

AJAX DE OLIVEIRA LEITE

**INCIDÊNCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CONJUNTIVAL EM
PTERÍGIO**

CAMPO GRANDE

2011

AJAX DE OLIVEIRA LEITE

**INCIDÊNCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CONJUNTIVAL EM
PTERÍGIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Nakao Odashiro

CAMPO GRANDE

2011

FOLHA DE APROVAÇÃO

AJAX DE OLIVIERA LEITE

INCIDÊNCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CONJUNTIVAL EM PTERÍGIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Nakao Odashiro - Presidente
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Gunter Hans Filho - Membro
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Marco Antonio Bonini Filho - Membro
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

DEDICATÓRIA

A energia que me alimenta, o astro Rei **Deus**,
As estrelinhas que me iluminam, minha família.

Sileida, minha esposa, que me faz eternamente feliz e confiante, com o seu amor me encoraja para enfrentar os desafios e nos momentos difíceis, inconscientemente choramos juntos, iluminados pela plenitude do seu sorriso.

A minhas filhas **Ariane** e **Ananda**, presente divino,
a espera do momento em que poderemos passear de jeep.

AGRADECIMENTOS

A meu orientador, Professor Doutor **Alexandre Nakao Odashiro**, pela forma respeitosa e carinhosa que sempre me tratou, me proporcionando esta oportunidade de crescimento.

Ao Professor Doutor **Ricardo Dutra Aydos**, pela condução da Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, com a autoridade de um irmão.

Ao **Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste**, por meio de todos os professores, funcionários técnico-administrativos e colaboradores, pela realização desse sonho.

Ao Professor **José Roberto Zorzatto**, pela sua tenacidade como ser humano e pesquisador.

Aos meus amigos e colaboradores, Médico patologista e Mestrando **Fábio Rocha Lima**, Professores Doutores **Luiz Fernando Taranta Martins**, **Marcio Eduardo de Barros** e **Marco Antonio Bonini Filho**.

Aos **colegas oftalmologistas** do Hospital Santa Casa, pela coleta de dados e cirurgias, viabilizando assim esta pesquisa.

Ao meu Mestre e amigo Professor Doutor **Luiz Antonio Vieira**, que me iniciou e sempre me incentivou ao estudo da Oftalmologia com sua dedicação irrestrita.

A minhas amigas certas das horas incertas, **Vera Nascimento da Silva**, **Alini de Oliveira Pereira** e **Carmen J. Samudio**.

Às **verdadeiras amizades** que estiveram ao meu lado nesta caminhada.

***“Nós nos transformamos naquilo que praticamos com frequência.
A perfeição, portanto, não é um ato isolado. É um hábito”.***
(Aristóteles)

RESUMO

LEITE, AJAX DE OLIVEIRA. **Incidência de Neoplasia Intraepitelial Conjuntival em Pterígio**. Campo Grande; 2011. [Dissertação – Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

Introdução: Pterígio e neoplasia intraepitelial córneo-conjuntiva (NIC) têm sido bastante estudados como lesões relacionadas. **Projeto:** Estudo prospectivo conduzido com pacientes da Santa Casa de Campo Grande-MS, Brasil. **Metodologia:** De março a julho de 2009, pacientes consecutivos com pterígio indicados para cirurgia foram estudados. Dados clínicos de 62 casos foram compilados. A média dos 10 maiores núcleos (MTLN) do epitélio conjuntival foi medida. **Resultados:** Entre os 62 pterígios coletados apenas 43 espécimes (69,45%) foram histopatologicamente analisados com segurança. Dos 62 casos obtivemos, 38 (61,3%) pacientes eram mulheres, 34 (54,8%) apresentava no olho direito, 59 (95,2%) de localização nasal, 60 (96,8%) eram casos primários. Classificados como; dois (3,2%) casos era clinicamente grau I, 43 (69,4%) eram grau II, onze (17,7%) casos eram grau III, e seis (9,7%) eram grau IV. No que se refere à duração da lesão, 19(44,1%) perceberam a lesão dez anos antes da cirurgia, 23 (53%) pacientes estiveram expostos ao sol por mais de oito horas ao dia. Os estudos dos 43 casos histopatologicamente analisados, mostrou que 26 (60,5%) dos casos não tinham NIC, quatorze (32,5%) tinham NIC I, e 3 (7%) tinham NIC II. A média do MTLN em todos os casos sem displasia foi mais baixa que os casos de NIC I e NIC II. NIC demonstrou uma tendência a se associar com mais de 10 anos de exposição solar em pacientes que se expõe mais de 8 horas diárias ao sol. Porém, não foi encontrada correlação entre NIC e anos de exposição solar ou horas de exposição solar, isoladamente. Também não foi encontrada correlação entre NIC e tempo de lesão, presença de fibrose, elastose solar ou inflamação. **Conclusão:** NIC é uma lesão neoplásica muito comum encontrada em quase 40% de todo pterígio nas nossas séries.

Palavras-chave: Pterígio, Neoplasia, Displasia, Exposição ao sol.

ABSTRACT

LEITE, AJAX DE OLIVEIRA. **Incidence of Conjunctival Intra-epithelium Neoplasia in Pterygium..** Campo Grande; 2011. [Dissertation – Postgraduate Program in Health and Development in the Midwest Region of the Federal University of Mato Grosso do Sul].

Introduction. Pterygium and conjunctival squamous intra-epithelium neoplasia (C-SIN) have been fairly studied as related lesions. **Design.** Prospective study conducted with patients from Santa Casa de Campo Grande-MS, Brazil. **Methods.** From March to July 2009, consecutive patients with pterygia with surgery indication were studied. Clinical and histopathological data of 62 cases were compiled. The mean of the 10 largest nuclei found in the conjunctival epithelium (MTLN) was measured. **Results.** 62 cases of pterygium were collected, however, only 43 specimens (69.4%) could be reliably analyzed histopatologically. Of the 62 cases analyzed, 38 (61.3%) patients were female. 34 (54.8%) were on the right eye. 59 (95.2%) were nasal. 60 (96.8%) cases were primary. 2 cases (3.2%) was clinically grade I, 43 (69.4%) were grade II, 11 (17.7%) were grade III, and 6 (9.7%) were grade IV. Regarding the duration of the lesion, 19 (30.6%) noticed the lesion more than 10 years before surgery. 23 (37.1%) patients were exposed to the sun more than 8 hours/day. The histopathological analysis of 43 cases showed that 26 (60.5%) cases had no C-SIN, 14 (32.5%) had C-SIN I, and 3 (7%) had C-SIN II. The average of the MTLN in all cases without dysplasia was lower than the cases of C-SIN I and C-SIN II. There was a tendency for correlation between the presence of C-SIN and patients with more than 10 years of solar exposition that are sun exposed more than 8 hours / day. However, there was no correlation between the presence of C-Sin and years or hours of sun exposition, separately. Also there was no correlation between the presence of S-CIN and duration of the lesion, presence of fibrosis, solar elastosis or inflammation. **Conclusion.** C-SIN is a very common pre-neoplastic lesion found in almost 40% of all pterygium in our series.

Keywords: Pterygium, Neoplasia, Dysplasia, Sun exposure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Foto de pterígio paciente de clinica particular.	15
Figura 2 - Anatomia do Globo Ocular (Arquivo Lab Alcon)	17
Figura 3 - Fotomicrografia dos controles. Conjuntiva normal de um olho enucleado devido à cegueira dolorosa. As células epiteliais são pequenas e têm um núcleo normocromático e regular (MTLN) (H & E, 400x).	18
Figura 4. Carcinoma de células escamosas in situ, mostrando proliferação de células com núcleos atípicos, hipercromáticos e irregulares. (H & E 400).	22
Figura 5 - Pré e pós operatório de pterígio com a técnica de extirpação com transplante conjuntival autólogo. Observa-se pontos da sutura conjuntival. (foto de paciente de clinica particular).	25
Figura 6 - Percentual de pterígio segundo o sexo para uma amostra de 62 pacientes.	31
Figura 7 - Percentual de pterígio segundo a lateralidade dos olhos para uma amostra de 62 pacientes.	32
Figura 8 - Percentual de pterígio segundo a lateralidade dos olhos em função do sexo para uma amostra de 62 pacientes.	33
Figura 9 - Percentual de pterígio segundo a localização para uma amostra de 62 pacientes.	34
Figura 10 - Percentual de pterígio segundo o grau da lesão para uma amostra de 62 pacientes.	34
Figura 11 - Percentual de pterígio segundo o grau da lesão em função do sexo para uma amostra de 62 pacientes.	35
Figura 12 - Percentual de pterígio segundo a recorrência da lesão em uma amostra de 62 pacientes.	36
Figura 13 - Percentual de neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) em uma amostra de 43 pacientes,	37
Figura 14 - Fotomicrografia de um pterígio sem NIC. As células apresentam pouca variação em relação ao epitélio conjuntival normal. Observe a régua para medição de MTLN. (H & E, 400x).	38
Figura 15 - Fotomicrografia de um pterígio com NIC I. O epitélio apresenta proliferação de células com perda da polaridade e núcleos maiores e irregulares em relação ao epitélio conjuntival normal. Observe a régua para medição de MTLN. (H & E, 400x)	38

Figura 16 - Fotomicrografia de um pterígio apresentando NIC II. Note a presença de queratinocitos com núcleos grandes irregulares e hipercromáticos , ocupando 2/3 da espessura do epitélio. (H & E, 400x)	38
Figura 17 – Percentual da neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) em função do grau de lesão para uma amostra de 43 pacientes.	39
Figura 18 – Percentual de displasia em função do tempo de exposição solar diária, em horas, para uma amostra de 35 pacientes.	40
Figura 19 – Percentual de displasia em função do tempo de exposição solar, em anos, para uma amostra de 38 pacientes.	41
Figura 20 – Percentual de displasia em função do tempo de exposição solar diário, em horas, e do tempo de exposição solar em anos, para uma amostra de 33 pacientes.	42
Figura 21 – Percentual da neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) em função elastose estromal solar para uma amostra de 43 pacientes.	43
Figura 22 - A imagem mostra um exemplo de pterígio sem NIC com extensiva elastose estromal solar (*). (H & E, 400x).	43
Figura 23 – Percentual da elastose estromal solar em função da displasia para uma amostra de 43 pacientes.	44
Figura 24 – Distribuição do percentual de fibrose para uma amostra de 43 pacientes.	45
Figura 25 – Percentual da fibrose em função da displasia para uma amostra de 43 pacientes.	45
Figura 26 – Percentual da reação inflamatória para uma amostra de 43 pacientes.	46
Figura 27 – Percentual da inflamação em função da displasia para uma amostra de 43 pacientes.	47
Figura 28 – Percentual de displasia em função do tempo de existência da lesão, em anos, para uma amostra de 43 pacientes.	47
Figura 29 – Média da neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) em uma amostra de 43 pacientes.	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Carcinoma espinocelular
UV	Luz ultravioleta
HPV	Vírus do papiloma humano
HSV	Vírus herpes simples
C-SIN	Neoplasia intraepitelial escamosa da conjuntiva
NIC	Neoplasia intraepitelial conjuntival
p53	Proteína 53
SqCC	Carcinoma de células escamosas de conjuntiva
MTLN	The mean of the 10 largest nuclei (Média dos dez maiores núcleos)
μ	Micrômetro
PCR	Reação de polimerase em cadeia
OD	Olho Direito
OE	Olho Esquerdo
HPF	Campo de grande aumento
OSSN	Neoplasia espinocelular da superfície ocular
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
H& E	Hematoxilina-eosina
PAS	Ácido Periódico de Shiff
Fem	Feminino
Mas	Masculino
Nm	Nanômetro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Anatomia Ocular e Histologia Conjuntival	17
2.2 Epidemiologia.....	19
2.3 Etiopatogenia	19
2.4 Proteína p53.....	20
2.5 HPV e HSV	21
2.6 Elastose Solar	21
2.7 Displasia	21
2.8 Neoplasia Intraepitelial Conjuntival (NIC).....	21
2.9 Carcinoma escamoso In Situ	22
2.10 Carcinoma de Células Escamosas	22
2.11 Potencial Neoplásico Pterígio	23
2.12 Medida dos dez maiores Núcleos Celulares (MTLN)	23
2.13 Quadro Clínico	23
2.14 Tratamento.....	24
3. OBJETIVOS	26
3.1 OBJETIVO GERAL	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
4.1. Tipo de Estudo	27
4.2. Procedimentos da pesquisa.....	27
4.3. Análise histológica	28
4.4. Ética	29
4.5. Critérios de inclusão e exclusão.....	29

4.6. Encaminhamento dos casos	29
4.7. Orçamento da pesquisa	29
4.8. Análise Estatística.....	29
5. RESULTADOS	31
5.1. Sexo	31
5.2. Idade Média	32
5.3. Lateralidade	32
5.4. Localização	33
5.5. Grau do Pterígio.....	34
5.6. Recorrência.....	35
5.7. Duração da Lesão.....	36
5.8. Exposição ao Sol	36
5.9. Neoplasia Intraepitelial ConjuntivaL (NIC)	36
5.10. NIC e Grau de Lesão	39
5.11. Displasia e Tempo de Exposição Solar em Horas	39
5.12. Displasia e Tempo de Exposição Solar em anos.....	40
5.13. Displasia e Tempo de Exposição Solar diária e quantidade de anos.....	41
5.14. Elastose Estromal Solar	42
5.15. Displasia e Elastose Estromal Solar	44
5.16. Fibrose	44
5.17. Displasia versus Fibrose	45
5.18. Inflamação.....	46
5.19. Displasia versus Inflamação.....	46
5.20. Displasia e Tempo de Lesão.....	47
5.21. Média das Medidas Nucleares (MTLN).....	48
6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÃO.....	52

8. REFERÊNCIAS.....53

APÊNDICES.....57

1. INTRODUÇÃO

Pterígio é um tecido fibrovascular conjuntivo em forma de asa que cresce através do limbo e estende-se sobre a superfície da córnea¹. Embora a patogênese do pterígio ainda seja incerta, há uma forte correlação com exposição direta à luz do sol, poeira e vento². Raios ultravioleta (UV) e infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) têm sido considerados fatores de risco para o pterígio³.

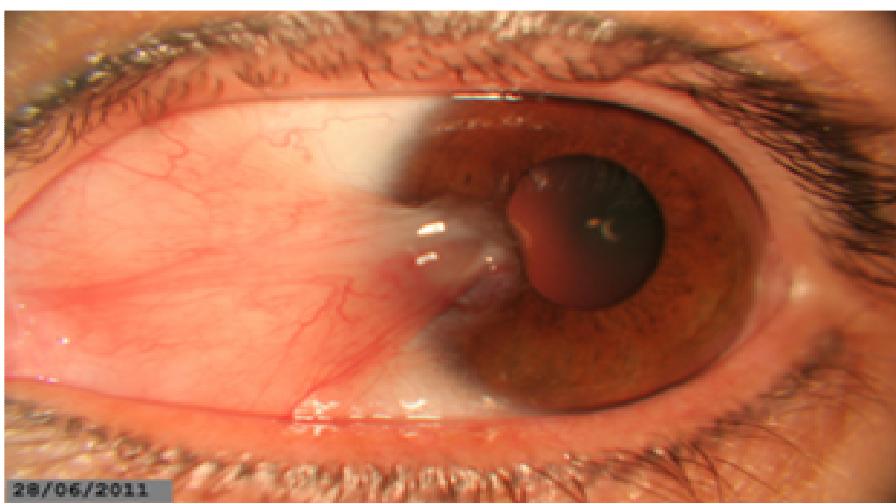


Figura 1 - Foto de pterígio de paciente da clínica particular.

Propõe-se que seja uma desordem do epitélio conjuntival que sofre hiperplasia, estabelecendo processo de proliferação fibrovascular estimulado pelas células tronco da junção córneo-conjuntival, que migram centripetamente em direção ao centro da córnea⁴.

Embora seja classicamente reconhecido que pterígio é uma condição degenerativa⁵, recentemente o pterígio foi categorizado como uma desordem de comportamento semelhante ao neoplásico, devido às seguintes características: crescimento contínuo da lesão caso não tratado, risco de recorrência após excisão cirúrgica e radiação ultravioleta, dentre os fatores etiológicos. Compartilham também de algumas modalidades de tratamento com antimetabólito e radioterapia. Além disso, mutações do gene p53 causadas por radiação UV também têm sido relatadas como patogênese de pterígio⁶.

Neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival (NIC) é uma lesão pré-cancerosa, a qual imagina-se que seja uma precursora do carcinoma espinocelular (CEC), a neoplasia maligna mais comum⁷.

A NIC é caracterizada pela variação em graus de displasia confinada ao epitélio conjuntival, tem graduação de I a III de acordo com a extensão vertical de envolvimento do epitélio. Grau III essencialmente representa carcinoma conjuntival espinocelular *in situ*. O crescimento lento, altas taxas de recorrência e potencial para malignidade garantem que pacientes de NIC tratados devem ser indefinidamente seguidos. As principais causas de NIC são basicamente as mesmas descritas para pterígio, tais como exposição ao sol, aumento da expressão de p53 e HPV⁸.

Pterígio e NIC nem sempre foram consideradas lesões similares, entretanto, foram publicados alguns relatos de casos que mostram essa associação⁹. Ademais, ambas as lesões podem ter aparências clínicas similares¹⁰.

Estudo recente aponta que aproximadamente 10% das lesões clinicamente diagnosticadas como pterígio podem ter displasia epitelial¹¹. Adicionalmente, CCE e pterígio podem ter formas de apresentação semelhantes¹².

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia Ocular e Histologia Conjuntival

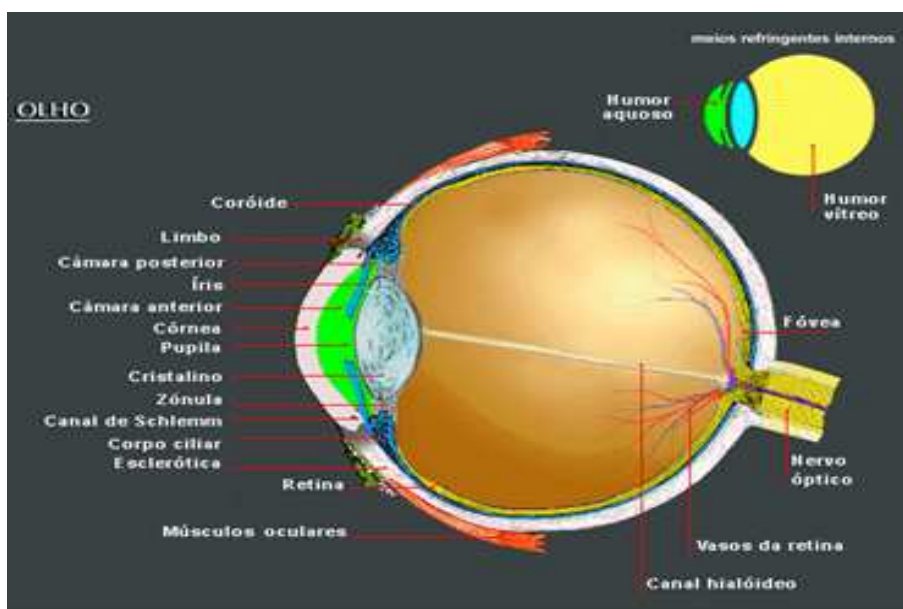


Figura 2 - Anatomia do Globo Ocular (Arquivo Lab Alcon)

A estrutura anatômica da parede ocular é constituída de três camadas. A mais interna é a nervosa, a qual é composta pela retina e nervo óptico. A camada média é a vascular ou uveal correspondente a coróide, corpo ciliar e íris. A externa ou fibrótica, composta pela esclera e córnea¹³.

Recobrendo a esclera temos uma camada de tecido conectivo denso, cápsula de Tenon, a qual se prende por um sistema frouxo de fibras colágenas, o que propicia os movimentos rotatórios do globo ocular¹⁴.

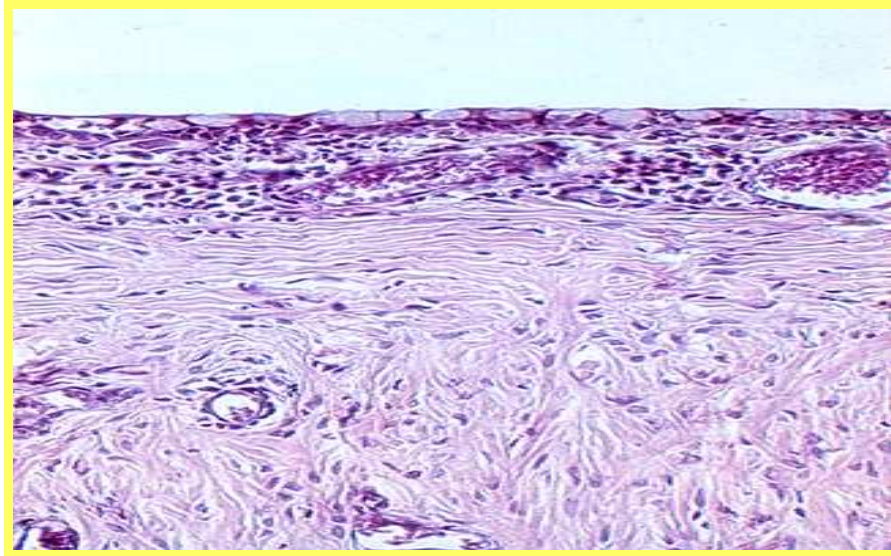


Figura 3 - Fotomicrografia dos controles. Conjuntiva normal de um olho enucleado devido à cegueira dolorosa. As células epiteliais são pequenas e têm um núcleo normocromático e regular (MTLN) (H & E, 400x).

A conjuntiva, sobre a cápsula do Tenon, é uma membrana mucosa fina que recobre externamente a parte anterior da esclera e na continuidade a superfície interna palpebral. Tograficamente é dividida em tarsal, fórnix, bulbar e limbar, cada região com sua diferenciação histológica própria. A conjuntiva tarsal que reveste a pálpebra e fórnix ou saco conjuntival apresenta epitélio estratificado rico em células caliciformes e vasos linfáticos. Conjuntiva bulbar que reveste o globo ocular com epitélio escamoso estratificado não queratinizado, também rico em células caliciformes, principalmente no setor nasal, formando a prega semi lunar chamada carúncula. No limbo, transição entre conjuntiva e córnea, é caracterizada por grande intensidade de células-tronco diferenciando o epitélio conjuntival do corneano, o epitélio estratificado e sua lamina própria é constituída de tecido conjuntivo frouxo¹⁵.

Tem como função servir de barreira contra agressões exógenas através da secreção lacrimal e permitir o movimento ocular sem atrito entre as estruturas afins¹⁴.

O limbo é a transição da córnea periférica e a esclera anterior onde temos a inserção da conjuntiva, além de ser referencia anatômica para cirurgias, temos estruturas do Tenon, conjuntiva, esclera, vias de drenagem do humor aquoso e o

início da córnea. Na camada basal do epitélio encontramos as células mãe do epitélio corneano, estrutura importante na diferenciação tecidual do pterígio¹³.

2.2 Epidemiologia

O pterígio acomete principalmente indivíduos que trabalham expostos ao sol e que habitam os países de clima tropical localizados entre 40 graus de latitudes entre o norte e sul da linha do equador¹⁶.

A prevalência nas regiões equatoriais chega a 22,5% enquanto abaixo de 40 graus este valor decresce para 2%¹⁷.

Foi determinada prevalência na Índia 5,2%¹⁸, Austrália 6,2%¹⁹, Nigéria 8,2%²⁰ e, Texas 11,2%²¹.

No Brasil, em estudo transversal na população de Botucatu-SP, obtiveram taxa de 8,12% sendo lesão prevalente nos homens com idade de 40 a 50 anos²². Em outro estudo na cidade de Capixaba no estado do Acre obtiveram 15,8% também com maior frequência no sexo masculino²³. Mostrando portanto maior prevalência em região mais próxima do equador.

2.3 Etiopatogenia

O Pterígio apresenta-se como lesão proliferativa de tecido fibrovascular em forma triangular ou trapezoidal da conjuntiva bulbar invadindo a córnea na fenda palpebral de forma horizontal⁴.

Processo de proliferação fibro-epitelial é desencadeado principalmente pela agressão dos raios UV como demonstra a literatura^{4,24,25}.

Por estímulos externos como microtraumas pelo vento, fumaça, olho seco e uso indevido de lentes de contato, também relacionado a associação viral e alteração genética¹⁷.

Ainda permanece um enigma oftalmológico. Apesar da extensa literatura é controversa em relação ao desenvolvimento desta lesão. Células tronco podem ser progenitoras na patogênese do pterígio através da sua diferenciação em fibroblastos e células endoteliais vasculares²⁶.

A luz solar emite uma radiação eletromagnética composta de diferentes amplitudes de onda⁴⁷. Seis por cento são de radiação UV que pode ser dividida em conformidade aos efeitos ocasionados a saúde humana⁴⁷.

UVA (com amplitude de onda entre 315–400 nm), que representa a maior parte da radiação ultravioleta incidente sobre a terra e que pode ocasionar envelhecimento precoce da pele, sendo considerada importante na cataratogênese e na formação do pterígio devido possivelmente a produção de radicais livres no tecido ocular⁴⁶.

UVB (com amplitude de onda entre 280–315 nm) constituem a parcela menor de raios ultravioleta que chegam a terra e podem ocasionar até queimaduras de 2º grau. Já os raios UVC (com amplitude de onda entre 200–280 nm) são absorvidos quase totalmente pela capa de ozônio da atmosfera⁴⁷.

Sobre o olho, considera-se que o epitélio do globo ocular, a córnea e a conjuntiva absorvem todos os raios UV com amplitude de onda menor que 290 nm, sendo a exposição prolongada capaz de produzir pterígio⁴⁶.

A radiação UV pode causar danos ao DNA sendo considerado um agente cancerígeno etiológico de neoplasias cutâneas, tais como melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular⁴.

O mecanismo de ação da luz ultravioleta está sendo intensamente pesquisado e parece haver ação principalmente sobre as citocinas, no crescimento deste processo patológico⁴.

2.4 Proteína p53

Gen localizado no braço curto do cromossomo 17 que tem como função principal suprimir atividade tumoral. Controla o ciclo celular na síntese e reparo do DNA na diferenciação celular e apoptose. O gen bloqueia o ciclo celular quando o genoma está danificado até que aconteça o reparo. Caso isso seja impossível o p53 leva a apoptose celular, mutações no p53 inativa sua função, sendo marca genética comum nas neoplasias humanas⁶.

Em Israel, estudo através da imunohistoquímica determinou a presença da expressão do p53 em 7 casos (54%) de 13 pterígios analisados, todos clinicamente de aspecto característicos. Sugerindo que o pterígio pode ser resultado de um

descontrole da reprodução celular e não de uma lesão degenerativa o que explicaria também sua importante recorrência ⁶.

Em outro estudo na cidade de Taiwan, avaliaram a expressão da proteína p53 através da análise imunohistobioquímica. Em amostra de 127 pterígios havia 29 casos (22,8%) positivos para expressão p 53 ³⁵.

2.5 HPV e HSV

Na Grécia foi pesquisada a presença do vírus HSV (tipo 1) e do HPV (tipo 18) em 50 casos de pterígio e de conjuntiva normal adjacente. Foi detectado nos pterígios 11 casos (22%) de HSV, 12 casos (24%) de HPV e 3 casos (6%) com ambos os vírus. A detecção de vírus potencialmente oncogênicos como o HSV e HPV, suporta o conceito que o pterígio pode ser uma condição neoplásica ⁴⁵.

Entretanto na cidade de Botucatu, em análise de 36 pterígios onde os tecidos foram submetidos ao teste de PCR para avaliação do DNA e do HPV não sendo detectado em nenhuma das amostras, indicando que este vírus não é muito importante na formação do pterígio em nosso meio ⁴⁴.

2.6 Elastose Solar

Degeneração das fibras elásticas devido a processo de agressão crônica, desencadeados pela radiação ultravioleta, lesão inicial no pterígio ²⁷.

2.7 Displasia

Mecanismo de adaptação celular onde ocorre a substituição do padrão celular adulto por outro tipo celular anormal, respeitando a membrana basal. São lesões pré-neoplásicas cutâneas e da mucosa ocular, tendo como fator etiológico entre outros a radiação solar ²⁸.

2.8 Neoplasia Intraepitelial Conjuntival (NIC)

O epitélio escamoso conjuntival pode apresentar lesões pré-cancerosas chamadas de neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) ¹⁵.

As NICs são classificadas em: NIC-I (displasia leve), NIC-II (displasia moderada) e NIC-III (displasia grave) de acordo com o grau de atipia e perda da polaridade celular ^{27,29}.

A NIC-I é caracterizada quando as alterações envolvem somente o terço basal do epitélio.

Na NIC-II ocorrem alterações em dois terços do epitélio.

Já a NIC-III mostra intensa perda da polaridade possuindo limite indefinido em relação ao carcinoma *in situ* ^{15, 27}.

2.9 Carcinoma escamoso *In Situ*

Quando a neoplasia epitelial escamosa apresenta perda da polaridade celular em toda espessura tecidual, não invade a membrana basal, estando restrito ao epitélio. Não existe portanto, o risco de metástase ^{15, 27}.

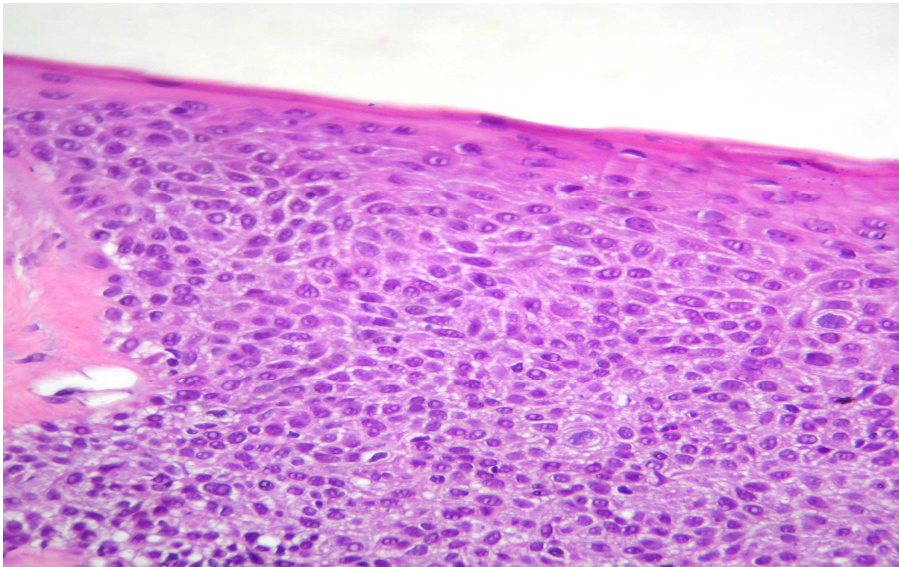


Figura 4. Carcinoma de células escamosas *in situ*, mostrando proliferação de células com núcleos atípicos, hipercromáticos e irregulares. (H & E 400).

2.10 Carcinoma de Células Escamosas

Neoplasia epitelial maligna do epitélio escamoso que rompeu a membrana basal, invadindo a lâmina própria com capacidade de causar metástases ^{15, 27}.

2.11 Potencial Neoplásico Pterígio

Em estudo histológico de 533 pterígios obtiveram taxa de 9,8% de neoplasia escamosa de superfície ocular (OSSN). Este resultado sugere que todos os pterígios devem ser submetidos ao exame histopatológico ¹¹.

O carcinoma espinocelular da conjuntiva é mais comum na África do que em regiões de climas temperado. Tem sido sugerido que estes tumores possam apresentar a partir de lesões pré-existentes, sendo o resultado de exposição prolongada à luz ultravioleta. Com esses problemas em mente, em Malawai na Africa, foram analisadas características histológicas de 224 biópsias conjuntivais de pterígio com queratose solar. Constatou-se: Hiperplasia discreta ou displasia em 126 casos, displasia moderada em 16 casos e displasia acentuada ou carcinoma in situ em 20 casos⁴⁵.

2.12 Medida dos dez maiores Núcleos Celulares (MTLN)

A média das medidas dos dez maiores núcleos celulares é um dos fatores importantes de prognóstico no melanoma uveal ³⁰.

O MTLN para foi usado para avaliar sua aplicabilidade como fator prognóstico para melanoma cutâneo, demonstrando significativa associação com a progressão da doença. Evidenciando a citomorfometria como indicador relevante na avaliação da malignidade do melanoma uveal e cutâneo ³⁰.

2.13 Quadro Clínico

Tecido fibrovascular sobre a conjuntiva que invade a córnea, tem aspecto irritativo crônico piorando quando em contato com sol, vento e outros agentes externos, lacrimejamento constante com ardência e sensação de corpo estranho ¹³.

A maioria dos pterígios tem origem na conjuntiva bulbar nasal, pode surgir em região temporal, ou ser duplo, nasal e temporal. Ambos os olhos são comumente acometidos de forma assimétrica¹⁶, proporcionando olhos vermelhos de aspecto indesejável o que dificulta inclusive as relações sociais, sendo esta a maior queixa dos pacientes.

Seu perfil progressivo que ao invadir a córnea desenvolve uma ação tracional que aplanar a córnea induzido um astigmatismo irregular e hipermetropia alterando a qualidade da visão com o comprometimento do eixo visual, área pupilar, levando o paciente para a cegueira, se não tratado cirurgicamente ¹⁷.

Clinicamente podemos classificá-lo como:

- Grau 1: Quando a lesão chega no limbo.
- Grau 2: Com lesão que invade a córnea em 2mm.
- Grau 3: Pterígio chega à margem pupilar.
- Grau 4: Quando invade ou ultrapassa a pupila ¹⁶.

2.14 Tratamento

Nos pterígios pequenos (grau 1) trata-se preferencialmente de forma clínica com colírios lubrificantes ou vasoconstritores quando a diminuição da hiperemia for necessária ¹⁷.

O tratamento cirúrgico é indicado a partir do grau 2 quando a invasão da córnea começa a comprometer a visão, mas frequentemente solicitado pelos pacientes por questão cosmética mesmo com pterígios menores ¹.

Devemos analisar os fatores de risco da recidiva, em nos indivíduos mais jovens e principalmente em lesões já recorrentes, sendo grande desafio para o cirurgião oftalmológico ¹.

O procedimento cirúrgico exige a retirada da lesão total, com bordos livres. Existem varias técnicas em uso:

- Retirada da lesão deixando a esclera nua em desuso pela alta recorrência de até 80%.
- Recobrimento da esclera nua com rotação de retalho conjuntival,
- Recobrimento da esclera exposta com Transplante conjuntival autólogo de conjuntiva.
- Recobrimento da esclera nua com implante de membrana amniótica.
- Terapias adjuvantes em uso: Betaterapia, radioterapia, triancinolona, mitomicina C e cola biológica de fibrina ^{1,13}.

O procedimento padrão ouro é o transplante conjuntival autólogo que reduziu de 80% a 2% a recorrência do pterígio ^{17,1}.

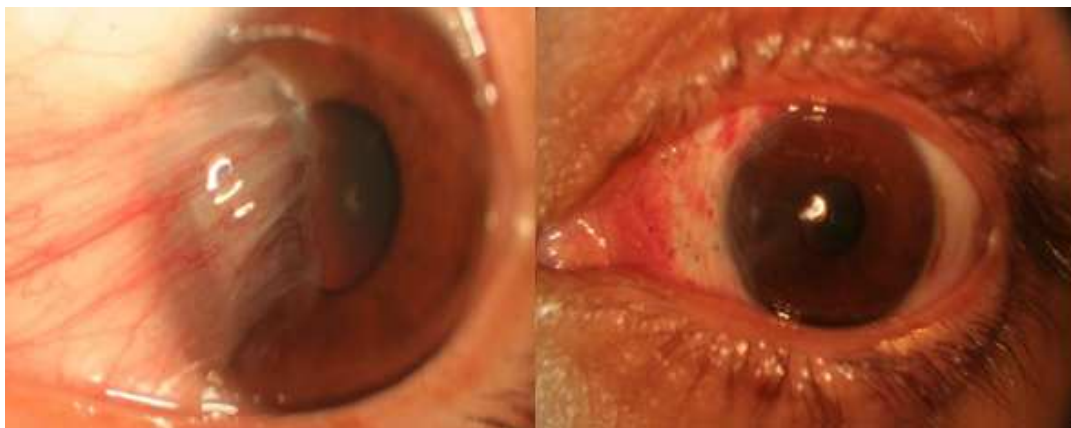


Figura 5 -Pré e pós operatório de pterígio com a técnica de extirpação de transplante conjuntival autólogo. Observa-se pontos da sutura conjuntival. (foto de paciente da clinica particular).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliação histopatológica nos pterígios operados em pacientes do Hospital Beneficente da Santa Casa de Campo Grande, MS, no período de março a julho de 2009.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detectar a taxa de neoplasia intraepitelial conjuntival nos pterígios extirpados através do exame histopatológico.
- Correlacionar os exames histopatológicos com dados clínicos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Tipo de Estudo

Esta pesquisa é descritiva de unidades com relatos de casos de pterígio sendo quantitativa em relação aos resultados de determinadas variáveis presentes no estudo.

4.2. Procedimentos da pesquisa

Foram coletados casos consecutivos de pterígios clinicamente diagnosticados com indicação de cirurgia, atendidos na rotina normal do Ambulatório de Oftalmologia do Hospital Beneficente Santa Casa de Campo Grande – MS, no período de março a julho de 2009.

No protocolo para indicação cirúrgica, incluem a perda de visão atribuível ao pterígio, insatisfação do paciente em relação ao aspecto estético, e tamanho maior que 3mm dentro da córnea.

No pré-operatório foram coletados dados dos pacientes como idade, gênero, lateralidade, local (nasal ou temporal), se a lesão era primária ou uma recidivada. Também foram classificadas em relação ao tamanho, determinando a graduação, como; grau I se a lesão alcançou o limbo, grau II se o tamanho era maior que 2mm dentro da córnea, grau III se ela alcançou a pupila e grau IV se ela se estendeu além da pupila, como previamente descrito ¹⁶. Através de questionário, foi perguntado aos pacientes sobre a duração da lesão anterior à excisão (menos ou mais de 10 anos). Também, a média diária de exposição ao sol (mais ou menos de oito horas por dia), bem como o número de anos de exposição (mais ou menos de dez anos). Embora os pacientes rotineiramente assinem um termo de consentimento para a cirurgia, os que aceitaram participar da pesquisa também assinaram Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

Os pterígios foram operados em 62 olhos pelos oftalmologistas do corpo clínico, em rotina normal do centro cirúrgico do Hospital Beneficente Santa Casa de Campo Grande. Usando anestesia tópica e local sub conjuntival com xylocaína a 5% sem vasoconstrictor, procedida a técnica cirúrgica de exereses de pterígio com ressecção ampla e transplante conjuntival autólogo sendo utilizado fio de polivícril 7-0 na sutura .

As peças cirúrgicas fixadas em formaldeído a 4% foram enviadas para exame histopatológico ao LAC (Laboratório de Anatomia Patológica e Citologia) de Campo Grande-MS.

4.3. Análise histológica

Todos os espécimes foram submetidos a exame histopatológico de rotina, com inclusão em parafina e cortes histológicos de 4µm corados por hematoxilina-eosina (H& E), sendo confeccionados quatro ou cinco cortes histológicos de cada espécime, que foram analisados por um patologista ocular.

Quando presente, o critério de diagnóstico da Neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) é baseado em taxas de substituição do epitélio com celularidade normal por células anormais e grau de displasia celular, foi classificado como leve (NIC-I), moderado (NIC-II) ou grave (NIC-III) ²⁹.

Se necessário, coloração de ácido periódico de Shiff (PAS) seria utilizada para avaliar a integridade da membrana basal em casos de NIC-III afim de excluir invasão da lâmina própria.

Em uma segunda análise histopatológica, a média dos 10 maiores núcleos (MTLN) foi medida em unidades (µ), em cada caso, usando uma régua adaptada a lente ocular de um microscópio (Nikon E200). A medição do MTLN foi realizada pelo patologista ocular sem conhecimento da classificação prévia de NIC. Como já descrito por Burnier o MTLN foi determinado pela seleção de 10 diferentes campos em cada corte histológico realizando movimentos cegos em campos de grande aumento (HPF- 400x). Em cada campo selecionado, o núcleo maior era medido ao longo do maior eixo, somente um núcleo foi selecionado em cada campo. Se o corte histológico apresentou uma área distinta de aumento nuclear, essa área foi escolhida para mensuração. Na impossibilidade de avaliar dez campos no corte histológico inicial, avalia-se o corte subsequente. Para efeito de comparação, a MTLN foi medida em 5 conjuntivas de espécimes enucleados devido a cegueira dolorosa, e em dois casos de CCE da conjuntiva *in situ*. O propósito da mensuração de CCE é certificar qual o grau de atíпия celular e mostrar as diferenças em tamanhos nucleares de células epiteliais displásicas e não displásicas, e compará-las a células epiteliais de conjuntiva normal, bem como células pré-malignas de CCE *in situ*. Além disso, o grau de elastose estromal solar e inflamação foi observado em

cada caso, e classificado como ausente, leve ou intenso.

4.4. Ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob protocolo nº 2126.

4.5. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos nos estudos os casos com indicação para cirurgia que concordaram com o termo de consentimento livre e esclarecido.

Excluídos os pacientes menores de dezoito anos de idade e aqueles que apresentaram alguma patologia incompatível com o procedimento cirúrgico.

4.6. Encaminhamento dos casos

Em todos os casos foram emitidos laudos com o diagnóstico histopatológico ao médico cirurgião responsável pelo paciente, para que fossem tomadas as medidas necessárias ao acompanhamento e tratamento da lesão.

4.7. Orçamento da pesquisa

Não houve custo para a análise e processamento do material, uma vez que este procedimento é rotina para o diagnóstico dos casos. A análise estatística foi elaborada por estatístico colaborador, outras despesas foram financiadas pelo próprio pesquisador.

4.8. Análise Estatística

O teste do qui-quadrado para adequação do ajustamento foi utilizado para verificar se uma variável de interesse que podia assumir k valores ocorria na mesma proporção para cada um destes valores. Assim podia verificar se o pterígio tinha preferência por algum destes valores assumidos. Por exemplo, se a variável sexo não tiver qualquer associação com a presença do pterígio, em nossa amostra de 62 casos, era esperado 31 casos (50%) para cada um dos sexos (masculino e feminino). O teste do qui-quadrado de Pearson foi aplicado para testar se existia

associação entre duas variáveis. Quando o teste do qui-quadrado não pode ser utilizado por insuficiência de tamanho de amostra foi agrupado colunas ou linhas. Se mesmo assim ocorresse insuficiência amostral utilizava-se o Teste exato de Fisher.

A análise de variância com um fator (ANOVA One Way) foi utilizada para verificar se existia diferença entre algum par de médias e em seguida o teste de Tukey foi utilizado para verificar em qual par de médias a diferença foi significativa. Para cada teste estatístico utilizou-se o nível de significância $\alpha = 5\%$, Os resultados foram considerados significativos quando o valor $p < 0,05$ foi obtido.

5. RESULTADOS

Foram operados sessenta e dois casos de pterígios em rotina normal do Centro Cirúrgico do Hospital Beneficente Santa Casa de Campo Grande-MS. Nesta amostra coletada com o propósito de mensuração, apenas 43 espécimes (69,4%) foram histopatologicamente analisadas com segurança. Os 19 casos restantes não puderam ser analisados porque sofreram esmagamento, tornando-se imprópria para avaliação histopatológica.

A fim de melhor aproveitamento dos dados colhidos para análise estatística, utilizamos todos os 62 casos no estudo clínico e para a avaliação do perfil histológico somente a amostra dos 43 casos.

5.1. Sexo

A distribuição em relação ao sexo entre os 62 casos foi: 38 (61,3%) pacientes do sexo feminino e 24 (38,7%) do sexo masculino.

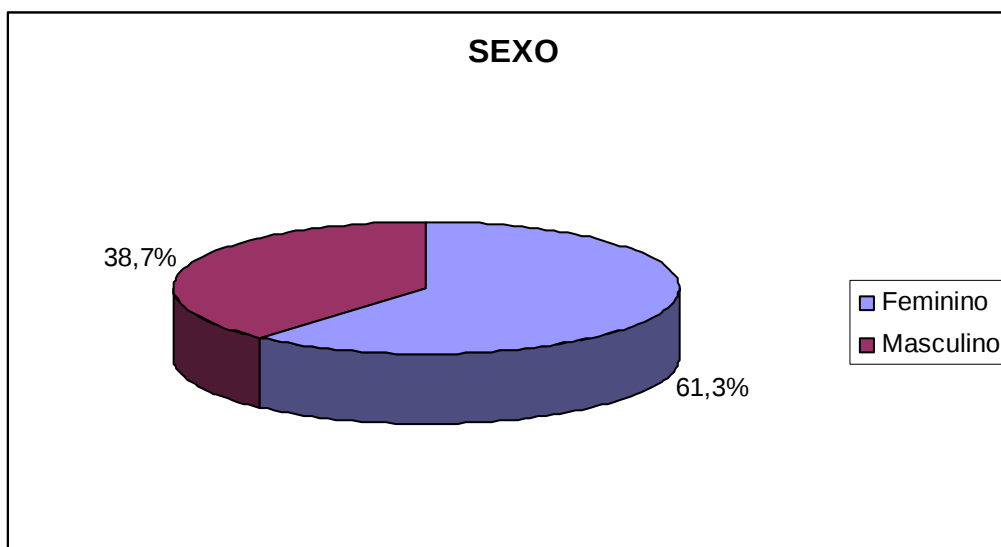


Figura 6 – Percentual de pterígio segundo o sexo para uma amostra de 62 pacientes.

O teste do qui-quadrado para adequação do ajustamento foi utilizado para verificar se existe diferença entre as frequências esperadas e as observadas. Se a

variável sexo não tiver qualquer associação com a presença do pterígio era esperado 31 casos para cada um dos sexos. No entanto, ocorreu ligeiro afastamento em relação ao esperado 38 Fem (61,3%) e 24 Mas (38,7%).

O valor $p = 0,075$ indica tendência de rejeição da hipótese nula, isto é, o pterígio tende a ser mais presente em pacientes do sexo feminino que procuram o Hospital Beneficente Santa Casa de Campo Grande - MS.

5.2. Idade Média

A idade média dos pacientes com pterígio em nossa amostra foi de 53,2 anos, variando de vinte e quatro a oitenta e três anos de idade.

5.3. Lateralidade

Em relação a lateralidade do pterígio obtivemos, 34 (54,8%) casos localizados no olho direito e 28(45,2%) em olho esquerdo.

Sendo que na mulher temos 20 (52,6%) em olho direito e 18 (47,4%) em olho esquerdo; No homem 14 (58,3%) em olho direito e 10 (41,7%) em olho esquerdo.



Figura 7 – Percentual de pterígio segundo a lateralidade dos olhos para uma amostra de 62 pacientes.

O teste do qui-quadrado para adequação de ajustamento, com valor $p=0,446$, mostra que o pterígio não tem preferência por lateralidade dos olhos. Nota-se que para ambos os olhos o afastamento do valor esperado (50,0%) não foi estatisticamente significativo para uma amostra de 62 pacientes.

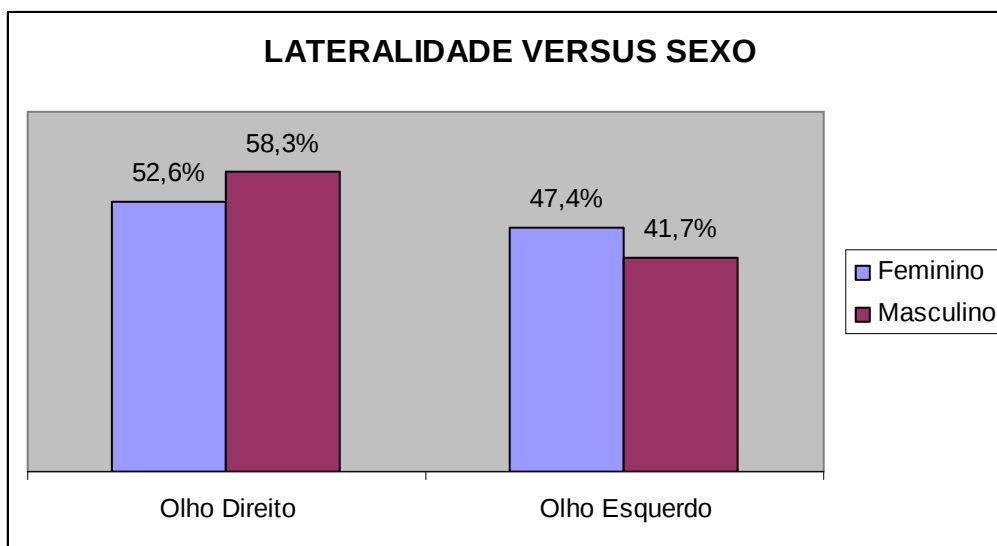


Figura 8 – Percentual de pterígio segundo a lateralidade dos olhos em função do sexo para uma amostra de 62 pacientes.

O teste do qui-quadrado (Chi-Square test), com valor $p = 0,660$, mostrou que não existe associação entre sexo e lateralidade dos olhos quanto à presença de pterígio. Embora para o sexo masculino 58,3% dos casos tenham ocorrido no olho direito, este afastamento do valor esperado (50,0%) não foi estatisticamente significativo para uma amostra de 62 pacientes.

5.4. Localização

Em relação a posição do pterígio na superfície ocular, na amostra dos 62 casos observamos: 3 (4,8%) localizado no setor temporal do olho e 59 (95,2%) pacientes com o pterígio na região nasal ocular.

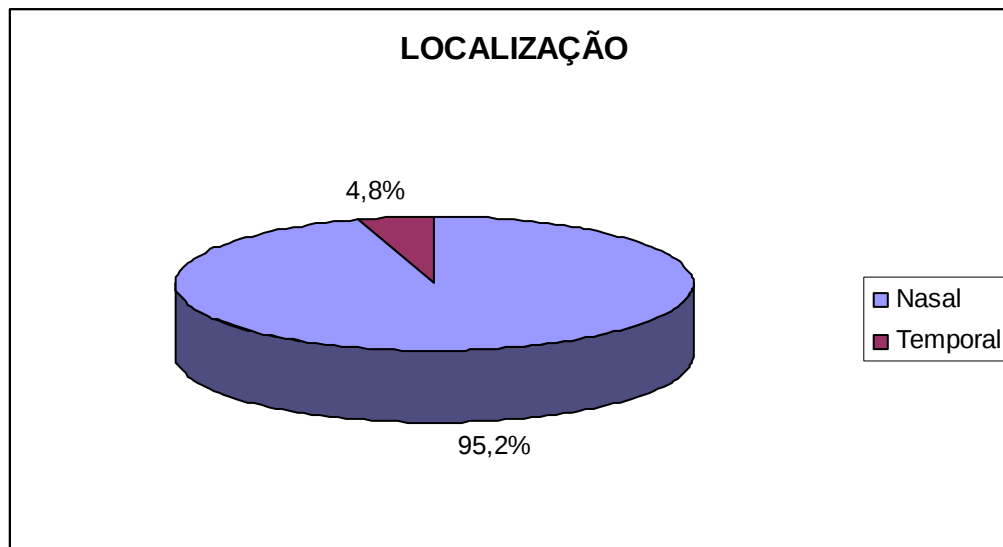


Figura 9 - Percentual de pterígio segundo a localização para uma amostra de 62 pacientes.

O teste do qui-quadrado para adequação de ajustamento, com valor $p=0,0000$, mostra que o pterígio tem preferência por localidade nos olhos. Note que 95,2% dos casos ocorreram na parte nasal da superfície ocular.

5.5. Grau do Pterígio

Entre os 62 casos relatados obtivemos, 2 (3,2%) clinicamente grau I, 43 casos (69,4%) eram grau II, 11 (17,7%) foram classificados como grau III e 6 (9,7%) eram grau IV.

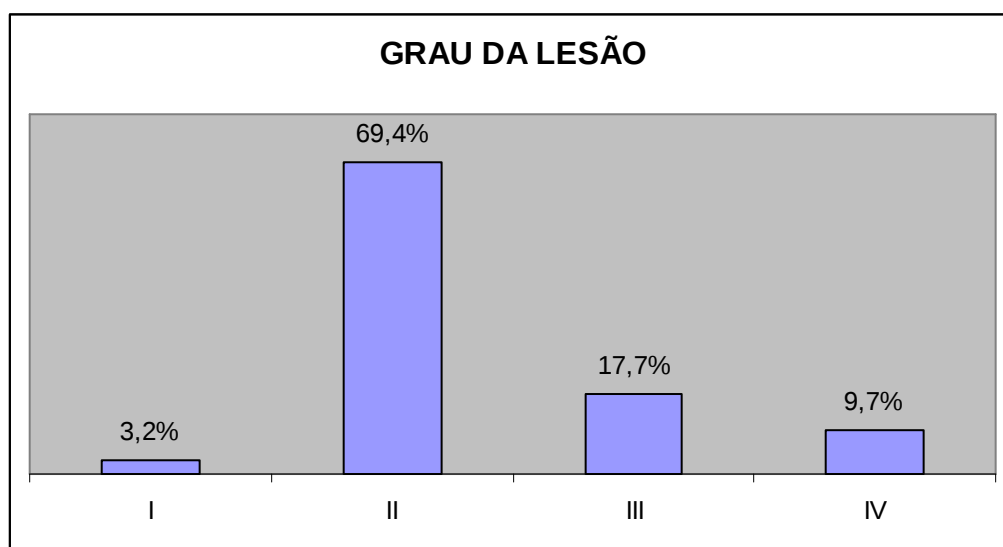


Figura 10 – Percentual de pterígio segundo o grau da lesão para uma amostra de 62 pacientes.

O teste do qui-quadrado para adequação de ajustamento, com valor $p=0,0000$, mostra que o pterígio com grau II ocorre com maior frequência (69,4%) em nossa amostragem.

Na amostra a distribuição do grau em relação ao sexo apresentou: No grau I, sexo masculino nenhum paciente, sexo feminino 2 (5,3%). Grau II, sexo masculino 15 (54,2%), sexo feminino 28 (79,0%) dos casos. Grau III sexo masculino 7 (29,2%) pacientes, no sexo feminino 4 (10,5%). Apresentaram como grau IV 4 (16,7%) pacientes do sexo masculino e 2 (5,3%) casos do sexo feminino.

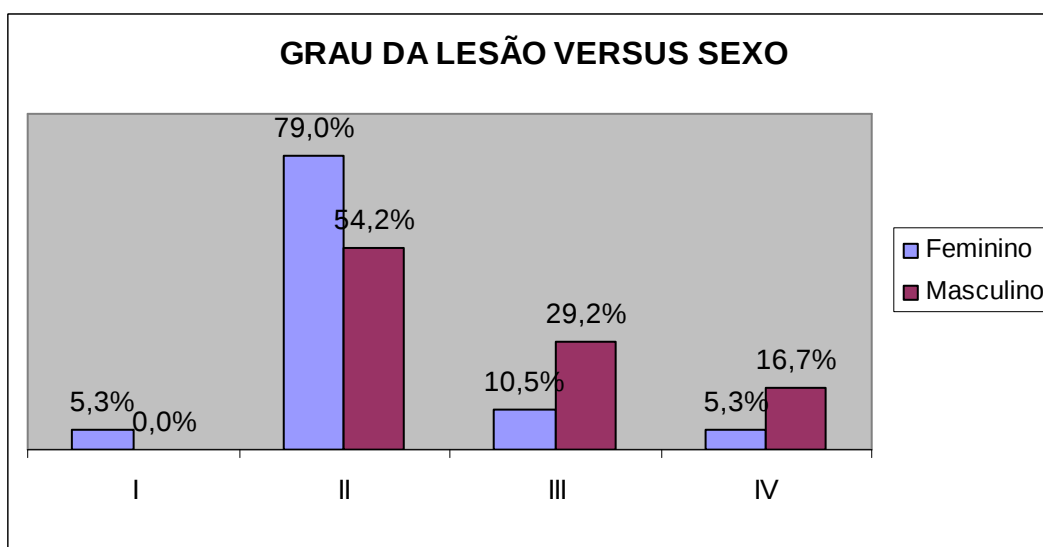


Figura 11 – Percentual de pterígio segundo o grau da lesão em função do sexo para uma amostra de 62 pacientes.

O tamanho da amostra foi insuficiente para aplicar o teste do qui-quadrado com os grupos originais. Assim o grau de lesão foi agrupado por (I e II), (III e IV) e cruzado por sexo. Para tal obteve valor $p = 0,010$ indicando existir associação entre grau de lesão e sexo. Nota-se na Figura 11 que os pacientes do sexo masculino apresentam maior percentual de lesão do tipo III ou IV.

5.6. Recorrência

Amostra apresentou 60 (96,8%) dos casos de pterígios primários e 2 (3,2%) eram recidivas, ambos os casos recorrentes haviam reaparecido pela primeira vez em tempo indeterminado após a cirurgia.

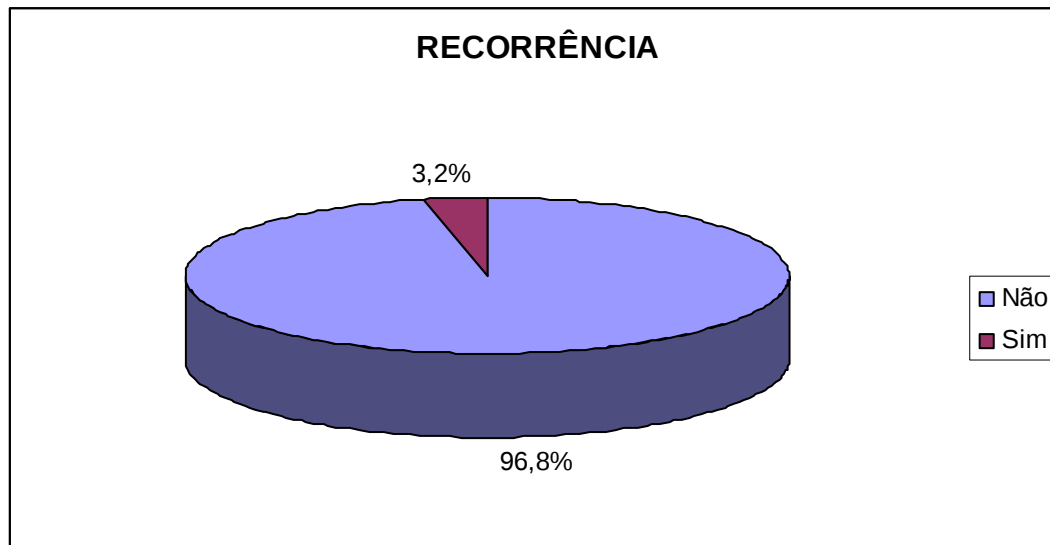


Figura 12 - Percentual de pterígio segundo a recorrência da lesão em uma amostra de 62 pacientes.

5.7. Duração da Lesão

Levando em consideração o tempo de existência aparente do pterígio. Dezenove (44,1%) dos pacientes notaram a lesão antes da excisão com tempo menor que 10 anos, 24 (55,9%) notaram a mais de 10 anos.

5.8. Exposição ao Sol

Foi verificado que 23 (53,%) dos pacientes estiveram expostos aos raios do sol por mais de oito horas diárias, enquanto 12 (27,9%) estiveram expostos por menos de oito horas ao dia e 7 (18,6%) dos pacientes não sabiam quantas horas diárias eram expostos ao sol.

Dezesseis (37,2%) pacientes tiveram menos de 10 anos de exposição ao sol e 23 (53,5%) ficaram expostos por mais de 10 anos. Quatro pacientes (9,3%) não sabiam quantos anos haviam sido expostos ao sol.

5.9. Neoplasia Intraepitelial ConjuntivaL (NIC)

A análise histopatológica dos 43 casos examinados mostrou que vinte e seis (60,5%) pterígios não tinham displasia epitelial. Catorze (32,5%) casos tinham NIC-I

e 3 casos (7%) tinha NIC-II. Não foram observados casos de NIC-III ou carcinoma *in situ*.

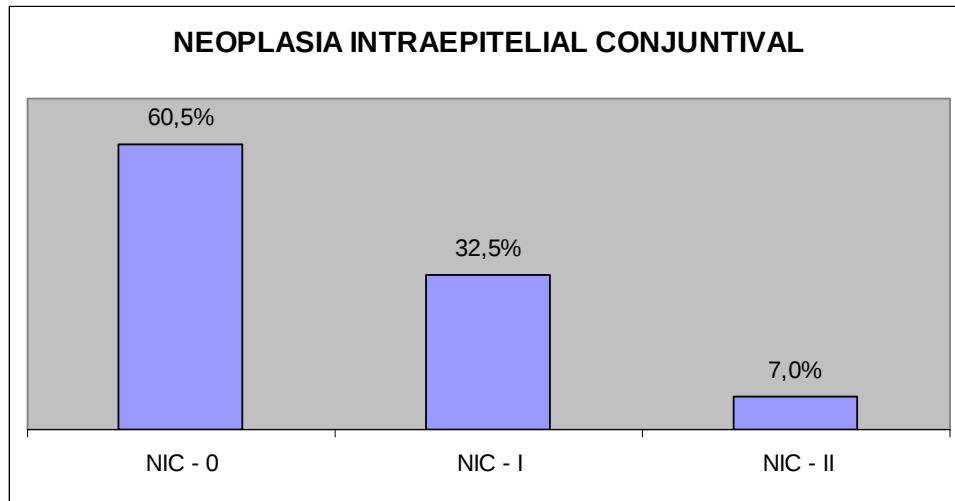


Figura 13 - Percentual de neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) em uma amostra de 43 pacientes,

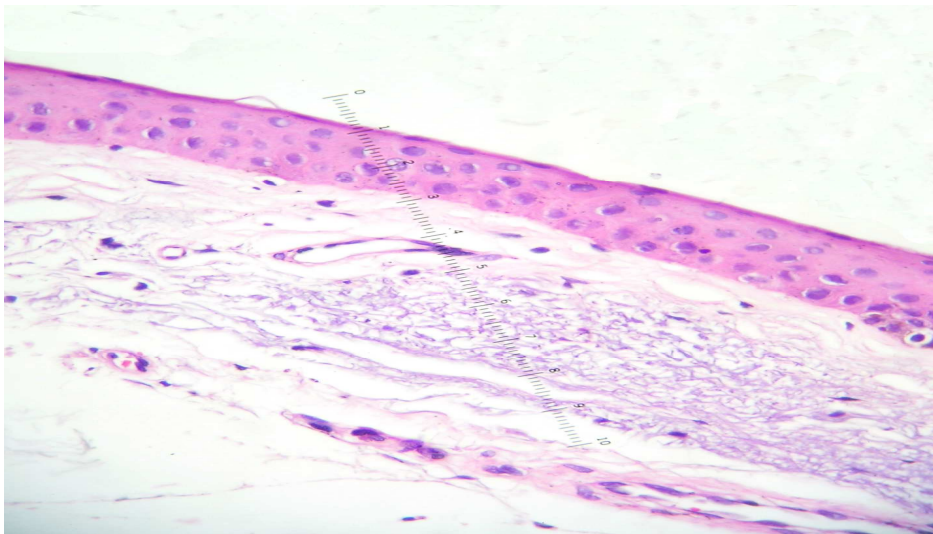


Figura 14 - A. Fotomicrografia de um pterígio sem NIC. As células apresentam pouca variação em relação ao epitélio conjuntival normal. Observe a régua para medição de MTLN. (H & E, 400x).

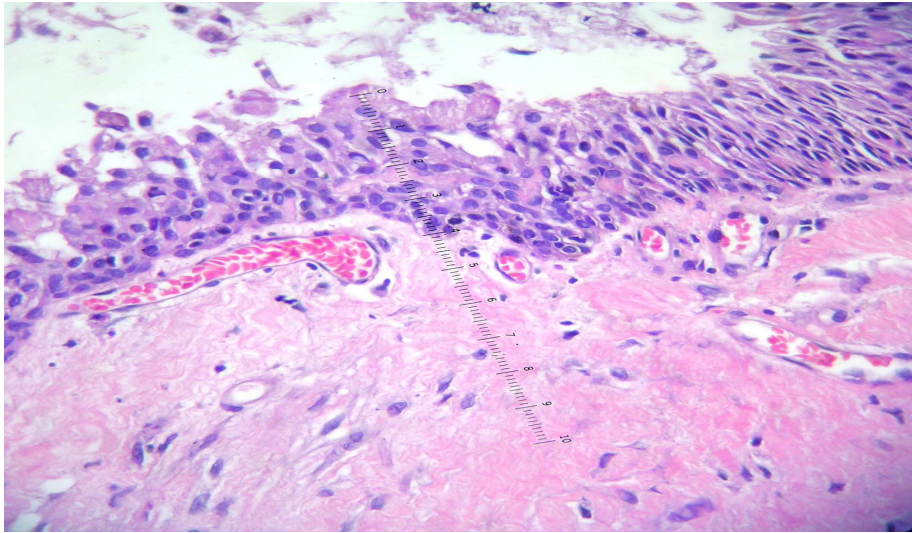


Figura 15 - Fotomicrografia de um pterígio com NIC I. O epitélio apresenta proliferação de células com perda da polaridade e núcleos maiores e irregulares em relação ao epitélio conjuntival normal. Observe a régua para medição de MTLN. (H & E, 400x).

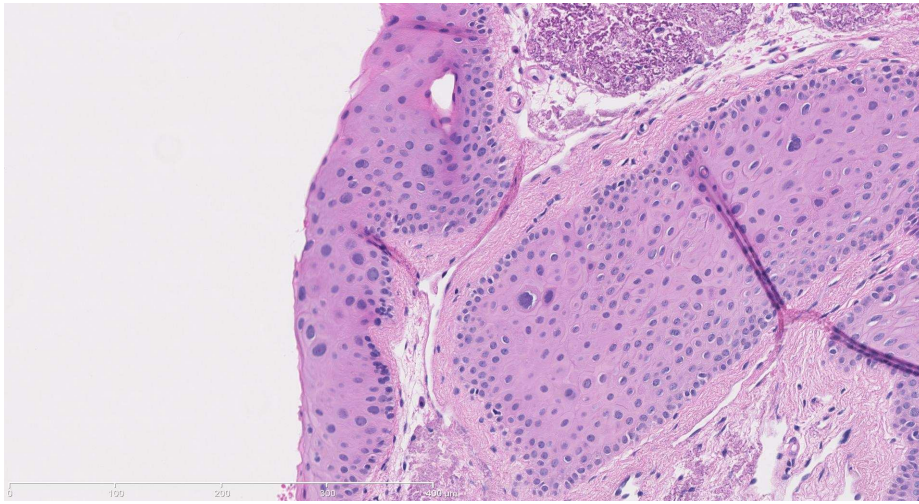


Figura 16 - Fotomicrografia de um pterígio apresentando NIC II. Note a presença de queratinócitos com núcleos grandes irregulares e hiper cromáticos, ocupando 2/3 da espessura do epitélio. (H & E, 400x).

5.10. NIC e Grau de Lesão

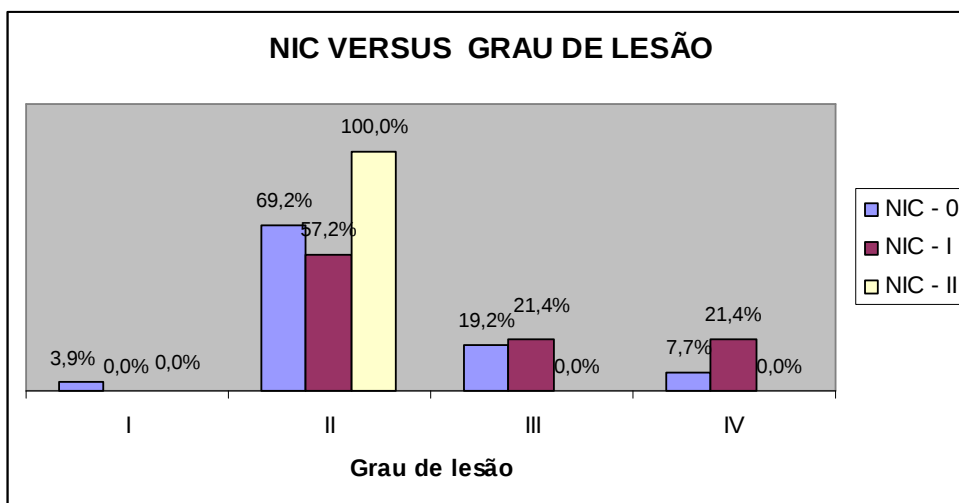


Figura 17 – Percentual da neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) em função do grau de lesão para uma amostra de 43 pacientes.

O teste do qui-quadrado, com valor $p = 0,559$, não encontrou associação entre NIC e grau da lesão. Para a realização do teste agrupou-se o grau da lesão em (I e II), (III e IV) versus NIC (NIC - 0) e (NIC - I, NIC - II).

5.11. Displasia e Tempo de Exposição Solar em Horas

Dos 12 (34,3%) pacientes com tempo de exposição solar diária, inferior a oito horas diárias encontrou-se que 3 (25,0%) tinham displasia. Para os 23 (65,7%) pacientes com tempo de exposição solar diária, superior a oito horas diárias encontrou-se que 12 (52,2%) tinham displasia.

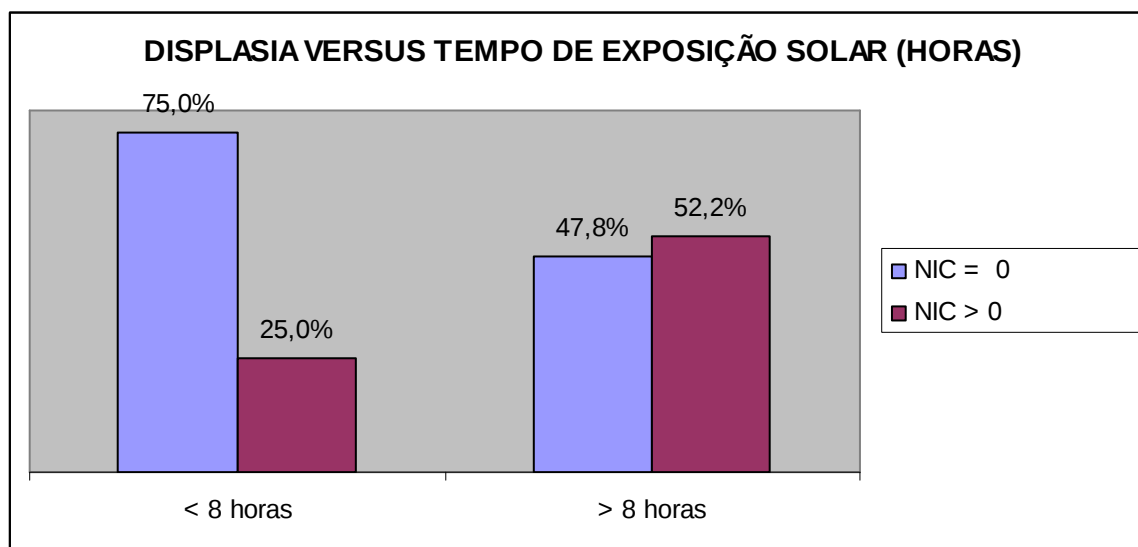


Figura 18 – Percentual de displasia em função do tempo de exposição solar diária, em horas, para uma amostra de 35 pacientes.

O Teste do qui-quadrado com valor $p = 0,123$ não encontrou associação entre displasia e tempo de exposição solar diária. Aqui cabe a ressalva que o tamanho da amostra igual a 35 tem influencia no valor p .

5.12. Displasia e Tempo de Exposição Solar em anos

Dos 15 (39,5%) pacientes com tempo de exposição solar anual, inferior a dez anos encontrou-se que 4 (26,7%) tinham displasia. Para os 23 (60,5%) pacientes com tempo de exposição solar, superior a dez anos encontrou-se que 13 (56,5%) tinham displasia.

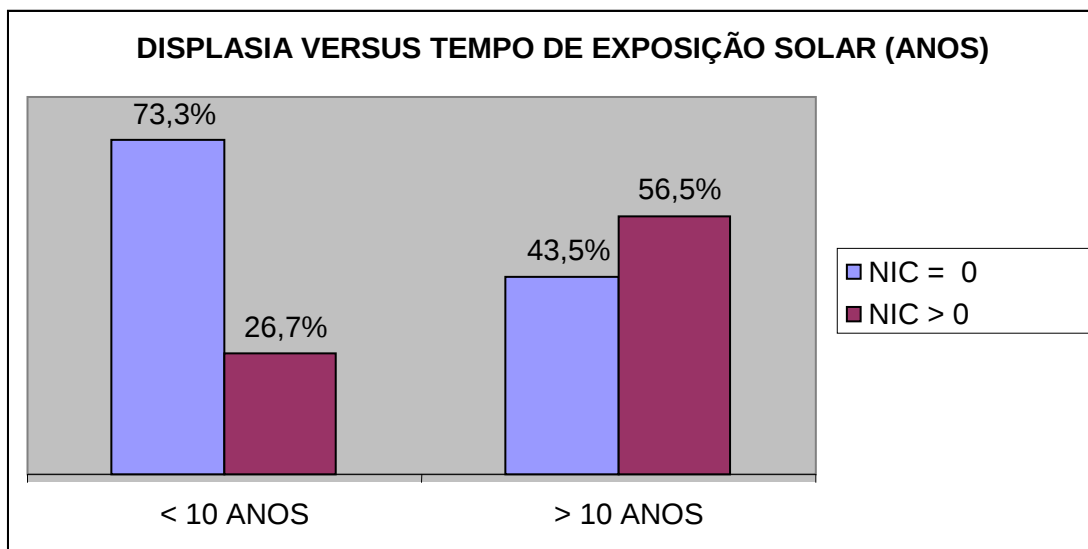


Figura 19 – Percentual de displasia em função do tempo de exposição solar, em anos, para uma amostra de 38 pacientes.

O Teste do qui-quadrado com valor $p = 0,514$ não encontrou associação entre displasia e tempo de exposição solar em anos.

5.13. Displasia e Tempo de Exposição Solar diária e quantidade de anos.

Dos 17 (51,5%) pacientes com tempo de exposição solar diária, não superior a 8 horas e tempo de exposição solar anual não superior a dez anos encontrou-se que 5 (29,4%) tinham displasia. Para os outros 16 (48,5%) pacientes com tempo de exposição solar diária, superior a 8 horas e tempo de exposição solar anual superior a dez anos encontrou-se que 10 (62,5%) tinham displasia.

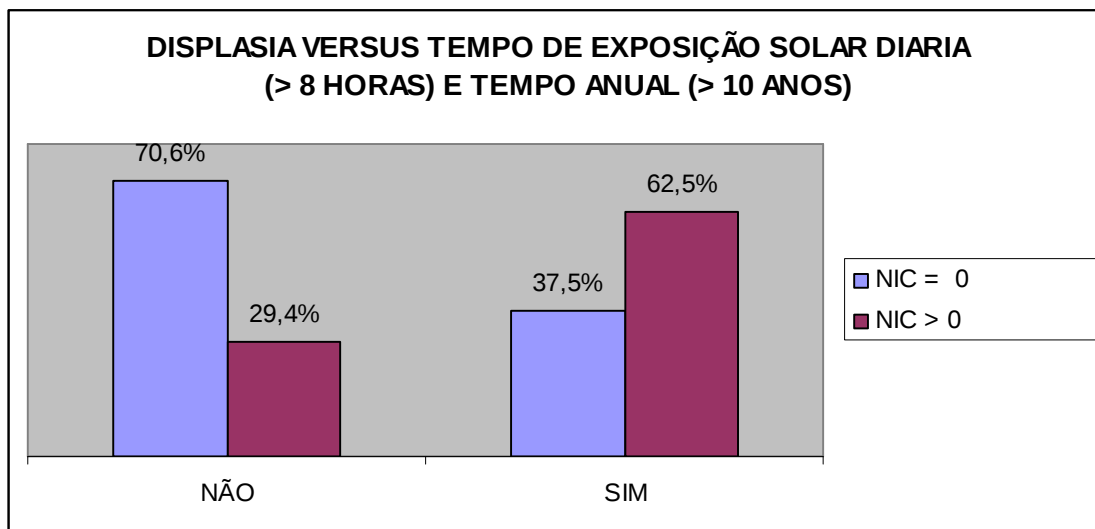


Figura 20 – Percentual de displasia em função do tempo de exposição solar diário, em horas, e do tempo de exposição solar em anos, para uma amostra de 33 pacientes.

O Teste do qui-quadrado com valor $p = 0,056$ encontrou tendência de associação entre displasia e tempo de exposição solar em anos em conjunto com tempo de exposição solar diária. A amostra pequena de apenas 33 pacientes influenciou no valor p . Certamente para uma amostra um pouco maior concluir-se-ia que pacientes que tem mais que 8 horas de exposição solar durante um período de mais de 10 anos tem maior chance de ter displasia. Desta forma os fatores, em conjunto, estão associados à displasia.

5.14. Elastose Estromal Solar

Vinte cinco (58,1%) casos apresentaram elastose estromal solar leve, 10 casos (23,3%) apresentaram elastose estromal solar extensiva e 8 casos (18,6%) não tiveram elastose estromal solar.

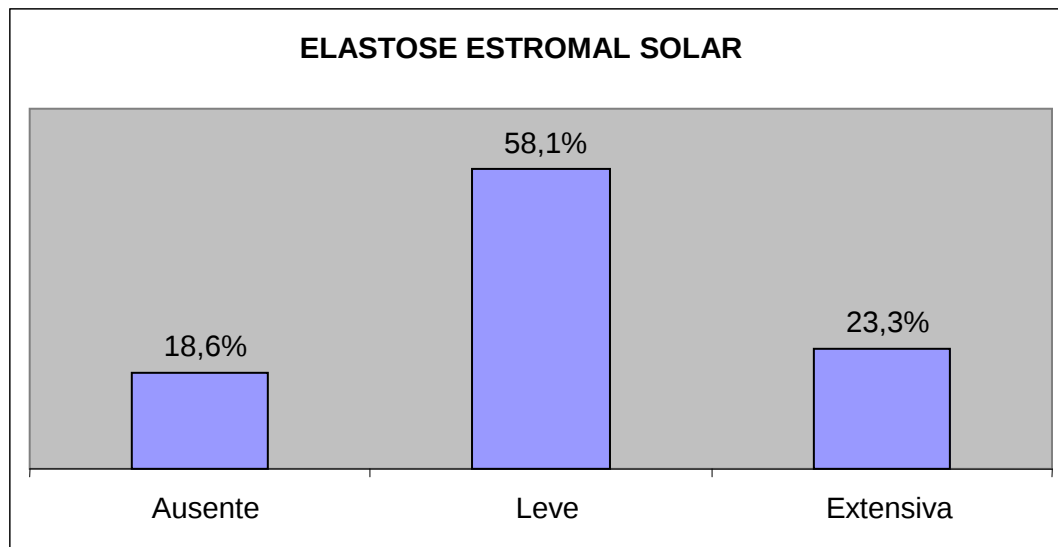


Figura 21 – Percentual da neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) em função elastose estromal solar para uma amostra de 43 pacientes.

O teste do qui-quadrado para adequação de ajustamento, com valor $p = 0,002$ mostra que a elastose estromal solar aparece com percentuais diferentes do percentual esperado ($\cong 33,33$) para a amostra de 43 pacientes.

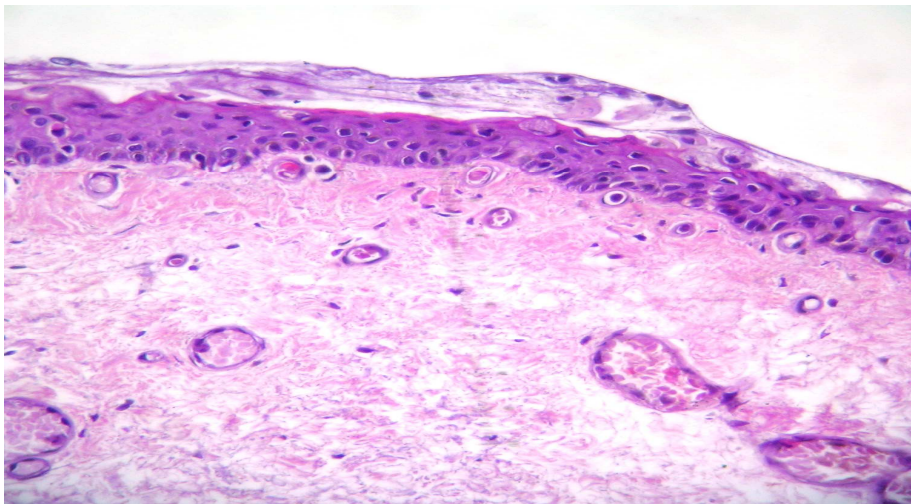


Figura 22 - A imagem mostra um exemplo de pterígio sem NIC com extensiva elastose estromal solar (*). (H & E, 400x).

5.15. Displasia e Elastose Estromal Solar

Dos 26 (60,5%) pacientes que não apresentavam displasia encontrou-se que 22 (84,6%) tinham elastose estromal solar. Para os 17 (39,5%) pacientes com displasia encontrou-se que 13 (76,5%) apresentavam elastose estromal solar.

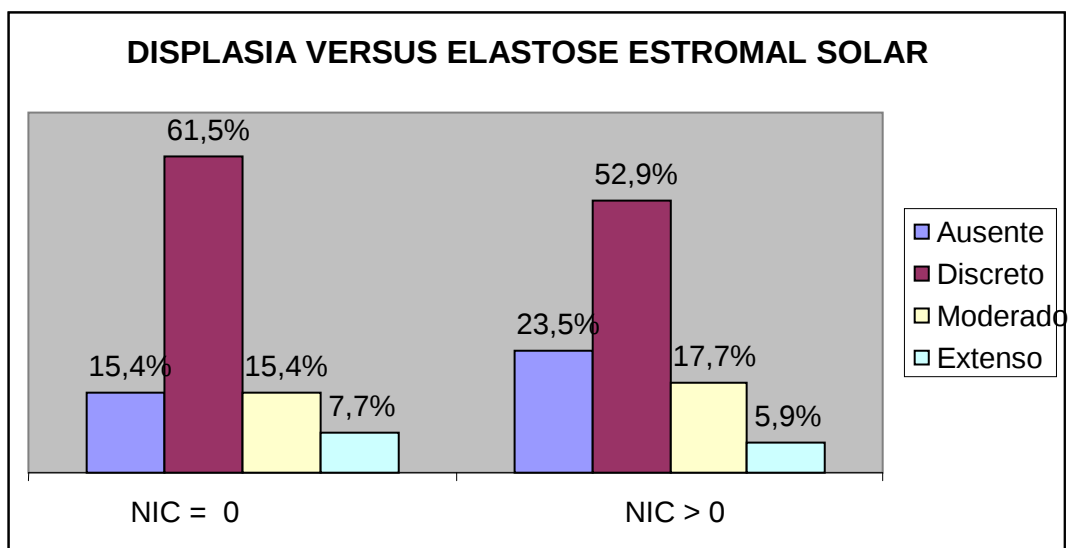


Figura 23 – Percentual da elastose estromal solar em função da displasia para uma amostra de 43 pacientes.

Teste Exato de Fisher com valor $p = 0,6915$ não encontrou associação entre displasia e Elastose.

5.16. Fibrose

Dez (23,3%) casos não apresentaram fibrose, 13 (30,2%) apresentaram fibrose leve e 22 casos (46,5%) fibrose extensiva.

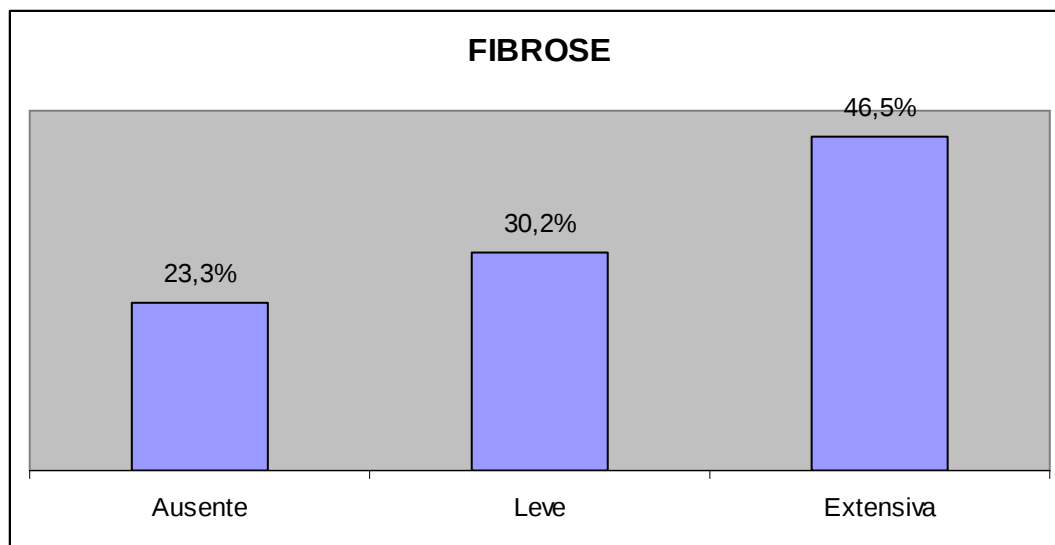


Figura 24 – Distribuição do percentual de fibrose para uma amostra de 43 pacientes

O teste do qui-quadrado para adequação de ajustamento, com valor $p < 0,000$ mostra que a fibrose aparece com percentuais distintos.

5.17. Displasia versus Fibrose

Dos 26 (60,5%) pacientes que não apresentavam displasia encontrou-se que 21 (80,8%) tinham fibrose. Para os 17 (39,5%) pacientes com displasia encontrou-se que 12 (70,6%) apresentavam fibrose.

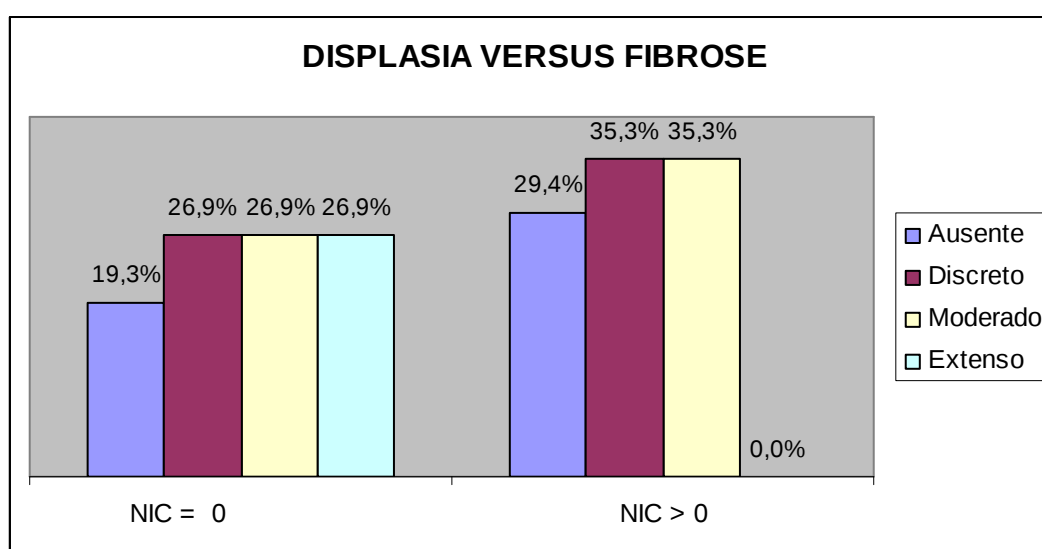


Figura 25 – Percentual da fibrose em função da displasia para uma amostra de 43 pacientes.

O Teste Exato de Fisher com valor $p = 0,4809$ não encontrou associação entre displasia e fibrose.

5.18. Inflamação

Uma reação inflamatória leve e extensiva composta por linfócitos e células plasmáticas espalhadas foi observada em 19 (44,2%) e 2 (4,6%) casos respectivamente, enquanto 22 (51,2%) dos casos não apresentaram inflamação.

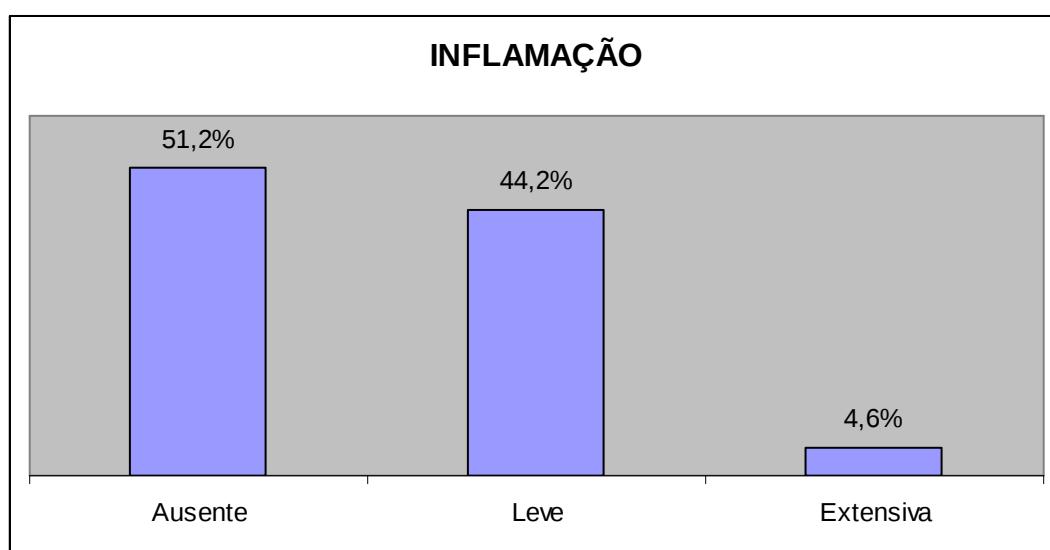


Figura 26 – Percentual da reação inflamatória para uma amostra de 43 pacientes.

O valor $p < 0,000$ mostra que os resultados obtidos na inflamação não são homogêneos.

5.19. Displasia versus Inflamação

Dos 26 (60,5%) pacientes que não apresentavam displasia encontrou-se que 11 (42,3%) tinham inflamação. Para os 17 (39,5%) pacientes com displasia encontrou-se que 10 (58,8%) apresentavam inflamação.

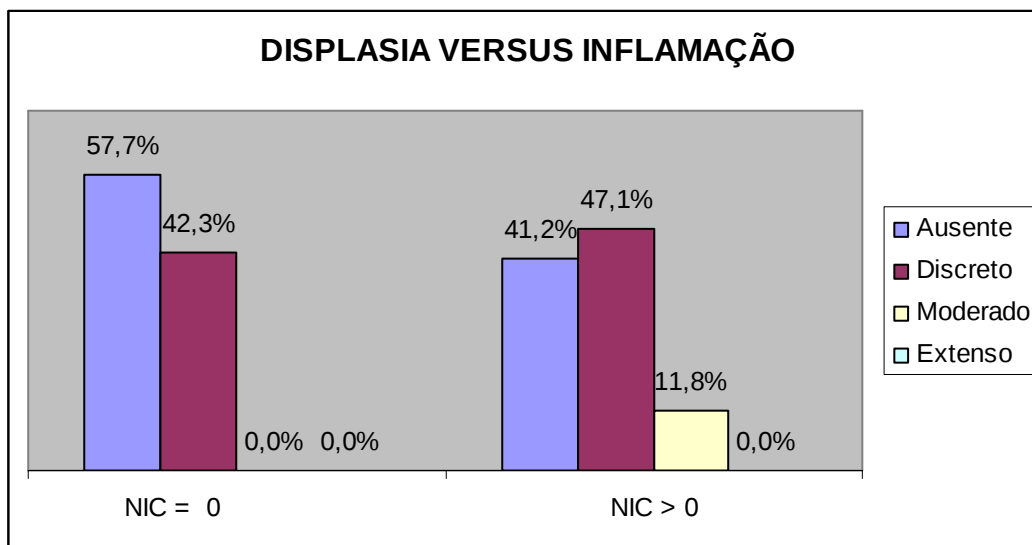


Figura 27 – Percentual da inflamação em função da displasia para uma amostra de 43 pacientes.

O Teste do qui-quadrado com valor $p = 0,289$ não encontrou associação entre displasia e inflamação.

5.20. Displasia e Tempo de Lesão

Dos 19 (44,2%) pacientes com tempo de lesão inferior a 10 anos encontrou-se que 7 (36,8%) tinham displasia. Para os 24 (55,8%) pacientes com tempo de lesão superior a 10 anos encontrou-se que 10 (41,7%) tinham displasia.

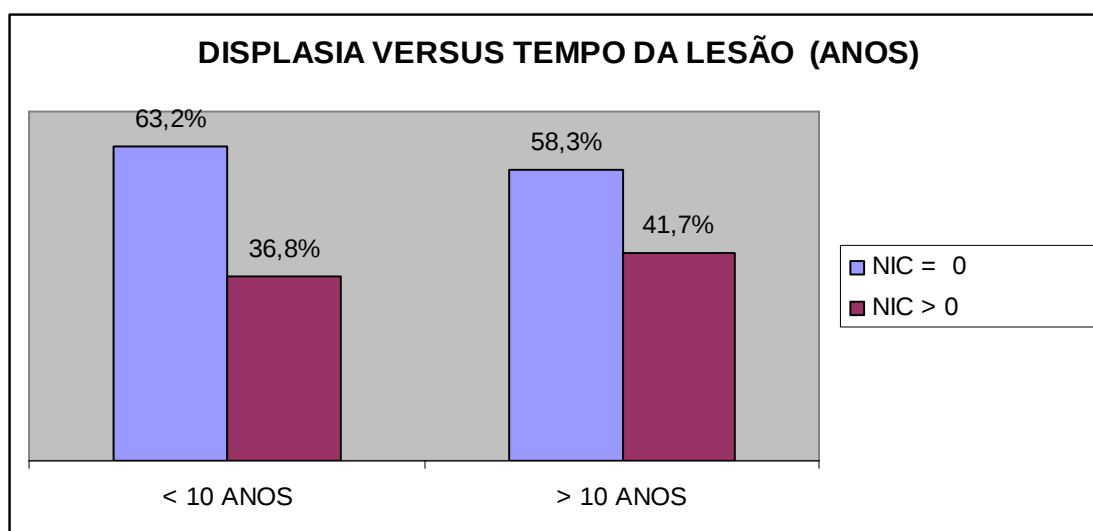


Figura 28 – Percentual de displasia em função do tempo de existência da lesão, em anos, para uma amostra de 43 pacientes.

O Teste do qui-quadrado com valor $p=0,0748$ não encontrou associação entre displasia e tempo de existência da lesão.

5.21. Média das Medidas Nucleares (MTLN)

Na amostra dos quarenta e tres espécimes avaliados histologicamente constatamos: A média de MTLN foi de 3,2u em casos sem displasia, 3,89u em NIC-I e 4,53u em NIC-II.

A média de MTLN nas cinco amostras de tecidos conjuntivos normais foi 3,0u e de 7,0u nos casos de CCE *in situ*.

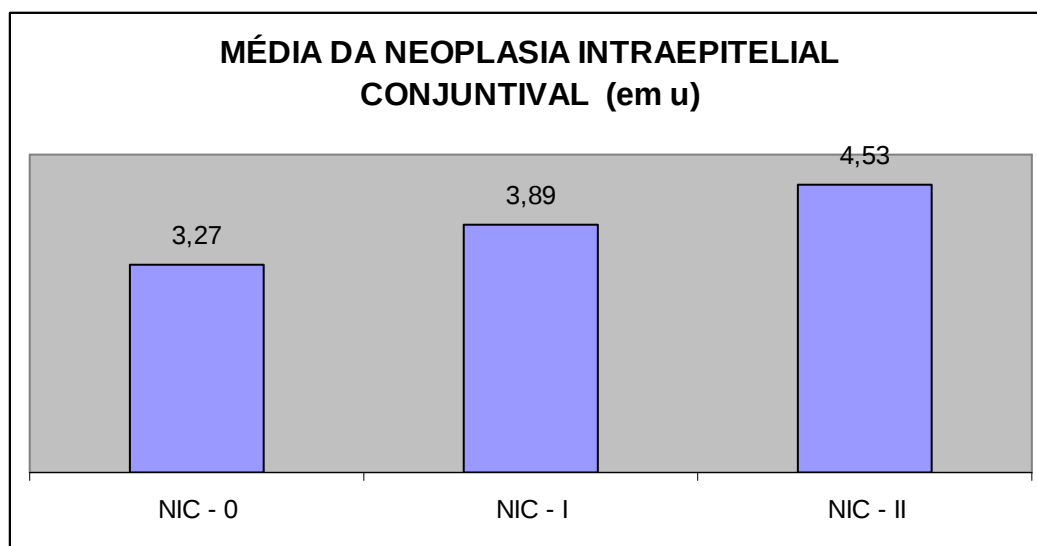


Figura 29 – Média da neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) em uma amostra de 43 pacientes.

A média de MTLN foi de 3,27u e desvio padrão 0,22u em casos sem displasia, 3,89u e desvio padrão 0,31u em NIC-I, e 4,53u e desvio padrão 0,23 em NIC-II. A Análise de Variância mostrou que existe diferença estatisticamente significativa entre as médias, com valor $p<0,0000$. O teste de comparações múltiplas de Tukey mostrou que os três pares de médias diferem entre si com valor $p<0,01$.

6. DISCUSSÃO

A ocorrência do pterígio em nossa amostra foi em maior número no sexo feminino, sendo que o esperado é a maior ocorrência no sexo masculino. Na literatura, a incidência é maior nos homens com idade acima dos quarenta anos.²² Quando a amostra é adquirida a partir de casos operados, temos uma maior frequência nas mulheres, pela maior preocupação estética⁴⁴.

Não houve preferência de lateralidade, possivelmente o pterígio está quase sempre presente na região nasal da superfície ocular, o que é compatível com a clínica diária, não sendo encontrado na literatura estudos sobre este aspecto do comportamento da lesão.

Em nossa amostra, obtivemos apenas 2 casos de pterígios recidivados. Isso se explica pelo alto índice de casos operados no Hospital Beneficente Santa Casa de Campo Grande. Outra explicação seria o baixo índice de seguimento dos pacientes, que na experiência clínica, não retornam em consultas por esse tipo de patologia. Uma terceira explicação seria a de que a técnica empregada nas cirurgias de pterígio no serviço estudado é a ressecção da lesão com transplante conjuntival, cuja recidiva é baixa. Em estudo prospectivo de 230 casos em 2005 na cidade de Campo Grande, MS, observaram recidiva de 2,17% em pterígios após tratamento cirúrgico com transplante conjuntival autólogo em acompanhamento de um ano de pós operatório³¹.

A lesão classificada de grau II foi a de maior frequência 43(69,4%) casos o que está em concordância com estudo, que obteve 64,8% em amostra de 768 casos de pterígio na cidade Botucatu, estado de São Paulo¹⁶.

NIC e pterígio compartilham aparências e características clínicas similares¹⁰: alta taxa de recidiva após excisão, invasão do tecido normal³², fatores de risco como exposição à UV. Também modalidades de tratamento incluindo antimetabólitos e radioterapia⁶. Em 2011 determinaram em sua amostra que 5% dos casos de pterígios em pacientes australianos tiveram neoplasia espinocelular da superfície ocular, mostrando que o pterígio pode se desenvolver a partir de células epiteliais progenitoras do limbo³². Ainda na Austrália¹¹ mostraram uma taxa maior de quase 10% de neoplasia escamosa de superfície ocular em sua série de casos.

Uma explicação possível para o alto índice de NIC nas nossas séries é que Campo Grande-MS é uma cidade ensolarada o ano todo, localizada a uma latitude

de 20° e recebe os mais altos índices de radiação UV. É amplamente sabido que quanto mais próximo da linha do equador, maiores as chances de desenvolver CCE de conjuntiva⁸. Além disso, nas nossas séries, a maioria dos pacientes notou a lesão mais de 10 anos antes da excisão. A exposição prolongada ao sol no pterígio e o retardo do início do tratamento podem ter contribuído para o desenvolvimento da NIC.

Uma vez que pterígio e NIC têm a luz UV como um fator de risco, nós questionamos sobre o índice de exposição ao sol dos pacientes. Ao melhor de nosso conhecimento, essa é a primeira vez que pacientes com mais de 10 anos de exposição ao sol, de oito ou mais horas por dia, têm demonstrado uma chance maior no desenvolvimento de NIC no seu pterígio. Entretanto, não encontramos correlação estatística entre NIC em pterígio e a duração da lesão anteriormente à excisão. Uma explicação plausível é o fato de que pacientes não estão sempre cientes da data exata que seus pterígios apareceram. No início, pequenos pterígios apresentam leves sintomas e frequentemente permanecem despercebidos. Os pacientes ficam cientes da lesão somente quando desenvolvem sintomas como vermelhidão, lacrimejamento, e/ou sensação de corpo estranho¹⁰. Em 1990 estudaram 19 pacientes e não encontraram uma correlação entre NIC e exposição ao sol. Entretanto, encontraram uma correlação estatística entre NIC e cabelos claros, bem como entre NIC e olhos claros. Esses pacientes estão mais propensos a danos e, conseqüentemente corroboram o papel da exposição ao sol como um fator de risco³³. Além disso, é notório que a duração da exposição ao sol, cor dos cabelos e pele estão relacionados ao desenvolvimento de outras neoplasias relacionadas ao UV como melanoma cutâneo²⁴.

Foi demonstrado que o epitélio sobrejacente ao pterígio é importante para o seu crescimento e migração para a superfície da córnea³⁴. Entretanto, evidências sugerem que displasia epitelial pode não ser a maior causa de crescimento e recorrência de pterígios. Várias proteínas estão associadas a invasão corneana, incluindo metaloproteinases de matriz³⁵, fatores teciduais, fator de crescimento epidérmico³⁶, citocinas e outros fatores³⁷, dentre os quais está incluída a radiação UV. Na verdade não encontramos correlação entre a extensão da invasão do pterígio sobre a córnea (grau clínico) e NIC. De acordo com nossos achados, Hirst et al (2009) também não encontraram correlação entre pterígio recidivado e displasia. Embora em nossa série deparemos com apenas dois casos de pterígio recidivado,

ambos com displasia leve, o número de casos não foi suficiente para que confirmássemos uma forte correlação entre a presença de NIC e a recorrência.

O MTLN é um método que já foi usado e tem valor prognóstico para melanoma cutâneo³⁰. A média de tamanho nuclear das células epiteliais de pterígios foi de 3,26µm em pterígios sem displasia; 3,89µm em NIC I e 4,53µm em NIC II. Esses valores são bem diferentes quando comparados ao epitélio conjuntival normal (3,0µm), e CCE *in situ* (7,0µm). Os critérios principais para NIC são a razão da substituição do epitélio por células anormais e grau de displasia celular²⁹. As células epiteliais displásicas são caracterizadas por núcleos aumentados, irregulares e hipercromáticos, bem como a inversão da relação núcleo-citoplasmática³⁸. Além da extensão do envolvimento da espessura do epitélio, as características nucleares também são relevantes para o diagnóstico de NIC. Conseqüentemente, citologia de impressão tem sido usada com sucesso para triagem dessas lesões³⁹.

Elastose estromal solar, que é histopatologicamente caracterizada por remodelamento extensivo do sistema de fibras elásticas da derme, é causada pela exposição crônica à radiação UV²⁵. Embora outros estudos⁴⁰ tenham demonstrado que elastose solar foi encontrada mais frequentemente em neoplasia espinocelular da conjuntiva do que em controles, não encontramos correlação estatística entre elastose estromal e NIC no pterígio. Essa falta de correlação provavelmente se dá por que mais de 80% dos casos de todos os pterígios, independentemente da presença de NIC, apresentaram algum grau de elastose estromal solar.

7. CONCLUSÃO

NIC é uma lesão pré-neoplásica bem conhecida que foi encontrada em quase 40% de todos os espécimes de pterígio em nossa série. Importante, 7% tiveram um grau moderado de NIC. Pacientes que tiveram mais de 10 anos (com oito horas por dia ou mais) de exposição ao sol têm grandes chances de desenvolver NIC no seu pterígio. Nossos resultados confirmam a necessidade de submeter todos os casos de pterígio a exames histopatológicos.

8. REFERÊNCIAS

1. Kanski JJ. Oftalmologia Clinica. 3 ed. Ed Rio Med 2000 96-97
2. Detorakis ET, Sourvinos G, Tsampanlakis J, et al. Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: clinical correlations. *Br J Ophthalmol* 1998; **82**: 1324-8.
3. Massaoutis P, Khemka S, Ayliffe W. Clinical outcome study of a modified surgical technique for pterygium excision. *Can J Ophthalmol* 2006; **41**: 704-8.
4. Nolan TM, DiGirolamo N, Sachdev NH, et al. The role of ultraviolet irradiation and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in the pathogenesis of pterygium. *Am J Pathol* 2003; **162**: 567-74.
5. Spencer WH, American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. Armed Forces Institute of Pathology (U.S.): Ophthalmic pathology, an atlas and textbook, 3rd edn. Philadelphia: Saunders 1985.
6. Weinstein O, Rosenthal G, Zirkin H, et al. Overexpression of p53 tumor suppressor gene in pterygia. *Eye (Lond)* 2002; **16**: 619-21.
7. Kuo KT, Chang HC, Hsiao CH, et al. Increased Ki-67 proliferative index and absence of P16INK4 in CIN-HPV related pathogenic pathways different from cervical squamous intraepithelial lesion. *Br J Ophthalmol* 2006; **90**: 894-9.
8. Kiire CA, Dhillon B. The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006; **90**: 109-13.
9. Pournaras JA, Chamot L, Uffer S, et al. Conjunctival intraepithelial neoplasia in a patient treated with tacrolimus after liver transplantation. *Cornea* 2007; **26**: 1261-2.
10. Hamam R, Bhat P, Foster CS. Conjunctival/corneal intraepithelial neoplasia. *Int Ophthalmol Clin* 2009; **49**: 63-70.
11. Hirst LW, Axelsen RA, Schwab I. Pterygium and associated ocular surface squamous neoplasia. *Arch Ophthalmol* 2009; **127**: 31-2.
12. Mirza E, Gumus K, Evereklioglu C, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva first misdiagnosed as a pterygium: a clinicopathologic case report. *Eye Contact Lens* 2008; **34**: 188-190.
13. Dantas AM. Essencial em Oftalmologia. Coordenador. Ed Cultura Médica Guanabara Koogan, 2011

14. Dantas AM. Anatomia Funcional do olho e seus anexos. Ed Colina 1983. 243-253.
15. Serie Oftalmologia Brasileira Vol 1. Cap 4 2008 Ed Cultura Médica.
16. Schellini SA, dos Reis Veloso CE, Lopes W, et al. [Characteristics of patients with pterygium in the Botucatu region]. *Arq Bras Oftalmol* 2005; **68**: 291-4.
17. Série Oftalmologia Brasileira Vol Doenças Externas Oculares E Córnea Cap 46 Dças Externas E Córnea 2008 Ed Cultura Médica
18. Singh MM, Murthy GV, Venkatraman R, Rao SP, Nayar S. A study of ocular morbidity among elderly population in a rural area of central India. *Indian J Ophthalmol*. 1997;45(1):61-5
19. Taylor, HR. The prevalence of corneal disease and cataracts in Australianaborigines in Northwestern Australia. *Aust J Ophthalmol*. 1980;8(4):289-301.
20. Nwosu SN. Ocular problems of young adults in rural Nigeria. *Int Ophthalmol*.1998;22(5):259-63.
21. Anyanwu E, Nnadozie JN. The frequency distribution of ocular disease by age in Imo State Nigeria. *J Am Optom Assoc*. 1993;64(10):704-8.
22. Shiratori CA.et al. Prevalência de pterígio no município de Botucatu – Estado de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Oftalmol*. 2010; 73(4): 343-5.
23. Amsterdam JMSS. Epidemiologia do Pterígio em uma Localidade da Amazônia Ocidental do Brasil. 2003. Dissertação (Mestrado em Medicina e Saúde) - Universidade Federal da Bahia
24. Lea CS, Scotto JA, Buffler PA, et al. Ambient UVB and melanoma risk in the United States: a case-control analysis. *Ann Epidemiol* 2007; **17**: 447-53.
25. Sherratt MJ, Bayley CP, Reilly SM, et al. Low-dose ultraviolet radiation selectively degrades chromophore-rich extracellular matrix components. *J Pathol*, 2010; **222**: 32-40.
26. J Ye, YS Song, et al .Envolvimento de derivados da medula óssea, células tronco progenitoras na patogênese do pterígio.
27. Klintworth, GK and Cummings, TJ – Normal eye and ocular adnexia in Mills, SE - Histology for Pathologists, 3th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007 –347-370.
28. LeiterV, Meier . J Surg Oncol. . The natural course of cutaneous melanoma 2004 Jul 1;86(4):172-8.

29. Smolin G, Thoft RA. The Cornea: scientific foundations and clinical practice, 3rd edn. Boston: Little Brown 1994.
30. Burnier Pereira F, Burnier MN, Jr., Shibata H, et al. Cytomorphometric parameters and the metastatic potential of cutaneous and uveal melanoma: a comparison with prognostic factors. *Am J Dermatopathol* 2001; **23**: 304-7.
31. Lani AH, Lani LA. Transplante Autólogo de Conjuntiva em Pterígio Primário. *Arq Bras Oftalmol*.2005;68(1);99-102
32. Chui J, Coroneo MT, Tat LT, et al. Ophthalmic pterygium a stem cell disorder with premalignant features. *Am J Pathol* 2011; **178**: 817-27.
33. Napora C, Cohen EJ, Genvert GI, et al. Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia: a case control study. *Ophthalmic Surg* 1990; **21**: 27-30.
34. Bai H, Teng Y, Wong L, et al. Proliferative and migratory aptitude in pterygium. *Histochem Cell Biol* 2010; **134**: 527-35.
35. Tsai YY, Chiang CC, Yeh KT, et al. Effect of TIMP-1 and MMP in pterygium invasion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; **51**: 3462-7.
36. Di Girolamo N, Coroneo M, Wakefield D. Epidermal growth factor receptor signaling is partially responsible for the increased matrix metalloproteinase-1 expression in ocular epithelial cells after UVB radiation. *Am J Pathol* 2005; **167**: 489-503.
37. Bradley JC, Yang W, Bradley RH, et al. The science of pterygia. *Br J Ophthalmol* 2010; **94**: 815-20.
38. Alomar TS, Nubile M, Lowe J, et al. Corneal intraepithelial neoplasia: in vivo confocal microscopic study with histopathologic correlation. *Am J Ophthalmol*, 2011; **151**: 238-47.
39. Tananuvat N, Lertprasertsuk N, Mahanupap P, et al. Role of impression cytology in diagnosis of ocular surface neoplasia. *Cornea* 2008; **27**: 269-74.
40. Tulvatana W, Bhattarakosol P, Sansopha L, et al. Risk factors for conjunctival squamous cell neoplasia: a matched case-control study. *Br J Ophthalmol* 2003; **87**: 396-8.
41. Tsai YY, Chang Lin LC KC, H Lee, et al. Expressão da proteína p53 no pterígio através da análise imunohistoquímica em relatório de série de 127 casos e uma revisão da literatura. *Córnea*. Jul; 24 (5) : 583-6.
42. Detorakis ET, Sourvinus G ,Spandidos DA. Detecção do vírus herpes simples e vírus do papiloma humano no pterígio humano. *Córnea*. 2001 Mar; 20(2): 164-7.

43. Sarasin A. The molecular pathways of ultraviolet-induced carcinogenesis. *Mutat Res.* 1999 Jul 16;428(1-2):5-10.
44. Schellini SA, et al. Ausência de papiloma vírus (HPV) em pterígios de uma amostra brasileira. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(4):519-21.
45. Clear AS, et al. Ceratose solar, pterígio e carcinoma de células escamosas em conjuntiva em Malawi. *British Journal of Ophthalmology*, 1979, 63, 102-9.
46. Diffey B. The ultraviolet dosimetry and measurement. In: (ed), *Radiation Dosimetry & Wilkins, Physical and Biological Aspects*. Plenum Press: New York, 243-319p., 1986.
47. Fraun-Bell W. Solar Radiation: Short and long term effect. *The Practitioner* 219: 188–92, 1977.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Protocolo de Coleta de Dados da Pesquisa**PROTOCOLO – PTERÍGIO (Pré-Operatório)**

NOME: _____ DN: __ / __ / __ FONE: _____

SANTA CASA : _____ LAC : _____

RAÇA: () branco () pardo () negro SEXO: () M () F OLHO: () OD () OE

LOCALIZAÇÃO: () temporal () nasal GRAU: () I () II () III () IV

LIMBO (graus): _____ IRIS : _____

LESÃO: () única () múltipla OUTRA LESÃO: _____

RECORRENTE: () sim () não SE SIM, QUANTAS VEZES _____

DURAÇÃO DESTA LESÃO: () < 1 mês () 1-6 meses () 6-12 meses

() 1-5 anos () 5-10 anos () > 10 anos () não sabe

TÉCNICA CIRÚRGICA UTILIZADA: _____

CIRURGIA: () remoção fácil () remoção difícil

Exposição solar: () 1-5 anos () 5-10 anos () 10-20 anos () > 20 anos

() < 1 hora () 1-3 horas () 3-5 horas () 5-8 horas () + 8 horas

Data: _____

Responsável: _____

PATOLOGIA

Exame número: B-_____

Maior núcleo (mm) : 1HPF_____ 2HPF_____ 3HPF_____ 4HPF_____

5HPF_____ 6HPF_____ 7HPF_____ 8HPF_____ 9HPF_____ 10HPF_____

Média dos maiores núcleos em 10HPF:_____

Número de células mucosecretoras em 10HPF no PAS:

Elastose solar do estroma: () discreta () moderada () severa

Displasia: () ausente () 1/3 basal () 2/3 da espessura

() > 2/3 da espessura

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), da pesquisa **“Incidência de neoplasia intraepitelial conjuntival em pterígio”**. No caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento.

Sua participação não é obrigatória, e, à qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Você receberá uma cópia deste termo, onde consta o telefone e endereço da pesquisadora principal e colaborador, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação quando desejar.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Ajax de Oliveira Leite

ENDEREÇO: Rua Portugal n 120 Jardim Europa Dourados MS

TELEFONE: (67) 3421.3167 92424212

Comitê de Ética em Pesquisa/CEP/UFMS:

OBJETIVO DESTA PESQUISA: Pesquisar o grau de malignidade do pterígio nos pacientes atendidos e operados na Santa Casa de Campo Grande – MS.

O pterígio é uma alteração do tecido superficial do olho que tem a tendência de crescimento em direção à pupila (menina dos olhos). O olho fica vermelho, com ardência e lacrimejamento, proporcionando uma aparência esteticamente indesejável. Sua evolução pode prejudicar a visão, podendo levar a cegueira. A causa desta doença está relacionada com a exposição ao sol, portanto, é muito frequente em nosso meio. O tratamento em geral envolve a cirurgia para a retirada da lesão. Essa pele, quando retirada do olho, é encaminhada ao laboratório, onde é feito um exame chamado anatomopatológico. Tal exame avalia se existe algum sinal de malignidade. Apesar de ser raro, já foram encontrados casos de pterígios evoluindo para câncer. O presente trabalho visa a registrar os resultados dos

exames feitos nos pacientes operados nesse hospital, a fim de avaliar a presença de malignidade em nosso meio.

Ao participar do projeto, você irá autorizar que seu exame seja catalogado junto com dos outros participantes, a fim de que se estabeleça uma estatística dessa doença.

Não haverá nenhum custo na sua participação.

Será mantido sigilo sobre os dados da cirurgia e de seus exames, assegurando sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Os nomes dos participantes não serão divulgados.

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____.

Eu, _____, declaro que li as informações contidas nesse documento e fui devidamente informado(a) pelo pesquisador sobre os procedimentos que serão realizados, riscos, desconfortos, benefícios, custo/reembolso e confidencialidade da pesquisa. Declaro que concordo em participar da pesquisa.

Foi-me garantido que posso retirar o consentimento em qualquer momento, sem nenhuma penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse termo de consentimento.

Poderei consultar o pesquisador responsável (acima citado) sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo.

Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados.

Campo Grande-MS, ____ de _____ de 2011.

NOME E ASSINATURA DO PARTICIPANTE.