

Universidade Estadual de Campinas



Faculdade de Ciências Médicas

Este exemplar corresponde à versão final da Tese do Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pela médica marilisa nano costa.

Campinas, 11 de dezembro de 1991

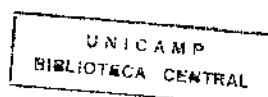
Newton Kara José
Prof. Dr. Newton Kara José
- orientador -

Estudo Endoscópico do Óstio Intranasal no Pós-operatório de Dacriocistorrinostomia Externa e Influência do Uso de Solução Fisiológica e de 5 Fluoro-Uracil

Autor: Marilisa Nano Costa 
Orientador: Prof. Dr. Newton Kara José 

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de DOUTOR em Medicina na Área de Medicina Interna.

CAMPINAS - SP
1991



Aos meus queridos pais,

IVONE e ADYR (in memoriam)

*que me mostraram o caminho do
amor, da sinceridade e do respeito.*

Professor Newton Kara José

Professor Titular de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, cuja orientação criativa e inteligente tem sido o maior estímulo na minha carreira universitária.

Professora Ana Maria Marcondes

à amiga, sempre presente, a gratidão pelo apoio valioso na redação desta tese.

Professora Eulália Sakano

amiga e colaboradora incansável. A sua participação foi decisiva na realização desta pesquisa graças à sua grande experiência no campo da endoscopia.

Professor Djalma Moreira de Carvalho Filho

pela colaboração e interesse no desenvolvimento deste trabalho e pela eficiente orientação na análise estatística.

Professores Ana Terezinha Guillaumon e Joaquim Murray Bustoff Silva

respectivos chefes dos Centros Cirúrgicos Geral e Ambulatorial do Hospital das Clínicas da UNICAMP, que possibilitaram a realização das cirurgias.

Ana Rita de Oliveira Gonçalves Hofstatter

pela dedicação, paciência e esmero que ofereceu ao trabalho de digitação.

Maria Lucia de Oliveira Andrade e Gioconda Picarelli Russo

que não pouparam esforços em solucionar os problemas sociais dos pacientes que participaram desta pesquisa.

Aos pacientes,

cuja confiança em mim depositada permitiu a realização deste trabalho. A eles eu dedico o meu respeito e carinho.

Professores, Residentes e Funcionários

do Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP que direta ou indiretamente auxiliaram em todas as etapas deste trabalho.

A todos dedico o meu agradecimento sincero.

Sumário

I	Introdução	5
II	Objetivos	17
III	Material e Método	18
IV	Resultados	25
V	Discussão	34
VI	Conclusões	37
VII	Resumo	39
VIII	Summary	41
IX	Referências Bibliográficas	43

I - Introdução

A grande contribuição para o tratamento cirúrgico da dacriocistite foi dada por TOTI (1904), que propôs a ressecção parcial da parede interna do saco lacrimal, remoção de células etmoidais e de mucosa nasal. O procedimento de fistulização descrito por TOTI iniciou a era moderna da dacriocistorrinostomia. Seguiu-se um período de rápido desenvolvimento, onde surgiram inúmeras modificações da técnica cirúrgica, que sugeriam a formação e a fixação dos retalhos de mucosa. KUHNT (1914) seccionou a mucosa nasal na forma de ferradura e suturou este retalho no periósteo anterior à osteotomia. Neste mesmo ano, LOWENSTEIN realizou a cirurgia de TOTI com trépanos de 6 a 12 mm de diâmetro, movidos por motor elétrico. SORIA (1921) perfurou a parede interna do osso e a mucosa nasal, após abertura do saco lacrimal. Mais tarde, ele modificou a técnica suturando o retalho posterior da mucosa nasal ao posterior

do saco lacrimal e o retalho anterior da mucosa nasal à borda anterior da osteotomia. OHM (1921) dissecou e suturou retalhos anterior e posterior da mucosa nasal e do saco lacrimal. MOSHER (1921) utilizou a técnica de TOTI, mas suturou a borda anterior do saco lacrimal aos tecidos próximos à borda anterior da osteotomia. Neste mesmo ano, DUPUY-DUTEMPS & BOURGUET desenvolveram uma técnica cirúrgica semelhante à de OHM e que se tornou difundida, graças à alta porcentagem de sucesso apresentada. BASTERRA (1926) modificou a técnica de DUPUY-DUTEMPS & BOURGUET suturando somente um retalho anterior de mucosa nasal à borda anterior da abertura do saco lacrimal. Ele usou uma broca de dentista para delinear os limites da osteotomia. ARRUGA (1929) introduziu um trépano cilíndrico operado por um motor elétrico. Utilizou, também, a técnica dos quatro retalhos de mucosa e introduziu instrumentos úteis para a cirurgia lacrimal. Em 1930, GUTZEIT apresentou dois modelos de brocas para realizar a osteotomia. VALLE (1940) trouxe grande contribuição para o instrumental cirúrgico, criando, por exemplo, a pinça escopro e o gancho espátula. ILIFF (1954) propôs o uso de uma serra oscilante de Striker para seccionar o osso. Nos últimos 40 anos, muitas outras variações da técnica cirúrgica têm sido propostas: retalhos anteriores da mucosa nasal e do saco lacrimal (MAYER, 1960; DORTZBACH, 1978), retalhos anteriores e cauterização das bordas posteriores das mucosas (VEIRS, 1969), um retalho posterior grande (KASPER, 1961; SNYDER & ROSELL, 1968; TAIARA, 1974), três retalhos (KALEFF, 1937; PICÓ, 1971; HOLLWICH, 1977; BUSSE, 1979), um retalho anterior do saco lacrimal (HOSNI & ZOHAIRY, 1973; HOLT & HOLT, 1979).

Durante o desenvolvimento da dacriocistorrinostomia, vários materiais tem sido colocados na anastomose, para prevenir obstrução do óstio por tecido de granulação ou cicatricial, como, por exemplo: fios de sutura (HALLUM, 1949; WILLMERSDORF, 1955; ABRHAMSON & ABRHAMSON, 1959; VEIRS, 1963), cateter de borracha (ROMANES, 1955), tubo de polietileno (BONACCOLTO, 1957; HUGGERT & SUNDMARK, 1965; DAYAL, 1961), esponja de silicone (MIRABILE & TUCKER, 1965), sonda de Fogarty (MOULY, GASTAUDI, MORIS, 1978), tubo de silicone (GIBBS, 1967; OLDER, 1982; REINECKE & CARROLL, 1969), esponja de gelatina absorvível (LEONE, 1982).

A trepanação óssea tem sido objeto de estudo para diversos autores, que consideram este tempo cirúrgico primordial para o sucesso terapêutico. Alguns defendem a localização posterior da osteotomia (JONES & WOBIG, 1976; VERGEZ & HERBET, 1978), mas a maioria recomenda a localização anterior e inferior (WILLMERSDORF, 1955; DAYAL, 1961; PICÓ, 1971; BOYER & BOYER, 1977; HOLLWICH, 1977). A realização de uma osteotomia ampla tem sido defendida por vários autores (MAYER, 1960; PICÓ, 1971; HOSNI & ZOHAIRY, 1973; WELHAM & HENDERSON, 1973; BOYER & BOYER, 1977; DORTZBACH, 1978; OLDER, 1982). Todavia, LINBERG et al (1982), utilizando-se da endoscopia nasal, não conseguiram estabelecer uma correlação estatisticamente significativa entre o tamanho

da abertura óssea e o tamanho final do óstio intranasal. O desaparecimento da epífora ocorreu mesmo em casos com óstio pequeno.

A porcentagem de sucesso da dacriocistorrinostomia apresentada por diversos autores é comumente superior a 90%, independente da técnica cirúrgica utilizada (DUPUY-DUTEMPS & BOURGUET, 1921; VALLE, 1941; ILIFF, 1971; PICÓ, 1971; HOSNI & ZOHAIKY, 1973; BUSSE, PROMESBERG, PROMESBERG, 1977; BUSSE, 1979; HOLT & HOLT, 1979; BLAUL, 1980; OLDER, 1982).

Apesar de todos os avanços, as recidivas não são infrequentes, ocorrendo geralmente quatro a seis semanas após a cirurgia (DAYAL 1961). Existem condições anatômicas e afecções que predispõem ao insucesso, tais como: saco lacrimal pequeno e células etmoidais na área da trepanação óssea (PICÓ, 1971), doença de Paget (HURWITZ, 1979), sarcoidose (WEINGARTEN & GOODMAN, 1981), fratura nasal, hipertrofia do corneto médio, desvio septal, sinéquia na fossa nasal (COSTA & SAKANO, 1989).

As causas pós-operatórias mais frequentemente associadas a recidivas são: obstrução do óstio intranasal por tecido cicatricial e/ou de granulação, por sinéquia na fossa nasal (PICÓ, 1971; JUSELIUS, 1972; WELHAM & HENDERSON, 1973; CABERNARD & HULLIGER, 1976; BOSSHARD, 1982), tamanho e posição inadequados da osteotomia (VERGEZ & HERBET, 1978; HOLT & HOLT, 1979), queda do retalho de mucosa (COSTA & SAKANO, 1989), abertura incompleta do saco lacrimal (WELHAM & HENDERSON, 1973; HOLT & HOLT, 1979).

JONES (1965) preconizou a colocação de tubo de pirex em casos de ausência e/ou obstrução de canaliculos, ductos pérvios com teste de corantes negativo, recidivas de dacriocistorrinostomia e paralisias da bomba lacrimal. Um estudo retrospectivo em 47 pacientes, publicado por PAMEIJER, HENKLES, BLÉCOURTE (1975), mostrou que tal técnica propiciava frequentemente várias complicações: recobrimento do tubo pela conjuntiva, deslocamentos, dificuldades para o posicionamento adequado do tubo durante o ato cirúrgico, refluxo de secreção nasal e obstruções do tubo por causas diversas. A dacriocconjuntivorrinostomia com colocação do tubo de pirex mostrou ser uma técnica cirúrgica eficaz nos casos de recidivas de dacriocistorrinostomia como mostra WEIL (1975). Neste trabalho, o autor apresentou as inúmeras complicações desta cirurgia: granulomas, perda ou obstrução do tubo, secreção ocular, sinusite, osteomielite, etmoidite, úlcera de córnea. Para minimizá-las, enfatizou a necessidade de uma colaboração maior do paciente, visto que as trocas de tubo são frequentes e o seguimento deve ser periódico e prolongado. Tais observações foram ratificadas por HURWITZ & HOWCROFT em 1981 numa revisão de 40 casos.

Atualmente é de grande interesse o uso de antimetabólitos no tratamento de várias patologias oculares caracterizadas pela proliferação de células não neoplásicas. Antimetabólito é uma substância que compete com um metabólito normal com o

propósito de alcançar o mesmo sistema metabólico, com a diferença de que produz metabólitos anômalos ou fraudulentos, os quais interrompem a via metabólica normal (SABRAFEN & COSTA, 1978). O 5 fluoro-uracil (5 FU) tem sido a droga mais estudada e tem um potente efeito inibitório da mitose, produzindo boas respostas, quando comparada com outros antimetabólitos (BLUMENKRANZ, CLAFIN, HAJEK, 1984).

Em 1954, RUTMAN, CANTAROW, PASCHKIS observaram que uracil exógeno é utilizado na síntese de ácido nucleico durante o processo de carcinogênese em ratos (fígado pré-neoplásicos e hepatoma). Este fato não foi observado em ratos normais. Após um estudo com bactérias, COHEN & BARNER (1956) sugeriram que compostos que inibissem a síntese do DNA poderiam ser valiosos na quimioterapia do câncer. HEIDELBERGER et al (1957) demonstraram que uma antipirimidina sintetizada, 5 FU, inibia a conversão de formato ligado ao C¹⁴ no grupo metil da timina. Comprovaram o efeito inibitório do crescimento de tumor, em animal. Em 1971, MILLER descreveu o metabolismo do 5 FU (fig. 1). Os efeitos bioquímicos do 5 FU na via anabólica são: 1. a inibição da síntese do RNA pela inibição da incorporação do uracil, 2. a incorporação do 5 FU em um RNA fraudulento, 3. a inibição da síntese do DNA. A inibição da síntese do DNA é considerada como a principal ação antineoplásica do fluoro-uracil no homem. Clinicamente, são necessárias concentrações que inibam a síntese do DNA, permitindo ainda a síntese do RNA (HEIDELBERGER et al, 1960). O 5 FU é convertido em 5 fluorouridina (5-FUR) e então em mono, di e trifosfato de 5-FUR que se incorporam no RNA fraudulento. O monofosfato de 5-fluoro-uridina (5-FURMP) é também reduzido para monofosfato de 2-deoxiuridina (5-FUDRMP). 5-FUDRMP pode ser formado diretamente a partir de 5-fluoro-2-deoxiuridina (5-FUDR). A formação de 5-FUDRMP é considerada básica para a ação antineoplásica do 5-FU. 5-FUDR, também chamado nucleotídeo letal, inibe a síntese do DNA por bloquear a enzima timidilato sintetase (COHEN, FLACKS, BARNER, 1958; HARTMANN & HEIDELBERGER, 1961). Esta enzima cataliza a metilação de ácido deoxiuridílico (UDRP) para ácido timidílico (TDRP) (FRIEDKIN & ROBERTS, 1956). A via catabólica do 5 FU é análoga àquela do uracil, formando os seguintes produtos degradativos: dihidrofluorouracil(DHFU), ácido α fluoro β ureidopropiônico (FUPA), ácido α fluoro β guanidopropiônico (FGPA), α fluoro β alanina (FBLA), uréia e gás carbônico. O fígado é o principal local do catabolismo do 5 FU (CHAUDHURI, MUKHERJEE, HEIDELBERGER, 1958; MUKHERJEE & HEIDELBERGER, 1960).

A molécula de 5 FU possui propriedades próprias de ésteres tão próximas àquela do uracil que é capaz de seguir as mesmas vias metabólicas. É incorporada, no homem, em ácido desoxiribonucleico e ácido ribonucleico de tumores, medula óssea, mucosa intestinal, fígado e outros tecidos (DILLAHA et al, 1963). Num estudo realizado em ratos, STALEY, TRIPPEL, PRESTON (1961) demonstraram que o 5 FU interfere com o processo normal de cicatrização da ferida abdominal.

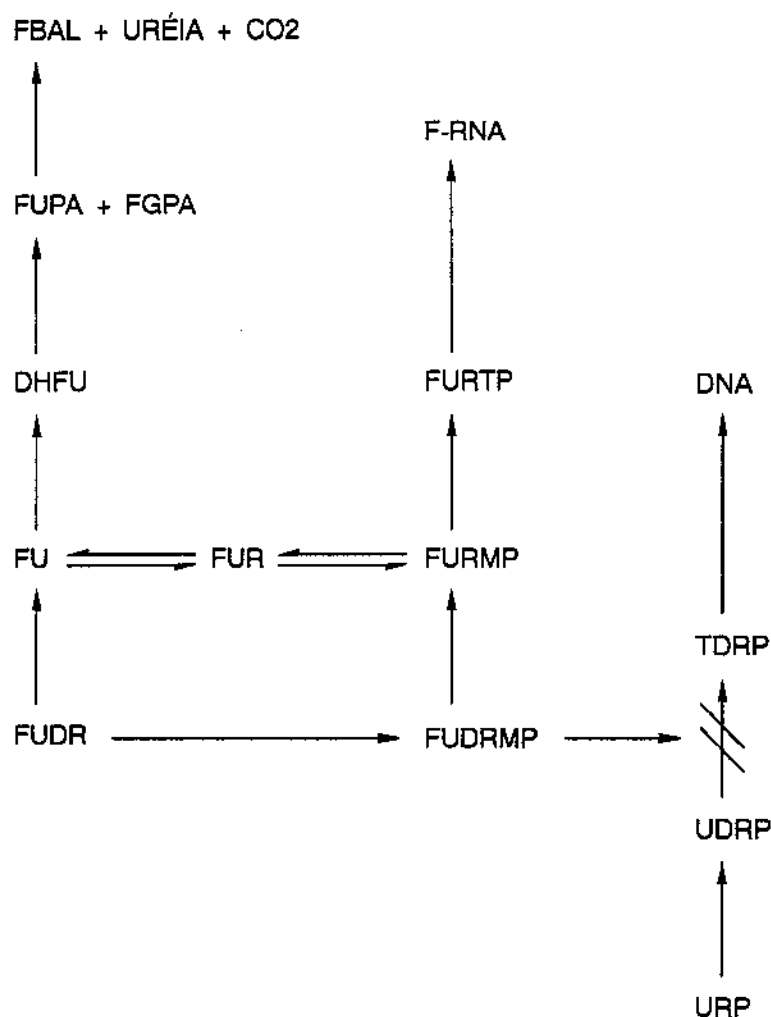


Fig. 1 - Vias metabólicas do 5 fluoro-uracil (MILLER, 1971).

Em um trabalho realizado com o 5 FU para estudar sua ação na anastomose intestinal, em ratos, MORRIS (1979) concluiu que a droga retarda, mas não impede a cicatrização e que seria seguro usá-la no período pós-operatório precoce. O 5 FU é provavelmente a droga mais comumente usada entre as do armamento quimioterápico, nos últimos 15 anos (HAIDAK, HURWITZ, YEUNG, 1978). A administração sistêmica do 5 FU é eficaz no tratamento de neoplasias do pulmão, do trato gastrointestinal, do trato geniturinário e do ovário (MILLER, 1971; CARAVELLA, BURNS, ZANGMEISTER, 1981).

DILLAHA et al (1963) relataram complicações dermatológicas transitórias com o uso tópico de 5 FU, em pacientes com ceratose actínica, mas não detectaram evidência de efeito sistêmico. A eficácia do uso do 5 FU em lesões dermatológicas foi demonstrada por GALENTINE et al em 1981. O uso tópico de 5 FU tem sido recomendado nas ceratoses pré-malignas da pele e nos carcinomas basocelulares múltiplos (WILLIAMS & KLEIN, 1970). DRETTLER & KLEIN (1975) mostraram que

aplicações intra-uretrais de creme de 5 FU a 5% foram eficazes na erradicação de condiloma genital.

A quimioterapia tópica com o antimetabólito 5 FU foi feita como complemento da ressecção cirúrgica a laser de papilomas da laringe e da árvore traqueobrônquica. Não se observou toxicidade significativa com a instilação repetida de 5 FU nas vias aéreas superiores. Vários pacientes desenvolveram secreções traqueais sanguinolentas após o uso repetido de altas concentrações da droga. Entretanto, esta e outras complicações, decorrentes do uso da droga, desapareceram com a interrupção do tratamento. Não foram observadas reações adversas do sistema hematológico e hepático e a inibição do papiloma ocorreu na maioria dos casos (SMITH et al, 1980). KREBS (1986) observou diminuição do número de recidivas com o uso tópico de 5 FU em casos de lesões papilomatosas de origem viral da vulva e da vagina. RYAN & MARKS (1988) preconizaram o uso tópico de 5 FU em carcinomas do assoalho nasal e asa do nariz, diminuindo o volume da massa tumoral e proporcionando bons resultados cosméticos após ressecção cirúrgica.

A partir de 1973 começaram a ser descritas as reações colaterais do sistema visual e anexos, decorrentes do uso sistêmico do 5 FU. HAMERSLEY et al (1973) descreveram lacrimejamento excessivo em 30% de pacientes com câncer submetidos a injeção intravenosa semanal de 5 FU. Os mesmos autores relataram outras complicações como: hiperemia conjuntival, blefarite e visão embaçada que desapareceram gradualmente uma a duas semanas após a interrupção do tratamento. HAIDAK et al (1978) sugeriram que a causa do lacrimejamento crônico em pacientes submetidos ao uso sistêmico era decorrente de uma dacriostenose. Tal suposição foi ratificada por CHRISTOPHIDIS et al em 1979 após terem detectado a presença de 5 FU somente nas lágrimas de pacientes com queixa de epífora, provavelmente causada por irritação do ducto lacrimal. CARAVELLA et al (1981) também observaram epífora secundária à estenose do ponto e do canalículo, em pacientes submetidos à terapia sistêmica com 5 FU.

Distúrbios oculares, como insuficiência de convergência e divergência, foram observados em dois pacientes portadores de adenocarcinoma do colo intestinal tratados com 5 FU, provavelmente secundários à neurotoxicidade da droga (BIXENMAN, NICHOLLS, WARWICK, 1977). O efeito da quimioterapia com furanyl 5-fluorouracil sobre o sistema nervoso central foi também enfatizado por SALMINEM, JANTTI, GRONROSS (1984) que descreveram o aparecimento de blefaro-espasmo de causa central. A comprovação da neurotoxicidade do uso crônico da droga foi apresentado por OKEDA et al (1984) num estudo histopatológico realizado em cães. A lesão de base encontrada foi uma vacuolização das fibras de mielina em diversos locais do sistema nervoso central. Os autores atribuíram tais alterações ao α fluoro β alanina que é um produto do catabolismo do 5 FU.

ROOTMAN et al (1979), considerando a possível utilização do 5 FU em tumores, estudaram em coelhos a penetração no humor aquoso e vítreo quando aplicado por via subconjuntival. Os autores constataram, que após 12 horas de administração, a concentração da droga na câmara anterior e no vítreo atingia níveis superiores àqueles considerados eficazes na inibição de tumores (50-100 nmole/ mL). BLUMENKRANZ et al (1982) usaram o 5 FU em vitreoretinopatia proliferativa maciça. Concluíram que o 5 FU administrado em uma única injeção intravítrea ou em repetidas injeções subconjuntivais, produzia uma acentuada e duradoura redução na proliferação fibrocelular intra-ocular inibindo, também, a neovascularização. STERN et al (1983a e 1983b), demonstraram a toxicidade da droga mediante estudo histológico e eletrofisiológico da retina. Reconheceram os benefícios do seu uso no tratamento da vitreoretinopatia proliferativa, como parte do arsenal terapêutico tradicional. Os autores afirmaram que a toxicidade ocular do 5 FU depende tanto da dose quanto da frequência das injeções intra-oculares. Concluíram que injeções subconjuntivais diárias de 0,5 mg de 5 FU, por uma semana, é a dose necessária para produzir um efeito inibitório significativo na proliferação celular sem causar efeitos tóxicos. Ainda em 1983, NAO-I & HONDA exploraram os efeitos tóxicos na retina do coelho, através de testes eletrofisiológicos, afirmando que os resultados são piores se a retina apresentar afecções prévias. Alertaram para o fato que antes de se usar rotineiramente esta droga, impõem-se estudos eletrofisiológicos para detectar a toxicidade a longo prazo. KULNIG et al (1984) injetaram 5 FU no vítreo para inibir a proliferação intra-ocular produzida experimentalmente. Verificaram que os achados clínicos são conflitantes com as alterações histológicas e não recomendaram o uso desta droga no homem, até que fosse comprovada a verdadeira extensão da toxicidade do 5 FU. AVNI, BELKIN, HERCBERG (1984) utilizaram uma injeção intravítrea de 1 mg de 5 FU obtendo uma redução considerável da proliferação vítrea, em coelhos submetidos à dupla lesão perfurante escleral. Considerou a dose não tóxica, recomendando o uso clínico da droga em tais casos.

O primeiro estudo sequencial usando 5 FU no homem foi realizado por BLUMENKRANZ et al (1984). Além da intraflexão escleral e da vitrectomia, o 5 FU foi utilizado via intra-ocular no tratamento de 22 pacientes portadores de vitreoretinopatia proliferativa grave. A adesão retiniana foi obtida em 60% dos pacientes até o 6º mês pós-operatório, não se observando nenhuma complicação séria, sistêmica ou ocular. Notou-se apenas um atraso na cicatrização de defeitos epiteliais corneanos. O uso combinado das técnicas cirúrgicas habituais com o 5 FU parece melhorar o prognóstico para o recolamento retiniano a longo prazo quando do desenvolvimento de vitreoretinopatia proliferativa.

BLUMENKRANZ et al (1984) realizaram um estudo experimental utilizando drogas antimetabólicas, esteróides e antiinflamatórios não hormonais, para comparar a efetividade da ação das mesmas na inibição do crescimento de fibroblastos em cultura celular. O 5 FU mostrou ser a droga mais eficaz apresentando vantagens sobre a

doxirubicina, o sulfato de vincristina, os inibidores da prostaglandina, enfim, sobre as drogas mais comumente usadas como inibidoras de fibroblastos em cultura celular. Neste estudo, os autores salientaram a possibilidade da aplicação clínica em casos de glaucoma neovascular, nos quais é desejável uma redução da proliferação fibroblástica. KWONG et al (1984) realizaram uma pesquisa com drogas antineoplásicas objetivando estudar o seu efeito na proliferação fibroblástica no humor aquoso, em coelhos. Observaram que o sulfato de bleomicina, cytarabina e 5 FU exibiam algum efeito supressivo, em diferentes doses, admitindo a hipótese do seu uso para melhorar o prognóstico das cirurgias filtrantes.

WOODLIEF, BLUMENKRANZ, HERNANDEZ (1984) realizaram lensectomia e vitrectomia em coelhos e observaram os efeitos da injeção, no vítreo, de 5 FU marcado com C¹⁴ e diluído em substância visco-elástica. O estudo sugere que a cápsula do cristalino pode ser uma barreira para a difusão de pequenas moléculas e que soluções viscosas podem impedir a difusão do 5 FU.

JARUS et al (1985) estudaram em coelhos as propriedades farmacocinéticas do 5 FU após a injeção intravítrea. Utilizando o 5 FU marcado com C¹⁴, observaram que a concentração máxima da droga era equivalente tanto nos olhos vitrectomizados fáticos quanto nos não fáticos. Entretanto, a eliminação durante as primeiras 12 horas após a injeção era duas vezes mais rápida nos olhos vitrectomizados afáticos do que nos olhos fáticos. Quando as concentrações atingiam níveis relativamente baixos, a velocidade de eliminação era similar em ambos os grupos de olhos. Os autores constataram que concentrações vítreas potencialmente terapêuticas permaneceram nos olhos normais dos coelhos além de 72 horas após uma única injeção intravítrea. FANTES et al (1985) estudaram a farmacocinética do 5 FU quando do uso tópico em olhos normais de coelhos. A concentração da droga, nos diversos compartimentos oculares, atingiu níveis considerados potencialmente terapêuticos. Em 1988, KONDO & ARAIE quantificaram as concentrações de 5 FU nos diversos compartimentos do olho de coelho após a injeção subconjuntival. Verificaram que após 24 horas, as concentrações na córnea, conjuntiva e esclera estavam ainda acima dos níveis de inibição para fibroblastos conjuntivais em cultura. Estes mesmos autores, em 1989, constataram que em olhos de coelhos a iontoforese produzia a penetração de uma quantidade suficiente de 5 FU para inibir a proliferação fibroblástica na conjuntiva (480 µg/g) e na esclera (168 µg/g), reduzindo consideravelmente a quantidade da droga que necessitava ser administrada. Concluíram que o 5 FU é introduzido mais seletivamente no olho pela iontoforese do que pela injeção subconjuntival ou pelo uso tópico.

WALSH et al (1985) investigaram os efeitos do 5 FU na cápsula posterior do cristalino, em coelhos submetidos à extração extra-capsular. No grupo onde a droga foi utilizada, a reação inflamatória e o enrugamento da cápsula foram menos intensos, o número de pérolas e a extensão das sinéquias posteriores foram menores.

A toxicidade do uso tópico do 5 FU sobre o epitélio corneano foi avaliada por FRIEND et al (1984) e por SHAPIRO et al (1985). A droga retarda a cicatrização da ferida e torna persistente os defeitos epiteliais. Estes trabalhos são concordantes em afirmar que os efeitos tóxicos sobre o epitélio corneano devem ser considerados quando do uso da droga no tratamento do glaucoma. CAPONE et al (1987) consideraram que as alterações do epitélio corneano poderiam ser minimizadas ou eliminadas pela quantificação adequada da dose.

Cicatrização exarcebada é a causa mais comum de insucesso da cirurgia filtrante (SKUTA & PARRISH, 1987). Os fibroblastos tem um papel importante no processo de cicatrização. A ação de drogas antiproliferativas nos fibroblastos em cultura de tecidos foi amplamente demonstrada em trabalhos realizados por MALLICK, HAJEK, PARRISH (1985), HEATH et al (1986), RIVERA et al (1987), BLUMENKRANZ, HARTZER, HAJEK (1987), baseando-se no fato de que o 5 FU inibe a proliferação fibroblástica.

GRESSEL, PARRISH, FOLBERG (1984) realizaram um modelo experimental utilizando o 5 FU para inibir a cicatrização no local filtrante. Injeções subconjuntivais pós-operatórias, em macacos, foram feitas em olhos submetidos à cirurgia filtrante. O estudo revelou pressões intra-oculares mais baixas nos olhos tratados com 5 FU. Este achado é uma evidência de melhor filtração quando a droga era usada. HEUER et al (1984) foram os primeiros a usar no homem o 5 FU após cirurgia de glaucoma. Inicialmente, foi utilizada a dose diária de 3 mg via subconjuntival por duas semanas a partir do primeiro dia pós-operatório. Posteriormente, a dose foi aumentada para 5 mg administrada duas vezes ao dia na primeira semana e reduzida para uma única dose diária na semana seguinte. As complicações mais frequentes foram lesões epiteliais corneanas e conjuntivais. 79% de 34 olhos afácicos com glaucoma atingiram a pressão intra-ocular menor ou igual a 21 mm Hg. 69% de 13 olhos com glaucoma neovascular atingiram uma pressão intra-ocular menor ou igual a 21 mm Hg. 89% de 09 olhos fácicos com glaucoma, após insucesso cirúrgico anterior, atingiram uma pressão intra-ocular menor ou igual a 21 mm Hg. A acuidade visual permaneceu inalterada, tendo até melhorado em alguns casos. Os autores concluíram que o 5 FU administrado no pós-operatório, via subconjuntival, aumenta a possibilidade do controle da pressão intra-ocular em olhos com mau prognóstico cirúrgico. HEUER, PARRISH, GRESSEL publicaram em 1986 os resultados de um estudo piloto. Nenhuma evidência clínica de toxicidade retiniana foi observada nesta série de pacientes, num seguimento mínimo de 6 meses. Os autores obtiveram resultados satisfatórios quanto ao controle da pressão intra-ocular em casos de glaucoma em afácicos, glaucoma após insucesso de cirurgia anterior e glaucoma neovascular. Embora os resultados deste estudo sugerem que o 5 FU subconjuntival melhora o prognóstico das cirurgias filtrantes em glaucoma de alto risco, os autores preconizam a realização de um estudo comparativo com outras formas de tratamento. HEUER et al (1986) instilaram 5 FU em olhos de macacos submetidos a cirurgia filtrante e relataram a ocorrência de opacificação corneana e toxicidade

retiniana. Além disso, o estudo histopatológico mostrou que a administração tópica não foi eficaz no sentido de manter funcionante a fístula cirúrgica. Em 1987, KNAPP et al descreveram complicações corneanas graves decorrentes do uso subconjuntival de 5 FU em pacientes submetidos à cirurgia filtrante. Foram relatadas as seguintes complicações: úlcera bacteriana, perfuração, placa ceratinizada, defeitos epiteliais, além do desaparecimento da bolha filtrante.

FANTES et al (1987) constataram experimentalmente que concentrações mais altas de 5 FU encontradas no humor aquoso após injeção transconjuntival, sugerindo que a córnea é a principal via de penetração ocular.

Em 1987 diversos autores apresentaram os resultados de diferentes doses e períodos de administração do 5 FU após cirurgia filtrante em casos de glaucoma de mau prognóstico. WEINREB (1987) usou injeções subconjuntivais diárias de 5,0 a 7,5 mg por 14 dias em 63 olhos. A quantidade total de 5 FU administrada variou de 17,5 a 62,5 mg. Após um ano da cirurgia o sucesso observado era de 87% nos olhos afácicos, 65% nos olhos com glaucoma neovascular, 92% nos olhos operados anteriormente sem sucesso e 83% nos olhos com glaucoma inflamatório. As complicações mais frequentes foram falhas na cicatrização da ferida conjuntival, defeitos epiteliais de córnea e ceratite filamentar. RUDERMAN et al (1987), utilizando a mesma dose diária de 5 FU (5 mg) porém, reduzindo o tempo de uso para sete dias, também obtiveram bons resultados pós-operatórios. A pressão intra-ocular média 6 a 18 meses após a cirurgia era de $14,4 \pm 1,4$ mm Hg no grupo do 5 FU e de $30,7 \pm 3,9$ mm Hg no grupo controle. Dos 14 pacientes no grupo do 5 FU, 12 tinham tido sucesso ao final de um ano. Dos 12 pacientes do grupo controle, somente 03 obtiveram resultados satisfatórios. ROCKWOOD et al (1987) fizeram uma análise da duração do sucesso cirúrgico num estudo envolvendo 155 pacientes. Foram administradas injeções diárias de 5 mg de 5 FU duas vezes ao dia durante a primeira semana e uma injeção diária de 5 mg nos sete dias subsequentes. As porcentagens de sucesso no 1º, 2º e 3º ano foram respectivamente 68, 63 e 63% para 88 pacientes afácicos com glaucoma; 82, 75 e 75% para 39 pacientes com glaucoma não neovascular após insucesso de cirurgia filtrante e 68% em cada ano para 28 pacientes com glaucoma neovascular. Defeitos epiteliais corneanos, falhas da ferida conjuntival, hemorragia supracoroidiana, descolamento regmatogênico da retina, desaparecimento da bolha filtrante e descolamento de retina por tração foram complicações relatadas decorrentes da cirurgia e do uso do 5 FU. Estudo multicêntrico (THE FLUOROURACIL FILTERING SURGERY STUDY GROUP, 1989) realizado nos Estados Unidos avaliou os resultados da trabeculectomia com a administração subconjuntival de 5 FU. Os pacientes receberam duas injeções diárias de 5 mg na primeira semana e uma injeção diária na semana seguinte. Os resultados correspondem à observação de 213 pacientes portadores de glaucoma de mau prognóstico num seguimento de um ano. 27 (27%) dos 105 olhos do grupo do 5 FU e 54 (50%) dos 108 olhos do grupo controle foram classificados como insucesso. A toxicidade sobre o epitélio corneano e a perda transitória da acuidade visual foram mais comuns no grupo do 5 FU. Entretanto, as

diferenças na acuidade visual e na sensibilidade do campo visual não foram significantes no primeiro ano. Os autores recomendaram a injeção subconjuntival de 5 FU após trabeculectomia em olhos com glaucoma não controlado e de pior prognóstico, especificamente nos afácicos e nos pacientes com insucesso cirúrgico anterior. RABOWSKY & RUDERMAN (1989) utilizaram a dose total de 40 mg no pós-operatório de pacientes glaucomatosos submetidos à trabeculectomia. Observaram resultados comparáveis àqueles já descritos em estudos anteriores cuja dose total empregada era maior. A incidência de complicações foi reduzida.

JAMPEL, JABS, QUIGLEY (1990) apresentaram resultados do tratamento cirúrgico associado ao uso de 5 FU em pacientes portadores de glaucoma inflamatório. A dose de 5 FU administrada variou de 20 a 55 mg. Em todos os olhos a pressão intra-ocular foi menor que 20 mm Hg e a maioria deles não necessitou de medicações antiglaucomatosas. KRUG & MELAMED (1990) utilizaram injeções subconjuntivais de 5 FU 3 a 15 dias após a realização da trabeculectomia em glaucoma refratário à tratamento. A dose utilizada variou de 12 a 28 mg. A droga só foi usada quando surgiam os seguintes sinais clínicos: aplanamento da bolha filtrante, aumento da vascularização, alteração do aspecto microcístico conjuntival e elevação da pressão intra-ocular, obtendo-se resultados satisfatórios nestes casos. Os autores sugeriram que a observação clínica permite selecionar os casos e diminuir a dose de 5 FU utilizada, minimizando assim os seus efeitos colaterais.

O primeiro trabalho utilizando liposomas com 5 FU encapsulado foi apresentado por FISHMAN, PEYMAN, HENDRICKS (1986). Compararam a farmacocinética do 5 FU incorporado ao liposoma ao 5 FU em solução salina tamponada, após injeções subconjuntivais e intravítreas em coelhos. Níveis significativamente mais altos foram atingidos no humor aquoso e vítreo com o uso da droga incorporada ao liposoma em ambas as vias de administração. Estudo subsequente em macacos, utilizando o monofosfato ribofluorouracil (5 FURMP) em liposomas multivesiculares, foi apresentado por SKUTA et al (1986). Sugerem uma demora na cicatrização da ferida nos olhos tratados comparados com o grupo controle e propõem que liposomas com antimetabólitos podem ser uma alternativa terapêutica auxiliar à cirurgia filtrante. A farmacocinética do sistema liposômico foi estudada em coelhos com 5 FU marcado com C¹⁴ (SIMMONS et al, 1988). O estudo demonstrou a capacidade do sistema em prolongar os níveis da droga e reduzir o pico das concentrações oculares do 5 FU podendo incrementar o sucesso cirúrgico e evitar toxicidade ocular secundária. Os autores enfatizaram a necessidade de comprovar a efetividade do sistema liposômico comparando-se com a terapia padrão na qual se utiliza somente o 5 FU. Novos métodos de liberação de droga usando polímeros bioabsorvíveis foram apresentados por KAY et al (1986) e LEE et al (1986). Nos olhos dos coelhos em que foram colocados implantes subconjuntivais com 5 FU, as pressões intra-oculares mostraram-se mais baixas e as bolhas filtrantes persistiram por mais tempo comparando-se com os olhos do grupo controle. Estes polímeros, segundo LEE et al (1987) e LEE et al (1988), podem ter

aplicações clínicas no pós-operatório da cirurgia do glaucoma em pacientes que tem um alto risco de insucesso. A cicatrização no local da filtração pode ser inibida pela liberação constante e localizada de agentes antifibroblásticos, evitando-se assim repetidas injeções subconjuntivais e diminuindo os efeitos tóxicos oculares da droga. Os polímeros sólidos tem também a vantagem de manter mecanicamente uma fístula aberta no local de filtração, como uma válvula, mas desaparecendo às vezes e evitando as complicações de uma prótese implantada artificialmente. HASTY, HEUER, MINCKLER (1990) colocaram implantes de colágeno contendo 5 FU ou solução fisiológica em dois grupos de olhos de macacos submetidos à trabeculectomia. Não observaram diferenças na pressão intra-ocular e no aspecto das bolhas filtrantes nos dois grupos. O implante de colágeno não foi eficiente nos casos estudados porque provocou o desenvolvimento de reação inflamatória do tipo granulomatosa.

II - Objetivos

O presente trabalho tem como objetivos estudar, através da endoscopia, as alterações estruturais do óstio intranasal que ocorrem no pós-operatório da dacriocistorrinostomia externa e avaliar a influência do uso de solução fisiológica e de 5 fluoro-uracil na evolução do óstio.

III - Material e Método

Controle Prévio - no período de fevereiro de 1989 a maio de 1990, 50 pacientes portadores de dacriocistite submeteram-se a dacriocistorrinostomia. Eles foram selecionados entre pacientes do ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. O protocolo da pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética do referido hospital. Foi proposta aos pacientes a realização da dacriocistorrinostomia associada à administração da droga 5 fluoro-uracil (Laboratório Roche). Os pacientes foram informados da possibilidade de ocorrência de complicações decorrentes do uso da droga que têm sido relatadas na literatura, quando usadas em olho, mucosa e pele, quais sejam: úlceras e defeitos epiteliais de córnea, ceratite, blefaroconjuntivite, ectrópio palpebral, dermatite alérgica, hemorragia de conjuntiva,

endofalmita, hemorragia supracoroidiana. Apenas os pacientes que concordaram em submeter-se à esta terapêutica é que foram incluídos neste estudo.

Exame Oftalmológico Prévio - o exame oftalmológico realizado previamente à cirurgia constou de: avaliação da acuidade visual, refração, biomicroscopia do segmento anterior, fundoscopia direta, sondagem diagnóstica dos canaliculos, irrigação da via lacrimal e dacriocistografia. Os pacientes submeteram-se também a exame clínico, testes laboratoriais para avaliação da coagulação, cultura e antibiograma da secreção ocular e endoscopia.

Critério de Seleção - excluíram-se da amostra pacientes portadores de afecções nasais, tais como: grandes desvios septais, hipertrofia de corneto, fratura nasal. Outros problemas das vias lacrimais de candidatos não admitidos neste estudo foram: obstrução canalicular, saco lacrimal atrófico, dacriocistorrinostomia prévia. Também foram excluídos diabéticos, gestantes e hipertensos arteriais não controlados.

A tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com o sexo e a idade.

A tabela 2 mostra a distribuição dos casos segundo algumas variáveis nosológicas (tipo clínico, lado acometido e etiologia), em relação à solução utilizada.

Tabela 1 - Distribuição da população de estudo segundo idade e sexo.

Idade	Sexo		Total
	M	F	
15 a 20	1	2	3
21 a 40	5	14	19
41 a 60	8	15	23
60 +	1	4	5
Total	15	35	50

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes submetidos à dacriocistorrinostomia segundo algumas variáveis nosológicas (TC, L, Et e a solução utilizada).

Solução	Lado Operado		Tipo Clínico		Etiologia		
	D	E	Cr	F	H	Cg	De
SF	6	7	9	4	2	0	11
5 FU ¹	9	8	15	2	4	1	12
C	6	5	9	2	3	0	8
5 FU ³	4	5	8	1	1	0	8
Total	25	25	41	9	10	1	39

TC	Tipo Clínico	L	Lado Operado	Et	Etiologia
H	Hereditária	Cg	Congênita	De	Desconhecida
Cr	Crônica	F	Fistulizada		
D	Direito	E	Esquerdo		

Técnica Cirúrgica - a anestesia foi local em 44 casos, utilizando-se diazepínicos e meperidina como drogas pré-anestésicas e lidocaina 2% com vasoconstritor (Laboratório Merrell Lepetit) como droga anestésica. Seis pacientes foram submetidos à anestesia geral, tendo sido realizada com hipotensão necessária para minimizar hemorragias per-operatórias. Todas as cirurgias foram feitas pelo autor. A técnica cirúrgica utilizada foi: incisão reta, iniciando-se superiormente à meia distância entre o perfil do nariz e o canto interno do olho, a partir do ligamento lateral interno, estendendo-se 15 mm inferolateralmente. A incisão através da pele, músculo e periósteo foi realizada em um único tempo. Após a exposição da crista anterior, iniciou-se a remoção óssea posteriormente na parede medial da fossa lacrimal, onde a fragilidade do osso facilita a sua fratura. O tamanho da osteotomia foi de 15 x 15 mm e a remoção óssea abrangeu a crista lacrimal anterior, parte da porção ascendente do osso maxilar superior e a parede medial da fossa lacrimal. O limite inferior da osteotomia correspondeu ao início do ducto lacrimonasal. A osteotomia se localizou anteriormente ao corneto médio (Fig. 2). Fêz-se a abertura do saco lacrimal através de uma incisão em U, formando-se um único retalho anterior. Incisão em U também foi feita na mucosa nasal (Figura 3). Os limites da incisão na mucosa nasal coincidiram com os da osteotomia, exceto na linha vertical inferior, onde 1 mm da mucosa ficava exposta para facilitar a sua visualização, permitindo a infiltração adequada da solução escolhida. Fêz-se a sutura dos retalhos da mucosa do saco lacrimal e nasal com vycryl 5-0 (Laboratório Ethicon) e sustentação dos pontos a nível do tecido subcutâneo adjacente para prevenir a queda dos retalhos (Figura 4). Após sutura em dois planos do tecido subcutâneo e pele com nylon 6-0 (Laboratório Ethicon), foi feito curativo compressivo. Tampão nasal com pomada de neomicina (Laboratório BYK) era mantido por 24 horas. Antibioticoterapia sistêmica foi indicada, em todos os casos, baseando-se nos resultados da cultura e antibiograma realizados anteriormente à cirurgia.

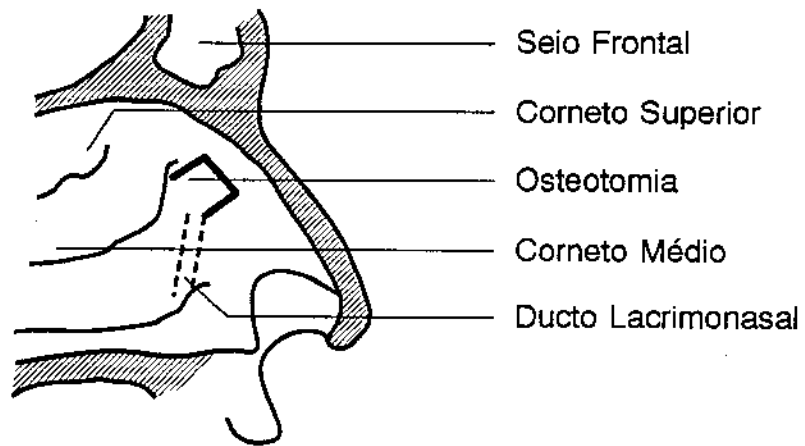


Fig. 2 - Local da osteotomia: anterior ao corneto médio.

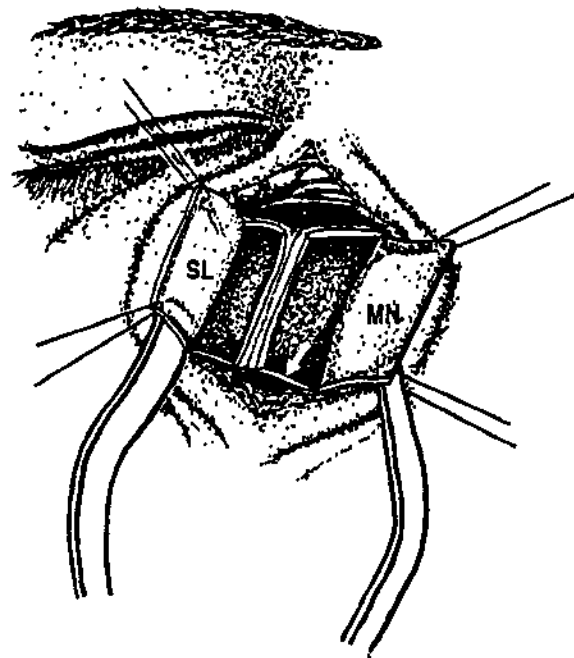


Fig. 3 - Técnica de formação de dois retalhos anteriores das mucosas do saco lacrimal (SL) e da mucosa nasal (MN) através de incisões em U. Local da injeção do 5 FU na mucosa nasal (seta).

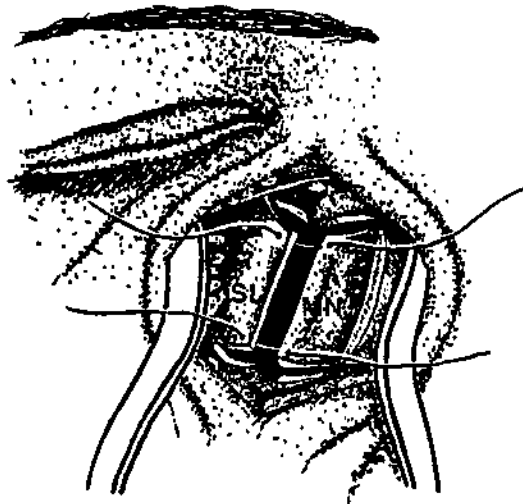


Fig. 4 - Sutura dos retalhos da mucosa do saco lacrimal (SL) e da mucosa nasal (MN).

Controle Pós-operatório - os pacientes foram examinados no 7^º, 30^º e 60^º dias tendo sido reavaliados os seguintes exames: acuidade visual, biomicroscopia, tonometria, fundoscopia, sondagem e irrigação da via lacrimal. Através da endoscopia da região da cirurgia na cavidade nasal, fêz-se a medida vertical e horizontal do óstio com um medidor em L milimetrado em um lado (Figura 5). Utilizou-se o telescópio de Hopkins com eixo óptico de 30° e 70° (modelo Storz), 4 mm de diâmetro, que permite uma nítida visualização da cavidade nasal. A iluminação foi fornecida por uma fonte de luz fria (modelo Storz). A documentação fotográfica foi realizada utilizando-se uma câmera Olympus OM-1, 35 mm e as fotos foram obtidas com filme Ektacrome 400 ASA, na intensidade máxima de luz. A endoscopia foi realizada com os pacientes em decúbito dorsal, após anestesia tópica com tampão nasal embebido em solução de neotutocaína 2,5% com adrenalina 1/1000 (Laboratório Polyfarma).

Fases do Trabalho - foi realizada na primeira fase deste trabalho, um estudo controlado de locação aleatória e do tipo duplo cego. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos através de sorteio casual simples de tal forma que nem o paciente nem o cirurgião tinham conhecimento da solução utilizada. Comparou-se os efeitos da administração do 5 FU com solução fisiológica 0,9%. Desta fase participaram 30 pacientes que foram distribuídos nos seguintes grupos: Grupo I - solução fisiológica (SF) - 13 pacientes submeteram-se à dacriocistorrinostomia e à administração de solução fisiológica no ato operatório; Grupo II - 5 fluoro-uracil (5 FU¹) - 17 pacientes submeteram-se à dacriocistorrinostomia e à uma única injeção de 5 FU durante a cirurgia (Tabela 2).

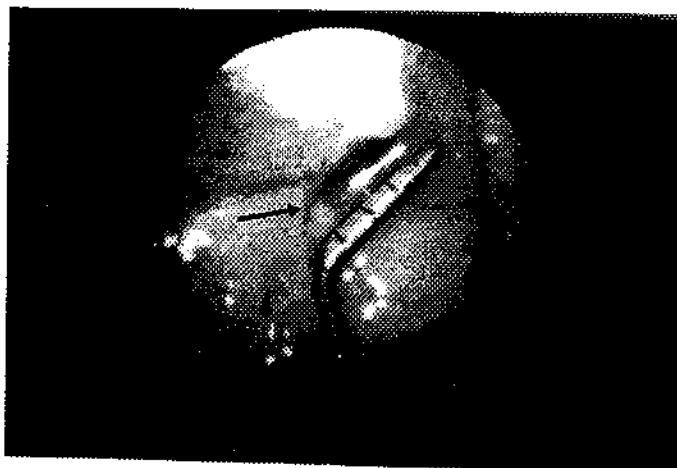


Fig. 5 - Extremidade horizontal do medidor em L junto ao óstio intranasal (seta).

Preparação da solução da primeira fase - previamente à cada cirurgia, 1 ml de 5 FU (250 mg/10 ml), (Laboratório Roche), foi acrescentado à 4 ml de solução fisiológica 0,9%. 0,50 ml (2,5 mg) foi administrado ao final da cirurgia (Figura 3). As soluções preparadas foram colocadas em frascos rotulados A e B, sendo que um deles continha 5 ml de solução fisiológica e o outro 5 ml de 5 FU preparada de acordo com a descrição acima. Ambos os frascos foram protegidos da luz com embalagem plástica opaca. 0,50 ml da solução escolhida foi injetado na mucosa nasal com seringa e agulha de insulina. Durante todo o período da pesquisa o autor desconhecia as soluções usadas em cada paciente.

Na segunda fase deste estudo, como não foi possível manter o critério duplo cego porque em alguns dos pacientes não se administrou nenhuma solução, a exposição e o controle foram escolhidos aleatoriamente. Os casos foram selecionados de tal forma que obedecessem às características dos grupos de pacientes participantes da primeira fase, considerando-se uma população de indivíduos portadores de dacriocistite crônica. Os 20 pacientes foram distribuídos em dois outros grupos: Grupo III - controle (C) - 11 pacientes submeteram-se apenas ao tratamento cirúrgico; Grupo IV - 5 fluoro-uracil (5 FU³) - 9 pacientes submeteram-se à dacriocistorrinostomia associada à aplicação de três injeções de 5 FU. (Tabela 2).

Preparação da solução da segunda fase - 4 ml de 5 FU (250 mg/10 ml) foram acrescentados à 6 ml de solução fisiológica e 0,50 ml (5 mg) foi injetado na mucosa nasal no ato operatório. A mesma dose foi repetida no 3º e 5º dia após a cirurgia. Fêz-se a anestesia tópica com xylocaína spray 10% (Laboratório Merrell Lepetit) e depois injetou-se a solução na mucosa nasal com agulha 80 x 7 e seringa de insulina. A dose total utilizada em cada caso foi de 15 mg.

Para avaliar as dimensões do óstio cirúrgico, procedeu-se a um cálculo aproximado da área, baseando-se na predominância da forma encontrada através da visualização endoscópica. A determinação da área foi baseada, portanto, na fórmula para cálculo de área elíptica: $A = \pi/4 \times V \times H$. Estabeleceu-se a área tomando-se a medida de dois diâmetros opostos do óstio. Convencionou-se diâmetro horizontal (H) aquele que tinha direção paralela à do saco lacrimal e diâmetro vertical (V), aquele perpendicular ao primeiro.

IV - Resultados

As tabelas 3 e 4 relacionam as medidas horizontal, vertical e as áreas do óstio intranasal respectivamente dos 30º e 60º dias pós-operatórios dos grupos estudados.

A avaliação endoscópica revelou os seguintes achados:

Queda do retalho de mucosa nasal - 01 caso no grupo I (SF), 10 casos no grupo II (5 FU¹), 03 casos no grupo III (C) e 05 casos no grupo IV (5 FU³). Em nenhum caso houve queda total do retalho com oclusão do óstio cirúrgico.

Forma do óstio - a forma ovalada predominou em todos os grupos: 10 casos no grupo I (SF), 08 casos no grupo II (5 FU¹), 10 casos no grupo III (C) e 05 casos no grupo IV (5 FU³). Os casos restantes apresentaram a forma arredondada.

Modificações da área do óstio entre os 30^o e 60^o dias - aumento da área do óstio ocorreu em 03 casos do grupo I (SF), em 05 casos do grupo II (5 FU¹), em 01 caso do grupo III (C) e em 03 casos do grupo IV (5 FU³); diminuição da área do óstio foi observada em 04 casos do grupo I (SF), em 09 casos do grupo II (5 FU¹), em 09 casos do grupo III (C) e em 03 casos do grupo IV (5 FU³); 12 casos não apresentaram alteração da área do óstio e estavam distribuídos em: 06 casos do grupo I (SF), 03 casos do grupo II (5 FU¹), 01 caso do grupo III (C) e 02 casos do grupo IV (5 FU³).

Tabela 3 - Distribuição das medidas horizontal (H), vertical (V) e áreas (A) do óstio intranasal no 30^o dia pós-operatório dos grupos estudados.

Controle			Sol. Fisiol.			5 FU ¹			5 FU ³			
H	A	V	H	A	V	H	A	V	H	A	V	
2,0	2,36	1,5	5,0	11,78	3,0	5,0	15,71	4,0	0,5	0,79	2,0	
1,5	1,77	1,5	5,0	11,78	3,0	4,0	1,57	0,5	0,5	0,39	1,0	
1,5	3,53	3,0	5,0	15,71	4,0	4,0	3,14	1,0	3,0	9,42	4,0	
3,0	7,07	3,0	5,0	15,71	4,0	0,5	0,20	0,5	5,0	19,63	5,0	
4,0	6,28	2,0	5,0	11,78	3,0	4,0	1,57	0,5	3,0	3,53	1,5	
6,0	11,78	2,5	6,0	9,42	2,0	3,0	5,89	2,5	3,0	2,36	1,0	
2,0	4,71	3,0	1,0	0,79	1,0	2,0	1,57	1,0	5,0	15,71	4,0	
5,0	11,78	3,0	2,0	1,57	1,0	3,5	5,50	2,0	1,0	0,79	1,0	
6,0	18,85	4,0	3,0	2,36	1,0	1,0	0,79	1,0	4,0	9,42	3,0	
3,0	2,36	1,0	3,0	4,71	2,0	5,0	19,36	5,0				
5,0	11,78	3,0	3,0	4,71	2,0	4,0	6,28	2,0				
			6,0	23,56	5,0	10,0	54,98	7,0				
			4,0	7,85	2,5	2,5	0,98	0,5				
						4,0	9,42	3,0				
						4,0	9,42	3,0				
						1,0	0,79	1,0				
						0,5	0,20	0,5				
Total	11	11	11	13	13	13	17	17	17	9	9	9

Tabela 4 - Distribuição das medidas horizontal (H), vertical (V) e áreas (A) do óstio intranasal no 60º dia pós-operatório dos grupos estudados.

Controle			Sol. Fisiol.			5 FU ¹			5 FU ³			
H	A	V	H	A	V	H	A	V	H	A	V	
3,0	5,89	2,5	4,0	6,28	2,0	4,0	6,28	2,0	0,5	0,79	2,0	
1,0	0,79	1,0	5,0	11,78	3,0	3,0	2,36	1,0	0,5	0,20	0,5	
1,5	1,18	1,0	4,0	12,57	4,0	4,0	3,14	1,0	5,0	15,71	4,0	
4,0	6,28	2,0	4,0	12,57	4,0	1,0	0,79	1,0	5,0	27,49	7,0	
4,0	4,71	1,5	5,0	11,78	3,0	3,0	2,36	1,0	3,0	1,18	0,5	
2,5	3,93	2,0	5,0	15,71	4,0	0,5	0,20	0,5	5,0	15,71	4,0	
2,0	4,71	3,0	3,0	4,71	2,0	3,0	5,89	2,5	5,0	15,71	4,0	
5,0	11,78	3,0	2,0	1,57	1,0	3,0	4,71	2,0	0,0	0,00	0,0	
3,0	4,71	2,0	4,0	1,57	0,5	1,0	0,79	1,0	4,0	6,28	2,0	
1,0	0,39	0,5	3,0	4,71	2,0	5,0	15,71	4,0				
3,5	6,87	2,5	4,0	9,42	3,0	2,0	1,57	1,0				
			4,0	6,28	2,0	5,0	13,74	3,5				
			4,5	7,07	2,0	1,0	0,39	0,5				
						3,0	4,71	2,0				
						0,5	1,18	3,0				
						1,0	0,79	1,0				
						1,5	1,18	1,0				
Total	11	11	11	13	13	13	17	17	17	9	9	9

Tecido de granulação - foi observado a nível do óstio intranasal em todos os grupos: 06 casos (46,15%), 10 casos (58,82%), 03 casos (27,27%) e 03 casos (33,33%) respectivamente dos grupos I, II, III e IV. A remoção do granuloma foi realizada somente nos pacientes sintomáticos, quando havia bloqueio do óstio dificultando a drenagem lacrimal. Em todos eles houve regressão da epífora e da secreção: 03 casos do grupo I, 04 casos do grupo II, 01 caso do grupo IV.

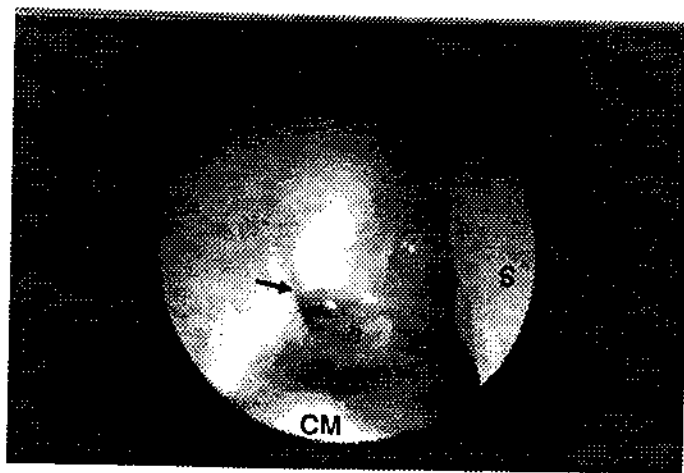
As figuras 6,7,8 e 9 ilustram o aspecto predominante do óstio intranasal no 30º e no 60º dias pós-operatórios de um paciente de cada grupo estudado.

A persistência da epífora foi observada em 04 pacientes. A avaliação endoscópica na primeira semana revelou em um destes casos (grupo III) a presença de um fragmento ósseo na fístula cirúrgica o qual foi removido nesta ocasião. Em um outro

paciente sintomático, no qual a irrigação revelou via lacrimal patente, sem refluxo, fêz-se a suspeita de que o lacrimejamento fosse reflexo, decorrente de uma sinusite maxilar, uma vez que a endoscopia mostrou a presença de secreção no óstio principal do seio maxilar. Nos dois casos restantes foi necessária a remoção de célula etmoidal na região da anastomose cirúrgica. Nestes pacientes observou-se o crescimento concêntrico de tecido cicatricial reduzindo acentuadamente o óstio em um deles (grupo II) e ocluindo totalmente em outro (grupo IV).

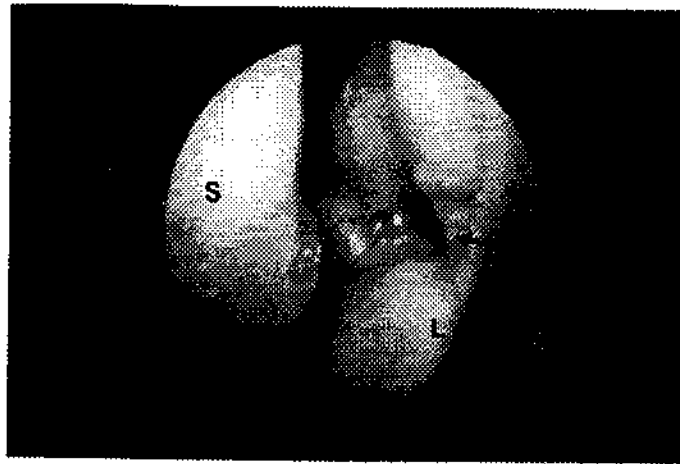


(A)



(B)

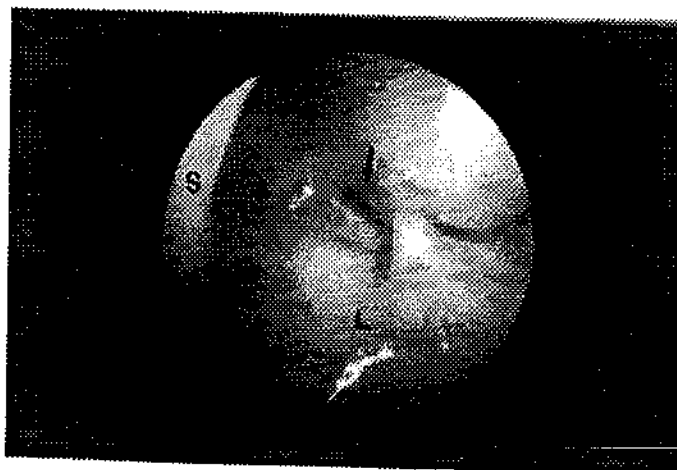
Fig. 6 - Óstio intranasal (seta) no 30º dia (A) e no 60º dia (B) pós-operatório de pacientes do grupo I (SF). Presença de bolha de ar (b). Corneto médio (CM) e septo nasal (S).



(A)

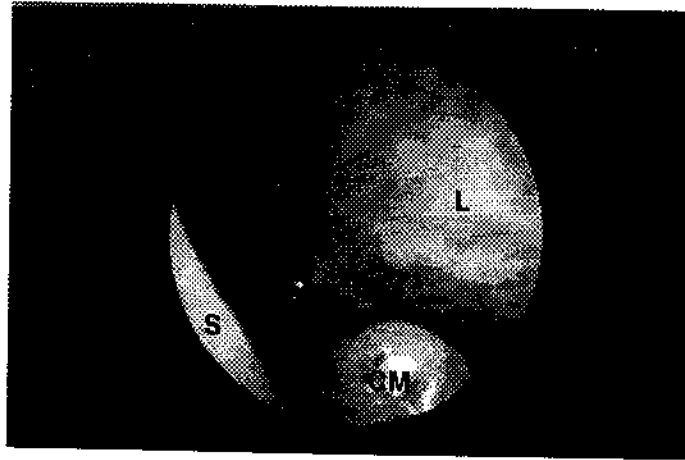


(B)

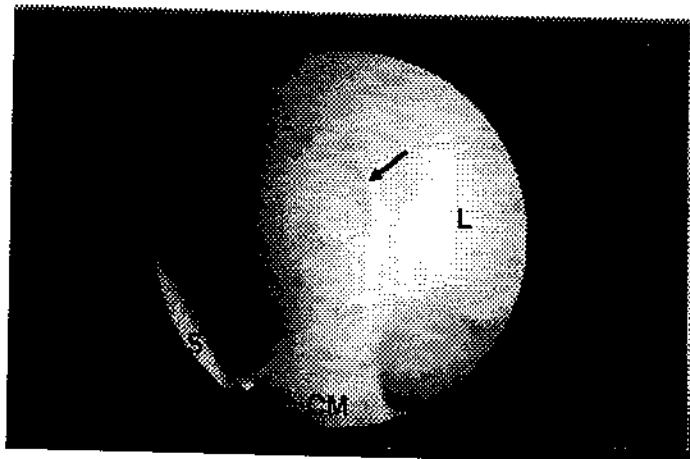


(C)

Fig. 7 - Óstio intranasal (seta) no 30º dia (A e B) e no 60º dia (C) pós-operatório de paciente do grupo II (5 FU¹). Septo nasal (S) e parede lateral (L).



(A)

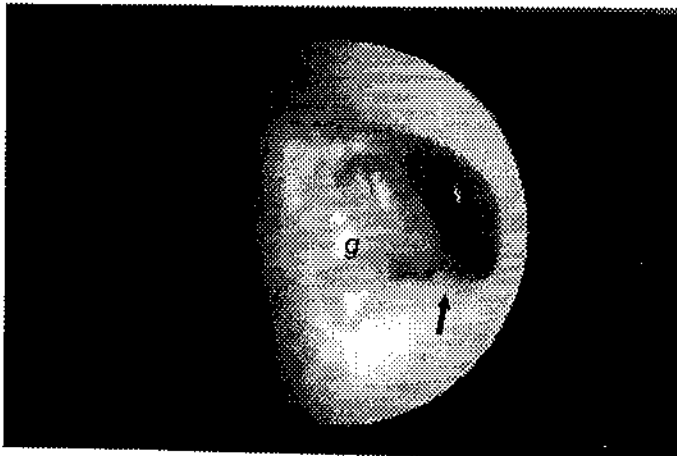


(B)

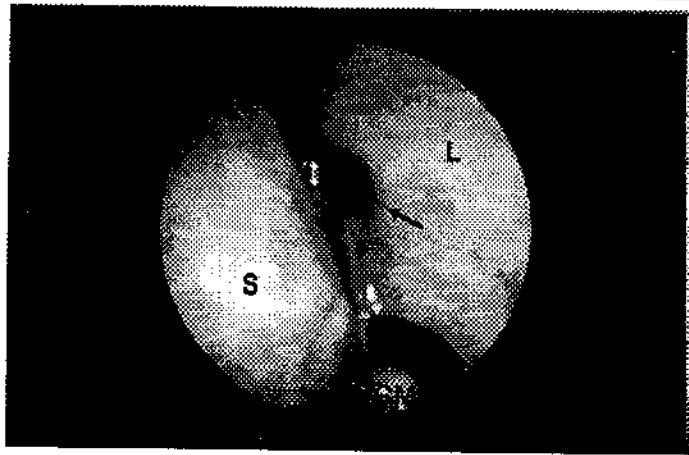
Fig. 8 - Óstio intranasal (seta) no 30º dia (A) e no 60º dia (B) pós-operatório de paciente do grupo III (C). Corneto médio (CM), parede lateral (L) e septo nasal (S).



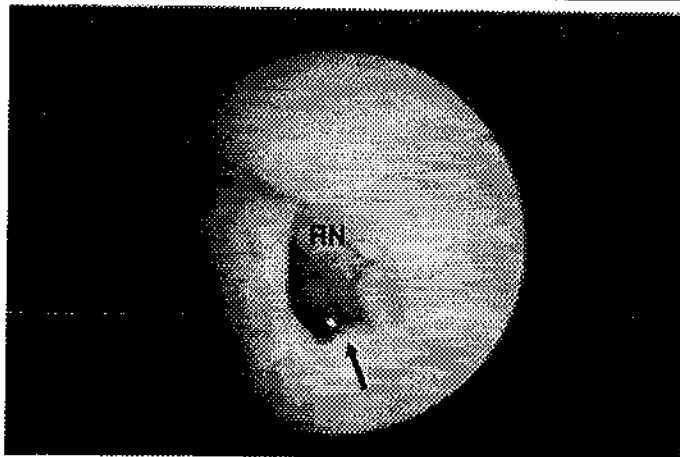
(A)



(B)



(C)



(D)

Fig. 9 - Óstio intranasal (seta) no 30º dia (A e B) e no 60º dia (C e D) pós-operatório de paciente do grupo IV (5 FU³). Septo nasal (S), corneto médio (CM), parede lateral (L), retalho da mucosa nasal (RN) e granuloma (g).

A análise estatística da área do óstio intra-nasal foi fundamentada em testes não paramétricos por não ser a área uma variável linear (a área teve uma distribuição geométrica).

A avaliação de cada um dos grupos através do teste de Wilcoxon (SIEGEL, 1975) revelou que havia uma redução significativa da área do óstio somente no grupo controle entre o 30º e 60º dias pós-operatórios ($p < 0,05$). O estudo comparativo entre os quatro grupos através do teste de Kruskal-Wallis (SIEGEL, 1975) não mostrou diferenças significativas no primeiro e segundo mês após a cirurgia. A diferença da área entre os dois meses pós-operatórios nos vários grupos também não foi significativa.

A análise entre o grupo I (SF) e o grupo II (5 FU¹) demonstrou haver diferença estatística na área do óstio cirúrgico somente no 60º dia ($p < 0,01$). A área foi maior no grupo onde foi administrada a solução fisiológica (teste de Mann-Whitney - SIEGEL, 1975).

A comparação do número de quedas de retalho entre os diversos grupos, considerando-se os dados apresentados na Tabela 5, não mostrou diferenças significativas quanto ao tempo da observação. A reorganização dos grupos em três outras categorias (solução fisiológica, controle, 5 FU) e a confrontação entre eles, permitiu constatar diferença estatística somente quando analisados os grupos da solução fisiológica e do 5 FU (teste exato de Fisher, $p < 0,01$, Tabela 6).

Não houve diferença estatística quanto à ocorrência de granulomas nos diversos grupos ($p = 0,361$).

Entre os 50 casos submetidos à dacriocistorrinostomia somente em um deles houve oclusão total do óstio por tecido cicatricial e, em outros dois ocorreu a persistência da epífora. Constatou-se a presença de óstios com área muito reduzida nestes dois últimos casos.

Não se observou nenhuma complicação nasal, ocular ou sistêmica decorrente do uso do 5 FU neste estudo.

Tabela 5 - Evolução cronológica da posição do retalho da mucosa nasal no pós-operatório.

Dia da Queda	Grupos				Total
	SF	5 FU ¹	C	5 FU ³	
7 ^º	-	2	-	1	3
30 ^º	1	6	1	1	9
60 ^º	-	2	2	3	7
Não Queda	12	7	8	4	31
Total	13	17	11	9	50

Tabela 6 - Observação do número de quedas do retalho da mucosa nasal do grupo da solução fisiológica e do 5 FU (5 FU¹ e 5 FU³).

Grupos	Quedas	Não Quedas	Total
5 FU	15	11	26
SF	1	12	13
Total	16	23	39

p < 0,01

V - Discussão

Este estudo evidencia que o tamanho final do óstio cirúrgico é sempre menor que o orifício cirúrgico inicial. A comprovação deste fato é concordante com o trabalho realizado por LINBERG et al (1982) os quais demonstraram que uma osteotomia ampla não resulta necessariamente num maior óstio intranasal. Estes mesmos autores atribuíram a redução acentuada da área do óstio à contratura da ferida durante o processo de cicatrização. Considerando-se que no presente estudo o tamanho da osteotomia foi igual em todos os pacientes, houve uma variação grande da área do óstio intranasal entre os casos de um mesmo grupo, sugerindo a existência de diversos fatores que poderiam influenciar no resultado final.

O decréscimo acentuado da área do óstio intranasal cicatrizado quando comparado com a abertura cirúrgica não é surpreendente considerando-se os

mecanismos de cicatrização normal. As diversas etapas do processo cicatricial apresentados por ROSS (1969) podem ser sintetizadas, sequencialmente, como se segue: hemostasia (agregação plaquetária), inflamação (síntese de colágeno) e remodelação (maturação do colágeno). A contratura da ferida ocorre durante as fases de proliferação e remodelação.

Se o tamanho final do óstio tiver relação com o processo cicatricial, é válido supor que o uso de uma droga que inibisse a proliferação de fibroblastos resultasse numa área mais ampla. A escolha do uso do 5 FU baseou-se no fato de que este antimetabólito tem se mostrado satisfatório em cirurgias oculares, quando o objetivo principal é inibir o processo de cicatrização.

O 5 FU mostrou ser eficaz em uma única dose no tratamento da proliferação pré-retiniana maciça como mostra o trabalho experimental de BLUMENKRANZ et al (1982). Este antimetabólito foi usado com sucesso para melhorar o prognóstico cirúrgico em olhos humanos de pacientes portadores de glaucoma (HEUER et al, 1984; WEINREB, 1987 e THE FLUOROURACIL FILTERING SURGERY STUDY GROUP, 1989). Até 1989, a maioria dos pesquisadores utilizou a dose de 105 mg em olhos de pacientes com glaucoma de alto risco. JAMPEL et al (1990) e KRUG & MELAMED (1990) utilizaram dose total de 12 a 55 mg, obtendo resultados semelhantes, com a vantagem de terem minimizado os efeitos colaterais da droga. No presente trabalho, os resultados em pacientes submetidos à uma única aplicação de 5 FU (2,5 mg) não diferiram estatisticamente daqueles que receberam três doses (15 mg). A ocorrência de queda de retalho nos grupos do 5 FU foi independente da dose e da frequência de administração, como mostram os resultados. Queda de mucosa nasal tem sido apontada como causa de recidiva por levar ao bloqueio do óstio cirúrgico (COSTA & SAKANO, 1989). A endoscopia permitiu demonstrar que o retalho pode retornar para o plano da mucosa pituitária parcialmente. Não se constatou em nenhum caso queda total do retalho.

Os resultados obtidos com o uso da solução fisiológica revelaram que a área do óstio era significativamente maior quando comparada com a área do grupo do 5 FU¹ (60^o dia) e que o número de quedas do retalho da mucosa nasal foi menos frequente em relação aos grupos do 5 FU ($p < 0,01$). Não foram encontrados dados na literatura que explicassem a sua ação.

O grupo controle mostrou a evolução natural do óstio com a técnica de dois retalhos anteriores da mucosa nasal e do saco lacrimal. Constatou-se que a diminuição acentuada da área do óstio cirúrgico foi um achado constante e a queda de retalho foi uma ocorrência eventual. Visto que, neste trabalho, foram evitadas as prováveis causas determinantes da queda de retalho como, por exemplo, utilização de fio de absorção rápida e fixação inadequada das suturas, a explicação mais provável para esta ocorrência seria crescimento da mucosa nasal, espessamento dos tecidos e/ou retorno parcial do retalho da mucosa para a sua posição original.

O número de quedas de retalho da mucosa nasal foi significativamente maior nos grupos onde se administrou o 5 FU, comparando-se com o grupo da solução fisiológica. A proporção de quedas de retalho no grupo controle foi menor do que nos grupos do 5 FU e maior do que no grupo da solução fisiológica. Esta variação, entretanto, não teve significância estatística.

A avaliação independente de cada grupo mostrou que a diminuição da área entre os 30^o e 60^o dias pós-operatórios foi estatisticamente significante somente no grupo controle. Tal constatação poderia sugerir uma influência do fator mecânico da própria injeção.

Segundo LINBERG et al (1982), a anastomose cirúrgica depende da sua epitelização e de uma pressão contínua exercida pelo fluxo lacrimal. Estes autores acreditam que a diminuição acentuada do óstio cirúrgico tenha uma relação com o fluxo de lágrimas. O volume total de lágrimas passando através do sistema de drenagem lacrimal é muito pequeno e relatado por ROYER et al (1982) como sendo em torno de 10 μ l à 20 μ l/minuto. Baseando-se nestes dados, a contração significativa de qualquer fístula cirúrgica nasolacrimal seria esperada mesmo com uma boa epitelização da anastomose. A avaliação endoscópica, no presente trabalho, revelou ausência de sintomas tanto em pacientes com óstios cirúrgicos diminutos como naqueles que apresentavam óstios maiores.

Pode-se supor que nos dois casos sintomáticos cujas vias lacrimais eram permeáveis, a área muito reduzida do óstio intranasal dificultasse a drenagem adequada das lágrimas nestes pacientes. A persistência de fragmento ósseo na região cirúrgica e a presença de célula etmoidal na área da osteotomia, observados nestes casos, podem ter sido fatores que propiciaram o desenvolvimento de tecido cicatricial diminuindo acentuadamente o óstio. No único caso em que houve oclusão total do óstio cirúrgico, também foi constatada a presença de célula etmoidal durante a cirurgia. De acordo com PICÓ (1971), célula etmoidal constitui-se em uma variação anatômica predisponente ao insucesso cirúrgico.

A endoscopia foi fundamental no esclarecimento da persistência da epífora, propiciando elementos para o diagnóstico e tratamento adequados. Quando tecido de granulação ou crosta hemática bloqueavam a área central do óstio, bons resultados foram obtidos com a remoção dos mesmos.

BOSSHARD (1982) e LINBERG (1988) também utilizaram o endoscópio para visualização do óstio intranasal no pós-operatório de dacriocistorrinostomia. Granulomas, sinéquias na mucosa nasal, prolapso de gordura orbitária foram complicações descritas por estes autores. Nestes grupos de estudo, granuloma foi um achado frequente, tendo a endoscopia revelado que a sua presença nem sempre interfere na drenagem da lágrima.

VI - Conclusões

Os resultados deste estudo possibilitaram concluir que:

1. Em todos os pacientes a área final do óstio intranasal foi sempre menor do que a abertura cirúrgica.
2. Nos pacientes em que foi administrada uma única dose de 5 FU, a área do óstio no 60º dia pós-operatório foi estatisticamente menor do que aquela dos pacientes em que se injetou solução fisiológica.
3. A queda de retalho da mucosa nasal foi observada em todos os grupos, tendo ocorrido com maior frequência quando se utilizou antimetabólito. A menor incidência de queda de retalho ocorreu no grupo da solução fisiológica.

4. No período compreendido entre os 30º e 60º dias pós-operatórios, os pacientes que se submeteram somente à dacriocistorrinostomia (grupo controle) apresentaram redução mais acentuada da área do óstio.
5. A avaliação, no conjunto, das áreas do óstio intranasal não mostrou diferenças estatisticamente significantes.
6. O estudo endoscópico sistemático da evolução do óstio intranasal permitiu um controle pós-operatório objetivo. Através da endoscopia, foi possível determinar as prováveis causas desencadeantes de recidivas.

VII - Resumo

A dacriocistorrinostomia tem sido, há várias décadas, o tratamento de eleição nos casos de dacriocistite crônica. Apesar dos bons resultados funcionais serem frequentemente apresentados na literatura médica, pouco se sabia a respeito das alterações estruturais que ocorriam a nível do óstio intranasal no pós-operatório e os fatores que influenciavam no resultado final.

Com a finalidade de esclarecer as modificações anatômicas durante a cicatrização do óstio cirúrgico, foi elaborado um estudo envolvendo 50 pacientes portadores de dacriocistite, que foram distribuídos, de forma aleatória, em quatro grupos:

Grupo I - dacriocistorrinostomia associada à uma única injeção intra-operatória de solução fisiológica na mucosa nasal.

Grupo II - dacriocistorrinostomia associada à uma única injeção (2,5 mg) intra-operatória de 5 FU.

Grupo III - dacriocistorrinostomia.

Grupo IV - dacriocistorrinostomia associada a três injeções (15 mg) de 5 FU.

Os resultados deste estudo revelaram que o óstio intranasal apresenta sempre uma diminuição da área no pós-operatório de dacriocistorrinostomia externa. A redução da área foi mais acentuada nos pacientes do grupo controle e conseqüentemente tal fato reflete a evolução natural da cicatrização cirúrgica. Nos grupos onde se fez administração local quer de solução fisiológica, quer de 5 FU, o óstio intranasal final foi maior, o que permite concluir haver provável efeito mecânico da injeção, independente da substância utilizada. O estudo comparativo dos grupos, onde foi utilizada dose única das drogas, revelou uma área significativamente maior no segundo mês no grupo da solução fisiológica. No grupo em que se administrou o 5 FU ocorreu maior número de quedas de retalho com conseqüente diminuição da área do óstio cirúrgico. Este resultado permite formular a hipótese de que, provavelmente, houve interferência do antimetabólito na cicatrização dos retalhos.

A endoscopia mostrou-se importante na avaliação pré e pós-operatória da dacriocistorrinostomia externa. Ela possibilitou estabelecer fatores predisponentes a recidivas propiciando intervenções precoces no sentido de melhorar o prognóstico cirúrgico. Através da endoscopia, foi possível estudar as alterações estruturais que ocorrem a nível do óstio intranasal no pós-operatório de dacriocistorrinostomia com e sem influência da solução fisiológica e do 5 FU.

VIII - Summary

The dacryocystorhinostomy has been for various decades the chosen treatment in the cases of chronic dacryocystitis. Although good function results have frequently been presented in the medical literature, little was known in respect to the structural alterations which occurred in the postoperation at the level of intranasal ostium.

With the aim of enlightening the anatomic changes during the surgical ostium healing a study involving 50 patients with dacryocystitis was prepared. The 50 patients were divided at random in four groups as follow:

Group I - dacryocystorhinostomy associated to a unique intra-surgery injection of physiological solution in nasal mucosa.

Group II - dacryocystorhinostomy associated to a unique intra-surgery injection (2,5 mg) of 5 FU.

Group III - dacryocystorhinostomy.

Group IV - dacryocystorhinostomy associated to three injections (15 mg) of 5 FU.

The results of the study reviewed at the intranasal ostium always presents reduction of the area in postoperation of external dacryocystorhinostomy. The reduction of the area was greater in the control group patients and consequently this fact reflects the natural evolution of the surgical healing. In the groups where local administration was done either of physiological solution or 5 FU the intranasal ostium was bigger. The conclusion with drawn is that of the probable mechanical effects of the injection is independent of the drug used. The comparative study of the groups where a unique dose of drugs was used revealed a significantly bigger area in the physiological solution in this group in the second month. In the group in which was given the 5 FU occurred a bigger number of falls of flap with consequent reduction of the area of the surgical ostium. This result allows to formulate the hypothesis that probably there had been interference of the antimetabolite in the healing of the flaps.

The endoscopy was fundamental in the pre and postsurgical assessment of the external dacryocystorhinostomy. It permitted to establish that there are determinants factors to recurrences allowing early interventions to improve the surgical prognosis. Through the endoscopy, it was possible to study the structural alterations that happen in the intranasal ostium in dacryocystorhinostomy postoperation with and without influence of physiological solution and of 5 FU.

IX - Referências Bibliográficas

- ABRHAMSON, I. A. & ABRHAMSON Jr., I. A. - Dacryocystorhinostomy with wire fistulization. *Am. J. Ophthalmol.*, 48: 769-74, 1959.
- ARRUGA, V. - Eine veränderung in der form des Trepans um die Durchbohrung des Knochens bei der Totischen operation zu erleichtern. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*, 82: 239, 1929.
- AVNI, I.; BELKIN, M.; HERCBERG, A. - Intravitreal 5-fluorouracil in the prevention of post-traumatic vitreous proliferation. *Ophthalmologica*, 188: 5-8, 1984.
- BASTERRA, J. - Dacriocistorrinostomia. *Arch. Oftalmol. Hispano-Am.*, 26: 385, 1926.
- BIXENMAN, W. W.; NICHOLLS, J. V.; WARWICK, O. H. - Oculomotor disturbances associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Am. J. Ophthalmol.*, 83: 789-93, 1977.
- BLAUL, G. - Erfahrungen bei 589 operationen an den tranenabfurenden Wegen von 1959 bis 1979. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*, 176: 792-7, 1980.
- BLUMENKRANZ, M. S.; OPHIR, A.; CLAFLIN, A. J.; HAJEK, A. S. - Fluorouracil for the treatment of massive periretinal proliferation. *Am. J. Ophthalmol.*, 94: 458-67, 1982.

- BLUMENKRANZ, M. S.; CLAFIN A.; HAJEK A. S. - Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease: cell culture evaluation. *Arch. Ophthalmol.*, **102**: 598-604, 1984.
- BLUMENKRANZ, M. S.; HERNANDEZ, E.; OPHIR, A.; NORTON, E. W. D. - 5-fluorouracil: New applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology*, **91**: 122-9, 1984.
- BLUMENKRANZ, M. S.; HARTZER, M. K.; HAJEK, A. S. - Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease. *Arch. Ophthalmol.*, **105**: 396-9, 1987.
- BONACCOLTO, G. - Dacryocystorhinostomy with polyethylene tubing. Simplified technique. *J. Int. Coll. Surg.*, **28**: 789, 1957.
- BOSSHARD, C. - Endoskopie der nase als hilfe fur die Tranenwegschirurgie. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*, **180**: 303-7, 1982.
- BOYER, R. & BOYER, E. - Les procédés d'ostéotomie en chirurgie oculaire. *Arch. Ophthalmol.*, **37**: 359-74, 1977.
- BUSSE, H.; PROMESBERGER, A.; PROMESBERGER, H. - Kurz-und Langzeitergebnisse der dacryocystorhinostomia externa nach Kaleff-Hollwich. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*, **171**: 986-9, 1977.
- BUSSE, H. - The Kaleff-Hollwich technique and results of external dacryocystorhinostomy operation. *J. Max. Fac. Surg.*, **7**: 135-41, 1979.
- CABERNARD, E. & HULLIGER, S. - Ergebnisse der modifizierten dakryozystorhinostomie nach Werb. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*, **168**: 77-80, 1976.
- CAPONE, A.; LANCE., S. E.; FRIEND, J.; THOFT, R. A. - In vivo effects of 5-FU on ocular surface epithelium following corneal wounding. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **28**: 1661-7, 1987.
- CARAVELLA, L. P.; BURNS, J. A.; ZANGMEISTER, M. - Punctal- canalicular stenosis related to systemic fluorouracil therapy. *Arch. Ophthalmol.*, **99**: 284-6, 1981.
- CHAUDHURI, N. K.; MUKHERJEE, K. I.; HEIDELBERGER, G. - Studies on fluorinated pyrimidines VII. The degradative pathway. *Biochem. Pharmacol.*, **1**: 328-41, 1958.
- CHRISTOPHIDIS, N.; VAJDA, F. J.; LUCAS, I.; LOUIS, W. J. - Ocular side effects with 5-fluorouracil. *Aust. NZ J Med.*, **9**: 143-4, 1979 [Letter].
- COHEN, S. S. & BARNER, H. D. - Studies on the induction of thymine deficiency and on the effects of thymine and thymine analogues in Escherichia coli. *J. Bacteriol.*, **71**: 588-97, 1956.
- COHEN, S. S.; FLACKS, J. G.; BARNER, H. D. - The mode of action of 5-fluorouracil and its derivates. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **44**: 1004, 1958.
- COSTA, M. N. & SAKANO, E. - The value of nasal endoscopy in lacrimal semiology. *Arq. Bras. Oftalmol.*, **52**: 140, 1989.

- DAYAL, Y. - External dacryocystorhinostomy. *Am. J. Ophthalmol.*, **51**: 514-7, 1961.
- DILLAHA, C. J.; JANSEN, G. T.; HONEYCUTT, W. M.; BRADFORD, A. C. - Selective cytotoxic effect of topical 5-fluorouracil. *Arch. Dermatol.*, **88**: 247-56, 1963.
- DORTZBACH, R. K. - Dacryocystorhinostomy. *Ophthalmology*, **85**: 1267-70, 1978.
- DRETLER, S. P. & KLEIN, L. A. - The eradication of intraurethral condyloma acuminata with 5 percent 5-fluorouracil cream. *J. Urol.*, **113**: 195-8, 1975.
- DUPUY-DUTEMPS, L. & BOURGUET, J. - Procédés plastiques des dacryocystorhinostomies. *Ann. Oculist.*, **158**: 241-61, 1921.
- FANTES, F. E.; HEUER, D. K.; PARRISH, R. K.; SOSSI, N.; GRESSEL, M. G. - Topical fluorouracil- pharmacokinetics in normal rabbit eyes. *Arch. Ophthalmol.*, **103**: 953-5, 1985.
- FANTES, F. E.; PARRISH, R. K.; HEUER, D. K.; SOSSI, N. - Subconjunctival 5-fluorouracil mechanisms of ocular penetration. *Ophthalmic Surg.*, **18**: 375-8, 1987.
- FISHMAN, P.; PEYMAN, G.; HENDRICKS, R. - Intravitreal and subconjunctival liposome-encapsulated 5-FU in a rabbit model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (suppl. **27**): 348, 1986.
- FRIEDKIN, M. & ROBERTS, D. - Conversion of uracil deoxyriboside to thymidine of deoxyribonucleic acid. *J. Biol. Chem.*, **220**: 653-60, 1956.
- FRIEND, J.; SHAPIRO, M. S.; THOFT, R. A.; PARRISH, R. K.; GRESSEL, M. G. - Hipomitosis of ocular surface epithelium and persistent epithelial defect with 5-fluorouracil. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (suppl. **25**): 77, 1984.
- GALENTINE, P.; SLOAS, H.; HARGETT, N.; CUPPLES, H. P. - Bilateral cicatricial ectropion following topical administration of 5-fluorouracil. *Ann. Ophthalmol.*, **13**: 575-7, 1981.
- GIBBS, D. C. - New probe for the intubation of lacrimal canaliculi with silicone rubber tubing. *Br. J. Ophthalmol.*, **51**: 198, 1967.
- GRESSEL, M. G.; PARRISH, R. K.; FOLBERG, R. - 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. I. An animal model. *Ophthalmology*, **91**: 378-83, 1984.
- GUTZEIT, R. - Ein neues knocheninstrumentarium zur Toti-operation. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, **84**: 92-3, 1930.
- HAIKAK, D. J.; HURWITZ, B. S.; YEUNG, K. Y. - Tear-duct fibrosis (dacryostenosis) due to 5-fluorouracil. *Ann. Inter. Med.*, **88**: 657, 1978.
- HALLUM, A.V. - The Dupuy-Dutemps dacryocystorhinostomy. *Am. J. Ophthalmol.*, **32**: 1197, 1949.

- HAMERSLEY, J.; LUCE, J. K.; FLORENZ, T. R.; BURKHOLDER, M. M.; PEPPER, J. J.; IDAHO, B. - Excessive lacrimation from fluorouracil treatment. *JAMA.*, **225**: 747-8, 1973 [Letter].
- HARTMANN K. U. & HEIDELBERGER C. - Studies on fluorinated pyrimidines. *J. Biol. Chem.*, **236**: 3006-13, 1961.
- HASTY, B.; HEUER, D. K.; MINCKLER, D. S. - Primate trabeculectomies with 5-fluorouracil collagen implants. *Am. J. Ophthalmol.*, **109**: 721-5, 1990.
- HEATH, T. D.; LOPEZ, N. G.; LEWIS, G. F.; STERN, W. H. - Fluoropyrimidine treatment of ocular cicatricial disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **27**: 941-5, 1986.
- HEIDELBERGER, C.; CHAUDHURI, N. K.; DANNEBERG, P.; MOOREN, D.; GRIESBACH, L. - Fluorinated pyrimidines: a new class of tumor-inhibitory compounds. *Nature*, **179**: 663-6, 1957.
- HEIDELBERGER, C.; GHOBAR, A.; RALPH, B.; MUKHERJEE, K. L. - Studies on fluorinated pyrimidines X. In vivo studies on tumor resistance. *Cancer Res.*, **20**: 897-902, 1960.
- HERANI, M. L. G. - Normas para apresentação de Dissertações e Teses. São Paulo, BIREME, 1990, 45p.
- HEUER, D. K.; PARRISH, R. K.; GRESSEL, M. G.; HODAPP, E.; PALMBERG, P. F.; ANDERSON, D. R. - 5 FU and glaucoma filtering surgery II. A pilot study. *Ophthalmology*, **91**: 384-94, 1984.
- HEUER, D. K.; GRESSEL, M. G.; PARRISH, R. K.; FOLBERG, R.; DILLBERGER, J. E.; ALTMAN, N. H. - Topical fluorouracil: II. Postoperative administration in an model of glaucoma filtering surgery. *Arch. Ophthalmol.*, **104**: 132, 1986.
- HEUER, D. K.; PARRISH, R. K.; GRESSEL, M. G. - 5-Fluorouracil and glaucoma. Filtering surgery: III. Intermediate follow-up of a pilot study. *Ophthalmology*, **93**: 1537-46, 1986.
- HOLLWICH, F. - Uber eine modifikation der "Totischen operation". *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, **170**: 633-6, 1977.
- HOLT, R. G. & HOLT, J. E. - Dacryocystorhinostomy utilizing an anterior lacrimal sac to periosteum technique. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **87**: 174-82, 1979.
- HOSNI, F. A. & ZOHAIKY, A. F. M. - Dacryocystorhinostomy: our experience with 100 cases. *Eye Ear Nose Throat*, **52**: 251-5, 1973.
- HUGGERT, A. & SUNDMARK, E. - Treatment of lacrimal obstruction. *Am. J. Ophthalmol.*, **60**: 603-10, 1965.
- HURWITZ, J. J. - Failed dacryocystorhinostomy in Paget's disease. *Can. J. Ophthalmol.*, **14**: 291-3, 1979.
- HURWITZ, J. J. & HOWCROFT, M. J. - Use of Lester Jones tubes: a review of 40 cases. *Can. J. Ophthalmol.*, **16**: 176-7, 1981.

- ILIFF, C. E. - A simplified dacryocystorhinostomy. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol.*, **58**: 590-2, 1954.
- _____ - A simplified dacryocystorhinostomy. *Arch. Ophthalmol.*, **85**: 586-91, 1971.
- JAMPEL, H. D.; JABS, D. A.; QUIGLEY, H. A. - Trabeculectomy with 5-fluorouracil for adult inflammatory glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, **109**: 168-73, 1990.
- JARUS, G.; BLUMENKRANS, M.; HERNANDEZ, E.; SOSSI, N. - Clearance of intravitreal fluorouracil - normal and aphakic vitrectomized eye. *Ophthalmology*, **92**: 91-6, 1985.
- JONES, L. T. - Conjunctivodacryocystorhinostomy. *Am. J. Ophthalmol.*, **59**: 773-83, 1965.
- JONES, L. T. & WOBIG, J. L. - Surgery of the tear sac, In: _____ - *Surgery of the eyelids and lacrimal system*. Birmingham, Aesculapius, 1976. p. 194-202.
- JUSELIUS, H. - Dacryocystorhinostomy. *Int. Surg.*, **57**: 883-6, 1972.
- KALLEF, R. - Eine vereinfachte modifikation der Dacryocystorhinostomia externa. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, **91**: 140, 1937.
- KASPER, K. A. - Dacryocystorhinostomy. *Surv. Ophthalmol.*, **6**: 95-107, 1961.
- KAY, J. S.; LITIN, B. S.; JONES, M. A.; FRYCZKOWSKI, A. W.; CHVAPIL, M. - Delivery of antifibroblast agents adjuncts to filtration surgery - Part II: Delivery of 5-fluorouracil and bleomycin in a collagen implant: pilot study in the rabbit. *Ophthalmic. Surg.*, **17**: 796-801, 1986.
- KNAPP, A.; HEUER, D. K.; STERN, G. A.; DRIEBE, W. T. - Serious corneal complications of glaucoma filtering surgery with postoperative 5-fluorouracil. *Am. J. Ophthalmol.*, **103**: 183-7, 1987.
- KONDO, M. & ARAIE, M. - Concentration change of fluorouracil in the external segment of the eye after subconjunctival injection. *Arch. Ophthalmol.*, **106**: 1718-21, 1988.
- _____ - Iontophoresis of 5-fluorouracil into the conjunctiva and sclera. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **30**: 583-5, 1989.
- KREBS, H. - Prophylatic topical 5-fluorouracil following treatment of human papillomavirus associated lesions of the vulva and vagina. *Obstet. Gynecology*, **68**: 837-41, 1986.
- KRUG, J. H. & MELAMED, S. - Adjunctive use of delayed and adjustable low-dose 5-fluorouracil in refractory glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, **109**: 412-8, 1990.
- KUHNT, H. - Notiz zur technick der dacryozystorhinostomie nach Toti. *Z. Augenheilkd.*, **31**: 379, 1914.
- KULNIG, W.; BINDER, S.; RISS, B.; SKORPIK, C. - Inhibition of experimental intraocular proliferation with intravitreous 5-fluorouracil. *Ophthalmologica*, **188**: 248-58, 1984.
- KWONG, E. M.; LITIN, B. S.; JONES, M. A.; HERSCHLER, J. - Effect of antineoplastic drugs on fibroblast proliferation in rabbit aqueous humor. *Ophthalmic Surg.*, **15**: 847-51, 1984.

- LEE, D. A.; FLORES, R. A.; ANDERSON, P. J.; LEONG, K. W. - Filtration surgery in rabbits using slow release polymers and 5-FU. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (suppl. 27): 212, 1986.
- LEE, D. A.; FLORES, R. A.; ANDERSON, P. J.; LEONG, K. W.; TELKHASAENEE, C.; KATER A. W.; HERTZMARK, E. - Glaucoma filtration surgery in rabbits using bioerodible polymers and 5-fluorouracil. *Ophthalmology*, 94: 1523-30, 1987.
- LEE, D. A.; HERSH, P.; KERSTEN, D.; MELAMED, S. - Complications of subconjunctival 5-fluorouracil following glaucoma filtering surgery. *Ophthalmic Surg.*, 18: 187-90, 1987.
- LEE, D. A.; LEONG, K. W.; PANEK W. C.; ENG, C. T.; GLASGOW, B. J. - The use of bioerodible polymers and 5-fluorouracil in glaucoma filtration surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 29: 1692-7, 1988.
- LEONE, C. R. - Gelfoam - thrombin dacryocystorhinostomy stent. *Am. J. Ophthalmol.*, 94: 412, 1982.
- LINBERG, J. V.; ANDERSON, R. L.; BUMSTED, R. M.; BARRERAS, R. - Study of intranasal ostium external dacryocystorhinostomy. *Arch. Ophthalmol.*, 100: 1758-62, 1982.
- LINBERG, J. Endoscopy. In: _____ - *Lacrimal Surgery*, New York, Churchill, 1988. p. 297-314.
- LOWENSTEIN, A. - Dakryozystorhinostomie nach Toti oder Eröffnung des Tranensacks von der nase us (West-Polyak). *Prag. Med. Wchnschr*, 39: 489, 1914.
- MALLICK, K. S.; HAJEK, A. S.; PARRISH, R. K. - Fluorouracil and cytarabine inhibition of corneal epithelial cell and conjunctival fibroblast proliferation. *Arch. Ophthalmol.*, 103: 1398-402, 1985.
- MAYER, W. - Dacryocystorhinostomy - a simplified technique. *Virginia Med. Montly*, 87: 574-6, 1960.
- MILLER, E. - The metabolism and pharmacology of 5-fluorouracil. *J. Surg. Oncol.*, 3: 309-15, 1971.
- MIRABILE, T. J. & TUCKER, C. - Dacryocystorhinostomy with silicone sponge. *Arch. Ophthalmol.*, 74: 235, 1965.
- MORRIS, T. - Retardation of healing of large - bowel anastomoses by 5-fluorouracil. *Aust. NZ J Surg.*, 49: 743-5, 1979.
- MOSHER, H. P. - The Mosher-Toti operation on the lachrymal sac. *Laryngoscope*, St. Louis, 31: 284, 1921.
- MOULY A.; GASTAUD, P.; MORRIS, V. D. - Utilization dune sonde de Fogarty dans les dacryocystorhinostomies. *Bull. Soc. Ophtalmol. Fr.*, 78: 491, 1978.

- MUKHERJEE, K. L. & HEIDELBERGER, C. Studies on fluorinated pyrimidines IX. The degradation of 5-fluorouracil-6-C¹⁴. *J. Biol. Chem.*, **235**: 433-7, 1960.
- NAO-I & HONDA, Y. - Toxic effect of fluorouracil on the rabbit retina. *Am. J. Ophthalmol.*, **96**: 641-3, 1983.
- OHM, J. Bericht uber 70 Totische operationen. *Z. Augenheilkd.*, **46**: 37, 1921.
- OKEDA, R.; KARAKAMA, R.; KIMURA, S.; TOIZUMI, S.; MITSUSHINA, T. - Neuropathologic study of chronic neurotoxicity of 5 fluorouracil and its masked compounds in dogs. *Acta Neuropathol.*, Berl, **63**: 334-43, 1984.
- OLDER, J. J. - Routine use of a silicone stent in a dacryocystorhinostomy. *Ophthalmic. Surg.*, **13**: 911-5, 1982.
- PAMEIJER, J. H.; HENKLES, H. E.; BLÉCOURT, W. - Experiences with the Jones tube in the Rotterdam Eye Clinic. *Ophthalmologica*, **171**: 353-7, 1975.
- PICÓ, G. - A modified technique of external dacryocystorhinostomy. *Am. J. Ophthalmol.*, **72**: 679-90, 1971.
- RABOWSKY, J. H. & RUDERMAN, J. M. - Low dose 5-fluorouracil and glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic. Surg.*, **20**: 347-9, 1989.
- REINECKE, R. D. & CARROL, J. M. - Silicone lacrimal tube implantation. *Trans. Ophthalmol. Otolaryng.*, **73**: 85-90, 1969.
- RIVERA, A. H.; HAJEK, A. S.; FANTES, F.; MALLICK, K. S.; PARRISH, II, R. K. - Trifluorothimidine and 5-fluorouracil antiproliferative activity in tissue culture. *Can. J. Ophthalmol.*, **22**: 13-6, 1987.
- ROCKWOOD, E. J.; PARRISH, R. K.; HEUER, D. K.; SKUTA. G. L.; HODAPP, E. - Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil. *Ophthalmology*, **94**: 1071-8, 1987.
- ROMANES, G. J. - Dacryocystorhinostomy. Clinical report of fifty cases. *Br. J. Ophthalmol.*, **39**: 237, 1955.
- ROOTMAN, J.; TISDALL, J.; GUDAUSKAS, G.; OSTRY, A. - Intraocular penetration of subconjunctivally administered C¹⁴-fluorouracil in rabbits. *Arch. Ophthalmol.*, **97**: 2375-8, 1979.
- ROSS, R. - Wound healing. *Sci. Am.*, **220**: 40-50, 1969.
- ROYER, J.; ADENIS, J. P.; BERNARD, J. A.; METAIREAU, J. P.; RENY, A. - Physiopathologie des Larmes. In: _____ - *L'Appareil Lacrymal*. Rio de Janeiro, Masson, 1982. p. 75-152.
- RUDERMAN, J. M.; WELCH, D. B.; SMITH, M. F.; SHOCH, D. E. - A randomized study of 5-fluorouracil and filtration surgery. *Am. J. Ophthalmol.*, **104**: 218-24, 1987.

- RUTMAN, R. J.; CANTAROW, A.; PASCHKIS, K. E. - Studies in 2-acetyla-minofluorene carcinogenesis III. The utilization of uracil-2-C¹⁴ by preneoplastic rat liver and rat hepatoma. *Cancer Res.*, 14: 119-23, 1954.
- RYAN, R. F. & MARKS., M. W. - Topical 5-fluorouracil in treatment of carcinoma of nasal floor and nasal alae. *Ann. Plast. Surg.*, 20: 48-54, 1988.
- SABRAFEN, J. S. & COSTA, R. R. - Agentes antineoplásicos: Clasificación y descripción de los mismos. In: _____ - *Manual de Quimioterapia Antineoplásica*, Barcelona, Toray, 1978. p. 25-32.
- SALMINEN, L.; JANTTI, V.; GRONROSS, M. - Blepharospasm associated with tegafur combination chemotherapy. *Am. J. Ophthalmol.*, 97: 649-50, 1984.
- SHAPIRO, M.; THOFT, R. A.; FRIEND, J.; PARRISH, R. K.; GRESSELL, M. G. - 5-Fluorouracil toxicity to the ocular surface epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 26: 580-3, 1985.
- SIEGEL, S. - *Estatística Não Paramétrica*. São Paulo, MacGraw-Hill do Brasil S.A., 1975. 355p.
- SIMMONS, S. T.; SHERWOOD, M. B.; NICHOLS, D. A.; PENNE, R. B. - Pharmacokinetics of a 5-fluorouracil liposomal delivery system. *Br. J. Ophthalmol.*, 72: 688-91, 1988.
- SKUTA, G. L.; ASSIL, K.; PARRISH, R. K.; FOLBERG, R.; WEINREB, R. N. - 5-FURMP liposomes and filtering surgery in owl monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (suppl. 27): 212, 1986.
- SKUTA, G. L. & PARRISH, R. K. - II: Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv. Ophthalmol.*, 32: 149, 1987.
- SMITH, H. G.; VAUGHAN, C. W.; HEALY, G. B.; STRONG, M. S. - Topical chemotherapy of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 89: 472-8, 1980.
- SNYDER, J. & ROSELL, L. A. - Dacryocystorhinostomy. *Laryngoscope*, 78: 411-7, 1968.
- SORIA. - Estudio historico y critico de la dacriocistorrinostomia. *Arch. Oftalmol. Hispano-Am.*, 21: 104, 1921.
- STALEY, C. J.; TRIPPEL, O. H.; PRESTON, F. W. - Influence of 5-fluorouracil on wound healing. *Surgery*, St. Louis, 49: 450-3, 1961.
- STERN, W. H.; GUERIN, C.; ERICKISON, B. A.; LEWIS, G. P.; ANDERSON, D. H. - Fluorouracil for proliferative vitreo retinopathy after vitrectomy. *Am. J. Ophthalmol.*, 96: 33, 1983a.
-
- Ocular toxicity of fluorouracil after vitrectomy. *Am. J. Ophthalmol.*, 96: 43-51, 1983b.
- TAIARA, C. Dacryocystorhinostomy: The Kasper operation. *Ann. Ophthalmol.*, 6: 1333-42, 1974.

- THE FLUOROURACIL FILTERING SURGERY STUDY GROUP. - Fluorouracil filtering surgery study one-year follow-up. *Am. J. Ophthalmol.*, **108**: 625-35, 1989.
- TOTI, M. A. - Nuovo metodo conservatoire de cure radicale delle suppurazioni chroniche del sacco lacrimale (Dacriocistorinostomia). *Clinica Moderna*, **10**: 385, 1904.
- VALLE, D. - Observações sobre oitenta dacriocistorrinostomias com várias modificações no instrumental e na técnica de Dupuy - Dutemps. *Arq. Bras. Oftalmol.*, **3**: 101-25, 1940.
- VALLE, D. - Nossa experiência sobre dacriostomia pelo processo de Dupuy - Dutemps. *Ophthalmos*, **2**: 443-62, 1941.
- VEIRS, E.R. - Aids in restoring patency in obstructions of the lacrymal drainage system. *Am. J. Ophthalmol.*, **56**: 977, 1963.
- _____ - The use of cautery in external dacryocystorhinostomy. *Arch. Ophthalmol.*, **82**: 489-90, 1969.
- VERGEZ, A. & HERBERT, F. F. - A propos de la dacryocystorhinostomie. *Bull. Soc. Ophthalmol.*, **78**: 273-6, 1978.
- WALSH, P. M.; STARK, W. J.; JOHNSON, M. A.; DANNA, S. - Use of 5-fluorouracil to prevent posterior capsule opacification. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (suppl. **26**): 191, 1985.
- WEIL, B. A. - Experience con la operacion de Lester Jones. *Arch. Oftalm. B. Aires*, **50**: 243-7, 1975.
- WEINGARTEN, R. & GOODMAN, E. F. - Late failure of a dacryocystorhinostomy from sarcoidosis. *Ophthalmic Surg.*, **12**: 343-6, 1981.
- WEINREB, R. - Adjusting the dose of 5-fluorouracil after filtration surgery to minimize side effects. *Ophthalmology*, **94**: 564-70, 1987.
- WELHAM, R. A. & HENDERSON, P. H. - Results of dacryocystorhinostomy analysis of causes for failure. *Trans. Ophthalmol.*, **93**: 601-9, 1973.
- WILLIAMS, A. C. & KLEIN, E. - Experiences with local chemotherapy and immunotherapy in pre-malignant and malignant skin lesions. *Cancer*, **25**: 450-62, 1970.
- WILLMERSDORF, J. C. - De uma nova técnica da dacriocistorrinostomia. *Rev. Bras. Oftalmol.*, **14**: 121- 276, 1955.
- WOODLIEF, N. F.; BLUMENKRANZ, M. S.; HERNANDEZ, E. - Extended delivery of therapeutic levels of intravitreal 5-FU. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (suppl. **25**): 272, 1984.