de cones vai reduzindo. Basicamente a fóvea é composta de três cones: um para a cor verde, outro para a amarela e outro para a vermelha.

O nervo óptico é um grupo de fibra nervosa, de formas tubulares, com algumas artérias, que conduz as imagens captadas pela retina e pela fóvea, para o córtex cerebral. Seu ponto de ligação com a retina é o ponto cego do olho que, estranhamente, é desprovido de visão.

Os globos oculares têm seus movimentos conduzidos pelos músculos externos também conhecidos os "extrínsecos". Quatro destes músculos são chamados de "reto" e são os seguintes: Reto superior (responsável pela movimentação do globo para cima), Reto inferior (responsável pela movimentação do globo para baixo), Reto Nasal (responsável pela movimentação do globo para o lado nasal) e Reto Temporal (responsável pela movimentação do globo para o lado temporal) (Figura 4).

Figura 4 – Músculo do Globo Ocular (PUTZ & PABST, 1995).

Como mostrado na Figura 4, existem outros dois músculos eles são conhecidos como oblíquos: Oblíquo superior e Oblíquo inferior e ambos são responsáveis pelos movimentos rotativos do olho.

2.3. Glaucoma

O glaucoma não é apenas um aumento da pressão intra-ocular (PO), mas é um conjunto de doenças caracterizadas por um desequilíbrio, onde a PO não é compatível com o funcionamento normal do nervo óptico provocando escavações ao mesmo, como mostrado nas Figuras 5 e 6, e conseqüentemente, alterações progressivas no campo visual, até levar à cegueira. Ela é irreversível e pode atingir indivíduos de qualquer idade.

Figura 5 - Representação da PO elevada do Olho (ABRAG, 2000)

Figura 6 – Escavação do Nervo Óptico causado pela elevação do PO (ABRAG, 2000)

No interior do olho o humor aquoso é continuamente produzido e ao mesmo tempo drenado, ou seja, está constantemente entrando e saindo do olho em quantidades equilibradas, mantendo a pressão intra-ocular entre 10 a 20 mmHg. No

glaucoma o humor aquoso é impedido de sair adequadamente do olho, o que pode ocorrer de muitas maneiras diferentes, dependendo do tipo de glaucoma, resultando num aumento da pressão que acaba por causar lesão ao nervo óptico. Por muito tempo, oftalmologistas pensaram que a alta pressão intra-ocular fosse o único fator responsável pelo glaucoma. Contudo, há pessoas que tem pressão intra-ocular normal e experimentam perda visual glaucomatosa (chamado de glaucoma de pressão normal), assim como há pacientes que tem pressão alta nos olhos, mas nunca experimentaram perda visual glaucomatosa (é a chamada hipertensão ocular). A pressão normal de 10 a 20 mmHg sofre variação durante o dia, sendo geralmente maior pela manhã e menor ao entardecer.

Segundo dados fornecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o glaucoma atinge 67 milhões de pessoas no mundo - das quais 7 milhões já estão cegas dos dois olhos. No Brasil, de acordo o Censo 2000, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatístico (IBGE), a população de risco do glaucoma crônico simples (frequente em 80% dos casos) atinge cerca de 900 mil pessoas, o que corresponde a 2% da população brasileira acima dos 40 anos (46,3 milhões de pessoas). Isso ocorre principalmente devido a quatro fatores: o não conhecimento da doença; a não adesão ao tratamento; o custo do tratamento; o diagnóstico feito numa fase avançada.

A perda visual glaucomatosa pode ser evitada se o diagnóstico for precoce, o que só pode acontecer se o paciente for examinado pelo oftalmologista periodicamente, especialmente após os 40 anos de idade já que o risco aumenta com a idade. Também têm maior risco de apresentar a doença os míopes, indivíduos da raça negra e pessoas que tenham familiares com glaucoma. Todas as pessoas devem realizar exame médico-oftalmológico regularmente, mas, aquelas com risco para glaucoma devem ser examinadas com maior frequência.

Uma das causas do glaucoma pode ser devido ao entupimento do canal de *Schlemm* que provoca excessiva pressão no olho. O humor aquoso é produzido lentamente e constantemente pelo corpo ciliar através de processos passivos (ultrafiltração e difusão – 20%) e ativo (transporte ativo – 80%), fluindo do olho pela rede trabecular e o canal de *Schlemm*. Ele é um líquido transparente composto principalmente por água (99,69%), contém nutrientes e oxigênio para a alimentação

do cristalino e da córnea e destina-se à drenagem de produtos residuais e de dióxido de carbono da câmara anterior do olho.

O Humor Aquoso percorre o seguinte trajeto: Corpo ciliar » câmara posterior » pupila » câmara anterior » seio camerular (formado pela base da íris e córnea periférica) » malha trabecular » canal de *Schlemm* » canais coletores », como pode ser visto na Figura 7.

Figura 7 – O fluxo do humor aquoso (SPALTON, 1995)

2.4. MODELOS DO OLHO

2.4.1. Histórico da Modelagem do Olho

Historicamente o modelo do olho mais antigo foi o de Listing, um estudante de Gauss. Este modelo, conhecido como olho reduzido, foi subsequentemente modificado por Donders, que considerou uma única superfície refratária separando o olho do universo externo. Este modelo foi usado na segunda metade do século XIX para ajudar no entendimento de anomalias refrativas. O olho reduzido servia para o entendimento da óptica do olho, entretanto, a curvatura da córnea, o comprimento do caminho óptico e a ausência de um mecanismo de acomodação reduziram a aplicabilidade deste modelo, conforme descrito por BLAKER (1980).

Segundo PEDROTTI & PEDROTTI (1998), durante a última parte do século XIX um grande número de medidas foram feitas *in vivo* e *in vitro* e vários modelos de olhos foram propostos por Helmholtz-Laurence, Emsley e finalmente Gullstrand.

2.4.2. MODELO DE HELMHOLTZ-LAURENCE

O olho esquemático de Helmholtz-Laurence mostrado na Figura 8 representa um olho biológico com uma boa precisão. Posições relativas de superfícies são mostradas através de pontos cardinais (H – principal plano frontal, H' – principal plano posterior, N – plano nodal frontal, N' – plano nodal posterior, F – plano focal frontal, F' – plano focal posterior) de interesse para o olho como um todo. A córnea é representada por S_1 , e o cristalino por S_2 a superfície frontal e superfície posterior S_3 .

Figura 8 – Olho Esquemático de Helmholtz-Laurence (PEDROTTI, 1998)

2.4.3. MODELO DE ALLVAR GULLSTRAND

Allvar Gullstrand, da Universidade de Uppsala, na Suécia, em 1911, ganhou o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia por contribuir, de maneira decisiva, com seus

estudos matemáticos, para a compreensão do olho humano, como sistema óptico e apresentou o modelo de três superfícies mostrado na Figura 9, onde r_c - o raio da córnea (7.8 mm), r_{ca} - superfície anterior do cristalino (10 mm), r_{cp} - superfície posterior do cristalino (-6mm), n_{ha} - índice humor aquoso (1.336), n_{cr} - média do índice do cristalino (1.413) e n_{hv} - índice do humor vítreo (1.336), n_{air} - índice de refração do ar (1.000).

Figura 9 – Olho Esquemático de Gullstrand (PEDROTTI, 1998)

Desde a apresentação do modelo de Gullstrand, um conjunto significativo de novos dados refrativos às propriedades ópticas do olho foi adquirido e novas técnicas para cálculos ópticos foram apresentadas sem que modelos mais precisos fossem investigados.

2.4.4. MODELO DE EMSLEY

O olho esquemático de Emsley (Figura 10) é o modelo mais simples do olho e o mais comumente usado na educação oftálmica. Ele possui uma superfície refrativa simples e somente um índice de refração entre o ar e o humor vítreo. Os dois pontos principais, H e H' , e os dois pontos nodais, N e N' , que estavam

separados no modelo de Helmholtz-Laurence, agora estão juntos nos pontos principais simples **H** e **N**, com **H** fixado em um ponto no qual a superfície da córnea intercepta o eixo óptico; f_1 e f_2 são os pontos focais em relação ao ponto principal **H**. O índice de refração para todo o meio do olho, da córnea a retina, é agora simplificado para $n_e = 4/3 = 1,3333$.

Figura 10 – Olho esquemático de Emsley (PEDROTTI, 1998)

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INTRA-OCULAR

3.1. BASES TEÓRICAS DA TONOMETRIA

Define-se tonometria como a medida da resistência que o globo ocular oferece à deformação por forças aplicadas à sua superfície.

O escopo da medida é obter o valor da pressão intra-ocular (PO) que é o elemento primordial na avaliação da saúde ocular. Para tanto, se utiliza a Lei de Imbert-Fick eq. (1) que determina que a PO no interior de uma esfera cheia de

$$PO = W / A \quad (1)$$

líquido, envolvida por uma membrana infinitamente fina, é medida por uma contrapressão (W) necessária para aplanar determinada área da esfera dividida pela área de aplanção (A), como mostrado na Figura 11, (CALIXTO (1966)).

Figura 11 – Representação esquemática da Lei de Imbert-Fick
(CALIXTO, 1966)

Quando a área é aplanada, a pressão no interior pode ser avaliada pela contrapressão exterior porque as forças de tensão da membrana, sendo opostas, se anulam.

Existem dois métodos de tonometria de aplanção, o primeiro, apresentado por MAKLAKOFF * apud CALIXTO (1966) consiste da tonometria com peso constante e área de aplanção variável. Entretanto, KALFA* apud CALIXTO (1966), mostrou, estudando a curva elastométrica do globo ocular in vivo e em olhos enucleados, que o instrumento de Maklakoff não somente eleva a pressão intra-ocular apreciavelmente como dá valores mais altos para PO porque, quando a superfície aplanada é grande, desloca-se uma quantidade apreciável de líquido com elevação tensional de peso constante e crescente (5.5, 7.5, 10.0 e 15grs). Por isso, o método de Maklakoff, atualmente é pouco empregado na prática oftalmológica. O segundo método é o de GOLDMANN (1954) que é uma tonometria com força variável e área constante de aplanção. Este tipo preenche os requisitos exigidos pela Lei de Imbert-Fick dada pela eq. (1).

Não sendo a córnea uma membrana infinitamente fina e sem rigidez, como considerado na Lei de Imbert, mas apresentando certa resistência à deformação, a contrapressão exterior deve equilibrar a pressão intra-ocular (PO) acrescida da resistência corneana à deformação (B). GOLDMANN & SCHMIDT (1957) calcularam, experimentalmente, essa resistência corneana (B) à deformação. Ele será tanto maior quanto maior for a área aplanada, enquanto que a tensão superficial (S) aumenta quando diminui a largura do anel líquido envolvendo a zona aplanada (Figura 12).

* MAKLAKOFF, A. (1885). L'ophtalmotonometrie. Archives d'Ophtalmologie (Paris), v.159-165. Vozes apud CALIXTO, N.(1966). Tonometria. Glaucoma: Coletânea de Trabalhos e Notas, p.121-149.

*KALFA, J.S. (1936) Contribution to the theory and practice of tonometry. American Journal of Ophthalmology, v.20, p.985-1024. Vozes apud CALIXTO, N.(1966). Tonometria. Glaucoma: Coletânea de Trabalhos e Notas, p.121-149.

Figura 12 – Modificação da Lei de Imbert (CALIXTO, 1966)

De acordo com os estudos experimentais de GOLDMANN (1957), quando a área aplanada tem um diâmetro de 3,06 mm e o anel líquido que a envolve é estreito (igual a 0.2 mm ou 1.8 mm de largura quando visto na ocular do biomicroscópio com aumento 10), os fatores opostos (B) e (S) são iguais e, portanto, se anulam. Nessas condições, o deslocamento de volume é insignificante (0,44 µl) e pode-se converter rapidamente a força de aplanação em gramas para milímetro de mercúrio (mmHg) multiplicando os valores por 10 (SCHMIDT 1960). O autor calculou esse componente de força e estabeleceu a eq. (2) que rege a tonometria de aplanação:

$$PO = W/A1 + S - B \quad (2)$$

onde: PO - pressão ocular durante a tonometria, B - resistência corneana à deformação; W - força necessária para aplanar determinada área da esfera; S - tensão superficial do líquido lacrimal e A1 - área interna de aplanação corneana.

3.2. Descrição do Tonômetro de Aplanação

O tonômetro de aplanação descrito por GOLDMANN (1957) é montado em uma lâmpada de fenda de forma que a visão do examinador é dirigida através do centro de um biprisma plástico. O biprisma é preso por meio de um suporte a um

alojamento que contém uma mola espiral ligada a uma série de alavancas usadas para ajustar a força do biprisma contra a córnea. A córnea é anestesiada com colírio tópico, o filme lacrimal corado com fluoresceína, e o biprisma são levados a um suave contato com a córnea (Figura 13a), definindo a área de aplanação e o menisco que é o anel de corante formado por fora da área de aplanação mostrado na Figura 13b. A imagem formada pode ser observada na Figura 13c, onde pode ser identificado o biprisma na Figura 13c1, o anel formado após a aplanação na Figura 13c2 e o mesmo anel dividido em semicírculos na Figura 13c3.

Figura 13 - Tonômetro de Goldmann (SHINZATO, 2000). a. tonômetro de Goldmann , mostrado em contato com a córnea; b. área de aplanação e largura do menisco quando o tonômetro encosta-se à córnea; c. Visão do observador (1), menisco circular (2) e semicírculos (3); d. Encontro interno dos meniscos.

O diâmetro total da superfície aplanadora do biprisma tem 7,00 mm de diâmetro. Os dois prismas convertem opticamente a área de contato corneano em semicírculos. Os prismas são ajustados para que as margens internas dos semicírculos fiquem sobrepostas. A leitura da PO é feita diretamente na escala do suporte do tonômetro quando as bordas internas se encontram no meio das excursões, conforme é mostrado na Figura 13d.

3.3. Análise da Pressão Intra-ocular após Cirurgia com Excimer Laser

A ceratectomia fotorrefrativa com excimer laser (PRK ou LASIK) é uma opção cirúrgica freqüente no tratamento de miopia que, segundo estudos recentes, tem uma influência na medida da pressão intra-ocular (PO). A redução na PO medida através de tonômetros de aplanção provavelmente decorre de alterações na estrutura, forma e espessura da córnea secundária ao procedimento cirúrgico.

Na técnica de PRK, o excimer laser é aplicado na superfície corneana, após epiteliação, com ablação da membrana de Bowman e do estroma corneano anterior, ao passo que, na técnica LASIK, a ablação corneana é feita intra-estromal, sob um disco corneano que é rebatido e depois reposicionado. A membrana de Bowman nos olhos submetidos a LASIK é mantida, apesar de interrompida. Nos olhos submetidos a PRK, a PO pode sofrer interferência do corticosteróide tópico que é utilizado com freqüência nos primeiros meses pós-operatórios, ao passo que nos olhos submetidos a LASIK, o uso do corticosteróide tópico é restrito há poucos dias.

Estudos realizados por SCHIPPER et. al. (1995), FAUCHER et. al. (1997), MARDELLI et. al. (1997), ROSA et. al. (1998), ABBASOGLU et. al. (1998) e MOURA et. al. (2000), em olhos submetidos a PRK, observaram reduções na medida da PO de 1 a 6 mmHg, variando em torno de 2 mmHg na maioria dos trabalhos, mas não haviam medido a ECC antes e depois da cirurgia. MUNGER et. al. (1998) encontraram correlação entre a PO e a diferença ECC (espessura da Córnea Central) 2,1 mmHg/100 micra, observando também alta variabilidade pós e pré-operatória da PO para uma mesma diferença pós-pré da ECC.

Entre os trabalhos realizados em olhos submetidos a LASIK para correção de ametropias miópicas, FOURNIER et. al. (1998) encontraram uma redução média na medida da PO, $1,9 \pm 2,9$ mmHg.

EMARA et. al. (1998) observaram uma redução na medida da PO após LASIK de $2,5 \pm 2,7$ mmHg ($p < 0,0001$). Porém, não consideraram que a correlação entre diferença pré-pós da PO e a diferença pré-pós da ECC seja estatisticamente significativa.

No trabalho apresentado por LEE et. al. (1998), encontrou-se uma redução na medida da PO com o tonômetro de Goldmann em torno de 5,4 mmHg. A redução média na ECC foi de 65 micra e o equivalente esférico pré-operatório da amostra estudada foi de $-7,48 \pm 3,0$ dioptrias.

FABIANI et. al. (1999) também observaram uma redução estatisticamente significativa da medida da PO com o tonômetro de Goldmann após LASIK. Não mediram, porém, a ECC após cirurgia, não podendo, portanto, avaliar a correlação entre a variação na medida da PO e a variação na ECC.

DANASOURY (1999) encontrou uma redução na medida da PO de $3,2 \pm 2,2$ mmHg após LASIK. Não foram fornecidas informações, no entanto, sobre com qual tonômetro foi observada tal variação, nem sobre a diferença pré-pós ECC da amostra estudada. O autor refere, porém, que houve correlação estatisticamente significativa na PO pré e pós-operatória.

ZADOK et. al. (1999) observaram uma redução na medida da PO de $3,8 \pm 2,2$ mmHg com o tonômetro de Goldmann. A refração pré-operatória média da amostra estudada foi de $-6,4 \pm 2,4$ dioptrias e a redução média na ECC pós-LASIK foi de 54 ± 40 micra. O número de casos estudados, no entanto, foi pequeno ($n=31$) e os autores não encontraram correlação estatisticamente significativa.

3.4. Análise da Pressão Intra-ocular com diferentes Espessuras Corneanas

HANSEN & EHLERS (1971) estudaram oito pacientes que apresentavam hipertensão intra-ocular. A pressão intra-ocular (PO) média nos olhos direitos era de $21,5 \pm 1,0$ mmHg (variando de 18 a 27 mmHg) e nos olhos esquerdos de $22,1 \pm 1,0$ mmHg (variando de 18 a 27 mmHg). A média da espessura corneana central (ECC) foi de 566 ± 5 micra nos olhos direitos e de 575 ± 6 micra nos olhos esquerdos. Os autores concluíram que as medidas tonométricas elevadas encontradas nesses pacientes se deviam a ECC aumentada.

EHLERS & HANSEN (1974) avaliaram sete pacientes com glaucoma de pressão normal, os valores médios da PO foram $16,7 \pm 0,8$ mmHg em ambos os olhos. Os valores médios de ECC foram de $461 \pm 6,4$ micra para o olho direito e de 466 ± 5 micra para o olho esquerdo. Os autores comentam que córneas finas tendem a dar leituras baixas de PO na tonometria de aplanção e que possivelmente a PO nos olhos com glaucoma de pressão normal esteja na verdade acima do normal.

HERNDON et. al. (1997) examinaram em 74 olhos (48 pacientes) com glaucoma, 51 olhos (28 pacientes) com hipertensão intra-ocular e 59 olhos (33 pacientes) normais. As ECC nos olhos com hipertensão intra-ocular eram significativamente maiores (606 ± 41 micra) que nos olhos glaucomatosos (554 ± 22 micra) e nos olhos normais (561 ± 26 micra). Os autores concluíram que olhos com ECC aumentada podem dar medidas artificialmente altas de PO na tonometria de aplanção.

WOLFS et. al. (1997) realizaram medida da ECC e da PO em 395 pacientes (352 controles normais, 13 pacientes com hipertensão intra-ocular e 30 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto). A ECC média foi de 537,4 micra nos pacientes normais. A análise mostrou um aumento de 0,19 mmHg na medida de PO para cada 10 micra de aumento na ECC. Os 13 pacientes com hipertensão intra-ocular apresentavam córneas em média 16 micra mais espessas que os pacientes normais. Os 30 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto apresentavam córneas em média 21,5 micra mais finas que os controles normais.

FOSTER et. al. (1998) examinaram 1242 indivíduos através de paquimetria óptica e tonometria de aplanção de Goldmann. Cada variação de 10 micra na espessura corneana correspondeu a uma variação na tonometria de aplanção de 0,18 mmHg nos olhos direitos e 0,24 mmHg nos olhos esquerdos. Os autores calcularam que diferenças na ECC podem produzir mudanças entre 2,3 e 3,1 mmHg.

DOUGHTY & ZAMAN (2000) realizaram uma análise dos estudos já publicados na literatura sobre a influência da ECC nas medidas da PO através da tonometria de aplanção. A ECC variou entre 474 a 596 e a correlação entre a ECC e PO para olhos normais foi de $1,1 \pm 0,6$ mmHg para uma diferença de 10% na ECC e $2,5 \pm 1,1$ mmHg para uma diferença de 10% na ECC para olhos com doenças crônicas. A análise confirmou que ECC reduzida podem resultar em medidas de PO baixas e que valores elevados de ECC pode provocar medidas de PO elevadas na tonometria de aplanção.

CAPÍTULO 4

METODOLOGIA

4.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Para desenvolver o trabalho e simular o sistema molecular da córnea e do humor aquoso, assim como as interações entre essas moléculas, utilizamos o programa DICE desenvolvido por COUTINHO E CANUTO (1997). Para determinar os parâmetros, necessários a modelagem, utilizamos um modelo do olho baseado nas características dadas por SPALTON (1995) e Gullstrand (PEDROTTI, 1998). Esses itens, são apresentados a seguir.

4.2. O PROGRAMA DICE

O programa DICE (COUTINHO & CANUTO, 1997) amplamente utilizado na simulação de vários sistemas moleculares (COUTINHO & CANUTO, 1997a, 1997b, 1998, 1999, 2000a, 2000b e 2003), tem a finalidade de simular sistemas moleculares densos compostos por diferentes tipos de partículas (moléculas, átomos ou esferas), usando o método Monte Carlo (MC). O programa considera, N partículas interagindo através de uma função, $U(r)$, que descreve como a energia potencial de interação varia com a distância entre elas. A simulação se dá através de sucessão de passos, onde cada passo corresponde a uma visita aleatória as N partículas e uma tentativa de movimento também aleatório governado pela distribuição de

probabilidade de Boltzmann. O conjunto de posições das partículas $\mathbf{r} = (r_1, r_2, \dots, r_N)$ define uma configuração i e a cada passo uma nova configuração acessível às partículas é gerada. Demonstrações matemáticas apresentadas por ALLEN & TILDESLEY (1987) mostram que, independentemente da configuração inicial das partículas, o sistema passará por uma etapa de equilibração e, em seguida, uma etapa de equilíbrio. Na equilibração, as partículas estarão procurando as posições acessíveis ao sistema e no equilíbrio, as partículas visitarão as inúmeras configurações acessíveis. Desta forma, realizando a média das grandezas físicas na etapa de equilíbrio, pode-se calcular propriedades de interesse como, por exemplo, a pressão P interna do sistema (JORGENSEN, 1982), que pode ser obtido através da eq. (3).

$$P = \frac{NkT + \langle W \rangle}{V} \quad \text{onde} \quad W = -\frac{1}{3} r \left(\frac{\partial U}{\partial r} \right) \quad (3)$$

Nessa equação N é o número de moléculas, k é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, V o volume, W é conhecido como o primeiro Virial e representa a derivada da energia potencial (∂U) em relação à distância entre as partículas (∂r) e $\langle \rangle$ denota a média de uma grandeza.

A função mais comumente utilizada na simulação de sistemas moleculares para descrever a energia potencial de interação entre pares de partículas i e j é conhecida como potencial de Lennard-Jones $U(r_{ij})$ (LENNARD-JONES, 1937), conforme mostrado na eq. (4).

$$U(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (4)$$

Onde, r_{ij} é a distância entre as partículas e ε_i e σ_i são parâmetros da partícula i que devem ser modelados e descrevem como i interage com as outras partículas e ε_j

e σ_j são parâmetros da partícula j que também devem ser modelados e descrevem como j interage com as outras partículas. Utiliza-se uma média geométrica para fazer a combinação dos parâmetros individuais das partículas e gerar o parâmetro de interação $\varepsilon_{ij} = (\varepsilon_i \varepsilon_j)^{1/2}$ e $\sigma_{ij} = (\sigma_i \sigma_j)^{1/2}$. Na Figura 14, mostramos graficamente esse potencial e os parâmetros ε e σ . Onde ε representa a energia de interação mais forte possível entre as partículas e σ representa a distância em que a interação é nula. É importante observar que esse potencial tem 3 características importantes: (a) a curtas distâncias, a energia é fortemente repulsivo, o que impede as partículas penetrarem umas nas outras; (b) a longas distâncias, a energia tende a zero, o que faz com que partículas muito distantes não interajam; e (c) a distâncias intermediárias a energia é atrativa, o que permite que o sistema se mantenha coeso e não se separe.

Figura 14 – Ilustração do potencial de Lennard-Jones (COUTINHO & CANUTO, 1997)

Desta forma, ressaltamos que o processo de modelagem se dará através da busca dos parâmetros ε_1 e σ_1 para descrever a interação dos aglomerados moleculares esféricos do tipo 1 definidos para o humor aquoso e ε_2 e σ_2 para descrever a interação dos aglomerados moleculares esféricos do tipo 2 definidos para a córnea.

4.3. Configuração Inicial do Modelo do Olho

Para iniciar a simulação é necessário ter as coordenadas cartesianas e os parâmetros ε e σ que descrevem a interação entre todas as partículas do sistema. Portanto, para gerar as coordenadas cartesianas, desenvolvemos um programa que

utiliza os dados morfológicos apresentados por Gullstrand (PEDROTTI, 1998) e SPALTON (1995). O modelo resultante é mostrado na Figura 15.

Figura 15 – Medidas da córnea utilizadas para gerar as coordenadas cartesianas.

O modelo considera que a córnea possui espessura central de aproximadamente, 0,5mm, raio de curvatura de 7,8mm na camada externa e 6,7mm na camada interna. Portanto, consideramos uma esfera de raio externo $r_e = 7,8\text{mm}$ no centro do sistema de coordenadas e uma esfera interna $r_i = 6,7\text{mm}$ com centro deslocado em relação ao anterior de 0,7mm. Todas as esferas do tipo 1 (humor aquoso) devem estar entre $4,3 \leq x \leq 7,3\text{mm}$, pois a distância entre o início e fim do humor aquoso é de 3mm. Portanto, deduzimos que: $-5,54 \leq y \leq 5,54\text{mm}$ e $0 \leq z \leq -5,54\text{mm}$, adicionalmente à condição que a distância das esferas ao centro fique inferior ao menor raio de curvatura $r \leq 6,7\text{mm}$. Já as esferas do tipo 2 (córnea) devem estar entre $7,3 \leq x \leq 7,8\text{mm}$, $5,54 \leq y \leq 6,5\text{mm}$ e $5,54 \leq z \leq 6,5\text{mm}$, adicionalmente à condição que as esferas que representam a córnea fiquem entre os raios de curvatura $6,7 \leq r \leq 7,8\text{mm}$.

4.4. Escolha do Tamanho das Esferas

Os tamanhos das esferas são escolhidos arbitrariamente neste modelo, mas uma vez escolhidos temos que modelar os parâmetros ε e σ da energia de interação em função dos tamanhos. Quanto mais as esferas são pequenas, mais o modelo é preciso e as simulações demoradas. Por outro lado, se escolhemos esferas grandes o modelo será pouco preciso. Portanto, levando em conta esses dois aspectos fizemos vários testes com esferas de tamanhos diferentes e chegamos a definir de 0,20mm de raio para as esferas do tipo 1 e 0,17mm para as do tipo 2. Desta forma, temos 2831 esferas do tipo 1 para ocupar todo o volume do humor aquoso e 2642 esferas do tipo 2 para ocupar todo o volume da córnea. Escolhemos as esferas do humor um pouco maiores que as da córnea, pois consideramos diferentes densidades para essas duas regiões a partir do fato experimental de que o peso do humor é cerca de 2/3 do peso do olho.

Com um total de 5473 esferas classificadas em dois tipos, realizamos simulações em um microcomputador (Pentium IV com 512Mb de memória RAM), que levou cerca de 1 dia de CPU para cada 1mil passos.

4.5. Determinação dos Parâmetros Iniciais ε e σ

Se considerarmos que as 2831 esferas do tipo 1 ($r_1 = 0,20\text{mm}$) e as 2642 esferas do tipo 2 ($r_2 = 0,17\text{mm}$) ocupam todo o volume do humor aquoso e da córnea respectivamente, temos que a distância típica entre elas será a soma do raio de uma esfera com o raio de sua vizinha, ou seja, o diâmetro d . Assim, utilizando a eq. (4) e igualando a distância no mínimo da curva a d obtemos que $\sigma = d/2^{1/6}$. Portanto, consideramos como valores iniciais $\sigma_1 = 0,356\text{mm}$ e $\sigma_2 = 0,285\text{mm}$.

Para obter valores iniciais razoáveis dos parâmetros ε_1 e ε_2 estimamos a quantidade de energia necessária para mover as esferas em cerca de 10% do seu tamanho, ou seja, aproximadamente 0,01mm. Essa estimativa foi feita com base na energia térmica, $kT \approx 0,6 \text{ kcal/mol}$ na temperatura do corpo humano, 36°C. Desta maneira, consideramos como valores iniciais $\varepsilon_1 = 1,3 \text{ kcal/mol}$ e $\varepsilon_2 = 1,5 \text{ kcal/mol}$.

Se usássemos valores iguais para ε_1 e ε_2 as esferas do tipo 1 e 2 ficariam igualmente misturadas e portanto a córnea perderia sua forma. Portanto os valores devem ser diferentes, entretanto, não sabemos quanto. Assim, usamos valores um pouco diferente para iniciar os testes.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

Utilizando as condições estabelecidas no capítulo anterior, geramos as coordenadas cartesianas das esferas do tipo 1 (ver Figura 16) e do tipo 2 (ver Figura 17).

Figura 16 - Ilustração de 3 perspectivas das coordenadas cartesianas das esferas do tipo 1, que formam os humores aquosos, obtidos com o programa de configuração inicial.

Figura 17 - Ilustração de 3 perspectivas das coordenadas cartesianas das esferas do tipo 2, que formam as córneas, obtidas com o programa de configuração inicial.

Uma simulação foi iniciada com a configuração apresentada na Figura 18, com 2831 esferas do tipo 1 ($\epsilon_1 = 1,3$ kcal/mol e $\sigma_1 = 0,356$ nm representando o humor aquoso) e 2642 esferas do tipo 2 ($\epsilon_2 = 1,5$ kcal/mol e $\sigma_2 = 0,285$ nm representando a córnea). Para evitar que as esferas se movessem para o lado do cristalino (lado esquerdo) deixamos uma camada de esferas fixa. Assim, a simulação evolui a partir da seleção aleatória de uma esfera e da realização de um movimento aleatório. Aplicamos um teste de aceitação; caso seja aprovado, a nova posição é aceita; caso contrário, ela é rejeitada; repetimos esse procedimento para N partículas. Ao completar esse ciclo, temos um passo da simulação; salvamos a configuração e começamos um novo ciclo. Ao final da simulação temos uma cadeia de configurações que descrevem a evolução da simulação que pode ser dividida em dois estágios: estágio não estacionário (equilibração) e estágio de equilíbrio, que podem ser facilmente observados no comportamento da energia do sistema durante a simulação, pois o sistema sai da energia inicial U_0 e gradualmente atinge um patamar de energia (U) no qual a energia fica flutuando. Esse equilíbrio pode ser visualizado enquanto a simulação está sendo executada.

Figura 18 - Ilustração de 4 perspectivas das coordenadas cartesianas das esferas do tipo 1 e 2 obtidas com a configuração inicial.

Na Figura 19, mostramos o gráfico da energia variando com os passos da simulação.

Figura 19 - Gráfico da energia por partícula variando do passo 5 mil até 20 mil.

Como podemos observar esse sistema ainda não atingiu o equilíbrio mesmo após 20 mil passos (cerca de 20 dias de CPU).

Na Figura 20, mostramos a mudança da configuração inicial em relação à configuração após 20 mil passos da simulação.

Figura 20 - Ilustração de duas configurações obtidas da simulação: à esquerda a configuração inicial e a direita a configuração após 20 mil passos.

Observamos claramente que algumas esferas do tipo 1 (azuis) estão saindo invadindo a área das esferas vermelhas e por outro lado às esferas do tipo 2 (vermelhas) estão deformando a córnea para dentro. Esses efeitos nos indicam que a interação entre as esferas do tipo 2 está menor do que deveria, enquanto que a interação do tipo 1 está maior.

Na Figura 21, mostramos a distribuição radial das esferas em relação à camada fixa para a configuração inicial e configuração após 20 mil passos. Na configuração inicial vemos que as esferas da córnea estão a uma distância de 3,0 mm a 3,5 mm ao centro da camada fixa e as esferas do humor estão numa distância inferior a 3,0 mm e crescem radialmente de acordo com o volume da calota. Analisando a distribuição da configuração 20 mil passos, observamos que as esferas da córnea penetram na região do humor e as esferas do humor se aproximam ainda mais da camada fixa. Desta forma, podemos concluir que os parâmetros ε_1 e ε_2 estão

muito elevados e para chegarmos ao resultado satisfatório iniciamos uma série de simulações com valores diferentes para os parâmetros ε_1 e ε_2 , conforme tabela 1.

Figura 21 - Distribuição radial das esferas na configuração inicial (abaixo) e na configuração do passo 20 mil (acima).

	Tipo da Esfera	Epsilon (ε) kcal/mol	Sigma (σ) mm
Simulação 1	1	1,50	0,356
	2	1,30	0,285
Simulação 2	1	1,50	0,356
	2	1,10	0,285
Simulação 3	1	1,50	0,356
	2	1,00	0,285

Tabela 1 – Apresentação dos valores aplicados nos parâmetros ε_1 e ε_2 nas simulações 1, 2 e 3.

Na simulação 1 trocamos os valores aplicados nos parâmetros ε_1 e ε_2 , e nas simulações 2 e 3 apenas diminuimos o parâmetro das esferas do tipo 2. Além das alterações dos parâmetros, reduzimos para 1000 a quantidade de passos em cada

simulação, pois o tempo de processamento também reduziu nos permitindo resultados mais rápidos. As configurações resultantes podem ser vistas na Figura 22.

Figura 22 – Ilustração das configurações obtidas das simulações 1, 2 e 3.

Analisando as três primeiras simulações realizadas podemos notar que as esferas do tipo 1 (azuis) aparecem, em pequena proporção, entre as esferas do tipo 2 (vermelhas), que aparecem contraídas deformando a córnea. Na configuração da simulação 1 as esferas do tipo 2 (vermelhas) estão deformando a córnea para dentro, na simulação 2 diminuimos o valor do parâmetro ε_2 e ainda houve deformação, na simulação 3 novamente diminuimos o valor do parâmetro ε_2 , que apresenta as esferas do tipo 2 deformando a córnea para fora.

A posição e o número de esferas em cada ponto do eixo x , é melhor apresentada na figura 23, que nos permite identificar de forma clara que as esferas do tipo 2 estão realmente contraídas, invadindo as esferas do tipo 1.

Figura 23 – Distribuição radial das esferas e das configurações das simulações 1, 2 e 3, respectivamente.

Nas simulações anteriores as esferas do tipo 1 sempre se misturam com as esferas do tipo 2. Tal efeito é resultado de uma energia de interação maior que a necessária entre os dois tipos de esferas. Portanto, aplicamos a simulação um efeito similar ao efeito hidrofóbico, reduzindo a energia de interação (U), existente entre os

dois tipos de esferas em 5 vezes, diminuindo assim, a probabilidade das esferas da córnea se misturarem com as esferas do humor aquoso.

Novas simulações foram realizadas com os parâmetros indicados na tabela 2, e a figura 24 mostra a distribuição radial das esferas destas simulações.

Tipo da Esfera		Epsilon (ϵ) kcal/mol	Sigma (σ) mm
Simulação 4	1	1,50	0,356
	2	1,00	0,285
Simulação 5	1	1,50	0,356
	2	1,50	0,285
Simulação 6	1	1,50	0,356
	2	2,00	0,285
Simulação 7	1	1,30	0,356
	2	2,00	0,285
Simulação 8	1	0,80	0,356
	2	2,00	0,285
Simulação 9	1	0,80	0,356
	2	1,80	0,285
Simulação 10	1	1,50	0,356
	2	2,20	0,285
Simulação 11	1	0,60	0,356
	2	2,00	0,285

Tabela 2 – Apresentação dos parâmetros utilizados nas simulações de 4 a 11, após redução da energia de interação entre os dois tipos de esferas.

Figura 24 - Distribuição radial das esferas das simulações 4 a 11.

Os gráficos, anteriormente apresentados, mostram que a aplicação de um potencial reduzido permitiu melhor distribuição das esferas nas regiões delimitadas para cada tipo. A mistura entre os dois tipos de esferas é muito menor quando comparadas as três primeiras simulações. Entretanto, podemos observar na figura 25 que há falhas na representação da córnea. Na camada vermelha aparece aberturas que são decorrentes de um número de esferas inferior ao necessário para a formação completa da camada. Nas simulações anteriores esta falha não acontecia porque as esferas da córnea estavam comprimindo as esferas do humor aquoso, diminuindo assim, o raio do modelo proposto. Após aplicação do efeito similar ao efeito hidrofóbico as esferas foram devidamente distribuídas respeitando os limites estabelecidos para cada tipo de esfera.

Após analisarmos individualmente cada gráfico, selecionamos as três simulações que mais se aproximam do modelo ideal, são elas: simulação 7, 9 e 10. Suas configurações são exibidas na Figura 25.

Figura 25 – Configurações das simulações 7, 9 e 10.

O critério utilizado para selecionar as simulações, foi a disposição em que as esferas se encontram após 1000 passos da simulação.

Na figura 26 e 27 apresentamos, separadamente, a distribuição radial das esferas do humor aquoso e da córnea.

Figura 26 – Distribuição radial das esferas do Humor Aquoso nas simulações 7, 9 e 10.

Figura 27 – Distribuição radial das esferas da córnea nas simulações 7, 9 e 10.

As esferas que representam o humor aquoso tendem a interagir com as esferas do mesmo tipo, dada uma certa energia (figura 28 - gráfico a), o mesmo acontece com as esferas que representam a córnea (figura 28 - gráfico b).

A energia aplicada entre os 2 tipos de esferas é uma média da interação entre elas. Conforme demonstrado na figura 28 gráfico c, a média da interação é mais baixa do que a interação das esferas do humor com humor. Como as esferas preferem ficar na região de mínima energia, a interação córnea-humor fica privilegiada comparativamente a humor-humor. No primeiro modelo adotado não conseguimos manter as esferas do humor e da córnea separadas nas regiões adequadas porque não consideramos o efeito hidrofóbico.

Figura 28 – Gráfico da energia de interação, existente entre as esferas do humor aquoso (gráfico a), das esferas da córnea (gráfico b) e das esferas do humor aquoso com a córnea (gráfico c).

Quando introduzimos esse efeito na simulação, reduzimos a interação entre os 2 tipos de esferas em 5 vezes (Urahata et.al., 1997), o que provoca um aumento da energia, desfavorecendo a interação entre as esferas do humor aquoso com as da

córnea, conforme demonstrado na figura 29, onde nota-se que a média da interação entre os dois tipos diferentes de esferas, está bem acima dos valores da interação da córnea com a córnea e do humor com o humor.

Figura 29 – Gráfico da energia de interação, existente entre as esferas do humor aquoso (gráfico a), das esferas da córnea (gráfico b) e das esferas do humor aquoso com a córnea (gráfico c).

O resultado que melhor se enquadra nas condições impostas para o modelo ideal, de todas as simulações realizadas até o momento, foi obtido pela simulação 10, pois as esferas do tipo 1 (humor) estão dispostas a $0,2 < x < 2,9\text{mm}$ e as esferas do tipo 2 (córnea) a $2,6 < x < 3,5\text{mm}$. O equilíbrio ainda não foi alcançado, mas o modelo ideal está muito perto da sua conclusão.

CAPÍTULO 6

CONCLUSÃO

Nas 3 primeiras simulações, havia uma invasão das esferas do humor aquoso na córnea e vice-versa, portanto, reduzimos o Potencial de Energia de interação entre as esferas do tipo 1 e do tipo 2 com a finalidade de alcançar o equilíbrio. De fato percebemos que havíamos subestimado o efeito hidrofóbico dos aglomerados de moléculas, considerado nas primeiras aproximações. O efeito hidrofóbico consiste na tendência que a água possui de minimizar seu contato com a parte hidrofóbica das moléculas. A maioria das moléculas biológicas é anfifílica, ou seja, compostas por 2 segmentos: um hidrofóbico e outro hidrofílico.

Após a diminuição do Potencial de interação entre os dois tipos de esferas, observamos, nas simulações posteriores, que houve uma redução da invasão dos limites pré-definidos, mostrando que estamos nos aproximando do modelo ideal. Consideramos, portanto, o modelo como sendo adequado para simular a córnea e o humor aquoso do olho, mesmo sem ter chegado na configuração ideal, onde todas as esferas do tipo 1 ficam no interior da calota esférica de menor raio de curvatura, e as esferas do tipo 2 estão contidas entre esta calota esférica e a calota de maior raio de curvatura. De fato esse equilíbrio final depende apenas de mais dias de processamento.

Os estudos citados no início deste trabalho mostram uma alteração na PO medida através do tonômetro de aplanção, após cirurgias refrativas e que não existe,

nenhum método, para calcular tal diferença com precisão e confiabilidade. Portanto, desenvolvemos um modelo computacional da interação do humor aquoso com a córnea que permitirá calcular a Pressão interna para várias espessuras da córnea. O modelo é adequado para avaliar o efeito da redução da espessura da córnea provocada pela cirurgia refrativa, sobre a medida da PO, porque ele permite modificar facilmente os parâmetros utilizados e simular a interação entre as moléculas.

A pressão intra-ocular (PO) pode ser facilmente deduzida pela eq. (3) em função do potencial de interação entre pares de partículas.

Concluimos, então, que o modelo tem correspondido às expectativas iniciais, sendo próximo do modelo ideal, para avaliar a variação de PO em função de espessura da córnea modificada por cirurgia refrativa.

CAPÍTULO 7

TRABALHO FUTURO

Na continuação deste trabalho melhoraremos o modelo do humor aquoso e da córnea realizando novas simulações até que o equilíbrio do sistema seja alcançado.

A simulação deve ser continuada modelando a variação da pressão interna do olho, diferentes espessuras das córneas e diferentes pressões externas.

Outros tipos de análises poderão também ser feita ampliando o modelo para o olho inteiro avaliando, por exemplo, deformações do fundo do olho, glaucoma ou outras patologias.

CAPÍTULO 8

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBASOGLU, O.E.; BOWMAN, R.W.; CAVANAGH, D.; McCULLEY, J.P. (1998). Reliability of intraocular pressure measurements after myopic excimer photorefractive keratectomy. *Ophthalmology*, v.105, p.2193-2196.

ALLEN M. P.; TILDESLEY D. J. (1987). *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PORTADORES DE GLAUCOMA – ABRAG (2000). <http://www.abrag.com.br> (20/01/2003).

BEKKER H.; BERENDSEN H. J. C. (1992). "GROMACS: A parallel computer for molecular dynamics simulation", in proceedings of the Physics Computing.

CALIXTO, N.(1966). Tonometria. Glaucoma: Coletânea de Trabalhos e Notas, p.121-149.

COUTINHO K.; CANUTO S. (1997). "DICE: A Monte Carlo program for molecular liquid simulation".

COUTINHO K.; CANUTO, S. (1997a). "Solvent Effects from a Sequential Monte Carlo - Quantum Mechanical Approach", *Advances in Quantum Chemistry*, v. 28, p. 90-107.

- COUTINHO K.; CANUTO S.; M. C. ZERNER (1997b). "Calculation of the Absorption Spectrum of Benzene in Condensed Phase. A Study of the Solvent Effects", *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 65, p.885-91.
- COUTINHO K.; OLIVEIRA M. J.; CANUTO S. (1998). "Sampling Configurations in Monte Carlo Simulations for Quantum Mechanical Studies of Solvent Effects", *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 66, p. 249-53.
- COUTINHO, K. ; SAAVEDRA, N.; CANUTO S. (1999). "Theoretical Analysis of the Hydrogen Bond Interaction Between Acetone and Water", (*Theochem*) *Journal of Molecular Structure*, v. 466, p. 69-75.
- COUTINHO, K.; CANUTO S.; ZERNER, M. C. (2000a). "A Monte Carlo-Quantum Mechanics Study of the Solvatochromic Shifts of the Lowest Transition of Benzene", *Journal of Chemical Physics*, v. 112, p. 9874-80.
- COUTINHO K.; CANUTO S. (2000b). "Solvent Effects in Emission Spectroscopy. A Monte Carlo-Quantum Mechanics Study of the $n \leftarrow \pi^*$ Shift of Formaldehyde in Water", *Journal of Chemical Physics*, v. 113, p. 9132-9.
- COUTINHO, K.; GUEDES, R. C.; CABRAL B. J. C.; CANUTO, S. (2003). "Electronic polarization of liquid water: converged Monte Carlo-quantum mechanics results for the multipole moments", *Chemical Physics Letter*, v. 369, p. 345-53.
- DANASOURY, M.A.(1999). Change in pressure after laser in situ keratomileusis, *Journal of Refractive Surgery*, v. 15, (Supplement) S270.
- DANTAS, A. M. (1983). *Anatomia funcional do olho e seus anexos*. Rio de Janeiro; Colina Editora.
- DOUGHTY, M.J.; ZAMAN, M.L. (2000). Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review an meta-analysis approach. *Survey of Ophthalmology*, v.44, p.367-408.
- EMARA, B.; PROBST, L.E.; TINGEY, D.P.; KENNEDY, D.W.; WILLMS, L.J.; MACHAT, J. (1998). Correlation of intraocular pressure and central corneal

thickness in normal myopic eyes and after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, v.24, p. 1320-1325.

EHLER, N.; HANSEN, F.K. (1974). Central corneal thickness in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmologica (Copenh)*, v.52, p.740-746.

FABIANI, L.; PARANHOS Jr. A.; CARVALHO Jr. E. S.; CHAMMON, V.; PRATA Jr. J.A.(1999). Avaliação das mensurações da pressão intra-ocular pré e pós lasik. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. v.62, p.475.

FAUCHER, A.; GRÉGOIRE, J.; BLONDEAU, P. (1997). Accuracy of Goldmann tonometry after refractive surgery. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, v. 23, p.832-838.

FOURNIER, A.V.; PODTETENEV, M.; LEMIRE, J.; THOMPSON, P.; DUCHESNE, R.; PERREAULT, C.; CHEHADE, N.; BLONDEAU, P. (1998). Intraocular pressure change measured by Goldmann tonometry after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, v.24, p.905-910.

FOSTER, P.J.; BAASANHU, J.; ALSBIRK, P.H.; MUNKHBAYAR, D.; URANCHIMEG, D.; JOHNSON, G.J. (1998). Central corneal thickness and intraocular pressure in a Mongolian population. *Ophthalmology*, v.105, p.134-140.

GOLDMANN, H. (1954). Un nouveau tonomètre à aplanation. *Bulletin et Memoires de la Societé Française d'Ophtalmologie*, v.67, p.474-478.

GOLDMANN, H. (1957). Applanation tonometry. In Newell, F.W. (ed.): *Glaucoma. Transactions of the Second Conference*, pp. 167-220.

GOLDMANN, H.; SCHMIDT, T.H. (1957). Über applanationstonometrie. *Ophthalmologica*, v.134, p.221-242.

HANSEN, F.K.; EHLERS, N. (1971). Elevated tonometer readings caused by a thick cornea. *Acta Ophthalmologica (Copenh)*, v.49, p. 775-778.

- HERNDON, L.W.; CHOUDHRI, S.A.; COX, T.; DAMJI, K.F.; SHIELDS, M.B.; ALLINGHAM, R.R. (1997). Central corneal thickness in normal, glaucomatous and ocular hypertensive eyes. *Archives of Ophthalmology*, v.115, p.1137-1141.
- JORGENSEN, W. L. (1982). "Convergence of Monte-Carlo Simulations of Liquid Water in the NPT Ensemble", *Chemical Physics Letter* v. 92, p. 405-410.
- KERN, N.; FRENKEL, D. (2003). "Fluid-fluid coexistence in colloidal systems with short-ranged strongly directional attraction", *Journal of Chemical Physics* v. 118, p. 9882-9889.
- LEE, W.; KIM, M.S.; KIM, J.M.; PARK, S.K.; CHANG, H.R. (1998). The relationship between intraocular pressure and cornea thickness in lasik. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v.39, (Supplemente) S935 (Abstract).
- LENNARD-JONES, J. E. (1937). *Physica*, v. 4, p. 957-968.
- LOTMAR W. (1971). Theoretical eye model with aspherics. *Journal of the Optical Society of America*, v.6, 1522-9.
- MAKLAKOFF, A. L'ophtalmotonometrie. *Archives d'Ophtalmologie (Paris)*, v.159-165, 1885. apud CALIXTO, N.(1966). *Tonometria. Glaucoma: Coletânea de Trabalhos e Notas*, p.121-149.
- MARDELLI, P.G.; PIEBENGA, L.W.; WHITACRE, M.M.; SIEGMUND, K.D. (1997). The effect of excimer laser photorefractive keratectomy on intraocular pressure measurements using the Goldmann applanation tonometer. *Ophthalmology*, v.104, p.945-949.
- MARRINK, S. J.; MARK, A. E. (2002). "Molecular dynamics simulations of mixed micelles modeling human bile", *Biochemistry*, v. 41, p. 5375-5382.
- MOURA, C. R.; PARANHOS Jr, A.; GROTTONE, G.T.; ALMEIDA, P.B.; MELLO, P.A.A.; PRATA Jr. J.A. (2000). Análise da pressão intra-ocular após fotoceratectomia refrativa com excimer laser. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v.63, p.107-110.

- MUNGER, R.; HODGE, W.G.; MINTSIOULIS, G.; AGAPITUS, P.J.; JACKSON, W.B.; DAMJI, K.F. (1998). Corretion of intraocular pressure for changes in central corneal thickness following photorefractive keratectomy. *Canadian Journal of Ophthalmology*, v.33, p.159-165.
- PALLIKARIS, E.G.; PAPATZANAKI, M.; STATHI, E.; FRENSCHOCK, O.; GEORGIADIS, A. (1990). Laser in situ keratomileusis. *Lasers in Surgery and Medicine*, v.10, p.463-468.
- PEARLMAN, D. A. ; CASE, D. A.; CALDWELL, J. W.; ROSS, W. R.; CHEATHAM, T. E. ; DEBOLT, S.; FERGUSON, D.; SEIBEL, G.; KOLLMAN, P. (1995). "AMBER: a computer program for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to elucidate the structures and energies of molecules", *Computer Physics Communications* v. 91, p.1-41.
- PEDROTTI, L. S.; PEDROTTI, F.L. (1998). *Optics and Vision*. New Jersey, Prentice-Hall.
- PUTZ R.; PABST R. (1995). *Sobota – Atlas de Anatomia Humana*. Trad. por Alexandre Lins WERNECK, Cíntia de Paula Fernandes BRAGA e Wilma Lins WERNECK., 20.^a ed., Rio de Janeiro, RJ., Editora Guanabara Koogan.
- ROSA, N.; CENNAME, G.; BREVE, M.A.; RANA, L. A. (1998). Goldmann applanation tonometry after myopic photorefractive keratectomy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, v.76, p.550-554.
- SCHIPPER, I.; SENN, P.; THOMANN, U. (1995). Intraocular pressure after excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. *Journal of Refractive Surgery*, v.11, p.366-370.
- SPALTON, D.J.; HITCHINGS, R.A.; HUNTER, P.A. (1995). *Atlas Colorido de Clínica Oftalmológica*. Trad. pelo Dr. Nelson Gomes de OLIVEIRA e Dr. Alberto TAYAR. 2.ed. São Paulo, Manole Ltda.
- SHINZATO, G. T. (2000). Avaliação da pressão intra-ocular com os tonômetros de não contato, Tono-pen e Goldmann em olhos submetidos a LASIK para correção

refrativa de miopia e astigmatismo miópico. Belo Horizonte, MG. 155p. Tese (Doutorado) – Oftalmologia. Faculdade de Medicina da UFMG.

URAHATA S.M.; Coutinho K.; Canuto S. (1997). Chem. Phys. Lett., v. 274, p. 269.

WOLFS, R.C.W.; KLAVER, C.C.W.; VINGERLING, J.R.; GROBBEE, D.E.; HOFMAN, A. (1997). Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: the Roterdan study. American Journal of Ophthalmology, v.123, p.767-772.

ZADOK, D.; TRAN, D.B.; TWA, M.; CARPENTER, M.; SCHANZLIN, D.J.(1999). Pneumotonometry versus Goldmann tonometry after laser in situ keratomileusis for yopia. Journal of Cataract and Refractive Surgery, v.25, p.1344-1348.