

Cola de fibrina em perfuração corneana experimental em cão⁺

Experimental use of fibrin glue to seal corneal perforations

José Américo Bonati ⁽¹⁾
Erasmio Magalhães C. de Tolosa ⁽²⁾
Luis Carlos Aparecido Matheus ⁽³⁾
Regina Leitão ⁽⁴⁾
Hisashi Suzuki ⁽⁵⁾
Newton Kara José ⁽⁶⁾

RESUMO

Usou-se cola de fibrina para tamponar 10 córneas de cão após trepanação perfurante e retirada do botão central 3mm de diâmetro. A evolução mostrou assimilação da cola aplicada pela córnea, transformando a cola em cicatriz, a qual vedou eficientemente as córneas, ficando todas as câmaras anteriores profundas, além de não apresentarem inflamação residual. Em 7 dos olhos operados não houve sinéquia anterior na região colada e nem neovascularização enquanto em 3 olhos houve sinéquia anterior com neovasos provavelmente trazidos pela íris na região colada, fato que talvez existisse em menor quantidade se tivesse usado visco-elástico para encher a câmara anterior antes da colagem. Esta cola oferece grande potencial de aplicação em vários tipos de perfurações e vazamentos de líquido intraocular tanto na córnea como na esclera.

Palavras chave: Cola de fibrina; Córnea; Perfuração.

INTRODUÇÃO

Perfuração corneana pode ocorrer em casos de evolução desfavorável de úlceras infecciosas e não infecciosas da córnea.

Ferimentos perfurantes corneanos do tipo estrelar podem, mesmo após sutura, permanecer com área de ausência de substância corneana na região central do ferimento, quer por perda propriamente dita da substância corneana como por retração tecidual após o trauma ou pelas duas causas.

Nas situações descritas acima o quadro resultante é de atalâmia, acrescentando à doença de base os riscos de glaucoma, catarata e endoftalmite.

As soluções existentes no momento incluem o adesivo à base de cianoacrilato como solução tamponante de emergência enquanto se espera pela córnea para realização de ceratoplastia para substituir a área perfurada como

também o transplante de córnea feito como primeiro procedimento se houver córnea disponível.

As duas soluções visam a realização o mais rápido possível da ceratoplastia penetrante, geralmente com o olho bastante inflamado, o que aumenta muito as chances de insucesso do enxerto em termos de transparência, tanto por descompensação imediata como por rejeição imunológica.

Além disso, os adesivos à base de cianoacrilato são substâncias não bioassimiláveis, não sendo, portanto, substituídos por colágeno, e permanecem sobre a área aplicada, podendo ter toxicidade de variados graus para o olho (inflamação corneana, neovascularização do estroma e reação inflamatória na câmara anterior) ¹.

Outra solução usada para tamponar a córnea é a lente hidrofílica de alta hidratação e bastante delgada. Contudo, esta lente só é usada em casos

⁺ Scientific paper presented on June 28, 1994 at the XXVII th international congress of ophthalmology in Toronto, Canada, as "experimental use of fibrin glue to seal corneal perforations, number SP 276.

Das disciplinas de Oftalmologia ^{1,4,5} e de Técnica Cirúrgica ^{2,3} da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁽¹⁾ Médico pós-graduando (nível doutorado) e assistente do Hu-USP.

⁽²⁾ Professor titular.

⁽³⁾ Médico Assistente.

⁽⁴⁾ Médica Patologista do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁽⁵⁾ Professor Associado.

⁽⁶⁾ Professor Associado (USP) e titular (UNICAMP).

muito especiais e em perfurações de diâmetro muito pequeno. Muitas vezes este tipo de lente é usado associado ao tamponamento com cianoacrilato cuja superfície é muito áspera.

Neste trabalho relatamos o uso da cola biológica de fibrina para tamponar perfurações corneanas provocadas experimentalmente em cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 10 olhos de 5 cães de raça não definida obtidos no biotério central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os cães foram anestesiados com aplicação endovenosa de Nembutal, na dose de 33 mg/Kg de peso corporal. Foi utilizado microscópio cirúrgico e feita trepanação central perfurante de cada córnea com trépano de 3mm de diâmetro e retirado o botão central da córnea, que foi desprezado. Após a trepanação, a córnea do cão, que é pouco rígida e apresenta aquoso não fibrinóide, desabou sobre a câmara anterior, desfazendo-a. Na região com ausência de substância corneana foi injetada cola de fibrina para tamponá-la (a cola utilizada foi produzida na Fundação Pro-Sangue Hemocentro de São Paulo). A cola foi injetada com a ponta da agulha situada ao nível da espessura da córnea, evitando o toque de estruturas intra-oculares. O material em excesso em relação à rolha central de cola aplicada que se espalhou sobre a córnea e se mantinha aderido a esta rolha foi delicadamente seccionado com tesoura e desprezado, restando um tampão fibrínico situado na área central da córnea, selando-a.

Após 4 semanas os olhos foram avaliados biomicroscopicamente quanto ao estado da câmara anterior e da área tamponada sendo as córneas posteriormente avaliadas histologicamente sob microscopia óptica, após sacrifício dos animais, com dose letal de Nembutal.

RESULTADO

1. Todos os 10 olhos apresentaram câmara anterior formada profunda, sem reação inflamatória do tipo "Tyndall" e/ou "flare". (Vide Figura 1)



Figura 1

2. Dos 10 olhos operados, 3 apresentaram sinéquia anterior, com uma ponte de íris aderida à área tamponada. (Vide Figura 2 sem e Figura 3 com sinéquia).
3. Não houve infecção em nenhum dos olhos operados.
4. O aspecto da região operada em todos os 7 olhos sem sinéquia anterior foi de área cicatricial circular ocupando toda a região tamponada

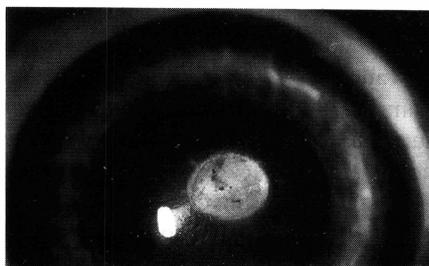


Figura 2

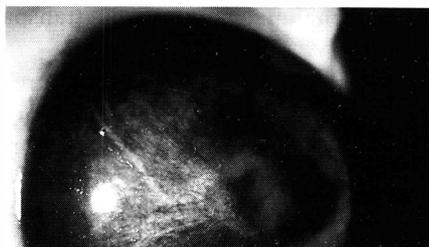


Figura 3

com fibrina, de cor predominantemente branca com pigmentos escuros esparsa e irregularmente distribuídos em meio a esta cicatriz, sem neovasos. Ao corte óptico observou-se, nestes casos sem sinéquia anterior, que a região tamponada era discretamente menos espessa e algo mais aplanada que a região corneana circunjacente. Nos 3 olhos com sinéquia anterior, observou-se área cicatricial circular irregular com presença de neovasos e pigmentação escura intensa, principalmente na área de adesão iriana, invadindo estes neovasos a córnea imediatamente circunjacente à trepanação, sem se espalhar significativamente para o resto da córnea. Além disso, a superfície anterior da área tamponada com sinéquia anterior apresentou-se bastante irregular. Em todos os 10 olhos observaram-se finas estrias radiadas no estroma corneano partindo do bordo da região trepanada e atingindo região para-central da córnea.

5. O estudo histológico mostrou integração biológica da cola à córnea normal circunjacente, tendo sido a área colada reepitelizada pelo epitélio normal à sua volta e abaixo do epitélio a fibrina foi substituída por fibrose, aparecendo nesta área fibroblastos e colágenos em continuidade com a área normal circunjacente. Ocorreram também pigmentos escuros esparsos em meio à fibrose. Nos casos de sinéquia anterior aparecem também neovasos em meio à fibrose.

DISCUSSÃO

Observando-se o resultado após 4 semanas de evolução natural destes 10 olhos submetidos a trepanação perfurante da córnea de diâmetro de 3mm e posterior tamponamento destas córneas com o adesivo biológico de fibrina, pode-se dizer que a fibrina é eficaz no sentido de isolar o meio intra-ocu-

lar do meio externo, já que em todos os casos a câmara anterior reformou-se e permaneceu profunda. O adesivo aparentemente não causa reação inflamatória além da região onde foi aplicado, induzindo à cicatrização da área tamponada, de aspecto regular e restrito à área do tamponamento e sem neovasos, nos casos sem sinéquia anterior. Nos casos que evoluíram com sinéquia anterior aderida à área tamponada, provavelmente os neovasos presentes na área corneana tamponada e imediatamente em volta são influência de íris que os trouxe e não da presença da fibrina em si, já que nos casos sem sinéquia não se observou formação de neovasos na córnea.

A presença de pigmentação esparsa e em pequena quantidade na área de cicatriz circular nos casos sem sinéquia anterior provavelmente resultou da dispersão pigmentar iriana que ocorre na manipulação ocular no momento da trepanação corneana e/ou do toque da córnea desabada sobre a íris quando se desfaz a câmara anterior. Estes pigmentos devem ter aderido e se misturado com a cola que foi aplicada, permanecendo mesmo após a cola ter sido substituída por cicatriz.

As estrias radiadas em volta da área tamponada e cicatrizada provavelmente decorrem da tração que esta cicatriz circular exerce radialmente no estroma corneano circunjacente.

A ausência de infecção nos casos operados encontra subsídio na literatura, onde se demonstrou que uma cepa de *Staphylococcus aureus* cresce menos num coágulo de fibrina que num coágulo sanguíneo ².

O objetivo deste estudo foi observar a evolução natural da colagem de perfuração corneana de 3mm de diâmetro, mas pode-se dizer que se tivesse sido usado um visco-elástico para aprofundar a câmara anterior antes da colocação da cola ³, é bem provável que a porcentagem de sinéquias anteriores na área colada teria sido menor, haja visto o fato de a córnea desabar

facilmente sobre a íris, após a trepanação, o que pode ser atribuído tanto a sua pouca rigidez quanto ao humor aquoso não fibrinóide do cão. Além disso, fica difícil de se saber quanto o cão traumatiza os olhos com as patas no período pós-operatório e se isto pode eventualmente causar alguma micro-perfuração na área colada que depois se re-colaria às custas de sinéquia anterior.

Uma vantagem desta cola é que a fibrina liga-se apenas à superfície de colágeno exposto na margem da perfuração ⁴, não aderindo ao epitélio normal, sendo reabsorvido o excesso de cola na área em volta da perfuração.

Observa-se na área colada cicatrização, que ocorre porque a fibrina é um substrato em cuja rede proliferam fibroblastos vindos do estroma corneano adjacente, que irá produzir colágeno e cicatrizar a área colada, substituindo a fibrina por uma cicatriz resistente, com pouca reação inflamatória.

Pode-se esperar até que as condições da doença de base melhorem para que se possa planejar uma ceratoplastia penetrante com finalidades visuais num caso do uso desta cola em humanos, melhorando sensivelmente as chances de sucesso em relação a um transplante "a quente". Isto já foi observado em relação ao ciano-acrilato como cola usada na fase aguda da perfuração, esperando até que desaparecesse a inflamação para que se realizasse a ceratoplastia e constatou-se num estudo que 85% dos enxertos permaneceram transparentes, enquanto que nos casos em que a ceratoplastia foi realizada com o olho ainda inflamado nenhum enxerto ficou transparente ⁵.

O ciano-acrilato pode provocar reação inflamatória na câmara anterior e induzir à formação de neovasos no estroma corneano. Além disso, por não ser bio-assimilável, ocorre reepitelização embaixo da cola, o que requer remoção da mesma ⁶, geralmente

com área de epitélio e estroma subjacentes bastante afilada e com pouca resistência.

A cola de fibrina, é biocompatível e assimilável transformando-se em cicatriz sem necessidade obrigatória de ser removida.

Casos de perfuração corneana periférica, podem ser resolvidas em definitivo apenas com cola de fibrina, pois a cicatriz resultante fica fora do eixo visual. Nas perfurações centrais, enquanto se espera pelo transplante com o olho calmo, quase não há desconforto usando-se cola de fibrina, enquanto que com o ciano-acrilato, que não é bio-assimilável e exige o uso de lente de contato associado, o incômodo é bem maior.

A fibrina utilizada origina-se a partir da reação do fibrogênio presente num dos componentes da cola com a trombina bovina presente no outro componente. O fibrinogênio pode tanto vir de "pool" de doadores humanos como do de amostra de sangue retirada do próprio paciente. Os doadores devem ter sorologia negativa para doenças infecciosas e as amostras do "pool" são inativadas após a liofilização por 30 horas a 60°C (termo-viroinativação) visando principalmente os vírus da hepatite e o HIV. Ainda que não se tenha provado que o uso de cola de fibrina obtida de "pool" de doadores e tratada da maneira acima aumenta o risco de hepatite não-A não-B ⁷, a opção de se retirar amostra de sangue do próprio paciente torna o uso desta cola seguro em relação a contágio.

A cola de fibrina é de grande potencial em relação a aplicações oftalmológicas quando o que se desejar for tamponar superfícies cujas margens cruentas apresentam colágeno exposto, podendo ser usada nas perfurações corneanas por úlcera, como coadjuvante ao tratamento de ferimentos perfurante de córnea, no tamponamento de micro-perfurações em casos de ceratotomia radial, nos vazamentos em fistulas antiglaucomatosas, como

auxiliar na adesão corneoescleral e conjuntivo-escleral na cirurgia de catarata, em cirurgia plástica ocular etc.

fibrínico sem o qual este trabalho não teria sido realizado.

Key words: Fibrin glue; cornea; perforation.

AGRADECIMENTOS

Queremos aqui registrar nossos agradecimentos à Biologista Dulce M.G.M. Gomes e à Biomédica Maria Heloísa Massola Shimizu por terem proporcionado as condições operacionais necessárias ao desenvolvimento deste trabalho, aos Técnicos Antonio Pansica, Elias Ap. Marcelino e Claudio A. Vidotti por terem preparado adequadamente os animais para serem manipulados cirurgicamente e terem cuidados dos mesmos de maneira muito dedicada no pós-operatório, permitindo o êxito do trabalho, à Fundação Pró-Sangue-Hemocentro de São Paulo, nas figuras de Dr. José Tadeu Stefano, Dra. Geny Aparecida de Oliveira e Prof. Dalton Chamone pelo fornecimento gratuito do adesivo

SUMMARY

Then street dog eyes underwent 3 mm diameter perforating trephination of the cornea and these holes were sealed with fibrin glue. The result was: a) 7 eyes had no anterior synechia and the glue turned into a white scar and no neovascular formation inside it and b) 3 eyes had anterior synechia and new-vessels in the scar at the glued area. All ten anterior chambers were formed and deep. This adhesive, therefore, offers a great potential of use in cases of corneal and scleral perforations uniting collagenic surfaces at the borders of the wound. The incidence of synechias may perhaps be lowered through the use of visco-elastic substance before gluing the perforated area, re-deepening the anterior chamber of the eye.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARONSON, S. B.; McMASTER, P. B. R.; MOORE, T. R. & COON, M. A. - Toxicity of the cyanoacrylates. *Arch. Ophthalmol.*, **84**: 342-349, 1970.
2. STANEK, G.; BOSCH, P. & WEBER, P. - Vergleichende quantitative untersuchung des wachstums von *Staphylococcus aureus* in Fibrin-Klebesystem und in Blutkoagulum. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.*, (A) **240**: 441-446, 1978.
3. HIRST, L. W. & De JUAN, J. R. - Sodium hyaluronate-tissue adhesive in treating corneal perforations. *Ophthalmology* **89**: 1250-1253, 1982.
4. DUCKERT, F.; NYMAN, D. & GATSPAR, H. - Factor XIII, fibrin & collagen, Collagen-platelet interaction. Stuttgart, New York: F.K. Schattauer, 1978, p.391-396.
5. FOSTER, C. S. & DUNCAN, J. - Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Am. J. Ophthalmol.*, **92**: 336-343, 1981.
6. RICHARDS, F. S.; REFOJO, M. F.; DOHLMAN, C. H. & KARA-JOSÉ, N. - The relation of the corneal surface to the permanence of glued-on contact lenses. *Canad. J. Ophthalmol.*, **6**: 98-103, 1971.
7. SCHEELE, J. & SCHRICKER, L. - Hepatitisrisiko der Fibrinklebung in der Allgemeinchirurgie. *Med. Welt* **32**: 783-788, 1981.

PROGRAME-SE DESDE JÁ

XXVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA

SALVADOR - BAHIA

05-08 DE SETEMBRO DE 1995

CENTRO DE CONVENÇÕES DA BAHIA

INFORMAÇÕES:

INTERLINK - CONSULTORIA E EVENTOS LTDA.

AV. PRINCESA ISABEL, 573-B - 40130-030 - SALVADOR - BAHIA
TELS.: (071) 247-2727 / 235-2284 - FAX: (071) 245-5633