

Cicatrização: uso de matriz de colágeno

Healing: use of collagen matrix

Ana Cláudia Alves Pereira¹ <https://orcid.org/0000-0002-6464-947X>
Kleber Cunha Clemente² <https://orcid.org/0000-0002-2766-948X>
Bianca Hayashi Borges da Silva³ <https://orcid.org/0000-0001-7228-1495>
Vitória Oshiro Orro³ <https://orcid.org/0000-0002-2348-4779>

RESUMO

A matriz de colágeno Ologen™ é um novo agente antifibrótico composto por uma matriz porosa de atelocolageno tipo I e glicosaminoglicanos reticulados, que pode ser utilizado como uma alternativa para a modulação da cicatrização nas cirurgias. Por ser altamente poroso e biodegradável, este implante auxilia nos processos de reparação fisiológicos que ocorrem no tecido conjuntivo e epitelial da lesão, sem a formação de tecido fibrótico, o qual acarreta insucesso cirúrgico e elevação da PIO. A Trabeculectomia (TREC) é considerada a cirurgia padrão para o tratamento do glaucoma, no entanto as taxas de sucesso cirúrgico a médio e longo prazo estão relacionadas a cicatrização do sítio operatório, envolvendo principalmente o tecido conjuntival e tenoniano. O processo de cicatrização é dividido em 4 fases principais: coagulativa, inflamatória, proliferativa e remodeladora, com uma série de cascatas químicas e fatores bioquímicos liberados na tentativa de restabelecer a homeostasia. Diversas pesquisas na literatura já demonstraram os efeitos benéficos na cicatrização ao utilizar a matriz de colágeno Ologen em cirurgias oftalmológicas, além das possíveis complicações. Os resultados dos atuais estudos com implante de Ologen para o tratamento de glaucoma são encorajadores e promissores. No entanto, ensaios clínicos randomizados futuros com seguimento a longo prazo são necessários para avaliarmos a segurança e a eficácia do novo implante na modulação da cicatrização, alcançando melhores taxas de sucesso cirúrgico.

Descritores: Cicatrização; Glaucoma/cirurgia; Ologen.

ABSTRACT

The Ologen™ collagen matrix is a new antifibrotic agent composed of a porous matrix of type I atelocolagene and cross-linked glycosaminoglycans, which can be used as an alternative for the modulation of healing in surgeries. Because it is highly porous and biodegradable, this implant assists in the physiological repair processes that occur in the connective and epithelial tissue of the lesion without the formation of fibrotic tissue, which leads to surgical failure and IOP elevation. The Trabeculectomy (TREC) is considered the standard surgery for the treatment of glaucoma; however, the surgical success rates in the medium and long term are related to surgical site healing, mainly involving conjunctival and tenonian tissue. The healing process is divided into 4 main phases: coagulative, inflammatory, proliferative and remodeling, with a series of chemical cascades and biochemical factors released in an attempt to restore hemostasis. Since several researches in the literature have already demonstrated the beneficial effects on healing by using the Ologen collagen matrix in ophthalmic surgeries, in addition to possible complications. The results of current Ologen implant studies for the treatment of glaucoma are encouraging and promising. However, future randomized clinical trials with long-term follow-up are necessary to evaluate the safety and efficacy of the new implant in modulating healing, achieving better rates of surgical success.

Keywords: Healing; Glaucoma/surgery; Ologen.

¹ Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil. Setor de Glaucoma do Hospital de Olhos, Campo Grande, MS, Brasil; Setor de Glaucoma da Santa Casa de Misericórdia, Campo Grande, MS, Brasil.

² Programa de Residência em Oftalmologia, Santa Casa de Misericórdia, Campo Grande, MS, Brasil.

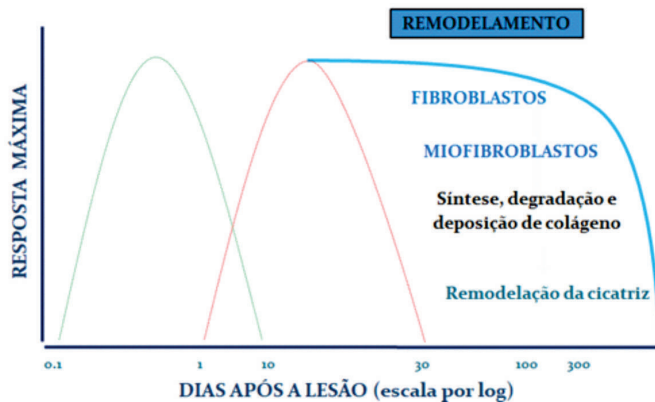
³ Curso de Medicina, Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 11/09/2018 - Aceito para publicação em 24/03/2019.

O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO

Classicamente, a Trabeculectomia (TREC) é considerada a cirurgia padrão para o tratamento do glaucoma, no entanto as taxas de sucesso cirúrgico a médio e longo prazo estão relacionadas a cicatrização do sítio operatório, envolvendo principalmente o tecido conjuntival e tenoniano. O processo de cicatrização é dividido em 4 fases principais: coagulativa, inflamatória, proliferativa e remodeladora (Figura 1), com uma série de cascatas químicas e fatores bioquímicos liberados na tentativa de restabelecer a hemostasia.⁽¹⁾



Fonte: Adaptado de https://www.iogen.fi/wp-content/uploads/2017/10/iogen-trab-brochure_english-1.pdf

Figura 1: Processo de reparo celular durante e após o processo cirúrgico

Nas fases mais precoces, o processo é controlado pela liberação imediata de proteínas plasmáticas, células sanguíneas, plaquetas e hormônios locais selando inicialmente os vasos lesionados. Com o ferimento tecidual, há liberação de histamina, serotonina e bradicinina que causam vasodilatação e aumento de fluxo sanguíneo no local.⁽²⁾ Nas etapas posteriores, as plaquetas ativadas desempenham um papel fundamental, através da liberação de fatores químicos de crescimento. Estas substâncias servem como potentes quimio-atrativos inflamatórios, e ao mesmo tempo os fatores de coagulação são ativados, progredindo com a primeira fase da cicatrização.^(3,4)

O microambiente com sua composição físico-química alterada inicia o influxo de neutrófilos e monócitos (posteriormente macrófagos teciduais) inaugurando a fase inflamatória. Fatores de crescimento liberados de macrófagos e citocinas secretadas pelos linfócitos T desempenham uma ação estimulatória importantíssima na fase inicial e ação reguladora na fase tardia da cicatrização.^(5,6)

A fase proliferativa, inicia-se com a proliferação de células epiteliais, na periferia da ferida, concomitante com a angiogênese e a fibroplasia (produção de colágeno pelos fibroblastos) gerando uma nova matriz tecidual. Sua principal função é a restauração da continuidade do tecido lesado, funcionando como um arcabouço para migração celular. O fibroblasto é o grande protagonista deste processo, pois além da produção do principal constituinte da matriz celular, se diferencia em miofibroblasto, o qual é um fenótipo mais contrátil responsável pela tração das margens da ferida.

Com o passar do tempo, este tecido fibrovascular primitivo evolui para uma cicatriz madura na fase final da cicatrização. A degradação da matriz extracelular é mediada por ativadores de

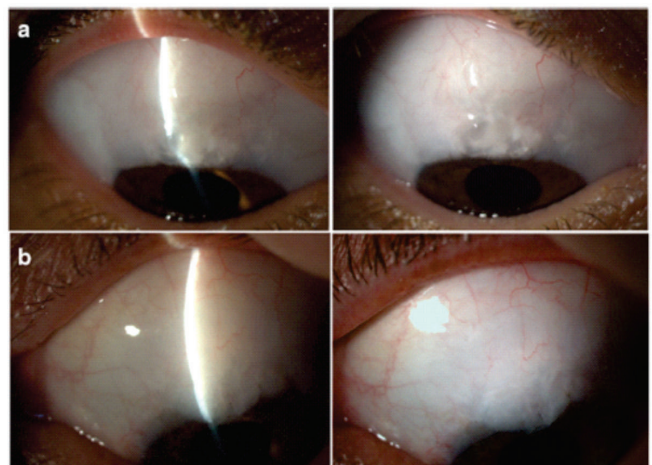
plasminogênio e a matriz metalo-proteinasas através da remoção de ácido hialurônico e fibronectina do tecido. A apoptose dos fibroblastos é um evento fundamental na fase de remodelação, levando a ferida a tornar-se o mais próximo possível do tecido inicial.^(5,6) Sua maturação caracteriza-se por um aumento da resistência, sem aumento na quantidade de colágeno, pois há um equilíbrio entre produção e destruição das fibras de colágeno neste período, por ação das collagenases. As fases da cicatrização não são mutuamente excludentes, mas sobrepostas no tempo.⁽⁷⁾

MODULADORES DA CICATRIZAÇÃO

Para o controle da cicatrização nas cirurgias antiglaucomatosas, especialmente na Trabeculectomia (Trec) e cirurgias Não Penetrantes (EPNP) são utilizados medicamentos antimetabólitos, tais como 5- fluorouracil (5 FU) e mitomicina C (MMC), com o intuito de prevenir a formação de cicatrizes e melhorar a taxa de sucesso das cirurgias. No entanto, estas substâncias estão associadas a aumento nas taxas de complicações, como vazamento de bolhas, hipotonia, descolamento de coróide, blebite, maculopatia hipotônica e endoftalmite.⁽⁶⁾

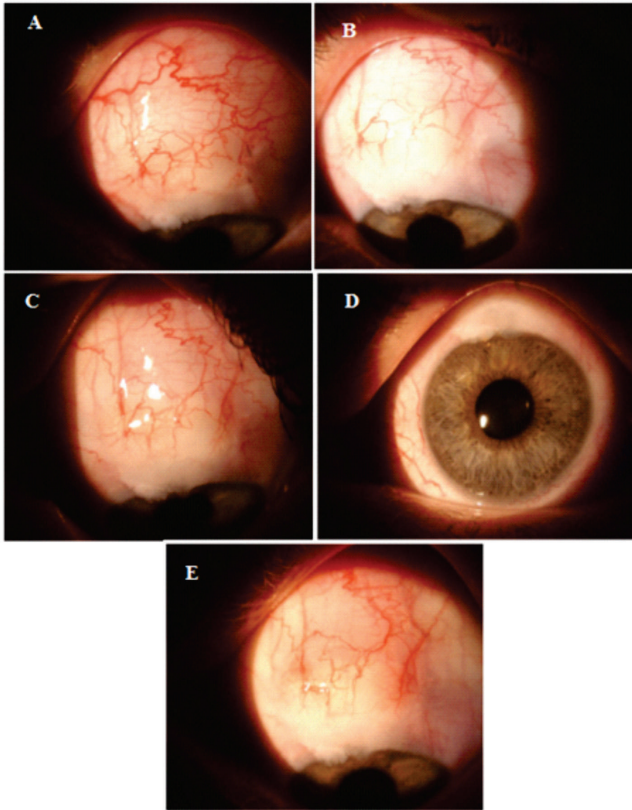
A matriz de colágeno OlogenTM é um novo agente antifibrótico composto por uma matriz porosa de atelocolágeno tipo I e glicosaminoglicanos reticulados, que pode ser utilizado como uma alternativa para a modulação da cicatrização nas cirurgias. Por ser altamente poroso e biodegradável, este implante auxilia nos processos de reparação fisiológicos que ocorrem no tecido conjuntivo e epitelial da lesão, sem a formação de tecido fibrótico, o qual acarreta insucesso cirúrgico e elevação da PIO.

Acredita-se que, os poros da matriz de colágeno, com um tamanho de 20 a 200 μ m, guiam os fibroblastos que proliferam de forma aleatória, durante a fase de remodelação. Cria-se um reservatório fisiológico dinâmico para preservar a funcionalidade da cirurgia, através da formação de um espaço subconjuntival. O processo de cicatrização é impedido pela interação entre o tecido e a matriz de colágeno, por otimizar e estabilizar a estrutura e a composição dos tecidos oculares, criando uma fístula madura, como pode ser observada na cirurgia de trabeculectomia (Figuras 2 e 3).



Fonte: Cillino et al. (2016).⁽⁷⁾

Figura 2: (A): Mulher de 38 anos submetida a TREC com MMC, observa-se uma bolha difusa avascular central com área cística; (B): Homem de 52 anos do grupo TREC com ologen, observa-se bolha difusa com vascularização quase normal.



Fonte: Anguelov (2013).⁽⁸⁾

Figura 3: Pós-operatório (PO) de TREC com OLO implante em olho esquerdo. A: 3 dias de PO, B: 30 dias de PO, C: 5 meses de PO, D: 10 meses de PO e E: 11 meses de PO.

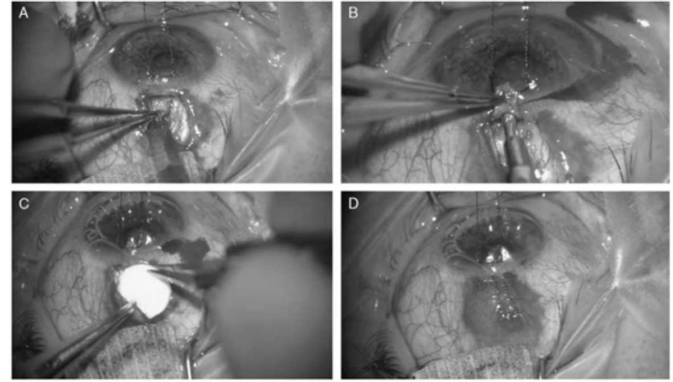
A matriz de colágeno OlogenTM é disponível em diferentes formas e tamanhos (Figura 4). A sua biodegradação ocorre num período de 3 a 6 meses, dependendo das condições da inflamação e do grau de infiltração.

Forma	Número de Modelo	Tamanho
	830601	6 mm (D) x 2 mm (A)
	830621	7,5 mm (D) x 2 mm (A)
	862051	12 mm (D) x 1 mm (A)
	870051	10 mm (L) x 10 mm (C) x 2 mm (A)

Fonte: Adaptado de <https://www.ologen.com/product/>

Figura 4: Matriz de Colágeno OlogenTM e seus modelos.

Desta forma, este novo implante pode ser utilizado como um dispositivo antifibrótico em diferentes cirurgias oftalmológicas, como TREC (Fig. 5), EPNP, revisão de fistulas ou implantes de drenagem, com o intuito de criar uma bolha vascular saudável, especialmente nas cirurgias onde o uso de antimetabólitos não é recomendado como em idosos, pacientes com tecido escleral ou conjuntival fino, bolha em posição não superior, história de MMC e complicações associadas, entre outros.^(8,9) (Tabela 1).



Fonte: Perez et al. (2016).⁽⁹⁾

Figura 5: Trabeculectomia com implante de Ologen. A: Retalho escleral trapezoidal de 2.5 x 1,5 mm de meia espessura foi confeccionado na área superior. B: A Trec foi realizada com punch. C: o implante de Ologen foi posicionado em cima do retalho escleral sem o uso de qualquer sutura. D: A conjuntiva foi fechada com nylon 10-0

Tabela 1
Vantagens e Benefícios da Matriz de Colágeno OlogenTM

Características	Vantagens	Benefícios
Estrutura porosa	Melhor remodelamento em tecidos do hospedeiro	Sistema de reserva fisiológico
90% de tipo I atelocolagênio	Baixa rejeição	Resposta imune mínima
Biodegradação natural	Mimetiza ECM nativo para regulação da consistência física	Tecidosingular em crescimento
Flexível	Estabilidade a longo prazo do tecido biomecânico	Espaço particular de manutenção
Dimensões excepcionais	Pronto para uso e de fácil manuseio durante a cirurgia	Boa adaptabilidade à diversidade de tecidos oculares

Fonte: Traduzido de <http://www.aeonastron.com/product.php?catId=6>

RESULTADOS NA LITERATURA

Avaliando-se a segurança e eficácia da TREC com implante Ologen versus TREC com MMC, Ji et al.⁽¹⁰⁾ realizaram uma meta-análise com 6 ensaios clínicos randomizados, encontrando uma redução da PIO menor para as cirurgias com o implante de OLOGEN, em relação às cirurgias com MMC, em todos os intervalos estudados, exceto nos estudos que fizeram seguimento por mais de 24 meses. As complicações relatadas foram hipotonia com descolamento coroidal, seidel, câmara anterior rasa, todas com resolução espontânea, semelhantes nos 2 grupos: TREC com implante de Ologen e com MMC. Não houve diferença significativa na redução de medicações para o glaucoma e na taxa de sucesso, comparando-se os 2 grupos.

Em estudo retrospectivo realizado em 24 pacientes (33 olhos) com GPAA, Dada et al.⁽¹¹⁾ avaliou os resultados da TREC com o uso de Ologen subconjuntival combinado com baixa dose de

MMC (0.1mg/ml por 1 min). Todos os olhos alcançaram PIO \leq 15mmHg, sendo que, apenas na visita de 6 meses, 2 olhos precisaram de colírios hipotensores. Foram relatados 2 olhos com câmara anterior rasa e hipotonia durante a primeira semana, com Seidel sugestivo de vazamento de lesão conjuntival. Houve exposição do implante em 1 olho após a 1ª semana de seguimento. Ambos foram tratados com resutura de conjuntiva. Dois outros olhos desenvolveram cisto de Tenon na 8ª e 12ª semana de pós-operatório com elevação da PIO, sendo tratados com infiltrações de 5mg de 5-fluorouracil.

A Matriz de colágeno Ologen tem sido usada para reparação na exposição de tubos de drenagem, pois atua como suporte tectônico e atividades biológicas para promover infiltração celular pelo estroma conjuntival do hospedeiro ao redor, reduzindo assim o adelgaçamento/erosão do enxerto alogênico.⁽¹²⁾

Em um estudo prospectivo, comparativo, realizado por El-Saied et al.,⁽¹³⁾ em 40 olhos de 40 pacientes com glaucoma secundário não controlado, seguindo de insucesso da TREC com MMC (0,4 mg/ml por 2 min), e três tentativas de agulhamento com um mês de intervalo. A trabeculectomia com implante Ologen foi realizada 1 mês após o último agulhamento. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A, formado por 18 olhos de 18 pacientes com glaucoma secundário de ângulo aberto e grupo B, com 22 olhos de 22 pacientes com glaucoma secundário de ângulo fechado. Os pacientes de ambos os grupos atingiram sucesso cirúrgico, com níveis de PIO variando entre 5 a 18 mmHg. Neste estudo não foram observadas complicações intra ou pós operatórias, exceto um olho que desenvolveu Dellen.

Dietlein et al.,⁽¹⁴⁾ utilizaram o implante de Ologen em 12 pacientes que haviam sido submetidos previamente a TREC com MMC e estavam sofrendo com subsequente hipotonia ocular. Obtiveram melhora nos níveis da PIO no acompanhamento pós-operatório, além disso, 9 pacientes apresentaram melhora na acuidade visual. Entretanto algumas complicações relatadas neste estudo foram: hipotonia ocular e vazamento de bolha com exposição do implante, após 2 semanas da cirurgia. Para resolução foi necessário o fechamento por um retalho conjuntival rotacional. Outro paciente com hipotonia ocular e vazamento desenvolveu Dellen corneal tratado com lágrimas artificiais. Os casos de descolamento coroidal tiveram resolução espontânea, e 2 pacientes necessitaram de colírios hipotensores, no final do seguimento.

Em estudo prospectivo comparativo de 16 pacientes (20 olhos) com glaucoma congênito por Síndrome de Sturge-Weber, os autores Mohamed et al.⁽¹⁵⁾ randomizaram os pacientes em dois grupos, sendo que um grupo recebeu MMC (0.3 mg/ml por 2 min) e outro Ologen. Foi obtida uma PIO média de 12 mmHg para aqueles tratados com MMC e de 13 mmHg para os tratados com Ologen, entretanto maiores níveis de complicações pós-operatórias foram obtidas no grupo com MMC, como bolha fina com policistos em 6 olhos, blebite em um olho tratado com antibiótico tópico e câmara anterior rasa em 2 olhos, com resolução espontânea.

Outros estudos, como de Hafez,⁽¹⁶⁾ obteve resultados similares, com o uso de Ologen em 20 olhos de 15 pacientes com glaucoma congênito.

CONCLUSÃO

Os resultados dos atuais estudos com implante de Ologen para o tratamento de glaucoma são encorajadores e promissores. No entanto, ensaios clínicos randomizados futuros com seguimento a longo prazo são necessários para avaliarmos

a segurança e a eficácia do novo implante na modulação da cicatrização, alcançando melhores taxas de sucesso cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Atreides SP, Skuta GL, Reynolds AC. Wound healing modulation in glaucoma filtering surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2004;44(2):61–106.
2. Coleman AL. Advances in glaucoma treatment and management: surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(5):2491–4.
3. Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(6):530–50.
4. Tazima MF, Vicente YA, Moriya T. Biologia da ferida e cicatrização. *Medicina (B Aires)*. 2008;41(3):259–64.
5. Contran RS, Kumar V, Collins T, Robbins: Patologia estrutural e funcional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 44–100.
6. Palanca-Capistrano AM, Hall J, Cantor LB, Morgan L, Hoop J, WuDunn D. Long-term outcomes of intraoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery. *Ophthalmology*. 2009;116(2):185–90.
7. Cillino S, Casuccio A, Di Pace F, Cagini C, Ferraro LL, Cillino G. Biodegradable collagen matrix implant versus mitomycin-C in trabeculectomy: five-year follow-up. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):24.
8. Anguelov B. Clinical cases of surgical revision with Ologen™ implantation in eyes with glaucoma and Ex-PRESS™ implant. *Bulgarian Forum Glaucoma*. 2013;3(4):172–82.
9. Perez CI, Mellado F, Jones A, Colvin R. Trabeculectomy Combined with collagen matrix implant (Ologen). *J Glaucoma*. 2017;26(1):54–8.
10. Ji Q, Qi B, Liu L, Guo X, Zhong J. Efficacy and Safety of Ologen Implant Versus Mitomycin C in Primary Trabeculectomy: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *J Glaucoma*. 2015;24(5):e88–94.
11. Dada T, Kusumesh R, Bali SJ, Sharma S, Sobti A, Arora V, et al. Trabeculectomy with combined use of subconjunctival collagen implant and low-dose mitomycin C. *J Glaucoma*. 2013;22(8):659–62.
12. Oana S, Vila J. Tube Exposure Repair. *J Curr Glaucoma Pract*. 2012 Sep;6(3):139–42.
13. El-Saied HM, Abdelhakim MA. Trabeculectomy with ologen in secondary glaucomas following failed trabeculectomy with MMC: comparative study. *Eye (Lond)*. 2016 Aug;30(8):1126–34.
14. Dietlein TS, Lappas A, Rosentreter A. Secondary subconjunctival implantation of a biodegradable collagen-glycosaminoglycan matrix to treat ocular hypotony following trabeculectomy with mitomycin C. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(8):985–8.
15. Mohamed TH, Salman AG, Elshinawy RF. Trabeculectomy with Ologen implant versus mitomycin C in congenital glaucoma secondary to Sturge Weber Syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(2):251–5.
16. Hafez MI. Trabeculectomy with collagen matrix implantation versus trabeculectomy with mitomycin C application for the treatment of primary congenital glaucoma. *J Egyptian Ophthalmol Soc*. 2015;108(2):26–31.

Autor correspondente:

Dra. Ana Cláudia Alves Pereira
Hospital de Olhos MS (HOMS) Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS) Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul (UEMS)
E-mail: anaclaudiaap17@gmail.com