Mestrado Profissional Associado à Residência Médica

MEPAREM



PTERÍGIO: AVALIAÇÃO DA SUPERFÍCIE OCULAR COM LISAMINA VERDE E EFEITO DO BEVACIZUMABE NA VASCULARIZAÇÃO CONJUNTIVAL, COMPLICAÇÕES E RECIDIVA

Ma. Aline Apis
Profa. Dra. Claudia Helena Pellizzon
Prof. Dr. Carlos Roberto Padovani
Profa. Dra. Silvana Artioli Schellini

Programa de Pós-Graduação em Medicina
Mestrado Profissional Associado à Residência Médica
FMB - UNESP

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Medicina de Botucatu
Programa de Pós-Graduação em Medicina

Mestrado Profissional Associado à Residência Médica-MEPAREM

Título:

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

Autores:

Mestra: Aline Apis

Orientadora: Profa. Dra. Silvana Artioli Schellini

Demais autores: Profa. Dra. Claudia Helena Pellizzon

Prof. Dr. Carlos Roberto Padovani

Editoração e Diagramação:

Rafael Victor Francisco e Silva – **STAEPE/FMB**

Coordenação do MEPAREM:

Coordenadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

Vice-Coordenadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

BOTUCATU - 2026

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU – UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ANA CLARA GATTO – CRB 8/10577**

Pterígio [recurso eletrônico] : avaliação da superfície ocular com lisamina verde e efeito do bevacizumabe na vascularização conjuntival, complicações e recidiva / Aline Apis ... [*et al.*]. - Botucatu : FMB, 2026.

27 p. ; fotos. color.

Mestrado Profissional associado à Residência Médica - MEPAREM
ISBN: 978-65-5067-119-8

1. Manifestações oculares de doenças. 2. Olhos - Doenças. 3. Olhos - Exame. I. Apis, Aline. II. Schellini, Silvana Artioli. III. Pellizzon, Claudia Helena. IV. Padovani, Carlos Roberto. V. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu.

CDD 612.841

SUMÁRIO

1. POR QUE ESTUDAR PTERÍGIO? 3
1.1. Descrevendo o problema 3
1.2. A Lisamina verde na superfície ocular de portadores de pterígio 4
1.3. Mecanismos fisiopatogênicos no pterígio 5
1.4. O bevacizumabe e os vasos conjuntivais 8
2. JUSTIFICATIVAS PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO 10
3. OBJETIVOS DO ESTUDO 12
3.1. ESTUDO 1: Distribuição da lisamina verde na superfície ocular de portadores de pterígio primário 12
3.2. ESTUDO 2: Análise quantitativa da vascularização conjuntival em pterígios antes e após a exérese cirúrgica com uso adjuvante de bevacizumabe 14
3.3. ESTUDO 3: Uso do bevacizumabe na prevenção da recidiva do pterígio primário após exérese: ensaio clínico randomizado 16
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS 20
5. CONCLUSÕES 23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 24

1. POR QUE ESTUDAR PTERÍGIO?

1.1. Descrevendo o problema

O pterígio é uma lesão fibrovascular degenerativa da conjuntiva muito frequente no nosso meio com prevalência variável entre as diferentes regiões brasileiras (Shiratori et al., 2010; Fernandes et al., 2020).

Tem formato triangular, constituído por fibroblastos, vasos sanguíneos, infiltrado de células inflamatórias e acúmulo de matriz extracelular composta por elastina e colágeno (Shahraki et al., 2021). A localização mais comum da lesão é a conjuntiva inter-palpebral, na porção nasal (Fig. 1). A lesão pode levar à perda visual quando o crescimento se estende para além da pupila ou quando induz alto astigmatismo (Ferraz et al., 2002). Além disso, a presença do pterígio torna a superfície ocular irregular, com quebra precoce do filme lacrimal, levando a importantes sintomas de irritação ocular, hiperemia e desconforto (Di Girolamo et al., 2004).



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.

1.2. A Lisamina verde na superfície ocular de portadores de pterígio

Alterações da superfície ocular podem ser obervadas 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).

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 ser facilmente utilizada e não trazer riscos para os olhos, destacando áreas de dano ou irregularidades da superfície ocular (Chávez-Mondragón et al., 2019), esta ainda não foi utilizada em portadores de pterígio e não há até o momento nenhum estudo sobre esse assunto na literatura.

Nesse contexto, o uso da lisamina verde na prática clínica e sua aplicação com métodos quantitativos objetivos ainda é pouco explorada em condições específicas como o pterígio, representando uma lacuna na literatura.

1.3. Mecanismos fisiopatogênicos no pterígio

Embora a etiologia do pterígio ainda não seja completamente conhecida, alterações genéticas, imunológicas e ambientais desempenham importante papel na sua fisiopatogenia (Ghoz et al., 2019). Dentre os mecanismos fisiopatogênicos, destaca-se a proliferação fibrovascular, a angiogênese e a inflamação crônica como fatores implicados na patogênese e na 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).

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).

A representação esquemática do ciclo fisiopatológico da lesão é demonstrada na figura 2.



Figura 2. Representação esquemática do ciclo da fisiopatogenia do pterígio. Fonte: acervo pessoal.

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 (Palewski et al., 2022).

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, antiangiogênicos, 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) está associada a complicações potencialmente graves, como ulceração corneana ou escleral, perfuração escleral, esclerite necrosante, iridociclite, catarata, glaucoma e perda ocular (Rubinfeld et al., 1992). A ocorrência 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).

O 5-FU, um quimioterápico citotóxico antimetabólico, é um análogo da pirimidina que causa apoptose de fibroblastos da cápsula de Tenon, com propriedades anticicatrizante, 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 da MMC e do 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 à complicações potencialmente graves, envolvendo córnea e esclera (Park et al., 2015).

Recentemente, os anti-VEGFs (vascular endotelial grow fator) ganharam notoriedade, citados tanto como possível tratamento não cirúrgico (Ghiasian et al., 2021), 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).

O bevacizumabe apresenta bom perfil de segurança, com ação seletiva antiangiogênica, embora pareça menos eficaz que a MMC na prevenção de recidivas (Hwang & Choi, 2015).

Os estudos realizados com os anti-VEGFs para tratamento do pterígio não são quantitativos, não havendo confirmação da redução da neovascularização da superfície ocular com o uso dos mesmos. 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., 2021; Sayadi et al., 2022).

1.4. O bevacizumabe e os vasos conjuntivais

Os vasos conjuntivais normais são finos e delicados, diferindo dos vasos conjuntivais encontrados no pterígio, que são dilatados e tortuosos, acompanhados por um tecido fibrovascular que avança sobre a córnea (Fig. 3). 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, enquanto que 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).

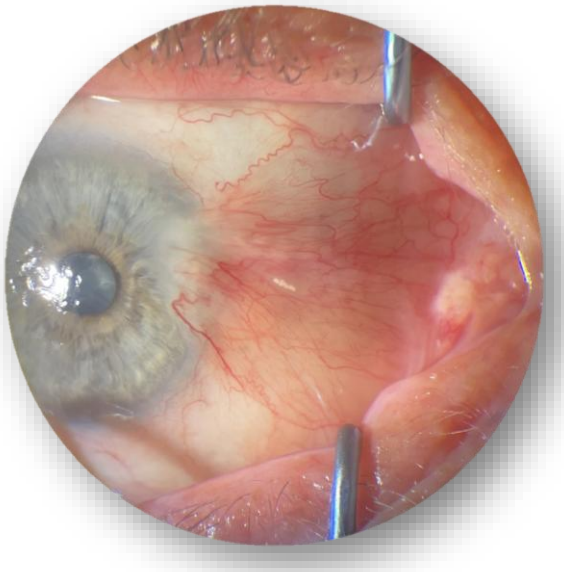


Figura 3. Pterígio observado na superfície ocular. Fonte: acervo pessoal.

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.

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

3. OBJETIVOS DO ESTUDO

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 esses objetivos, foram delineados três estudos, e os resumos estão descritos a seguir.

3.1. 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” – Fig.4). As variáveis quantitativas foram analisadas por meio de análise de variância não paramétrica para medidas repetidas, adotando-se nível de significância de 5%.

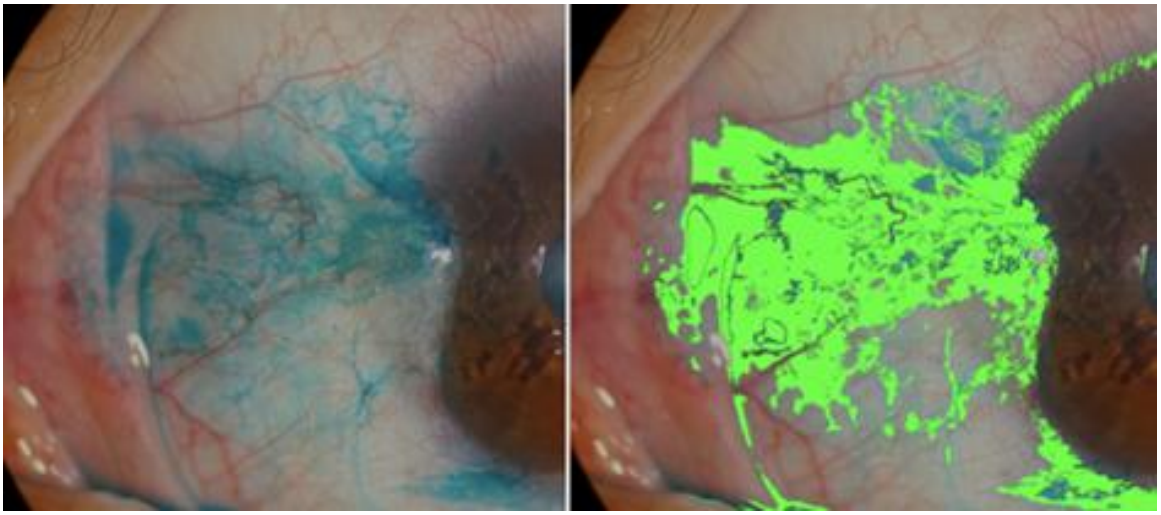


Figura 4. Representação das imagens antes e após o processamento pelos softwares “Microsoft Office Picture Manager” e “AVsoft Bio View – Spectra Module”, a fim de quantificar a porcentagem da área ocupada pelo corante lisamina verde na superfície ocular. Fonte: acervo pessoal.

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 ($p<0,05$) (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		

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.

3.2. 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 (Fig.5).

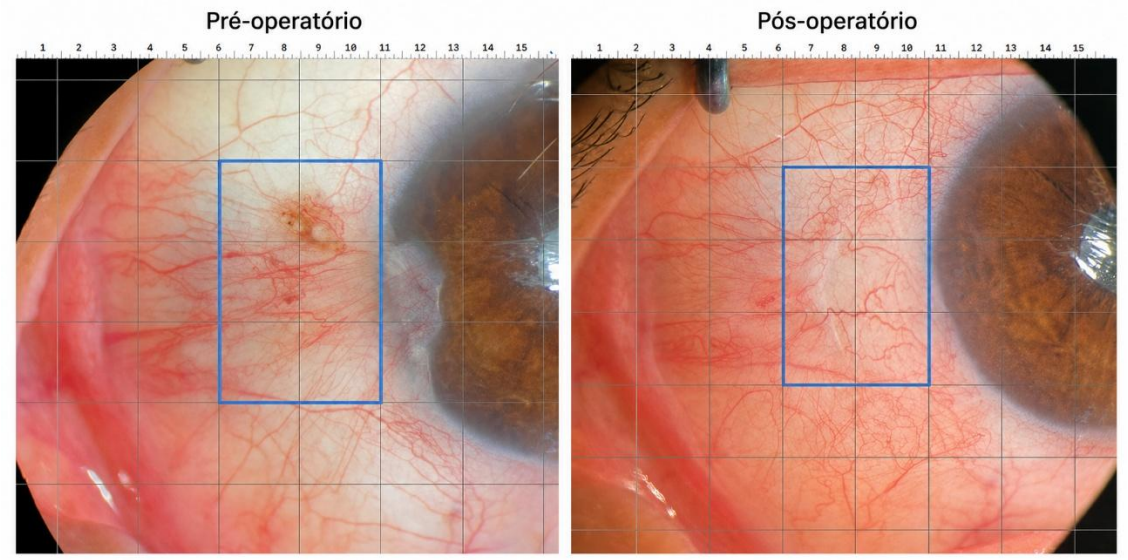


Figura 5. Representação da padronização da imagem pelo "Google Apresentações" em quadrantes para contagem dos vasos conjuntivais pré operatório e com 180 dias após exérese do pterígio. Fonte: acervo pessoal.

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 ($p>0,05$). 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 6.

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	

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.

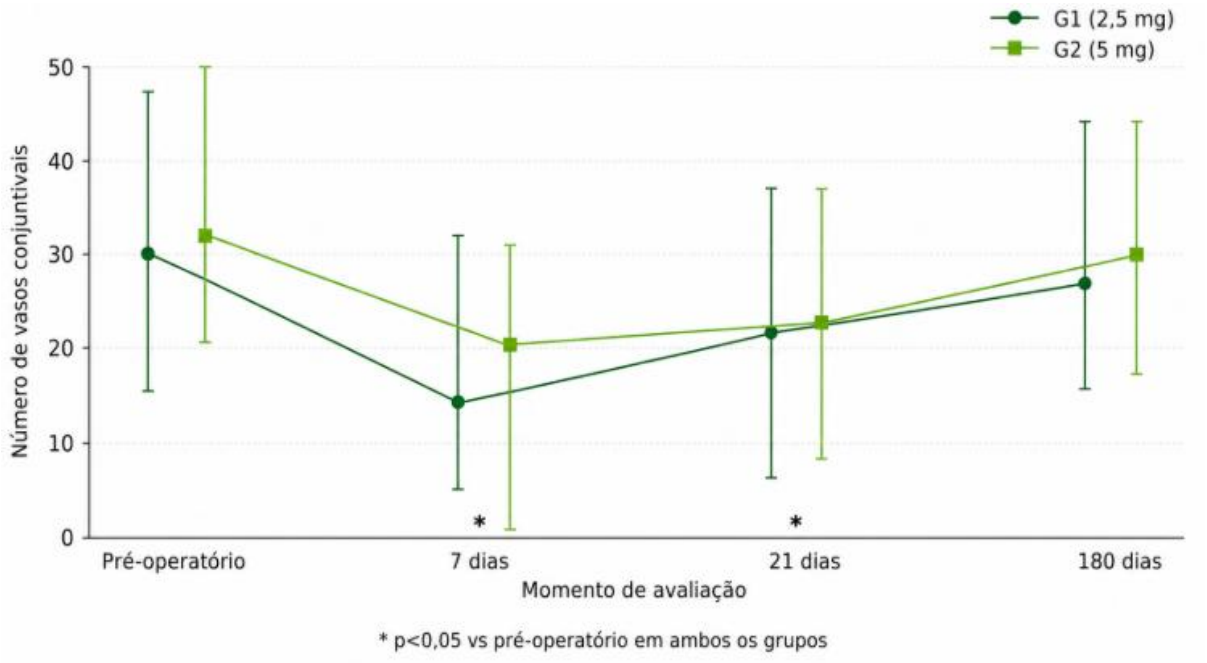


Figura 6. Medianas do número de vasos conjuntivais nos grupos tratados com bevacizumabe nas doses de 2,5 mg e 5 mg, segundo o momento de avaliação. Os pontos representam as medianas e as barras, os valores mínimo e máximo. *p<0,05 em comparação ao pré-operatório, em ambos os grupos. Fonte: elaborado pela autora.

3.3. 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). 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 (Fig.7). 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, G2 e G3 utilizaram a mesma técnica cirúrgica padronizada.



Figura 7. Representação da técnica de delaminação corneana imediatamente afrente da cabeça do pterígio usando bisturi lâmina 15. Fonte: acervo pessoal.

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) (Tabela 3).

Tabela 3. 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≤0,05). G1: exérese associada a 2,5 mg de bevacizumabe; G2: exérese associada a 5 mg de bevacizumabe; G3: exérese sem bevacizumabe.*

Isquemia, deiscência e granuloma não se associaram à recidiva, e não foram observados efeitos deletérios relevantes sobre a superfície ocular (Fig.8, 9, 10).

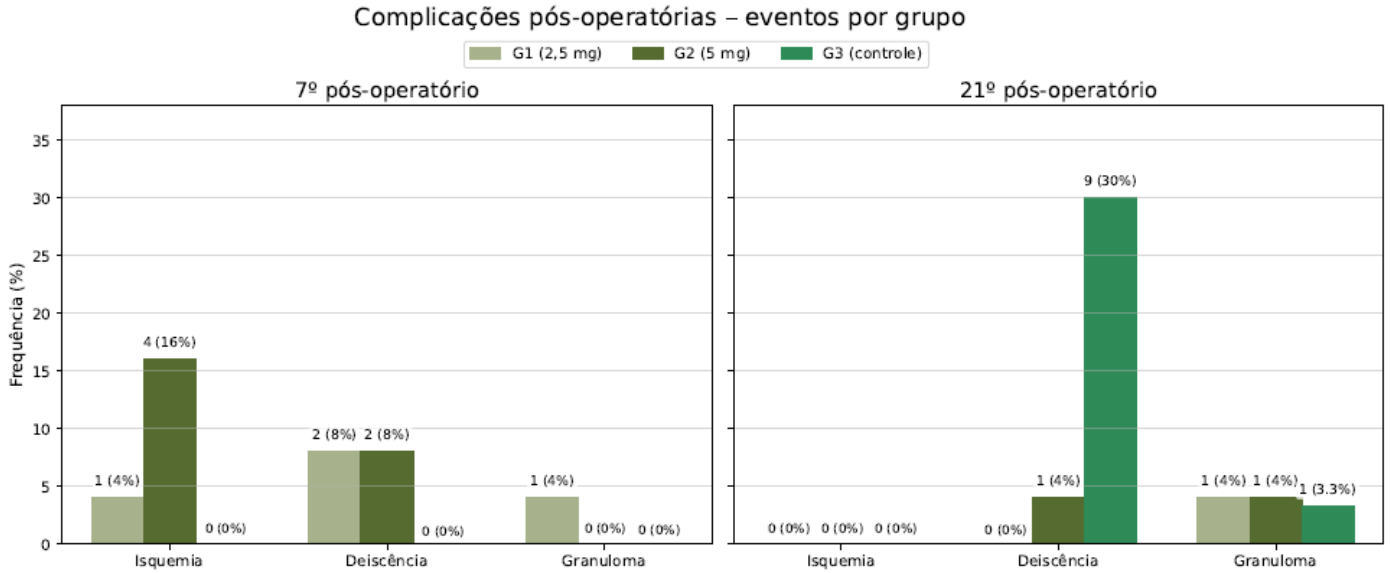


Figura 8. Representação gráfica da inciência de complicações observadas de acordo com momento pós operatório de pacientes operados de pterígio. Fonte: acervo pessoal.

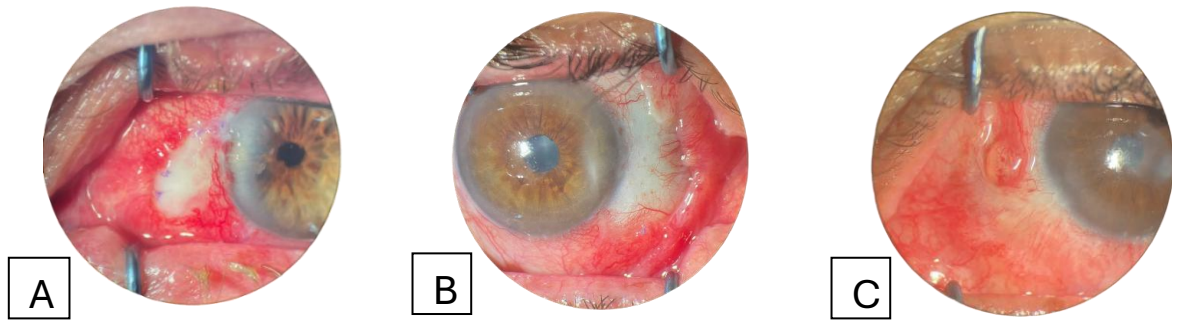


Figura 9. Fotos das complicações observadas no pós operatório de pacientes operados de pterígio: Isquemia (A), deiscência (B) e granuloma (C). Fonte: acervo pessoal.

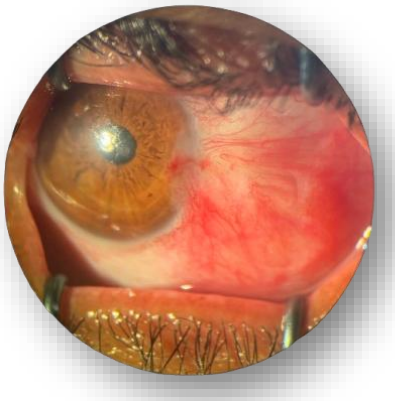


Figura 10. Foto de recidiva de pterígio observada 180 dias após procedimento . Fonte: acervo pessoal.

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. Não há benefício adicional com o emprego de dose de 5 mg, em comparação com a dose de 2,5 mg.

4. 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 (Avastin®, 2024). 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 relação a um 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, consequentemente, 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.

Os pontos positivos do estudo foram o uso de amostra prospectiva e randomizada, com métodos quantitativos de análise bem estabelecidos, tendo sido 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 técnica cirúrgica padronizada 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.

É 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 possibilidade 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, que novos 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.

5. 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 de sete e 21 dias após a injeção subconjuntival. O efeito é transitório - depois de seis meses da injeção e exérese da lesão, a área cicatricial exibe número semelhante de vasos ao que se encontrava no pterígio.

3. Usando a técnica de rotação de retalho associada com a aplicação subconjuntival de bevacizumabe nas doses de 2,5 ou 5mg ao final da cirurgia de pterígio, observa-se menor número de recidivas 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

Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skyrlas 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Fernandes AG, Salomão SR, Ferraz NN, Mitsuhiro MRKH, Furtado JMF, Muñoz S, et al. Pterygium in adults from the Brazilian Amazon region: prevalence, visual status and refractive errors. Br J Ophthalmol. 2020;104(6):757-63. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314131.

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.

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.0000000000000013.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Shahraki T, Arabi A, Feizi S. Pterygium: an update on pathophysiology, clinical features, and management. Ther Adv Ophthalmol. 2021;13:25158414211020152. doi:10.1177/25158414211020152.

Shiratori CA, Barros JC, Lourenço RM, Padovani CR, Cordeiro R, Schellini SA. Prevalência de pterígio no município de Botucatu - Estado de São Paulo, Brasil. Arq Bras Oftalmol. 2010;73(4):343-5. doi:10.1590/S0004-27492010000400008.

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.



ISBN: 978-65-5067-119-8







