

# Avaliação de aplicação única subconjuntival pré-operatória de mitomicina C em pterígio primário

## *Evaluation of preoperative subconjunctival single application of mitomycin C in primary pterygium*

Thiago Gonçalves dos Santos Martins<sup>1</sup>, Ana Luiza Fontes de Azevedo Costa<sup>2</sup>, Karina Mie Furuzawa<sup>2</sup>, Milton Ruiz Alves<sup>2</sup>, Roger Chammas<sup>2</sup>

### RESUMO

Pterígios são lesões geralmente benignas que na maioria dos casos não requer tratamento específico. É um crescimento fibrovascular sobre a córnea, geralmente a partir do lado nasal. Sua causa ainda não foi elucidada, mas parece estar relacionada à exposição aos raios ultravioleta. Quando os sintomas não são controlados com tratamento conservador, a cirurgia é indicada, porém o índice de recidiva ainda é alto, e os esforços têm sido no sentido de reduzir esse índice. A mitomicina C (MMC) é uma opção de adjuvante à cirurgia por ser um inibidor da proliferação de fibroblastos, diminuindo o risco de recorrência do pterígio. Relatamos aqui um caso que descreve cirurgia de pterígio realizada em ambos os olhos de uma mesma paciente, sendo um com MMC e outro sem ela. Os resultados e o índice de proliferação celular dos dois olhos foram comparados entre si.

**Descritores:** Mitomicina /uso terapêutico; Pterígio/cirurgia; Pterígio/quimioterapia; Recidiva

### ABSTRACT

*Pterygia are usually benign lesions that do not require specific treatment. It is a fibrovascular growth onto the nasal side of the cornea. Its cause has not been fully elucidated yet, but seems to be related to long-term ultraviolet ray exposure. When symptoms are not controlled with conservative treatment surgery is considered, but the recurrence rate is still high, and efforts have been made to avoid it. Mitomycin C (MMC) is a fibroblast proliferation inhibitor that can be used as adjuvant to surgery to reduce recurrence. We report here a case that describes pterygium surgery performed in both eyes of the same patient, being one with MMC and the other eye without it. Both pterygium were sent to laboratory analysis. The results and proliferation index were compared between the eyes.*

**keywords:** Mitomycin/therapeutic use; Pterygium/surgery; Pterygium/drug therapy; Recurrence

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 24/07/2016 - Aceito para publicação em 19/11/2016.

## INTRODUÇÃO

O pterígio é classicamente definido como uma doença degenerativa da superfície ocular, com formação triangular de tecido fibrovascular, que cresce a partir da conjuntiva em direção à superfície da córnea.<sup>(1)</sup> Embora sua patogênese ainda não tenha sido completamente elucidada, é muito provável que o pterígio represente uma resposta degenerativa do tecido conjuntivo fibroso a diferentes estímulos. Entre os fatores de risco para seu desenvolvimento, a exposição à radiação ultravioleta parece desempenhar um papel importante na indução de dano às células tronco do limbo. Como resultado, ocorre uma migração de tecido fibrovascular em direção à córnea.<sup>(2)</sup> Outros fatores de risco relacionados com o desenvolvimento do pterígio são os micro-traumas na região do limbo e fatores hereditários.

O principal fator de risco é a exposição aos raios ultravioleta, e uma possível explicação para este fato seria a localização do pterígio, principalmente na fissura interpalpebral, que é mais exposta aos raios solares e a poeira, que gera inflamação da superfície ocular. Recentemente foi sugerido que há uma mutação no gene p53 do cromossoma 17 relacionado com o desenvolvimento do pterígio, e alterações na expressão de vários fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGFA). O pterígio é caracterizado pela degeneração elástica da substância própria conjuntival, com depósitos eosinofílicos e basófilos além da proliferação de fibroblastos.<sup>(1)</sup> O pterígio é duas vezes mais comum em homens.<sup>(2)</sup> Essa patologia foi descrita pela primeira vez em 1000 d.C por Susruta, o primeiro cirurgião oftálmico de acordo com a literatura.<sup>(3)</sup> Com o passar dos anos, muitos tratamentos médicos foram usados, tais como bile, urina, ácidos, radioterapia, tiotepa, 5-fluorouracil e mais recentemente, a mitomicina C (MMC). No passado, o uso de crina de cavalo foi descrito para remover pterígio.<sup>(4)</sup> A cirurgia é indicada quando o paciente sente desconforto apesar do uso de lubrificante ocular, quando há restrição da motilidade ocular, crescimento no eixo visual e queixas estéticas. Atualmente, o transplante de conjuntiva tem sido a técnica cirúrgica de eleição. Algumas técnicas cirúrgicas consistem na excisão do pterígio deixando exposta a esclera, mas a taxa de recorrência é de até 88%.<sup>(5,6)</sup>

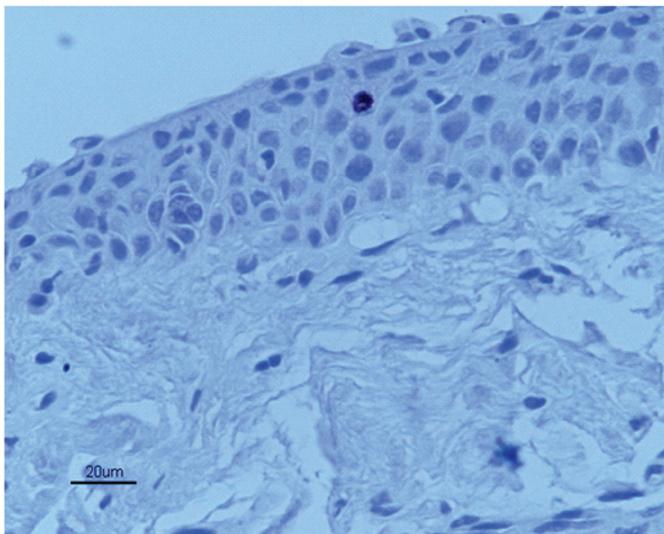
O objetivo do uso de mitomicina C como tratamento adjuvante é para evitar a recorrência do pterígio após a cirurgia.<sup>(7)</sup>

## Relato de caso

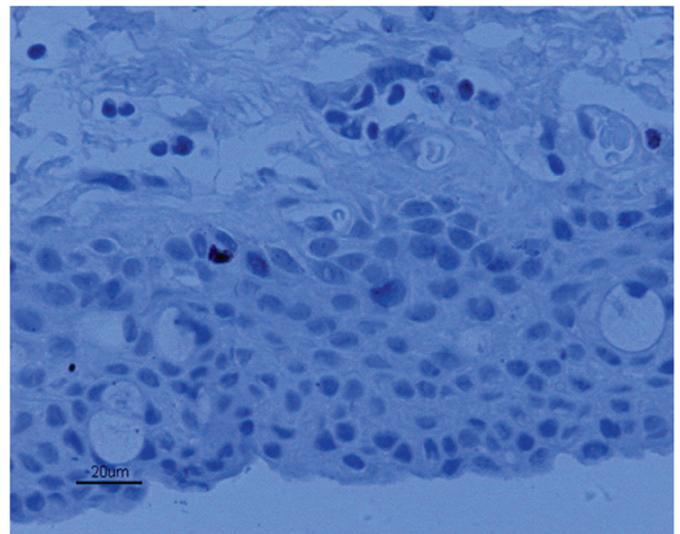
Paciente EFM, sexo feminino, 57 anos, procurou o serviço de oftalmologia referindo um tecido de crescimento progressivo cobrindo ambos os olhos há 10 anos. Negava trauma, cirurgia ocular ou qualquer doença sistêmica. Ao exame apresentava a melhor acuidade visual corrigida de 20/20 em ambos os olhos. Pela biomicroscopia, pterígio nasal grau II em OD e grau II em OE. Pressão intraocular de 12 mmHg em ambos os olhos e fundoscopia sem alteração. Após uma semana da consulta no ambulatório de oftalmologia, a paciente foi submetida à exérese do pterígio de OD com transplante conjuntival e envio do tecido para análise laboratorial. Após dois meses da primeira cirurgia, fez-se injeção de 0,1 ml de mitomicina C 0,02% no corpo do pterígio do olho esquerdo e após duas semanas realizou-se exérese do pterígio com envio do tecido para análise. Após três meses da primeira cirurgia, o pterígio do olho direito recidivou. O acompanhamento total foi de quatro anos e não houve recidiva no olho esquerdo. Ambas as cirurgias foram realizadas sem intercorrências pelo mesmo cirurgião utilizando a mesma técnica de transplante conjuntival. Foi realizada a análise imunohistoquímica e avaliação da proliferação celular através da detecção do anticorpo Ki-67 (Clone MIB-1, Dako, M7240, Glostrup, Dinamarca). A paciente apresentou um índice de proliferação celular no olho direito de 1,50% e no olho esquerdo de 4,3%. (Figuras 1 e 2). Não apresentou nenhuma complicação ocular devido ao uso da mitomicina nos quatro anos de acompanhamento.

## DISCUSSÃO

A MMC é um agente alquilante que inibe a síntese do DNA. Ao inibir a síntese de DNA, leva a morte celular causada pela incapacidade para reparar o dano genotóxico causado por alquilação. Ele age em todas as células independentemente do ciclo celular, atuando até em células que não estão sintetizando DNA. Tem atividade contra todas as células independentemente



**Figura 1.** Análise imunohistoquímica e avaliação da proliferação celular através da detecção do anticorpo Ki-67 da mostra do pterígio sem uso de MMC pré-operatória



**Figura 2.** Análise imunohistoquímica e avaliação da proliferação celular através da detecção do anticorpo Ki-67 da amostra de pterígio com uso de MMC pré-operatória

da fase do ciclo celular e age mesmo em células que não estejam sintetizando DNA. A inibição da síntese do DNA ocasiona redução no número de mitoses, especialmente quando a mitomicina C entra em contato com células que estão nas fases G1 tardia e S precoce do ciclo celular. A MMC pode ser usada antes, durante ou após a cirurgia de pterígio, aplicada localmente ou sob a forma de colírios. A aplicação da injeção diretamente no pterígio possui a vantagem de proteger o endotélio e epitélio da córnea. A injeção subconjuntival permite uma aplicação mais precisa da dose, que normalmente não ocorre com aplicação de esponjas diretamente sobre a esclera durante a cirurgia. A sua ação na prevenção da recorrência ocorre por inibição da proliferação dos fibroblastos na região episclera. Estudos experimentais têm demonstrado que a MMC promove ação seletiva na inibição da proliferação de fibroblastos restrita ao local de sua aplicação e com ação permanecendo por longo tempo. O aumento da concentração e duração da aplicação da mitomicina C pode ser associado com complicações tais como esclerite necrotizante, calcificação escleral, ulceração da córnea, irite, glaucoma, catarata, hipotonia por lesão do corpo ciliar, além de danos ao epitélio corneano e endotélio.<sup>(8,9)</sup>

A administração do MMC na cirurgia de pterígio é considerada off-label pela Food and Drug Administration (FDA), sendo liberada para o tratamento de câncer.

A injeção pré-operatória subconjuntival de MMC, em um estudo de 25 olhos, mostrou-se eficiente, com dois casos de atraso epitelização. Noventa e dois por cento dos olhos com aplicação de MMC não tiveram recorrência, 8% tiveram um atraso de duas semanas na epitelização da córnea. Não houve relato de complicações graves.<sup>(9)</sup> Donnenfeld relatou a eficácia e a segurança do uso da injeção MMC pré-operatória de 0,1 ml (0,15 mg / ml) no corpo pterígio um mês antes da cirurgia para evitar recorrência. Os resultados mostraram menos vascularização e inflamação dentro do pterígio um mês após a injeção da MMC com uma recorrência de 6% após 2 anos de acompanhamento.<sup>(9)</sup>

O risco de injeção pré-operatória é devido à impossibilidade de lavagem da MMC que está no espaço e subconjuntival, podendo gerar toxicidade. Estudos mostraram que a injeção subconjuntival de MMC 0,2 ml (0,4 mg/mL), injetada a 2 mm posterior ao limbo causam mudanças celulares, tais como aplanamento e núcleos picnóticos no epitélio do corpo ciliar, levando a redução da produção do humor aquoso um mês após a injeção.<sup>(9)</sup> Carrasco et al.<sup>(10)</sup> relataram um caso de necrose escleral em um paciente com quadro de olho seco grave, que recebeu uma injeção subconjuntival de MMC 0,15 mg/dL um mês antes da cirurgia de pterígio, sendo essa uma das mais temidas complicações a longo prazo do uso de mitomicina C.<sup>(11-17)</sup>

Dentre os métodos imuno-histoquímicos de avaliação da proliferação celular através da detecção de anticorpos monoclonais, o anticorpo Ki-67 é o mais utilizado. Trata-se de um anticorpo monoclonal dirigido a um antígeno nuclear presente em células em proliferação. Este antígeno é expresso durante todo o ciclo celular, alcançando um pico máximo na fase G2 e de mitose.<sup>(8)</sup>

Conhecendo o comportamento dos fibroblastos cultivados a partir de pterígios, seu potencial proliferativo, sua interação com diversos medicamentos, sua ultraestrutura e seu comportamento comparado com fibroblastos de outros tecidos, abrem-se novas perspectivas para a compreensão dos mecanismos de atuação de drogas já utilizadas no seu tratamento assim como a possibilidade da utilização de novos compostos<sup>(8,18-20)</sup>, uma vez que esta doença cujo primeiro relato de tratamento data do ano 1000 d.C., não possui ainda nos dias de hoje um tratamento que possa ser considerado “padrão ouro”.<sup>(4)</sup> Com o relato de caso,

podemos perceber que a mitomicina C apresentou uma boa opção terapêutica com seu uso pré-operatório, diminuindo o risco de recidiva e não apresentando complicações seu uso. O índice de proliferação celular do material analisado não demonstrou correlação direta com a recidiva, provavelmente devido a ação da mitomicina C ser importante também em outros locais não analisados, como nos fibroblastos da episclera e se tratar de um caso de pterígio primário com baixo índice de proliferação celular. Novos estudos com maior número de pacientes e longo tempo de seguimento podem auxiliar na definição da eficácia da MMC na prevenção de recorrência em cirurgias de pterígio.

## REFERÊNCIAS

1. Bazzazi N, Ramezani A, Rabiee MA. A comparative study of conjunctival autograft and minimally invasive pterygium surgery in primary pterygia. *Pak J Biol Sci.* 2010;13(8):409-12.
2. Akinci A, Zilelioglu O. Comparison of limbal-conjunctival autograft and intraoperative 0.02% mitomycin-C for treatment of primary pterygium. *Int Ophthalmol.* 2007;27(5):281-5.
3. Detorakis ET, Spandidos DA. Pathogenetic mechanisms and treatment options for ophthalmic pterygium: trends and perspectives (Review). *Int J Mol Med.* 2009;23(4):439-47.
4. Kaufman SC, Jacobs DS, Lee WB, Deng SX, Rosenblatt MI, Shtein RM. Options and adjuvants in surgery for pterygium: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2013;120(1):201-8.
5. Kam KW, Belin MW, Young AL. Monitoring corneal densities following primary pterygium excision with adjuvant topical mitomycin-c application-an observational study of corneal scar changes. *Cornea.* 2015;34(5):530-4.
6. Nassiri N, Farhangiz S, Rahnavardi M, Rahmani L, Nassiri N. Corneal endothelial cell injury induced by mitomycin-C in photorefractive keratectomy: nonrandomized controlled trial. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(6):902-8.
7. Biswas MC, Shaw C, Mandal R, Islam MN, Chakraborty M. Treatment of pterygium with conjunctival limbal autograft and mitomycin C-a comparative study. *J Indian Med Assoc.* 2007;105(4):200-4.
8. Zaky KS, Khalifa YM. Efficacy of preoperative injection versus intraoperative application of mitomycin in recurrent pterygium surgery. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(4):273-6.
9. Donnenfeld ED, Perry HD, Fromer S, Doshi S, Solomon R, Biser S. Subconjunctival mitomycin C as adjunctive therapy before pterygium excision. *Ophthalmology* 2003;110(5):1012-26.
10. Carrasco MA, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Scleral ulceration after preoperative injection of mitomycin C in the pterygium head. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(11):1585-6.
11. Saldanha MJ, Yang PT, Chan CC. Scleral thinning after I-BRITE procedure treated with amniotic membrane graft. *Can J Ophthalmol.* 2016;51(4):e115-6.
12. Moshirfar M, McCaughey MV, Fenzl CR, Santiago-Caban L, Kramer GD, Mamalis N. Delayed manifestation of bilateral scleral thinning after I-BRITE® procedure and review of literature for cosmetic eye-whitening procedures. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:445-51. Review. Erratum in: *Clin Ophthalmol.* 2016;10:187.
13. Long T, Li Z. Bare sclera resection followed by mitomycin C and/or autograft limbus conjunctiva in the surgery for pterygium: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(5):1067-73.
14. Rhiu S, Shim J, Kim EK, Chung SK, Lee JS, Lee JB, Seo KY. Complications of cosmetic wide conjunctivectomy combined with postsurgical mitomycin C application. *Cornea.* 2012;31(3):245-52.
15. Wan Norliza WM, Raihan IS, Azwa JA, Ibrahim M. Scleral melting 16 years after pterygium excision with topical mitomycin C adjuvant therapy. *Cont Lens Anterior Eye.* 2006;29(4):165-7.

16. Tsai YY, Lin JM, Shy JD. Acute scleral thinning after pterygium excision with intraoperative mitomycin C: a case report of scleral delamination after bare sclera technique and review of the literature. *Cornea*. 2002;21(2):227-9.
17. Dougherty PJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Corneoscleral melt after pterygium surgery using a single intraoperative application of mitomycin-C. *Cornea*. 1996;15(5):537-40.
18. Almodin J, Almodin F, Almodin E, Minguete-Camara VC, Neves JP, Bezzon AK, et al. Efeitos de algumas drogas sobre a proliferação de fibroblastos de pterígio primário in vitro *Rev Bras Oftalmol*. 2013;72(2):108-11.
19. Cardilo JA, Alves MR, Jose NK, Camargo JC, Serpa JF, Ambrosio LE, et al. Eficácia da mitomicina C a 0,04 por cento na prevenção de recidivas do pterígio primário: aplicação intra-operatória versus uso tópico pós-operatório *Rev Bras Oftalmol*. 1996;55(6):15-8.
20. Cardillo JA, Alves MR, Jose NK, Tranjan NA, Serpa JF, Ambrosio LF. Uso tópico pós-operatório versus aplicação intra-operatória da mitomicina C a 0,02 por cento na prevenção de recidivas pós-operatórias do pterígio primário. *Arq Bras Oftalmol*. 1995;58(6):413-5.

---

**Autor correspondente:**

Thiago Gonçalves dos Santos Martins,  
Rua Botucatu, 821 Vila Clementino, São Paulo Postal  
CEP: 04023-062  
E-mail: thiagogsmartins@yahoo.com.br