

O uso da mitomicina C em cirurgia combinada*

*The use of mitomycin C in combined procedures**

Vital Paulino Costa ⁽¹⁾
José Paulo Vasconcellos ⁽¹⁾
Paulo E. C. Comegno ⁽¹⁾
Newton Kara José ⁽²⁾

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do uso intra-operatório da mitomicina C (MMC) em cirurgias combinadas (facectomia extracapsular + trabeculectomia).

Métodos: Vinte e quatro pacientes foram randomizados para cirurgia combinada com MMC (0,5 mg/ml) (n = 14) ou solução salina (n = 10) por 3 minutos.

Resultados: Após 12 meses de seguimento, a PIO média do grupo que recebeu MMC ($13,2 \pm 2,9$ mmHg) foi significativamente menor que a observada no grupo controle ($16,3 \pm 3,9$ mmHg) ($p = 0,02$). O número médio de medicações utilizadas no grupo controle ($1,33 \pm 0,5$) foi significativamente maior do que no grupo tratado com MMC ($0,5 \pm 0,5$) 12 meses após a cirurgia ($p = 0,005$). A curva de sobrevivência de Kaplan Meyer mostrou uma probabilidade de sucesso significativamente maior no grupo que recebeu MMC no intraoperatório ($p < 0,05$).

Conclusões: O uso intra-operatório de MMC foi seguro e altamente eficaz em promover um melhor controle pressórico e reduzir a necessidade do uso de medicações antiglaucomatosas. Sugere-se que a MMC seja usada de rotina em pacientes submetidos à cirurgia combinada com a técnica extracapsular.

Palavras-chave: Glaucoma; Catarata; Cirurgia; Mitomicina C.

INTRODUÇÃO

Em 1983, Chen descreveu pela primeira vez o uso da mitomicina C (MMC), um agente alquilante e potente inibidor da proliferação fibroblástica, em cirurgias filtrantes ^{1,2}. Desde então, vários autores comprovaram os excelentes resultados do uso intraoperatório da MMC, especialmente em pacientes com glaucomas refratários ³⁻⁶.

Vários estudos demonstraram que pacientes submetidos à cirurgia combinada (facectomia extracapsular + trabeculectomia) sem antimetabólitos apresentam controle adequado da pressão intraocular (PIO) em 30 a 100% dos casos ⁷⁻¹⁰. Entretanto, o tempo de seguimento, o tamanho da amostra populacional, o critério de sucesso e a natureza do estudo (prospectivo x retrospectivo) foram diferentes em cada um desses artigos. Outros estudos ¹¹⁻¹⁴ sugerem que o uso de MMC intraoperatório esteja associado a uma taxa de sucesso elevada em pacientes submetidos à cirurgia combinada, mas uma boa parte investiga sua eficácia quando a façoemulsificação é empregada ¹⁵⁻¹⁸.

Apesar da façoemulsificação hoje ter se tornado o procedimento de escolha no nosso Serviço e em países desenvolvidos, a extração extracapsular ainda é realizada pela maioria dos cirurgiões em países como o nosso. Entretanto, não há na literatura estudo prospectivo e randomizado que avalie a eficácia deste antimetabólito em promover um melhor controle

*Trabalho apresentado como pôster na ARVO, 1998, em Fort Lauderdale, EUA.

⁽¹⁾ Setor de Glaucoma, Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

⁽²⁾ Titular de Oftalmologia, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e Faculdade de Medicina da USP.

Endereço para correspondência: Dr. Vital Paulino Costa. Av. Pacaembu, 1782. São Paulo (SP) CEP 01234-000.

pressórico em pacientes glaucomatosos submetidos a este procedimento. Este estudo, prospectivo e randomizado, visa investigar a eficácia, a segurança e as complicações do uso intraoperatório da MMC em pacientes submetidos à cirurgia combinada.

PACIENTES E MÉTODOS

Entre Março de 1994 e Junho de 1995, 24 pacientes com glaucoma primário que seriam submetidos à cirurgia combinada no Hospital das Clínicas da UNICAMP foram randomizados para o uso intraoperatório de MMC (0,5 mg/ml) ou soro fisiológico por 3 minutos. Pacientes com glaucoma secundário ou pacientes submetidos previamente à cirurgia intraocular ou conjuntival não foram incluídos no estudo. As indicações para cirurgia combinada incluíram presença de catarata visualmente significativa associada à: 1) PIOs mal controladas com medicação máxima tolerada ou 2) PIOs bem controladas, porém com dano glaucomatoso avançado no nervo óptico.

Todos os pacientes foram submetidos a um exame oftalmológico completo pré-operatório, incluindo medida da acuidade visual (AV) com correção, biomicroscopia, tonometria de aplanção com tonômetro de Goldmann, oftalmoscopias direta e indireta.

As cirurgias foram realizadas por dois autores (V.P.C. e P.E.C.C.). Um retalho conjuntival de base fórnix era criado a aproximadamente das 10 às 2 horas. Delineava-se um retalho escleral triangular de aproximadamente 3x3 mm. Uma esponja (Weck-cell, EUA) de cerca de 3x2 mm era embebida pelo auxiliar em solução contendo 0,5 mg/ml de MMC ou soro fisiológico, sem o conhecimento do cirurgião. O auxiliar colocava a esponja em contacto com o leito escleral e sob a cápsula de Tenon por 3 minutos. Posteriormente, removia-se a esponja e irrigava-se o leito com 20 ml de solução salina. O retalho escleral era então dissecado, seguido da criação de um sulco escleral que se estendia das margens do retalho escleral até às 10 e 2 horas. Após abertura da câmara anterior e realização de capsulotomia anterior, ampliava-se a incisão corneana, possibilitando a extração manual do núcleo cristalino. A incisão corneana era suturada com fio mononylon 10-0, seguida de aspiração de massas cristalínicas com auxílio de uma cânula dupla-via. Preenchia-se a câmara anterior com metilcelulose 2% e posicionava-se a lente intraocular no saco capsular. Finalmente, um tijolo de tecido corneoescleral (1x2 mm) era removido sob o retalho escleral, seguido de uma iridectomia periférica. Suturava-se o retalho escleral com dois a quatro pontos de mononylon 10-0, de tal maneira a permitir um fluxo lento de aquoso emergindo da borda do retalho. As bordas da incisão conjuntival eram suturadas com fio mononylon 10-0. Ao final da cirurgia, injetavam-se 0,2 ml de dexametasona e 0,2 ml de gentamicina via subconjuntival no fundo de saco inferior.

A acuidade visual e as pressões intraoculares (PIOs) foram medidas 1 semana, 2 semanas, 1 mês, 3 meses, 6 e 12 meses após a cirurgia e no último retorno disponível. Consideramos alteração significativa da acuidade visual mudanças de 2 ou

mais linhas de Snellen ou de uma categoria de visão (por exemplo, de movimentos de mão para percepção luminosa).

Complicações pós-operatórias de todos os pacientes foram analisadas. Atenção especial foi direcionada ao diagnóstico de erosão corneana, maculopatia por hipotonia, descolamento de coróide e câmara anterior rasa.

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. A análise estatística incluiu o teste t de Student pareado e não pareado para variáveis contínuas e o teste do Qui-Quadrado ou o Teste de Fisher para variáveis categóricas. Uma curva de sobrevivência de Kaplan Meyer foi empregada para comparar a probabilidade de sucesso do controle pressórico de ambos os grupos ao longo do tempo. Para esta análise, definiu-se como sucesso PIO $<$ 21 mmHg sem uso de medicação antiglaucomatosa. Valores de P inferiores a 0,05 foram considerados significantes.

RESULTADOS

Entre Março de 1994 e Junho de 1996, 24 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 10 foram randomizados para o grupo controle e 14 para o grupo de MMC. A Tabela 1 compara os dados demográficos entre os dois grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à idade, sexo, raça, PIO no pré-operatório e número de medicações antiglaucomatosas usadas nos dois grupos. O tempo de seguimento foi de $12,3 \pm 4,1$ meses no grupo controle e $10,3 \pm 4,3$ meses no grupo de MMC ($p = 0,285$).

A Tabela 2 compara o comportamento da PIO nos dois grupos nos vários intervalos analisados. No grupo controle, não houve diferença estatisticamente significativa entre a PIO média no pré-operatório e as PIOs médias nos intervalos pós-operatórios ($p > 0,05$). No grupo tratado com MMC, houve uma redução significativa das PIOs médias em todos os intervalos pós-operatórios em relação à PIO média no pré-operatório ($p < 0,05$). Quando comparamos as PIOs médias no pós-operatório de ambos os grupos, as médias obtidas no grupo tratado com MMC foram em geral inferiores às medidas no grupo controle, porém a diferença foi estatisticamente significativa apenas no intervalo de 12 meses ($p = 0,02$). A porcentagem de pacientes que apresentaram PIO $<$ 21 mmHg sem medicação foi significativamente maior no grupo tratado com MMC (57,1%) em relação ao grupo controle (10%) ($p = 0,033$).

Tabela 1 - Dados Pré-Operatórios

	Controle (n=10)	MMC (n=14)	P
Idade (anos)	74,7 \pm 15,8	75,5 \pm 5,6	0,86
Sexo	F - 6 M - 4	F - 6 M - 8	0,68
Raça	B - 9 N - 1	B - 12 N - 2	0,67
PIO (mmHg)	18,2 \pm 4,0	19,7 \pm 6,7	0,53
Nº Medicações	2,3 \pm 1,0	2,5 \pm 1,0	0,64
F- Feminino; M- Masculino; B- Branca; N- Negra			

Tabela 2 - PIOs médias em ambos os grupos em todos os intervalos analisados

Intervalo	Controle (n=10)	MMC (n=14)	P
Pré-Operatório	18,2 ± 4,0 (n=10)	19,7 ± 6,7 (n=14)	0,53
1 Semana	11,1 ± 3,1 (n=10)	10,4 ± 4,4 (n=14)	0,54
2 Semanas	12,7 ± 3,4 (n=10)	9,7 ± 4,0 (n=14)	0,14
1 Mês	14,4 ± 3,8 (n=9)	12,1 ± 5,4 (n=14)	0,14
3 Meses	15,3 ± 3,1 (n=8)	12,6 ± 3,8 (n=12)	0,32
6 Meses	15,8 ± 2,8 (n=10)	16,3 ± 5,8 (n=14)	0,71
12 Meses	16,3 ± 3,9 (n=9)	13,2 ± 2,9 (n=9)	0,02*
Último Seguimento	15,9 ± 3,7 (n=10)	14,4 ± 4,5 (n=14)	0,25

* - p<0,05

A Tabela 3 compara o número médio de medicações anti-glaucomatosas usadas nos dois grupos em cada um dos intervalos analisados. Em ambos os grupos, houve uma diminuição do número médio de medicações utilizadas em relação ao pré-operatório em todos os intervalos analisados (p < 0,05). O número médio de medicações antiglaucomatosas utilizadas no grupo controle foi maior que o empregado no grupo tratado com MMC em todos os intervalos, apesar da diferença ter sido estatisticamente significativa apenas no intervalo de 12 meses e no último seguimento.

A figura 1 ilustra uma curva de sobrevivência de Kaplan Meyer, que demonstra que o grupo que recebeu MMC apresentou maior probabilidade de controle pressórico ao longo do tempo quando comparado ao grupo controle (p < 0,05).

As complicações pós-operatórias em ambos os grupos estão dispostas na Tabela 4. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a incidência das complicações pós-operatórias em ambos os grupos.

No último seguimento, a acuidade visual melhorou significativamente em 11 (78,6%) dos pacientes do grupo tratado com MMC e 7 (70%) dos pacientes do grupo controle (p = 0,66). Em 3 (30%) dos pacientes do grupo controle e 3 (21,4%) do grupo que recebeu MMC, a acuidade visual se manteve estável em relação aos valores pré-operatórios (p = 0,66). Em nenhum dos grupos houve casos de piora da acuidade visual após a cirurgia combinada.

Tabela 3 - Número médio de medicações em ambos os grupos nos intervalos analisados

Intervalo	Controle (n=10)	MMC (n=14)	P
Pré-Operatório	2,30 ± 1,0	2,50 ± 1,0	0,64
1 Mês	0,12 ± 0,3	0,11 ± 0,5	1,00
3 Meses	0,37 ± 0,5	0,25 ± 0,4	0,57
6 Meses	1,00 ± 0,8	0,50 ± 0,8	0,14
12 Meses	1,33 ± 0,5	0,50 ± 0,5	0,005*
Último Seguimento	1,30 ± 0,7	0,50 ± 0,7	0,008*

* - p<0,05

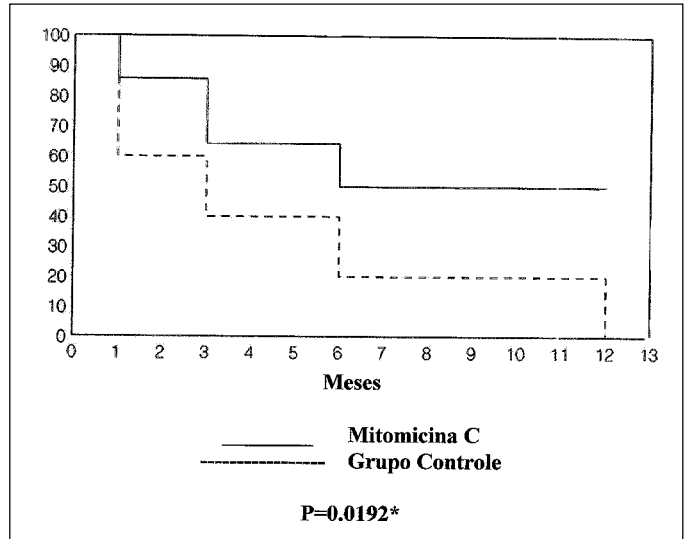


Fig. 1. Curva de sobrevivência de Kaplan Meyer.

Tabela 4 - Complicações Pós-Operatórias em ambos os grupos

Complicação	Controle (n=10)	MMC (n=14)	P
Seidel	1	0	0,416
Câmara Rasa	0	0	1,000
Descolamento de Coróide	0	1	1,000
Hipotonia Transitória	0	2	0,492
Opacificação de Cápsula Posterior	3	3	0,665
Hifema	0	1	1,000
Uveíte anterior	3	1	0,272

DISCUSSÃO

O uso de antimetabólitos em cirurgias combinadas vem sendo investigado há algum tempo. Hennis e Stewart (19) avaliaram o uso de injeções subconjuntivais de 5-Fluorouracil em pacientes submetidos à facectomia extracapsular e trabeculectomia, e concluíram que, após 3 meses de seguimento, não havia diferença entre o controle pressórico e o número de medicações utilizadas no grupo controle em relação ao grupo que recebeu o 5-Fluorouracil.

Um dos primeiros trabalhos a descrever a eficácia da MMC em cirurgias combinadas foi realizado por Costa et al¹¹, que observaram uma taxa de sucesso de 93,3% em 15 pacientes submetidos à facoemulsificação e trabeculectomia seguidos por 6,8 meses. Outros estudos avaliaram a eficácia do uso da MMC em cirurgias combinadas com facoemulsificação¹⁵⁻¹⁸ e confirmaram a eficácia deste antimetabólito em melhorar o controle pressórico no pós-operatório.

Entretanto, estudos que investigaram o emprego de MMC em cirurgias combinadas com a técnica extracapsular são mais raros. No nosso meio, Susanna e Takahashi¹² compararam o uso de 5-Fluorouracil tópico (50 mg/ml por 5 minutos) ao uso de MMC (0,2 mg/ml por 3 minutos) em 30 pacientes seguidos por

um prazo mínimo de 1 ano. Após um ano de seguimento, 11,1% dos pacientes no grupo em que se utilizou o 5-FU e 33,3% dos pacientes no grupo tratado com MMC apresentavam PIO menor que 16 mmHg sem o uso de medicação antiglaucomatosa. Os mesmos autores compararam o emprego de concentrações diferentes (0,5 mg/ml e 1,0 mg/ml) de MMC intraoperatória em cirurgias combinadas e constataram um maior índice de sucesso (PIO < 16 mmHg sem medicação) no grupo de MMC 1,0 mg/ml (66,6%) em relação ao grupo de MMC 0,5 mg/ml (40%)¹³. Entretanto, estes estudos não foram randomizados e não apresentavam um grupo controle onde nenhum antimetabólito tivesse sido utilizado.

Em 1995, Joos et al¹⁴ avaliaram os resultados do uso intraoperatório de MMC (0,5 mg/ml por 5 minutos) em 74 olhos submetidos à facectomia extracapsular + trabeculectomia. Após um ano de seguimento, 85% dos pacientes apresentavam PIO < 15 mmHg e 82% apresentavam PIO < 21 mmHg sem o uso de medicação antiglaucomatosa, índices superiores aos controles históricos, porém o trabalho também esbarra na ausência de um controle real, sem o uso de MMC.

O presente estudo, prospectivo e randomizado, sugere que o uso de MMC é eficaz em promover um melhor controle pressórico em pacientes glaucomatosos submetidos à cirurgia combinada. Após 12 meses de seguimento, a PIO média do grupo que recebeu a MMC (13,2 + 2,9 mmHg) foi significativamente menor que a observada no grupo controle (16,3 ± 3,9 mmHg) (p = 0,02). Finalmente, o número médio de medicações utilizadas no grupo controle (1,33 ± 0,5) foi significativamente maior do que no grupo tratado com MMC (0,5 ± 0,5) 12 meses após a cirurgia (p = 0,005). Assim, não só o paciente submetido à cirurgia combinada com MMC apresenta um melhor controle da PIO, como o faz utilizando um número menor de medicações, resultando em uma melhor qualidade de vida.

Quanto à ocorrência de complicações e a recuperação da acuidade visual, os dois grupos se comportaram de maneira semelhante, o que revela que o uso intraoperatório de MMC em cirurgias combinadas é, além de eficaz, seguro. No entanto, é importante enfatizar que as cirurgias foram realizadas por cirurgiões com larga experiência no uso de mitomicina C, e que as complicações associadas a excesso de filtração podem ser mais frequentes quando essa substância é empregada por mãos menos experientes.

Os autores concluem que o uso intraoperatório de MMC foi seguro e altamente eficaz em promover um melhor controle pressórico e reduzir a necessidade do uso de medicações antiglaucomatosas, e sugerem que a MMC seja usada de rotina em pacientes submetidos à cirurgia combinada com a técnica extracapsular.

SUMMARY

Purpose: To analyze the efficacy and safety of intraoperative mitomycin C (MMC) in combined procedures (extracapsular cataract extraction + trabeculectomy).

Methods: Twenty-four patients were randomized to either

MMC (0.5 mg/ml) (n = 14) or saline solution (n = 10) for 3 minutes during the combined procedure.

Results: Twelve months after surgery, mean IOP in the MMC group (13.2 ± 2.9 mmHg) was significantly lower than in the control group (16.3 ± 3.9 mmHg) (p = 0.02). The mean number of medications used during the 12-month follow-up in the control group (1.33 ± 0.5) was significantly higher than in the MMC-treated group (0.5 ± 0.5) (p = 0.005). Life table analysis showed a significantly higher probability of IOP control in the MMC group than in the control group (p < 0.01).

Conclusions: Intraoperative MMC is safe and effective in promoting a better IOP control and reducing the need for postoperative antiglaucoma medications. We suggest intraoperative MMC to be routinely employed in combined procedures.

Keywords: *Glaucoma; Cataract; Surgery; Mitomycin C*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen CW. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of Mitomycin C. *Trans Asia-Pacific Acad Ophthalmol* 1983;9:172-7.
2. Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous application of Mitomycin C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1990;6:175-82.
3. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991;98:317-21.
4. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1693-8.
5. Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, Lichter PR, Musch DC, Bergstrom TJ. Intraoperative Mitomycin versus Postoperative 5-Fluorouracil in high risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1992;99:438-44.
6. Costa VP, Wilson RP, Moster MR, Schmidt CM, Gandham S, Smith M. O uso intraoperatório de mitomicina C em glaucomas refratários. *Rev Bras Oftalmol* 1995;54:8-13.
7. Edwards RS. Trabeculectomy combined with cataract extraction: a follow-up study. *Br J Ophthalmol* 1980;64:720-4.
8. Percival SPB. Glaucoma triple procedure of extracapsular cataract extraction, posterior chamber lens implantation, and trabeculectomy. *Br J Ophthalmol* 1985;69:99-102.
9. Simmons ST, Litoff D, Nichols DA, Sherwood MB, Spaeth GL. Extracapsular cataract extraction and posterior chamber lens implantation combined with trabeculectomy in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1987;104:465-70.
10. Longstaff S, Wormald RP, Mazover A, Ritchings RA. Glaucoma triple procedure: efficacy of intraocular pressure control and visual outcome. *Ophthalmic Surg* 1990;21:786-93.
11. Costa VP, Wilson RP, Moster MR, Schmidt CM, Gandham S, Smith M. Effects of topical mitomycin C on primary trabeculectomies and combined procedures. *Br J Ophthalmol* 1993;77:693-7.
12. Susanna Jr R, Takahashi WY. Estudo comparativo entre o uso de mitomicina C e 5-Fluorouracil em cirurgias combinadas. *Rev Bras Oftalmol* 1995;54:485-90.
13. Susanna Jr R, Takahashi WY. Utilização de mitomicina em cirurgias combinadas. *Rev Bras Oftalmol* 1996;55:13-6.
14. Joos KM, Bueche MJ, Palmberg PF, Feuer WJ, Grajewski AL. One-year follow-up results of combined mitomycin C trabeculectomy and extracapsular cataract extraction. *Ophthalmology* 1995;102:76-83.
15. Carlson DW, Alward WL, Barad JP, Zimmerman MB. A randomized study of mitomycin augmentation in combined phacoemulsification and trabeculectomy. *Ophthalmology* 1997;104:719-24.
16. Yang KJ, Moster MR, Azuara-Blanco A, Wilson RP, Araujo SV, Schmidt CM. Mitomycin-C supplemented trabeculectomy, phacoemulsification, and foldable lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:565-9.
17. Zacharia PT, Schuman JS. Combined phacoemulsification and trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:739-44.
18. Shin DH, Ren J, Juzych MS, Hughes BA. Primary glaucoma triple procedure in patients with primary open-angle glaucoma; the effect of mitomycin C in patients with and without prognostic factors for filtration failure. *Am J Ophthalmol* 1998;125:346-52.
19. Hennis HL, Stewart WC. The use of 5-fluorouracil in patients following combined trabeculectomy and cataract extraction. *Ophthalmic Surg* 1991;22:451-6.