

Resultados a longo prazo do uso de drogas antiproliferativas na trabeculectomia primária

Long-term outcomes of antiproliferative agents in primary trabeculectomy

Eleonore J. Norris¹
Joyce C. Schiffman²
Paul F. Palmberg³
Paulo Augusto de Arruda Mello⁴

RESUMO

Objetivo: Avaliar comparativamente a longo prazo os resultados cirúrgicos de trabeculectomias nas quais foram utilizadas injeções subconjuntivais de 5-fluorouracil (5-FU) no pós-operatório ou aplicações de mitomicina C (MMC) peroperatória. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 133 olhos submetidos a trabeculectomia primária. **Resultados:** A pressão ocular não apresentou valores estatisticamente significantes em nenhuma das visitas de pós-operatório quando comparados os grupos em que se utilizou a mitomicina C ou 5-fluorouracil. Em cada um dos grupos analisados separadamente, os níveis da pressão ocular não apresentaram diferenças estatisticamente significantes nos períodos pré e pós-operatório. A incidência de complicações pós-operatórias também não apresentou diferença estatisticamente significativa à exceção de alterações epiteliais na córnea, mais frequentes no grupo tratado com 5-fluorouracil. Nos dois grupos, destacou-se a elevada incidência de desenvolvimento/progressão de catarata. **Conclusão:** O uso de mitomicina C ou 5-fluorouracil promoveu redução importante e estável da pressão ocular, com índices de complicações semelhantes.

Descritores: Trabeculectomia; Glaucoma/cirurgia; Pressão intra-ocular/efeitos de drogas; Campos visuais; Fluorouracil/administração & dosagem; Mitomicinas/administração & dosagem; Mitomicinas/uso terapêutico; Fluorouracil/uso terapêutico; Estudos retrospectivos

INTRODUÇÃO

A principal causa de insucesso da cirurgia fistulante é a cicatrização por proliferação de tecido conjuntivo no sítio de filtração. O uso de agentes antiproliferativos promove uma melhora nos índices de sucesso desta cirurgia por inibir a proliferação fibroblástica e a biosíntese de colágeno e material extracelular⁽¹⁻²⁾.

O 5-Fluorouracil (5-FU) é uma droga capaz de inibir a proliferação de fibroblastos *in vitro* e *in vivo*, reduzindo a síntese de colágeno e a formação da cicatriz⁽³⁻⁴⁾. A droga pode ser injetada no espaço subconjuntival no período pós-operatório⁽⁵⁾, ou aplicada sob o retalho conjuntival durante o procedimento cirúrgico. Apesar dos efeitos benéficos dessa droga já terem sido demonstrados nos vários tipos de glaucoma⁽⁶⁾, diversos problemas estão associados à sua administração, como a necessidade de injeções frequentes, toxicidade epitelial à córnea, vazamento na incisão conjuntival e endoftalmite⁽⁷⁻⁸⁾.

A mitomicina C (MMC) é um agente antiproliferativo aplicado em dose única per-operatória. Tem sido usada como alternativa ao 5-FU por não ser necessário as múltiplas injeções subconjuntivais. A sua efetividade foi demonstrada em inúmeros estudos clínicos e experimentais^(1,7,9). Entretanto

Trabalho apresentado em parte à Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP - EPM) para a obtenção do título de doutor em medicina em 01 de junho de 2000 e realizado no Bascom Palmer Eye Institute, Universidade de Miami, Miami, FL.

¹ Mestre e Doutora, Colaboradora Voluntária, Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

² Mestre em Ciências, Bascom Palmer Eye Institute, Universidade de Miami.

³ Professor de Oftalmologia, Bascom Palmer Eye Institute, Universidade de Miami.

⁴ Professor Adjunto e da pós-graduação, Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Endereço para correspondência: Rua Alm. Soares Dutra, 736 / Casa 1 - São Paulo (SP) CEP 05654-000. E-mail: enorris.savatovsky@terra.com.br

Recebido para publicação em 12.03.2001

Aceito para publicação em 18.02.2002

Nota Editorial: Pela análise deste trabalho e por sua anuência sobre a divulgação desta nota, agradecemos ao Dr. Ítalo Mundialino Marcon.

há referência de maior incidência de complicações como hipotensão ocular e endoftalmite⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

O uso de 5-FU ou MMC na cirurgia para glaucoma se popularizou na década de 90. É de conhecimento geral que tais drogas promovem um melhor controle da pressão intra-ocular (Po) a médio prazo com uma menor porcentagem de pacientes necessitando de medicação antiglaucomatosa suplementar^(5,12). O propósito do presente estudo é analisar resultados a longo prazo de trabeculectomias primárias com 5-FU ou MMC e determinar os benefícios em termos de preservação do campo visual, assim como as complicações advindas do uso destes agentes.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela comissão de pesquisa da Universidade de Miami e pela comissão de ética médica do Hospital São Paulo/UNIFESP-EPM.

Foram analisados prontuários de 986 pacientes submetidos a trabeculectomia no Bascom Palmer Eye Institute, Departamento de Oftalmologia da Universidade de Miami, Flórida entre janeiro/1989 e dezembro/1995. A indicação de cirurgia ocorreu em casos onde a Po atingiu níveis inaceitáveis apesar do uso de medicação máxima tolerada, considerando as alterações de disco óptico e defeitos campimétricos.

Foi incluída na análise a primeira cirurgia incisiva para controle do glaucoma (trabeculectomia primária) realizada por um dos autores (PFP), utilizando técnica de incisão valvular descrita previamente⁽¹³⁾. Critérios de exclusão foram: 1) Portadores de glaucoma secundário, exceto os glaucomas cortisônico, pigmentar e pseudoexfoliativo, 2) Portadores de malformações oculares congênitas, 3) Cirurgia conjuntival e/ou intra-ocular incisiva prévia, 4) Portadores de doença ocular que simulasse defeito glaucomatoso em campo visual, 5) Acompanhamento pós-operatório menor que 12 meses, 6) Cirurgias combinadas de catarata e glaucoma. Em casos onde a cirurgia foi realizada em ambos os olhos, foi incluído o olho com maior tempo de seguimento.

Das cirurgias realizadas entre janeiro/1989 e abril/1991 foram selecionados prontuários de 38 pacientes submetidos a trabeculectomia primária com injeções pós-operatórias suplementares de 5-FU (5 mg/0,1 ml) a 180° da bolha filtrante, num total de cinco aplicações. A primeira injeção foi dada imediatamente após a cirurgia e quatro outras injeções foram aplicadas durante os primeiros 14 dias de pós-operatório. A droga só foi interrompida precocemente com o surgimento de alterações severas da córnea, como ceratopatia punteada ou extensas desepitelizações.

Das cirurgias subseqüentes, foram selecionados 95 pacientes submetidos a trabeculectomia primária com aplicação per-operatória de MMC. Neste grupo foi aplicada uma esponja tipo "weck-cell" embebida em solução de 0,5 mg/ml de MMC por 5 minutos sobre a esclera, com irrigação copiosa subseqüente de solução salina balanceada (BSS).

Após a cirurgia, nos dois grupos, foi utilizado colírio de corticosteróide que foi reduzido gradualmente de acordo com a reação inflamatória. Lise de sutura da incisão escleral no pós-operatório foi realizada quando a Po atingia valores acima de 21 mmHg ou quando a bolha filtrante não era evidente.

Foram obtidos do prontuário dados como idade, sexo, raça, tipo de glaucoma, droga antiproliferativa empregada e informações pré e pós-operatórias de acuidade visual (AV), valores da Po, MD (*mean deviation*) e PSD (*pattern standard deviation*) dos exames de perimetria computadorizada, e uso de medicações antiglaucomatosas. Foram também registradas as complicações per e pós-operatórias.

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. A análise estatística incluiu o teste "t" de Student, o qui-quadrado (χ^2), o Mann-Whitney e o teste "log rank". O teste de sobrevivência de Kaplan-Meier foi empregado para avaliar a probabilidade de sucesso do controle da Po ao longo do tempo. Para esta análise, o sucesso cirúrgico foi classificado em duas categorias: Po \leq 15 mmHg e Po \leq 21 mmHg, independentemente do uso de medicação suplementar.

RESULTADOS

Os dados pré-operatórios dos dois grupos estudados encontram-se resumidos na tabela 1. Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à idade, sexo, raça, Po, tratamento clínico/laserterapia, acuidade visual (AV) e parâmetros de campo visual (MD e PSD) entre eles.

A Po pré e pós-operatória dos grupos 5-FU e MMC pode ser observada na tabela 2. A redução da Po no pós-operatório

Tabela 1. Dados pré-operatórios

	5-FU		MMC		p
	N	%	N	%	
Idade (anos)					
Média \pm desvio padrão	67	±12	64	±15	0,28*
Raça					
Branços	34	(89,5)	73	(76,8)	0,16**
Negros	04	(10,5)	22	(23,2)	
Sexo					
Masculino	25	(65,8)	58	(61,1)	0,76**
Feminino	13	(34,2)	37	(38,9)	
Tipo de glaucoma					
Primário de ângulo aberto	24	(63,2)	70	(73,7)	
Crônico de ângulo estreito	04	(10,5)	09	(9,5)	
Pseudoexfoliativo	08	(21,1)	08	(8,4)	0,20**
Pigmentar	02	(5,3)	06	(6,3)	
Outros	-		02	(2,1)	
Tratamento prévio					
Nº medicações (média \pm d.p)	2,71	±1,0	2,41	±1,1	0,25***
Iridotomia	4	(10,5)	5	(6,3)	0,41***
Trabeculoplastia	29	(76,3)	54	(56,8)	0,36***
Seguimento (meses)	64	±32	48	±17	< 0,001#

* teste t de Student; ** teste χ^2 ; *** teste de Mann-Whitney; # estatisticamente significante

Tabela 2. Pressão intra-ocular, em mmHg, com ou sem medicação, nos períodos pré e pós-operatório, segundo o tempo de seguimento

Seguimento (anos)	5-FU	MMC	p*
Pré-operatório	28,1 ± 7,0	27,2 ± 7,5	0,53
1	10,6 ± 4,5	11,1 ± 4,0	0,57
2	11,3 ± 4,7	11,1 ± 4,3	0,82
3	10,2 ± 5,3	11,5 ± 5,4	0,34
4	8,6 ± 3,9	11,0 ± 5,0	0,06
5	9,5 ± 3,9	11,3 ± 3,9	0,10
6	9,8 ± 4,0	9,9 ± 4,0	0,92
7	9,4 ± 3,8	-	-

* teste t de Student

foi estatisticamente significativa nos dois grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa da Po pós-operatória em cada grupo nos diversos tempos de acompanhamento e na comparação entre eles. Para ajuste da Po no período pós-operatório, utilizou-se de procedimentos como a lise de sutura e o agulhamento. No grupo de 5-FU, as incidências foram, respectivamente, 66% (25 olhos) e 18% (7 olhos). No grupo de MMC, realizou-se lise de sutura em 59 olhos (62%) e agulhamento em 25 olhos (26%).

A figura 1 ilustra a curva de sobrevivência de Kaplan Meier, que demonstra uma resposta bastante semelhante nas duas modalidades de tratamento. Quando foram utilizadas Po < 15 mmHg e Po < 21 mmHg como ponto de corte, a comparação entre as probabilidades de sucesso não se evidenciou estatisticamente significativa (p = 1,00 e p = 0,72, respectivamente).

Analisando os valores de MD e PSD obtidos ao longo do

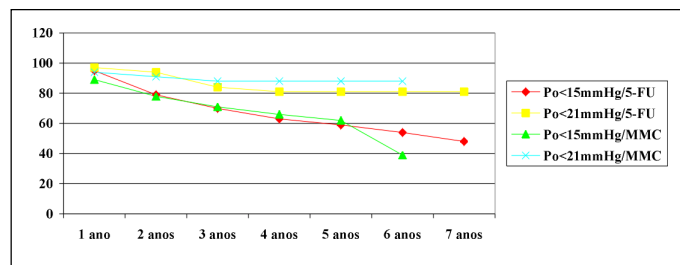


Figura 1 - Curva de sobrevivência de Kaplan Meier

Tabela 3. Médias dos valores de MD

Seguimento (anos)	5-FU (N)	MMC (N)	p*
Pré-operatório	-13,9 ± 8,1 (28)	-15,3 ± 7,5 (82)	0,40
1	-14,2 ± 2,0 (23)	-13,6 ± 9,3 (51)	0,80
2	-15,0 ± 8,9 (13)	-14,1 ± 6,6 (43)	0,69
3	-15,8 ± 7,2 (12)	-14,1 ± 7,8 (48)	0,51
4	-15,0 ± 7,4 (6)	-14,5 ± 6,3 (32)	0,88
5	-11,9 ± 5,9 (10)	-13,0 ± 8,3 (19)	0,72
6	-14,5 ± 4,6 (5)	-12,2 ± 7,0 (10)	0,53
7	-13,9 ± 7,1 (10)	-	-

* teste t de Student

seguimento, observa-se que mantiveram a estabilidade, se comparados aos valores pré-operatórios. (Tabelas 3 e 4)

A tabela 5 mostra a frequência das principais complicações pós-operatórias observadas no presente estudo. Observa-se uma maior incidência de alterações epiteliais corneanas (estatisticamente significativa) e descolamento de coróide no grupo tratado com 5-FU e maior incidência de maculopatia por hipotonia e desenvolvimento e/ou progressão de catarata no grupo tratado com MMC (estatisticamente não significativa).

Dentre os 16 olhos que apresentaram descolamento de coróide pós-operatório, em três olhos o quadro persistiu por um período mais prolongado, sendo necessária a drenagem dos bolsões (um no grupo tratado com 5-FU e dois no tratado com MMC).

Blebite ocorreu num total de seis olhos (4,5%), em média 36 meses após a cirurgia (de um a 86 meses). Destes, três evoluíram para endoftalmite, todos do grupo tratado com MMC. Dois deles foram submetidos à vitrectomia com injeção intravítrea de antibióticos e em um deles foram realizadas apenas aspiração vítrea e injeção intravítrea de antibióticos.

DISCUSSÃO

O objetivo da trabeculectomia é a redução da Po a níveis que venham a prevenir futuros danos ao nervo óptico e progressão de defeitos de campo visual. A proliferação fibroblástica é considerada a causa mais comum da falência de bolsas filtrantes em olhos trabeculectomizados. Por isso, o uso de agentes antiproliferativos em cirurgias para o glaucoma vem sendo investigado há algum tempo.

Tabela 4. Médias dos valores de PSD

Seguimento (anos)	5-FU (N)	MMC (N)	p*
Pré-operatório	7,2 ± 3,8 (28)	7,8 ± 3,3 (82)	0,38
1	6,9 ± 3,6 (23)	7,7 ± 3,5 (51)	0,34
2	7,3 ± 3,0 (13)	8,1 ± 3,6 (43)	0,45
3	7,5 ± 2,6 (12)	8,1 ± 3,8 (48)	0,23
4	5,9 ± 2,5 (6)	8,1 ± 3,1 (32)	0,20
5	7,5 ± 3,2 (10)	7,6 ± 3,8 (19)	0,95
6	10,5 ± 2,8 (5)	7,5 ± 4,1 (10)	0,18
7	7,3 ± 3,7 (10)	-	-

* teste t de Student

Tabela 5. Complicações pós-operatórias

	5-FU		MMC		p**
	N	(%)	N	(%)	
Defeito epitelial	6	15,8	2	2,1	0,01#
Seidel +	7	18,4	12	12,6	0,56
Descolamento de coróide	7	18,4	9	9,5	0,26
Catarata	14	36,8	54	56,8	0,06
Maculopatia por hipotonia	2	5,3	7	7,4	0,96
Blebite	2	5,3	4	4,2	1,00
Endoftalmite	0	-	3	3,1	0,64

** teste χ^2

Alguns autores^(2,6) demonstraram claramente que tanto o 5-FU quanto a MMC melhoram o prognóstico cirúrgico em pacientes com alto risco de falência, em tempos de acompanhamento curtos. Outros^(1,8) sugerem que pacientes submetidos a cirurgia fistulante com MMC têm, a longo prazo, maior probabilidade de controle pressórico sem medicação antiglaucomatosa auxiliar quando comparados com aqueles que utilizaram na cirurgia o 5-FU. No presente estudo foram avaliadas trabeculectomias primárias (primeira cirurgia intra-ocular), cirurgias consideradas como de baixo risco. Em concordância com a literatura, não foi observada diferença no controle da Po entre os dois grupos em nenhum dos intervalos estudados, durante os seis anos de acompanhamento. A frequência de procedimentos auxiliares (lise de sutura e agulhamento) no controle da Po também não diferiu nos dois grupos, sugerindo uma evolução pós-operatória semelhante.

Ao se analisar a frequência de Po inferior a 15 mmHg nos diversos intervalos de acompanhamento, nos dois grupos, também não se detectou diferença estatística. Este valor de Po (15 mmHg) foi escolhido em consequência ao trabalho realizado por Odberg⁽¹⁴⁾, que sugere que a Po nestes níveis é, na maioria das vezes, adequada para evitar a progressão da lesão glaucomatosa.

Os índices de complicações foram semelhantes nos dois grupos, a exceção da maior incidência de defeitos epiteliais corneanos e descolamento de coróide do grupo onde se utilizou o 5-FU. Outras complicações sérias, como endoftalmite e maculopatia por hipotonia, foram mais frequentes no grupo onde se utilizou a MMC, mas sem significância estatística. Existe uma preocupação teórica que poderia haver um aumento na incidência de endoftalmite em trabeculectomias realizadas com agentes antiproliferativos, por estes proporcionarem bolhas fistulantes de paredes mais delgadas e com maior probabilidade de apresentarem vazamento (Seidel +). Os achados do presente estudo podem ser comparados favoravelmente a outros previamente descritos^(1,6-7).

O surgimento/progressão de catarata foi a causa mais frequente de redução de acuidade visual. Analisando os índices de pacientes que foram submetidos à cirurgia de catarata isoladamente ou em conjunto com aqueles que sofreram redução de ao menos três linhas de AV na tabela de Snellen, não se observou diferença significativa entre os grupos 5-FU e MMC.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que tanto o 5-FU quanto a MMC proporcionaram valores baixos e estáveis da Po, num acompanhamento de seis anos, em cirurgias de baixo risco. Também pode ser observado, como na literatura^(2,6,8), que as incidências de complicações sérias, apesar de maiores no grupo MMC, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes quando comparadas ao grupo 5-FU. Complicações pós-operatórias em cirurgias fistulantes existem inde-

pendentemente do uso de agentes antiproliferativos. Enquanto o uso de MMC parece ser efetivo em promover uma adequada bolha filtrante, ainda são necessários estudos para melhor conhecimento da concentração e/ou tempo de exposição adequados na aplicação subconjuntival, e para avaliação da eficácia e segurança deste método a longo prazo. Baseado em nossos dados de menor toxicidade à córnea, e na vantagem de administração única e per-operatória da MMC, acreditamos que este agente seja uma alternativa viável ao uso de injeções subconjuntivais de 5-FU, mas não descartamos o uso do último em casos de cirurgia de baixo risco por apresentar redução da Po e índices de complicações semelhantes.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate and compare long-term outcomes of trabeculectomies with subconjunctival injections of 5-fluorouracil (5-FU) after surgery or use of mitomycin C (MMC) during surgery. **Methods:** Retrospective study of 133 eyes who underwent primary trabeculectomy. **Results:** Intraocular pressure levels were not statistically significant at any of the postoperative visits when comparing the 5-fluorouracil and mitomycin C groups. In each group, analyzed separately, the intra-ocular pressure levels showed no statistically significant difference before or after surgery. The incidence of postoperative complications was not statistically significant as well, except for a greater incidence of the corneal epithelial defects, more frequent in the 5-fluorouracil group. In both groups, a greater incidence of development/progression of cataract was noted. **Conclusion:** Both mitomycin C and 5-fluorouracil promoted an important and stable decrease in intraocular pressure with similar complication rates.

Keywords: Trabeculectomy; Glaucoma/surgery; Intraocular pressure/drug effects; Visual fields; Fluorouracil/administration & dosage; Mitomycins/administration & dosage; Fluorouracil/therapeutic use; Mitomycins/therapeutic use; Retrospective studies

REFERÊNCIAS

1. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1693-8.
2. Susanna Jr. R, & Takahashi WY. Estudo comparativo entre o uso de 5-fluorouracil e da mitomicina em olhos trabeculectomizados. *Arq Bras Oftalmol* 1993;56:25-8.
3. Binder S, Riss B, Skorpik C, Kulnig W. Inhibition of experimental intraocular proliferation with intravitreal 5-fluorouracil. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;221:126-9.
4. Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C in cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990;97:1204-10.
5. Goldenfeld M, Krupin T, Ruderman JM, Wong PC, Rosenberg LS, Ritch R, et al. 5-Fluorouracil in initial trabeculectomy. A prospective, randomized, multicenter study. *Ophthalmology* 1994;101:1024-9.

6. Prata Jr. JA, Seah SKL, Minckler DS, Baerveldt G, Lee PP, Heuer DK. Postoperative complications and short-term outcome after 5-fluorouracil or mitomycin-C trabeculectomy. *J Glaucoma* 1995;4:25-31.
7. Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, Lichter PR, Musch DC, Bergstrom TJ, et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1992;99:438-44.
8. Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR, Skuta GL, Musch DC, Bergstrom TJ, et al. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. Extended follow-up. *Ophthalmology* 1995;102:1263-9.
9. Palmer SS. Mitomycin as an adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991;98:317-21.
10. Parrish II RK, Minckler D. "Late endophthalmitis" – filtering surgery time bomb? *Ophthalmology* 1996;103:1167-8.
11. Singh K, Byrd S, Egbert PR, Budenz D. Risk of hypotony after primary trabeculectomy with antifibrotic agents in a black West African population. *J Glaucoma* 1998;7:82-5.
12. Costa VP, Comegno PEC, Vasconcelos JPC, Malta RFS, José NK. Low-dose mitomycin C trabeculectomy in patients with advanced glaucoma. *J Glaucoma* 1996;5:193-9.
13. Suárez IJ, Greenfield DS, Miller MP, Nicolela MT, Palmberg PF. Hypotony maculopathy after filtering surgery with mitomycin C. Incidence and treatment [commented on *Ophthalmology* 1997;104:1367]. *Ophthalmology* 1997; 104:207-15.
14. Odberg T. Visual field prognosis in advanced glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1987;65 (182 Suppl):27.

ABO ELETRÔNICO

A versão eletrônica dos Arquivos Brasileiros de
Oftalmologia com textos completos está disponível em:

- **ABO** - Arquivos Brasileiros de Oftalmologia

<http://www.abonet.com.br>

- **SciELO** - Scientific Electronic Library Online

<http://www.scielo.org>

- **Free Medical Journals** - <http://www.freemedicaljournals.com>