

# Aplicação da mitomicina C na cirurgia refrativa

## *Mitomycin C application in refractive surgery*

Caroline Piva<sup>1</sup>, Marcony R. Santhiago<sup>2</sup>

### RESUMO

A mitomicina C teve seu uso profilático e terapêutico estabelecido, ao longo dos anos, para diminuir o *haze* depois da ablação superficial. A mitomicina C é segura e eficaz como uma terapia adjuvante aplicada após um procedimento primário de ceratectomia fotorrefrativa ou após um retratamento com ceratectomia fotorrefrativa após o *laser in situ keratomileusis* LASIK. A mitomicina age modulando a cicatrização após a cirurgia. Constitui-se num potente inibidor de mitose, bloqueia a ativação e a proliferação dos fibroblastos e a diferenciação dos miofibroblastos. Embora existam muitos estudos apontando a segurança da mitomicina nas doses utilizadas, ainda persistem dúvidas quanto à segurança, a longo prazo, do uso da mitomicina. Quando as córneas são examinadas com microscópios confocal, após depleção inicial dos ceratócitos, a densidade celular parece retornar ao normal seis a 12 meses após o uso de mitomicina C. A maioria dos estudos clínicos não encontrou diferença significativa entre a densidade endotelial celular pré-operatória e pós-operatória quando a mitomicina C 0.02% foi aplicada durante a cirurgia com um tempo de exposição de 2 minutos ou menos. Em aproximadamente 14 anos, a mitomicina C mostrou-se eficaz na prevenção e tratamento do *haze* corneano.

**Descritores:** Mitomicina; Ceratectomia fotorrefrativa; Miofibroblastos; Cicatrização

### ABSTRACT

*Over the years, mitomycin C has been used by refractive surgeons to prophylactically decrease haze after surface ablation procedures and therapeutically in the treatment of preexisting haze. Development of mitomycin C treatments has had a significant role in the revival of surface ablation techniques. We reviewed the literature regarding mechanism of action of mitomycin C, its role in modulating wound healing after refractive surgery, and its safety and efficacy as adjuvant therapy applied after primary photorefractive keratectomy surgery or after photorefractive keratectomy re-treatment after laser in situ keratomileusis and other corneal surgeries and disorders. The drug is a potent mitotic inhibitor that effectively blocks keratocyte activation, proliferation, and myofibroblast differentiation. Many studies have suggested that mitomycin C is safe and effective in doses used by anterior surface surgeons, although there continue to be concerns regarding long-term safety. After initial depletion of anterior keratocytes, keratocyte density seems to return to normal 6 to 12 months after the use of mitomycin C when corneas are examined with the confocal microscope. Most clinical studies found no difference between preoperative and postoperative corneal endothelial cell densities when mitomycin C 0.02% was applied during refractive surgery, with exposure time of 2 minutes or less. After approximately 14 years of use, mitomycin C has been found to be effective when used for prevention and treatment of corneal haze.*

**Keywords:** Mitomycin; Photorefractive keratectomy; Myofibroblasts; Wound healing

<sup>1</sup> Hospital Federal de Bonsucesso – Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

<sup>2</sup> Departamento de Oftalmologia da Universidade de São Paulo (SP), Brasil.

Trabalho foi realizado no Setor de Cirurgia Refrativa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de São Paulo (SP), Brasil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 29/09/2014 - Aceito para publicação em 14/10/2014

## INTRODUÇÃO

**E**m 1956<sup>(1)</sup>, a mitomicina A e B foram isoladas a partir do *Streptomyces caespitosus*. Pouco depois, foi descoberta a mitomicina C (MMC)<sup>(1,2)</sup>. A mitomicina é um antibiótico que pertence a família das quinolonas antineoplásicas. Age como um agente alquilante após ativação enzimática, resultando em cross-linking de DNA. O potente efeito da MMC na replicação celular tem chamado a atenção dos pesquisadores oftalmológicos. Seus potenciais benefícios em prevenir ou inibir a formação de cicatrizes apontam uma série de possíveis aplicações. A aplicação da MMC tem otimizado os resultados de tratamentos de distúrbios do segmento anterior, tais como: glaucoma, pterígio e neoplasia intraepitelial conjuntival e corneana<sup>(3,4)</sup>.

### **A cicatrização corneana após procedimentos refrativos**

A cicatrização corneana contribui para a eficácia e segurança de todos os procedimentos refrativos. A variabilidade na cicatrização é o principal fator envolvido em casos de hipercorreção, hipocorreção, opacidade estromal e outras complicações possíveis dessas cirurgias<sup>(5)</sup>. Dependendo do nível de correção almejada, a cicatrização corneana e os estímulos para a resposta fibrótica podem ser mais fortes após o PRK. Na verdade, a principal consequência são os defeitos estruturais e funcionais do epitélio da membrana basal ocorridos quando há grande superfície de irregularidade após altas correções<sup>(6,7)</sup>. Concluiu-se que a apoptose dos ceratócitos, assim como a posterior proliferação e geração de miofibroblastos, foi diferente qualitativa e quantitativamente no PRK para alta miopia. Tal diferença, também ocorreu na comparação PRK para baixa miopia ou LASIK para alta miopia.

### **A MMC como terapia adjuvante após o PRK**

A técnica original de ablação de superfície, o PRK, envolve a remoção epitelial mecânica, com remoção da membrana basal, e a posterior fotoablação a laser da camada de Bowman e do estroma anterior<sup>(8)</sup>. A resposta cicatricial corneana posterior ao PRK é geralmente mais intensa do que após o LASIK para níveis de correção similares. As complicações relacionadas à cicatrização, tais como o *haze* e a regressão, tendem a ser mais significativas após cirurgia de PRK. Há vários processos interrelacionados, e algumas vezes uma resposta biológica imprevisível, envolvida no processo de cicatrização corneana após os procedimentos refrativos. Posteriormente ao PRK, a organização da matriz extracelular pode ser alterada no estroma anterior. Isto pode estar associado à diminuição da transparência (denominado *haze*) em algumas córneas. Na maioria dos pacientes, o nível de opacidade estromal formada após o PRK não é clinicamente significativa. Contudo, em alguns, especialmente após altos níveis de correção, a opacidade pode ser severa. A geração e a persistência de miofibroblastos parece ser uma resposta biológica primária responsável pelo desenvolvimento do *haze* corneano<sup>(9,10)</sup>. Miofibroblastos são células contráteis com transparência reduzida, supostamente pela diminuição da produção intracelular de *crystallin*.

Opacidade anterior corneana, ou *haze*, ocorre em 1% a 4% dos olhos submetidos a procedimentos de ablação de superfície, tais como PRK sem MMC profilática<sup>(11,12)</sup>. O desaparecimento do *haze* está associado ao desaparecimento de miofibroblastos e ao remodelamento do colágeno estromal pelos ceratócitos.

A possível formação do *haze* subepitelial severo corneano tendia a limitar os procedimentos de ablação de superfície e as opções para corrigir altos erros refrativos<sup>(13)</sup>. Após alguns anos, o uso intraoperatório da MMC tópica associada ao PRK tem sido considerado um tratamento adjunto eficaz para limitar a formação do *haze* corneano subepitelial, especialmente após correção de alta miopia<sup>(14)</sup>. Em 2000, houve os primeiros relatos sobre a eficácia da MMC 0,02% na prevenção da recorrência de fibrose corneana subepitelial<sup>(15)</sup>. Mostrou-se também que a concentração da MMC 0,02% foi tão efetiva quanto a de 0,002%. Os tempos de exposição curtos, até 12 segundos, foram tão efetivos quanto as longas exposições (2 min e 1 min) na redução do *haze* subepitelial e na depleção da densidade de miofibroblastos no estroma anterior após 1 mês de PRK - 9D. Contudo, para miopias moderadas e profundidade superficial, a dose baixa parece ser igualmente efetiva. Mudanças no tempo de exposição impactam menos na absorção da MMC pela córnea e humor aquoso do que mudanças na concentração<sup>(16,17)</sup>. Assim, a droga é geralmente aplicada por 12 segundos a 1 minuto, dependendo da profundidade da ablação<sup>(18,19)</sup>. A abordagem padrão inicia com a MMC 0,02% por 30 segundos nos casos primários de PRK e com a MMC 0,02% por 1 minuto nos casos mais complicados, tais como os *buttonhole flaps* após LASIK, o PRK após ceratotomia radial ou ceratoplastia penetrante, ou os retoques com o PRK após o LASIK<sup>(20)</sup>. Os mais importantes efeitos da MMC após ablação superficial são a inibição da proliferação de ceratócitos (e, portanto, repopulação do estroma anterior) e a inibição resultante da diferenciação dos miofibroblastos de células precursoras<sup>(21)</sup>. Embora a morte celular dos ceratócitos via apoptose ou necrose também seja maior após tratamento com a MMC após o PRK<sup>(22)</sup>. Isto não parece ser o efeito responsável pela eficácia clínica da MMC.

Houve diminuição da celularidade do estroma anterior quando comparada aos controles até 1 mês após tratamento com o PRK associado à MMC, persistindo por até 6 meses após a cirurgia. Isso, eleva a preocupação em relação a segurança a longo prazo do tratamento com a MMC. Algum conforto pode ser obtido em estudos com microscópio confocal cujos resultados mostram, após depleção inicial, que a densidade de ceratócitos retornou ao normal após 6 a 12 meses posteriores ao uso de MMC<sup>(23,24)</sup>. Contudo, longo seguimento e décadas de estudos histológicos após tratamento com a MMC são necessários para dispersar preocupações quanto a complicações a longo prazo. Outra preocupação dos cirurgiões refrativos é o potencial efeito da MMC sobre o endotélio corneano<sup>(25,26)</sup>.

A maioria dos estudos clínicos não encontrou diferença entre densidade celular endotelial pré-operatória e pós-operatória quando 0,02% MMC foi aplicada durante procedimentos refrativos. Há limitações significativas dos estudos sobre a segurança da MMC na camada endotelial<sup>(27,28)</sup>.

### **A MMC após retratamento com o PRK após LASIK**

Em alguns casos é muito difícil realizar um levantamento de flap, principalmente se o flap do LASIK foi realizado com laser de femtossegundo<sup>(29,30)</sup>. Um retratamento numa área de superfície previamente ablada é mais suscetível a formação do *haze* devido à injúria repetida sobre a membrana basal e a presença de ceratócitos residuais ativados no local da ablação. Alguns autores têm realizado retoques na ablação superficial sem a MMC e não encontraram incidência significativa do *haze* pós-operatória no tratamento da miopia residual<sup>(31,32)</sup>. Contudo, a

tendência ao desenvolvimento do *haze* é diretamente proporcional ao número de retratamentos. Vários estudos relatam opacidade pós-peratória em olhos que tiveram PRK e posterior LASIK sem o uso da MMC<sup>(33,34)</sup>. Demonstrou-se ser seguro e efetivo o uso de PRK com MMC como uma terapia adjuvante para corrigir erro residual refrativo após LASIK<sup>(35,36)</sup>. Embora não haja um consenso sobre a necessidade do uso da MMC no tratamento pós-PRK para correção de miopia residual, estudos sugerem que seu uso é seguro para fazer retoques em ablações superficiais<sup>(37)</sup>.

## CONCLUSÃO

Há mais de 10 anos oftalmologistas iniciaram o uso da MMC profilaticamente e terapêuticamente para controlar o *haze*.

Esse potente inibidor de proliferação celular e geração de miofibroblastos provou ser efetivo na modulação da cicatrização. Portanto, é um potente adjuvante para o tratamento e prevenção do *haze* após procedimentos ablativos.

A MMC parece ser segura nas doses utilizadas rotineiramente por cirurgiões de superfície anterior, com poucos relatos de problemas, tais como a descompensação endotelial ou a necrose maior do que 1.25 D ou remoção tecidual com ablação a laser maior do que 50 a 75µm estromal. Uma recomendação comum na comunidade de cirurgia refrativa é o uso profilático da MMC com o PRK para tratamentos maiores do que -4 e -6 D de miopia, astigmatismo

Apesar da inquestionável eficácia da MMC na prevenção e tratamento do *haze*, permanecem ainda algumas questões sobre quais os parâmetros ótimos de tratamento para MMC e qual o perfil de segurança do seu uso a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- Shiraha Y, Sakai K, Teranaka T. Clinical trials of mitomycin C, a new antitumor antibiotic; preliminary report of results obtained in 82 consecutive cases in the field of general surgery. *Antibiot Annu.* 1959;6:533-40.
- Wakaki S. Recent advance in research on antitumor mitomycins. *Cancer Chemother Rep.* 1961;13:79-86.
- Bligh HF, Bartoszek A, Robson CN, et al. Activation of mitomycin C by NADPH:cytochrome p-450 reductase. *Cancer Res.* 1990;50(24):7789-92.
- Cummings J, Spanswick VJ, Tomasz M, Smyth JF. Enzymology of mitomycin C metabolic activation in tumour tissue: implications for enzyme-directed bioreductive drug development. *Biochem Pharmacol.* 1998;56(4):405-14.
- Wang SL, Han JF, He XY, Wang XR, Hong JY. Genetic variation of human cytochrome p450 reductase as a potential biomarker for mitomycin C-induced cytotoxicity. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(1):176-9.
- Crowston JG, Chang LH, Constable PH, Daniels JT, Akbar AN, Khaw PT. Apoptosis gene expression and death receptor signaling in mitomycin-C-treated human Tenon capsule fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(3):692-9.
- Stramer BM, Zieske JD, Jung JC, Austin JS, Fini ME. Molecular mechanisms controlling the fibrotic repair phenotype in cornea: implications for surgical outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(10):4237-46.
- Mohan RR, Hutcheon AE, Choi R, Hong J, Lee J, Mohan RR, et al. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res.* 2003;76(1):71-87.
- Masur SK, Dewal HS, Dinh TT, Erenburg I, Petridou S. Myofibroblasts differentiate from fibroblasts when plated at low density. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(3):4219-23.
- Jester JV, Huang J, Barry-Lane PA, Kao WW, Petroll WM, Cavanagh HD. Transforming growth factor (beta)-mediated corneal myofibroblast differentiation requires actin and fibronectin assembly. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(9):1959-67.
- Shah SS, Kapadia MS, Meisler DM, Wilson SE. Photorefractive keratectomy using the summit SVS Apex laser with or without astigmatic keratotomy. *Cornea.* 1998;17(5):508-516.
- Netto MV, Mohan RR, Sinha S, Sharma A, Gupta PC, Wilson SE. Effect of prophylactic and therapeutic mitomycin C on corneal apoptosis, cellular proliferation, haze, and long-term keratocyte density in rabbits. *J Refract Surg.* 2006;22(6):562-74.
- Santhiago MR, Netto MV, Wilson SE. Mitomycin C: biological effects and use in refractive surgery. *Cornea.* 2012;31(3):311-21.
- Raviv T, Majmudar PA, Dennis RF, Epstein RJ. Mitomycin-C for post-PRK corneal haze. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(8):1105-6.
- Majmudar PA, Forstot SL, Dennis RF, Nirankari VS, Damiano RE, Brenart R, et al. Topical mitomycin-C for subepithelial fibrosis after refractive corneal surgery. *Ophthalmology.* 2000;107(1):89-94.
- Song JS, Kim JH, Yang M, Sul D, Kim HM. Concentrations of mitomycin C in rabbit corneal tissue and aqueous humor after topical administration. *Cornea.* 2006;25 (Suppl 1):S20-3.
- Song JS, Kim JH, Yang M, Sul D, Kim HM. Mitomycin C concentration in cornea and aqueous humor and apoptosis in the stroma after topical mitomycin-C application. effects of mitomycin-C application time and concentration. *Cornea.* 2007 May;26(4):461-7.
- Argento C, Cosentino MJ, Ganly M. Comparison of laser epithelial keratomileusis with and without the use of mitomycin C. *J Refract Surg.* 2006;22(8):782-6.
- Lacayo GO 3rd, Majmudar PA. How and when to use mitomycin-C in refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16(4):256-9.
- Siganos DS, Katsanevaki VJ, Pallikaris IG. Correlation of subepithelial haze and refractive regression 1 month after photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg.* 1999;15(3):338-42.
- Kim TI, Tchah H, Lee SA, Sung K, Cho BJ, Kook MS. Apoptosis in keratocytes caused by mitomycin C. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(5):1912-7.
- Chang SW. Corneal keratocyte apoptosis following topical intraoperative mitomycin C in rabbits. *J Refract Surg.* 2005;21(5):446-53.
- Gambato C, Ghirlando A, Moretto E, Busato F, Midea E. Mitomycin C modulation of corneal wound healing after photorefractive keratectomy in highly myopic eyes. *Ophthalmology.* 2005; 112(2):208-18; discussion 219.
- Midea E, Gambato C, Miotto S, Cortese M, Salvi R, Ghirlando A. Long-term effects on corneal keratocytes of mitomycin C during photorefractive keratectomy: a randomized contralateral eye confocal microscopy study. *J Refract Surg.* 2007;23(9 Suppl):S1011-4.
- Roh DS, Funderburgh JL. Impact on the corneal endothelium of mitomycin C during photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2009;25(10):894-7.
- McDermott ML, Wang J, Shin DH. Mitomycin and the human corneal endothelium. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(4):533-7.
- Vigo L, Scandola E, Carones F. Scraping and mitomycin C to treat haze and regression after photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg.* 2003;19(4):449-54.
- Diakonou VF, Pallikaris A, Kymionis GD, Markomanolakis MM. Alterations in endothelial cell density after photorefractive keratectomy with adjuvant mitomycin. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):99-103.

29. Santhiago MR, Wilson SE. Cellular effects after laser in situ keratomileusis flap formation with femtosecond lasers: a review. *Cornea*. 2012 ;31(2):198-205
30. Santhiago MR, Wilson SE. Cellular effects after laser in situ keratomileusis flap formation with femtosecond lasers: a review. *Cornea*. 2012 ;31(2):198-2
31. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, Artola A, Pérez-Santonja JJ, de Luna GC, et al. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of less than 26 diopters. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(1):29–36.
32. Rozsival P, Feuermannová A. Retreatment after photorefractive keratectomy for low myopia. *Ophthalmology*. 1998;105(7):1189–92
33. Beerthuis JJ, Siebelt E. Surface ablation after laser in situ keratomileusis: retreatment on the flap. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(8):1376–80.
34. Carones F, Vigo L, Carones AV, et al. Evaluation of photorefractive keratectomy retreatments after regressed myopic laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2001;108(10):1732–7
35. Shaikh NM, Wee CE, Kaufman SC. The safety and efficacy of photorefractive keratectomy after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 2005;21(4):353–8.
36. Srinivasan S, Drake A, Herzig S. Photorefractive keratectomy with 0.02% mitomycin C for treatment of residual refractive errors after LASIK. *J Refract Surg*. 2008;24(1):S64–S6.
37. Shah RA, Wilson SE. Use of mitomycin-C for phototherapeutic keratectomy and photorefractive keratectomy surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(4):269–73.

---

**Autor correspondente:**

Caroline Piva

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 255- Cerqueira César

CEP 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil

Tel: (0xx11) 2661-0000

E-mail: carolinepiva@hotmail.com