

PROJETO DE PESQUISA

INFLUÊNCIA DA TRIANCIONOLONA SUBTENONIANA ADJUVANTE NA FASE HIPERTENSIVA DO DISPOSITIVO DE DRENAGEM DE SUSANNA NO PÓS OPERATÓRIO.

MARCUS VINICIUS TAKATSU

YASMIN OLIVEIRA DE CARVALHO

LEONARDO ARIELLO

MARCELO HATANAKA

REMO SUSANNA JR

**São Paulo
2021**

1. Informações gerais

a) Instituição onde se fará a pesquisa:

Hospital das Clínicas da FMUSP

b) Endereço, correio eletrônico, telefone:

Hospital das Clínicas da FMUSP – Ambulatório de Oftalmologia

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 – 6º andar Bloco 8

Cerqueira César

05403-000 São Paulo – SP

Correio eletrônico: marcus_takatsu@hotmail.com, yasmincarvalho@globo.com,
leoariello@hotmail.com

Telefone: (11) 2661.6213

Fax: (11) 26617870

c) Pesquisadores envolvidos:

MARCUS VINICIUS TAKATSU

YASMIN OLIVEIRA DE CARVALHO

LEONARDO ARIELLO

MARCELO HATANAKA

REMO SUSANNA JR

d) Título do Projeto: Influência da triancinolona subtenoniana adjuvante na fase hipertensiva do dispositivo de drenagem de Susanna no pós operatório.

e) Objetivo do Projeto:

Avaliar a eficácia, segurança e influência da triancinolona subtenoniana na fase hipertensiva do implante do dispositivo de drenagem de Susanna.

f) Data de Início: Após aprovação da CAPESQ HCFMUSP e Plataforma Brasil.

g) Duração estimada do Projeto: 12 meses.

RESUMO

Glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível e a segunda causa de cegueira no mundo. Estima-se que em 2020, 79,6 milhões de pessoas em todo o mundo terão glaucoma e 74% delas terão glaucoma de ângulo aberto (GAA). O tratamento se baseia na redução da pressão intraocular (PIO) tanto para prevenir o desenvolvimento quanto para evitar a progressão do GAA.

Inicialmente o manejo é clínico com colírios, caso não tenha controle da PIO ou não tenha aderência do paciente, faz-se necessária abordagem cirúrgica. Dentre as cirurgias as principais são trabeculectomia (TREC) e implante de dispositivo de drenagem para glaucoma (DDG), sendo que costuma-se indicar primeiro trabeculectomia, e nos casos de insucesso a opção são os DDGs.

O uso dos DDGs tem crescido muito com os estudos recentes mostrando resultados de PIO semelhantes com a TREC e índices de complicações menores quando comparados. No Brasil, o custo é um fator limitante para o uso dos DDGs, diante desse cenário o dispositivo de drenagem de Susanna apresenta-se como uma opção mais barata e com resultados semelhantes aos outros liberados no país (Ahmed e Baerveldt).

Apesar de amplo uso dos DDGs, a fase hipertensiva após o seu implante é um problema, pois levando em consideração que são a maioria dos pacientes tem GAA avançado, não é desejado a presença de picos pressóricos no pós operatório. Estudos recente mostram que o uso adjuvante de triancinolona acetanida (TA) subtenoniana no intraoperatório mostrou uma redução na taxa da fase hipertensiva nos casos de DDG valvulado (Ahmed).

O objetivo desse estudo é mostrar se a TA subtenoniana intraoperatória teria alguma relação com a fase hipertensiva em implantes não valvulados (Susanna UF) e se teria influencia na pressão final.

DESCRITORES

Glaucoma; Pressão intraocular; Triancinolona

1.INTRODUÇÃO

Glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva caracterizada por alterações estruturais do disco óptico e achados característicos no campo visual. Aumento da pressão intraocular (PIO), apesar de importante fator de risco, não é definidor da doença.¹ É a principal causa de perda visual irreversível e a segunda causa de cegueira no mundo, espera-se que 79.6 milhões de pessoas sejam acometidas pela doença.^{2,3}

O glaucoma pode ser classificado conforme abertura do seio cameralar: aberto ou fechado e ainda conforme a etiologia: primário ou secundário. As formas secundárias podem ser associadas prioritariamente a etiologias inflamatórias, vasculares ou pós-cirúrgica. Modalidades de tratamento atualmente disponíveis variam entre medicações tópicas, sistêmicas, laserterapia ou cirurgia, sendo fundamental a classificação da doença para definição terapêutica.⁴

- **Glaucoma primário de ângulo aberto**

O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é uma neuropatia óptica crônica progressiva, tipicamente bilateral porém assimétrica que ocorre majoritariamente depois dos 40 anos. O GPAA corresponde a uma perda progressiva da camada de células ganglionares da retina caracterizada por uma escavação aumentada do disco óptico associada a defeitos típicos do campo visual sendo rotineiramente assintomática ou pouco sintomática durante sua progressão e por isso muitas vezes os pacientes desconhecem a doença até que a perda da visão tenha progredido significativamente. O diagnóstico precoce continua sendo um desafio, dada a natureza insidiosa do início dos sintomas e, portanto, avaliação oftalmológica formal de qualquer paciente com fatores

de risco é fundamental para a detecção e intervenção precoce.⁵ A pressão intraocular elevada e a idade são seus principais fatores de risco modificável e não modificável, respectivamente. Outros fatores de risco para o desenvolvimento e progressão do GPAA são: paquimetria fina, baixa pressão de perfusão ocular, maior relação escavação/disco, alta miopia, hemorragia de disco, etnia da África subsaariana, história familiar positiva.^{6,7,8} Após análise combinada em estudo recém publicado no Journal of Clinical Medicine, a hipertensão arterial sistêmica foi destacada como o fator de risco sistêmico mais significativo para o GPAA. Em contraponto, a relação com diabetes mellitus tipo 2 ou enxaqueca não foi conclusiva, havendo a necessidade de mais estudos para elucidação do tema.⁷ O diagnóstico do GPAA baseia-se na análise de alterações estruturais, pelo exame clínico com a realização da biomicroscopia de fundo, avaliação do disco óptico por exame de imagem (Tomografia de Coerência Óptica- OCT) e alterações funcionais refletidas no exame de campo visual. O único tratamento eficaz para retardar a progressão do GPAA e a cegueira é a redução PIO.^{8,9}

O tratamento do glaucoma tem como primeira linha de escolha as drogas hipotensoras (betabloqueadores, inibidores da anidrase carbônica, alfa -2- agonistas, análogos de prostaglandina). Nos casos de não obtenção da PIO alvo, progressão da doença ou insatisfação com o tratamento clínico, podemos lançar mão do laser ou cirurgia. A trabeculectomia é a cirurgia de eleição na maioria dos casos e os implantes de dispositivos de drenagem são normalmente utilizados em glaucomas refratários a terapia tópica e com falência da trabeculectomia.¹⁰ Em pacientes de difícil controle, muitas vezes optamos pelos dispositivos de drenagem para glaucoma (DDG) devido as altas taxas de falência e complicações da trabeculectomia.⁴

- **Trabeculectomia**

Procedimentos cirúrgicos ainda são a modalidade de escolha especialmente nos casos avançados ao diagnóstico, glaucomas refratários ou pacientes não aderentes ao tratamento clínico.¹¹

Historicamente a trabeculectomia (TREC) é o procedimento cirurgico de eleição, exceto nos casos em que existe alta probabilidade de falha na cirurgia fistulizante.¹⁰ Além disso, uma análise de custo efetividade relacionado a qualidade de vida, mostrou que abordagens cirurgicas como o DDG e a trabeculectomia são custo efetivas se comparado ao tratamento com colírios.¹²

Na TREC é criada uma fístula que comunica a câmara anterior com o espaço subtenoniano, na forma de um bypass da malha trabecular. Um flap escleral é confeccionado por onde deve drenar o humor aquoso que tem como destino a bolha filtrante criada no procedimento.¹³ Um dos maiores desafios da TREC é evitar a formação de cicatrizes que levam a falência da bolha filtrante. Para diminuir a falência das bolhas filtrantes o uso de antimetabolitos tem sido encorajado e amplamente utilizado.^{14,15}

Apesar da melhora dos resultados com agentes antimetabólitos, a exemplo da mitomicina C e do 5 – fluoracil, o número elevado de complicações e falência relacionada a bolha filtrante contribui para a disseminação do uso dos DDG.¹⁶ O estudo Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) avaliou o número de complicações cirurgicas da trabeculectomia. Foram encontradas 12% de complicações perioperatorias, em destaque para pequenos sangramentos na câmara anterior. Já as complicações pós operatórias tornam-se mais relevantes devido ao potencial de evoluir para falência da cirurgia. Neste estudo, 50% dos pacientes operados apresentaram

complicações pós cirurgias precoces, dentre elas, 13% com câmara rasa, 12% com bolha encapsulada, 12% com ptose, 11% com descolamento seroso de coróide e 10% com hifema.¹⁷

O CIGTS avaliou ainda os fatores de risco para falência da trabeculectomia. Dentre os achados que mostraram significância estatística, a idade mais baixa, diabetes mellitus, PIO mais elevada pré operatoria e complicações pós operatorias foram preditores positivos de falência da cirurgia. Além disso, a realização da TREC aumentou o risco de surgimento de catarata em 78%.¹⁸

- **Dispositivos de drenagem para glaucoma**

Em 2009, o estudo multicentrico Tube vs Trabeculectomy (TVT) comparou o uso do tubo de drenagem versus trabeculectomia (TVT study), desde então o uso destes dispositivos ganhou maior aceitação entre os glaucomatólogos e seu uso tem se tornado cada vez mais frequente. O estudo trouxe os resultados e efeitos adversos da trabeculectomia e dos DDGs em paciente que já haviam se submetido a cirurgias oculares prévias como catarata e trabeculectomia.¹⁹ Foi evidenciada maior taxa de falência no grupo da trabeculectomia após 5 anos (46,9% vs 29,8% no grupo tubo), bem como maior número de reabordagem cirúrgica neste mesmo grupo (29% vs 9% no grupo tubo), o que acabou encorajando um maior número de cirurgiões a optar pelos DDG na falência primária da trabeculectomia.²⁰ Na contra mão da análise feita previamente pela Medicare, o TVT mostrou aumento de 184% do uso de DDG entre 1995 e 2004 associado a declínio de 43% de trabeculectomias nos Estados Unidos.²¹

Outro estudo que visou comparar a TREC com o DDG foi o Primary Tube vs Trabeculectomy (PTVT). Neste trabalho multicêntrico, pacientes com glaucoma não controlado e sem cirurgias intraoculares prévias foram alocados para receber tratamento

cirúrgico: TREC ou tubo de Baerveldt. O desfecho primario foi avaliação da taxa de falência dos procedimentos cirúrgicos bem como a avaliação da PIO final, número de medicações e complicações cirúrgicas.²²

No PTVT, a taxa de falha no primeiro ano de seguimento foi maior no grupo do tubo comparado ao grupo da trabeculectomia (17,3% versus 7,9 %) porém complicações cirúrgicas foram maiores no grupo da trabeculectomia (41% versus 29%).

No terceiro ano de seguimento do PTVT, a taxa de falência dos procedimentos foi reavaliada. Nesse momento do follow up, os grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa (33% tubo versus 28% no grupo da trabeculectomia). A PIO média foi menor no grupo trabeculectomia (12.1 mmHg versus 14.0 mmHg) e as complicações cirúrgicas graves foram reportadas em maior número no grupo TREC (8% versus 2%).²³

Na análise post-hoc do PTVT, a PIO média do baseline mostrou-se preditora de sucesso. Quando a PIO era menor que 21 mmHg pré operatoria o grupo tubo teve 60% de falhas e o grupo da trabeculectomia 39,3% ao final dos três anos. No entanto quando a PIO pré operatoria era maior que 25 mmHg o grupo TREC passou a ter mais falência 29%, do que os 10% de falha do grupo tubo. Nesta linha, o PTVT trouxe como possibilidade o uso do tubo como primeira abordagem nos pacientes com glaucoma primario de angulo aberto refratario ao tratamento clínico.

Os modelos atuais de dispositivo de drenagem para glaucoma consistem na confecção de uma via alternativa de drenagem do humor aquoso da câmara anterior para o espaço subconjuntival. Atualmente os modelos utilizados no mundo são o implante de Ahmed, implante de Baerveldt, válvula de Krupin, implante de Molteno e mais recentemente, o dispositivo de drenagem de Susanna. Tais dispositivos podem ser

subdivididos em valvulados e não valvulados, a despeito da existência da válvula de segurança de auto regulação do fluxo. As taxas de sucesso dos DGGs variam de 22% a 97%, a depender da etiologia do glaucoma e tipo de implante.

Atualmente, temos apenas três dispositivos registrados no Brasil: a válvula Ahmed (silicone e polipropileno), o implante de silicone do Baerveldt e mais recentemente o implante também siliconado de Susanna. O alto custo dos implantes de Ahmed e Baerveldt no Brasil, em torno de U\$ 1500,00 a U\$ 1800,00, ainda torna o uso desses dispositivos praticamente proibitivo, especialmente no sistema público de saúde como consequência, alguns dos pacientes com indicação cirúrgica para implantes de drenagem evoluem para cegueira. O implante de Susanna vem para viabilizar essa modalidade cirúrgica, custando cerca de U\$ 350,00. Outra grande vantagem é ser constituído de material flexível que facilita sua implantação no ato cirúrgico.²⁴

O DDG deve ser implantado preferencialmente temporal superior, mas em casos que não seja possível recomenda-se fazer nasal inferior. Nos casos que impedem a colocação do DDG superotemporal ou inferonasal, se recomenda temporal inferior por reduzir o risco de invasão do nervo óptico.²⁵

Após o implante do DDG a pressão intraocular tende a passar por duas fases: hipotensiva, que ocorre durante a primeira semana pós operatória, seguida pela fase hipertensiva, que geralmente ocorre entre uma e seis semanas após a cirurgia, mas pode durar até 6 meses.^{26,27}

A manipulação cirúrgica dá início a uma resposta ativa tecidual que ocorre sobre o sítio operatório culminando na formação de uma cápsula fibrosa, cápsula esta que consiste em uma parede multicamadas de tecido conjuntivo fibroso denso e, uma vez formada, prevê a resistência primária ao fluxo aquoso no pós-operatório. O

congestionamento gradual e o edema da parede da cápsula podem desenvolver-se de 3 a 6 semanas no pós-operatório e essa também é uma das causas do aumento transitório na resistência ao fluxo aquoso e aumento associado da pressão intraocular.²⁵ A fase hipertensiva decorre da permeabilidade reduzida do tecido fibroso que se forma na parede da cápsula ao redor do prato resultando em resistência ao aumento da difusão passiva do aquoso e o desenvolvimento dessa fase tem mostrado relação com a PIO mais alta ao fim da recuperação pós operatória. Os cistos de Tenon que são clinicamente observados em pacientes após a implantação de DDG sustentam a noção de que a resistência distal é o principal mecanismo para a elevação precoce da PIO. Não obstante há evidências que sugerem que citocinas proinflamatórias são encontradas em níveis mais elevados em olhos com blebs encapsulados e PIO alta. Portanto, a modulação da ferida e os agentes anti-inflamatórios podem ajudar a minimizar a fase hipertensiva.²⁸ Colírios anti glaucomatosos podem ser utilizados até haver remodelamento da capsula da bolha. O aumento da PIO nessa fase pode ser muito deletério ao nervo óptico culminando com perda de fibras nervosas além da perda da visão quantitativamente e qualitativamente. Evitar a fase hipertensiva é portanto um dos desafios diante dos DDGs.

Outras complicações pós operatórias podem ocorrer no implante dos DDGs, entre elas: hiperemia conjuntival, toque corneano do tubo com perda significativa de células endoteliais, opacidade corneana, ceratopatia bolhosa, obstrução do óstio do tubo (por fibrina, sangue, íris), uveíte fibrinosa, descolamento de coróide, descolamento de retina, hemorragia vítrea, alterações da mobildade ocular com estrabismo e diplopia, catarata, síndrome pseudo-brown, extrusão do tubo e endoftalmite. A extrusão do tubo é uma complicação potencialmente perigosa que pode levar a endoftalmite subsequente.

Pesquisas anteriores mostram que cirurgia concomitante, doença da superfície ocular, raça hispânica e idade mais jovem são fatores de risco potenciais para tal complicação. | Em relação a localização inferior do tubo, os estudos não mostraram diferença significativa em relação a erosão ou extrusão do tubo, mas está relacionado a maior taxa de complicações.^{29,30} Em contraposição, outro estudo destaca que não houve significância entre os fatores de risco raça, sexo, hipertensão arterial sistêmica ou tipo do implante para erosão do tubo.³¹ Objetivando diminuir essa complicação grave o tubo será recoberto por enxerto escleral de doador desconhecido, regulamentado pelo banco de olhos estadual.

1.2.1 Indicações de implante de dispositivo de drenagem para glaucoma

A indicação e uso de dispositivos de drenagem para glaucoma tem sido cada vez mais difundida nas uveítes ativas, glaucoma neovascular, síndrome iridocorneana endotelial, pós procedimento cirúrgico corneano ou retiniano.⁴ Adicionalmente, tem crescido e ganhado mais espaço como indicação precoce em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto que não conseguem manter a PIO alvo com ou sem TREC prévia.⁴

Em casos refratários a trabeculectomia primária, devemos intervir afim de manter a PIO alvo sem progressão do glaucoma. Entre as opções terapêuticas destacamos: tratamento conservador com colírios hipotensores ou nova intervenção cirúrgica, sendo disponível agulhamento, uma segunda cirurgia fistulizante ou o implante do dispositivo de drenagem. Destaca-se que para trabeculectomia, não pode haver cicatriz ou fibrose conjuntival pois esse pode ser fator limitante para execução da

cirurgia.³² Então, caso não haja conjuntiva saudável devemos optar pelo implante do dispositivo de drenagem a ser alocado na camara anterior ou via pars plana.³³

- **Tipos de dispositivos de drenagem para glaucoma**

- **Molteno**

Molteno (Molteno Ophthalmic Ltd., Dunedin, New Zealand) foi inicialmente projetado para casos avançados de glaucoma em adultos.³⁴ Trata-se de um dispositivo de drenagem não valvulado que sofreu diversas modificações ao longo dos anos desde sua primeira publicação em 1968.³⁵ Atualmente modelos disponíveis são: em prato único ou duplo e com dispositivos também para faixa etária pediátrica. Composto de tubo de silicone e um prato de polipropileno, necessita de uma sutura de contenção com fio absorvível, a exemplo da poliglactina, para evitar hipotensão severa no pós operatório inicial. Em um estudo publicado por Molteno et al. o dispositivo de drenagem foi implantado em 130 olhos com GPAA e todos os pacientes tiveram controle da PIO a longo prazo obtendo a PIO alvo < 21mmHg. O mesmo estudo mostrou que as suturas de contenção com poliglactina forneceram maior segurança e efetividade associada ao dispositivo de drenagem.³⁶

- **Baerveldt**

O implante de Baerveldt (Johnson & Johnson Vision), assim como o Molteno, é um sistema não valvulado, composto por tubo e prato de silicone. Seus pratos variam entre 250mm² a 350mm² nos modelos atuais. A vantagem do material siliconado é a capacidade de induzir um menor processo fibrótico em comparação ao polipropileno.³⁹ Além disso, o grande diâmetro do prato, pode permitir maiores reduções da PIO a longo prazo.⁴⁰ Dois estudos que foram incluídos nos highlights da Academia Americana de

Oftalmologias de 2018 compararam o implante de drenagem Baerveldt com o Ahmed. No estudo Ahmed vs Baerveldt (AVB), os achados do seguimento de 5 anos mostraram mais falhas no grupo Ahmed se comparado ao grupo Baerveldt (53% vs 40%). No grupo Baerveldt houve menor necessidade de colírios hipotensores (1,8 versus 1,2) bem como uma menor PIO final no grupo Baerveldt (13,6mmHg vs 16,6mmHg).⁴¹ Estes dados são semelhantes aos encontrados no estudo Ahmed Baerveldt Comparasion (ABC study) porém este traz a informação adicional, maior número de pacientes com complicações no grupo Baerveldt.⁴⁰

A fase hipertensiva no implante de Baerveldt é relatada em 48,6% dos casos.²⁷

- **Krupin**

A válvula de Krupin (Eye Valve with Disk, Hood Laboratories, Inc, Pembroke, MA), desenhado em 1976, foi o primeiro dispositivo valvulado lançado no mercado. Com um prato de 184mm², possui o dispositivo de válvula que limita o fluxo do humor aquoso para dentro do seu prato feito de silicone. O sistema valvulado permitiu um melhor controle da PIO e redução do número de casos de hipotonia em pós operatorio precoce comparado aos resultados do uso dos que ocorria nos dispositivos não valvulados.^{41,42}

- **Ahmed**

A válvula para glaucoma de Ahmed (New World Medical, Rancho Cucamonga, CA), aprovada pelo FDA em 1993 é hoje amplamente usada para tratamento do glaucoma ao redor do mundo.^{43,44} É composta por um sistema valvulado, com tubo e prato de silicone, polipropileno ou polietileno, a depender do modelo.⁴⁵ Os estudos de curto e médio prazo mostraram que as complicações deste dispositivo incluem fibrose e erosão do prato, falha clínica e hipotonia precoce e tardia. A hipotonia no entanto é

menor se comparado ao implante de Baerveldt.^{39,46} A fase hipertensiva ocorre em cerca de 40-80% dos pacientes e está associada ao sistema valvulado e principalmente a PIO mais elevada no pré operatório.^{43,47,49,50} O dispositivo se mostrou seguro e eficaz em reduzir a PIO em glaucomas refratários, neovascular e outras formas de glaucoma.^{51,52}

- **Susanna**

O dispositivo de drenagem de Susanna é sistema não valvulado composto por tubo e prato siliconados com menor diâmetro do prato (200mm²) que os outros DDG disponíveis. O material maleável e ultra flexível associado ao seu formato que acompanha a curvatura do globo ocular oferece maior facilidade na colocação do prato no ato cirúrgico se comparado aos outros modelos. O tamanho reduzido do diâmetro do prato possivelmente diminui a hipotonia porém com taxas de sucesso semelhante aos dispositivos de Ahmed e Baerveldt.⁵³ Seu implante pode ocorrer via câmara anterior ou via pars plana, sendo algumas das suas vantagens a maior facilidade de implantação, a possibilidade de confecção do túnel escleral com agulha 26,5 Ga, menor risco de extrusão do tubo e da placa, possibilidade de ser moldado de acordo com o espaço subconjuntival disponível além de ser viável o uso em pacientes com implantes esclerais e conjuntivas fibróticas.

Apresenta bons resultados no tratamento do glaucoma neovascular e refratário (taxa de sucesso de 73% e 86% respectivamente em 6 meses), com baixo índice de complicações.⁵³ Pelo seu custo reduzido em relação aos outros dispositivos é uma alternativa possível para o sistema público de saúde.

1.4 Inibição do processo fibrótico

Um grande problema com os DDG em destaque para os valvulados é o declínio progressivo da eficiência. A fase hipertensiva ocorre em todos os DDG tendo maior prevalência e surgimento precoce nos valvulados.⁵⁴ A perda de função se deve especialmente ao processo fibrótico e de encapsulamento que ocorrem ao redor do prato.⁵⁵ As ferramentas atuais para tentar inibir o processo fibrótico baseiam-se no uso de Mitomicina C, recobrimento com membrana amniótica e ressecção da cápsula de Tenon. No entanto nenhuma dessas modalidades mostrou alterar a taxa de sucesso dos DDG.^{56,57,58}

A Mitomicina C (MMC) é um antimetabolito que atua inibindo a proliferação celular dos fibroblastos, sendo responsável pela formação de menos vascularizadas e com menos cicatrizes fibrovasculares.⁵⁹ Seu uso já se provou eficaz nas cirurgias de trabeculectomia porém não evidenciamos benefícios para as cirurgias de DDG. Um estudo prospectivo randomizado que comparou o uso da Mitomicina C 0,5mg/ml por cinco minutos versus solução balanceada salina (BSS) no implante de Ahmed mostrou taxa de sucesso de 59% para a MMC versus 61% quando usado BSS, o que não teve significância estatística. Pressões médias e número de medicações também foram semelhantes entre os grupos.⁵⁷ O uso da mitomicina C foi associado a maior número de hipotonia e hiperfiltração quando colocado junto ao implante de Molteno.⁶⁰

Os corticoesteroides são potentes agentes anti-inflamatórios e anti fibróticos, e são rotineiramente usados na forma de colírio no pós operatorio de cirurgias oftalmológicas.⁶¹ Uma forma sintética de corticosteroide, a triancinolona acetanida (TA), é amplamente utilizada por meio de injeção sub-tenoniana como tratamento de uveítes posteriores, edema macular diabético e edema macular cistoide justamente pela sua capacidade por em reduzir o processo inflamatório local e causar mínimos efeitos

sistêmicos.⁶² Apesar disso, seu uso pode causar apresentar efeitos colaterais locais como necrose conjuntival, aumento da PIO, formação de catarata e cistos encapsulados de triancinolona . Sendo assim, deve ser usada com parcimônia.⁶³

O uso adjuvante da TA nos DDG dispositivos de drenagem para glaucoma foi avaliado em dois estudos usando a implante de Ahmed. Um estudo retrospectivo que demonstrou redução da PIO na fase hipertensiva inicial, mas durante o seguimento, após 6 meses, não obteve queda sustentada da PIO bem como e não alterou o número de medicações anti hipertensivas utilizadas.⁴⁷ Um segundo estudo clínico randomizado triplo cego mostrou que o uso da injeção de TA foi capaz de reduzir a PIO média no primeiro ano e diminuiu significativamente os picos da PIO. Isso foi associado a um menor risco de perda significativa de visão (mais de 2 linhas).⁸ Ambos os estudos mostraram não haver diferença significativa em relação as complicações.

Ainda são poucos dados na literatura que suportem ou não o uso da triancinolona acetanida como adjuvante ao uso dos dispositivos de drenagem para glaucoma. Adicionalmente, os poucos estudos disponíveis avaliaram o uso da TA apenas em dispositivos valvulados.

O presente trabalho visa, de forma prospectiva, mascarada e randomizada avaliar o efeito da injeção de TA em pacientes submetidos a cirurgia com implante de drenagem não valvulado (Susanna UF) tanto na redução da PIO, avaliar também a eficácia em evitar picos pressóricos na fase hipertensiva inicial, a necessidade de associação de colírios hipotensores no pós operatório e os possíveis efeitos adversos da medicação.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

- Avaliar os benefícios relacionados a pressão intraocular e a eficácia da triancinolona subtenoniana intraoperatória no pós operatório do implante do dispositivo de drenagem de Susanna (DDS) em evitar picos pressóricos na fase hipertensiva inicial.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar necessidade de associação de colírios no pós operatório do implante do dispositivo de drenagem de Susanna (DDS) com o uso da triancinolona subtenoniana intraoperatória.
- Verificar a ocorrência de complicações inerentes ao procedimento.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Critérios de inclusão:

- Pacientes com idade de 18 anos ou mais.
- Acuidade visual maior ou igual a percepção luminosa (utilizando-se a iluminação máxima do oftalmoscópio indireto)
- Glaucoma primário de ângulo aberto com falência de trabeculectomia prévia.

3.2 Critérios de exclusão:

- Acuidade visual sem percepção luminosa
- Pacientes submetidos a implante de drenagem prévio
- Pacientes submetidos a cirurgias combinadas (vitrectomia posterior ou catarata associada a implante do tubo de Susanna)
- Causas como: glaucoma neovascular, glaucoma secundário a uveíte e glaucoma após transplante de córnea.

3.3 Procedimentos técnicos

Realizaremos estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e intervencionista em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto refratário a cirurgia de trabeculectomia. Serão selecionados pacientes já diagnosticados com glaucoma do departamento de oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Inclusão de pacientes de serviço externo poderá ser realizada após obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido e anuência do serviço provedor (Fundação Altino Ventura). Todos os pacientes terão seguimento mínimo de 6 meses.

Todos os pacientes voluntariamente incluídos no estudo irão assinar termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE D). Após triagem inicial dos pacientes o examinador irá coletar dados epidemiológicos e realizará anamnese e exame oftalmológico utilizando ficha de avaliação padrão previamente estabelecida (APÊNDICE A). Serão coletados os seguintes dados: idade, raça, sexo, colírios/medicações hipotensoras oculares em uso, olho acometido, quantidade de

trabeculectomias prévias, acuidade visual (ETDRS logMAR), tonometria de aplanção (tonômetro de Goldman) as 10 horas da manhã, gonioscopia com enfoque para avaliação da presença e extensão de goniossinéquias (lente de Zeiss quatro espelhos), paquimetria corneana e biomicroscopia.

A verificação da pressão intraocular será realizada por dois examinadores independentes. Será instilada uma gota de Proximetacaína (5mg/ml), seguida de uma gota de fluoresceína sódica (10mg/ml) no olho a ser avaliado. Com auxílio da luz azul de cobalto, o examinador se posiciona na lâmpada de fenda e toca o prima do tonômetro de Goldman na superfície ocular do paciente que deverá se manter em posição primária do olhar. O mesmo examinador gira o tambor até que ocorra o encontro das bordas internas dos dois semicírculos (miras). Nesse momento, um segundo examinador realizará a leitura do valor quantificada em milímetros de mercúrio.

Ao fim da consulta será orientado os riscos cirúrgicos, solicitados os exames pré operatórios e aval cardiológico, no retorno será aplicado o TCLE e agendado o procedimento a ser realizado por cirurgião único. No agendamento cirúrgico, o paciente receberá um QRcode® (APÊNDICE C) que será lido pelo cirurgião, com o auxílio de aparelho de celular próprio, imediatamente antes de realizar o fechamento conjuntival no transoperatório. A leitura do QRcode® guiará o uso ou não da triancinolona acetona.

No seguimento pós operatório será utilizada ficha padrão (APÊNDICE B) onde serão coletadas informações sobre uso de colírios/medicações e do exame oftalmológico

(acuidade visual, biomicroscopia, tonometria, biomicroscopia e fundoscopia) com destaque para o comportamento do DDG e complicações relacionadas.

3. 4 Procedimentos analíticos

3.4.1 Randomização e Mascaramento

Serão confeccionados 44 QRcode@ pelo site www.e-lemento.com, sendo que metade deles conterão a informação “Grupo Controle” e a outra metade “Grupo Triancinolona” quando lida pelo o celular. Eles serão enumerados de um a 44, e depois serão randomizados pelo site random.org, e este decidirá a nova ordem dos QRcodes@ , e seguindo essa ordem serão colados no prontuário dos pacientes conforme forem incluídos no estudo. O QRcode@ será lido apenas ao final da cirurgia logo antes de realizar o fechamento conjuntiva determinando se irá realizar a injeção de triancinolona subtenoniana ou não, e não será lido em nenhum outro momento do estudo nem na inclusão ou no acompanhamento clínico.

3.4.2 Intervenção

Todos os procedimentos serão realizados pelo mesmo cirurgião especialista em glaucoma responsável de cada centro de pesquisa, aplicando a mesma técnica cirúrgica.

Os pacientes serão submetidos a anestesia local (retrobulbar) com 2,5 ml lidocaína 2% e 2,5 ml de ropivacaína 0,75% sem vasoconstritor, sendo realizado pelo cirurgião seguido do colírio de iodopovidona 1%, 10 minutos antes do procedimento.

A técnica cirúrgica padrão será:

- 1- Assepsia e anti-sepsia com iodopovidona 10%
- 2- Blefarostato articulado

- 3- Córneopexia com fio seda seis zeros.
- 4- Peritomia límbica temporal superior de 100 graus com dissecação subtenoniana antero-posterior ampla.
- 5- Irrigação do tubo com soro fisiológico com canula 25 gauge (G) para testar a permeabilidade do implante - Primer.
- 6- Sutura do tubo com poliglactina sete zeros e duas fenestrações do tubo entre a sutura e sua ponta.
- 7- Sutura dos dois pés do prato a 6 mm do limbo com seda sete zeros.
- 8- Confeção do túnel escleral a dois mm do limbo com agulha 25 G e entrada na câmara anterior.
- 9- Secção biselada do tubo ajustando com que fique dois mm dentro da câmara anterior
- 10- Posicionamento do tubo com o bisel voltado para córnea na câmara anterior.
- 11- Sutura do tubo com nylon dez zeros na esclera com ponto em U, para evitar a sua mobilização.
- 12- Recobrimento do tubo com esclera doadora e sutura com nylon dez zeros.
- 13- Sutura da conjuntiva e tenon com poliglactina sete zeros.
- 14- Colírio de cloridrato de ciprofloxacino 3,5mg/g + dexametasona 1,0 mg/g
- 15- Curativo oclusivo.

O grupo triancinolona será realizado o procedimento da mesma forma, mas após o item 12, será irrigado na região do prato com 0,5 ml (20mg) seguido da sutura da conjuntiva e tenon com nylon dez zeros.

Receberão alta hospitalar após controle clínico com colírio de cloridrato de ciprofloxacino 3,5mg/g + dexametasona 1,0 mg/g seis vezes ao dia e serão retirados conforme a necessidade nas primeiras seis a oito semanas.

3.4.3 Seguimento

Todos os pacientes serão examinados em 24 horas após a cirurgia, semanalmente durante o primeiro mês (com flexibilização de mais ou menos 3 dias) e posteriormente nos meses dois, três e seis com a mesma flexibilização descrita anteriormente. Durante as consultas pós operatórias será utilizada ficha padrão (APÊNDICE A). Serão incluídos: data da cirurgia, dia de pós operatório, olho operado, uso de colírios e posologia, acuidade de visual (ETDRS logMAR), tonometria de aplanção (tonômetro de Goldman) as 10 horas da manhã, biomicroscopia com avaliação da conjuntiva (bolha sobre o prato, presença ou não do sinal de seidel), avaliação corneana (presença de edema ou toque endotelial), avaliação da câmara anterior, avaliação do tubo (presença de extrusão ou deiscência, presença de obstrução e se existente, descrição do conteúdo: vítreo, fibrina ou íris) e fundoscopia em busca de descolamento de retina ou coróide.

3.4.4 Tamanho da amostra

A amostra foi determinada de maneira que seja capaz de determinar uma diferença de pressão intraocular de 3 mm Hg entre os grupos de estudo, assumindo um desvio padrão de 3.5 mm Hg, erro tipo 1 de 0.05, e poder do estudo de 80%, sendo necessário 22 pacientes em cada grupo, serão incluídos 24 pacientes em cada grupo considerando uma perda de 10% no decorrer do estudo.⁵

3.5 Procedimentos éticos

3.5.1 Avaliação dos riscos e benefícios

Riscos:

De acordo com resolução 466/12 IV.3 b toda pesquisa científica tem riscos de gerar constrangimento para os envolvidos, desde a sensação de exposição até o medo pela exposição dos dados. Iremos amenizar tais riscos através preservando a identidade dos participantes através da identificação dos mesmos por código numérico, mantendo assim o sigilo do nome do participante. Além disso os dados identificados pelo código só serão disponibilizados para os pesquisadores a fim de evitar vazamento das informações por terceiros. Os pacientes serão informados sobre o projeto e poderão executar a recusa em participar do estudo sem sofrerem danos. Caso concordem com a participação, poderão retirar o consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e se, desejarem sair da pesquisa, não sofrerão qualquer prejuízo à assistência que foi dada e nem serão prejudicados quanto ao tratamento do glaucoma. Há ainda risco de ocorrer pigmentação alaranjada em região periorbitária atribuída a cor do colírio na verificação da PIO pré operatória e no seguimento pós operatório, coloração essa reversível com a higiene local com água e sabão. Outras complicações estão relacionadas ao procedimento cirúrgico, como: hiperemia conjuntival, piora da acuidade visual, estrabismo, descompensação corneana, catarata, extrusão do implante de drenagem, perfuração ocular, hipotonia, maculopatia hipotônica, descolamento de coróide, descolamento de retina, blebite, endoftalmite, cegueira, além da possibilidade de nova intervenção cirúrgica.

Benefícios

Os pacientes incluídos no estudo, independente do grupo a qual estão alocados, serão beneficiados com o implante do dispositivo de drenagem como alternativa terapêutica para o tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto refratário. Aqueles alocados no grupo do implante de drenagem com o uso da triancinolona, caso o

resultado esperado seja obtido, não sofrerão os efeitos da fase hipertensiva que é frequente aos tubos não valvulados. Todos os pacientes incluídos terão acesso a tratamento oftalmológico ambulatorial ou hospitalar quando necessário, bem como não terão gastos com o implante ou com os colírios utilizados no pós operatório.

3.5.2 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Todos os participantes do estudo irão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APENDICE 1) antes da inclusão na pesquisa.

4. RESULTADOS ESPERADOS

Os principais resultados a serem avaliados serão pressão intra ocular após implante do tubo de Susanna com triancinolona acetonida e o comportamento da fase hipertensiva diante do uso do corticóide. Serão esperados resultados adicionais quanto ao pico da PIO, número de medicações antiglaucomatosas pós operatórias além das complicações relacionadas ao procedimento. Fase hipertensiva foi definida com pressão acima de 21 mm Hg não decorrente do mal funcionamento do DDG em duas consultas consecutivas nos primeiros seis meses.

5. CRONOGRAMA

1. Levantamento bibliográfico.
2. Aprovação dos projetos de pesquisa pela comissão de ética da instituição.
3. Recrutamento dos pacientes do ambulatório de glaucoma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
4. Avaliação dos pacientes recrutados quanto ao preenchimento dos critérios de inclusão.
5. Realização de exame oftalmológico completo e coleta dos dados
6. Realização do procedimento cirúrgico de implante do dispositivo de drenagem de Susanna
7. Seguimento pós operatório dos pacientes com exame oftalmológico seguimento o apêndice A.
8. Tabulação dos dados coletados no pré e pós operatório.
9. Análise dos resultados
10. Discussão e conclusão das pesquisas. Redação dos trabalhos científicos
11. Relatório final da pesquisa.

ITENS	NOV/20	DEZ/20	JAN/201 A JUN/21	JUL/21 A DEZ/21	JAN/22 A JUN/22	JUN/22 a OUT/22
1/2	X					
3-5		X	X			
6-7		X	X	X		
8			X	X		
9				X	X	
10					X	X
11						X

Tabela 1 – Cronograma de visitas e atividades

- Todas as visitas não agendas deverão ser registradas no documento fonte

6. ORÇAMENTO

O presente estudo utilizará os recursos do Serviço de Glaucoma da Clínica Oftalmológica do HCMFUSP que conta com toda infraestrutura necessária para execução da referida pesquisa.

Material escritório R\$ 200,00

Serviços de estatística R\$ 2.000,00

Gastos com publicação R\$ 3.000,00

Total R\$ 5.200,00

Os valores serão custeados pelos pesquisadores.

7. APÊNDICES

APÊNDICE A

- **Avaliação pré operatória**

Data: ____/____/____

- Identificação do paciente: _____

- Idade: _____ Sexo: M F F

- Raça:

Preta Indígena

Parda Branca

- Colírios ou medicações em uso:

Análogo de prostaglandina

Inibidor da anidrase carbônica tópico

Inibidor da anidrase carbônica oral

Beta bloqueador

Agonista alfa adrenérgico

Outros _____

- Olho: Direito Esquerdo

- Quantidade de trabeculectomias prévias: 1 2 3

- Acuidade visual de longe com correção: _____

- Pressão intraocular (Tonometria de aplanção – Goldmann): _____ mmHg

- Biomicroscopia: Fácico Pseudofácico Afácico

- Gonioscopia: Presença de goniosinéquias Sim Não Extensão: _____ graus

Outras informações relevantes:

APÊNDICE B

- **Avaliação pós operatória**

- Identificação do paciente: _____

- Olho: Direito Esquerdo

- Data da cirurgia: ____/____/____ ____º dia pós operatório

- Colírios em uso:

Dexametasona ____X / dia Ciprofloxacino 0,03% ____X / dia

Análogo de prostaglandina ____X / dia

Inibidor da anidrase carbônica tópico ____X / dia

Inibidor da anidrase carbônica oral ____X / dia

Beta bloqueador ____X / dia

Agonista alfa adrenérgico ____X / dia

Outros _____

Exame oftalmológico:

- Acuidade visual de longe com correção ou pinhole: _____
- Pressão intraocular (Tonometria de aplanção – Goldmann): _____ mmHg
- Biomicroscopia:

Conjuntiva:

Bolha sobre o prato: Sim Não
Seidel: Sim Não

Córnea:

Edema: Sim Não
Toque endotelial: Sim Não

Câmara anterior:

Formada: Sim Não

Tubo:

Extrusão ou deiscência: Sim Não
Obstrução: Sim Não

Se sim, qual a causa da obstrução: Vítreo Sangue Fibrina Íris

- Fundoscopia:

Descolamento de Retina: Sim Não
Descolamento de Coróide: Sim Não

Outras complicações: _____

APÊNDICE C



Imagem 1: QR CODE implante de tubo com triancinolona



Imagem 2: QR CODE implante de tubo sem triancinolona

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: What's new? *Can J Ophthalmol.* 2012;47(3):223-226. doi:10.1016/j.jcjo.2012.02.003
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82(11):844-851. doi:/S0042-96862004001100009
3. Quigley H, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224

4. Lusthaus J, Goldberg I. Current management of glaucoma. *Med J Aust.* 2019;210(4):180-187. doi:10.5694/mja2.5002
5. Mantravadi AV, Vadhar N. Glaucoma. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2015;42(3):437-449. doi:10.1016/j.pop.2015.05.008
6. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet.* 2017;390(10108):2183-2193. doi:10.1016/S0140-6736(17)31469-1
7. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, De Moraes CG. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *J Clin Med.* 2020;9(3):761. doi:10.3390/jcm9030761
8. Marshall L L, Stevens GA. Therapy for Open-Angle Glaucoma. 2018;33(8).
9. Bertaud S, Aragno V, Baudouin C, Labbé A. Primary open-angle glaucoma. *Rev Med Interne.* 2019;40(7):445-452. doi:10.1016/j.revmed.2018.12.001
10. Chang S. LXII Edward Jackson Lecture: Open Angle Glaucoma After Vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(6):1033-1044. doi:10.1016/j.ajo.2006.02.014
11. Allingham RR, Damji KF, Freedman S, et al. "Filtering surgery." Shields' Textbook of Glaucoma. Ed. Jonathen Pine and Joyce Murphy. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. 568-95.
12. Kaplan RI, De Moraes CG, Cioffi GA, Al-Aswad LA, Blumberg DM. Comparative cost-effectiveness of the Baerveldt implant, Trabeculectomy with mitomycin, and medical treatment. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(5):560-567. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.44
13. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968;66:673-9. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25(2):159-162. doi:10.1089/jop.2008.0087
14. Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol* 2012;57:530-50
15. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(3):314-346

16. Ramulu PY, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Utilization of various glaucoma surgeries and procedures in Medicare beneficiaries from 1995 to 2004. *Ophthalmology*. 2007; 114(12):2265–2270.
17. Gaasterland DE, Van Veldhuisen PC. The advanced glaucoma intervention study, 8: Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(12):1771-1780. doi:10.1001/archophth.119.12.1771
18. Dally LG, Ederer F, Gaasterland D, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 11. Risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(4):481-498. doi:10.1016/S0002-9394(02)01658-6
19. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Treatment Outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) Study After Five Years of Follow-up. 2011. doi:10.1016/j.ajo.2011.10.026
20. Gedde SJ, Singh K, Schiffman JC, Feuer WJ. The Tube Versus Trabeculectomy Study: Interpretation of results and application to clinical practice. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):118-126. doi:10.1097/ICU.0b013e32834ff2d1
21. Gedde SJ, Heuer DK, Parrish RK, et al. Review of Results from the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) Study HHS Public Access Author manuscript. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(2):123-128. doi:10.1097/ICU.0b013e3283360b68
22. Gedde SJ, Feuer WJ, Shi W, et al. Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy Study after 1 Year of Follow-up. *Ophthalmology*. 2018;125(5):650-663. doi:10.1016/j.ophtha.2018.02.003
23. Gedde SJ, Feuer WJ, Lim KS, et al. Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy Study after 3 Years of Follow-up. In: *Ophthalmology*. Vol 127. Elsevier Inc.; 2020:333-345. doi:10.1016/j.ophtha.2019.10.002
24. Biteli LG, Prata TS, Gracitelli CPB, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of the New Susanna Glaucoma Drainage Device in Refractory Glaucomas: Short-term Results. *J Glaucoma*. 2017;26(4):356-360. doi:10.1097/IJG.0000000000000620

25. Aref AA, Gedde SJ, Budenz DL. Glaucoma Drainage Implant Surgery. *Dev Ophthalmol*. 2017;59:43-52. doi:10.1159/000458485
26. Pakravan M, Rad SS, Yazdani S, Ghahari E, Yaseri M. Effect of early treatment with aqueous suppressants on ahmed glaucoma valve implantation outcomes. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1693-1698. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.014
27. Chansangpetch S, Surukrattanaskul S, Tapaneeyangkul P, Tantisevi V. Hypertensive phase and its association with surgical outcomes in Baerveldt implantation. *Int Ophthalmol* 2018;38:1717-1725
28. Turalba A V., Pasquale LR. Hypertensive phase and early complications after Ahmed glaucoma valve implantation with intraoperative subtenon triamcinolone acetate. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1311-1316. doi:10.2147/OPTH.S64257
29. Bains U, Hoguet A. Aqueous Drainage Device Erosion: A Review of Rates, Risks, Prevention, and Repair. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(1):1-10. doi:10.1080/08820538.2017.1353805
30. Pakravan M, Yazdani S, Shahabi C, Yaseri M. Superior versus inferior Ahmed glaucoma valve implantation. *Ophthalmology*. 2009;116(2):208–213. doi:10.1016/j.ophtha.2008.09.003.
31. Chen J, Gedde SJ. New developments in tube shunt surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(2):125-131. doi:10.1097/ICU.0000000000000549
32. Kornmann HL1, Gedde SJ. Glaucoma management after vitreoretinal surgeries. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016 Mar;27(2):125-31. doi: 10.1097/ICU.0000000000000238
33. Kaynak S, Tekin NF, Durak I, et al. Pars plana vitrectomy with pars plana tube implantation in eyes with intractable glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:1377–1382.
34. Molteno AB, Bosnia NJ, Kittelson JN. Otago Glaucoma Surgery Outcome Study. *Evidence-Based Eye Care*. 2000;1(3):154-156. doi:10.1097/00132578-200004000-00014

35. Molteno AC. New implant for drainage in glaucoma. Clinical trial. Br J Ophthalmol. 1969;53(9):606-615. doi:10.1136/bjo.53.9.606
36. Molteno ACB, Bevin TH, Herbison P, Houliston MJ. Otago glaucoma surgery outcome study: Long-term follow-up of cases of primary glaucoma with additional risk factors drained by Molteno implants. Ophthalmology. 2001;108(12):2193-2200. doi:10.1016/S0161-6420(01)00836-3
37. Ayyala RS, Harman LE, Michelini-Norris B, et al. Comparison of different biomaterials for glaucoma drainage devices. Arch Ophthalmol. 1999;117(2):233-236. doi:10.1001/archopht.117.2.233
38. Syed HM, Law SK, Nam SH, Li G, Caprioli J, Coleman A. Baerveldt-350 Implant versus Ahmed Valve for Refractory Glaucoma: A Case-Controlled Comparison. J Glaucoma. 2004;13(1):38-45. doi:10.1097/00061198-200402000-00008
39. Christakis PG, Kalenak JW, Tsai JC, et al. The Ahmed Versus Baerveldt Study: Five-Year Treatment Outcomes. Ophthalmology. 2016;123(10):2093-2102. doi:10.1016/j.ophtha.2016.06.035
40. Tsai JC, Budenz DL. Five-Year Pooled Data Analysis of the Ahmed Baerveldt Comparison Study and the Ahmed Versus Baerveldt Study. Am J Ophthalmol. 2017;176:118-126. doi:10.1016/j.ajo.2017.01.003
41. Taglia DP, Perkins TW, Gangnon R, Heatley GA, Kaufman PL. Comparison of the Ahmed Glaucoma Valve, the Krupin Eye Valve with Disk, and the double-plate Molteno implant. J Glaucoma. 2002;11(4):347-353. doi:10.1097/00061198-200208000-00012.
42. Krupin T, Rosenberg LF, Ruderman JM, et al. Krupin Eye Valve with Disk for Filtration Surgery. Ophthalmology. 1994;101(4):651-658. doi:10.1016/S0161-6420(94)31282-6
43. Coleman AL, Hill R, Wilson MR, et al. Initial clinical experience with the Ahmed Glaucoma Valve implant. Am J Ophthalmol. 1995;120(1):23-31. doi:10.1016/s0002-9394(14)73755-9
44. Mathew DJ, Anuradha A, Low SAW, Belkin A, Buys YM, Trope GE. Long-Term Follow-up of Ahmed Glaucoma Valve Tube Position Changes. J Glaucoma. 2019;28(3):276-280. doi:10.1097/IJG.0000000000001163

45. Riva I, Roberti G, Oddone F, Konstas AG, Quaranta L. Clinical Ophthalmology Dovepress Ahmed glaucoma valve implant: surgical technique and complications. Clin Ophthalmol. 2017;11:357. doi:10.2147/OPTH.S104220
46. Minckler DS, Francis BA, Hodapp EA, et al. Aqueous Shunts in Glaucoma. A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2008;115(6):1089-1098. doi:10.1016/j.optha.2008.03.031
47. Turalba A V., Pasquale LR. Hypertensive phase and early complications after Ahmed glaucoma valve implantation with intraoperative subtenon triamcinolone acetate. Clin Ophthalmol. 2014;8:1311-1316. doi:10.2147/OPTH.S64257
48. Prata JA Jr, Mermoud A, LaBree L, Minckler DS. In vitro and in vivo flow characteristics of glaucoma drainage implants. Ophthalmology 1995;102:894–904
49. Francis BA, Cortes A, Chen J, Alvarado JA. Characteristics of glaucoma drainage implants during dynamic and steady-state flow conditions. Ophthalmology 1998;105:1708–14.
50. Ayyala RS, Zurakowski D, Monshizadeh R, et al. Comparison of double-plate Molteno and Ahmed glaucoma valve in patients with advanced uncontrolled glaucoma. Ophthalmic Surg Lasers 2002;33:94–101.
51. Parihar JKS, Vats DP, Maggon R, Mathur V, Singh A, Mishra SK. Original Article The efficacy of Ahmed glaucoma valve drainage devices in cases of adult refractory glaucoma in Indian eyes. 2007;(January 2003). doi:10.4103/0301-4738.55068
52. Xie Z, Liu H, Du M, et al. Efficacy of Ahmed Glaucoma Valve Implantation on Neovascular Glaucoma. 2019;16. doi:10.7150/ijms.35267
53. Biteli LG, Prata TS, Gracitelli CPB, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of the New Susanna Glaucoma Drainage Device in Refractory Glaucomas: Short-term Results. J Glaucoma. 2017;26(4):356-360. doi:10.1097/IJG.0000000000000620
54. Pathak Ray V, Rao DP. Surgical outcomes of a new affordable non-valved glaucoma drainage device and Ahmed glaucoma valve: Comparison in the first

year. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(5):659-665. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311716

55. Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Evaluation of the hypertensive phase after insertion of the Ahmed Glaucoma Valve. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(6):1001-1008. doi:10.1016/S0002-9394(03)00630-5
56. Yazdani S, Mahboobipour H, Pakravan M, Doozandeh A, Ghahari E. Adjunctive Mitomycin C or amniotic membrane transplantation for Ahmed glaucoma valve implantation: A randomized clinical trial. *J Glaucoma*. 2016;25(5):415-421. doi:10.1097/IJG.0000000000000256
57. Costa VP, Azuara-Blanco A, Netland PA, Lesk MR, Arcieri ES. Efficacy and safety of adjunctive mitomycin C during Ahmed Glaucoma Valve implantation: A prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1071-1076. doi:10.1016/j.ophtha.2003.09.037
58. Susanna R. Partial Tenon's capsule resection with adjunctive mitomycin C in Ahmed glaucoma valve implant surgery. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(8):994-998. doi:10.1136/bjo.87.8.994
59. Bergstrom TJ, Wilkinson WS, Skuta GL, Watnick RL, Elner VM. The Effects of Subconjunctival Mitomycin-C on Glaucoma Filtration Surgery in Rabbits. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(12):1725-1730. doi: 10.1001/archophth.1991.01080120109038
60. Perkins TW, Cardakli F, Eisele JR et al. Adjunctive mitomycin C in Molteno implant surgery. *Ophthalmology* 1995; 102; 91-7.
61. Byun YS, Park YH. Complications and safety profile of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25(2):159-162. doi:10.1089/jop.2008.0087
62. Park KS, Kim KN, Kim WJ, Lee SB, Kim CS. Conjunctival necrosis following ahmed valve implantation and subtenon triamcinolone injection. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2018;59(9):887-892. doi:10.3341/jkos.2018.59.9.887

63. Ferreira BG, Marinho DR, Diligenti FT. Effects of sub-Tenon's triamcinolone injections in patients with uveitis. *Arq Bras Oftalmol.* 2018;81(4):323-329. doi:10.5935/0004-2749.20180063