RICARDO SUZUKI

**Estudo da eficácia do agulhamento transconjuntival
com 5-fluoracil em olhos com pressão intraocular
elevada e bolha encapsulada pós trabeculectomia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Remo Susanna Júnior

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Suzuki, Ricardo

Estudo da eficácia do agulhamento transconjuntival com 5-fluoracil em olhos
com pressão intraocular elevada e bolha encapsulada pós trabeculectomia /
Ricardo Suzuki. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.

Orientador: Remo Susanna Júnior.

Descritores: 1.Agulhas 2.Trabeculectomia 3.Revisão cirúrgica 4.Estudo
comparativo 5.Glaucoma 6.Glaucoma/terapia por drogas 7.Fluoracil

USP/FM/DBD-368/13

Dedicatória

A minha amada esposa Vivian, por estar sempre a meu lado, apoiando-me, em todos os momentos de minha vida. A nossa filha Livia Emi, que nos deu paz e alegria, razão de nossa vida.

A meu pai Hisashi, mestre e professor, inspiração, exemplo e modelo de pessoa.

A minha mãe Cecília, admiração, pela minha educação e formação de meu caráter.

A meus irmãos Cássia e Luis Cláudio, pelo apoio, amizade e ensinamentos diários.

Agradecimentos

Ao Prof. Remo Susanna Júnior, modelo de liderança, pela orientação desta tese e pelos ensinamentos durante minha formação profissional.

Ao Prof. Mário Luiz Ribeiro Monteiro, pela dedicação à pós-graduação e por me conceder a bolsa de doutorado do CNPq.

A Regina Ferreira de Almeida, amiga e secretária da pós-graduação, por todo auxílio e dedicação, desde minha residência até a conclusão desta etapa.

Aos colegas residentes da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da FMUSP, pelo auxílio na conclusão deste trabalho.

Aos pacientes que permitiram a realização deste estudo, sempre com muita boa vontade.

Ao colega Dr. Alexandre Soares Castro Reis pela contribuição na realização da figura 4.

Ao CNPq por conceder a bolsa de doutorado Processo nº 141371/2012-9.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	xi
Lista de figuras.....	xiii
Lista de tabelas	xiv
Resumo.....	xv
Summary.....	xvii
1- INTRODUÇÃO	1
1.1- Objetivo.....	3
2- REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1- Glaucoma: considerações gerais.....	5
2.2- Tratamento clínico e cirúrgico	6
2.3- Bolha encapsulada	8
2.3.1- Definição, morfologia e incidência	8
2.3.2- Fatores de risco.....	9
2.4- Agulhamento transconjuntival	10
2.4.1- Definição.....	10
2.4.2- Indicações	11
2.4.3- Eficácia e falência.....	12
2.4.4- Complicações	13
3- MÉTODO E CASUÍSTICA.....	14
3.1- Seleção de pacientes.....	15
3.2- Agulhamento transconjuntival	16
3.3- Coleta de dados.....	18
3.4- Critérios de sucesso e de exclusão	19
3.5- Análise estatística	19
4- RESULTADOS.....	20
5- DISCUSSÃO	26
6- CONCLUSÕES	35
7- REFERÊNCIAS.....	37
8- APÊNDICES	51

Listas

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

25G	25 Gauge (unidade de calibre de agulhas)
27G	27 Gauge (unidade de calibre de agulhas)
5-FU	5- fluoracil ou do inglês <i>5-fluorouracil</i>
ATC	Agulhamento transconjuntival
DP	Desvio padrão
et al.	Do Latim “e outros”
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
IOP	Do inglês <i>intraocular pressure</i>
MMC	Mitomicina C ou do inglês <i>mitomycin C</i>
MT	Do inglês <i>medical treatment</i>
PIO	Pressão intraocular
RS	Ricardo Suzuki
TC	Tratamento clínico
TNR	Do inglês <i>transconjunctival needling procedure</i>
TREC	Trabeculectomia
p	Probabilidade
%	Por cento
h	Hora
hs	Horas
ml	Mililitro
mg	Miligrama

mg/ml	Miligramas por mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
>	Maior
<	Menor
=	Igual
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
±	Mais ou menos

Lista de figuras

- Figura 1** – Bolha encapsulada: localizada, rígida e em forma de cúpula 16
- Figura 2** – Desenho esquemático do olho submetido ao agulhamento: A) Bolha encapsulada. B) Local de entrada da agulha do ATC no espaço subconjuntival oposta à localização da bolha. C) Local da aplicação do 5-FU subconjuntival acima da bolha 17
- Figura 3** – Distribuição da pressão intraocular antes e depois da randomização de ambos os grupos 23
- Figura 4** – Comparação do padrão da pressão intraocular de ambos os grupos pré-tratamento e ao final de 12 meses de seguimento 24

Lista de tabelas

Tabela 1 –	Dados demográficos e características da população do estudo	21
Tabela 2 –	Médias da pressão intraocular antes e depois da randomização de ambos os grupos	22

Resumo

Suzuki R. *Estudo da eficácia do agulhamento transconjuntival com 5-fluoracil em olhos com pressão intraocular elevada e bolha encapsulada pós trabeculectomia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Objetivo: Estudo comparativo da pressão intraocular (PIO) após agulhamento transconjuntival (ATC) com 5-fluoracil (5-FU) e tratamento clínico (TC) em olhos glaucomatosos com bolha encapsulada e PIO não controlada após trabeculectomia com mitomicina C (MMC), no final de 12 meses de seguimento. **Desenho:** Estudo prospectivo, randomizado, intervencionista. **Participantes:** 40 olhos de 39 pacientes com bolha encapsulada, desenvolvida em 5 meses ou menos, após trabeculectomia primária com mitomicina e $PIO \geq 20\text{mmHg}$. **Métodos:** Os olhos foram randomizados para ATC com 5-FU e TC. Um máximo de dois ATC foi permitido no estudo. Todos os olhos foram acompanhados por 12 meses. O sucesso foi definido como $PIO \leq 18\text{ mmHg}$ e redução de 20% da PIO basal (sem medicações no grupo ATC). **Resultados:** A média da PIO em 12 meses de acompanhamento foi de $12,14 \pm 2,80\text{ mmHg}$ no grupo do ATC e $15,13 \pm 2,07\text{ mmHg}$ no grupo do TC ($p = 0,004$). 14 olhos (70%) foram considerados sucesso no grupo do ATC e 15 olhos (75%) no grupo do TC ($p = 0,89$). O número médio de agulhamentos foi de $1,35 \pm 0,49$ e a quantidade média de medicamentos foi de $2,15 \pm 0,74$. **Conclusões:** Houve uma taxa de sucesso semelhante nos olhos randomizados para ATC com 5-FU em comparação com TC em 12 meses de seguimento. No entanto, foi observada uma significativa menor média da PIO, após o ATC.

Descritores: Agulhas; Trabeculectomia; Revisão cirúrgica; Estudo comparativo; Glaucoma; Glaucoma/terapia por drogas; Fluoracil

Summary

Suzuki R. *The efficacy of transconjunctival needling revision with 5-fluorouracil in encapsulated blebs with elevated intraocular pressure after trabeculectomy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013.

Objective: To compare the efficacy of transconjunctival needling revision (TNR) with 5-fluorouracil (5-FU) and medical treatment (MT) in glaucomatous eyes with encapsulated bleb and uncontrolled intraocular pressure (IOP) after trabeculectomy with mitomycin C (MMC) at 12 months follow-up.

Design: Prospective, randomized, interventional study. **Participants:** Forty eyes of 39 patients with encapsulated bleb developed in 5 months or less following primary trabeculectomy with mitomycin and IOP ≥ 20 mmHg.

Methods: Eyes were randomized to either TNR with 5-FU or MT. A maximum of two TNR was allowed in the study. All eyes were followed-up for 12 months. Success of treatment was defined as IOP ≤ 18 mmHg and a 20% reduction from baseline (no medications in TNR group). **Results:** Mean IOP at 12 months follow-up was 12.14 ± 2.80 mmHg in the TNR group and 15.13 ± 2.07 mmHg in the MT group ($p=0.004$). Fourteen eyes (70%) were considered a success in the TNR group and 15 eyes (75%) in the MT group ($p=0.89$). The number of needling procedure was 1.35 ± 0.49 procedures and the number of medication was 2.15 ± 0.74 medications. **Conclusions:** We have demonstrated a similar success rates in eyes randomized to MT in comparison to TNR with 5-FU at the last follow-up. However, a significant lower mean IOP after TNR was observed.

Descriptors: Needles; Trabeculectomy; Surgical revision; Comparative study; Glaucoma; Glaucoma/drug therapy; Fluorouracil

1 Introdução

O tratamento do glaucoma consiste na redução da pressão intraocular (PIO) nos olhos afetados, tendo como finalidade evitar o aparecimento ou progressão do dano glaucomatoso. Para tanto, são utilizadas medicações hipotensoras tópicas, geralmente com bons resultados. Entretanto, se o tratamento clínico máximo tolerado não for suficiente para proporcionar a redução da PIO e o devido controle da doença, a terapia cirúrgica é indicada. A trabeculectomia (TREC) ainda é considerada a cirurgia “padrão ouro”, entre vários especialistas ¹⁻⁵, e o manejo pós-operatório é fundamental para a manutenção do sucesso. O êxito da cirurgia depende do funcionamento da bolha filtrante. Quando ela apresenta sinais precoces de falência, é fundamental que se intervenha na mesma para se garantir o sucesso da TREC ⁶.

A cicatrização sob ou sobre o retalho escleral no espaço subconjuntival, parece ser o evento mais frequente que leva à falência precoce da drenagem na TREC ^{7, 8}. A formação de tecidos cicatriciais sobre o retalho escleral no espaço subconjuntival acarretando, o que se chama de “bolha encapsulada” (ou cisto de *Tenon*), pode ocorrer em tempos variados, após a cirurgia inicial. Alguns autores sugerem taxas de encapsulamento entre 7,6% e 29%, após a TREC ⁹⁻¹⁶. Nestes casos, o agulhamento transconjuntival que remove parte do tecido fibroso por meio de técnicas minimamente invasivas, restaurando a filtração, mostrou ser uma excelente opção terapêutica ^{6, 17, 18}. Além disso, o uso de agentes antiproliferativos

como adjuvante, tais como 5 - fluoracil (5-FU) ^{1, 5, 6, 17} ou a mitomicina C (MMC) ⁵ aumenta as taxas de sucesso deste procedimento. De forma mais conservadora, a reintrodução de medicações hipotensoras tem sido utilizada, como terapia segura e eficaz em olhos que desenvolveram bolhas encapsuladas ¹⁹⁻²¹.

Vários estudos sobre a revisão cirúrgica de TRECs através do agulhamento transconjuntival relatam distintas taxas de sucesso ^{1, 3-6, 17, 22-26}. No entanto, apresentam critérios metodológicos variados quanto à: pressão-alvo de sucesso, tipos morfológicos de bolhas filtrantes, tempo entre a cirurgia filtrante e a realização do agulhamento, realização de um ou mais agulhamentos e uso ou não de agentes antiproliferativos, como adjuvante ^{1, 5, 17, 22, 23, 27}. Desta forma, a comparação entre estes estudos torna-se limitada e de valor questionável.

1.1 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é: avaliar a eficácia do agulhamento transconjuntival com 5-FU e comparar, no final de 12 meses de seguimento, seus resultados com o tratamento clínico, utilizando medicações hipotensoras tópicas, em olhos com bolhas encapsuladas desenvolvidas em 5 meses ou menos após TREC com MMC e PIO $\geq$ 20mmHg.

2 Revisão da Literatura

2.1 GLAUCOMA: CONSIDERAÇÕES GERAIS

De acordo com estudos populacionais, estima-se que um em cada 40 indivíduos acima dos 40 anos apresenta glaucoma com algum grau de perda visual ²⁸. No mundo existem 60 milhões de pessoas afetadas nas quais 8,4 milhões com cegueira bilateral ²⁸. Mesmo em países desenvolvidos, metade dos casos ainda não são diagnosticados ²⁹, possivelmente, por tratar-se de uma doença quase assintomática na grande maioria dos casos. É a segunda causa de cegueira no mundo e a perda da visão pode ser evitada, na grande maioria dos casos, pelo tratamento precoce e controle adequado da doença ³⁰.

O glaucoma pode ser classificado, sumariamente, em: de ângulo aberto e de ângulo fechado, além das formas congênitas e de desenvolvimento. Acomete de forma primária ou secundária as outras doenças. Sua incidência varia entre as diferentes etnias, sendo a raça negra a mais acometida ³¹⁻³³.

Estudos estimaram, em 2010, nos indivíduos maiores de 40 anos, incidências em torno de 1,96% na forma de ângulo aberto e 0,69% de ângulo fechado, considerando a população mundial ³⁰. A situação é tão alarmante que autores estimam que, em 2020, cerca de 80 milhões de pessoas no mundo serão acometidas e pouco mais de 11 milhões apresentarão cegueira bilateral ³⁰.

Atualmente o glaucoma é considerado uma neuropatia óptica decorrente de múltiplas causas, sendo a PIO o fator de risco mais importante^{34, 35}. Ocorrem lesões das células ganglionares da retina e seus axônios, levando a alterações características do nervo óptico.

Duas teorias principais foram sugeridas para explicar a patogênese da lesão glaucomatosa; a teoria mecânica, na qual a lesão seria decorrente da compressão direta das células ganglionares da retina provocada pelo aumento da PIO e a teoria vascular em que se acredita que alterações vasculares locais levariam a processos isquêmicos e, conseqüentemente, danos estruturais³⁶. Nenhuma das teorias, de modo isolado, explica de forma completa a patogênese do glaucoma.

Sendo assim, embora seja considerada uma doença multifatorial, o foco do tratamento continua sendo exclusivamente a redução da PIO, seja da forma clínica (com utilização de medicações hipotensoras oculares) e/ou cirúrgica, em suas diferentes modalidades.

2.2 TRATAMENTO CLÍNICO E CIRÚRGICO

Estudos mostram a importância da redução da PIO na redução da progressão do glaucoma³⁷⁻³⁹. O tratamento inicia-se clinicamente, utilizando medicações de preferência tópicas que reduzem a PIO, atuando bioquimicamente na fisiologia do humor aquoso. Atualmente, as medicações disponíveis agem na redução da produção e/ou no aumento do escoamento

do humor aquoso. Podem ser combinadas, de acordo com seu modo de ação, conforme a PIO-alvo de tratamento. Quando a redução desejada da PIO não é alcançada com a associação dos medicamentos máximos tolerados, recorre-se ao tratamento cirúrgico.

A terapia com LASER* na região do trabeculado (ou trabeculoplastia) tem como objetivo aumentar o escoamento do humor aquoso, facilitando sua drenagem, possivelmente por meio de alterações biológicas e estruturais que ocorrem após o tratamento ^{40, 41}. Sua eficácia é mais limitada, em termos de redução da PIO, assim como a duração de seu efeito ^{42, 43}.

Desde a década de 1920, diversos tipos de cirurgia para glaucoma vêm sendo propostos ⁴⁴⁻⁴⁸. Basicamente, todas as técnicas têm como objetivo a facilitação da drenagem do humor aquoso, seja pelas vias naturais ou por canais artificialmente criados ou implantados. A TREC introduzida por Cairns, em 1968 ⁴⁶, ainda é considerada a cirurgia “padrão ouro” para o glaucoma, conforme diversos autores ¹⁻⁵. Trata-se da construção de uma válvula de sentido único por meio da retirada de uma pequena porção de tecido córneo escleral (esclerotomia), permitindo a saída do humor aquoso, levando à redução da PIO. Um pequeno retalho escleral é suturado sobre a esclerotomia, criando o mecanismo valvular. Os tecidos conjuntival e Tenon recobrem esta área, não permitindo contato do humor aquoso drenado com o meio externo. A conjuntiva torna-se elevada nessa região pelo acúmulo de

* Do inglês *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, ou seja, Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação.

líquido no espaço subconjuntival, formando o que se chama de bolha filtrante.

Os índices de sucesso da TREC variam entre 40% e 98% ⁴⁹. Nota-se redução evidente do sucesso ao longo dos anos. Em 5 anos, estudos mostram taxas de sucesso de 60% ⁵⁰ e, em 10 anos, de 44% ⁵¹.

Recentemente, autores descreveram aprimoramentos técnicos desse procedimento em busca de melhores resultados ⁵².

2.3 BOLHA ENCAPSULADA

2.3.1 Definição, morfologia e incidência

Uma das complicações observadas no período pós-operatório da TREC provocada pelo excesso de cicatrização no espaço subconjuntival é a bolha encapsulada, cisto de Tenon ⁵³ ou bolha encistada ¹². Geralmente, a formação da bolha encapsulada ocorre entre a 2ª e 4ª semana, após a TREC primária ^{10, 12-15, 54, 55} e sua incidência varia entre 7,6% e 29% ⁹⁻¹⁶. O processo de formação da cápsula sobre a bolha filtrante envolve crescimento fibroblástico, formando uma parede espessa e opalescente ^{20, 53}. Histologicamente, observa-se denso tecido conectivo colagenoso subconjuntival e poucas células ^{8, 53}.

A identificação da bolha encapsulada é feita clinicamente. Ao exame biomicroscópico, observa-se uma bolha elevada, rígida, em forma de cúpula, delimitada por um anel (“anel de aço”), acompanhada com frequência por hiperemia conjuntival (Figura 1). É normal a conjuntiva apresentar-se com boa mobilidade sobre o cisto. Geralmente, estas bolhas cursam com PIO elevada^{10, 56}.

Pela tomografia de coerência óptica, observa-se a parede espessa da bolha com alta refletividade e fluido aprisionado, preenchendo a parte interna⁵⁷.

2.3.2 Fatores de risco

Os fatores que supostamente aumentam a incidência de bolhas encapsuladas foram identificados, como uso prolongado de colírios hipotensores da classe dos betabloqueadores^{10, 15}, o tratamento prévio com laser de argônio (trabeculoplastia)^{9-11, 15, 58} e o gênero masculino^{9, 11, 15}. Oh et al.⁵⁹ mostraram menores incidências de bolhas encapsuladas, após TRECs nos olhos que utilizaram antimetabólico adjuvante (5-FU) e nas cirurgias realizadas com luvas sem talco.

O uso de injeção de corticoide na bolha filtrante foi sugerido com o propósito de reduzir a fibrose excessiva diminuindo, assim, a chance de encapsulamento da bolha^{60, 61}. Loftfield e Ball⁶², entretanto, mostraram maiores taxas de encapsulamento após a injeção de dexametasona,

sugerindo a retirada precoce do corticoide, sempre que possível, durante as primeiras semanas de pós-operatório.

Clinicamente, bolhas hiperemiadas em razão da presença de grande quantidade de vasos, inclusive vasos calibrosos e tortuosos em “saca-rolha”, são mais suscetíveis ao encapsulamento ⁶³. Vasos em “saca-rolha”, provavelmente, sejam formados em resposta à contração da fibrose do tecido subconjuntival, indicando uma resposta inflamatória mais intensa. Alguns fibroblastos podem transformar-se em miofibroblastos pela síntese de proteínas contráteis ⁶⁴. Desta forma, a grande incidência de vasos em “saca-rolha” previamente ao encapsulamento sugere a importância dos miofibroblastos na gênese do encapsulamento ¹⁴.

2.4 AGULHAMENTO TRANSCONJUNTIVAL

2.4.1 Definição

Em 1985, Pederson e Smith ²⁰ propuseram uma forma de revisão cirúrgica minimamente invasiva em casos de falência da TREC e presença de bolhas encapsuladas, com o auxílio de uma agulha. Obtiveram sucesso em 9 de 13 olhos submetidos ao que chamaram de agulhamento. A técnica consiste em se cortar o tecido fibroso sob a conjuntiva que se forma sobre a região filtrante, utilizando uma agulha de pequeno calibre, reduzindo-se o trauma cirúrgico e, portanto, diminuindo a incidência de complicações.

Desta forma, consegue-se restabelecer novamente o fluxo de humor aquoso, resultando na redução da PIO. Em alguns casos, além de se cortar o tecido fibroso, faz-se necessária a elevação do retalho escleral com a agulha, para restabelecimento da filtração. Nestes casos, aumenta-se a incidência de complicações^{65, 66}.

2.4.2 Indicações

O agulhamento transconjuntival está indicado nas seguintes situações:

- a- Inadequado controle da PIO
 - a.1- Em bolhas elevadas e/ou encapsuladas
 - a.2- Em bolhas planas, com boa visualização do retalho escleral
- b- Bolhas disestésicas
- c- Vazamentos da bolha

Além de restabelecer a função da TREC falida, o agulhamento pode também ser eficaz em bolhas disestésicas. Bolhas elevadas podem ser incômodas ao paciente, levando a diversos graus de desconforto⁶⁷⁻⁶⁹. Ao se romper as adesões internas da bolha após o agulhamento, altera-se sua arquitetura, tornando-a menos elevada e mais difusa. Bolhas menos elevadas são mais toleradas e confortáveis ao paciente^{67, 68}.

Bolhas isquêmicas elevadas e pequenas podem apresentar pequenos vazamentos. Nestes casos, o agulhamento tem a função de aumentar a área da bolha, diminuindo sua pressão interna, ocasionada pelo aquoso

aprisionado. A redução da pressão interna da bolha possibilita a cicatrização espontânea e o fechamento do vazamento^{70, 71}.

2.4.3 Eficácia e falência

Diversos estudos mostraram eficácia do agulhamento, considerando redução da PIO, com taxas de sucesso que variam entre 13,0% e 91,6%^{17, 21, 23, 72-74}, associadas ao uso de agentes antiproliferativos, como adjuvantes.

Alguns fatores parecem interferir no sucesso do tratamento. Cirurgias filtrantes recentes^{22, 75, 76}, pacientes jovens⁷⁷, ausência do uso de antimetabólico na cirurgia primária²⁷, PIO elevada antes do agulhamento^{27, 78} e PIO > 10mmHg imediatamente após o agulhamento^{1, 27, 79} são fatores que podem estar ligados ao menor sucesso do procedimento. Mesmo assim, não existem informações evidentes e seguras que possam sugerir quais pacientes poderiam beneficiar-se com o agulhamento e quais não.

O aplanamento total da bolha, paredes de baixa refletividade e presença de fluido episcleral posterior pela tomografia de coerência óptica, imediatamente, após o agulhamento em bolhas encapsuladas é um bom sinal preditivo de sucesso do procedimento com adequado controle da PIO^{80, 81}.

2.4.4 Complicações

Embora o procedimento seja seguro, complicações foram descritas durante e após a realização do agulhamento.

Hemorragias subconjuntivais ou hifemas podem ocorrer durante o agulhamento ^{1, 82-84}. Os sangramentos podem ser evitados, impedindo o contato da agulha com vasos mais calibrosos e com o tecido episcleral onde existe uma maior concentração de pequenos vasos ⁸⁵. O uso de vasoconstrictores previamente ao procedimento também pode reduzir a chance de sangramentos ⁷².

Após a remoção da agulha, pequenos vazamentos podem ocorrer no orifício de entrada. Normalmente, são vazamentos autolimitados com resolução espontânea ^{2, 5, 27, 86}.

Depois do agulhamento, casos de hipotonia podem ocorrer. Assim como os vazamentos, na maioria das vezes também são autolimitados ^{3, 22, 24, 26, 27}. Entretanto, podem vir acompanhados de descolamentos de coroide ^{22, 86, 87} e hemorragias supracoroideas ^{86, 88, 89} com eventual necessidade de tratamento específico.

Outras complicações menos frequentes, como câmara anterior rasa ^{2, 22, 86}, descompensação corneana ^{22, 27, 86}, blebites ^{86, 90}, glaucoma maligno ^{65, 86} e lesão do retalho escleral ⁶⁶ também foram descritas.

3 Método e Casuística

3.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

Estudo prospectivo e randomizado realizado em 40 olhos de 39 pacientes com bolha encapsulada, desenvolvida em 5 meses ou menos, após TREC primária com MMC e PIO $\geq$ 20mmHg no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), (Brasil). Em todos os olhos, nenhuma medicação hipotensora estava sendo utilizada, após a cirurgia primária. Define-se bolha encapsulada como localizada, em forma de cúpula, rígida, rodeada por um tecido fibroso também chamado de "anel de aço" (Figura 1). Os pacientes foram randomizados alternadamente em dois grupos: 20 olhos submetidos à revisão por agulhamento transconjuntival (ATC) com 5-FU e 20 olhos submetidos ao tratamento clínico (TC), utilizando medicações hipotensoras tópicas. O agulhamento transconjuntival foi realizado por apenas um cirurgião (RS).

FONTE: Suzuki, R

Figura 1 - Bolha encapsulada: localizada, rígida e em forma de cúpula (setas)

3.2 AGULHAMENTO TRANSCONJUNTIVAL

A Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP aprovou o protocolo deste estudo.

Após consentimento por escrito informado e assinado, o ATC foi realizado. Segue a descrição da metodologia utilizada para realização do ATC.

Anestésico tópico (tetracaína a 0,5%), antibiótico (ofloxacino a 2%) e iodo-povidona a 5% foram instilados no olho. Usou-se um blefarostato para manutenção da abertura palpebral. Na lâmpada de fenda, inseriu-se uma agulha de calibre 27G ligada a uma seringa de 1 ml no setor superior do olho, oposto à bolha encapsulada, no espaço subconjuntival (Figura 2). Em seguida, injetou-se 0,1 ml de lidocaína a 2% com adrenalina. A agulha avançou por um significativo trajeto (em torno de 10 mm) em direção ao cisto

para minimizar a possibilidade de vazamentos posteriores pelo orifício de entrada. Usando movimentos suaves para cima e para baixo, para trás e para frente, rompeu-se o tecido cicatricial sob a conjuntiva, sempre tomando cuidado para não perfurar a parede da bolha. Neste momento, o fluxo de aquoso foi restabelecido, provocando o aumento do tamanho da bolha. Então, removeu-se a agulha e com outra de calibre 25G ligada a uma seringa de insulina, injetou-se 5 mg (0,2 ml de uma solução 25 mg/ml) de 5-FU subconjuntivamente, em outro local, acima da bolha (Figura 2). Evitou-se a injeção de 5-FU dentro da bolha encapsulada para reduzir a possibilidade de penetração da medicação na câmara anterior e sua consequente toxicidade.

Figura 2 - Desenho esquemático do olho submetido ao agulhamento: A) Bolha encapsulada B) Local de entrada da agulha do ATC no espaço subconjuntival oposta à localização da bolha C) Local da aplicação do 5-FU subconjuntival acima da bolha

Antibiótico tópico (ofloxacino a 2%) foi administrado quatro vezes por dia durante 2 semanas, assim como esteroide tópico (prednisona a 1%) administrado quatro vezes por dia e retirado, conforme indicação clínica.

Um segundo agulhamento no grupo ATC foi realizado se, durante o seguimento, PIO $\geq$ 20mmHg. Apenas 2 agulhamentos no grupo ATC foram permitidos neste estudo.

3.3 COLETA DE DADOS

A medida da PIO foi realizada imediatamente após o procedimento (ATC), com 1 dia, 1 semana e com 1, 3, 6 e 12 meses, depois do procedimento (ATC). Nos olhos randomizados para tratamento clínico, a medida da PIO foi realizada após 30 dias do início de cada medicação, e com 3, 6 e 12 meses, após o uso das medicações. Apenas a medida ao final de 12 meses foi considerada e analisada neste estudo. Todos os pacientes foram avaliados no mesmo período do dia (10hs $\pm$ 1h) para minimizar as alterações relativas à flutuação natural da PIO. Os dados demográficos e as características da população do estudo também foram coletados e analisados.

3.4 CRITÉRIOS DE SUCESSO E DE EXCLUSÃO

Shin et al.²⁷ definiram sucesso como PIO-alvo variável, conforme a gravidade da doença e história clínica individual para cada paciente. Neste estudo, considerou-se sucesso quando se atingiu PIO-alvo $\leq 18\text{mmHg}$ e redução de 20% da PIO inicial no último seguimento (sem quaisquer agentes hipotensores no grupo do ATC). No grupo do TC, o tratamento médico tópico iniciou-se com betabloqueador não específico e/ou prostaglandinas, seguido de inibidores da anidrase carbônica e/ou alfa agonistas seletivos. As medicações foram adicionadas até atingir a PIO-alvo ou máxima terapia tolerada. Não se empregou medicação sistêmica hipotensora.

Os critérios de exclusão incluíram a necessidade de qualquer outro tratamento adicional, abrangendo terapia clínica ou nova intervenção cirúrgica no grupo do ATC e nova intervenção cirúrgica no grupo do TC.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a realização da análise estatística, usaram-se os testes t de Student para os dados paramétricos e os testes do Qui-quadrado e Mann-Whitney aos dados não paramétricos. Valores de $p < 0,05$ bicaudados foram utilizados para indicar significância; e usou-se a versão SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) para a análise estatística.

4 Resultados

Durante um período de 12 meses, dos 40 olhos analisados, 20 foram randomizados para o ATC e 20 randomizados para o TC. No grupo do ATC, a idade média foi de $57,30 \pm 15,21$ anos (intervalo de 27 a 83 anos), sendo 55% do gênero feminino e 65% brancos. No grupo do TC, a idade média foi de $63,30 \pm 12,01$ anos (intervalo 27 e 79 anos), 60% eram do gênero feminino e 30% de brancos (Tabela 1). Os tipos de glaucoma também são mostrados nos dados da Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e características da população do estudo

	Agulhamento transconjuntival (ATC)	Tratamento clínico (TC)	Valor de p
Idade (anos) média $\pm$ DP (variação)	57,30 $\pm$ 15,21 (27 – 83)	63,30 $\pm$ 12,01 (27 – 79)	0,17
Gênero			
Feminino	11 (55%)	12 (60%)	
Masculino	9 (45%)	8 (40%)	0,75
Raça			
Branco	13 (65%)	6 (30%)	
Negro	7 (35%)	13 (65%)	
Asiático		1 (5%)	0,07
Tipo de glaucoma			
GPAA	17 (85%)	18 (90%)	
Congênito	1 (5%)	1 (5%)	
Inflamatório	1 (5%)	-	
Pseudoexfoliação	-	1 (5%)	
Neovascular	1 (5%)	-	0,55
Tempo entre a TREC e o tratamento (dias – variação)	43,15 $\pm$ 28,71 (17 – 153)	51,60 $\pm$ 30,61 (23 – 139)	0,34

A média do tempo entre a cirurgia filtrante e o início do tratamento, após a randomização foi $43,15 \pm 28,71$ dias (variação de 17 a 153 dias) no grupo do ATC e $51,60 \pm 30,61$ dias (variação de 23 a 139 dias) no grupo do TC ($p = 0,34$).

Após randomização, a PIO média antes do tratamento foi de $25,15 \pm 5,25$ mmHg no grupo do ATC e $25,10 \pm 4,36$ mmHg no grupo do TC ($p = 0,58$). A pressão intraocular média, aos 12 meses de acompanhamento foi de $12,14 \pm 2,80$ mmHg no grupo do ATC e $15,13 \pm 2,07$ mmHg no grupo do TC ($p = 0,004$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Médias da pressão intraocular antes e depois da randomização de ambos os grupos

	Agulhamento transconjuntival (ATC)	Tratamento clínico (TC)	Valor de P
PIO pré-tratamento (mmHg)	$25,15 \pm 5,25$	$25,10 \pm 4,36$	0,58
PIO pós-randomização aos 12 meses de seguimento (mmHg)	$12,14 \pm 2,80$	$15,13 \pm 2,07$	0,004

No grupo do ATC, 14 olhos (70%) foram considerados sucesso e 15 olhos (75%) no grupo do TC ($p = 0,89$). Seis olhos (30%) foram considerados insucesso e excluídos do grupo do ATC (em cinco olhos iniciou-se o tratamento clínico e um foi submetido à nova cirurgia filtrante) e cinco olhos (25%) foram considerados insucesso e excluídos no grupo do TC (quatro olhos foram submetidos à nova cirurgia filtrante, devido as bolhas terem ficado planas, e em um realizou-se o agulhamento transconjuntival) ($p = 0,79$). A comparação da distribuição da PIO, antes e depois do tratamento em ambos os grupos, está representada nas Figuras 3 e 4.

Figura 3 - Distribuição da pressão intraocular, antes e depois da randomização de ambos os grupos

Figura 4 – Comparação do padrão da pressão intraocular de ambos os grupos pré-tratamento e ao final de 12 meses de seguimento

No grupo do ATC, a média de agulhamentos realizados foi de $1,35 \pm 0,49$ procedimentos e a quantidade média de medicações hipotensoras utilizadas no grupo do TC foi de $2,15 \pm 0,74$ medicamentos ao final do seguimento.

Após o ATC, observaram-se complicações em três olhos (15%). Um olho resultou em câmara anterior rasa e hifema, e outro apresentou pequeno descolamento de corioide. Ambos foram resolvidos com tratamento

conservador. Um outro olho que, após o procedimento, resultou em câmara anterior rasa e descolamento de coroide submeteu-se a tratamento cirúrgico.

5 Discussão

Diversos estudos mostraram a eficácia da revisão cirúrgica por agulhamento transconjuntival, após cirurgia filtrante^{1-4, 6, 17, 19, 22-24, 26, 27, 72-74, 90}. Entretanto, como existem distinções entre os estudos quanto à: morfologia das bolhas filtrantes, tempo de falência, critérios de sucesso, entre outros, a comparação entre eles torna-se pouco significativa.

A grande maioria dos estudos inclui diversos tipos morfológicos de bolhas em falência, não considerando suas diferenças estruturais nos resultados e análises. Bolhas encapsuladas, bolhas elevadas e difusas, bolhas planas são exemplos clinicamente observados. Quando indicado o agulhamento em razão da falência é fundamental identificar o tipo de bolha em questão para optar-se pelo melhor método a ser realizado. Nas bolhas encapsuladas e bolhas difusas, geralmente, o agulhamento é menos invasivo que nas bolhas planas e parece apresentar melhores resultados na redução da PIO^{4, 91}. Nestes casos, o procedimento consiste em cortar-se apenas a fibrose subconjuntival, enquanto em casos de bolhas planas, é necessário também, o descolamento do retalho escleral com a agulha.

Rotchford et al.¹⁷ mostraram melhores resultados das bolhas elevadas comparadas às bolhas planas submetidas ao agulhamento realizado em TRECs primárias falidas. Em concordância, Iwach et al.⁹⁰ mostraram menor índice de falências, após agulhamentos realizados em bolhas encapsuladas (19%) comparadas com bolhas difusas (53%). Recentemente, Amini et al.⁸³ em uma análise retrospectiva, compararam o

agulhamento em dois grupos de pacientes, conforme a morfologia da bolha: bolhas encapsuladas e bolhas planas. Após pouco mais de 30 meses de seguimento, os agulhamentos realizados em bolhas encapsuladas obtiveram melhores resultados comparados aos feitos em bolhas planas (58,3% e 46,7%, respectivamente), embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. No entanto, Broadway et al.¹ reportaram índices de sucesso de 47% em bolhas encapsuladas e 55% em bolhas planas, considerando sucesso redução da PIO menor que 22 mmHg.

Avaliando o método de agulhamento a ser realizado, Tatham et al.⁹² compararam dois tipos: tipo 1, cortando apenas a fibrose existente no espaço subconjuntival e tipo 2, adicionando ao tipo 1 a elevação do retalho escleral com a agulha. No final médio de 2 anos de seguimento, não mostraram diferenças significativas em termos de sucesso baseado na redução da PIO. Entretanto, neste estudo, os autores não separaram os casos, conforme a morfologia da bolha e a patência do óstio da TREC e, portanto, realizaram os dois tipos de agulhamento em diversos tipos de bolhas associadas ou não ao óstio da TREC aberto. Desta forma, não se pode afirmar qual tipo de bolha apresenta melhores resultados, após cada tipo de procedimento.

Para minimizar a influência da morfologia das bolhas e a forma de agulhamento nas análises dos resultados, foram selecionadas apenas bolhas encapsuladas neste estudo, com o óstio interno patente, e o agulhamento foi realizado sem atingir o retalho escleral em todos os pacientes.

Os dados da literatura referentes ao critério de sucesso relacionados a PIO são muito variados. Estudos utilizam como sucesso, desde PIO igual ou abaixo de 21 mmHg^{1, 6, 17, 22, 24, 26} (em sua grande maioria), até valores mais baixos, como menores de 16 mmHg^{2, 86}. Alguns autores utilizam ainda o percentual de redução sobre a PIO basal de 20%¹⁷ ou 30%^{1, 90}. Nosso critério foi estabelecido conforme informações do estudo multicêntrico AGIS 7⁹³, que mostrou maior índice de progressão da lesão campimétrica em olhos glaucomatosos com PIO maior que 18 mmHg. Ao final do acompanhamento de 7 anos, olhos glaucomatosos com PIO maior que 18 mmHg comparados a olhos glaucomatosos com PIO menor que 18 mmHg tiveram chances de progressão duas vezes maior, considerando a piora do campo visual. Assim sendo, neste estudo definiu-se o sucesso, PIO menor ou igual a 18 mmHg. Além disso, associou-se o critério de percentual de redução de 20% da PIO basal para apurar nosso padrão de sucesso.

A eficácia do tratamento clínico utilizando medicações hipotensoras em bolhas encapsuladas foi demonstrada com consideráveis taxas de sucesso, variando entre 71% e 100%^{12, 13, 94}. A razão pela qual se observou a redução da PIO com a reintrodução de medicações hipotensoras nos olhos submetidos à cirurgia filtrante, que não respondiam mais ao tratamento clínico, pode ser questionada. Uma possível explicação seria a provável eficácia parcial das bolhas encapsuladas ao reduzir a PIO, quando associadas aos hipotensores tópicos.

A comparação entre tratamento clínico e a revisão cirúrgica em bolhas encapsuladas já foi estudada. Costa et al.¹⁹ compararam olhos com bolhas

encapsuladas, que foram randomizados em tratamento clínico e agulhamento transconjuntival sem o uso de antimitótico adjuvante. No final do seguimento, mostraram médias da PIO de $16,09 \pm 6,92$ mmHg nos olhos que receberam tratamento clínico e médias de $18,92 \pm 6,39$ mmHg nos olhos submetidos ao agulhamento transconjuntival, associado ao uso de medicação hipotensora ($p=0,3$). Entretanto, no presente estudo, reportou-se a uma significativa maior redução da PIO no grupo submetido ao ATC, sem o uso associado de medicações hipotensoras, em comparação ao grupo do TC (médias de $12,14 \pm 2,80$ mmHg contra médias de $15,13 \pm 2,07$ mmHg, respectivamente $p=0,004$). O uso de 5-FU nos olhos submetidos ao agulhamento pode explicar nossos melhores resultados em relação ao estudo de Costa et al.¹⁹. No presente estudo, não foram associadas medicações hipotensoras nos pacientes submetidos ao ATC por entender que desta forma, o real valor do procedimento seria expressado. Futuramente, será possível estudar a associação das medicações hipotensoras no grupo do ATC e verificar seus resultados, mantendo os mesmos critérios de sucesso.

Vários estudos mostraram que o uso de agentes antiproliferativos associados aos procedimentos proporcionaram boas taxas de sucesso, seja com o 5-FU^{1, 3, 4, 17, 23, 24, 27, 73, 95} ou com a MMC^{2, 22, 26, 86, 90}. As taxas de sucesso apresentadas variaram entre 13,0% e 91,6% com o uso de 5-FU^{1, 3, 4, 17, 23, 24, 27, 73} e 61,0% e 74,5% com o uso de MMC^{2, 22, 26, 86, 90}. É importante salientar que o tempo de seguimento, o critério de sucesso e o tipo de bolha são singulares em cada estudo, não permitindo comparações entre eles. Até

o momento, não existe conhecimento de estudos prospectivos randomizados comparando o sucesso do agulhamento com o uso de 5-FU e MMC.

Como alternativa aos agentes antiproliferativos (5-FU e MMC), outros medicamentos foram propostos, como adjuvantes ao agulhamento buscando melhores resultados.

O Interferon $\alpha 2$ -b é uma droga antimetabólica utilizada para o tratamento de tumores malignos e tem a capacidade de suprimir a proliferação de fibroblastos ⁹⁶. Wang et al. ⁹⁷ mostraram sucesso com redução da PIO, após 12 meses de seguimento em 77,4% dos olhos submetidos ao agulhamento e injeção de interferon $\alpha 2$ -b com baixos índices de complicações. Mais ensaios clínicos com seguimentos mais longos são necessários para se estabelecer a real eficácia do interferon, como adjuvante no agulhamento e suas possíveis vantagens sobre os agentes antiproliferativos.

O bevacizumab é uma droga quimioterápica antiangiogênica usada para o tratamento de câncer colorretal ⁹⁸. Ultimamente, vem sendo empregada também para tratamento de neovascularização em patologias vitreoretinianas ^{99, 100}. Estudou-se a inibição da angiogênese em fibroblastos da cápsula de Tenon nas bolhas encapsuladas, que sugeriram possíveis benefícios no controle da cicatrização pós operatória da TREC ¹⁰¹. Desta forma, Kahook et al. ¹⁰² mostraram o uso de bevacizumab adjuvante ao agulhamento em um paciente com bolha falida, evoluindo com redução da vascularização da bolha e controle da PIO após 6 semanas. Entretanto, Simsek et al. ¹⁰³ em um estudo comparativo, estudaram a eficácia do

agulhamento em olhos com bolhas falidas, utilizando como adjuvante o 5-FU e o bevacizumab. Após um tempo médio de 17 meses de acompanhamento, obtiveram 80% de sucesso nos olhos que receberam o 5-FU e 25% nos olhos tratados com bevacizumab, mostrando a superior eficácia do 5-FU, como adjuvante.

Embora o tempo entre a TREC e o agulhamento não pareça ser fator determinante de sucesso,¹ alguns autores demonstraram melhores resultados realizando o procedimento em bolhas com falências mais tardias (maiores que 12 meses)^{2, 86}, sugerindo que o processo inflamatório pós-operatório natural da TREC poderia levar a maiores insucessos em casos realizados precocemente⁸⁶. Por outro lado, realizando o agulhamento de forma precoce, possibilita-se um imediato fluxo de humor aquoso, o que parece influenciar o processo cicatricial. Burke et al.¹⁰⁴ estudaram a relação de crescimento de fibroblastos em diferentes concentrações de humor aquoso em coelhos e humanos. Sugeriram que distintas concentrações de humor aquoso comprometeriam o crescimento de fibroblastos em culturas de células. Baixas concentrações (20% da concentração normal) estimulariam a proliferação, enquanto altas concentrações (até a concentração normal) aparentemente levariam a perdas celulares consideráveis, resultando em um efeito de inibição do crescimento celular. Herschler et al.¹⁰⁵ demonstraram uma forte correlação entre o sucesso da cirurgia filtrante e a habilidade do humor aquoso em inibir o crescimento de fibroblastos *in vitro*. Rotchford et al.¹⁷ relataram melhores resultados com o agulhamento transconjuntival em bolhas elevadas até 3 meses, após a

TREC. Desta mesma forma, neste estudo, realizou-se o ATC em bolhas encapsuladas precocemente, considerando o curto período de tempo, após a TREC ($51,60 \pm 30,61$ dias).

Neste estudo, observou-se uma diferença entre a proporção de negros e brancos nos dois grupos estudados, devido a forma aleatória de randomização, na qual a raça não foi considerada; embora não estatisticamente significativa. A resposta ao tratamento clínico com hipotensores oculares tópicos, comparando diferentes grupos étnicos, já foi estudada^{106, 107}. Mansberger et al.¹⁰⁸, comparando olhos hipertensos de negros e brancos, submetidos ao tratamento clínico, não mostraram diferenças significativas na redução da PIO, utilizando diversas categorias de hipotensores oculares tópicos. Com relação ao agulhamento, estudos não mostraram diferenças nas taxas de sucessos e falências entre brancos e negros^{26, 27}. Hawkins et al.¹⁰⁹, avaliando os fatores preditivos para o sucesso do agulhamento, não mostraram influência significativa de fatores étnicos. Desta forma, acreditamos que, apesar da diferença observada nos dois grupos estudados, a quantidade de negros e brancos em cada grupo não parece influenciar em nossos resultados. Entretanto, uma posterior análise, com um número maior de olhos, deve ser realizada para elucidar melhor a influência étnica no tratamento das bolhas encapsuladas.

As complicações decorrentes do agulhamento transconjuntival foram relatadas e a maioria foi considerada leve por resolverem espontaneamente. Vazamentos conjuntivais, pequenos hifemas e câmaras rasas temporárias foram descritas^{23, 78}. Entretanto, alguns autores sugerem complicações mais

severas, quando realizaram o agulhamento em bolhas planas ou cicatrizadas^{65, 66}. Neste estudo, relataram-se complicações em três olhos (15%), e em um foi necessária intervenção cirúrgica reparadora.

No presente estudo, ao se considerar somente bolhas encapsuladas, foi possível uma comparação mais adequada das taxas de sucesso entre os dois grupos estudados.

As limitações do presente estudo prospectivo incluíram o tamanho da amostra reduzido, com seguimento relativamente curto.

6 Conclusões

- Sucesso semelhante dos olhos randomizados para TC em comparação com os olhos submetidos ao ATC com 5-FU (75% versus 70%, respectivamente).
- Maior redução média da PIO, estatisticamente significativa, após o tratamento no grupo do ATC.

7 Referências

1. 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.
2. Maestrini HA, Cronemberger S, Matoso HD, Reis JR, Mérula RV, Filho AD, Sakurai E, Ferreira GA. Late needling of flat filtering blebs with adjunctive mitomycin C: efficacy and safety for the corneal endothelium. *Ophthalmology*. 2011;118(4):755-62.
3. Kapasi MS, Birt CM. The efficacy of 5-fluorouracil bleb needling performed 1 year or more posttrabeculectomy: a retrospective study. *J Glaucoma*. 2009;18(2):144-8.
4. Paris G, Zhao M, Sponsel WE. Operative revision of non-functioning filtering blebs with 5-fluorouracil to regain intraocular pressure control. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32(4):378-82.
5. 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.
6. King AJ, Rotchford AP, Alwitry A, Moodie J. Frequency of bleb manipulations after trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(7):873-7.
7. Skuta GL, Parrish RK, 2nd. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol*. 1987;32(3):149-70.

8. Addicks EM, Quigley HA, Green WR, Robin AL. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(5):795-8.
9. 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.
10. Richter CU, Shingleton BJ, Bellows AR, Hutchinson BT, O'Commor T, Brill I. The development of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology*. 1988;95(9):1163-8.
11. Campagna JA, Munden PM, Alward WL. Tenon's cyst formation after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmic Surg*. 1995;26(1):57-60.
12. Scott DR, Quigley HA. Medical management of a high bleb phase after trabeculectomies. *Ophthalmology*. 1988;95(9):1169-73.
13. Sherwood MB, Spaeth GL, Simmons ST, Nichols DA, Walsh AM, Steinmann WC, Wilson RP. Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery. Medical management. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(11):1517-21.
14. Ophir A. Encapsulated filtering bleb. A selective review--new deductions. *Eye (Lond)*. 1992;6(Pt 4):348-52.
15. 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(3):336-41.

16. Yarangumeli A, Koz OG, Kural G. Encapsulated blebs following primary standard trabeculectomy: course and treatment. *J Glaucoma*. 2004;13(3):251-5.
17. Rotchford AP, King AJ. Needling revision of trabeculectomies bleb morphology and long-term survival. *Ophthalmology*. 2008;115(7):1148-53 e4.
18. Meyer JH, Guhlmann M, Funk J. [How successful is the filtering bleb "needling"?]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1997;210(4):192-6.
19. Costa VP, Correa MM, Kara-Jose N. Needling versus medical treatment in encapsulated blebs. A randomized, prospective study. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1215-20.
20. Pederson JE, Smith SG. Surgical management of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology*. 1985;92(7):955-8.
21. Hodge W, Saheb N, Balazsi G, Kasner O. Treatment of encapsulated blebs with 30-gauge needling and injection of low-dose 5-fluorouracil. *Can J Ophthalmol*. 1992;27(5):233-6.
22. 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.
23. Allen LE, Manuchehri K, Corridan PG. The treatment of encapsulated trabeculectomy blebs in an out-patient setting using a needling technique and subconjunctival 5-fluorouracil injection. *Eye (Lond)*. 1998;12(Pt 1):119-23.
24. Perucho-Martinez S, Gutierrez-Diaz E, Montero-Rodriguez M, Mencía-Gutiérrez E, Lago-Llinás MD. [Needle revision of late failing filtering blebs after glaucoma surgery]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(9):517-22.

-
25. Shin DH, Juzych MS, Khatana AK, Swendris RP, Parrow KA. Needling revision of failed filtering blebs with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmic Surg.* 1993;24(4):242-8.
 26. 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.
 27. Shin DH, Kim YY, Ginde SY, Kim PH, Eliassi-Rad B, Khatana AK, Keole NS. Risk factors for failure of 5-fluorouracil needling revision for failed conjunctival filtration blebs. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(6):875-80.
 28. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet.* 2011;377(9774):1367-77.
 29. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(5):389-93.
 30. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-7.
 31. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA.* 1991;266(3):369-74.
 32. Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, Martone JF, Cowan CL Jr, Gear JC, Ross-Degnan D. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. *Ophthalmology.* 1989;96(9):1363-8.
 33. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(6):821-9.

-
34. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Singh K. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(8):1090-5.
 35. Pohjanpelto PE, Palva J. Ocular hypertension and glaucomatous optic nerve damage. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1974;52(2):194-200.
 36. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994;39(1):23-42.
 37. Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1991;111(1):51-5.
 38. Stewart WC, Chorak RP, Hunt HH, Sethuraman G. Factors associated with visual loss in patients with advanced glaucomatous changes in the optic nerve head. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(2):176-81.
 39. Quigley HA, Maumenee AE. Long-term follow-up of treated open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1979;87(4):519-25.
 40. Van Buskirk EM, Pond V, Rosenquist RC, Acott TS. Argon laser trabeculoplasty. Studies of mechanism of action. *Ophthalmology*. 1984;91(9):1005-10.
 41. Melamed S, Pei J, Epstein DL. Delayed response to argon laser trabeculoplasty in monkeys. Morphological and morphometric analysis. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(7):1078-83.
 42. Feldman RM, Katz LJ, Spaeth GL, Crapotta JA, Fahmy IA, Ali MA. Long-term efficacy of repeat argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1061-5.

-
43. Beltran-Agullo L, Alaghband P, Obi A, Husain R, Lim KS. The effect of selective laser trabeculoplasty on aqueous humor dynamics in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2012 Jun 4.
44. Molteno AC. A new implant for glaucoma. Effect of removing implants. *Br J Ophthalmol*. 1971;55(1):28-37.
45. Holth S. A new technic in punch forceps sclerectomy for chronic glaucoma: tangential and extralimbal iridencleisis operations epitomized 1915-1919. *Br J Ophthalmol*. 1921;5(12):544-51.
46. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol*. 1968;66(4):673-9.
47. Sanchez E, Schnyder CC, Sickenberg M, Chiou AG, Hédiguer SE, Mermoud A. Deep sclerectomy: results with and without collagen implant. *Int Ophthalmol*. 1996-1997;20(1-3):157-62.
48. Minckler DS, Baerveldt G, Alfaro MR, Francis BA. Clinical results with the Trabectome for treatment of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2005;112(6):962-7.
49. Rotchford AP, King AJ. Moving the goal posts definitions of success after glaucoma surgery and their effect on reported outcome. *Ophthalmology*. 2010;117(1):18-23 e3.
50. Law SK, Shih K, Tran DH, Coleman AL, Caprioli J. Long-term outcomes of repeat vs initial trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):685-95 e1.

-
51. Suzuki R, Dickens CJ, Iwach AG, Hoskins HD Jr, Hetherington J Jr, Juster RP, Wong PC, Klufas MT, Leong CJ, Nguyen N. Long-term follow-up of initially successful trabeculectomy with 5-fluorouracil injections. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1921-4.
52. Jones E, Clarke J, Khaw PT. Recent advances in trabeculectomy technique. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16(2):107-13.
53. Van Buskirk EM. Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery. *Am J Ophthalmol*. 1982;94(4):522-7.
54. Azuara-Blanco A, Bond JB, Wilson RP, Moster MR, Schmidt CM. Encapsulated filtering blebs after trabeculectomy with mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(10):805-9.
55. Ophir A, Ticho U. Encapsulated filtering bleb and subconjunctival 5-fluorouracil. *Ophthalmic Surg*. 1992;23(5):339-41.
56. Ophir A, Ticho U. Delayed filtering bleb encapsulation. *Ophthalmic Surg*. 1992;23(1):38-9.
57. Leung CK, Yick DW, Kwong YY, Li FC, Leung DY, Mohamed S, Tham CC, Chung-Chai C, Lam DS. Analysis of bleb morphology after trabeculectomy with Visante anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(3):340-4.
58. Ignjatovic Z, Misailovic K, Kuljaca Z. [Encapsulated filtering blebs--incidence and methods of treatment]. *Srp Arh Celok Lek*. 2001;129(11-12):296-9.
59. 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(4):629-34.

-
60. Tham CC, Li FC, Leung DY, Kwong YY, Yick DW, Chi CC, Lam DS. Intra-bleb triamcinolone acetonide injection after bleb-forming filtration surgery (trabeculectomy, phacotrabeculectomy, and trabeculectomy revision by needling): a pilot study. *Eye (Lond)*. 2006;20(12):1484-6.
61. Hogewind BF, Pijl B, Hoyng CB, Theelen T. Purified triamcinolone acetonide as antifibrotic adjunct in glaucoma filtering surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(4):1213-8.
62. Loftfield K, Ball SF. Filtering bleb encapsulation increased by steroid injection. *Ophthalmic Surg*. 1990;21(4):282-7.
63. Sacu S, Rainer G, Findl O, Georgopoulos M, Vass C. Correlation between the early morphological appearance of filtering blebs and outcome of trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma*. 2003;12(5):430-5.
64. Daniels JT, Occeleston NL, Crowston JG, Khaw PT. Effects of antimetabolite induced cellular growth arrest on fibroblast-fibroblast interactions. *Exp Eye Res*. 1999;69(1):117-27.
65. Mathur R, Gazzard G, Oen F. Malignant glaucoma following needling of a trabeculectomy bleb. *Eye (Lond)*. 2002;16(5):667-8.
66. Maestrini HA, Fernandes TA, Matoso HD, Amaral WO, Maestrini AA. [Scleral injury caused by needling revision with adjunctive mitomycin-C: case report]. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(2):134-5.
67. Lloyd M, Giegengack M, Morrison JC. Surgical reduction of dysesthetic blebs. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(12):1759-64.
68. Desai K, Krishna R. Surgical management of a dysfunctional filtering bleb. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002;33(6):501-3.

-
69. Azuara-Blanco A, Katz LJ. Dysfunctional filtering blebs. *Surv Ophthalmol*. 1998;43(2):93-126.
70. Ares C, Kasner OP. Bleb needle redirection for the treatment of early postoperative trabeculectomy leaks: a novel approach. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(2):225-8.
71. Maeda H, Eno A, Nakamura M, Negi A. Safe management of a late-onset bleb leak with a needling technique. *Eye (Lond)*. 2000;14 Pt 5:802-4.
72. Mardelli PG, Lederer CM, Jr., Murray PL, Pastor SA, Hassanein KM. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using mitomycin C. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1946-55.
73. Ewing RH, Stamper RL. Needle revision with and without 5-fluorouracil for the treatment of failed filtering blebs. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(3):254-9.
74. Durak I, Ozbek Z, Yaman A, Soylev M, Cingil G. The role of needle revision and 5-fluorouracil application over the filtration site in the management of bleb failure after trabeculectomy: a prospective study. *Doc Ophthalmol*. 2003;106(2):189-93.
75. Fitzgerald JR, McCarthy JL. Surgery of the filtering bleb. *Arch Ophthalmol*. 1962;68:453-67.
76. Gillies WE, Brooks AM. Restoring the function of the failed bleb. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1991;19(1):49-51.
77. Cohen JS, Shaffer RN, Hetherington J, Jr., Hoskins D. Revision of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(9):1612-5.

-
78. Greenfield DS, Miller MP, Suner IJ, Palmberg PF. Needle elevation of the scleral flap for failing filtration blebs after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(2):195-204.
79. Palejwala N, Ichhpujani P, Fakhraie G, Myers JS, Moster MR, Katz LJ. Single needle revision of failing filtration blebs: a retrospective comparative case series with 5-fluorouracil and mitomycin C. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(6):1026-34.
80. Guthoff R, Guthoff T, Hensler D, Grehn F, Klink T. Bleb needling in encapsulated filtering blebs: evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmologica*. 2010;224(4):204-8.
81. Tominaga A, Miki A, Yamazaki Y, Matsushita K, Otori Y. The assessment of the filtering bleb function with anterior segment optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2010;19(8):551-5.
82. Muller M, Pape S, Kusserow C, Hoerauf H, Laqua H. [Late needling with 5-fluorouracil when scarring of filtering bleb seems imminent]. *Ophthalmologe*. 2007;104(4):305-10.
83. Amini H, Esmaili A, Zarei R, Amini N, Daneshvar R. Office-based slit-lamp needle revision with adjunctive mitomycin-C for late failed or encapsulated filtering blebs. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(2):216-21.
84. Ghoneim EM, Abd El Hameed M. Needling augmented with topical application of mitomycin C for management of bleb failure. *J Glaucoma*. 2011;20(8):528-32.
85. Feldman RM, Tabet RR. Needle revision of filtering blebs. *J Glaucoma*. 2008;17(7):594-600.

-
86. 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.
87. Potash SD, Ritch R, Liebmann J. Ocular hypotony and choroidal effusion following bleb needling. *Ophthalmic Surg*. 1993;24(4):279-80.
88. Howe LJ, Bloom P. Delayed suprachoroidal haemorrhage following trabeculectomy bleb needling. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(6):757.
89. Cannon PS, Spencer AF, Lavin M. Good functional recovery following intervention for delayed suprachoroidal haemorrhage post bleb needling: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:81.
90. 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.
91. Kapetansky FM, Kapetansky SD. Antimetabolite use in revising failing filtering blebs. *Semin Ophthalmol*. 1999;14(3):144-51.
92. Tatham A, Sarodia U, Karwatowski W. 5-Fluorouracil augmented needle revision of trabeculectomy: does the location of outflow resistance make a difference? *J Glaucoma*. 2013;22(6):463-7.
93. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429-40.
94. Shingleton BJ, Richter CU, Bellows AR, Hutchinson BT. Management of encapsulated filtration blebs. *Ophthalmology*. 1990;97(1):63-8.

-
95. Dalvi R, Orzech N, Kranemann C, Birt CM. Five-year results of 5-fluorouracil augmented needling revision of failing blebs. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43(1):32-8.
96. Huang JW, Xu J. [In vitro effect of interferon alpha on proliferation of human marrow fibroblast]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2004;25(8):478-81.
97. Wang WH, Zhang JL, Huang Y, Jiang J. Clinical study on interferon treatment of early scarring in filtering bleb. *Eye Sci*. 2011;26(4):197-200.
98. Fernando NH, Hurwitz HI. Inhibition of vascular endothelial growth factor in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2003;30(3 Suppl 6):39-50.
99. Reichel E. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization and cystoid macular edema: a cost-effective treatment? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):270-1.
100. Schouten JS, La Heij EC, Webers CA, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(1):1-11.
101. Wong J, Wang N, Miller JW, Schuman JS. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors. *Exp Eye Res*. 1994;58(4):439-51.
102. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Needle bleb revision of encapsulated filtering bleb with bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37(2):148-50.
103. Simsek T, Cankaya AB, Elgin U. Comparison of needle revision with subconjunctival bevacizumab and 5-fluorouracil injection of failed trabeculectomy blebs. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(5):542-6.

-
104. Burke J, Foster S, Herschler J. Aqueous humor as a modulator of growth in fibroblast cultures. *Curr Eye Res.* 1982;2(12):835-41.
105. Herschler J, Claflin AJ, Fiorentino G. The effect of aqueous humor on the growth of subconjunctival fibroblasts in tissue culture and its implications for glaucoma surgery. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(2):245-9.
106. Hedman K, Larsson LI. The effect of latanoprost compared with timolol in African-American, Asian, Caucasian, and Mexican open-angle glaucoma or ocular hypertensive patients. *Surv Ophthalmol.* 2002;47 Suppl 1:S77-89.
107. Camras CB, Alm A, Watson P, Stjernschantz J. Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. *Ophthalmology.* 1996;103(11):1916-24.
108. Mansberger SL, Hughes BA, Gordon MO, Spaner SD, Beiser JA, Cioffi GA, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Comparison of initial intraocular pressure response with topical beta-adrenergic antagonists and prostaglandin analogues in African American and white individuals in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(4):454-9.
109. Hawkins AS, Flanagan JK, Brown SV. Predictors for success of needle revision of failing filtration blebs. *Ophthalmology.* 2002;109(4):781-5.

8 Apêndices

Apêndice 1: Aprovação da Comissão de Ética do trabalho.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 05/12/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0873/07**, intitulado: **"ESTUDO PROSPECTIVO COMPARATIVO DA PRESSÃO INTRA-OCULAR APÓS O USO DE MEDICAÇÕES HIPOTENSORAS VERSUS AGULHAMENTO TRANSCONJUNTIVAL COM 5-FLUORACIL EM PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES COM CISTO TENONIANO APÓS TRABECULECTOMIA. 6 MESES DE SEGUIMENTO."** apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **PROF.DR. REMO SUSANNA JÚNIOR**

Pesquisador (a) Executante: **Dr.RICARDO SUZUKI**

CAPPesq, 10 de Dezembro de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Apêndice 2. Trabalho enviado e aceito para publicação na revista *Clinics*.

CLINICS - Decision on Manuscript ID CLINICS-2013-0325.R2

From: **onbehalf+clinics+hc.fm.usp.br@manuscriptcentral.com** on behalf of **clinics@hc.fm.usp.br** You moved this message to its current location.

Sent: Thursday, July 11, 2013 1:29:20 AM

To: risuzukioft@hotmail.com

10-Jul-2013

Dear Dr. Suzuki:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Early transconjunctival needling revision with 5-fluorouracil versus medical treatment in encapsulated blebs: a 12-month prospective study." in its current form for publication in CLINICS.

The publication fee for this article is R\$ 2.400,00. Please print this letter, complete and sign the DECLARAÇÃO below, and return it attached to an email to Editorial Office (n.gomes@hc.fm.usp.br).

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of CLINICS, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

CLINICS Editorial Office

CLINICS

clinics@hc.fm.usp.br

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins em meu nome e como representante dos demais autores que me comprometo a pagar à FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA a quantia de R\$ 2.400,00 (DOIS MIL E QUATROCENTOS REAIS) para cobrir parcialmente os custos editoriais relativos a publicação de "CLINICS-2013-0325.R2 - Early transconjunctival needling revision with 5-fluorouracil versus medical treatment in encapsulated blebs: a 12-month prospective study." pelo periódico CLINICS.

NOME A FIGURAR NO BOLETO:

CPF/CNPJ:

ENDEREÇO POSTAL COMPLETO

LOGRADOURO, NUM E COMPL:

CEP:

CIDADE

UF

EMAIL:

NOME LEGIVEL

ASSINATURA

IDENTIDADE NUM:

Outlook Print Message Page 1 of 1

<https://col126.mail.live.com/mail/PrintMessages.aspx?cpids=49ded61c-e9c9-11e2-b786-...> 25/08/2013

CLINICS

**Early transconjunctival needling revision with 5-fluorouracil
versus medical treatment in encapsulated blebs: a 12-
month prospective study.**

Journal:	CLINICS
Manuscript ID:	CLINICS-2013-0325.R2
Manuscript Type:	Rapid Communication
Date Submitted by the Author:	09-Jul-2013
Complete List of Authors:	Suzuki, Ricardo; University of São Paulo, Ophthalmology Susanna Jr., Remo; University of Sao Paulo, Department of Ophthalmology
Keyword - Click here to find your MeSH terms.:	Needling, Medical treatment, Encapsulated bleb, Glaucoma, Revision

SCHOLARONE[™]
Manuscripts

Only

Running Title: **Needling revision versus medical treatment**

Title: **Early transconjunctival needling revision with 5-fluorouracil versus medical treatment in encapsulated blebs: a 12-month prospective study.**

Authors:

Ricardo Suzuki¹ - corresponding author

Remo Susanna Jr.¹

¹Departament of Ophthalmology, Hospital das Clínicas of University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

- Corresponding author address and email:

Rua Mateus Grou, 235 ap. 152

Pinheiros – CEP 05415-150

São Paulo – SP – Brazil

Email: rsuzukioft@hotmail.com

- No financial support

- All authors have contributed and produced collecting data, analyzing and writing this paper.

<http://mc04.manuscriptcentral.com/clinics-scielo>

ABSTRACT

Objective: To compare the efficacy of transconjunctival needling revision with 5-fluorouracil versus medical treatment in glaucomatous eyes with uncontrolled intraocular pressure due to encapsulated bleb after trabeculectomy

Methods: Prospective, randomized, interventional study. A total of forty eyes of 39 patients with elevated intraocular pressure and encapsulated bleb diagnosed at maximum 5 months after primary trabeculectomy with mitomycin C were included. The eyes were randomized to either transconjunctival needling revision with 5-fluorouracil or medical treatment (hypotensive eyedrops). A maximum of two transconjunctival needling revision per patient was allowed in the needling arm. All eyes were followed up for 12 months. Success of treatment was defined as intraocular pressure ≤ 18 mmHg and 20% reduction from baseline at last follow up.

[Clinicaltrial.gov: NCT01887223](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01887223)

Results: Mean intraocular pressure after 12-months follow-up was lower in the transconjunctival needling revision group compared to the medical treatment group. Similar number of eyes reached criteria for treatment success in the transconjunctival needling revision group and in the medical treatment group.

Conclusions: Despite similar success rates in eyes randomized to transconjunctival needling revision with 5-fluorouracil compared to those receiving medical treatment at 12 months, there was a significant lower mean intraocular pressure after transconjunctival needling revision.

Keywords: Needling; medical treatment; glaucoma; encapsulated bleb; revision; 5-Fluorouracil.

INTRODUCTION

The reduction of intraocular pressure (IOP) is the aim of all glaucoma patients to avoid initial or progressive visual field defects. Surgical treatment is the next step after initial medical treatment failure. Trabeculectomy is still the gold standard surgery for many specialists (1-5) and the post-operative management is essential for the achievement of success during follow-up periods. Identification and prompt management of bleb failure early aspects is paramount to reduce the ultimate failure of filtering procedure (6).

Scarring under or over the scleral flap in the subconjunctival space appears to be the most common event leading to filtering failure (7, 8). Scar tissue formation over the scleral flap in the subconjunctival space or encapsulated bleb (Tenon's capsule cyst) may occur indefinitely after initial surgery. Some authors have suggested an encapsulated rate from 13.7% to 29% after trabeculectomy (9-11). Transconjunctival needling revision (TNR) that removes part of this fibrosis with a minimally invasive technique restoring filtration has been shown to be one treatment option (6, 12). The use of antifibrotic agents as an adjunctive such as 5- fluorouracil (5-FU) (1, 5, 6, 12) or mitomycin C (MMC) (5) is suggested to increase success rates after the procedure. Conversely, medical treatment (MT) with topical hypotensive medication has been proposed by several authors as successful treatment in patients with encapsulated blebs (13-15).

Several studies (1, 5, 12, 16-18) have shown different success rates and some mixed criteria regarding successful target pressure, bleb morphological features, time of needling procedure, single or multiple procedure and whether antifibrotic agents were used.

The purpose of this study is to evaluate the short-term efficacy of early TNR with 5-FU and to compare its outcomes to MT in eyes with encapsulated blebs and uncontrolled IOP after trabeculectomy.

MATERIAL AND METHODS

We have conducted a prospective, randomized interventional study on 40 eyes of 39 patients with encapsulated bleb developed in 5 months or less following primary trabeculectomy with MMC and IOP ≥ 20 mmHg at Hospital das Clinicas of University of Sao Paulo, Brazil. Data were collected from May 2010 to June 2011. None of the eyes examined in this study received ocular hypotensive agents after the first surgery. Encapsulated bleb was defined as localized, dome-shaped bleb surrounded by a fibrous tissue "ring of steel" (figure 1). Patients were randomized in two groups: transconjunctival needling revision (TNR) with 5-FU and medical treatment (MT). TNR was performed only by one surgeon (RS). Maximum of two TNR was allowed.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital das Clinicas of University of Sao Paulo, Brazil. After written informed consent was given and signed, TNR was performed. Instillation of topical anesthetic (tetracaine 0.5%), antibiotic (Ofloxacin 2%), and povidone-iodine 5% were instilled into the eye. A lid

speculum was inserted. At the slit lamp, a 27-gauge needle attached with a 1-ml syringe was passed to the subconjunctival space on the opposite site of the scleral flap (figure 2). After that 0.1ml of lidocaine 2% with epinephrine was injected. The needle was advanced into a long track towards the cyst to minimize the chance of leakage. Using sweeping movement up and down, back and forth, the scar tissue was ruptured underneath the conjunctiva, always taking care not to perforate the bleb wall. At this moment, the aqueous flow is reestablished increasing the bleb size. The needle was removed and with a 25-gauge attached to an insulin syringe, 5mg (0.2ml of 25mg/ml solution) of 5-FU was subconjunctivally injected superior to the bleb (figure 2).

Topical antibiotic (Ofloxacin 2%) was given 4 times a day for 2 weeks and steroids (prednisolone 1%) was given 4 times a day and was tapered as clinically indicated.

Intraocular pressure was taken immediately after the procedure, 1 day and 1, 3, 6, and 12 months after the procedure. Only the 12-month IOP was analyzed in this study. All patients were evaluated at the same time (10 am $\pm$ 1 hour) to minimize fluctuation issues.

According to Shin et al (16), target intraocular pressure was set for each patient based on the disease progression severity and clinical history. Success was considered once target pressure $\leq$ 18mmHg and a 20% reduction from baseline were achieved at last follow-up (without any hypotensive agents in the TNR group). Exclusion criteria were if any further treatment was required including medical or surgical procedure. In the MT group, topical hypotensive treatment was initialized primary with nonspecific betablocker and/or prostaglandin, followed by carbonic anhydrase inhibitors and/or

selective alpha agonist, as necessary. Systemic medication was not used. Exclusion criteria were if any further surgical procedure was required.

Demographic data and characteristic of study population were collected.

The statistical analysis test between variables was performed using Student's t-test for parametric data and the chi-square test and Mann-Whitney U test for non-parametric data. Two tailed p values <0.05 were taken to indicate significance. The SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analyses.

RESULTS

Among the 40 eyes analyzed during a 12-month time period, 20 were randomized to TNR and 20 were randomized to MT. In the TNR group, the mean age was 57.30 ± 15.21 years (range 27 – 83 years). Fifty-five percent were female and 65% white. In the MT group, the population had a mean age of 63.30 ± 12.01 years (range 27 – 79 years) and 60% were female and 30% white (Table 1). Types of glaucoma are also shown in Table 1.

Mean time between the filtering surgery and initial treatment after randomization was 43.15 ± 28.71 days (range 17-153 days) in the TNR group and 51.60 ± 30.61 days (range 23-139 days) in the MT group ($p = 0.34$).

The mean IOP before the initial treatment was 25.15 ± 5.25 mmHg in the TNR group and 25.10 ± 4.36 mmHg in the MT group ($p = 0.58$). Mean IOP at 12 months follow-up was 12.14 ± 2.80 mmHg in the TNR group and 15.13 ± 2.07 mmHg in the MT group ($p=0.004$) (Table 2). Fourteen eyes (70%) were considered a success in the TNR

group and 15 eyes (75%) in the MT group ($p=0.89$). Six eyes (30%) were excluded in the TNR group (five required medical treatment and one further surgery) and five eyes (25%) were excluded in the MT group (four required further filtering surgery and one submitted to needling procedure) ($p=0.79$).

Comparison of intraocular pressure distribution before and after the treatment in both groups is shown in figure 3 (boxplot).

The mean number of needling procedure in TNR group was 1.35 ± 0.49 procedures and the mean number of medication in MT group was 2.15 ± 0.74 medications at the last follow-up.

Complications after needling procedure were observed in 3 eyes (15%). One eye had flat anterior chamber and hyphema and 1 eye had a small choroidal effusion. Both resolved with conservative treatment. One eye had flat anterior chamber and choroidal effusion that required surgical treatment.

DISCUSSION

Several studies have demonstrated the efficacy of needling revision in failing filtering blebs after filtration surgery (1-4, 6, 12, 13, 16-21). However, as bleb morphology, time of needling, follow-up period, and successful criteria are different in each study, compare each of them should be less meaningful.

Multiple bleb morphology was present in the majority of studies and encapsulated bleb appears to have better results in comparison to flat blebs (22). Rotchford & King (12) suggested that high blebs were more likely to survive than flat

blebs if needling was performed within 3 months after trabeculectomy. Iwach et al (20) reported lower failure rates after needling procedure in encapsulated bleb (19%) in comparison to diffuse bleb (53%). Interestingly, Broadway et al (1) reported success rate of 47% in encapsulated blebs and 55% in flat blebs considering reduction to less than 22mmHg. To minimize the influence of bleb morphology, we have considered just encapsulated bleb in this study.

The efficacy of medical treatment in eyes with encapsulated bleb was reported with a success rate of 71% to 100% (23-25). The comparison between medical treatment and surgical revision has already been reported. Costa et al (13) comparing eyes with encapsulated bleb that were randomized to medical treatment and needling procedure reported at the last follow-up a mean IOP of 16.09 ± 6.92 mmHg in eyes receiving medical treatment in comparison to 18.92 ± 6.39 mmHg in eyes submitted to needling procedure associated to medical treatment. In our study, we have reported significant better results after TNR alone (without medication) in comparison to MT (12.14 ± 2.80 mmHg and 15.13 ± 2.07 mmHg, respectively). The use of adjunctive 5-FU might explain our better results in eyes submitted to TNR. Several studies have shown that the use of antifibrotic agents as adjunctive seems to increase the successful rates of either MMC or 5-FU (1, 3, 17, 20, 26).

Although the time between the trabeculectomy and the needling procedure does not seem to be a determinant of success, (1) Rotchford & King (12) reported better results performing needling revision within a 3-month period after trabeculectomy in elevated blebs. In agreement, we have performed the revision in

1
2
3 elevated blebs (encapsulated) with a short period of time after trabeculectomy (51.60
4
5 ± 30.61 days).

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
Complications have been reported, but most were considered minor and resolved spontaneously (18, 27). Temporary conjunctival leakage, small hyphemas, and temporary shallowing of anterior chamber have been reported (18, 27). However, some reports have suggested more severe complications when performing needling in flat and scarred blebs (28, 29). In our study, we have reported complications in 3 eyes (15%) and only one required further surgical treatment.

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
In the present study, we have demonstrated a similar success rate in eyes randomized to MT in comparison to TNR with 5-FU (75% versus 70%, respectively). However, a significant lower mean IOP after TNR was observed. By including only encapsulated blebs in this study, the accuracy of measuring successful treatment was increased through the elimination of morphological characteristics variation. We suggest that TNR with adjunctive 5-FU may be very effective without further medical therapy in a 12-month follow-up. The limitations of this prospective study include a small sample size with short follow-up.

43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
In conclusion, this study showed that TNR with adjunctive 5-FU might be as effective as medical therapy in a 12-month follow-up. However, TNR has the advantage of being compliance free and recover the previous failed trabeculectomy in eyes with encapsulated blebs.

REFERENCES

1. 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 Apr;111(4):665-73.
2. Mastrini 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 Apr;118(4):755-62.
3. Kapasi MS, Birt CM. The efficacy of 5-fluorouracil bleb needling performed 1 year or more posttrabeculectomy: a retrospective study. *J Glaucoma*. 2009 Feb;18(2):144-8.
4. Paris G, Zhao M, Sponsel WE. Operative revision of non-functioning filtering blebs with 5-fluorouracil to regain intraocular pressure control. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004 Aug;32(4):378-82.
5. Fagerli M, Lofors KT, Elsas T. Needling revision of failed filtering blebs after trabeculectomy: a retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Dec;81(6):577-82.
6. King AJ, Rotchford AP, Alwitary A, Moodie J. Frequency of bleb manipulations after trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol*. 2007 Jul;91(7):873-7.
7. Skuta GL, Parrish RK, 2nd. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol*. 1987 Nov-Dec;32(3):149-70.
8. Addicks EM, Quigley HA, Green WR, Robin AL. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 1983 May;101(5):795-8.

9. Schwartz AL, Van Veldhuisen PC, Gaasterland DE, Ederer F, Sullivan EK, Cyrill MN. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 5. Encapsulated bleb after initial trabeculectomy. *Am J Ophthalmol.* 1999 Jan;127(1):8-19.
10. Richter CU, Shingleton BJ, Bellows AR, Hutchinson BT, O'Connor T, Brill I. The development of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology.* 1988 Sep;95(9):1163-8.
11. Campagna JA, Munden PM, Alward WL. Tenon's cyst formation after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmic Surg.* 1995 Jan-Feb;26(1):57-60.
12. Rotchford AP, King AJ. Needling revision of trabeculectomies bleb morphology and long-term survival. *Ophthalmology.* 2008 Jul;115(7):1148-53 e4.
13. Costa VP, Correa MM, Kara-Jose N. Needling versus medical treatment in encapsulated blebs. A randomized, prospective study. *Ophthalmology.* 1997 Aug;104(8):1215-20.
14. Pederson JE, Smith SG. Surgical management of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology.* 1985 Jul;92(7):955-8.
15. Hodge W, Saheb N, Balazsi G, Kasner O. Treatment of encapsulated blebs with 30-gauge needling and injection of low-dose 5-fluorouracil. *Can J Ophthalmol.* 1992 Aug;27(5):233-6.
16. 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 Dec;132(6):875-80.
17. 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 Apr;15(2):98-102.
18. Allen LE, Manuchehri K, Corridan PG. The treatment of encapsulated trabeculectomy blebs in an out-patient setting using a needling technique and subconjunctival 5-fluorouracil injection. *Eye (Lond).* 1998;12 (Pt 1):119-23.

19. Shetty RK, Wartluft L, Moster MR. Silt-lamp needle revision of failed filtering blebs using high-dose mitomycin C. *J Glaucoma*. 2005 Feb;14(1):52-6.
20. Iwach AG, Delgado MF, Novack GD, Nguyen N, Wong PC. Transconjunctival mitomycin-C in needle revisions of failing filtering blebs. *Ophthalmology*. 2003 Apr;110(4):734-42.
21. Perucho-Martinez S, Gutierrez-Diaz E, Montero-Rodriguez M, Mencia-Gutierrez E, Lago-Ulías MD. [Needle revision of late failing filtering blebs after glaucoma surgery]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006 Sep;81(9):517-22.
22. Kapetansky FM, Kapetansky SD. Antimetabolite use in revising failing filtering blebs. *Semin Ophthalmol*. 1999 Sep;14(3):144-51.
23. Scott DR, Quigley HA. Medical management of a high bleb phase after trabeculectomies. *Ophthalmology*. 1988 Sep;95(9):1169-73.
24. Sherwood MB, Spaeth GL, Simmons ST, Nichols DA, Walsh AM, Steinmann WC, et al. Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery. Medical management. *Arch Ophthalmol*. 1987 Nov;105(11):1517-21.
25. Shingleton BJ, Richter CU, Bellows AR, Hutchinson BT. Management of encapsulated filtration blebs. *Ophthalmology*. 1990 Jan;97(1):63-8.
26. 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 Sep;18(7):513-20.
27. Greenfield DS, Miller MP, Suner U, Palmberg PF. Needle elevation of the scleral flap for failing filtration blebs after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1996 Aug;122(2):195-204.
28. Mathur R, Gazzard G, Oen F. Malignant glaucoma following needling of a trabeculectomy bleb. *Eye (Lond)*. 2002 Sep;16(5):667-8.

29. Maestrini HA, Fernandes TA, Matoso HD, Amaral WO, Maestrini AA. [Scleral injury caused by needling revision with adjunctive mytomicin-C: case report]. *Arq Bras Oftalmol*. 2011 Apr;74(2):134-5.

LEGENDS FOR FIGURES

FIGURE - 1: Encapsulated bleb – localized, dome-shaped bleb (arrows).

FIGURE – 2: A-) Encapsulated Bleb. B-) Needle insertion site. C-) Subconjunctival 5-FU injection site.

FIGURE – 3: Boxplot shows comparison of IOP profile before and after randomization at 12-months follow-up.

CLINICS
Page 14 of 19

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Review Only

<http://mc04.manuscriptcentral.com/clinics-ecoleio>
13

	Transconjunctival needling revision (TNR)	Medical treatment (MT)	P value
Age (mean $\pm$ SD – range)	57.30 $\pm$ 15.21 (27 – 83)	63.30 $\pm$ 12.01 (27 – 79)	0.17
Gender			
Female	11 (55%)	12 (60%)	0.75
Male	9 (45%)	8 (40%)	
Race			
White	13 (65%)	6 (30%)	0.07
Black	7 (35%)	13 (65%)	
Asian		1 (5%)	
Glaucoma Type			
Primary open angle	17 (85%)	18 (90%)	0.55
Congenital	1 (5%)	1 (5%)	
Inflammatory	1 (5%)	-	
Pseudoexfoliation	-	1 (5%)	
Neovascular	1 (5%)		
Time from last surgery to treatment (days) – range	43.15 $\pm$ 28.71 (17 – 153)	51.60 $\pm$ 30.61 (23 – 139)	0.34

TABLE 1 - Demographic data and characteristics of the study population.

	Transconjunctival needling revision (TNR)	Medical Treatment (MT)	P value
IOP pre-treatment (mmHg)	25.15 ± 5.25	25.10 ± 4.36	0.58
IOP post-treatment at 12- months follow up (mmHg)	12.14 ± 2.80	15.13 ± 2.07	0.004

TABLE 2 - Average of intraocular pressure before and after randomization (at 12-months follow up) in TNR and MT groups.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

72x58mm (300 x 300 DPI)

Only

Figure 3
102x179mm (300 x 300 DPI)