

# Uso do 5-fluorouracil no intra-operatório da cirurgia do pterígio

## *Intra-operative use of 5-fluorouracil in pterygium surgery*

Silvana A. Schellini <sup>(1)</sup>  
Cesar N. Shiratori <sup>(2)</sup>  
Paulo H. Spirandelli <sup>(3)</sup>  
Claudia A. Shiratori <sup>(2)</sup>  
Carlos Roberto Padovani <sup>(4)</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a efetividade e as complicações com a aplicação do 5-fluorouracil (5-FLU) no intra-operatório da cirurgia do pterígio.

**Método:** Foram avaliados 28 olhos de 26 indivíduos quanto ao tipo e tamanho do pterígio, cirurgias prévias e a resposta ao tratamento cirúrgico (no 7º, 21º, 60º e 90º dia de pós-operatório). Logo após a exeresse do pterígio, aplicou-se 5-FLU (25 mg/ml) no leito cirúrgico, durante cinco minutos; a seguir, realizou-se a técnica de deslizamento de retalho conjuntival.

**Resultados:** A maioria dos pacientes tinha mais de 50 anos de idade e apresentava pterígio primário (70,0%), grau II (60,7%), do tipo involutivo (60,7%). No pós-operatório observaram-se: isquemia (10,7%), deiscência da conjuntiva (7,1%), ceratite (3,5%), conjuntivite (3,5%) e recidiva da lesão em 1 olho (3,5%).

**Conclusão:** O 5-FLU se mostrou droga segura e efetiva na prevenção das recidivas, podendo ser usado como coadjuvante no tratamento do pterígio para prevenir recidivas.

**Palavras-chave:** Pterígio; 5-fluorouracil; Antimitótico; Recidiva.

### INTRODUÇÃO

O pterígio caracteriza-se por ser um tecido fibrovascular, de aspecto triangular, que cresce a partir da conjuntiva bulbar em direção à córnea <sup>1</sup>.

Apesar do tratamento cirúrgico ser relativamente simples, as complicações e recidivas preocupam os oftalmologistas e estimulam estudos de novas técnicas operatórias e uso de drogas coadjuvantes.

O uso tópico dos anti-mitóticos no pós-operatório do pterígio foi iniciado na década de 60, com o thio-tepa <sup>2</sup>. Esta droga foi amplamente utilizada até meados dos anos 80, quando foi iniciado o uso da mitomicina C <sup>3</sup>.

A mitomicina C foi amplamente estudada, avaliando-se sua aplicação no tratamento do pterígio e do glaucoma <sup>4-6</sup>.

O 5-fluorouracil (5-FLU) foi descrito na mesma época que a mitomicina C, porém foi muito menos estudado, apesar de seu preço ser muito inferior ao da mitomicina C.

A mitomicina C e o 5-FLU foram utilizados em experimentação em coelhos, aplicando-se como injeção subconjuntival (0,25 ml) e intracamerular (0,05 ml), em doses diárias durante 4 dias consecutivos, ocorrendo inflamação, necrose estromal, perda endotelial e necrose hemorrágica da íris com o uso da mitomicina C, mas com o 5-FLU não houve evidência de toxicidade <sup>7</sup>.

Ainda em olhos de coelhos, o 5-FLU foi aplicado topicamente na região

Trabalho apresentado como tema livre no XXX Congresso Brasileiro de Oftalmologia-1999.

<sup>(1)</sup> Professor Assistente Doutor - Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - UNESP - Botucatu.

<sup>(2)</sup> Residente de Oftalmologia - Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - UNESP - Botucatu.

<sup>(3)</sup> Ex-Residente de Oftalmologia - Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - UNESP - Botucatu.

<sup>(4)</sup> Professor Titular - Departamento de Bioestatística - UNESP - Botucatu.

**Endereço para correspondência:** Silvana Artioli Schellini. DEP. OFT/ORL/CCP. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Botucatu (SP) Brasil. CEP 18618-000. e-mail: btrcs@zaz.com.br

do limbo córneo-escleral<sup>8</sup> e com infiltração subconjuntival<sup>9</sup>, não se observando efeitos deletérios:

O efeito antimetabólico do 5-FLU é cerca de 100 vezes inferior ao da mitomicina C<sup>10</sup>. O uso da mitomicina C no tratamento do pterígio pode levar a isquemia dos tecidos e úlceras de esclera<sup>11,12</sup>, provavelmente em decorrência do efeito inibitório prolongado sobre a cicatrização.

Assim, com base nos estudos anteriores<sup>8,9</sup>, optou-se por utilizar a droga ora citada por via tópica no intra-operatório da cirurgia do pterígio, avaliando sua efetividade e as possíveis complicações advindas do seu uso.

## MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo prospectivo em 26 pacientes (28 olhos) portadores de pterígio, operados na Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Seguiu-se protocolo de atendimento no qual constavam: idade, sexo, tempo de aparecimento da lesão, cirurgias prévias, classificação do pterígio, acuidade visual antes e após a cirurgia com o uso de correção óptica e as possíveis alterações oculares observadas no pós-operatório.

A classificação do pterígio foi feita conforme rotina do Serviço em: 1) segundo o grau de crescimento - grau 1, quando o pterígio avançava até 2 mm além do limbo; grau 2, pterígio até metade da distância entre o limbo e a pupila; grau 3, pterígio ultrapassando a pupila. 2) tipo: involutivo - pterígio com poucos vasos, não sobrelevado; carnososo - pterígio com vasos dilatados, elevado. 3) cabeça única - aquele com uma única área de crescimento; cabeça dupla, quando duas regiões de crescimento foram identificadas.

Todos os pacientes foram informados de que receberiam a droga e consentiram com o procedimento.

Os pacientes foram operados por 02 cirurgiões, seguindo-se a mesma técnica operatória: anestesia por injeção subconjuntival de Lidocaína 2% com vasoconstrictor (Astra), remoção da cabeça do pterígio por delaminação corneana utilizando bisturi lâmina 15, ressecção apenas da cabeça e pequena porção do corpo e aplicação de 5-FLU (Roche 25 mg/ml) com cotonete embebido na solução. A aplicação foi realizada na região do limbo corneoescleral, durante 5 minutos; em seguida, lavou-se o leito cirúrgico com 5 ml de soro fisiológico 0,9%. Deslizamento de retalho da conjuntiva do setor superior e inferior adjacente a área de exereses da lesão e fechamento conjuntival com 2 pontos separados de fio trançado absorvível (Vycril 7-0 - Cirumédica). Aplicação de colírio de cloranfenicol e dexametasona e pomada de ácido retinóico, cloranfenicol e vitamina A, seguida de curativo oclusivo por período de 24 horas.

No pós-operatório, utilizou-se colírio de cloranfenicol e dexametasona seis vezes ao dia e 0,1 ml de soro glicosado 5% quatro vezes ao dia, durante 21 dias.

Os pacientes foram reavaliados aos 7, 21, 60 e 90 dias após a cirurgia.

Considerou-se como recidiva o reaparecimento de proliferação conjuntival sobre a córnea.

Os dados obtidos foram estatisticamente analisados através do teste do Qui-quadrado, fixando-se em 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

## RESULTADOS

A idade dos pacientes variou de 19 a 80 anos, com mediana de 48,7 anos e 57,69% eram do sexo feminino.

A cirurgia foi realizada primariamente em 70,0% dos pacientes e 30,0% eram portadores de pterígio recidivado, dos quais 20,0% já haviam apresentado 02 recidivas.

A maioria dos pterígios era do grau II (17 olhos - 60,7%), do tipo involutivo (17 olhos - 60,7%) e de cabeça única (22 olhos - 78,5%) (Tabela 1).

Comparando-se a acuidade visual pré e pós-operatória com a melhor correção óptica, observou-se que não houve baixa da acuidade visual em nenhum dos pacientes.

Todos os pacientes apresentaram imediatamente depois da administração da droga, isquemia traduzida por área esbranquiçada no local da aplicação.

As alterações observadas no pós-operatório estão apresentadas na tabela 2. No 7º pós-operatório, observou-se persistência da isquemia na área de aplicação em 03 olhos (10,7%), deiscência de sutura conjuntival em 02 (7,1%), ceratite em 01 (3,5%) conjuntivite em 01 (3,5%). No 60º pós-operatório, não foram observadas alterações nos olhos operados, exceto 01

Tabela 1. Distribuição dos pterígios segundo características da lesão

Característica	Nº de pacientes		%
Tamanho	grau I	7	25,0
	grau II	17	60,7
	grau III	4	14,3
Total		28	100,0
Tipo	Involutivo	17	60,7
	Carnososo	11	39,2
Total		18	100,0
Cabeça	Única	22	78,5
	Dupla	6	21,4
Total		28	100,0

Tabela 2. Frequência das alterações oculares observadas com a aplicação do 5-fluorouracil no intra-operatório da cirurgia do pterígio

Alterações	Dias de pós-operatório				Total (olhos)
	7	21	60	90	
Isquemia	3	-	-	-	3
Deiscência	2	-	-	-	2
Ceratite	1	-	-	-	1
Conjuntivite	1	-	-	-	1
Recidiva	-	-	1	-	1
Total	7	-	1	-	8

olho (3,5%) que apresentava recidiva da lesão conjuntival (paciente de 26 anos, portador de pterígio primário, grau I e do tipo involutivo).

Não houve nenhuma outra alteração nos olhos que receberam o 5-FLU intra-operatório.

---

## DISCUSSÃO

---

O 5-FLU tem sido utilizado com sucesso no tratamento de lesões pré-malignas de pele e mucosas<sup>13</sup>. Droga citostática de ação anti-metabólica, inibe a formação de DNA, com potencial de toxicidade seletiva para o epitélio displásico.

Não existe, até o momento, relato sobre o uso tópico do 5-FLU no intra-operatório do pterígio. Apenas Vasco<sup>14</sup> utilizou esta droga em portadores de pterígio primário e recidivado, porém com administração subconjuntival em número de 4 aplicações, iniciando-as no 5º pós-operatório e terminando em 1 a 3 meses.

Tanto o 5-FLU, como a mitomicina C foram descritos em épocas semelhantes. Porém, os estudos sobre os efeitos do 5-FLU no olho estão restritos a estudos "in vitro", cultura de tecidos<sup>15</sup> e observações clínicas de sua utilização como agente inibidor da proliferação fibroblástica em cirurgias filtrantes<sup>16-18</sup>.

A casuística aqui estudada envolveu pterígios primários e recidivados e de diversos tamanhos. Não houve seleção prévia dos casos justamente para que se observasse o efeito do 5-fluorouracil em qualquer tipo de lesão que se apresente.

A técnica cirúrgica utilizada foi sempre a mesma e apenas 2 cirurgias realizaram as cirurgias na tentativa de limitar este fator de discordância.

Assim como com a utilização da mitomicina C, o 5-FLU provoca área de isquemia no local da aplicação, observada em 100,0% dos pacientes logo após a administração da droga e persistindo até o 7º pós-operatório em 3 (10,7%) dos olhos operados.

Em coelhos, para os quais se administrou 5-FLU por meio de cotonete embebido na droga na concentração de 25 mg/ml durante 5 minutos, observou-se desepitelização no local da aplicação por 4 dias<sup>8</sup>. Com relação ao uso da mitomicina C, foi estabelecido que um minuto é suficiente para inibir a proliferação de fibroblastos na cápsula de Tenon. Porém, para o 5-FLU a concentração e tempo não foram ainda determinados e optou-se neste estudo por 25 mg/ml, pelo tempo de 5 minutos.

A conjuntivite, observada em 1 olho no 7º pós-operatório, pode ter ocorrido independentemente do 5-FLU e não ser deste decorrente.

A recidiva da lesão conjuntival ocorreu em 3,6% dos nossos pacientes. Apesar do período curto de observação (90 dias), este é o período em que ocorre a maior parte das recidivas, sendo de apenas 6% a chance de recidiva depois de 6 meses de pós-operatório<sup>19</sup>.

Em estudo prévio, usando aplicação tópica de mitomicina C (0,02 mg/ml), observamos taxa de recidiva de 13,3%<sup>11</sup>,

podendo esta variar de zero<sup>19</sup> a 38,0%<sup>20</sup> devido aos vários fatores relacionados com a proliferação conjuntival.

Portanto, o 5-FLU não provocou efeitos deletérios para os tecidos oculares, e houve baixa taxa de recidiva, o que nos leva a sugerir ser esta droga útil no tratamento coadjuvante do pterígio.

---

## SUMMARY

---

**Purpose:** *To evaluate the effectiveness and the complications on intraoperative application of 5-fluorouracil (5FLU) in pterygium surgery.*

**Method:** *We studied 28 eyes of 26 patients with pterygium, evaluating the type and size of the pterygium, previous surgeries and the response to surgical treatment (on the 7th, 21st, 60th, 90th postoperative day). The application of 5-FLU (25 mg/ml) was done soon after resection, for five minutes, followed by the sliding flap technique.*

**Results:** *Most of the patients were more than 50 years old, presented with primary (70.0%), degree II (60.7%), involutinary type (60.7%) pterygium. After surgery ischemic area (10.7%), conjunctival deiscence (7.1%), keratitis (3.5%), conjunctivitis (3.5%) and lesion relapse (3.5%) were observed.*

**Conclusion:** *5-FLU is a safe and effective drug and could be of help in the treatment of pterygium to prevent relapse.*

**Keywords:** *Pterygium; 5-fluorouracil; Antimitotic; Relapse.*

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Duke-Elder S. Diseases of the outer eye. In: Duke-Elder S. System of Ophthalmology. St. Louis: CV Mosby, 1965;8:573.
2. Langham ME. The inhibition of corneal vascularization by triethylene thiophosphoramide. Am J Ophthalmol 1960;49:25.
3. Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eyedrops as treatment for pterygium. Ophthalmology 1988;95:813-21.
4. Cardillo JA, Alves MR, Ambrósio LA, Potério MB, Kara-José N. Single intraoperative application versus postoperative mitomycin C eyedrops in pterygium surgery. Ophthalmology 1995;102:1949-52.
5. Alves MR. Perda de ceratócitos após desepitelização da córnea e uso tópico de mitomicina C. Rev Bras Oftalmol 1996;55:268-75.
6. Susanna Jr S, Takahashi WY. Utilização de mitomicina em cirurgias combinadas. Rev Bras Oftalmol 1996;55:13-5.
7. Morrow GL, Stein RM, Heathcot JG, Ikeda D, Feldman F. Ocular toxicity of mitomycin C and 5 fluorouracil in the rabbit. Can J Ophthalmol 1994;29:268-73.
8. Barbarini LC, Schellini SA, Marques MEA. Efeitos da aplicação tópica de 5-fluorouracil no limbo corneoescleral de coelhos. Arq Bras Oftalmol 1999;62:409.
9. Komatsu F, Schellini SA, Marques MEA, Padovani CR, Camargo JLV. Efeitos da infiltração subconjuntival de 5-fluorouracil no limbo corneoescleral de coelhos. Arq Bras Oftalmol 1999;62:399.
10. Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR. Effect of 5-fluorouracil and mitomycin on cultured rabbit subconjunctival fibroblast. Ophthalmology 1990;97:1202-10.
11. Martins-Neto A, Paro G, Schellini SA, Moraes-Silva MRB. Mitomicina C no intra-operatório do pterígio. Arq Bras Oftalmol 1996;59:397.
12. Paro G, Martins-Neto A, Schellini SA, Padovani CR. Nossa experiência com o colírio de mitomicina C no pós-operatório do pterígio. Arq Bras Oftalmol 1996;59:398.
13. Yeatts RP, Ford JG, Stanton CA, Reed JW. Topical 5-fluorouracil in the intra

- epithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 1995; 102:1388-44.
14. Vasco PJ. Pterígio – cirurgia y quimioterapia. *Curacion total. CES Medicina* 1989;3:85-90.
15. Wilkerson M, Fulcher S, Shields MB, Foulks GN, Hatchell DL, Houston LL. Inibition of human subconjunctival fibroblast proliferation by immunotoxin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2293-8.
16. Lee DA, Shapourifar-Tehrani S, Kitada S. The effect of 5-fluorouracil and cytarabine on human fibroblasts from Tenon's capsule. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1848-55.
17. Caronia RM, Liebman JM, Friedman R, Cohen H, Ritch R. Trabeculectomy at the inferior limbus. *Arch Ophthalmol* 1996;114:387-91.
18. Susanna Jr R, Takahashi W, Nicoleta M. Late bleb leakage after trabeculectomy with 5-fluorouracil or mitomycin C. *Can J Ophthalmol* 1996; 31: 296-300.
19. Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V et al. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1995;120:151-60.
20. Mahar PS, Nwokora GE. Role of mitomycin C in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol* 1993;77:433-5.



# 14º Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e Reabilitação Visual

6 a 9 de Setembro de 2000  
Centro de Convenções de Natal - Natal/RN

## COMISSÃO ORGANIZADORA:

Marco Antonio Rey de Faria – *Presidente*  
Marisio Eugênio de Almeida Filho – *1º Vice-Presidente*  
Ronaldo Dumaresq de Oliveira – *2º Vice-Presidente*  
Nelson Salustino Galvão – *1º Secretário*  
João Maria de Miranda Monte – *2º Secretário*  
Pedro Florêncio dos Santos – *1º Tesoureiro*  
Carlos Alexandre de Amorim Garcia – *2º Tesoureiro*

## COMPOSIÇÃO DA GRADE CIENTÍFICA:

23 Simpósios

66 Cursos

12 Simpósios das Sociedades Filiadas

### INFORMAÇÕES: CBO Eventos

Al. Santos, 1343 / Conj. 1110 – CEP: 01419-001 – São Paulo – SP

Tel: 11 3266 4000 / Fax: 11 3171 0948 / E-mail: eventos@cbo.com.br