

# Características histológicas de bolhas filtrantes de pacientes submetidos à trabeculectomia com uso de 5-FU no intra-operatório

*Histologic characteristics of filtering blebs in patients submitted to trabeculectomy with intraoperatively use of 5-FU*

José Garone Gonçalves Lopes Filho<sup>(1)</sup>  
Remo Susanna Jr.<sup>(2)</sup>  
Ruth Miyuki Santo<sup>(3)</sup>

## RESUMO

Os autores avaliaram o aspecto histológico da conjuntiva de bolhas filtrantes de dois pacientes que foram submetidos a revisão cirúrgica do sítio de filtração após trabeculectomia com uso de 5-Fluorouracil no intra-operatório. As bolhas foram excisadas devido aos olhos apresentarem hipotonia persistente. A microscopia óptica mostrou: atenuação do epitélio conjuntival, estroma com colágeno frouxamente organizado, poucos vasos sanguíneos e raras células inflamatórias. O resultado da análise histopatológica é semelhante aqueles descritos na literatura para casos tratados com mitomicina-C.

**Palavras-chave:** 5-Fluorouracil; Trabeculectomia; Hipotonia ocular; Anatomia patológica

## INTRODUÇÃO

O baixo índice de sucesso em algumas cirurgias para glaucoma tem sido alvo de muitos estudos e publicações em todo o mundo. Uma reação inflamatória preexistente, em alguns olhos, ou secundária ao próprio ato cirúrgico e a intensidade da reação cicatricial têm sido responsabilizadas pelo insucesso do procedimento. Por isso, tem-se buscado alternativamente drogas que dificultem a cicatrização e, com isto, a melhoria dos resultados da trabeculectomia.

Alguns agentes farmacológicos têm sido usados, no ato cirúrgico ou após a trabeculectomia, com a intenção de modular ou diminuir a resposta inflamatória e com isto diminuir a cicatrização.

A mitomicina e o 5-fluorouracil (5-FU) são anti-mitóticos amplamente utilizados na prática oftalmológica e de comprovada eficácia quanto a melhoria dos resultados nas cirurgias filtrantes, agindo como inibidores na migração de fibroblastos<sup>1-3</sup>. Inicialmente, usou-se o 5-FU no pós-operatório em injeções diárias sub-conjuntivais<sup>4</sup> e posteriormente no intra-operatório da mesma forma como com a mitomicina<sup>5</sup>.

Devido a ampla utilização destas drogas tem havido um aumento na frequência de complicações tais como a hipotonia ocular, provocada por excesso de filtração, vazamento persistente<sup>6</sup> e no caso do uso de mitomicina também, por possível diminuição da produção do humor aquoso devido a ação tóxica da mitomicina diretamente no corpo ciliar provocando

Trabalho realizado no serviço de Glaucoma do HCFMUSP.

<sup>(1)</sup> Médico pós-graduando nível doutorado, no setor de Glaucoma do HCFMUSP.

<sup>(2)</sup> Chefe do setor de Glaucoma e Professor Associado do HCFMUSP.

<sup>(3)</sup> Doutora em oftalmologia, bolsista do CNPq e médica Pesquisadora do HCFMUSP.

**Endereço para correspondência:** Av. São Gualter, 99 – Alto de Pinheiros, CEP: 05455-000 – São Paulo – SP. e-mail: jgglfilh@usp.br

uma ciclodestruição química<sup>7</sup>.

Apresentamos neste trabalho a análise histopatológica das bolhas filtrantes de dois pacientes que evoluíram com hipotonia ocular, após cirurgia de trabeculectomia com uso de 5-FU no intra-operatório.

### Caso 1

Paciente do sexo masculino, branco, 40 anos de idade, apresentando amaurose em olho direito (OD) há três anos devido a glaucoma, observou baixa progressiva de acuidade visual (AV) em olho esquerdo (OE). Ao exame apresentava AV em OD de sem percepção luminosa (SPL) e em OE de 20/30 com correção de -2,50D esf. -1,00D cil. X 180°. A pressão intra-ocular (PIO) era de 25 mmHg com medicação máxima, a gonioscopia revelava ângulo aberto 360° em ambos os olhos (AO), a relação escavação/disco (C/D) era total em OD e 0,9 x 0,9 com campo visual tubular em OE. Foi então realizada trabeculectomia (TREC) nasal superior, com abertura conjuntival de base límbica e com 5-FU (25 mg/ml) no intra-operatório, por 3 min. Durante 4 meses, apresentou acuidade visual estável e PIO de 10 mmHg, quando referiu piora da AV (20/400 com correção). Observou-se ao exame PIO de 2 mmHg, vesícula difusamente isquêmica, discreto Seidel positivo (+) e maculopatia hipotônica ao exame de fundo de olho. Foram feitas 3 injeções de sangue autólogo e sutura de Palmberg, sem sucesso. Optou-se então pela revisão da fistula com remoção total da conjuntiva isquêmica, que foi enviada para análise anátomo-patológica; deslizamento de conjuntiva sã superior e sutura ao limbo, após re-sutura do “flap” escleral, que encontrava-se bastante fino em algumas áreas e ainda ausente em outras, como se tivesse passado por um processo de reabsorção. O paciente manteve, durante um seguimento de 10 meses, AV de 20/40 e PIO de 15 mmHg.

### Caso 2

Paciente do sexo feminino, branca, 35 anos de idade, apresentando amaurose em OD há 2 anos por glaucoma, apresentava em OE AV de 20/30 com correção de +1,00D esf. -0,50D cil. X 165°. A PIO era de 28 mmHg com medicação máxima, à gonioscopia o ângulo era aberto e sem anormalidades, relação C/D de 0,9 x 0,9 e CV tubular em OE. Foi realizada TREC nasal superior com abertura conjuntival de base límbica e com 5-FU (25 mg/ml), durante 3 min. A paciente evoluiu com PIO de 8 mmHg por 30 dias, quando referiu baixa de AV (20/200). Apresentava PIO de 3 mmHg, Seidel positivo induzido e maculopatia hipotônica. Foram tentadas 3 injeções de sangue autólogo e sutura de Palmberg, sem sucesso. Na revisão cirúrgica da fistula, em que o paciente foi submetido, observou-se que o “flap” escleral havia sido reabsorvido em seu terço posterior. Foi realizada remoção total da conjuntiva isquêmica, colocação de manchão de duramáter, no local do “flap” escleral original e recobrimento deste com Tenon e conjuntiva, deslizados inferiormente, suturando-se-lhes a um sulco prévio corneano. A AV manteve-se em 20/30 e a PIO em 12 mmHg, no período de seguimento de 6 meses.

## ANÁLISE ANÁTOMO-PATOLÓGICA

O tecido conjuntivo/tenoniano removido foi fixado em formalina a 10%, incluído em parafina e processado para microscopia óptica.

O material examinado consistia de dois fragmentos medindo 4x2x1 mm (caso 1) e 3x3x1 mm (caso 2).

Aos cortes, com coloração pela hematoxilina e eosina, a espessura do epitélio conjuntival apresentava-se bastante irregular. Embora a área periférica da bolha exibisse epitélio de espessura normal, a bolha, em sua maior extensão, apresentava intensa atenuação das camadas de células epiteliais, principalmente na região central, onde o mesmo chegava a ser composto por apenas uma camada de células achatadas (Fig. 2). A substância própria mostrou-se pouco celular, com diminuição do número de fibroblastos e composto por colágeno frouxamente organizado, alguns vasos sanguíneos e raras células inflamatórias.

## DISCUSSÃO

A conjuntiva é uma membrana mucosa transparente que recobre a superfície interna das pálpebras e a porção anterior da esclera, até o limbo. Embriologicamente, desenvolve-se a partir do folheto ectodérmico, no terceiro mês de vida intra-uterina e sua estrutura anatômica saudável reveste-se de grande importância. A integridade da conjuntiva é essencial na manutenção da estabilidade do filme lacrimal e na defesa contra doenças exógenas. Histologicamente, a conjuntiva é composta de duas camadas: 1-Epitélio colunar estratificado e 2-Lâmina própria. (Fig 1).

A lâmina própria ou estroma é composto por tecido conectivo contendo vasos sanguíneos, nervos, glândulas conjuntivais, leucócitos polimorfonucleares, mastócitos e macrófagos.

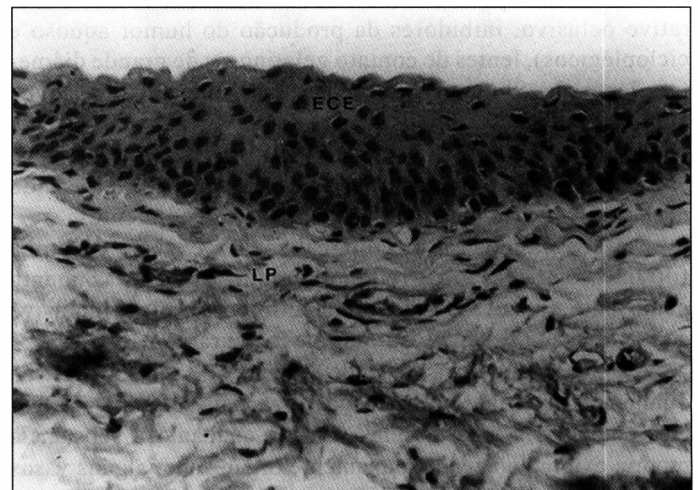


Fig. 1 - Corte histológico de conjuntiva sadia perilímbica. Epitélio colunar estratificado (ECE) e lâmina própria (LP). Hematoxilina e Eosina 100 X.

O epitélio colunar estratificado nunca é queratinizado em indivíduos normais e varia em sua espessura de acordo com a região. Em sua porção tarsal é composta de 2 camadas de células enquanto na junção córneo-escleral compõe-se de 5 a 7 camadas. As células basais são cubóides e vão tornando-se mais poliédricas e aplanadas quanto mais superficiais.

O uso de anti-mitóticos altera esta morfologia. Estas drogas inibem a migração de fibroblastos, dificultando ou diminuindo o estímulo a cicatrização e inflamação, fenômenos estes fisiológicos desencadeados pelo trauma cirúrgico, promovendo assim melhores resultados da trabeculectomia, em casos reconhecidamente de mau prognóstico tais como aqueles secundários à uveíte e reoperações<sup>4</sup>.

Os anti-metabólitos mais freqüentemente usados são a mitomicina-C e o 5-FU. Enquanto a mitomicina-C age inibindo a síntese de DNA independentemente da fase do ciclo celular<sup>8</sup>, o 5-FU inibe a proliferação de fibroblastos agindo seletivamente na fase S do ciclo celular<sup>9</sup>.

Atualmente, as indicações mais comuns do uso, em cirurgia de glaucoma, de anti-mitóticos são afacia e pseudo-facia, glaucoma neovascular, uveíte crônica e em casos de falência da cirurgia anterior<sup>10,11</sup>.

No entanto, com o advento e uso em ampla escala destas drogas houve um aumento de complicações pós-cirúrgicas, tais como erosão corneana, hifema, câmara anterior rasa, perfuração de bolha isquêmica tardiamente, Seidel positivo, endoftalmite, hipotonia ocular persistente levando a maculopatia hipotônica e descolamento de coróide<sup>1,12</sup>.

Nos casos de hipotonia ocular secundária a hiperfiltração ou a Seidel positivo e persistente podemos lançar mão de várias condutas possíveis. A necessidade de se restabelecer o tônus normal do olho, o mais rápido possível, deve-se ao fato de que algumas complicações podem estar relacionadas com o tempo de duração da hipotonia, como parece ser o caso da maculopatia hipotônica, cujas alterações estruturais e funcionais podem tornar-se irreversíveis com o tempo<sup>13</sup>.

Inicialmente podemos fazer uso de tratamento clínico (curativo oclusivo, inibidores da produção do humor aquoso e cicloplégicos), lentes de contato gelatinosas de grande diâmetro, lente de Simmons, cola orgânica, injeção de sangue autólogo intra e peri "bleb", sutura de Palmberg e a excisão da bolha com rotação de retalho conjuntival<sup>14</sup>. Nestes casos, entretanto, o tratamento clínico puro raramente é eficaz sendo necessário, geralmente, uso dos demais procedimentos.

Em nossos dois casos, foi realizada a excisão da bolha filtrante com rotação de retalho conjuntival, por vazamento persistente e insucesso dos meios clínicos usados, inclusive com a injeção de sangue autólogo e a sutura de Palmberg.

A análise histológica do tecido conjuntival excisado mostrou diminuição importante das camadas do epitélio conjuntival, algumas reduzidas a uma simples camada enquanto a substância própria exibiu colágeno frouxamente organizado, alguns vasos sanguíneos e poucas células inflamatórias. (Fig. 2)

Nossos achados são compatíveis com aqueles existentes na literatura em estudos realizados com mitomicina<sup>15-17</sup>. Este

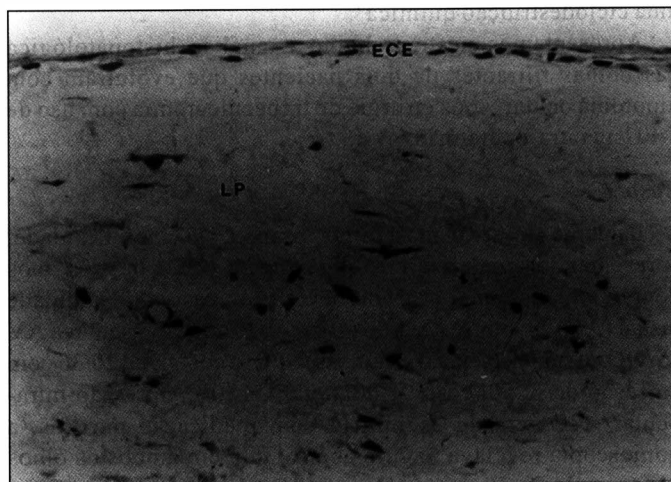


Fig. 2 - Corte histológico de conjuntiva submetida a tratamento com 5-FU. Epitélio colunar estratificado (ECE) e lâmina própria (LP). Hematoxilina e Eosina 100 X.

estudo revelou hipocelularidade do epitélio conjuntival, além de frouxidão do estroma, rarefação de vasos sanguíneos e de células inflamatórias, o que poderia explicar e justificar um aumento da passagem de humor aquoso através da conjuntiva e por conseguinte a hipotonia ocular persistente. Somou-se a este fato o encontro do flap escleral extremamente fino e friável e mesmo ausente em determinados locais.

O estudo histológico de bolha filtrante nestes pacientes chama atenção para a importância de não se utilizar estas drogas de forma indiscriminada. Sua utilização nestes pacientes deveu-se ao grande comprometimento do nervo óptico em olhos únicos e o objetivo em ter-se pressões finais inferiores ou iguais a 15 mmHg.

#### SUMMARY

*Authors studied the histological aspects of filtering blebs conjunctiva of two patients who had undergone surgical revision of the filtration site after trabeculectomy with 5-Fluorouracil during the procedure. Blebs were excised due to ocular hypotony. Light microscopy showed: conjunctival epithelium attenuation, substantia propria with loosely organized collagen, few blood vessels and rare inflammatory cells. Our histopathological findings are similar to those reports in the literature for cases treated with mitomycin-C.*

**Key words:** 5-Fluorouracil; Trabeculectomy; Ocular hypotony; Pathologic anatomy; Histology.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kitazawa Y, et al. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. Arch Ophthalmol 1991;109:1693.
2. Chen CW. Enhanced intra-ocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin C. Trans. Asia-Pacific Acad

- Ophthalmol 1983;9:172.
3. Palmer SS. Mitomycin as adjunctive chemotherapy with trabeculectomy. Ophthalmology 1991;98:317.
  4. Skuta GL et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. Ophthalmology 1992;99:438.
  5. Smith MF, et al. - Results of intraoperative 5-fluorouracil supplementation on trabeculectomy for open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1992;114:737.
  6. Jampel HD, et al. Hypotony maculopathy following trabeculectomy with mitomycin C Arch Ophthalmol 1992;110:1049.
  7. Kirshof BE, Diestelhorst M. The effect of mitomycin C on the aqueous humor dynamics in glaucomatous eyes. ARVO abstracts. Supplement to Invest Ophthalmol Vis Sci Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993, p. 815.
  8. Fankhouser F. Wound healing in glaucoma filtering surgery. New York: Kugler, 1992.
  9. Falk FY, et al. Mitomycin versus 5-fluorouracil antimetabolite therapy for glaucoma filtration surgery. Semin Ophthalmol 1992;7:97.
  10. Parrish RK. Who should receive antimetabolite after filtering surgery?. Arch Ophthalmol 1992;110:1069-71.
  11. Skuta GL, et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high risk glaucoma filtering surgery. Ophthalmology 1992;99:438-44.
  12. Moster MR, et al. Complications of topical intraoperative subconjunctival mitomycin C in glaucoma filtration surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34(supp):730.
  13. Gass, JDM. Hypotony Maculopathy. In: Bellows JG, ed. Contemporary Ophthalmology: Honoring Sir Stewart Duke Elder. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1972;343-66.
  14. Liebman JM. et al. Management of chronic hypotony after glaucoma filtration surgery. J Glaucoma 1996;5:210-20.
  15. Hutchinson AK. et al. Clinicopathologic features of excised mitomycin filtering blebs. Arch Ophthalmol 1994;112:74-9.
  16. Nuyts, RMMA. et al. Histopathologic effects of mitomycin C after trabeculectomy in human glaucomatous eyes with persistent hypotony. Am J Ophthal 1994;118:225-37.
  17. Shields, MB. et al. Clinical and histopathologic observations concerning hypotony after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C Am J Ophthal 1993;116:673-83.

## XXVIII CONGRESSO INTERNACIONAL DE OFTALMOLOGIA

*21 a 26 de julho de 1998 - Amsterdam - Holanda*

O congresso de Amsterdam já tem o programa prévio à disposição dos Oftalmologistas.

Durante os 6 dias toda a Oftalmologia mundial se reunirá em Amsterdam, uma das cidades mais bonitas da Europa. O programa, excelente, cobrirá todos os aspectos da especialidade com uma grande ajuda de organismos internacionais, europeus e americanos. O programa inclui Simpósios internacionais em Retina, Catarata, Cirurgia Refrativa, Córnea, Glaucoma, Angiografia e Fluoresceínica, Florometria, Uveítes, Aids, Órbita, Cirurgia Plástica, Dacriologia, Oftalmologia Pediátrica, Estrabismo, Neuroftalmologia, Eletrofisiologia, Tracoma, Prevenção da Cegueira e Tecnólogos. Serão realizados também quase uma centena de Cursos.

Os Temas Livres deverão ser recebidos em Amsterdam antes do dia **15 de janeiro** de 1998.

Portato devem ser enviados até o dia 07 de janeiro por correio especial.

Maiores detalhes sobre apresentação de temas livres, o programa e outras informações podem ser obtidas através do **Conselho Brasileiro de Oftalmologia** ou da **Mello Faro Turismo**. Fone: (011) 258-5044 - Fax: (011) 231-1343.