

Needling Pós Falência de Trabeculectomia *ab externo*

Bruno Carvalho¹, Joana Cardigos¹, Manuel Noronha¹, Nuno Aguiar Silva¹, Sofia Azeredo Lopes², Luís Abegão Pinto³, Isabel Domingues¹, Teresa Gomes¹, Maria Reina¹

¹Centro Hospitalar de Lisboa Central

²Faculdade de Ciências Médicas

³Hospital de Santa Maria – CHLN

RESUMO

Introdução: A falência cirúrgica da trabeculectomia verifica-se especialmente até à oitava semana, podendo a sua incidência chegar aos 28%. A revisão transconjuntival - *needling*, utilizando anti-mitóticos, tem aumentado a sobrevivência cirúrgica.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes submetidos a *needling* com informação clínica completa sobre controlo tensional e terapêutica médica realizada. A presença de patologia da superfície ocular, cirurgias combinadas e complicações foi também estudada. Consideraram-se os períodos de *follow up*: pré-operatório, um ano pós cirurgia e a observação mais recente. Identificaram-se os anti-mitóticos utilizados na trabeculectomia e no *needling*: mitomicina C (MMC) versus 5-fluorouracilo (5-FU) para análise comparativa. Considerou-se “sucesso absoluto” a pressão intraocular (PIO) <18 mmHg sem terapêutica, e “sucesso relativo” a PIO <18 mmHg com terapêutica.

Resultados: Amostra com 93 olhos tratados. 51.6% realizou *needling* nos primeiros 90 dias. A média \pm desvio padrão do número de fármacos antes, um ano depois da cirurgia, e na última consulta de follow-up foi, respectivamente, 3.34 ± 1.12 , 1.39 ± 1.18 e 1.82 ± 0.13 ; e a PIO de 23.3 ± 5.68 , 14.82 ± 4.23 e 13.99 ± 3.21 ($p \leq 0.05$).

Não se verificaram associações estatísticas entre género, número de fármacos no pré-operatório, presença de conservantes, precocidade de reintervenção e complicações com a obtenção de sucesso.

Obteve-se sucesso absoluto em 24.7%. Em 29.1% repetiu-se *needling* e, em 8.6%, a PIO final foi >18 mmHg. A possibilidade de sucesso aplicando MMC pareceu ser superior à do 5-FU, OR=2.865, para intervalos entre cirurgias constantes.

Conclusão: A técnica de *needling* com anti-mitóticos demonstrou segurança e eficácia prolongadas, evitando novos procedimentos filtrantes.

Palavras-chave: Trabeculectomia, *needling*, anti-mitóticos, falência, *follow up*.

ABSTRACT

Introduction: Trabeculectomy failure frequently occurs until the eighth week and its incidence can reach 28%. *Needling* procedure, with the use of anti-fibrotic agents, can increase trabeculectomy success rate.

Material and Methods: Retrospective study in patients submitted to *needling* with complete clinical information about intraocular pressure and medical treatment. The presence or absence of ocular surface disease, combined surgeries or complications were also studied. Pre-operative, one year post-operative and last visit appointments were considered. Anti-fibrotics used in trabeculectomy and in *needling* (MMC and 5-FU) were identified for comparative analysis. Absolute success was considered IOP < 18 mmHg without therapy and relative success as IOP < 18 mmHg with treatment, in the end of *follow up* period.

Results: 93 eyes were included. 51.5% of the patients were submitted to *needling* in the first 90 days. Mean and standard deviation for the considered *follow up* periods for number of hypotensive eyedrops were 3.34 ± 1.12 , 1.39 ± 1.18 and 1.82 ± 0.13 ; and for IOP 23.3 ± 5.68 , 14.82 ± 4.23 and 13.99 ± 3.21 ($p \leq 0.05$).

There were no significant statistical associations when comparing success rates with gender, the number of pre-operative drugs, the use of preservative free eye-drop, timing of reintervention and complications.

Absolute success was obtained in 24.7% of the cases. In 29.1% of the patients, *needling* reintervention was needed and in 8.6% final IOP was > 18 mmHg.

The probability of success when applying MMC seems to be superior to 5-FU, OR = 2.865, for the same gap between surgeries.

Conclusion: *Needling* procedure with anti-fibrotics revealed prolonged efficacy and safety, avoiding new filtering procedures.

Key-words: Trabeculectomy, *needling*, anti-fibrotics, failure, *follow up*.

INTRODUÇÃO

O tratamento cirúrgico do glaucoma tem sofrido vários desenvolvimentos visando a redução da pressão intraocular (PIO) através de diferentes técnicas evitando a progressão da doença. A trabeculectomia cria uma fístula permanente entre a câmara anterior e o espaço subconjuntival, continuando a ser gold standard no tratamento destes doentes^{4,13,23,28,36}. O seu sucesso cirúrgico depende da permeabilidade da fístula transescleral à drenagem do humor aquoso, formando uma bolha de filtração^{13,50}.

A falência das bolhas de filtração pode ocorrer por obstrução da fístula a nível translimbar ou dever-se à bolha propriamente dita. A formação de quistos de Tenon ou de bolhas encapsuladas é variável, podendo ocorrer entre 8 e 28% dos casos^{6,14,33,34,37,39,41-47,50,54}, ainda que nem sempre seja necessária reintervenção. Este mecanismo parece ser o mais comum na base da falência e ocorre mais frequentemente nas primeiras 2 a 4 semanas. Tem por base o processo cicatricial natural, que ocorre como resposta ao traumatismo cirúrgico, e cursa com fibrose e inflamação local^{33,34,44}.

A terapêutica adjuvante da trabeculectomia com anti-inflamatórios, quer esteroides quer não esteroides,

desempenha um papel essencial numa fase inicial pois permite modular a resposta cicatricial. A introdução off label de agentes com acção anti-proliferativa obtida, quer com o 5-Fluorouracilo (5-FU), quer com a Mitomicina C (MMC), foi provavelmente a maior alteração que a cirurgia filtrante sofreu nos últimos anos. A sua utilização iniciou-se apenas 10 anos após a descrição da trabeculectomia por Cairns⁵.

Em 1984, Gressel e Heuer realizaram os primeiros estudos com a aplicação de 5-FU^{3,17,19}, e em 1990, foi publicada a primeira utilização clínica de MMC por Chen *et al*⁷. No mesmo ano, Ewing e Stamper¹¹ descreveram pela primeira vez a utilização de 5-FU como adjuvante no *needling* e, em 1996, Mardelli *et al*²⁹ descreveram a utilização de MMC para o mesmo fim.

A utilização de agentes anti-proliferativos tem aumentado significativamente a taxa de sucesso primária da trabeculectomia, assim como nos casos em que se verifica a sua falência^{13,23,24,36}.

Contudo, permanece discutível qual dos anti-mitóticos permite a obtenção de melhores resultados e qual apresenta um perfil de segurança mais adequado^{9,25,26,30,33-35,51}. Embora a utilização de agentes anti-mitóticos, como 5-FU^{4,13,40} ou MMC¹³, permita aumentar o sucesso cirúrgico ao possibilitar a modulação da cicatrização, está ainda longe de ser a opção ideal na medida em que tais agentes se encontram associados a possíveis complicações graves, tais como a presença de Seidel, hipotonia, toxicidade corneana ou inclusivamente endoftalmite^{16,20,44,45,53,55}. Estes são os principais motivos para que se continuem a procurar soluções alternativas mais seguras e eficazes⁴⁴.

Vários estudos têm proposto diferentes critérios relativos à eficácia e segurança das revisões das bolhas de filtração. Com efeito, verifica-se uma grande diversidade de critérios quanto à definição da pressão alvo, morfologia das bolhas de filtração, intervalo de tempo decorrido entre cirurgia filtrante e a revisão cirúrgica, influência de trabeculectomia isolada ou associada a outros procedimentos, diferenças entre os anti-mitóticos aplicados quer na trabeculectomia quer no *needling*, bem como quanto à influência das suas concentrações e tempos de aplicação, muitas vezes variáveis^{1,4,13,18,40,49}.

Embora nos últimos anos se tenha procurado identificar factores influenciadores do sucesso cirúrgico da trabeculectomia e da sua revisão, não existe evidência quanto ao melhor esquema anti-mitótico nem quanto à

possibilidade de sucesso terapêutico nos casos de falência prolongada.

O objectivo primário deste trabalho é verificar os resultados obtidos e o perfil de segurança em cada regime terapêutico adoptado, bem como a forma como o tempo entre a trabeculectomia e a revisão de bolha de filtração influenciou a obtenção de sucesso hipotensor nos doentes submetidos aos dois procedimentos. Paralelamente, procurou-se identificar os factores de risco associados à falência das bolhas de filtração.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, comparativo e observacional, realizado em doentes submetidos a revisão de bolha de filtração após trabeculectomia, através da técnica de *needling* entre 2008 e 2016, no Centro Hospitalar de Lisboa Central (CHLC).

Foram incluídos os doentes que realizaram apenas uma trabeculectomia prévia com informação clínica completa antes e após *needling*, acerca dos resultados clínicos obtidos, controlo tensional, terapêutica realizada, utilização de fármacos com ou sem conservantes, patologia da superfície ocular, realização de cirurgias combinadas e registo de complicações. Considerou-se um ano, após *needling*, como tempo de *follow up* mínimo.

Procedimento cirúrgico

A revisão cirúrgica das bolhas de filtração depende do mecanismo que levou à sua falência, da sua duração e da fibrose encontrada localmente.

Embora este procedimento possa depender quer do cirurgião quer do caso em concreto, o acesso ao leito da bolha de filtração é, de uma forma geral, feito entrando fora da mesma, com uma margem de segurança superior a 6 mm. Habitualmente é utilizada uma seringa pré-preenchida com 0.1 a 0.2ml de MMC na concentração de 0.2mg/ml ou 0.1ml de 5-FU na concentração de 50 mg/ml, que se direcciona para o leito da bolha através de um plano episcleral. Neste trajecto são efectuados movimentos circunferenciais para, dessa forma, garantir uma dissecação dos planos fibróticos conjuntivais e da cápsula de Tenon. Procura-se realizar o procedimento de forma progressiva, através de um único acesso conjuntival, utilizando uma agulha 30 G ou, menos frequentemente 27 G, libertando todo o leito de filtração até um plano paralelo ao limbo, no quadrante onde foi realizada

a trabeculectomia. Devem evitar-se grandes vasos. Nos casos em que a fistula permanece sem drenagem, procura-se libertar as aderências entre o *flap* escleral e a esclerótica subjacente, deixando-o livre. Nalguns casos, quando não se consegue obter drenagem de humor aquoso, é restabelecida a fístula entrando na câmara anterior.

Para ambos os anti-mitóticos, a injeção é realizada com uma agulha de 30G ou, menos frequentemente 27G, não substituída durante o procedimento, evitando dessa forma manipulação excessiva, e é realizada fora da bolha de filtração, a cerca de 8 mm do limbo, na vertente temporal ou nasal, evitando-se a entrada do agente na câmara anterior.

A medicação pós operatória realizada habitualmente foi: profilaxia antibiótica com ofloxacina 4 id durante 1 semana e dexametasona 4 id nas primeiras 2 a 4 semanas, seguida de desmame lento que pode prolongar-se até 4 a 6 semanas. Este tempo é variável e depende da morfologia, vascularização, função da bolha de filtração e da ocorrência de complicações.

Estratificação da amostra

Definiram-se como períodos de *follow up* o pré-operatório, um ano pós cirurgia e a observação mais recente. Foram identificados os anti-mitóticos utilizados quer na trabeculectomia quer no *needling*. Estes corresponderam a diferentes opções terapêuticas habitualmente utilizadas por três cirurgiões (M.R., I.D., L.A.P), dependendo da sua preferência. Um cirurgião optou por aplicar 5-FU quer na trabeculectomia quer no *needling*, outro realizou MMC na trabeculectomia e 5-FU no *needling*, e outro MMC em ambos os procedimentos. Foram assim identificados três grupos com opções terapêuticas distintas.

Quanto aos intervalos de tempo entre a trabeculectomia e a realização de revisão da bolha filtrante, foi também realizada uma estratificação da amostra. Dessa forma, e para que fosse possível uma análise comparativa, definiram-se três grupos: até aos 90 dias, entre os 90 e os 365 dias, e acima dos 365 dias após trabeculectomia.

Não foram consideradas as diferentes concentrações e tempos de aplicação dos anti-mitóticos, dada a sua variabilidade.

Definição de sucesso cirúrgico

Para a classificação de sucesso cirúrgico foi considerada a observação mais recente de cada doente. Definiu-se como

“sucesso absoluto” a obtenção de PIO com tonometria de aplanção de Goldmann < 18 mmHg sem terapêutica, e “sucesso relativo” a obtenção de PIO < 18 mmHg com terapêutica hipotensora. Considerou-se “falência” PIO > 18 mmHg ou necessidade de nova cirurgia filtrante.

Quando se testaram as diferentes variáveis e a sua influência na obtenção de sucesso com o *needling*, excluíram-se os casos de cirurgia de glaucoma adicional.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada para um nível de significância de 5%, usando *software SPSS Statistics 22.0*, e aplicou-se o modelo de regressão logística para análise comparativa de procedimentos.

RESULTADOS

Foram submetidos a revisão de bolha de filtração 93 olhos de 93 doentes. A idade média à data da cirurgia foi de 68.28 ± 1.15 anos (mínimo de 32 e máximo de 90 anos). A distribuição por género foi de 61.3% e 38.7 % nos sexos masculino e feminino, respectivamente.

Em 51.6% dos doentes realizou-se *needling* nos primeiros 90 dias; em 18.3% dos doentes entre os 90 e os 365 dias; e, em 30.1% dos casos, em 365 ou mais dias após trabeculectomia.

As características demográficas gerais da amostra, prévias ao *needling*, encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 1 – Características demográficas, prévias ao *needling*.

Tipo de Glaucoma	n (%)
Glaucoma de ângulo aberto	71 (76.3)
Pseudo-exfoliativo	9 (9.7)
Pigmentar	5 (5.4)
Glaucoma ângulo estreito crónico	5 (5.4)
Outros (secundários: uveítico, traumático)	3 (3.2)
Cirurgia filtrante realizada	
Trabeculectomia isolada	72 (77.4)
Facoemulsificação + Trabeculectomia	21 (22.6)
Procedimentos prévios	
Facoemulsificação	64 (68.8)
Trabeculoplastia	14 (15.1)
Complicações na trabeculectomia	
Seidei	6 (6.5)
Descolamento coroideu	3 (3.2)
Atalamia	1 (1.1)
Maculopatia hipotónica	1 (1.1)

No período prévio à trabeculectomia a média \pm desvio padrão (DP) do número de fármacos foi de 3.34 DP 1.12. Após *needling*, nos períodos de *follow up* considerados, foi: 2.55 DP 0.81, 1.39 DP 1.18 e 1.82 DP 0.13, tendo a diferença entre os vários períodos sido estatisticamente significativa ($p < 0.05$), de acordo com a figura 1.

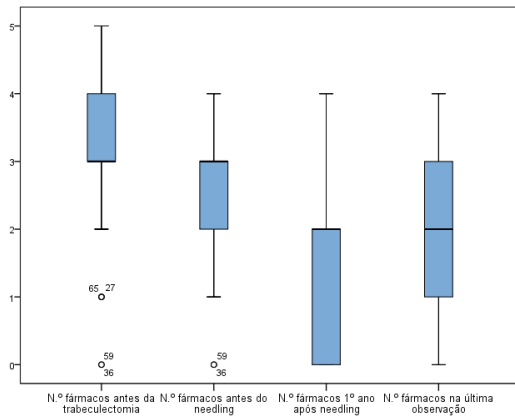


Figura 1 – Boxplots com variação do número de fármacos.

Nos mesmos intervalos de tempo, a variação obtida para a PIO foi de 26.73 DP 3.57 pré trabeculectomia, e após *needling* foi sequencialmente: 23.30 DP 5.68, 14.82 DP 4.23 e 13.99 DP 3.21 mmHg, tendo estas diferenças sido estatisticamente significativas em todos os tempos ($p < 0.05$), de acordo com a figura 2.

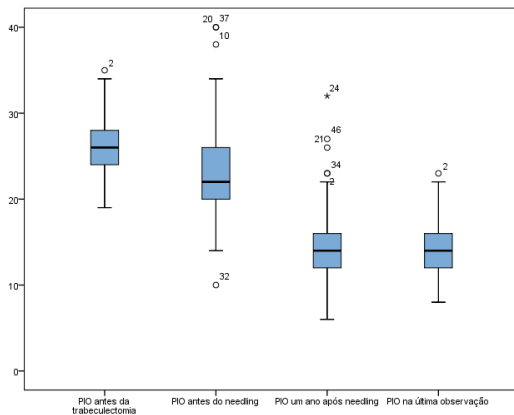


Figura 2 – Boxplots com variação da pressão intraocular.

Procurou-se associar a obtenção de sucesso cirúrgico e diferentes variáveis, nomeadamente o número de fármacos realizado no pré-operatório, a utilização de colírios com ou sem conservantes, o género, os intervalos de tempo decorridos entre a cirurgia filtrante e a revisão da bolha de filtração, o registo de patologia da superfície ocular, a

realização de procedimentos cirúrgicos combinados, a ocorrência de complicações registadas na trabeculectomia e no *needling* e a necessidade de repetição de *needling* ou de realização de nova cirurgia filtrante. Para todos estas variáveis, não se identificaram factores de risco ou favoráveis à obtenção de sucesso terapêutico ($p > 0.05$).

Em 57% da amostra, foi aplicado como anti-mitótico 5-FU no caso da trabeculectomia. No *needling*, a aplicação de 5-FU correspondeu a 75.3% dos casos.

Para análise da possibilidade de obtenção de sucesso absoluto, estabeleceram-se três grupos de combinações possíveis para a amostra em estudo: um grupo submetido apenas a MMC, outro que realizou apenas 5-FU e um outro ao qual foi aplicada MMC na trabeculectomia e 5-FU no *needling*. O quadro apresentado em anexo apresenta o resumo dos resultados obtidos para os diferentes subgrupos analisados de acordo com os anti-mitóticos aplicados.

Foi utilizado um modelo de regressão logística em que se considerou a estratificação da amostra nos diferentes períodos temporais até à revisão cirúrgica: antes dos 90 dias, entre os 90 e os 365 dias e acima de 365 dias. Atendendo a todas estas variáveis e comparando o subgrupo de doentes que fez de forma sequencial 5-FU para intervalos constantes entre cirurgias, verificou-se que a possibilidade de sucesso, administrando MMC na trabeculectomia e no *needling*, foi superior à do 5-FU, OR=2.865 com IC de 95% (0.752, 10.838), $p=0.123$. Não se identificou diferença entre a realização de MMC seguido de 5-FU, nem na repetição de 5-FU em ambos os procedimentos (OR \approx 1.00).

Em 29.1% dos doentes houve necessidade de repetir *needling*. Em 19 olhos foi repetido uma vez, em 6 olhos duas vezes e em 2 olhos três vezes.

Foi necessária reintervenção cirúrgica com nova trabeculectomia em 13.0% da amostra e optou-se por colocação de dispositivo valvulado em 9.7% dos casos.

O tempo de *follow up* médio após revisão da bolha de filtração foi de 3.14 DP 1.91 anos (mínimo de 6 meses e máximo de 7.23 anos), tendo-se registado uma taxa de “sucesso absoluto” em 24.7% dos casos e de “sucesso relativo” em 66.7%. No período de *follow up* final, a PIO final foi > 18 mmHg em 8.6% dos casos.

Tabela 1 - Tabela resumo dos resultados dos diferentes subgrupos de acordo com os anti-mitóticos aplicados. ¹Teste de Pearson χ^2 , Teste exacto de Fisher², Teste de Kruskal-Wallis.

VARIÁVEL	SUBGRUPOS DE ACORDO COM OS ANTI-MITÓTICOS APLICADOS			P
	Trabeculectomia / Needling			
	5-FU / 5-FU	MMC / MMC	MMC / 5-FU	
Idade, anos	66.9 ± 11.1	66.9 ± 11.1	66.9 ± 11.1	0.326
Género, n (%)				
Masculino / Feminino	31 (33.3) / 23 (24.7)	16 (17.2) / 7 (7.5)	10 (10.8) / 6 (6.5)	0.601 ¹
Subgrupos: tempo entre trabeculectomia e needling, n(%)				
< 90 dias	16 (17.2)	21 (22.6)	11 (11.8)	<0.001 ²
90-135 dias	12 (12.9)	2 (2.2)	3 (3.2)	
> 365 dias	26 (28.0)	0	2 (2.2)	
Tempo entre trabeculectomia e needling				
média (dias) ± DP (min-máx)	935.9 ± 1250.2 (27-5475)	43.2 ± 27.3 (7-112)	117.6 ± 307.0 (20-1080)	<0.001 ³
Nº fármacos, média ± DP (min-máx)				
Pré trabeculectomia	3.5 ± 1.1 (0-5)	3.4 ± 0.9 (2-5)	3.0 ± 1.2 (0-5)	0.190 ³
Pré needling	2.5 ± 0.8 (0-4)	2.5 ± 0.9 (0-4)	2.75 ± 0.8 (1-4)	0.556 ³
Um ano após needling	1.5 ± 1.2 (0.4)	1.0 ± 1.1 (0-3)	1.63 ± 1.3 (0-3)	0.121 ³
Última observação	1.96 ± 1.3 (0-4)	1.3 ± 1.2 (0-3)	2.1 ± 1.2 (0-4)	0.061 ³
Variação da PIO, média (mmHg) ± DP (min-máx)				
Pré trabeculectomia	26.6 ± 3.8 (19.35)	26.8 ± 3.3 (20-32)	27.2 ± 3.1 (22-32)	0.641 ³
Pré needling	23.1 ± 5.4 (14-40)	24.3 ± 6.8 (14-40)	22.6 ± 5.0 (10-30)	0.822 ³
Um ano após needling	14.6 ± 4.1 (10-32)	15.3 ± 12.9 (9-22)	14.8 ± 5.6 (6-27)	0.403 ³
Última observação	13.7 ± 2.9 (10-22)	13.6 ± 3.2 (8-20)	15.3 ± 4.0 (8-23)	0.271 ³
Colírios prévios, n(%)				
Sem / Com conservantes	22 (23.7) / 32 (34.4)	6 (6.5) / 17 (18.3)	6 (6.5) / 10 (10.8)	0.472 ¹
Patologia da superfície ocular, n(%)				
Sim / Não	6 (6.5) / 48 (51.6)	4 (4.3) / 19 (20.4)	2 (2.2) / 14 (15.1)	0.763 ²
Trabeculectomia				
Associada a Facoemulsificação / Isolada	14 (15.1) / 40 (43.0)	4 (4.3) / 19 (20.4)	3 (3.2) / 13 (14.0)	0.659 ¹
Complicações cirúrgicas				
Sim / Não	6 (6.4) / 48 (51.6)	3 (3.2) / 20 (21.5)	2 (2.2) / 14 (15.1)	0.794 ²
Necessidade de repetir needling, n(%)				
Sim / Não	20 (21.4) / 34 (36.6)	3 (3.3) / 20 (21.5)	4 (4.3) / 12 (12.9)	0.203 ²
Terapêutica pós needling, n (%)				
Sem terapêutica	10 (10.8)	9 (9.7)	1 (1.1)	0.022 ²
Colírios	22 (23.7)	4 (4.3)	8 (8.6)	
Suturólise	3 (3.2)	5 (5.4)	3 (3.2)	
Repetição needling (< 2 vezes)	6 (6.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	
Nova trabeculectomia	9 (9.7)	1 (1.1)	2 (2.2)	
Dispositivo valvulado	4 (4.3)	4 (4.3)	1 (1.1)	
Sucesso hipotensor (PIO ≤18mmHg), n (%)				
Sim / Não	50 (53.8) / 4 (4.3)	22 (23.7) / 1 (1.1)	12 (14) / 3 (3.2)	0.342 ²
Sucesso absoluto, n(%)				
Sim / Não	11 (11.8) / 43 (46.2)	9 (9.7) / 14 (15.1)	3 (3.2) / 13 (14.0)	0.181 ¹
Follow up pós needling, média (anos) ± DP (min-máx)	2.9 ± 1.9 (1.03-7.2)	3.32 ± 2.1 (1.07-6.1)	3.85 ± 1.64 (1.0-7.0)	0.151 ³

DISCUSSÃO

A eficácia da revisão das bolhas de filtração foi demonstrada pela primeira vez em 1941 por Horacio Ferrer *et al*, no processo que este denominou por diálise conjuntival.¹⁵ Desde então, foram várias as alterações técnicas introduzidas na cirurgia filtrante de glaucoma bem como o aumento da importância atribuída ao controlo do processo cicatricial^{1,4,8,18,21,23,24,27,28,36,38, 40,48,49}.

Neste processo, tem sido amplamente estudado o efeito anti-fibrótico dos principais agentes utilizados, o 5-FU e a MMC. Estes mesmos agentes têm também sido aplicados na revisão após falência cirúrgica, parecendo obter-se aí um sucesso terapêutico promissor, evitando nova cirurgia filtrante e os inerentes riscos cirúrgicos.

Desde as primeiras publicações sobre a utilização dos agentes anti-mitóticos, têm sido vários os factores investigados nos estudos de eficácia da trabeculectomia e do needling. Os principais aspectos considerados são a morfologia que a bolha de filtração adquire, o intervalo de

tempo entre a trabeculectomia e a revisão da bolha filtrante, o tempo de *follow up* e o sucesso cirúrgico, cujos critérios são variáveis, dependendo dos objectivos de cada estudo.

São vários os estudos que têm demonstrado o aumento das taxas de sucesso através da utilização de agentes anti-mitóticos, tanto para a MMC^{2,9,21,25,26,28-30,48,51} como para o 5-FU^{1-4,6,8,11,17,19,20,23,25,32-34,41,47,49,51}.

Embora nalguns estudos não seja determinante o intervalo de tempo entre a trabeculectomia e o *needling*⁴, Rotchford *et al* obtiveram melhores resultados nos primeiros 90 dias⁴⁰. Por este motivo, encontrando-se estabelecido um período com maior risco de falência⁴⁴ (que vai até cerca de 30 dias e em que a fase cicatricial pode ocorrer de forma mais intensa), optou-se por estratificar a amostra (i) num grupo em que foi realizado o *needling* de forma mais precoce, (ii) num em que já deveria estar consolidada a cicatrização e (iii) num grupo com reintervenção tardia, de forma a comparar os diferentes grupos consoante o anti-metabolito realizado na trabeculectomia e no *needling*^{10,27}. Para os diferentes procedimentos realizados, não foram consideradas as diferentes concentrações de anti-metabolitos nem os tempos de aplicação dos mesmos, que contribuiriam para uma maior heterogeneidade da amostra. Porém, de acordo com estudos realizados com a aplicação de 5-FU *in vitro*, verificou-se a inexistência de acção adicional do fármaco após um minuto de exposição ao mesmo³⁰. Foi demonstrado que tanto o efeito do 5-FU, como o da MMC, dependem de factores intrínsecos ao doente e não apenas da sua concentração ou tempo de aplicação^{10,30,31}. Por esta razão, não parece tratar-se de um factor determinante nos resultados obtidos.

O grupo em que se aplicou MMC e em que a reintervenção ocorreu nos primeiros 90 dias foi aquele em que se garantiu, com maior probabilidade, uma PIO < 18 mmHg sem necessidade de aplicação de colírios hipotensores, OR=2.865. Contudo, quando em comparação com os grupos que realizaram MMC na trabeculectomia e 5-FU no *needling*, e com aqueles que realizaram apenas 5-FU, não detectámos diferenças significativas (OR≈1.00), o que demonstra que são opções que devem ser igualmente consideradas, sobretudo nos casos em que a bolha de filtração é mais fina e é maior o risco infeccioso. Embora a MMC tenha um efeito anti-proliferativo mais potente do que o 5-FU, aumentando o potencial risco de complicações^{22,52}, na amostra estudada não se verificaram diferenças no perfil de segurança entre cada subgrupo.

Quanto à variável de resposta, “valor tensional”, ao considerar-se como sucesso o valor alvo PIO < 18 mmHg, pretendeu-se garantir uma margem de segurança face ao valor tensional limite na população normal, por se tratar de olhos com neuropatia óptica glaucomatosa evoluída, necessitando de um controlo mais rigoroso da PIO. Para distinção entre “sucesso absoluto” e “sucesso relativo”, considerou-se sucesso absoluto o controlo tensional abaixo de 18 mmHg sem terapêutica, e sucesso relativo o mesmo valor tensional embora dependente do cumprimento terapêutico por parte do doente.

Dada a natureza retrospectiva deste trabalho, procurou-se identificar, na população tratada no CHLC, quais os resultados encontrados nos diferentes protocolos terapêuticos. A obtenção de resultados em contexto clínico em especial quando aplicados procedimentos técnicos sequenciais está indubitavelmente sujeita a variabilidade e factores confundidores por depender quer das particularidades de cada doente quer de cada um dos cirurgiões. Embora se tenha procurado minimizar esta variabilidade, seleccionando cirurgiões que realizam uma técnica semelhante entre si esta é sempre passível de ter ocorrido, não sendo possível isolar per se os efeitos farmacológicos obtidos pelas diferentes combinações de anti-mitótico. De igual forma, o tempo decorrido entre a trabeculectomia e o *needling*, foi variável, pelo que se definiram subgrupos semelhantes. Paralelamente, e tendo em consideração as limitações inerentes à natureza retrospectiva da colheita dos resultados, ao procurar associar-se o número de fármacos realizado no pré-operatório, a utilização de colírios com ou sem conservantes, o género, a existência de patologia da superfície ocular, a realização de procedimentos cirúrgicos combinados ou a ocorrência de complicações registadas na trabeculectomia e no *needling* e a possibilidade de sucesso terapêutico, verificou-se que, para a amostra estudada, estes não demonstraram ser factores de risco ou benéficos para o sucesso cirúrgico.

Podemos afirmar que, embora a utilização de agentes anti-fibróticos seja passível de algumas reservas, a experiência adquirida na aplicação do 5-FU e da MMC, quer na trabeculectomia quer na revisão das cirurgias filtrantes, continua a ser uma opção válida, garantindo resultados interessantes e bom perfil de segurança, não sendo evidente a superioridade de algum dos esquemas terapêuticos. Todavia, pode afirmar-se que a revisão de bolhas de filtração, no CHLC, tem evitado o recurso a novos

procedimentos cirúrgicos mais invasivos e com mais risco para o doente. Nesta amostra a necessidade de reintervenção correspondeu a 22.6% dos casos, não obstante de se ter realizado *needling* mesmo em casos de falências crónicas.

Será importante manter uma investigação clínica que permita aumentar o conhecimento das variáveis influenciadoras dos resultados obtidos. Os vários factores, quer intrínsecos quer extrínsecos ao doente, compreendem uma grande complexidade e só poderão ser melhor compreendidos com estudos mais abrangentes, multicêntricos, prospectivos e aleatorizados de modo a conseguir uma avaliação comparativa mais robusta entre os diferentes grupos terapêuticos e, eventualmente, incluir novas opções terapêuticas com novos agentes anti-metabolitos.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen LE, Manuchehri K, Corridan PG. The treatment of encapsulated trabeculectomy blebs in an outpatient setting using a needling technique and subconjunctival 5-fluorouracil injection. *Eye (Lond)*. 1998; 12(Pt 1): 119-23.
2. Anand N, Khan A. Long-term outcomes of needle revision of trabeculectomy blebs with mitomycin C and 5-fluorouracil: a comparative safety and efficacy report. *J Glaucoma*. 2009; 18(7): 513-20.
3. Blumenkranz MS, Claffin A, Hajek AS. Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease. Cell culture evaluation. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102: 598-604.
4. Broadway DC, Bloom PA, Bunce C, Thiagarajan M, Khaw PT. Needle revision of failing and failed trabeculectomy blebs with adjunctive 5-fluorouracil: survival analysis. *Ophthalmology*. 2004; 111(4): 665-73.
5. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol*. 1968; 66: 673-9.
6. Campagna JA, Munden PM, Alward WL. Tenon's cyst formation after trabeculectomy with mitomycin. *C. Ophthalmic Surg*. 1995; 26: 157-60.
7. Chen CW, Huang HT, Bair JS, et al. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol*. 1990; 6: 175-82.
8. Costa VP, Correa MM, Kara-Jose N. Needling versus medical treatment in encapsulated blebs. A randomized, prospective study. *Ophthalmology*. 1997; 104(8): 1215-20.
9. Costa VP, Moster MR, Wilson RP, et al. Effects of topical mitomycin C on primary trabeculectomies and combined procedures. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77: 693-697.
10. Crowston JG, Wang XY, Khaw PT, Zoellner H, Healey PR. Human serum reduces mitomycin - C cytotoxicity in human tenon's fibroblasts. *IOVS*, 2006; 47(3).
11. Ewing RH, Stamper RL. Needle revision with and without 5-fluorouracil for the treatment of failed filtering blebs. *Am J Ophthalmol*. 1990; 110: 254-9.
12. Durcan F, Cioffi G, Burkirk E. Same - site revision of failed filtering blebs. *J Glaucoma*. 1992; 1: 2-6.
13. Fagerli M, Lofors KT, Elsas T. Needling revision of failed filtering blebs after trabeculectomy: a retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 81(6): 577-82.
14. Feldman RM, Gross RL, Spaeth GL, Steinmann WC, Varma R, Katz LJ, Wilson RP, Moster MR, Spiegel D. Risk factors for the development of tenon's capsule cysts after trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1989; 96: 336-41.
15. Ferrer H. Conjunctival dialysis in the treatment of glaucoma recurrent after sclerectomy. *Am J Ophthalmol*. 1941; 24: 788-90.
16. Greenfield DS, Liebmann JM, Jee J, Ritch R. Late-onset bleb leaks after glaucoma filtering surgery. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116:443-7.
17. Gressel MG, Parrish RK, Folberg R. 5-Fuorouracil and glaucoma filtering surgery: I. An animal model. *Ophthalmology*. 1984; 91: 378-83.
18. Gutierrez-Ortiz C, Cabarga C, Teus MA. Prospective evaluation of preoperative factors associated with successful mitomycin C needling of failed filtration blebs. *J Glaucoma*. 2006; 15(2): 98-102.
19. Heuer DK, Parrish RK 2nd, Gressel MG, et al. 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II. A pilot study. *Ophthalmology*. 1984; 91: 384-94.
20. Heuer DK, Parrish RK 2nd, Gressel MG, et al. 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. III. Intermediate follow-up of a pilot study. *Ophthalmology*. 1986; 93: 1537-46.
21. Iwach AG, Delgado MF, Novack GD, Nguyen N, Wong PC. Transconjunctival mitomycin - C in needle

- revisions of failing filtering blebs. *Ophthalmology*. 2003; 110(4): 734-42.
22. Jampel HD. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology*. 1992; 99: 1471-6.
 23. Kapasi MS, Birt CM. The efficacy of 5-fluorouracil bleb needling performed 1 year or more post-trabeculectomy: a retrospective study. *J Glaucoma*. 2009; 18(2): 144-8.
 24. King AJ, Rotchford AP, Alwitary A, Moodie J. Frequency of bleb manipulations after trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(7): 873-7.
 25. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M. Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109: 1693-98.
 26. Kupin TH, Juzych MS, Shin DH, et al. Adjunctive mitomycin C in primary trabeculectomy in phakic eyes. *Am J Ophthalmol*. 1995; 119: 30-39.
 27. Lockwood A, Brocchini S, Khaw PT. New development in the pharmacological modulation of wound healing after glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13: 65-71.
 28. Maestrini HA, Cronemberger S, Matoso HD, Reis JR, Merula RV, Filho AD, et al. Late needling of flat filtering blebs with adjunctive mitomycin C: efficacy and safety for the corneal endothelium. *Ophthalmology*. 2011; 118(4): 755-62.
 29. Mardelli PG, Lederer CM, Murray PL, Pastor SA, Hassanein KM. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using mitomycin C. *Ophthalmology*. 1996; 103: 1946-55.
 30. Mégevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray ADN. The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 1995; 102: 84-90.
 31. Merriman MB, Mora JS, Beumont BW, Merrilees MJ. Effects on varying 5-fluorouracil exposure duration on tenon's capsule exposure. *Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 29: 248-252.
 32. Oh Y, Katz LJ, Spaeth GL, Wilson RP. Risk factors for the development of encapsulated filtering blebs. The role of surgical glove powder and 5-fluorouracil. *Ophthalmology*. 1994; 101: 629-634.
 33. Ophir A. Encapsulated filtering bleb. A selective review. *New deductions. Eye*. 1992; 6: 348-352.
 34. Ophir A, Ticho U. Encapsulated filtering bleb and subconjunctival 5-fluorouracil. *Ophthalmic Surg*. 1992; 23: 339-341.
 35. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1991; 98: 317-321.
 36. Paris G, Zhao M, Sponsel WE. Operative revision of non-functioning filtering blebs with 5-fluorouracil to regain intraocular pressure control. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 32(4): 378-82.
 37. Pederson IE, Smith SG. Surgical management of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology* 1985; 99: 955-8.
 38. Perucho-Martinez S, Gutierrez-Diaz E, Montero-Rodriguez M, Mencia-Gutierrez E, Lago-Llinas MD. Needle revision of late failing filtering blebs after glaucoma surgery. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006; 81(9): 517-22.
 39. Richter CU, Shingleton BJ, Bellows AR, Hutchinson BT, O'Connor T, Brill I. The development of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology*. 1988; 95(9): 1163-8.
 40. Rotchford AP, King AJ. Needling revision of trabeculectomies bleb morphology and long-term survival. *Ophthalmology*. 2008; 115(7): 1148-53.
 41. Ruderman JR, Welch JB, Smith MF, Shoch DE. A randomised study of 5-Fluorouracil and filtration surgery. *Am J Ophthalmol*. 1987; 104: 218-24.
 42. Schwartz AL, Van Veldhuisen PC, Gaasterland DE, Ederer F, Sullivan EK, Cyrlin MN. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 5. Encapsulated bleb after initial trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 1999; 127(1): 8-19.
 43. Scott DR, Quigley HA. Medical management of a high bleb phase after trabeculectomies. *Ophthalmology*. 1988; 95: 1169-1173.
 44. Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound Modulation After Filtration Surgery. Major Review. *Sur Ophthalmol* 2012; 57 (6): 530-550.
 45. Shapiro MS, Thoft RA, Friend J, et al. 5-Fluorouracil toxicity to the ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985; 26: 580-3.
 46. Sherwood MB, Spaeth GL, Simmons ST et al. Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery. Medical management. *Arch Ophthalmol*. 1987; 105: 1517-1521.
 47. Sherwood MB: Tenon's cysts (encapsulated filtering blebs), In Sherwood MB, Spaeth GL. *Complications of Glaucoma Therapy*. Thorofare. 1990; 293-300.

48. Shetty RK, Wartluft L, Moster MR. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using high-dose mitomycin C. *J Glaucoma*. 2005; 14(1): 52-6.
 49. Shin DH, Kim YY, Ginde SY, Kim PH, Eliassi-Rad B, Khatana AK, et al. Risk factors for failure of 5-fluorouracil needling revision for failed conjunctival filtration blebs. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132(6): 875-80.
 50. Shingleton BJ, Richter CU, Bellows AR, Hutchinson BT. Management of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology*. 1990; 97: 63-8.
 51. Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, et al. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 1992; 99: 438-444.
 52. Smith S, D'Amore PA, Dreyer EB. Comparative toxicity of mitomycin C and 5-fluorouracil in vitro. *Am J Ophthalmol*. 1994; 118: 332-7
 53. Soltau JB, Rothman RF, Budenz DL, et al. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 338-42.
 54. Scott DR, Quigley HA. Medical Management of a high bleb phase after trabeculectomies. *Ophthalmology*. 1988; 95: 1169-73.
 55. Van Burskirk EM. Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery. *Am J Ophthalmol*. 1982, 94: 522-7.
 56. Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1993; 116: 314-26.
-

CONTACTO

Bruno Carvalho
Alameda Santo António dos Capuchos
Departamento de Oftalmologia
1169-050 Lisboa
E-mail: brunocarvalho.oft@gmail.com