



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Aline Apis

**Pterígio: avaliação da superfície ocular com
lisamina verde e efeito do bevacizumabe na
vascularização conjuntival, complicações e
recidiva — ensaio clínico randomizado**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus
de Botucatu, para obtenção do título
de Mestra em Medicina.

Orientador(a): Profa. Dra. Silvana Artioli Schellini

**Botucatu
2026**

Aline Apis

Pterígio: avaliação da superfície ocular com
lisamina verde e efeito do bevacizumabe na
vascularização conjuntival, complicações e
recidiva — ensaio clínico randomizado

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestra
em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Silvana Artioli Schellini

Botucatu
2026

A642p	Apis, Aline Pterígio: avaliação da superfície ocular com lisamina verde e efeito do bevacizumabe na vascularização conjuntival, complicações e recidiva — ensaio clínico randomizado / Aline Apis. -- Botucatu, 2026 67 p. : il., tabs., fotos Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientadora: Silvana Artioli Schellini 1. Oftalmologia. 2. Conjuntiva Doenças. 3. Olhos Cirurgia. I. Título.
-------	--

Aline Apis

**Pterígio: avaliação da superfície ocular com lisamina verde e efeito do
bevacizumabe na vascularização conjuntival, complicações e recidiva —
ensaio clínico randomizado**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina

Área de Concentração: Oftalmologia

Data da defesa: 15 / 07 / 2026

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Silvana Artioli Schellini
UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) - Campus de Botucatu

Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha
Faculdade de medicina de Ribeirão Preto - USP (FMRP-USP)

Prof. Dra. Rosane Silvestre de Castro
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Prof. Dr. Mitsuo Hashimoto
Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP

Prof. Dr. Flavio Eduardo Hirai
Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2023/02014-0

RESUMO

Este estudo foi realizado com a intenção de avaliar a superfície ocular de portadores de pterígios usando lisamina verde. Além disso, verificar se a injeção subconjuntival de bevacizumabe pode reduzir o número de vasos conjuntivais, assim como avaliar o efeito do bevacizumabe subconjuntival como terapia adjuvante após exérese na prevenção de recidivas.

Para isso, foram desenvolvidos três estudos:

Estudo 1: Distribuição da lisamina verde na superfície ocular de portadores de pterígio primário

Objetivo: Avaliar a distribuição da lisamina verde na superfície de olhos com pterígio primário antes e depois da exérese, além de comparar com olhos normais.

Métodos: Estudo prospectivo e controlado, incluindo 50 olhos com pterígio primário, examinados antes e depois de seis meses da exérese da lesão, e 25 olhos sem pterígio (grupo controle). Todos os participantes foram submetidos a exame oftalmológico completo, seguido da instilação de lisamina verde a 1% e fotodocumentação padronizada. A quantificação da porcentagem de área corada na superfície ocular foi analisada por *software* de processamento de imagem ("Microsoft Office Picture Manager" e "AVsoft Bio View – Spectra Module"). As variáveis quantitativas foram analisadas por meio de análise de variância não paramétrica para medidas repetidas, adotando-se nível de significância de 5%.

Resultados: Os olhos com pterígio apresentaram maior área corada por lisamina verde no pré-operatório, com mediana de 5,07, em comparação aos olhos do grupo controle, cuja mediana foi de 1,23 ($p < 0,05$). Seis meses após a exérese, a mediana da área corada reduziu de 5,07 para 1,99 ($p < 0,05$).

Conclusão: A lisamina verde corou mais intensamente a superfície ocular dos olhos com pterígio do que a dos olhos normais, indicando maior comprometimento da superfície ocular na presença da lesão. Após a remoção do pterígio, observou-se redução significativa da área corada, sugerindo melhora da integridade da superfície ocular. Esses achados podem, ainda, inferir redução de alterações relacionadas ao processo inflamatório após a exérese, embora a

coloração pela lisamina verde não seja específica para inflamação. A análise quantitativa da coloração mostrou-se uma ferramenta útil para a avaliação objetiva das alterações da superfície ocular associadas ao pterígio.

Estudo 2: Análise quantitativa da vascularização conjuntival em pterígios antes e após a exérese cirúrgica com uso adjuvante de bevacizumabe

Objetivo: Avaliar a quantidade de vasos conjuntivais em pterígios e na área conjuntival cicatricial depois da injeção de bevacizumabe.

Métodos: Estudo prospectivo, incluindo indivíduos com pterígios, que receberam uma injeção subconjuntival única de bevacizumabe 2,5mg (G1) ou 5mg (G2) imediatamente após a exérese da lesão. Os olhos foram fotodocumentados antes e sete, 21 e 180 dias depois da exérese. As imagens foram transferidas para computador pessoal e analisadas sob cegamento usando a ferramenta “guias” do aplicativo “Google Apresentações,” analisando-se o número de vasos presentes no pterígio e na região cicatricial de onde o pterígio foi removido.

Resultados: No G1, a mediana do número de vasos se reduziu de 30 no pré-operatório para 15 aos sete dias e 22 aos 21 dias, retornando a 27 aos 180 dias ($p<0,05$). No G2, a mediana se reduziu de 32 no pré-operatório para 21 aos sete dias e 23 aos 21 dias, aumentando novamente para 30 aos 180 dias ($p<0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados ($p>0,05$).

Conclusão: Houve redução do número de vasos conjuntivais após a injeção subconjuntival única de bevacizumabe com doses de 2,5mg ou 5mg nas avaliações de sete e 21 dias. O efeito do bevacizumabe é transitório, e a vascularização volta aos padrões iniciais após 180 dias.

Estudo 3: Uso do bevacizumabe na prevenção da recidiva do pterígio primário após exérese: ensaio clínico randomizado

Objetivo: Avaliar o efeito do bevacizumabe subconjuntival como terapia adjuvante na prevenção de recidivas do pterígio após exérese.

Método: Ensaio prospectivo, randomizado e controlado, realizado entre maio e outubro de 2024. Pacientes com pterígio primário foram alocados em três

grupos: dois grupos receberam bevacizumabe (2,5 mg ou 5 mg) imediatamente após a exérese da lesão e um grupo comparador (cirurgia sem adjuvante). Avaliações clínicas e fotografias seriadas foram realizadas no pré-operatório e aos sete, 21 e 180 dias. As análises estatísticas adotaram nível de significância de 5%.

Resultados: O uso de bevacizumabe subconjuntival ao final da cirurgia esteve associado a menor chance de recidiva da lesão em comparação à cirurgia sem o uso de adjuvante, em observação feita no período de seis meses. Entre os 50 olhos tratados, ocorreram sete recidivas (14,0%), sem diferença significativa entre as doses de 2,5 mg e 5 mg ($p>0,05$). Isquemia, deiscência e granuloma não se associaram à recidiva, e não foram observados efeitos deletérios relevantes sobre a superfície ocular.

Conclusão: Os achados sustentam que o bevacizumabe subconjuntival é viável e seguro para ser usado como adjuvante à cirurgia de pterígio primário, com potencial de reduzir recidiva.

Palavras-chave: Pterígio; Lisamina verde; Bevacizumabe; Recorrência; Injeções subconjuntivais; Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos; Ensaios clínicos randomizados.

Summary

This study was conducted to evaluate the ocular surface of patients with pterygium using lissamine green staining. In addition, the effect of subconjunctival bevacizumab on conjunctival vascularization was evaluated by quantifying conjunctival vessels in pterygium tissue and in the postoperative scar area. Furthermore, the efficacy of subconjunctival bevacizumab as an adjuvant therapy after surgical excision was assessed in preventing lesion recurrence.

To accomplish this, three studies were developed:

Study 1: Distribution of Lissamine Green on the Ocular Surface of Patients with Primary Pterygium

Objective: To evaluate the distribution of lissamine green staining on the ocular surface of eyes with primary pterygium before and after surgical excision and to compare the findings with those of normal eyes.

Methods: This prospective controlled study included 50 eyes with primary pterygium, examined before and six months after lesion excision, and 25 eyes without pterygium (control group). All participants underwent a complete ophthalmologic examination, followed by instillation of 1% lissamine green and standardized photographic documentation. The percentage of stained ocular surface area was quantified using image-processing software ("Microsoft Office Picture Manager" and "AVsoft Bio View – Spectra Module"). Quantitative variables were analyzed using nonparametric analysis of variance for repeated measures, with a significance level of 5%.

Results: Eyes with pterygium showed a larger lissamine green-stained area preoperatively, with a median of 5.07, compared with a median of 1.23 in the control group ($p < 0.05$). Six months after surgical excision, the median stained area decreased from 5.07 to 1.99 ($p < 0.05$).

Conclusion: Lissamine green stained the ocular surface of eyes with pterygium more extensively than that of normal eyes, indicating greater ocular surface impairment in the presence of the lesion. Following pterygium removal, a significant reduction in the stained area was observed, suggesting improvement in ocular surface integrity. These findings may also indirectly suggest a reduction in changes associated with the inflammatory process after excision, although lissamine green staining is not specific for inflammation. Quantitative analysis of staining proved to be a useful tool for the objective assessment of ocular surface changes associated with pterygium.

Study 2: Quantitative Analysis of Conjunctival Vascularization in Pterygium Before and After Surgical Excision with Adjuvant Bevacizumab

Objective: To evaluate the number of conjunctival vessels in pterygium and in the conjunctival scar area after bevacizumab injection.

Methods: This prospective study included patients with pterygium who received a single subconjunctival injection of 2.5 mg bevacizumab (G1) or 5 mg bevacizumab (G2) immediately after lesion excision. The eyes were photographed preoperatively and at seven, 21, and 180 days after excision. Images were transferred to a personal computer and analyzed in a masked fashion using the "guides" tool in the "Google Slides" application. The number of

vessels present in the pterygium and in the scar area from which the pterygium had been removed was assessed.

Results: In G1, the median number of vessels decreased from 30 preoperatively to 15 at seven days and 22 at 21 days, returning to 27 at 180 days ($p<0.05$). In G2, the median decreased from 32 preoperatively to 21 at seven days and 23 at 21 days, subsequently increasing to 30 at 180 days ($p<0.05$). No statistically significant differences were observed between the groups at any of the evaluated time points ($p>0.05$).

Conclusion: The number of conjunctival vessels decreased at seven and 21 days after a single subconjunctival injection of bevacizumab at doses of either 2.5 mg or 5 mg. The effect of bevacizumab was transient, with vascularization returning to baseline levels after 180 days.

Study 3: Use of Bevacizumab to Prevent Recurrence of Primary Pterygium After Excision: A Randomized Clinical Trial

Objective: To evaluate the effect of subconjunctival bevacizumab as adjuvant therapy for the prevention of pterygium recurrence after surgical excision.

Methods: This prospective, randomized, controlled trial was conducted between May and October 2024. Patients with primary pterygium were allocated to three groups: two groups received bevacizumab (2.5 mg or 5 mg) immediately after lesion excision, and one comparator group underwent surgery without adjuvant therapy. Clinical examinations and serial photographs were performed preoperatively and at seven, 21, and 180 days postoperatively. Statistical analyses were conducted using a significance level of 5%.

Results: Subconjunctival bevacizumab administered at the end of surgery was associated with a lower likelihood of pterygium recurrence compared with surgery without adjuvant therapy during the six-month follow-up period. Among the 50 treated eyes, seven recurrences (14.0%) were observed, with no statistically significant difference between the 2.5 mg and 5 mg doses ($p>0.05$). Ischemia, dehiscence, and granuloma were not associated with recurrence, and no clinically relevant deleterious effects on the ocular surface were observed.

Conclusion: These findings support the feasibility and safety of subconjunctival bevacizumab as an adjuvant to primary pterygium surgery, with the potential to reduce recurrence.

Key words: Pterygium; Lissamine green; Bevacizumab; Recurrence; Subconjunctival injections; Ophthalmic surgical procedures; Randomized clinical trial.

Lista de abreviaturas e símbolos

% – Porcentagem

± – Mais ou menos

cm – Centímetros

Dr. – Doutor

Dr^a. – Doutora

et al. – E outros

Fig. – Figura

mg – Miligramas

mL – Mililitros

mm – Milímetros

p – Nível de significância estatística

Prof. – Professor

Prof^a. – Professora

Lista de siglas

5-FU – 5-fluorouracil

anti-VEGF – Anti-fator de crescimento endotelial vascular

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu

HC – Hospital das Clínicas

MMC – Mitomicina C

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

Sumário

RESUMO.....	4
SUMMARY.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	9
LISTA DE SIGLAS	9
INTRODUÇÃO.....	12
O BEVACIZUMABE E OS VASOS CONJUNTIVAIIS	15
O BEVACIZUMABE NA PREVENÇÃO DA RECIDIVA DO PTERÍGIO	15
JUSTIFICATIVAS PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO	21
OBJETIVOS.....	22
ESTUDO 1: DISTRIBUIÇÃO DA LISAMINA VERDE NA SUPERFÍCIE OCULAR DE PORTADORES DE PTERÍGIO PRIMÁRIO	23
RESUMO.....	23
INTRODUÇÃO.....	24
MÉTODO	25
RESULTADOS	27
DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ESTUDO 2: ANÁLISE QUANTITATIVA DA VASCULARIZAÇÃO CONJUNTIVAL EM PTERÍGIOS ANTES E APÓS A EXÉRESE CIRÚRGICA COM USO ADJUVANTE DE BEVACIZUMABE	30
INTRODUÇÃO.....	30
MÉTODO	31
RESULTADOS	33
DISCUSSÃO	35
CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38
ESTUDO 3: USO DO BEVACIZUMABE NA PREVENÇÃO DA RECIDIVA DO PTERÍGIO PRIMÁRIO APÓS EXÉRESE: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO	40

INTRODUÇÃO.....	40
MÉTODO	41
RESULTADOS	45
DISCUSSÃO	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
CONCLUSÕES	57
ANEXOS	63
<i>ANEXO 1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FMB/UNESP</i>	<i>63</i>
<i>ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</i>	<i>64</i>
<i>ANEXO 3. QUADRO DE EVIDÊNCIAS DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISES SOBRE A RECIDIVA DO PTERÍGIO SEGUNDO TÉCNICA CIRÚRGICA E TRATAMENTO ADJUVANTE</i>	<i>67</i>

Introdução

O pterígio é uma lesão fibrovascular degenerativa da conjuntiva, com formato triangular, constituído por fibroblastos, vasos sanguíneos, infiltrado de células inflamatórias e acúmulo de matriz extracelular composta por elastina e colágeno (Palewski *et al.*, 2022).

A localização mais comum da lesão é a conjuntiva inter-palpebral, na porção nasal (**Figura 1**). A lesão pode levar à perda visual quando o crescimento se estende para além da pupila ou quando induz alto astigmatismo (Di Girolamo *et al.*, 2004). Além disso, a presença do pterígio torna a superfície ocular irregular, com quebra do filme lacrimal, levando a importantes sintomas de irritação ocular, hiperemia e desconforto.

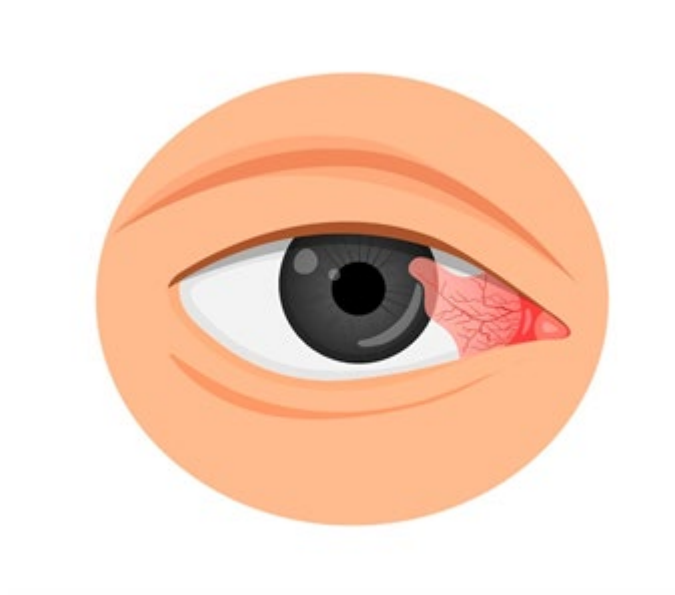


Figura 1. Representação esquemática do pterígio (imagem gerada por inteligência artificial), caracterizado por crescimento fibrovascular da conjuntiva em direção à córnea. *Fonte: Freepik Company, SLU.*

Embora a etiologia ainda não seja completamente conhecida, alterações genéticas, imunológicas e ambientais desempenham um grande papel na sua fisiopatogenia (Ghoz *et al.*, 2019).

Destaca-se a proliferação fibrovascular, angiogênese e inflamação como fatores importantes implicados na patogênese e progressão do pterígio. A inflamação crônica está associada à liberação de citocinas, fatores de

crescimento e mediadores inflamatórios que promovem dano epitelial e alterações da superfície ocular (Di Girolamo *et al.*, 2004; Baudouin *et al.*, 2018).

Alterações da superfície ocular podem ser observadas utilizando corantes vitais, como a lisamina verde, um corante vital aniônico, utilizado para avaliar olhos com disfunção do filme lacrimal e dano epitelial, corando precocemente células epiteliais degeneradas e com deficiência da camada mucínica (Bron *et al.*, 2017; Wolffsohn *et al.*, 2017). Porém, a superfície ocular de portadores de pterígio ainda não foi avaliada utilizando este corante.

O aumento dos níveis de fatores pró-angiogênicos, especialmente do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), associada a abundância de novos vasos, apoiam o papel da angiogênese na formação da lesão (Chu *et al.*, 2020; Hosseini *et al.*, 2007).

O tratamento padrão ouro do pterígio é a remoção cirúrgica da lesão. A recidiva pós-operatória, definida pelo novo crescimento do tecido fibrovascular ultrapassando o limbo e avançando sobre a córnea, ainda é uma grande preocupação e considerada o maior problema a ser vencido no tratamento desta tão frequente afecção. Assim, além de diversas técnicas cirúrgicas desenvolvidas para evitar as recidivas, recomenda-se o uso de terapias adjuvantes, incluindo mitomicina C (MMC), 5-fluorouracil (5-FU), ciclosporina tópica e, mais recentemente, anti-angiogênicos, visando minimizar a taxa de recidiva (Di Girolamo *et al.*, 2004; West & Muñoz, 2009; Nuzzi & Tridico, 2017; Park *et al.*, 2015).

A mitomicina C (MMC) é utilizada como adjuvante desde 1988, estando associada a complicações potencialmente graves, como ulceração corneana ou escleral, perfuração escleral, esclerite necrosante, iridociclite, catarata, glaucoma e perda ocular (Rubinfeld *et al.*, 1992). Esses eventos podem surgir precoce ou tardiamente, exigindo cautela em sua utilização. A incidência das complicações não é bem definida na literatura, devido à variabilidade nos protocolos de aplicação, incluindo diferenças na concentração, tempo de exposição e técnica cirúrgica. De modo geral, são eventos raros, porém de alta gravidade (Rubinfeld *et al.*, 1992).

Nesse contexto, o bevacizumabe apresenta melhor perfil de segurança, com ação seletiva antiangiogênica, embora menos eficaz que a MMC na prevenção de recidivas (Hwang & Choi, 2015).

O 5-FU, um quimioterápico citotóxico antimetabólico, é um análogo da pirimidina que causa apoptose de fibroblastos da cápsula de Tenon, com propriedades anti cicatrizantes, sendo usado principalmente em cirurgias fistulizantes para glaucoma e como adjuvante para impedir a recidiva de pterígio (Brazowski *et al.*, 2007). Apesar de menos lesivo que a MMC, está relacionado à toxicidade corneana, afinamento escleral e complicações relacionadas ao enxerto (Lee *et al.*, 2022), além de não prevenir a recidiva em número expressivo de casos (Viveiros *et al.*, 2021).

Considerando esses aspectos, apesar de MMC e 5-FU serem as drogas mais empregadas como adjuvante à remoção cirúrgica do pterígio — atuando na inibição da proliferação de fibroblastos com chance de reduzir a recidiva e melhorar os resultados cirúrgicos — está bem estabelecida na literatura a associação dessas drogas a complicações potencialmente graves envolvendo córnea e esclera (Park *et al.*, 2015).

Recentemente, os anti-VEGFs (*vascular endothelial grow fator*) ganharam notoriedade, citados tanto como possível tratamento não cirúrgico (Ghiasian *et al.*, 2022), quanto combinado com a excisão cirúrgica, para tratamento do pterígio primário ou recorrente, com o intuito de reduzir a neovascularização e a taxa de recidiva da lesão (West e Muñoz, 2009). Os agentes estudados foram o bevacizumabe e o ranibizumabe, e não foram reportadas complicações oculares graves com nenhum dos dois (Sayadi *et al.*, 2022; Sun *et al.*, 2018; Ozsutcu *et al.*, 2014).

Porém, a confirmação quantitativa da redução da neovascularização da superfície ocular com o uso do anti-VEGF ainda não foi feita. E os anti-VEGFs ainda não estão na rotina de tratamento do pterígio, não havendo um consenso no que diz respeito ao protocolo de uso, assim como com relação ao seu efeito para evitar a recidiva do pterígio. Apesar disso, alguns autores já recomendam esses medicamentos como alternativa à cirurgia para pacientes selecionados, ou como tratamento adjuvante à remoção cirúrgica da lesão (Nuzzi e Tridico, 2017; Park *et al.*, 2015; Ghiasian *et al.*, 2022; Sayadi *et al.*, 2022).

O bevacizumabe e os vasos conjuntivais

Os vasos conjuntivais normais são finos e delicados, diferindo dos vasos conjuntivais do pterígio, que se tornam dilatados e tortuosos, e são acompanhados por um tecido fibrovascular que avança sobre a córnea. O revestimento dos vasos conjuntivais é formado por células endoteliais achatadas, sem fenestrações, com túnica média pouco desenvolvida e adventícia constituída por tecido conjuntivo frouxo, com fibras colágenas e elásticas, contendo fibroblastos e mastócitos. Já, no pterígio, há espessamento dos vasos e adensamento das estruturas que o compõem (Di Girolamo *et al.*, 2004; Chui *et al.*, 2011; Chu *et al.*, 2020).

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, conhecido por inibir a angiogênese e retardar o crescimento de novos vasos sanguíneos, ligando-se a todos os tipos de fatores de crescimento endoteliais vasculares (VEGFs) humanos e evitando a interação entre o VEGF e seus receptores localizados na superfície das células endoteliais (Kim *et al.*, 2017). Nos vasos conjuntivais normais, seu efeito seria mínimo, pois não há estímulo angiogênico significativo. Já no pterígio, onde há intensa neovascularização e inflamação, espera-se que o bevacizumabe possa reduzir a vascularização (Di Girolamo *et al.*, 2004; Chu *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2018), o que necessita comprovação.

O bevacizumabe na prevenção da recidiva do pterígio

Em oftalmologia, embora amplamente utilizado na prática clínica, o bevacizumabe não possui aprovação formal das agências regulatórias para uso intraocular, sendo considerado *off-label*. Ainda assim, estudos clínicos randomizados demonstraram eficácia e segurança comparáveis às de agentes aprovados, o que justifica sua ampla utilização na forma de injeções intraoculares para o tratamento de condições como a neovascularização de coróide e o edema macular diabético (DRCR Network *et al.*, 2015).

Mais recentemente, os anti-VEGFs foram sugeridos para evitar a recidiva do pterígio, administrados como injeções subconjuntivais (Kim *et al.*, 2017). Os principais estudos publicados relacionados o uso do bevacizumabe como terapia adjuvante no tratamento do pterígio estão apresentados no QUADRO 1.

QUADRO 1 - Estudos publicados sobre a ação do bevacizumabe subconjuntival usando como adjuvante à cirurgia do pterígio

Autor / Ano	Pterígio	Técnica cirúrgica	N (tratamento / controle)	Dose e via de aplicação	Seguimento	Recidiva grupo tratado	Recidiva grupo controle
Razeghinejad <i>et al.</i> , 2010*	Primário	RC	15/15	1,25 mg SC D0 vs placebo	8 meses	13,4%	13,4%
Shenasi <i>et al.</i> , 2011*	Primário	BS	33/33	1,25 mg SC D0 vs placebo	9 meses	45,5%	57,6%
Shahin <i>et al.</i> , 2012*	Primário	ATX	20/21	1,25 mg SC D0 vs placebo	8 meses	20%	9,5%
Xu <i>et al.</i> , 2013*	Primário	ATX	40/40	2,5 mg SC D0 vs placebo	12 meses	12,5%	15%
Ozgurhan <i>et al.</i> , 2013*	Recidivado	ATX	22/22	5 mg/mL, 1 gota 4 vezes/dia/2 meses, iniciado 1 mês pós-op vs placebo	6 meses	0%	9,1%
Nava-Castañeda <i>et al.</i> , 2014	Primário	ATX	33/16	2,5 mg SC (1 vs 2 aplicações; D0 ± D15)* vs placebo	12 meses	0%	12,5%
Ozsutcu <i>et al.</i> , 2014*	Primário	RC	30/30	2,5 mg SC D0+D7 vs placebo	9 meses	10%	26,6%
Razeghinejad <i>et al.</i> , 2014*	Primário	RC	20/21	5mg SC D0 + 2,5mg SC D4 vs placebo	6 meses	20%	38%
Karalezli <i>et al.</i> , 2014*	Primário	ATX	42/46	5 mg/mL tópico 4X/dia/2 meses, iniciado 1 mês pós-op vs dexametasona tópica	24 meses	2,4%	4,3%
Kasetsuwan <i>et al.</i> , 2015*	Primário	BS	12/10	0,5 mg/ml tópico 4X/dia/3 meses pós-op vs placebo	3 meses	8,3%	30%
Hwang & Choi, 2015*	Primário	BS	36/33	25 mg/MI tópico 4x/dia/3 meses pós-op vs placebo	6 meses	41,7%	45,5%
Singh <i>et al.</i> , 2015*	Primário	ATX	30/30	1,25 mg SC 1 semana pré-op vs placebo	3 meses	6,7%	10%
Bekibele <i>et al.</i> , 2016*	Primário	ATX	26/27	0,5 mg SC D0 vs 5-FU 50 mg/mL tópica D0	18 meses	3,9%	3,7%
Motarjemizadeh <i>et al.</i> , 2016	Primário	BS	60/30	5 mg/ml tópico ou 10 mg/mL tópico 4x/dia/7 dias pós-op vs placebo	12 meses	13,3% (5mg/ml) 0% (10mg/ml)	46,7%

Autor / Ano	Pterígio	Técnica cirúrgica	N (tratamento / controle)	Dose e via de aplicação	Seguimento	Recidiva grupo tratado	Recidiva grupo controle
Nuzzi <i>et al.</i> , 2017	Primário	BS	42/41	Pré-op 2,5 mg SC 7 dias antes + 2,5 mg SC após 15 dias vs cirurgia isolada	6 meses	7,1%	24,4%
Sayadi <i>et al.</i> , 2022	Primário	ATX	30/30	Pré-op 1,25 mg SC 30 dias antes vs cirurgia isolada	6 meses	3,3%	16,7%

* Resultados sem significância estatística

ATX = autoenxerto conjuntival; BS = esclera nua; RC = retalho de rotação conjuntival; 5-FU = 5-fluorouracil; pré-op/pós/intra-op = pré/pós/intra-operatório; D0=intraoperatório; SC = Subconjuntival

Os dados apresentados no Quadro 1 e em pesquisas que serão citadas a seguir, evidenciam que ao longo do tempo, os estudos realizados ainda não fornecem evidências conclusivas.

Em 2009, foi relatado que o uso de bevacizumabe tópico por 3 semanas produz regressão da neovascularização observada no limbo corneano e evita a recidiva do pterígio (Wu *et al.*, 2009). Esse efeito pode ser explicado pela ação antiangiogênica do bevacizumabe, que promove regressão de vasos recém-formados e redução da permeabilidade vascular ao bloquear o VEGF, levando à diminuição do calibre e da densidade vascular, especialmente em tecidos com angiogênese ativa, como o pterígio (Hu *et al.*, 2014).

Em 2010, o bevacizumabe tópico foi usado isolado ou em combinação com betametasona e, apesar de ocorrer a recidiva, o anti-VEGF reduziu a progressão do tecido fibrovascular (Fallah *et al.*, 2010), o que poderia também ser imputado à ação do corticoide. No mesmo ano, Razeghinejad *et al.* (2010) conduziram um ensaio clínico randomizado com 30 pacientes submetidos à exérese do pterígio com rotação de retalho conjuntival, técnica empregada no presente estudo, comparando uma única injeção subconjuntival de 1,25 mg de bevacizumabe com placebo. Após seguimento médio de oito meses, a taxa de recidiva foi idêntica nos dois grupos (13,4%) e não foi demonstrado benefício adicional do medicamento como adjuvante. Em 2014, os escores médios de irritação ocular, comprimento e espessura do pterígio foram significativamente reduzidos pelo bevacizumabe, administrado por injeção intralesional para 33 indivíduos (Sarac *et al.*, 2014).

No mesmo ano, outros dois estudos foram divergentes quanto ao uso do bevacizumabe e a possibilidade de recidiva da lesão – apesar de concentração maior e repetidas injeções, observou-se casos de recidiva (Razeghinejad & Banifatemi, 2014).

No entanto, outra pesquisa não revelou recidiva em dois grupos de pacientes que receberam injeções subconjuntivais de bevacizumabe em diferentes concentrações/doses, com recidiva apenas no grupo controle que não recebeu esta medicação. Os autores concluíram que uma única injeção subconjuntival de bevacizumabe 2,5 mg em conjunto com a cirurgia de pterígio

primário é segura, bem tolerada e capaz de prevenir a recidiva do pterígio (Nava-Castañeda *et al.*, 2014).

Ainda em 2014, Ozsutcu *et al.* (2014) compararam injeções subconjuntivais repetidas de bevacizumabe com mitomicina C em pacientes submetidos à cirurgia com retalho de rotação conjuntival. Após nove meses, ambos os grupos apresentaram taxas semelhantes de recidiva (10%), sugerindo eficácia comparável entre as duas abordagens. No mesmo ano, uma metanálise demonstrou que o bevacizumabe tópico ou subconjuntival é relativamente seguro e bem tolerado, mas não teria efeito significativo na redução da taxa de recidiva do pterígio. Entretanto, o estudo apresentou várias limitações, incluindo pequeno número de participantes em cada subgrupo e importante heterogeneidade metodológica (Hu *et al.*, 2014).

Um ano mais tarde, Singh *et al.* (2015) avaliaram a administração pré-operatória de 1,25 mg de bevacizumabe subconjuntival, aplicada uma semana antes da cirurgia, e observaram recidiva de 6,7% no grupo tratado e 10% no grupo placebo após três meses de seguimento, sem diferença estatisticamente significativa. No mesmo período, Kasetsuwan *et al.* (2015) e Hwang & Choi (2015) investigaram o uso de bevacizumabe tópico após cirurgia pela técnica de esclera nua. Embora ambos os estudos tenham sugerido discreto benefício clínico, os resultados não demonstraram significância estatística, além de terem sido influenciados pelo curto período de acompanhamento e pelas elevadas taxas de recidiva inerentes à técnica empregada.

Um ano mais tarde, um ensaio clínico randomizado apontou que a injeção subconjuntival de bevacizumabe não reduziu estatisticamente a recidiva de pterígio (Shivalli & Kaup, 2016). Entretanto, esta afirmação foi refutada no ano seguinte, que considerou o estudo anterior de baixo poder, além de não seguir as recomendações mínimas da ferramenta CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), que garante a transparência, a reprodutibilidade científica e a adequada interpretação dos resultados de um ensaio clínico (Singh *et al.*, 2015).

Para comparar a eficácia do bevacizumabe com outros adjuvantes já consagrados, dois estudos comparativos — um com 5-FU e outro com MMC — trouxeram um achado relevante: quando usado como adjuvante na cirurgia de

pterígio, o bevacizumabe apresentou eficácia semelhante à MMC na prevenção de recidiva (Ozsutcu *et al.*, 2014; Bekibele *et al.*, 2016). No mesmo ano, Motarjemizadeh *et al.* (2016) avaliaram duas concentrações de bevacizumabe tópico (5 mg/mL e 10 mg/mL) administradas quatro vezes ao dia por sete dias, após cirurgia por esclera nua. As taxas de recidiva foram de 13,3% e 0%, respectivamente, em comparação com 46,7% no grupo placebo, sugerindo possível efeito dose-dependente.

Posteriormente, Nuzzi *et al.* (2017) avaliaram a administração de duas injeções subconjuntivais de 2,5 mg (sete dias antes da cirurgia e 15 dias após o procedimento) em pacientes tratados pela técnica de esclera nua. Após seis meses, observaram recidiva de 7,1% no grupo tratado versus 24,4% no grupo submetido apenas à cirurgia, demonstrando redução estatisticamente significativa da recorrência. Outros estudos neste período demonstraram que as injeções subconjuntivais de bevacizumabe são úteis no tratamento de pacientes com pterígio recidivado, sem efeitos adversos locais ou sistêmicos (Kim *et al.*, 2017).

Mais recentemente, Sayadi *et al.* (2022) reforçaram o potencial do bevacizumabe como terapia adjuvante à cirurgia do pterígio ao avaliarem sua aplicação subconjuntival pré-operatória em pacientes submetidos à exérese com autoenxerto conjuntival. Embora a recidiva tenha sido numericamente menor no grupo tratado, a interpretação desses achados deve considerar o tamanho amostral limitado e o seguimento restrito a seis meses. Ainda assim, o estudo contribui para a hipótese de que a modulação da angiogênese antes da cirurgia possa reduzir a atividade fibrovascular e favorecer um ambiente ocular menos propenso à recidiva, especialmente quando associada a técnicas cirúrgicas já reconhecidas por menores taxas de recorrência, como o autoenxerto conjuntival.

Assim, esta ampla revisão de literatura sobre o assunto mostra claramente a necessidade de se ter mais estudos envolvendo esta medicação para que o bevacizumabe quando associado à remoção cirúrgica do pterígio possa ser considerado um tratamento adjuvante efetivo, no tocante à redução de recidivas.

Vale ressaltar que a taxa de recidiva do pterígio varia muito, não apenas com a utilização de diferentes técnicas cirúrgicas, mas também entre diferentes

grupos que realizam o mesmo procedimento, em decorrência da não randomização, da habilidade do cirurgião, de diferenças demográficas, étnicas, dentre outras, fatores capazes de influenciar o resultado final (Chui *et al.*, 2011), dificultando o estabelecimento de diretrizes.

Justificativas para a realização do estudo

Tendo em vista que o pterígio está associado a alterações da superfície ocular, investigar objetivamente a distribuição da coloração por lisamina verde em olhos com a lesão e verificar se essa coloração se modifica após sua remoção cirúrgica é relevante. No entanto, há uma lacuna no conhecimento sobre o padrão de coloração da superfície ocular em portadores de pterígio.

Outro ponto ainda mais importante são as evidências de que o bevacizumabe possa atuar sobre os delicados vasos conjuntivais e reduzir a angiogênese (Hu *et al.*, 2014; Sun *et al.*, 2018), um importante fator ligado à patogênese da lesão.

A recidiva da lesão é o ponto nevrálgico do tratamento do pterígio, de modo que verificar se o bevacizumabe pode reduzir a recidiva do pterígio se faz crucial. Entretanto, é necessário ter melhor comprovação científica sobre este assunto.

Neste contexto, o presente estudo, desenvolvido em consonância com o projeto de pesquisa “Pterígio – mecanismos fisiopatogênicos e tratamento clínico”, apoiado pela FAPESP (Processo 2023/02014-0), coordenado pela orientadora e com participação da autora desta dissertação e de um grupo de pesquisadores que envolve bolsistas de Iniciação Científica - FAPESP, outras alunas de pós-Graduação e professores do Instituto de Biociências, buscou ampliar o conhecimento a respeito dos assuntos apontados e, com isso, contribuir com evidências para melhorar o entendimento da fisiopatogenia e do tratamento desta tão frequente afecção conjuntival.

No nosso meio, a rotina pré e pós-operatória do pterígio ainda não envolve o uso da lisamina verde para a avaliação pré e pós-operatória da superfície ocular. O bevacizumabe também não é empregado na rotina de tratamento do pterígio. Investigações com grupos randomizados e avaliações prospectivas podem definir se o caminho para a redução das recidivas passa pelo uso desta

medicação, assim como pode trazer a oportunidade de melhor compreender a real eficácia e os limites desta terapia adjuvante.

Objetivos

Os objetivos do presente estudo foram:

1. Investigar a coloração da superfície ocular com a instilação do colírio de lisamina verde em olhos com pterígio primário antes e depois da exérese, comparando-os com olhos normais;
2. Avaliar se a infiltração subconjuntival do bevacizumabe pode reduzir o número de vasos conjuntivais presentes no pterígio;
3. Investigar se a infiltração do bevacizumabe subconjuntival nas doses de 2,5 ou 5 mg ao final da remoção cirúrgica do pterígio pode ser útil para reduzir a taxa de recidiva da lesão.
4. Avaliar se a aplicação subconjuntival do bevacizumabe após a exérese de pterígios provoca efeitos deletérios para a superfície ocular.

Para atingir estes objetivos, foram delineados três estudos, descritos a seguir.

ESTUDO 1: Distribuição da lisamina verde na superfície ocular de portadores de pterígio primário

Aline Apis, Claudia Pellizzon, Carlos Roberto Padovani,
Ana Gabriela Alves Pereira, Silvana Artioli Schellini

Resumo

Objetivo: Avaliar a distribuição da lisamina verde na superfície de olhos com pterígio primário antes e depois da exérese, além de comparar com olhos normais.

Métodos: Estudo prospectivo e controlado, incluindo 50 olhos com pterígio primário, examinados antes e depois de seis meses da exérese da lesão, e 25 olhos sem pterígio (grupo controle). Todos os participantes foram submetidos a exame oftalmológico completo, seguido da instilação de lisamina verde a 1% e fotodocumentação padronizada. A quantificação da porcentagem de área corada na superfície ocular foi analisada por *software* de processamento de imagem ("Microsoft Office Picture Manager" e "AVsoft Bio View – Spectra Module"). As variáveis quantitativas foram analisadas por meio de análise de variância não paramétrica para medidas repetidas, adotando-se nível de significância de 5%.

Resultados: Os olhos com pterígio apresentaram maior área corada por lisamina verde no pré-operatório, com mediana de 5,07, em comparação aos olhos do grupo controle, cuja mediana foi de 1,23 ($p < 0,05$). Seis meses após a exérese, a mediana da área corada reduziu de 5,07 para 1,99 ($p < 0,05$).

Conclusão: A lisamina verde corou mais intensamente a superfície ocular dos olhos com pterígio do que a dos olhos normais, indicando maior comprometimento da superfície ocular na presença da lesão. Após a remoção do pterígio, observou-se redução significativa da área corada, sugerindo melhora da integridade da superfície ocular. Esses achados podem, ainda, inferir redução de alterações relacionadas ao processo inflamatório após a exérese, embora a coloração pela lisamina verde não seja específica para inflamação. A análise

quantitativa da coloração mostrou-se uma ferramenta útil para a avaliação objetiva das alterações da superfície ocular associadas ao pterígio.

Palavras-chave: Corantes Biológicos; Lisamina verde; Pterígio; Superfície Ocular.

Introdução

A lisamina verde é um corante vital aniônico, utilizado para avaliar a superfície ocular de olhos com disfunção do filme lacrimal e dano epitelial, corando precocemente células epiteliais degeneradas e com deficiência da camada mucínica (Bron *et al.*, 2017). É amplamente utilizada na avaliação da superfície ocular, funcionando como ferramenta útil na investigação de condições oculares inflamatórias, em geral se baseando em escores subjetivos, o que pode limitar a reprodutibilidade e a comparabilidade entre estudos (Downie & Keller, 2015; Bron *et al.*, 2017; Wolffsohn *et al.*, 2017; Craig *et al.*, 2023).

A inflamação crônica desempenha papel central na etiopatogênese do pterígio, está associada à liberação de citocinas, fatores de crescimento e mediadores inflamatórios que promovem dano epitelial e alterações da superfície ocular (Di Girolamo *et al.*, 2004; Baudouin *et al.*, 2018).

Apesar disso e da coloração com lisamina verde ter sido descrita há cerca de quatro décadas, ser facilmente utilizada e não trazer riscos para os olhos, destacando áreas de dano ou irregularidades da superfície ocular (Chávez-Mondragón *et al.*, 2019), ainda não foi utilizada em portadores de pterígio e não há até o momento nenhum estudo sobre este assunto na literatura.

Nesse contexto, apesar do uso consolidado da lisamina verde na prática clínica, sua aplicação usando métodos quantitativos objetivos ainda é pouco explorada em condições específicas como o pterígio, representando uma lacuna na literatura. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi o de investigar a coloração da superfície ocular com a instilação do colírio de lisamina verde em olhos com pterígio primário antes e depois da exérese, comparando-os com olhos normais.

Método

Estudo prospectivo, controlado, incluindo 50 portadores de pterígio e 25 olhos de indivíduos normais, atendidos no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB/UNESP), de maio a outubro de 2024. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (parecer nº 6.837.755) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os grupos de estudo foram: olhos com pterígio antes ou seis meses depois da exérese da lesão (G1), e olhos normais, considerados como controle (G2).

Critérios de inclusão: o G1 foi constituído por portadores de pterígio primário grau 1, 2 ou 3, com idade ≥ 18 anos. O G2 foi constituído por indivíduos sem pterígio, com idade ≥ 18 anos, sem doenças da superfície ocular e sem cirurgias oculares prévias.

Critérios de exclusão: foram excluídos portadores de pterígio recidivado, grau 4, ou com doenças oculares afetando a superfície ocular, com cirurgias oculares prévias, gestantes e lactantes, com uso de lentes de contato.

Cálculo amostral: O tamanho amostral foi calculado para uma amostra casual, considerando o poder do teste estatístico de 80% e um nível de 5% de significância, associado ao erro de estimação da ordem de 15% para as comparações realizadas (Cochran, 1977). Foi estimado que o número mínimo de participantes seria 25 para cada um dos grupos experimentais.

Parâmetros avaliados: dados demográficos (idade e sexo), queixas relacionadas com a superfície ocular, histórico de exposição solar, acuidade visual (tabela de *Snellen* a 5 m), biomicroscopia em lâmpada de fenda e análise de imagens da superfície ocular após a instilação do colírio de lisamina verde.

Documentação fotográfica e avaliação com lisamina verde: Foi colocado um blefarostato nos olhos a serem estudados, incluído no campo de análise para ser usado como referência métrica. Uma gota de colírio de lisamina verde 1% (*Neuvye®*, Atlas S.A., Curitiba, Brasil) foi instilada no fundo de saco inferior dos olhos em estudo. Em seguida, foram obtidas fotografias digitais

padronizadas, com o olho voltado para o lado contralateral à lesão ou para o setor temporal, utilizando *iPhone 12* (Apple, China).

As imagens foram organizadas e processadas no programa “Microsoft Office Picture Manager”, após padronização e ajuste de brilho. A área da imagem a ser analisada foi selecionada desde a carúncula até a metade da pupila e as pálpebras foram consideradas os limites superior e inferior da imagem em estudo.

Após o ajuste das imagens, a análise do corante foi realizada por meio do software “AVsoft Bio View – Spectra Module”, que permite selecionar a cor verde e quantificar a porcentagem da área corada (Fig.1). Este mesmo procedimento foi adotado em todas as imagens analisadas e um observador sob cegamento amostral realizou as medidas. O próprio aparelho forneceu as avaliações em número aleatório e em percentuais de área ocupada pelo corante.

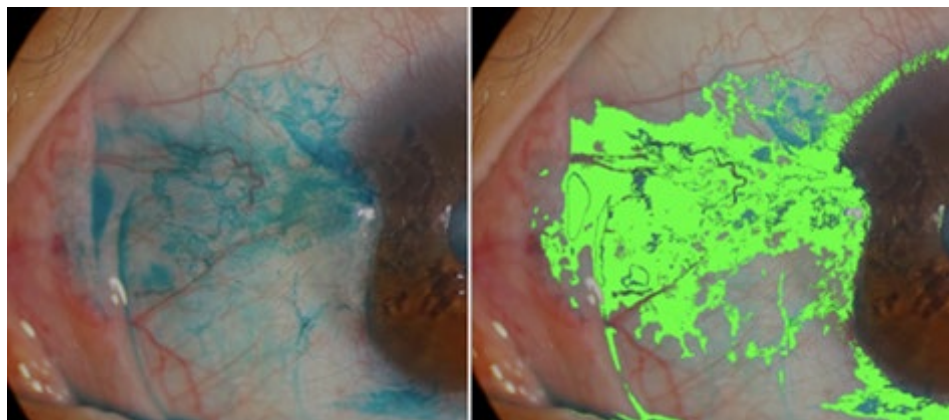


Figura 1. Representação das imagens antes e após o processamento pelos softwares “Microsoft Office Picture Manager” e “AVsoft Bio View – Spectra Module”, a fim de quantificar a porcentagem da área ocupada pelo corante lisamina verde na superfície ocular.

Análise estatística: Os dados foram organizados em planilha eletrônica (Microsoft Excel) e analisados com auxílio de softwares estatísticos apropriados. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram analisadas por meio de testes não paramétricos, sendo apresentadas em mediana, valores mínimo e máximo. Para todas as análises, adotou-se nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

Resultados

Caracterização dos grupos de estudo

Foram incluídos 50 olhos com pterígio primário (G1) e 25 olhos sem pterígio (G2), sendo este último utilizado como grupo controle de superfície ocular para análise de coloração com lisamina verde.

A média de idade dos 50 olhos com pterígio (G1) foi de $56 \pm 12,57$ anos, sendo 60% homens e 40% mulheres. No G2, a média de idade foi de $62,1 \pm 16,8$ anos e foi composto por 56% mulheres e 44% homens.

O relato de exposição solar foi semelhante nos grupos G1 e G2, sendo de 80% e 72% respectivamente.

Coloração da superfície ocular com lisamina verde

A coloração da superfície ocular com lisamina verde foi analisada no grupo G1 antes e seis meses após a exérese do pterígio e comparada à do grupo G2, composto por olhos sem pterígio. No pré-operatório, a mediana da área corada foi de 5,07 no G1, significativamente maior que a mediana de 1,23 observada no G2 ($p < 0,05$). Seis meses após a exérese, a mediana da área corada no G1 reduziu para 1,99 ($p < 0,05$ em relação ao pré-operatório), aproximando-se dos valores observados nos olhos controles. Esses resultados indicam maior comprometimento da superfície ocular na presença do pterígio e melhora após sua remoção cirúrgica (Tabela 1).

Tabela 1. Mediana e valores mínimo e máximo da lisamina verde de acordo com grupo e momento de avaliação

Grupo	Pré-operatório	Pós-operatório	p-valor
Pterígio	5,07 (0,07 - 20,00)	1,99 (0,00–17,18)	$p < 0,05$
Controle	1,23 (0,09 - 2,66)		
p-valor	$p < 0,05$		

Discussão

Apesar da lisamina verde ser utilizada para diagnóstico e monitoramento de doenças como olho seco, disfunção da superfície ocular e investigação de condições inflamatórias crônicas, refletindo o grau de comprometimento epitelial

(Bron *et al.*, 2017), este corante vital ainda não é usado na monitorização de olhos com pterígio.

A comparação entre os grupos demonstrou maior área de coloração por lisamina verde nos olhos com pterígio (G1) em relação aos olhos normais (G2), evidenciando o comprometimento da superfície ocular no pterígio. Esse achado é consistente com evidências que associam o pterígio à disfunção da superfície ocular, incluindo instabilidade do filme lacrimal e inflamação crônica (Craig *et al.*, 2017).

Após seis meses da excisão cirúrgica do pterígio, observou-se redução significativa da área corada pelo corante vital. Esse resultado sugere que a remoção da lesão fibrovascular contribui significativamente para a melhora da superfície ocular, possivelmente por redução do estímulo inflamatório local.

O mecanismo de coloração da lisamina verde é semelhante ao da rosa bengala, com menor toxicidade e melhor tolerabilidade (Bron *et al.*, 2017; Wolffsohn *et al.*, 2017), e difere do colírio de fluoresceína, que evidencia defeitos epiteliais mais avançados (Bron *et al.*, 2017).

A utilização de método quantitativo baseado em análise digital de imagem após a instilação de lisamina verde representa um diferencial deste estudo, permitindo mensuração objetiva quantitativa da área corada, e reprodutibilidade dos resultados (Downie & Keller, 2015).

Dessa forma, os achados deste estudo indicam que a cirurgia de pterígio pode promover não apenas correção estrutural, mas também promove melhora funcional da superfície ocular. A lisamina verde se mostrou um instrumento útil para esta avaliação.

Conclusão

A lisamina verde cora a superfície ocular de portadores de pterígio mais intensamente que a superfície de olhos normais. Após a remoção do pterígio, há redução significativa da coloração por lisamina verde, fortalecendo a ligação entre o pterígio e os fenômenos inflamatórios. A análise da superfície ocular pela lisamina verde mostrou-se uma ferramenta útil para avaliação objetiva dessas alterações.

Referências Bibliográficas

- Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, Benítez-Del-Castillo JM, Bonini S, Figueiredo FC, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(2):111-9. doi:10.1111/aos.13436.
- Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, Benítez-Del-Castillo JM, Bonini S, Figueiredo FC, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(2):111-9. doi:10.1111/aos.13436.
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438-510. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.011.
- Chávez-Mondragón E, Palacio C, Soto-Gómez A, Villanueva-Nájera M, De Wit-Carter G, Suárez-Velasco R, et al. Efficacy and safety of bromfenac 0.09% and sodium hyaluronate 0.4% combination therapy, versus placebo in patients with pterygium I-III for clinical signs on ocular inflammation. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:781-7. doi:10.2147/OPTH.S203648.
- Cochran WG. Sampling techniques. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1977.
- Craig JP, Alves M, Wolffsohn JS, Downie LE, Efron N, Galor A, et al. TFOS Lifestyle Report Executive Summary: a lifestyle epidemic-ocular surface disease. *Ocul Surf.* 2023;30:240-53. doi:10.1016/j.jtos.2023.08.009.
- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-83. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, Wakefield D. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(2):195-228. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.02.002.
- Downie LE, Keller PR. A pragmatic approach to dry eye diagnosis: evidence into practice. *Optom Vis Sci.* 2015;92(12):1189-97. doi:10.1097/OPX.0000000000000721.
- Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539-74. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.001.

ESTUDO 2: Análise quantitativa da vascularização conjuntival em pterígios antes e após a exérese cirúrgica com uso adjuvante de bevacizumabe

Aline Apis, Claudia Pellizzon, Carlos Roberto Padovani, Ana Gabriela
Alves Pereira, Silvana Artioli Schellini

Resumo

Objetivo: avaliar a quantidade de vasos conjuntivais em pterígios e na área conjuntival cicatricial depois da injeção de bevacizumabe.

Métodos: estudo prospectivo, incluindo indivíduos com pterígios, que receberam uma injeção subconjuntival única de bevacizumabe 2,5mg (G1) ou 5mg (G2) imediatamente após a exérese da lesão. Os olhos foram fotodocumentados antes e sete, 21 e 180 dias depois da exérese. As imagens foram transferidas para computador pessoal e analisadas sob cegamento usando a ferramenta “guias” do aplicativo “Google Apresentações,” analisando-se o número de vasos presentes no pterígio e na região cicatricial de onde o pterígio foi removido.

Resultados: No G1, a mediana do número de vasos se reduziu de 30 no pré-operatório para 15 aos sete dias e 22 aos 21 dias, retornando a 27 aos 180 dias ($p < 0,05$). No G2, a mediana se reduziu de 32 no pré-operatório para 21 aos sete dias e 23 aos 21 dias, aumentando novamente para 30 aos 180 dias ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados ($p > 0,05$).

Conclusão: Houve redução do número de vasos conjuntivais após a injeção subconjuntival única de bevacizumabe com doses de 2,5mg ou 5mg nas avaliações de sete e 21 dias. O efeito do bevacizumabe é transitório, e a vascularização volta aos padrões iniciais após 180 dias.

Introdução

Os vasos conjuntivais encontram-se aumentados nos pterígios, podendo ser observados até mesmo ao exame ectoscópico. A angiogênese, caracterizada pelo crescimento de novos vasos a partir de estruturas pré-

existentes, desempenha papel central nesse processo, estando associada à superexpressão de fatores pró-angiogênicos, como o VEGF (Di Girolamo *et al.*, 2004; Chu *et al.*, 2020). A intensa vascularização caracteriza a forma carnosa do pterígio, a qual está relacionada com maior atividade inflamatória e maior risco de recidiva após exérese (Chui *et al.*, 2011).

Há evidências de que o uso de agentes antiangiogênicos, como o bevacizumabe, pode reduzir a vascularização exacerbada dos pterígios, sendo proposto para potencial abordagem clínica em casos selecionados, assim como para terapia adjuvante ao tratamento cirúrgico (Sun *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2023).

Apesar de vários estudos atestarem o papel dos anti-angiogênicos na redução de recidivas de pterígios (Nuzzi *et al.*, 2017; Razeghinejad *et al.*, 2014; Ozsutcu *et al.*, 2014), o assunto ainda gera controvérsias (Sun *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2023).

O objetivo do presente estudo foi avaliar quantitativamente os vasos conjuntivais presentes no pterígio e na área cicatricial após a injeção de subconjuntival de bevacizumabe, comparando-os com olhos normais.

Método

Estudo prospectivo, com intervenção, randomizado, realizado no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da FMB-UNESP, entre março de 2024 e março de 2025. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e todos os participantes assinaram o termo de consentimento antes de serem incluídos no estudo.

O estudo envolveu 50 pterígios que foram removidos e imediatamente depois da exérese, foi feita injeção subconjuntival única de bevacizumabe 2,5 mg (grupo – G1) ou de 5 mg (G2). Foram avaliados quantitativamente o número de vasos conjuntivais no pterígio e na área cicatricial sete, 30 e 180 dias após a exérese.

Critérios de inclusão: Portadores de pterígio primário (graus 1 a 3).

Critérios de exclusão: Portadores de pterígios recidivados, grau 4, ou com outras doenças da superfície ocular, menores de 18 anos, gestantes e pacientes com histórico de doenças cardiovasculares graves.

Cálculo amostral: O tamanho amostral foi calculado para uma amostra casual, considerando o poder do teste estatístico de 80% e um nível de 5% de significância, associado ao erro de estimação da ordem de 15% para as comparações realizadas (Cochran, 1977). Foi estimado que o número mínimo de participantes seria 25 para cada um dos grupos experimentais.

Procedimento cirúrgico e administração do bevacizumabe: para a exérese do pterígio foi utilizada a técnica de rotação de retalho conjuntival, com delaminação corneana e remoção da lesão, seguida de recobrimento da esclera desnuda por retalho conjuntival de deslizamento proveniente da região perilimbar superior, fixado ao leito receptor por sutura de *Vicryl* 7-0.

Ao final do procedimento, os pacientes foram randomizados em dois grupos, cada um deles contendo 25 pterígios, que receberam injeção subconjuntival de bevacizumabe (Avastin®, 25 mg/mL), nas doses de 0,1 mL (2,5 mg) – G1 ou 0,2 mL (5 mg) – G2, aplicada próxima ao leito cirúrgico, na região adjacente à carúncula. Todos os procedimentos e administração do bevacizumabe foram realizados pela autora. Os pacientes receberam colírio de corticóide associado com antibiótico (Maxiflox D,® Latinofarm/Cristália, Cotia-SP, Brasil), instilado a cada 6 horas, por 21 dias.

Obtenção das imagens para estudo: Os olhos foram fotodocumentados em lâmpada de fenda, utilizando *iPhone 12* (*Apple*, China), seguindo padronização, com o olho voltado para o setor temporal. As imagens foram obtidas antes da exérese, e após sete, 21 e 180 dias da cirurgia. As imagens foram organizadas e transferidas para um computador pessoal. A área da imagem a ser analisada foi selecionada desde a carúncula até a metade da pupila e as pálpebras foram consideradas os limites superior e inferior da imagem em estudo.

A contagem manual dos vasos conjuntivais do pterígio ou da área cicatricial após a exérese foi feita em seis quadrantes padronizados, usando a ferramenta “guias” do aplicativo “Google Apresentações” (Fig.1). A contagem foi realizada separadamente em cada quadrante, seguindo-se o trajeto dos vasos visíveis. Quando um vaso apresentava bifurcação, cada ramo resultante era contabilizado como um novo vaso. Ao passar para o quadrante seguinte, a contagem era reiniciada, independentemente da continuidade do vaso entre os

quadrantes. Ao final, os valores obtidos foram somados para determinar o número total de vasos em cada imagem. Uma régua milimetrada serviu como referência métrica para as imagens analisadas.

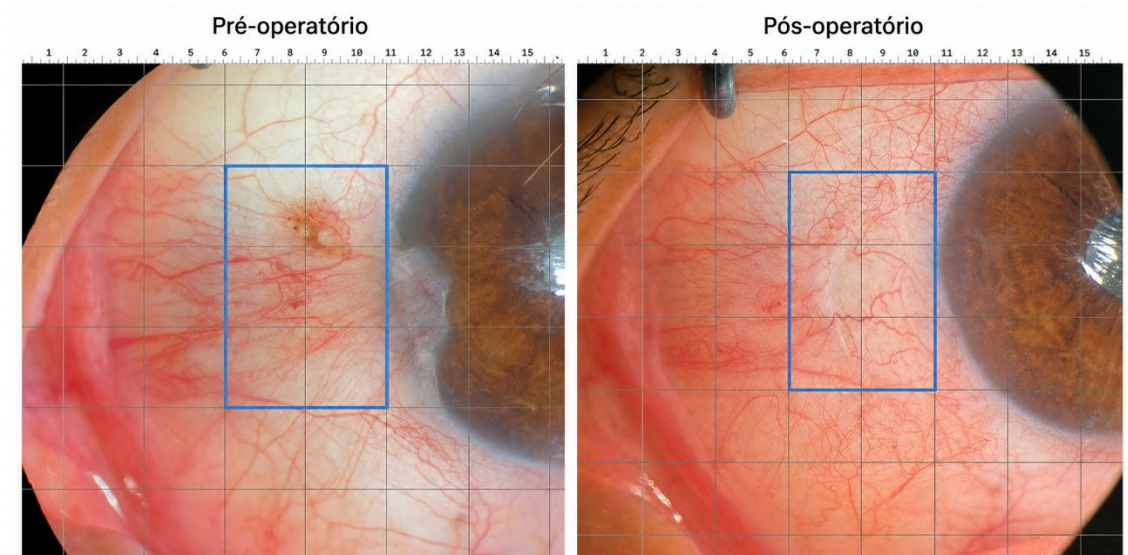


Figura 1. Representação da padronização da imagem pelo “Google Apresentações” em quadrantes para contagem dos vasos conjuntivais pré operatório e com 180 dias após exérese do pterígio.

Análise estatística: A quantificação da vascularização nos quadrantes padronizados de estudo foi feita utilizando estatísticas descritivas, com nível de significância de 5%. A comparação do número médio de vasos conjuntivais na lesão ou na área cicatricial foi feita usando modelo linear (Johnson & Wichern, 2007).

Resultados

Os participantes do estudo tinham média de idade de $56 \pm 12,57$ anos, sendo 60% homens e 40% mulheres. A distribuição do grau do pterígio foi semelhante entre os grupos, sem diferença significativa ($p > 0,05$). De maneira análoga, a classificação clínica em involutivo e carnosos também não diferiu entre os grupos, indicando homogeneidade entre os grupos estudados (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição da classificação do pterígio segundo grupo – UNESP, 2026				
Grupo	Involutivo	Carnoso	Total	p-valor
G1	19 (76,0) α	6 (24,0) α	25	p>0,05
G2	20 (80,0) α	5 (20,0) α	25	p>0,05
p-valor	p>0,05	p>0,05		

Não houve nenhum efeito adverso resultante das injeções administradas.

A avaliação sistematizada das fotografias de pterígio e depois da exérese e injeção do bevacizumabe mostrou uma redução significativa após sete e 21 dias da injeção, tanto no G1, como no G2. No entanto, novo aumento ocorreu, chegando aos 180 dias com número de vasos muito semelhante ao que existia no pterígio, ou seja, no momento pré-injeção. A distribuição do número de vasos conjuntivais segundo os grupos e os momentos de avaliação está apresentada na Tabela 2 e representada graficamente na Figura 2.

Tabela 2. Mediana e valores mínimo e máximo do número de vasos segundo grupo e momentos - UNESP, 2026					
Grupo	Pré-Operatório	7º Dia após	21º Dia após	180 dias após	p-valor
G1	30 (16,48) B	15 (6,32) A	22 (7, 37) A	27 (16,44) B	p<0,05
G2	32 (21,50) B	21 (1,31) A	23 (9,37) A	30 (18,44) B	p<0,05
p-valor	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

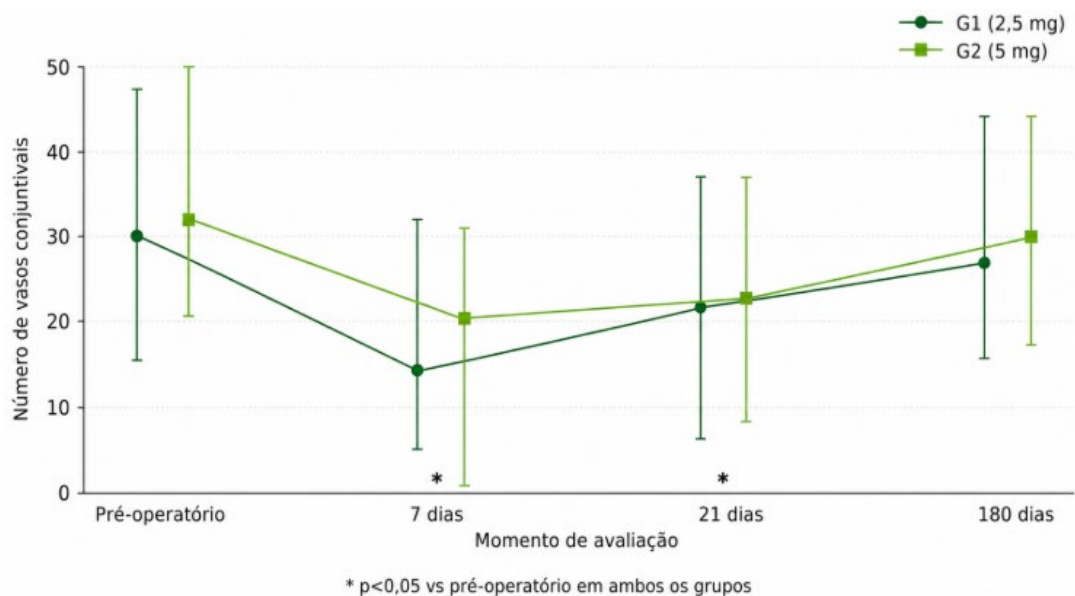


Figura 2. Medianas do número de vasos conjuntivais nos grupos tratados com bevacizumabe nas doses de 2,5 mg e 5 mg, segundo o momento de avaliação. Os pontos representam as medianas e as barras, os valores mínimo e máximo. *p<0,05 em comparação ao pré-operatório, em ambos os grupos.

Discussão

Este estudo avalia quantitativamente o número de vasos presentes no pterígio e na área cicatricial após a remoção da lesão e administração de bevacizumabe. A vascularização se reduz após a injeção do bevacizumabe – constatado aos sete e 21 dias após a injeção. Porém, novo aumento ocorreu, e na avaliação feita 180 dias depois da injeção, quando o número de vasos não diferiu do que se encontrava no pterígio. Esta constatação aconteceu tanto para a dose de 2,5 mg, como para 5 mg, e mostra que o efeito do bevacizumabe é transitório. Esse achado está em consonância com estudos que já demonstraram redução temporária da vascularização conjuntival após o bloqueio do VEGF, sem manutenção sustentada do efeito antiangiogênico a longo prazo (Wu *et al.*, 2009; Fallah *et al.*, 2010; Mohamed *et al.*, 2018).

O programa *Adobe Photoshop* que foi utilizado neste estudo, já foi empregado em outros estudos semelhantes e é ferramenta eficiente para análise do tamanho da lesão e da quantidade de vasos sanguíneos presentes no pterígio (Hosseini *et al.*, 2007; Mohamed *et al.*, 2018), possibilitando maior contraste desses vasos por meio de procedimentos de edição gráfica (Schneider *et al.*, 2012). Além disso, métodos digitais de análise de imagem vêm sendo

progressivamente utilizados em estudos oftalmológicos por permitirem maior padronização, reprodutibilidade e redução da subjetividade na avaliação da vascularização conjuntival e da superfície ocular (Hosseini *et al.*, 2007; Srinivas & Rao, 2023).

A injeção de dose única subconjuntival de bevacizumabe foi bem tolerada e não induziu efeitos adversos em nenhum de nossos pacientes. Outros estudos já demonstraram que a droga é segura e bem tolerada quando injetada subconjuntival (Stival *et al.*, 2014), achado também corroborado por revisões sistemáticas e metanálises mais recentes (Sun *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021).

O bevacizumabe foi administrado ao final da cirurgia de pterígio. Importante considerar que no pós-operatório os pacientes também receberam colírio de associação, contendo dexametasona e antibiótico. O corticóide tópico possui ação anti-inflamatória, reduzindo o edema e a inflamação por atuar sobre citocinas e células inflamatórias (Prinz *et al.*, 2022; Cutolo *et al.*, 2019). O bevacizumabe atua bloqueando a angiogênese por meio da inibição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Di Girolamo *et al.*, 2004; Zhang *et al.*, 2021). Portanto, embora não haja interação medicamentosa direta conhecida entre o corticóide e o bevacizumabe, quando usados em conjunto, podem apresentar efeitos complementares sobre inflamação e angiogênese (Sun *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021). Assim, o corticóide tópico usado por 21 dias pode também ter influenciado os nossos resultados ao não isolar completamente os efeitos antiangiogênicos específicos do bevacizumabe sobre a cicatrização conjuntival.

O processo normal de cicatrização envolve a fase inflamatória, com migração de células de defesa, remoção dos detritos com duração de cerca de quatro dias; segue-se a fase proliferativa, com formação de tecido de granulação, angiogênese e epitelização por até 20 dias; e, por fim, ocorre a remodelação da cicatriz, com organização, tensão do colágeno e redução da vascularização que dura cerca de um ano (Kumar *et al.*, 2023).

Observando as fases da cicatrização, as medicações utilizadas – bevacizumabe e corticóide – agiram modulando as fases inflamatória e proliferativa, e a redução dos vasos que foi observada é a demonstração disso.

Dessa forma, o presente estudo mostra que uma injeção única de bevacizumabe associada com corticóide tópico inibem a angiogênese nos períodos iniciais da cicatrização, considerados até o período de 21 dias após a injeção do inibidor do VEGF.

Segundo informações do fabricante obtidas no bulário do bevacizumabe, a meia-vida sistêmica do medicamento é de aproximadamente 20 dias (Avastin®, Roche, 2024). Levando em conta as fases da cicatrização conjuntival, esse corresponde ao período mais importante da fase proliferativa e da angiogênese tecidual, etapas diretamente relacionadas à formação fibrovascular e à recidiva do pterígio (Di Girolamo *et al.*, 2004). Portanto, este é o período mais importante para redução significativa da angiogênese conjuntival e prevenção da recidiva (Sun *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021).

Assim o efeito transitório do bevacizumabe cobre justamente o período mais importante de efeitos proliferativos (Ghiasian *et al.*, 2021). Porém, quando se trata de pacientes com pterígios mais agressivos, uma única injeção pode não ser efetiva para evitar a recidiva da lesão (Stival *et al.*, 2014). Há estudos indicando o uso de três injeções de anti-VEGF para reduzir a chance de recidiva do pterígio (Nava-Castañeda *et al.*, 2015). Em estudo prospectivo randomizado, Sayadi *et al.* (2022) observaram menor taxa de recidiva após uso pré-operatório subconjuntival de bevacizumabe, reforçando o potencial papel da modulação angiogênica perioperatória em casos selecionados.

Desta forma, outros estudos com concentrações diferentes da droga, ou com injeções repetidas serão necessários para definir se o bevacizumabe pode realmente ser útil para reduzir a angiogênese conjuntival, prevenindo a recidiva do pterígio.

Conclusão

Os resultados do presente estudo confirmam que o bevacizumabe tem efeito transitório sobre os vasos conjuntivais que dura cerca de 21 dias. Após este período há tendência de retorno à proliferação vascular.

Referências

- Avastin® (bevacizumab) [package insert]. South San Francisco (CA): Genentech, Inc.; 2024.
- Chui J, Coroneo MT, Tat LT, Crouch R, Wakefield D, Di Girolamo N. Ophthalmic pterygium: a stem cell disorder with premalignant features. *Am J Pathol*. 2011;178(2):817-27. doi:10.1016/j.ajpath.2010.10.037.
- Chu WK, Choi HL, Bhat AK, Jhanji V. Pterygium: new insights. *Eye (Lond)*. 2020;34(6):1047-50. doi:10.1038/s41433-020-0786-3.
- Cochran WG. Sampling techniques. 3rd ed. New York: Wiley; 1977.
- Cutolo CA, Barabino S, Bonzano C, Traverso CE. The use of topical corticosteroids for treatment of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(2):266-75. doi:10.1080/09273948.2017.1341988.
- Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, Wakefield D. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(2):195-228. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.02.002.
- Fallah MR, Khosravi K, Hashemian MN, Beheshtnezhad AH, Rajabi MT, Gohari M. Efficacy of topical bevacizumab for inhibiting growth of impending recurrent pterygium. *Curr Eye Res*. 2010;35(1):17-22. doi:10.3109/02713680903395273.
- Ghiasian L, Samavat B, Hadi Y, Arbab M, Abolfathzadeh N. Recurrent pterygium: a review. *J Curr Ophthalmol*. 2021;33(4):367-78. doi:10.4103/joco.joco_153_20.
- Hosseini H, Nejabat M, Mehryar M, Yazdchi T, Sedaghat A, Noori F. Bevacizumab inhibits corneal neovascularization in an alkali burn induced model of corneal angiogenesis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35(8):745-8. doi:10.1111/j.1442-9071.2007.01572.x.
- Johnson RA, Wichern DW. Applied multivariate statistical analysis. 6th ed. Upper Saddle River (NJ): Pearson Prentice Hall; 2007.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran pathologic basis of disease. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
- Mohamed TA, Soliman W, Fathalla AM, El Refaie A. Effect of single subconjunctival injection of bevacizumab on primary pterygium: clinical, histopathological and immunohistochemical study. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(5):797-801. doi:10.18240/ijo.2018.05.12.
- Nava-Castañeda A, Ulloa-Orozco I, Garnica-Hayashi L, Hernandez-Orgaz J, Jimenez-Martinez MC, Garfias Y. Triple subconjunctival bevacizumab injection for early corneal recurrent pterygium: one-year follow-up. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(2):106-13. doi:10.1089/jop.2014.0060.

- Nuzzi R, Tridico F. Efficacy of subconjunctival bevacizumab injections before and after surgical excision in preventing pterygium recurrence. *J Ophthalmol.* 2017;2017:6824670. doi:10.1155/2017/6824670.
- Ozsutcu M, Ayintap E, Akkan JCU, Koytak A, Aras C. Repeated bevacizumab injections versus mitomycin C in rotational conjunctival flap for prevention of pterygium recurrence. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(4):407-11. doi:10.4103/0301-4738.120220.
- Prinz J, Maffulli N, Fuest M, Walter P, Bell A, Migliorini F. Efficacy of topical administration of corticosteroids for the management of dry eye disease: systematic review and meta-analysis. *Life (Basel).* 2022;12(11):1932. doi:10.3390/life12111932.
- Razeghinejad MR, Banifatemi M. Subconjunctival bevacizumab for primary pterygium excision: a randomized clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014;9(1):22-30.
- Sayadi J, Gouider D, Henchiri M, Choura R, Boujelbene N, Abbas I, et al. Preoperative intralesional bevacizumab injection in primary pterygium in Tunisian patients: a randomized controlled prospective study. *J Curr Ophthalmol.* 2022;34(3):297-304. doi:10.4103/joco.joco_146_22.
- Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):671-5. doi:10.1038/nmeth.2089.
- Srinivas SP, Rao SK. Ocular surface staining: current concepts and techniques. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(4):1080-9. doi:10.4103/ijo.IJO_2137_22.
- Stival LRS, Lago AM, Figueiredo NMFC, Bittar RHG, Machado ML, Nassaralla Junior JJ. Efficacy and safety of subconjunctival bevacizumab for recurrent pterygium. *Arq Bras Oftalmol.* 2014;77(1):4-7. doi:10.5935/0004-2749.20140003.
- Sun Y, Zhang B, Jia X, Ling S, Deng J. Efficacy and safety of bevacizumab in the treatment of pterygium: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ophthalmol.* 2018;2018:4598173. doi:10.1155/2018/4598173.
- Wu PC, Kuo HK, Tai MH, Shin SJ. Topical bevacizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea.* 2009;28(1):103-4. doi:10.1097/ICO.0b013e3181822615.
- Zhang B, Dong X, Sun Y. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor agents in the treatment of primary pterygium. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1166957. doi:10.3389/fmed.2023.1166957.
- Zhang X, Jiang Y, Fu Q, Zhang X, Chen Y. Efficacy of bevacizumab in the treatment of pterygium: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2021;98:107921. doi:10.1016/j.intimp.2021.107921.

ESTUDO 3: Uso do bevacizumabe na prevenção da recidiva do pterígio primário após exérese: ensaio clínico randomizado

Aline Apis, Claudia Pellizzon, Carlos Roberto Padovani,
Silvana Artioli Schellini

Objetivo: avaliar o efeito do bevacizumabe subconjuntival como terapia adjuvante na prevenção de recidivas do pterígio após exérese.

Método: Ensaio prospectivo, randomizado e controlado, realizado entre maio e outubro de 2024. Pacientes com pterígio primário foram alocados em três grupos: dois grupos receberam bevacizumabe (2,5 mg ou 5 mg) imediatamente após a exérese da lesão e um grupo comparador (cirurgia sem adjuvante). Avaliações clínicas e fotografias seriadas foram realizadas no pré-operatório e aos sete, 21 e 180 dias. As análises estatísticas adotaram nível de significância de 5%.

Resultados: O uso de bevacizumabe subconjuntival ao final da cirurgia esteve associado a menor chance de recidiva da lesão em comparação à cirurgia sem o uso de adjuvante, em observação feita no período de seis meses. Entre os 50 olhos tratados, ocorreram sete recidivas (14,0%), sem diferença significativa entre as doses de 2,5 mg e 5 mg ($p > 0,05$). Isquemia, deiscência e granuloma não se associaram à recidiva, e não foram observados efeitos deletérios relevantes sobre a superfície ocular.

Conclusão: Os achados sustentam que o bevacizumabe subconjuntival é viável e seguro para ser usado como adjuvante à cirurgia de pterígio primário, com potencial de reduzir recidiva.

Introdução

A etiopatogenia do pterígio é multifatorial, tendo a angiogênese papel central neste processo (Zhang et al., 2023). A prevenção da recidiva do pterígio varia conforme a técnica cirúrgica e o tratamento adjuvante empregados. Revisões sistemáticas e metanálises demonstram heterogeneidade importante entre os resultados, relacionada às diferentes técnicas de recobrimento

conjuntival, aos adjuvantes utilizados e aos protocolos de seguimento (Sánchez-Thorin et al., 1998; Clearfield et al., 2016; Fonseca et al., 2018). Para a rotação de retalho conjuntival, não foi identificada metanálise com taxa agrupada específica. Os principais achados da literatura envolvendo este assunto estão sintetizados no Anexo 3.

Diante dessa heterogeneidade, a eficácia dos adjuvantes não deve ser avaliada isoladamente, pois é influenciada pela técnica cirúrgica empregada, pela dose e pelo número de aplicações, pelo tempo de seguimento e pelo critério adotado para definir a recidiva. Entre os agentes mais recentemente investigados, destaca-se o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga ao VEGF e impede sua interação com os receptores presentes na superfície das células endoteliais, inibindo a angiogênese e o crescimento de novos vasos sanguíneos (Kim et al., 2017).

O uso tópico ou subconjuntival do bevacizumabe é seguro e bem tolerado. No entanto, os estudos existentes não fornecem evidências conclusivas dos reais efeitos do bevacizumabe usado como adjuvante na prevenção de recidivas após a exérese da lesão, havendo estudos que apontam para efeito de prevenção e outros de não alteração do número de recidivas (Ozsutcu *et al.*, 2014; Razeghinejad *et al.*, 2014; Nava-Castañeda *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2023).

Pelos resultados contraditórios, há clara necessidade de novos estudos para que o bevacizumabe possa ser considerado um adjuvante eficiente a ser adotado para prevenir recidivas após a remoção cirúrgica do pterígio.

Assim, o presente estudo foi delineado como um ensaio clínico randomizado, com os objetivos de investigar se o bevacizumabe utilizado pela via subconjuntival nas doses de 2,5 ou 5 mg ao final da remoção cirúrgica do pterígio pode ser útil para reduzir a taxa de recidiva da lesão. Pretendeu-se ainda, avaliar se a aplicação subconjuntival do bevacizumabe após a exérese de pterígios provoca efeitos deletérios para a superfície ocular.

Método

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e controlado, envolvendo portadores de pterígio primário, que procuraram o Serviço de

Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de maio a outubro de 2024, procurando o tratamento cirúrgico. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (parecer nº 6.837.755) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da inclusão no estudo.

Cálculo amostral: O número de participantes do estudo foi calculado, levando em consideração poder de 80%, nível de significância de 5% e erro estimado de 15%, conforme metodologia de Cochran, determinando-se como necessário se ter no mínimo 25 indivíduos para cada um dos grupos experimentais (Cochran, 1977).

Grupos experimentais: Os pacientes foram randomizados para os grupos 1 e 2, por meio de sorteio eletrônico (*Google random number generator*). A composição dos grupos de estudo foi a que se segue:

Grupo 1 (G1) – 25 pacientes com pterígio primário, submetidos à exérese do pterígio e aplicação de 0,1mL (2,5mg) de bevacizumabe 25 mg/mL por via subconjuntival;

Grupo 2 (G2) – 25 pacientes com pterígio primário, submetidos à exérese do pterígio e aplicação de 0,2 mL (5,0mg) de bevacizumabe 25 mg/mL por via subconjuntival;

Grupo 3 (G3) – 30 pacientes com pterígio primário que compuseram o grupo comparador, submetidos à exérese do pterígio e sem aplicação de bevacizumabe.

Critérios de inclusão – portadores de pterígio primário grau 1, 2 ou 3; idade ≥ 18 anos; e com disponibilidade de comparecer às consultas de acompanhamento.

Critérios de exclusão – portadores de pterígio recidivado ou grau 4; com outras afecções na superfície ocular (ceratoconjuntivite seca moderada/grave, penfigóide ocular, deficiência límbica idiopática); com cirurgias oculares prévias no olho estudado; gestantes e lactantes; idade < 18 anos; com história prévia de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico.

Parâmetros avaliados e momentos do estudo

1. **Dados demográficos** – idade, sexo e profissão.
2. **Anamnese** – queixas relacionadas ao pterígio, tempo de evolução antecedente de exposição solar ou de afecções oculares prévias (trauma, cirurgias).
3. **Exame oftalmológico completo** – acuidade visual (tabela de *Snellen* à 5 m), refração objetiva automática (refrator automático POTEK PRK-6000, Coreia do Sul), biomicroscopia em lâmpada de fenda e pressão intraocular (tonômetro de aplanção acoplado a lâmpada-de-fenda *Haag Streit* BX 900, *Koeniz*, Suíça).

Todos os pacientes foram avaliados por exame biomicroscópico antes e após sete, 21 e 180 dias da cirurgia, com foco em: sinais de inflamação da superfície ocular; complicações (ceratite, úlcera de córnea, isquemia, deiscência, granuloma conjuntival, entre outras); recidiva do pterígio (crescimento de tecido fibrovascular ultrapassando o limbo corneano e avançando sobre a córnea).

4. **Critério de recidiva** – a recidiva pós-operatória foi definida pelo crescimento de novo tecido fibrovascular ultrapassando o limbo e avançando sobre a córnea (Fernandes *et al.*, 2005) e foi avaliada 180 dias após a exérese da lesão (Ghiasian *et al.*, 2022).

Procedimento cirúrgico

Os pacientes foram submetidos à remoção do pterígio utilizando a técnica de rotação de retalho, que consiste em delaminação corneana imediatamente afrente da cabeça do pterígio usando bisturi lâmina 15, removendo-se a cabeça e, em seguida, parte do corpo e da cápsula de Tenon com tesoura de córnea. A área de esclera desnuda foi recoberta por um retalho conjuntival de deslizamento, rodado do quadrante nasal superior do olho. O retalho foi fixado por sutura usando fio *Vicryl* 7-0 (*Johnson & Johnson*, São Paulo, Brasil), em pontos separados, próximo ao limbo, e contínuos quando na porção mais próxima da carúncula. Todos os procedimentos realizados nos grupos G1 e G2 foram conduzidos pela mesma cirurgiã (a autora), utilizando técnica cirúrgica padronizada. O grupo G3 foi constituído por uma *coorte* previamente operada no mesmo serviço, empregando a mesma técnica cirúrgica, conforme descrito por Meneghim *et al.* (2019). Naquele estudo, não foram observadas diferenças

estatisticamente significativas com relação às taxas de recidiva entre os cirurgiões participantes ($p>0,05$), minimizando a influência da variabilidade inter cirurgião na comparação dos resultados.

Administração do bevacizumabe

Ao final do procedimento cirúrgico, foi aplicada injeção subconjuntival única de bevacizumabe (Avastin®; *F-Hoffman- La Roche*, Basel, Suíça), na concentração de 25mg/mL, sendo que os indivíduos do G1 receberam 0,1 mL e os do G2, 0,2 mL de bevacizumabe. A injeção foi realizada com agulha hipodérmica 0,45 mm × 13 mm, no espaço subconjuntival, com o ponto de entrada localizado aproximadamente 2 mm nasal à sutura do leito cirúrgico, no setor adjacente à carúncula. O G3 não recebeu bevacizumabe, mantendo-se todas as demais etapas cirúrgicas e pós-operatórias idênticas, funcionando como grupo comparador.

O pós-operatório foi igual em todos os grupos e incluiu oclusão ocular por 6 horas após cirurgia, com uso de colírio combinado de antibiótico e corticoide (Maxiflox® D, Latnofarma/Cristália, Cotia-SP, Brasil), instilado a cada 6 horas, por 21 dias.

Análise estatística

Os dados foram organizados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel*) e posteriormente analisados com auxílio de softwares estatísticos. As variáveis categóricas foram descritas em frequências absolutas e relativas. A comparação das distribuições de frequência entre os grupos e entre os momentos de avaliação utilizou o teste de homogeneidade de *Goodman*, baseado em contrastes entre e dentro de populações binomiais. Quando duas proporções, na mesma linha ou na mesma coluna, compartilham a mesma letra minúscula ou maiúscula, considera-se que não há diferença estatística entre elas (*Goodman*, 1963). As variáveis quantitativas foram analisadas por meio de análise de variância não paramétrica, considerando-se o modelo de medidas repetidas em grupos independentes. Quando identificadas diferenças significativas entre grupos ou entre momentos, a comparação múltipla foi realizada com o teste de *Dunn* (Conover, 1999). Todas as análises foram conduzidas considerando-se o nível de significância de 5% ($p\leq 0,05$).

Resultados

Caracterização dos grupos de estudo

A média de idade dos pacientes incluídos foi de $51,3 \pm 13,6$ anos, sem diferença significativa na distribuição por idade ou por sexo ($p > 0,05$). A exposição solar prévia referida foi relevante para aproximadamente 76% dos participantes.

Avaliação de complicações e recidiva da lesão após a exérese

Complicações pós-operatórias:

A Tabela 1 apresenta as complicações e recidivas observada nos grupos, nos momentos de observação.

Tabela 1. Complicações observadas em pacientes operados de pterígio de acordo com grupo e momento de avaliação – UNESP, 2026.

Isquemia (7° Pós-operatório)				
Grupo	Sim	Não	Total	p-valor p>0,05
G1	1 (4,0)	24 (96,0)	25	
G2	4 (16,0)	21 (84,0)	25	
G3	0 (0,0)	30 (100,0)	30	
Deiscência (7° Pós-operatório)				
Grupo	Sim	Não	Total	p-valor p>0,05
G1	2 (8,0)	23 (92,0)	25	
G2	2 (8,0)	23 (92,0)	25	
G3	9 (30,0)	21 (70,0)	30	
Granuloma (7° Pós-operatório)				
Grupo	Sim	Não	Total	p-valor p>0,05
G1	1 (4,0)	24 (96,0)	25	
G2	0 (0,0)	25 (100,0)	25	
G3	0 (0,0)	30 (100,0)	30	
Isquemia (21° Pós-operatório)				
Grupo	Sim	Não	Total	p-valor p>0,05
G1	0 (0,0)	25 (100,0)	25	
G2	0 (0,0)	25 (100,0)	25	
G3	0 (0,0)	30 (100,0)	30	
Deiscência (21° Pós-operatório)				
Grupo	Sim	Não	Total	p-valor p>0,05
G1	0 (0,0)	25 (100,0)	25	

G2	1 (4,0)	24 (96,0)	25	
G3	0 (0,0)	30 (100,0)	30	
Granuloma (21° Pós-operatório)				
Grupo	Sim	Não	Total	p-valor p>0,05
G1	1 (4,0)	24 (96,0)	25	
G2	1 (4,0)	24 (96,0)	25	
G3	1 (3,8)	29 (96,2)	30	

No 7º pós-operatório houve isquemia do retalho em 1 olho (4%) do G1, em 4 olhos (16%) do G2 e em nenhum caso do G3. Deiscência do retalho ocorreu em 2 olhos (8%) do G1, 2 olhos (8%) do G2 e em 9 olhos (30%) do G3. Granuloma conjuntival ocorreu em apenas em 1 olho (4%) do G1.

No 21º pós-operatório, não foram observados casos de isquemia em nenhum dos grupos. Houve apenas 1 (4%) deiscência de retalho em G2. Aos 21 dias, observou-se granuloma conjuntival em 1 olho (4%) no G1, 1 olho (4%) no G2 e 1 olho (3,8%) no G3.

Recidiva da lesão: A recidiva do pterígio foi avaliada aos seis meses de pós-operatório, observando-se taxa de recidiva significativamente maior no G3, quando comparado aos grupos G1 e G2 ($p \leq 0,05$). Não houve diferença significativa na taxa de recidiva nos grupos G1 e G2 ($p > 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das recidivas de pterígio segundo grupo de tratamento – UNESP, 2026

Grupo	Recidiva	Sem recidiva	Total
G1	1 (4,0) a A*	24 (96,0) b B	25
G2	6 (24,0) a A	19 (76,0) b B	25
G3	18 (60,0) b A	12 (40,0) a A	30

*Letras minúsculas comparam grupos e letras maiúsculas a possibilidade ou não de recidiva.

Letras iguais indicam ausência de diferença estatisticamente significativa; letras diferentes indicam diferença significativa ($p \leq 0,05$). G1: exérese associada a 2,5 mg de bevacizumabe; G2: exérese associada a 5 mg de bevacizumabe; G3: exérese sem bevacizumabe.

Não houve associação estatística entre presença de isquemia, deiscência do retalho ou granuloma e a ocorrência de recidiva do pterígio ($p>0,05$) em todos os grupos de estudo.

Não foram observados efeitos deletérios para a superfície ocular em nenhum dos pacientes que receberam o bevacizumabe.

A caracterização dos pacientes que apresentaram recidiva está apresentada na Tabela 3. Não houve associação estatisticamente significativa entre a recidiva e idade, sexo ou exposição solar ($p>0,05$). Da mesma forma, o grau inicial e a classificação clínica do pterígio não apresentaram relação significativa com a ocorrência de recidiva ($p>0,05$).

Tabela 3. Características demográficas e clínicas dos pacientes que apresentaram recidiva do pterígio aos 180 dias – UNESP, 2026.			
Característica	Recidivas G1 e G2 (n = 7)	Recidivas G3 (n = 18)	
Faixa etária, n (%)			
20-29 anos	0 (0,0)	2 (11,0)	p-valor p>0,05
30-39 anos	4 (57,1)	8 (44,0)	
40-49 anos	2 (28,6)	5 (27,8)	
50-59 anos	0 (0,0)	3 (16,7)	
≥60 anos	1 (14,3)	0 (0,0)	
Sexo, n (%)			
Feminino	2 (28,6)	12 (66,7)	p-valor p>0,05
Masculino	5 (71,4)	6 (33,3)	
Grau do pterígio, n (%)			
Grau 1	4 (57,1)	9 (50,0)	p-valor p>0,05
Grau 2	2 (28,6)	6 (33,3)	
Grau 3	1 (14,3)	2 (11,1)	
Exposição solar, n (%)			
Sim	4 (57,1)	13 (72,2)	p-valor p>0,05
Não	3 (42,9)	5 (27,8)	

Discussão

O presente estudo teve por objetivo analisar os efeitos do bevacizumabe como medicação adjuvante à cirurgia do pterígio, quando aplicado imediatamente após a remoção do pterígio. Utilizando critérios rígidos de

randomização e sistematização, observou-se menor chance de recidiva da lesão quando se utilizou o bevacizumabe, sem efeitos adversos importantes.

A relevância clínica desses achados é reforçada por metanálises recentes, que demonstram potencial benefício do bevacizumabe como terapia adjuvante na redução da recidiva do pterígio, especialmente quando associado a técnicas com recobrimento conjuntival (Sun *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021).

Quanto à metodologia empregada no estudo: A sistematização adotada permitiu analisar indivíduos com perfil epidemiológico semelhante, reforçando a comparabilidade e reduzindo vieses.

A remoção do pterígio pode ser feita utilizando inúmeras técnicas, o que também pode influenciar nos resultados. Padronizamos para o presente estudo a técnica de rotação de retalho de conjuntiva do setor nasal superior para recobrir a esclera nua que resulta quando da remoção da lesão.

A cobertura da esclera exposta com conjuntiva autóloga após a exérese do pterígio representa um importante avanço em relação à técnica de esclera nua descrita por D'Ombrain (1948), na qual a área cruenta era deixada sem recobrimento e que, posteriormente, passou a ser associada a elevadas taxas de recidiva (Kasetsuwan *et al.*, 2015). Com o objetivo de reduzir esse problema, foram desenvolvidas técnicas que utilizam a própria conjuntiva do paciente para recobrir o defeito cirúrgico, como a rotação de retalho conjuntival descrita por Spaeth (1926), os retalhos deslizantes ou rotacionais posteriormente retomados e aperfeiçoados por McCoombes *et al.* (1994), e o retalho conjuntival deslizante enfatizado em revisões contemporâneas (Coroneo, 2020; Ghooz *et al.*, 2019). Em conjunto, essas abordagens reforçam o conceito de que o recobrimento da esclera com conjuntiva autóloga contribui para restabelecer a barreira limbar e reduzir a exposição do leito escleral a estímulos inflamatórios e fibrovasculares, diminuindo, consequentemente, a probabilidade de recidiva da lesão (Chu *et al.*, 2020).

Técnicas mais recentes, como o transplante autólogo de conjuntiva, são citadas como associadas a menores chances de recidiva da lesão (Bilge, 2018). No entanto, tanto o retalho, como o autoenxerto conjuntival apresentam resultados semelhantes quanto à recidiva e complicações, com a vantagem

potencial de menor tempo cirúrgico para o retalho (Samahá *et al.*, 2002), tornando-o uma alternativa interessante.

No presente estudo, a rotação do retalho conjuntival mostrou-se de execução simples, reproduzível e rápida, permitindo recobrir adequadamente a esclera nua, com boa adaptação do tecido, o que contribuiu para a padronização do procedimento. A realização de todos os procedimentos e avaliações pós-operatórias pela autora, permitiu manutenção de padronização e redução dos vieses relacionados, aspecto importante em estudos sobre recidiva de pterígio (Ghiasian *et al.*, 2022).

Quanto às complicações: No seguimento pós operatório, aos sete e 21 dias observou-se isquemia do retalho, deiscência e granuloma, complicações precoces que podem refletir a qualidade de cicatrização, tensão do retalho ou reação inflamatória local (Nuzzi e Tridico, 2018). Essas alterações não foram relatadas de maneira consistente nos estudos que avaliaram o bevacizumabe subconjuntival como adjuvante à cirurgia do pterígio, nos quais a descrição dos eventos adversos foi frequentemente limitada à afirmação de ausência de complicações, sem apresentação da frequência numérica individual de isquemia, deiscência ou granuloma. (Nuzzi e Tridico, 2017; Shenasi *et al.*, 2011; Nava-Castañeda *et al.*, 2014).

Dessa forma, a avaliação de complicações como isquemia, deiscência e granuloma amplia a compreensão da resposta cicatricial pós-operatória e fornece informações adicionais sobre a segurança e o comportamento tecidual após o uso do bevacizumabe subconjuntival (Sun *et al.*, 2018) e não se associaram com a possibilidade de recidiva da lesão.

Quanto à possibilidade de recidivas e fatores associados: A recidiva do pterígio, principal desfecho estudado, tem uma definição muito simples, que é o novo crescimento fibrovascular que ultrapassa o limbo e avança sobre a córnea, definição clássica e amplamente adotada (Fernandes *et al.*, 2005). No entanto, alguns pequenos vasos na área do limbo muitas vezes são entendidos como o início de uma nova lesão, ou seja, uma recidiva. Para isso é importante

se ter sempre o mesmo observador classificando as lesões e seguindo um critério rígido pre-estabelecido, como ocorreu neste estudo.

A maioria dos pesquisadores considera o tempo de avaliação da possibilidade de recidiva como o intervalo de seis meses após a cirurgia, embora haja possibilidade de recidivas precoces ou mais tardias (Ghiasian *et al.*, 2022). Com base nesse padrão temporal, adotamos seis meses como ponto para avaliação da recidiva no presente estudo.

Com a técnica cirúrgica e critérios adotados, o bevacizumabe subconjuntival mostrou-se eficiente como terapia adjuvante, reduzindo a taxa de recidiva em comparação ao grupo comparador, submetido apenas à cirurgia.

O uso do bevacizumabe como adjuvante se fundamenta no papel central da angiogênese mediada pelo VEGF na fisiopatogenia do pterígio (Bianchi *et al.*, 2012). Bloqueando o componente fibrovascular, o anti-VEGF modula a inflamação e, potencialmente, reduz a recidiva (Bianchi *et al.*, 2012). Nesse contexto, o bevacizumabe na concentração de 25 mg/mL que é a mais utilizada, tanto para uso intra-ocular (Aspiotis *et al.*, 2007), como subconjuntival (Razeghinejad & Banifatemi, 2014), foi empregada no presente estudo, assim como já havia sido empregada em estudo semelhante em ensaios com técnica de retalho conjuntival de rotação (Ozsutcu *et al.*, 2014).

Como não há padronização para o uso do bevacizumabe no tratamento do pterígio, optou-se por avaliar comparativamente duas doses de bevacizumabe subconjuntival - 2,5 mg vs 5mg.

Há alguns estudos com esquemas e doses variadas de bevacizumabe usado como adjuvante na cirurgia de pterígios primários ou recidivados (Introdução-Quadro 1, pag. 13), não demonstrando redução significativa da recidiva (Shenazi *et al.*, 2011; Nava-Castaneda *et al.*, 2014; Ozsutcu *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2015). No entanto, a injeção subconjuntival de bevacizumabe se mostrou eficiente em reduzir a recidiva no presente estudo, assim como em outros da literatura (Stival *et al.*, 2014; Nuzzi e Tridico, 2017). As divergências observadas entre os estudos provavelmente decorrem da heterogeneidade metodológica, incluindo diferenças nas técnicas cirúrgicas, doses utilizadas, número de aplicações e critérios de definição de recidiva (Sun *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021).

Nosso estudo não demonstrou benefício adicional com a dose mais alta de bevacizumabe. Observou-se, entretanto, maior número de deiscências no grupo que recebeu 5mg; ainda assim, essa diferença não atingiu significância estatística. Alinhado a esse achado, estudos que avaliaram maior exposição ao bevacizumabe — por meio de aplicações repetidas — também não evidenciaram vantagem significativa quando se compara dose única versus múltiplas aplicações (Nava-Castañeda *et al.*, 2014). Nesse contexto, já que a dose de 5 mg não possui benefício adicional, consideramos que a dose de 2,5 mg possa ser suficiente.

Resultados semelhantes foram observados em ensaio controlado que também mostrou menor recidiva com bevacizumabe subconjuntival 2,5 mg do que com retalho isolado (10% vs 26,6% em 9 meses) (Ozsutcu *et al.*, 2014). Utilizando outra técnica cirúrgica, o auto enxerto conjuntival, houve efeito benéfico do anti-VEGF como terapia adjuvante, sem diferença relevante entre uma ou múltiplas aplicações (Nava-Castañeda *et al.*, 2014).

Teoricamente, a presença de isquemia, deiscência e granuloma poderiam influenciar no desfecho final, com maiores chances de recidiva, justificada por falha de cobertura do leito escleral e inflamação local sustentada (Kwon e Kim, 2015). Entretanto, no presente estudo não houve associação estatística entre a presença de isquemia, deiscência do retalho ou granuloma e a ocorrência de recidiva do pterígio em nenhum dos grupos. Assim, essas complicações, embora clinicamente relevantes, não se mostraram determinantes para a recidiva do pterígio na amostra estudada.

Conclusão: Os achados do presente estudo sustentam que o bevacizumabe subconjuntival é um adjuvante viável e seguro para a cirurgia de pterígio primário, com potencial de reduzir a recidiva. Não há benefício adicional com o emprego de dose de 5 mg, em comparação com a dose de 2,5 mg.

Referências Bibliográficas

- Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skyrilas A, Stefaniotou M, et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye (Lond)*. 2007;21(8):1095-101. doi:10.1038/sj.eye.6702365.
- Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skyrilas A, Stefaniotou M, et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye (Lond)*. 2007;21(8):1095-101. doi:10.1038/sj.eye.6702365.
- Bianchi E, Scarinci F, Grande C, Plateroti R, Plateroti P, Plateroti AM, et al. Immunohistochemical profile of VEGF, TGF- β and PGE2 in human pterygium and normal conjunctiva: experimental study and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(3):607-15. doi:10.1177/039463201202500307.
- Bilge AD. Comparison of conjunctival autograft and conjunctival transposition flap techniques in primary pterygium surgery. *Saudi J Ophthalmol*. 2018;32(2):110-3. doi:10.1016/j.sjopt.2017.11.002.
- Chu WK, Choi HL, Bhat AK, Jhanji V. Pterygium: new insights. *Eye (Lond)*. 2020;34(6):1047-50. doi:10.1038/s41433-020-0786-3.
- Clearfield E, Muthappan V, Wang X, Kuo IC. Conjunctival autograft for pterygium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD011349. doi:10.1002/14651858.CD011349.pub2.
- Cochran WG. Sampling techniques. 3rd ed. New York: Wiley; 1977.
- Conover WJ. Practical nonparametric statistics. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1999.
- Coroneo MT. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(11):734-9. doi:10.1136/bjo.77.11.734.
- Coroneo MT. Pterygium surgery. In: Holland EJ, Mannis MJ, Lee WB, editors. *Ocular surface disease: cornea, conjunctiva and tear film*. 2nd ed. New York: Elsevier; 2020. p. 1045-57.
- D'Ombrian A. The surgical treatment of pterygium. *Br J Ophthalmol*. 1948;32(2):65-71. doi:10.1136/bjo.32.2.65.
- Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, Gangopadhyay N, Sridhar MS, Garg P, et al. Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years. *Eye (Lond)*. 2005;19(11):1182-90. doi:10.1038/sj.eye.6701728.
- Fonseca EC, Rocha EM, Arruda GV. Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(6):748-56. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310288.
- Ghiasian L, Samavat B, Hadi Y, Arbab M, Abolfathzadeh N. Recurrent pterygium: a review. *J Curr Ophthalmol*. 2021;33(4):367-78. doi:10.4103/joco.joco_153_20.

- Ghoz N, Britton J, Ross AR, Mohammed I, Hogan E, Said DG, et al. Management of primary pterygium with intra-lesional injection of 5-fluorouracil and bevacizumab (Avastin). *Eye (Lond)*. 2019;33(11):1776-83. doi:10.1038/s41433-019-0493-0.
- Goodman LA. On methods for comparing proportions in matched-pairs data. *J R Stat Soc Series A*. 1963;126(1):94-108. doi:10.2307/2982448.
- Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann Math Stat*. 1964;35(2):716-25. doi:10.1214/aoms/1177703569.
- Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics*. 1965;7(2):247-54. doi:10.1080/00401706.1965.10490252.
- Kasetsuwan N, Reinprayoon U, Satitpitakul V. Prevention of recurrent pterygium using fibrin glue in conjunctival autograft surgery. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(Suppl 2):S91-6.
- Kim YH, Jung JC, Gum SI, Park SB, Ma JY, Kim YI. Inhibition of pterygium fibroblast migration and outgrowth by bevacizumab and cyclosporine A involves downregulation of matrix metalloproteinases-3 and -13. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169675. doi:10.1371/journal.pone.0169675.
- Kwon SH, Kim HK. Analysis of recurrence patterns following pterygium surgery with conjunctival autografts. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e518. doi:10.1097/MD.0000000000000518.
- McCoombes JA, Hirst LW, Isbell GP. Sliding conjunctival flap for the treatment of primary pterygium. *Ophthalmology*. 1994;101(1):169-73. doi:10.1016/S0161-6420(94)31351-3.
- Meneghim RLFS, Satto LH, Natsuaki KL, Oliveira AC, Padovani CR, Viveiros MMH, et al. Topical cyclosporine A 0.05% before and after surgery to prevent pterygium recurrence. *Arq Bras Oftalmol*. 2019;82(5):372-6. doi:10.5935/0004-2749.20190075.
- Nava-Castañeda A, Olvera-Morales O, Ramos-Castellon C, Garnica-Hayashi L, Garfias Y. Randomized, controlled trial of conjunctival autografting combined with subconjunctival bevacizumab for primary pterygium treatment: 1-year follow-up. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42(3):235-41. doi:10.1111/ceo.12140.
- Nuzzi R, Tridico F. Efficacy of subconjunctival bevacizumab injections before and after surgical excision in preventing pterygium recurrence. *J Ophthalmol*. 2017;2017:6824670. doi:10.1155/2017/6824670.
- Nuzzi R, Tridico F. How to minimize pterygium recurrence rates: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2347-62. doi:10.2147/OPTH.S186543.
- Ozsutcu M, Ayintap E, Akkan JCU, Koytak A, Aras C. Repeated bevacizumab injections versus mitomycin C in rotational conjunctival flap for prevention of pterygium recurrence. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(4):407-11. doi:10.4103/0301-4738.120220.
- Razeghinejad MR, Banifatemi M. Subconjunctival bevacizumab for primary pterygium excision: a randomized clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(1):22-30.

- Samahá JT, Schellini SA, Sakamoto RH, Padovani CR. Tratamento do pterígio recidivado por transplante autólogo de conjuntiva. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(4). doi:10.1590/S0004-27492002000400004.
- Sánchez-Thorin JC, Rocha G, Yelin JB. Meta-analysis on the recurrence rates after bare sclera resection with and without mitomycin C use and conjunctival autograft placement in surgery for primary pterygium. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(6):661-5. doi:10.1136/bjo.82.6.661.
- Shenasi A, Mousavi F, Shoa-Ahari S, Rahimi-Ardabili B, Fadaei Fouladi R. Subconjunctival bevacizumab immediately after excision of primary pterygium: the first clinical trial. *Cornea.* 2011;30(11):1219-22. doi:10.1097/ICO.0b013e31820ca63f.
- Singh P, Sarkar L, Sethi HS, Gupta VS. A randomized controlled prospective study to assess the role of subconjunctival bevacizumab in primary pterygium surgery in Indian patients. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(10):779-84. doi:10.4103/0301-4738.171508.
- Spaeth EB. The surgery of pterygium. *Am J Ophthalmol.* 1926;9(12):1000-4. doi:10.1016/S0002-9394(26)90633-9.
- Stival LRS, Lago AM, Figueiredo NMFC, Bittar RHG, Machado ML, Nassaralla Junior JJ. Efficacy and safety of subconjunctival bevacizumab for recurrent pterygium. *Arq Bras Oftalmol.* 2014;77(1):4-7. doi:10.5935/0004-2749.20140003.
- Sun Y, Zhang B, Jia X, Ling S, Deng J. Efficacy and safety of bevacizumab in the treatment of pterygium: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ophthalmol.* 2018;2018:4598173. doi:10.1155/2018/4598173.
- Zhang X, Jiang Y, Fu Q, Zhang X, Chen Y. Efficacy of bevacizumab in the treatment of pterygium: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2021;98:107921. doi:10.1016/j.intimp.2021.107921.
- Zhang B, Dong X, Sun Y. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor agents in the treatment of primary pterygium. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1166957. doi:10.3389/fmed.2023.1166957.

Considerações Finais

O presente estudo teve três vertentes principais:

1- Em um estudo inédito, avaliou-se o efeito da lisamina verde sobre a superfície ocular de indivíduos com pterígio antes e depois da exérese. Desde que a lisamina verde cora superfícies oculares danificadas, observar que houve maior coloração da superfície quando o pterígio está presente, com regressão depois da exérese, sugere o mecanismo inflamatório como presente na etiopatogenia da lesão, além de demonstrar o padrão de distribuição da coloração em pterígios.

2- O estudo 2 avaliou o papel do bevacizumabe, um anti-VEGF já bastante utilizado em estudos relacionados com o pterígio, sobre a quantidade de vasos conjuntivais presentes na lesão antes e depois da injeção subconjuntival de bevacizumabe. Apesar de inicialmente ocorrer uma redução do número de vasos em observações iniciais, depois de seis meses o número de vasos, presentes na região onde existiu o pterígio, é semelhante ao de antes da exérese da lesão. Assim, fica demonstrado que o bevacizumabe tem efeito transitório, inibindo a angiogênese no período logo após a administração, efeito sustentado por cerca de 20 a 30 dias, segundo dados do próprio fabricante. A manutenção do efeito por mais tempo passa pela necessidade de se realizar novas injeções.

3- O estudo 3, avaliou a chance de recidiva da lesão com duas doses (2,5 ou 5 mg) de bevacizumabe, em comparação com grupo comparador. A recidiva foi menor nos pacientes que receberam bevacizumabe como adjuvante à exérese cirúrgica da lesão, em relação ao grupo comparador. Esse achado sustenta o potencial benefício do anti-VEGF como adjuvante na redução da recidiva e é biologicamente alinhado à fisiopatogenia do pterígio.

A excisão cirúrgica, embora seja o padrão-ouro no tratamento do pterígio, desencadeia resposta de reparo tecidual com inflamação, ativação de fibroblastos e angiogênese. Há evidências de que o aumento de fatores pró-angiogênicos — em especial o VEGF — participa da formação da lesão (Aspiotis *et al.*, 2007). Assim, na ausência de um adjuvante que module esses fatores, o “ambiente” pós-operatório tende a favorecer o reestabelecimento do tecido fibrovascular e, conseqüentemente, a recidiva (Aspiotis *et al.*, 2007).

Entre as principais limitações deste estudo, destacam-se o uso concomitante de colírio contendo corticoide no pós-operatório do pterígio, o seguimento de apenas seis meses — com possibilidade de subestimar recidivas mais tardias, a inclusão de pacientes provenientes de um único centro e a ausência de comparação direta com adjuvantes consagrados, como o 5-FU (Viveiros *et al.*, 2021), o que limita inferências sobre a superioridade em relação às estratégias já empregadas na prática clínica.

Em uma amostra prospectiva e randomizada, com métodos quantitativos bem estabelecidos, foi possível confirmar o tempo de ação do bevacizumabe com relação ao potencial efeito em reduzir a angiogênese. A droga age exatamente nas fases inflamatória e proliferativa do processo de reparação tecidual, coincidindo com o período em que reduzir a inflamação e a proliferação de fibroblastos é crucial para reduzir a recidiva da lesão.

Além disso, em um cenário cirúrgico bem delimitado, seguindo randomização, com cirurgias realizadas muito bem padronizadas e mantendo os critérios de avaliação, comparando-se duas doses de bevacizumabe (2,5 mg vs 5 mg) usadas como injeção única subconjuntival, com um grupo comparador submetido apenas à cirurgia, foi possível observar os efeitos benéficos do bevacizumabe em reduzir a chance de recidiva da lesão.

Além disso muito importante frisar que com o uso o bevacizumabe subconjuntival da forma em que o utilizamos, além da possibilidade de redução das recidivas, não foram detectados efeitos deletérios para a superfície ocular.

Desta forma, nossos resultados sugerem que a aplicação subconjuntival de bevacizumabe imediatamente após a exérese do pterígio, associada à técnica de rotação de retalho, reduz a probabilidade de recidiva da lesão.

Entretanto, ainda não é possível definir que o bevacizumabe deva substituir rotineiramente adjuvantes já consolidados, especialmente o 5-FU que apresenta menor custo e possui perfil de segurança bem estabelecido. Ressalta-se, ainda, a importância de ensaios clínicos controlados mais robustos, seguindo randomização, padronização da técnica cirúrgica, do regime pós-operatório e dos critérios de recidiva, permitirão ampliar ainda mais as comparações e definir

com maior precisão o papel do bevacizumabe na prevenção da recidiva do pterígio.

Conclusões

1. A lisamina verde cora mais evidentemente a superfície ocular de olhos com pterígio primário e a coloração se reduz após a remoção da lesão.
2. A infiltração subconjuntival do bevacizumabe reduz o número de vasos conjuntivais nas observações precoces – de sete e 21 dias após a injeção subconjuntival. O efeito é transitório, voltando a se ter na área cicatricial, número semelhante de vasos ao que se encontrava no pterígio depois de seis meses da injeção e exérese da lesão.
3. A aplicação subconjuntival de bevacizumabe nas doses de 2,5 ou 5mg ao final da cirurgia de pterígio, usando a técnica de rotação de retalho, reduziu a recidiva do pterígio em relação ao grupo comparador.
4. Não houve benefício adicional da dose de 5 mg em relação à de 2,5 mg. O perfil de segurança foi semelhante entre os grupos, sem aumento de benefícios ou de complicações.
5. Não houve efeitos deletérios para a superfície ocular com o uso do bevacizumabe nas doses empregadas.

Esses achados apoiam o bevacizumabe como potencial adjuvante na terapêutica do pterígio, com bom perfil de segurança e baixo risco de complicações potencialmente graves. Investigações futuras, com novos ensaios clínicos randomizados, com amostras mais robustas, e seguimento mais prolongado são desejáveis para confirmar com maior precisão o papel do bevacizumabe como adjuvante à cirurgia no tratamento do pterígio.

Referências bibliográficas presentes na Introdução e Considerações gerais

- Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, Benítez-Del-Castillo JM, Bonini S, Figueiredo FC, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(2):111-9. doi:10.1111/aos.13436.
- Bekibele CO, Sarimiye TF, Ogundipe A, Olaniyan S. 5-Fluorouracil vs avastin as adjunct to conjunctival autograft in the surgical treatment of pterygium. *Eye (Lond).* 2016;30(4):515-21. doi:10.1038/eye.2016.29.
- Brazowski E, Eytan K, Eisenthal A. In vitro modulation of interleukin-2-mediated human peripheral mononuclear cell proliferation and antitumor cytotoxicity by 5-fluorouracil. *Anticancer Res.* 2007;27(6B):4135-41.
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438-510. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.011.
- Chu WK, Choi HL, Bhat AK, Jhanji V. Pterygium: new insights. *Eye (Lond).* 2020;34(6):1047-50.
- Chui J, Coroneo MT, Tat LT, Crouch R, Wakefield D, Di Girolamo N. Ophthalmic pterygium: a stem cell disorder with premalignant features. *Am J Pathol.* 2011;178(2):817-27. doi:10.1016/j.ajpath.2010.10.037.
- Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, Wakefield D. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(2):195-228. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.02.001.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1351-9. doi:10.1016/j.opthta.2016.02.022.
- Fallah MR, Khosravi K, Hashemian MN, Beheshtnezhad AH, Rajabi MT, Gohari M. Efficacy of topical bevacizumab for inhibiting growth of impending recurrent pterygium. *Curr Eye Res.* 2010;35(1):17-22. doi:10.3109/02713680903395273.

- Ghiasian L, Samavat B, Hadi Y, Arbab M, Abolfathzadeh N. Recurrent pterygium: a review. *J Curr Ophthalmol*. 2021;33(4):367-78. doi:10.4103/joco.joco_153_20.
- Ghoz N, Britton J, Ross AR, Mohammed I, Hogan E, Said DG, et al. Management of primary pterygium with intra-lesional injection of 5 fluorouracil and bevacizumab (Avastin). *Eye (Lond)*. 2019;33(11):1776-83. doi:10.1038/s41433-019-0493-0.
- Hosseini H, Nejabat M, Mehryar M, Yazdchi T, Sedaghat A, Noori F. Bevacizumab inhibits corneal neovascularization in an alkali burn induced model of corneal angiogenesis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35(8):745-8. doi:10.1111/j.1442-9071.2007.01572.x.
- Hwang S, Choi S. A comparative study of topical mitomycin C, cyclosporine, and bevacizumab after primary pterygium surgery. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29(6):375-81. doi:10.3341/kjo.2015.29.6.375.
- Hu Q, Qiao Y, Nie X, Cheng X, Ma Y. Bevacizumab in the treatment of pterygium: a meta-analysis. *Cornea*. 2014;33(2):154-60. doi:10.1097/ICO.000000000000013.
- Karalezli A, Kucukerdonmez C, Akova YA, Koktekir BE. Does topical bevacizumab prevent postoperative recurrence after pterygium surgery with conjunctival autografting? *Int J Ophthalmol*. 2014;7(3):512-6. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.03.23.
- Kasetsuwan N, Reinprayoon U, Satitpitakul V. Prevention of recurrent pterygium with topical bevacizumab 0.05% eye drops: a randomized controlled trial. *Clin Ther*. 2015;37(10):2347-51. doi:10.1016/j.clinthera.2015.08.023.
- Kim YH, Jung JC, Gum SI, Park SB, Ma JY, Kim YI. Inhibition of pterygium fibroblast migration and outgrowth by bevacizumab and cyclosporine A involves down-regulation of matrix metalloproteinases-3 and -13. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169675. doi:10.1371/journal.pone.0169675.
- Lee BWH, Sidhu AS, Francis IC, Coroneo MT. 5-Fluorouracil in primary, impending recurrent and recurrent pterygium: systematic review of the efficacy and safety of a surgical adjuvant and intralesional antimetabolite. *Ocul Surf*. 2022;26:128-41. doi:10.1016/j.jtos.2022.08.002.

- Motarjemizadeh Q, Aidenloo NS, Sepehri S. A comparative study of different concentrations of topical bevacizumab on the recurrence rate of excised primary pterygium: a short-term follow-up study. *Int Ophthalmol*. 2016;36(1):63-71. doi:10.1007/s10792-015-0076-4.
- Nava-Castañeda A, Olvera-Morales O, Ramos-Castellon C, Garnica-Hayashi L, Garfias Y. Randomized, controlled trial of conjunctival autografting combined with subconjunctival bevacizumab for primary pterygium treatment: 1-year follow-up. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42(3):235-41. doi:10.1111/ceo.12140.
- Nuzzi R, Tridico F. Efficacy of subconjunctival bevacizumab injections before and after surgical excision in preventing pterygium recurrence. *J Ophthalmol*. 2017;2017:6824670. doi:10.1155/2017/6824670.
- Ozgunhan EB, Agca A, Kara N, Yuksel K, Demircan A, Demirok A. Topical application of bevacizumab as an adjunct to recurrent pterygium surgery. *Cornea*. 2013;32(6):835-8. doi:10.1097/ICO.0b013e3182772d4e.
- Ozsutcu M, Ayintap E, Akkan JCU, Koytak A, Aras C. Repeated bevacizumab injections versus mitomycin C in rotational conjunctival flap for prevention of pterygium recurrence. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(4):407-11. doi:10.4103/0301-4738.120220.
- Palewski M, Budnik A, Konopińska J. Evaluating the efficacy and safety of different pterygium surgeries: a review of the literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(18):11357. doi:10.3390/ijerph191811357.
- Park YM, Kim CD, Lee JS. Effect of bevacizumab on human Tenon's fibroblasts cultured from primary and recurrent pterygium. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2015;19(4):357-63. doi:10.4196/kjpp.2015.19.4.357.
- Razeghinejad MR, Hosseini H, Ahmadi F, Rahat F, Eghbal H. Preliminary results of subconjunctival bevacizumab in primary pterygium excision. *Ophthalmic Res*. 2010;43(3):134-8. doi:10.1159/000252980.
- Razeghinejad MR, Banifatemi M. Subconjunctival bevacizumab for primary pterygium excision: a randomized clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(1):22-30.

- Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology*. 1992;99(11):1647-54. doi:10.1016/S0161-6420(92)31749-X.
- Sarac O, Demirel S, Oltulu R. Efficacy of intralesional bevacizumab administration in primary pterygium. *Eye Contact Lens*. 2014;40(1):46-50. doi:10.1097/ICL.0000000000000007.
- Sayadi J, Gouider D, Henchiri M, Choura R, Boujelbene N, Abbes I, et al. Preoperative intralesional bevacizumab injection in primary pterygium in Tunisian patients: a randomized controlled prospective study. *J Curr Ophthalmol*. 2022;34(3):297-304. doi:10.4103/joco.joco_146_22.
- Shahin MM, Elbendary AM, Elwan MM. Intraoperative subconjunctival bevacizumab as an adjunctive treatment in primary pterygium: a preliminary report. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43(6):459-66. doi:10.3928/15428877-20120802-02.
- Shenasi A, Mousavi F, Shoa-Ahari S, Rahimi-Ardabili B, Fadaei Fouladi R. Subconjunctival bevacizumab immediately after excision of primary pterygium: the first clinical trial. *Cornea*. 2011;30(11):1219-22. doi:10.1097/ICO.0b013e31820ca63f.
- Singh P, Sarkar L, Sethi HS, Gupta VS. A randomized controlled prospective study to assess the role of subconjunctival bevacizumab in primary pterygium surgery in Indian patients. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(10):779-84. doi:10.4103/0301-4738.171508.
- Sun Y, Zhang B, Jia X, Ling S, Deng J. Efficacy and safety of bevacizumab in the treatment of pterygium: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ophthalmol*. 2018;2018:4598173. doi:10.1155/2018/4598173.
- Viveiros MMH, Fachinelli RL, Lucas L, Schellini SA. Postoperative intralesional 5-fluorouracil therapy for early recurrence management of pterygium. *Arq Bras Oftalmol*. 2021;84(2):191-2. doi:10.5935/0004-2749.20210058.
- West S, Muñoz B. Prevalence of pterygium in Latinos: Proyecto VER. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(10):1287-90. doi:10.1136/bjo.2008.152694.

Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539-74. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.001.

Wu PC, Kuo HK, Tai MH, Shin SJ. Topical bevacizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea.* 2009;28(1):103-4. doi:10.1097/ICO.0b013e3181822615.

Anexos

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso de bevacizumabe como adjuvante no tratamento cirúrgico de pterígio e avaliação de recidiva

Pesquisador: Aline Apis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79112924.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Oftalmologia/Otorrinolaringologia e de CCP

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.814.306

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisadoras: Aline Apis (apisaline@gmail.com) e Profa. Dra. Silvana Artioli Schellini (sschellini@gmail.com)

O(A) Sr(a). está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada “Uso de bevacizumabe como adjuvante no tratamento cirúrgico de pterígio e avaliação de recidiva” cujo objetivo principal é buscar meios para reduzir a chance de recidiva e verificar possíveis novos tratamentos adjuvantes do pterígio. Este estudo será conduzido pela médica residente de oftalmologia Aline Apis, sob orientação da Profa. Titular Silvana Artioli Schellini.

Após o seu consentimento em participar do nosso estudo, agendaremos a sua cirurgia que deverá ser feita no mesmo lugar que todos os outros pacientes que tem pterígio são operados, e não haverá nenhum custo ou cobrança para realização do procedimento. No dia da cirurgia e nos retornos após a cirurgia seu olho será fotografado (com sua permissão), sem identificação do rosto. Essas imagens serão utilizadas exclusivamente pela pesquisadora para análise pré e pós operatórias.

A sua cirurgia será feita usando todos os equipamentos e os cuidados que são necessários. O seu pterígio será removido, e ao final do procedimento cirúrgico será aplicada injeção subconjuntival de bevacizumabe (Avastin®; F-Hoffman-La Roche, Basel, Suíça), podendo o senhor(a) receber a dosagem de 2,5mg (0,1ml) ou 5mg (0,2ml) de acordo com o grupo de voluntários que pertencer (definido por sorteio). Este medicamento já é usado na oftalmologia para diminuir o crescimento de vasos sanguíneos (que também crescem no pterígio), e nesta pesquisa, nosso objetivo é avaliar a diminuição da recidiva do pterígio com o uso desse medicamento. Todas as injeções serão feitas pela pesquisadora.

Nesta pesquisa, também iremos avaliar a inflamação que ocorre nos olhos devido a presença do pterígio, antes e após a cirurgia, pois acreditamos que o uso do medicamento bevacizumabe é capaz de reduzir a inflamação que é precursora da recidiva da lesão. Assim, pretendemos verificar possíveis novos tratamentos que possam ser utilizados para redução dos pterígios.

Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardados todos os seus dados do prontuário em sigilo. O material colhido poderá ser reutilizado em futuros estudos, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, e sob novo TCLE.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito recusar, o que não irá interferir no seu tratamento e acompanhamento. Se aceitar participar da pesquisa, você poderá retirar seu consentimento, a qualquer momento.

Os principais riscos relacionados ao procedimento envolvem irritação ocular pós operatória, ardência, vermelhidão e fotofobia, e raramente complicações mais graves podem ocorrer como afinamento de córnea ou esclera, infecções, aumento da pressão intraocular, granulomas ou outras alterações estéticas da conjuntiva não desejadas. Já em relação ao uso de bevacizumabe não se tem documentado complicações ou danos com seu uso subconjuntival.

O principal benefício relacionado ao procedimento é a remoção do pterígio (lesão que causa irritação ocular e pode cursar com cegueira) e nesta pesquisa, o estudo com bevacizumabe pode evitar a recidiva e inovar o tratamento desta condição tão comum.

Caso ocorra alguma complicação grave o(a) senhor(a) tem o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

O(a) senhor(a) receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa.

Consentimento Pós-informação:

Eu, _____, entendo o que foi descrito acima e dou meu consentimento para ser incluído neste estudo.

_____/_____/_____

Assinatura do Participante ou Responsável Legal

_____/_____/_____

Assinatura da Pesquisadora Responsável

Pesquisadora: Aline Apis

Residente de Oftalmologia – Faculdade de Medicina -UNESP – Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

E-mail: apisaline@gmail.com / Tel (14) 99890-5235

Orientadora: Profa. Silvana Artioli Schellini

Departamento de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia – Faculdade de Medicina -UNESP - Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

E-mail: sschellini@gmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa / CEP-FMB Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo. CEP: 18618-970 (Localizado na FAMESP). Horário de funcionamento: 08:00 às 12:00 - 13:30 às 17:00 Tel (14) 3880-1608 / (14) 3880-1609

Anexo 3. Quadro de evidências de revisões sistemáticas e metanálises sobre a recidiva do pterígio segundo técnica cirúrgica e tratamento adjuvante

Quadro - Evidências de revisões sistemáticas e metanálises sobre a recidiva do pterígio segundo técnica cirúrgica e tratamento adjuvante		
Estudo	Comparação avaliada	Principal achado
Sánchez-Thorin et al., 1998	Esclera nua, esclera nua + MMC e autoenxerto conjuntival	Recidiva: 24–89% (esclera nua), 0–38% (com MMC) e 2–39% (autoenxerto)
Clearfield et al., 2016	Autoenxerto conjuntival vs. membrana amniótica	Menor recidiva com autoenxerto (≈10% vs. 18,9%)
Fonseca et al., 2018	Combinações de técnicas e adjuvantes	Resultados variam conforme a combinação; esclera nua isolada teve pior desempenho