

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**ELLEN CARRARA FONSECA**

**Comparação entre os tratamentos adjuvantes no  
pterígio primário ressecado: uma *network* metanálise**

**RIBEIRÃO PRETO  
2017**

**ELLEN CARRARA FONSECA**

**Comparação entre os tratamentos adjuvantes no  
pterígio primário ressecado: uma *network* metanálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo  
para obtenção do Título de Doutor em Ciências  
Médicas.

**Área de Concentração:** Mecanismos  
Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-  
Vestibular.

**Orientador: Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2017**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Fonseca, Ellen Carrara

Comparação entre os tratamentos adjuvantes no pterígio primário ressecado: uma *network* metanálise. Ellen Carrara Fonseca / Orientador: Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha. Ribeirão Preto, 2017.

68p.: 14il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

1. Pterígio. 2. Tratamento. 3. Adjuvantes. 4. *Network* metanálise.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Aluno:** Ellen Carrara Fonseca

**Título:** Comparação entre os tratamentos adjuvantes no pterígio primário ressecado: uma *network* metanálise.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas.

**Área de Concentração:** Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## **Dedicatória**

Aos meus pais, Regina e Hélio, que muitas vezes abdicaram de seus planos para que eu pudesse realizar meus sonhos;

Aos meus irmãos Allan e Ivan, pela amizade e cumplicidade;

Aos familiares e irmãos que a vida me deu, pelo apoio e incentivo sempre.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha, pela confiança em mim depositada, especialmente após as dificuldades enfrentadas, pelo incentivo e apoio imprescindíveis para a realização desta tese.

Ao meu amigo e compadre Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda, profissional inspirador, pelas ideias e ajuda imprescindíveis durante todo o estudo.

À minha amiga e também comadre Profa. Dra. Ligia Issa De Fendi Arruda, pela troca de conhecimentos, pelo incentivo e pela amizade.

Aos meus pais, Regina e Hélio, pelo esforço árduo na formação dos filhos e pelo exemplo de amor e honestidade.

Aos meus irmãos Allan e Ivan, pelo carinho e cumplicidade de sempre.

Aos meus tantos familiares e amigos, pelo apoio incondicional.

Aos funcionários da Radioterapia da Faculdade de Medicina de Marília, pela ajuda.

**Resumo**

---

FONSECA, E. C. **Comparação entre os tratamentos adjuvantes no pterígio primário ressecado: uma *network* metanálise.** 2017. 68f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

O pterígio é uma degeneração benigna da conjuntiva, que se estende em direção à córnea e acomete principalmente adultos habitantes de regiões intertropicais. A prevalência mundial varia de 0,7 a 31%. A patogênese exata permanece incerta, mas evidências atuais sugerem a participação de fatores genéticos e ambientais, principalmente a exposição crônica à radiação ultravioleta. O tratamento pode ser clínico, com uso de colírios para melhora dos sintomas, ou cirúrgico. Até os anos de 1980, a técnica de ressecção do pterígio com manutenção de área de esclera nua era predominante, porém apresentava taxas muito elevadas de recidiva. Desde então, tem-se procurado técnicas adjuvantes a essa para obtenção de melhores resultados e redução do número de recorrência. O presente estudo busca, por meio de comparações diretas e indiretas da *network* metanálise, identificar qual, dentre as várias técnicas utilizadas, seria a melhor a ser empregada. Após pesquisa em bases de dados foram selecionados 24 ensaios clínicos randomizados, computando 1815 olhos em 1668 pacientes, sendo possível comparar os seguintes tratamentos adjuvantes à técnica de esclera nua: associação de 5-Fluorouracil (5-FU), Betaterapia, Mitomicina C (MMC) em diferentes concentrações e Ciclosporina, além de transplante de membrana amniótica (TMA) e enxerto conjuntival, também associado ao uso de Bevacizumab, MMC e Ciclosporina. Foi possível realizar comparações diretas entre os seguintes tipos de intervenções: esclera nua *versus* esclera nua + Ciclosporina gotas 0,05%, enxerto conjuntival *versus* esclera nua + MMC 0,02% intraoperatória, enxerto conjuntival *versus* transplante de membrana amniótica, esclera nua *versus* esclera nua + MMC 0,02% intraoperatória e esclera nua *versus* enxerto conjuntival, sendo considerados os melhores, respectivamente: esclera nua + Ciclosporina gotas 0,05%, enxerto conjuntival, enxerto conjuntival, esclera nua + MMC 0,02% e enxerto conjuntival. Em relação à *network* metanálise, o ranqueamento ordenado do melhor para o pior procedimento na redução de recidiva foi o seguinte: enxerto conjuntival + Ciclosporina gotas 0,05%, esclera nua associada à MMC < 0,02%, esclera nua + Betaterapia (dose única de 2500 cGy), enxerto conjuntival + Betaterapia (dose única de 1000 cGy), esclera nua + MMC gotas 0,02%, enxerto conjuntival, esclera nua + MMC > 0,02%, esclera nua + Ciclosporina gotas 0,05%, esclera nua + 5FU intraoperatório 5%, transplante de membrana amniótica, esclera nua + MMC 0,02%, enxerto conjuntival + Bevacizumab gotas 0,05%, esclera nua + Bevacizumab e esclera nua. Em conclusão, diante das inúmeras possibilidades de combinações de tratamento para o pterígio, foi possível se estabelecer, a partir das técnicas comparadas em estudos clínicos publicados e disponibilidade dos recursos em cada serviço, o tratamento com menor recidiva.

**Palavras-chave:** Pterígio. Tratamento. Adjuvantes. *Network* metanálise.



***Abstract***

---

FONSECA, E.C. **Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network metanalysis.** 2017. 68f. Thesis (Doctoral). Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Pterygium is a benign conjunctival degeneration towards the cornea which affects mostly adults who live in the intertropical regions. World prevalence is between 0,7 and 31%. The exact pathogenesis remains unclear but it's known that genetics and environmental factors may predispose to this condition, specially cronic exposure to ultraviolet radiation which can cause oxidative stress and increase growth factors production. Treatment can be symptomatic, with eye drops, or surgery can be performed. Until the 80's pterygium resection leaving an area of bare sclera was the main surgic procedure but it led to high rates of recurrency. Since then, adjuvants techniques have been studied in order to improve the results by decreasing recurrency rates. The aim of this paper is to try to identify, among several adjuvant procedures, which would be the best to avoid recurrency. To acomplish that we performed a network metanalysis. After critical search in data bases we selected 24 randomized clinical trials that included 1815 eyes of 1668 patients. We were able to compare the following adjuvant treatments to bare sclera technique: use of 5-Fluorouracil (5-FU), Bethaterapy, Mytomicyn C (MMC) in different concentrations, Cyclosporine, Amniotic Membrane Transplantation (AMT) and Conjunctival Autograft (CAG) alone or associated to Bevacizumab, MMC and Cyclosporine. The following direct comparisons were made: bar esclera versus bar esclera + Ciclosporyne eye drops 0.05%, conjunctival autograft versus bar esclera + intraoperative MMC 0.02%, conjunctival autograft versus amniotic membrane transplantation, bare sclera versus bar esclera + intraoperative MMC 0.02% and conjunctival autograft versus bare sclera with better results, respectvelly, in: bare sclera + Ciclosporyne 0.05% eye drops, conjunctival autograft, conjunctival autograft, bare sclera + MMC 0.02% and conjunctival autograft. Regarding the network metanalysis, the rank from best to worst treatment is: conjunctival autograft + Ciclosporyne eye drops 0.05%, bare sclera + MMC < 0.02%, bare sclera + Betatherapy (2500 cGy single dose), conjunctival autograft + Betatherapy (1000 cGy single dose), bare sclera + MMC 0.02% eye drops, conjunctival autograft, bare sclera + intraoperative MMC > 0.02%, bare sclera + Ciclosporyne eye drops 0.05%, bare sclera + intraoperative 5FU 5%, amniotic membrane transplantation, bare sclera + intraoperative MMC 0.02%, conjunctival autograft + Bevacizumab eye drops 0.05%, bare sclera + Bevacizumab eye drops 0.05% and bare sclera alone. In conclusion, given the numerous possible combinations of treatment for pterygium, it is possible to establish from the techniques compared in published clinical trials and availability of resources in each service, treatment with lower recurrence.

**Key words:** Pterygium, Treatment, Adjuvants, Network metanalysis.

## ***Lista de Figuras***

---

<b>Figura 1:</b>	<b>(A)</b> pterígio inativo, com vascularização menos intensa, vasos afinados e aspecto claro; <b>(B)</b> pterígio ativo, com maior vascularização e aspecto mais hiperemiado .....	20
<b>Figura 2:</b>	<b>(A)</b> vasos avançando em direção ao limbo no grau 2 de recidiva; <b>(B)</b> tecido fibroso no sítio operatório já invadindo o limbo, que caracteriza o grau 3; <b>(C)</b> o pterígio já completamente recidivado, com tecido fibrovascular invadindo a córnea, característica do grau 4 de recidiva .....	21
<b>Figura 3:</b>	Exérese de pterígio e enxerto conjuntival, demonstrando: <b>(a)</b> pterígio pré-operatório; <b>(b)</b> delaminação da cabeça do pterígio; <b>(c)</b> exérese do corpo e da cápsula de Tenon, permanecendo o leito de esclera nua; <b>(d)</b> confecção de enxerto de conjuntiva superior; <b>(e)</b> fixação do enxerto em leito escleral .....	23
<b>Figura 4:</b>	Aspecto cirúrgico final em pós-operatório imediato de pterígio temporal de olho direito, com sutura do enxerto obtido de conjuntiva ipsilateral superior com fio de Nylon 10-0.....	24
<b>Figura 5:</b>	Esquema exemplificando as comparações na <i>network</i> metanálise, em que as intervenções A e C podem ser indiretamente comparadas, quando se tem estudos comparando diretamente A com B e B com C.....	28
<b>Figura 6:</b>	Fluxograma da seleção de ensaios clínicos randomizados identificados nas bases de dados <i>PubMed, SciELO, LILACS e Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register</i> , entre 1993 e 2015.....	38
<b>Figura 7:</b>	Classificação do risco de viés nos ensaios clínicos incluídos de acordo a ferramenta do <i>Handbook Cochrane</i> , que avalia itens específicos capazes de identificar o risco de viés. As barras em verde determinam risco incerto ou não identificado no estudo, em azul o baixo risco de viés e as barras em vermelho, o alto risco de viés .....	40
<b>Figura 8:</b>	Comparação direta entre esclera nua <i>versus</i> esclera nua + Ciclosporina gotas 0,05%. .....	41
<b>Figura 9:</b>	Comparação direta entre enxerto conjuntival e esclera nua + MMC 0,02%.....	41
<b>Figura 10:</b>	Gráfico da comparação direta entre enxerto conjuntival <i>versus</i> transplante de membrana amniótica.....	42

<b>Figura 11:</b> Comparação direta entre esclera nua <i>versus</i> esclera nua + MMC 0,02% intraoperatória .....	43
<b>Figura 12:</b> Comparação direta entre esclera nua e enxerto conjuntival .....	43
<b>Figura 13:</b> Comparações diretas e indiretas entre as intervenções possíveis ....	45
<b>Figura 14:</b> <i>Rank</i> identificando o tratamento mais efetivo (rank 14) e o menos efetivo (rank 1), baseado no <i>odds ratio</i> para recorrência. A probabilidade de recorrência é dada em porcentagem.....	48

## ***Lista de Tabelas***

---

---

<b>Tabela 1:</b>	Classificação das características dos possíveis graus de recidiva após tratamento cirúrgico do pterígio .....	21
<b>Tabela 2:</b>	Técnicas cirúrgicas alternativas à esclera nua, desde o fechamento conjuntival simples ao recobrimento do leito escleral por <i>flap</i> ou enxerto livre conjuntival ou membrana amniótica; além de suas características, apresenta as taxas de recidiva de cada método, bem como referências bibliográficas .....	22
<b>Tabela 3 -</b>	Dados demográficos dos estudos incluídos após pesquisa nas seguintes bases de dados: <i>PubMed, SciELO, LILACS e Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register</i> , entre 1993 e 2015' .....	39
<b>Tabela 4 -</b>	Comparações diretas e indiretas entre as possíveis intervenções, identificadas em cinza. Um OR menor do que 1 favorece a intervenção que está na coluna; OR maior do que 1 favorece a intervenção que está na linha. Os números entre parênteses se referem aos intervalos de confiança (IC) de 95%.....	47
<b>Tabela 5 -</b>	Avaliação de inconsistência entre evidência direta e indireta por meio do <i>Node Split</i> . EN: esclera nua; 5FU: 5-Fluorouracil; MMC: Mitomicina C.....	49

## ***Lista de Abreviaturas***

---



<b>5FU-</b>	5-Fluorouracil
<b>ADDIS-</b>	<i>Aggregate Data Drug Information System</i>
<b>cGy-</b>	<i>centi-Gray</i>
<b>CsA-</b>	Ciclosporina A
<b>DNA-</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ECR-</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>EM-</b>	Esclera nua
<b>Enx conj-</b>	Enxerto conjuntival
<b>HPV-</b>	Papiloma vírus humano
<b>IC-</b>	Intervalo de confiança
<b>MMC-</b>	Mitomomicina C
<b>MMP-</b>	<i>Matrix</i> metaloproteinase
<b>OR-</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>Sr-90-</b>	Estrôncio 90
<b>TMA-</b>	Transplante de membrana amniótica
<b>UV-</b>	Ultravioleta
<b>VEGF-</b>	<i>Vascular Endotelial Growth Factor</i>

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
1.1. Tratamento cirúrgico .....	22
1.2. Terapias adjuvantes.....	24
1.2.1. Betaterapia .....	24
1.2.2. Mitomicina C (MMC).....	25
1.2.3. 5-Fluorouracil (5-FU) .....	26
1.2.4. Anti VEGF .....	26
1.2.5. Ciclosporina A (CsA).....	27
1.3. <i>Network</i> metanálise .....	27
1.4. Justificativa .....	29
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>30</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>32</b>
3.1. Tipos de estudos .....	33
3.2. Tipo de intervenção .....	33
3.3. Medida de desfecho.....	33
3.4. Coleta de dados.....	34
3.5. Análise dos dados .....	35
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>51</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	<b>57</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>59</b>
<b>8. ANEXO</b> .....	<b>67</b>

## ***1 - Introdução***

---

Pterígio é uma degeneração benigna da conjuntiva, em formato triangular, que se forma na região interpalpebral e se estende em direção à córnea. A prevalência mundial varia de 0,7 a 31%, sendo mais comum nas regiões intertropicais devido à maior exposição à radiação ultravioleta (UV) (Luthra et al., 2001; Srinivasan et al., 2009; Kaufman et al., 2013; Pandey et al., 2013).

Estudos epidemiológicos da Austrália (McCarty et al., 2000) e de Barbados (Luthra et al., 2001) apontam incidência maior em homens adultos, negros, indivíduos de baixa escolaridade e trabalhadores rurais. Recente estudo chinês identificou prevalência de pterígio de 10,53% nas áreas rurais, principalmente em homens adultos de baixa escolaridade (Jiao et al., 2014). Estudo com população do sul da Índia apontou prevalência de 11,7%, com fatores de riscos semelhantes (Marmamula et al., 2013). No Brasil, não há estudo populacional amplo abordando a prevalência nacional. Shiratori et al. (2010) relataram que em 2004, no município de Botucatu, interior de São Paulo, a prevalência de pterígio era de 8,12%.

Sua patogênese é multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais. Evidências atuais sugerem que a radiação UV é, provavelmente, o fator de risco mais importante, já que pode causar *stress* oxidativo e estimular a produção de citocinas, *matrix* metaloproteinases (MMPs) e fatores de crescimento no epitélio conjuntival (van Setten et al., 2003; Chui et al., 2008, 2012; Sheppard et al., 2014). A resposta à exposição aos raios UV pode ocorrer em minutos, com a ativação de sinalizadores em cascata e de receptores de fatores de crescimento por meio da formação de espécies reativas ao oxigênio (dos Reis et al., 2015).

Alterações genéticas têm sido identificadas em pterígios, tais como a perda da heteroziguidade de DNA (ácido desoxirribonucleico) microssatélite e/ou aumento da expressão de variáveis mutantes de p53, com potencial crescimento tumoral da conjuntiva (Detorakis et al., 1998; Chalkia et al., 2013). Além desses fatores, alguns estudos chamam a atenção para a participação de vírus oncogênicos, principalmente o Papiloma Virus Humano (HPV), que poderiam atuar em uma conjuntiva geneticamente suscetível estimulando seu crescimento (Dushku et al., 1999; Detorakis et al., 2000).

Histopatologicamente, pode-se detectar degeneração elastoide do colágeno, células inflamatórias, neovascularização, remodelamento da matriz extracelular, alteração das células epiteliais limbares e proliferação fibrovascular (Karalezli et al., 2014, Sheppard et al., 2014). Clinicamente, o pterígio pode ser classificado como ativo ou inativo. A fase ativa é caracterizada por hiperemia e aumento da espessura da conjuntiva, demonstrando possível caráter inflamatório e proliferativo. Já o pterígio inativo apresenta-se sem hiperemia e com vasos mais afinados (Figura 1).

**Figura 1:** (A) pterígio inativo, com vascularização menos intensa, vasos afinados e aspecto claro; (B) pterígio ativo, com maior vascularização e aspecto mais hiperemiado.



Os portadores dessa condição podem apresentar sintomas insignificantes ou evoluir com hiperemia, prurido, lacrimejamento, irritação e diminuição da acuidade visual (Kareem et al., 2012), além da insatisfação estética que pode gerar. Casos pouco sintomáticos podem ser apenas observados. Já as lesões que exibem crescimento e desconforto devem receber tratamento clínico ou cirúrgico. O tratamento medicamentoso inclui lágrimas artificiais e anti-inflamatórios tópicos hormonais e não hormonais. As indicações para o tratamento cirúrgico irão depender do grau de desconforto, do acometimento da acuidade visual e do caráter cosmético (Hirst, 2003, Kareem et al., 2012).

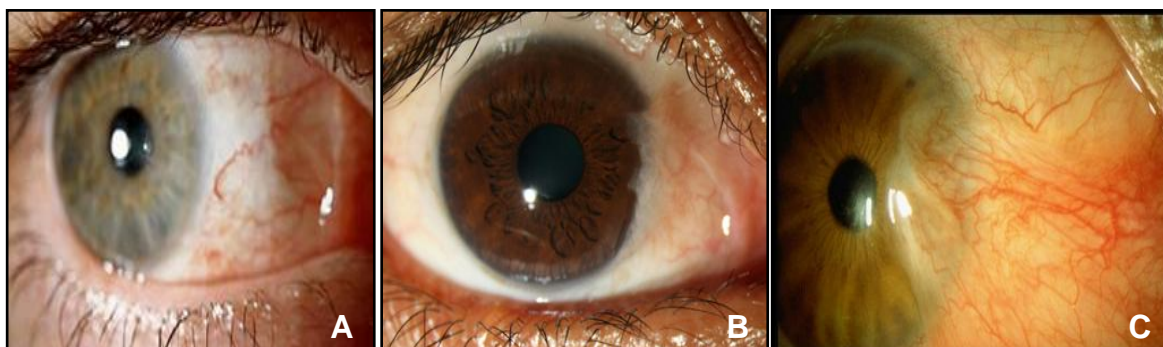
As principais indicações para o tratamento cirúrgico incluem: diminuição da acuidade visual, acometimento do eixo visual, desenvolvimento de astigmatismo irregular (geralmente quando a lesão ultrapassa 3 mm do limbo), restrição da motilidade ocular, aparência atípica, sintomas de irritação e aspecto cosmético. O principal desfecho avaliado após a remoção cirúrgica do pterígio é a recorrência, caracterizada pelo crescimento de tecido fibrovascular a partir do limbo em direção à córnea, e que pode ser classificada em graus de 1 a 4 (Tabela 1).

**Tabela 1** - Classificação das características dos possíveis graus de recidiva após tratamento cirúrgico do pterígio

GRAU	CARACTERÍSTICAS
1	aparência próxima do normal
2	vasos episclerais crescendo em direção ao limbo ( <b>Figura 2A</b> )
3	presença de tecido fibroso no sítio operatório ( <b>Figura 2B</b> )
4	crescimento de tecido fibroso em direção à córnea ( <b>Figura 2C</b> )

A Figura 2 exemplifica as características dos diferentes graus de recidiva do pterígio.

**Figura 2:** (A) vasos avançando em direção ao limbo no grau 2 de recidiva; (B) tecido fibroso no sítio operatório já invadindo o limbo, que caracteriza o grau 3; (C) o pterígio já completamente recidivado, com tecido fibrovascular invadindo a córnea, característica do grau 4 de recidiva.



## 1.1 Tratamento cirúrgico

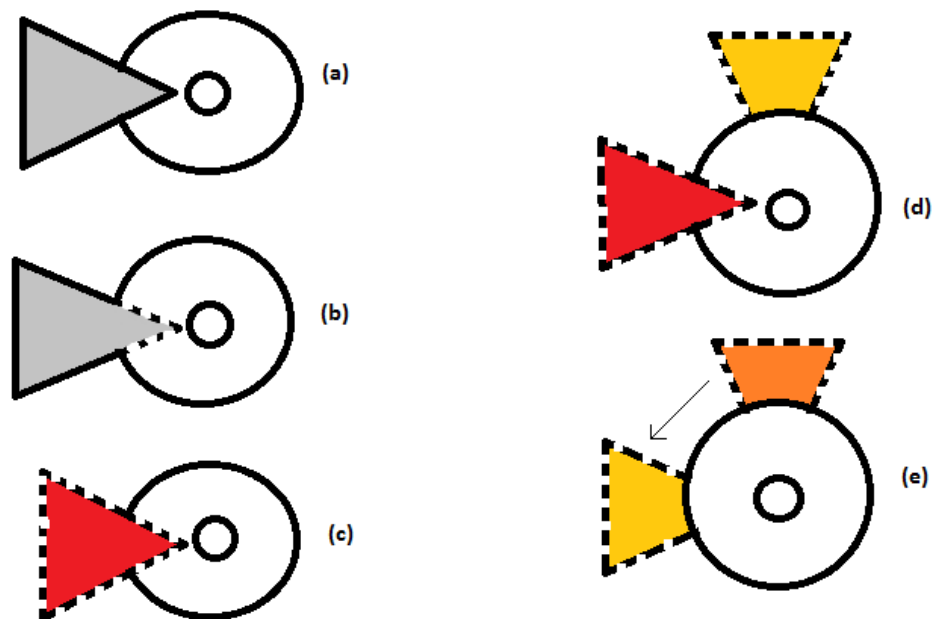
Na tentativa de se evitar a recidiva, várias técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas ao longo do tempo, bem como o uso de terapias adjuvantes. A cirurgia consiste, primariamente, em exérese da cabeça e do corpo do pterígio. A cabeça é delaminada da córnea; o corpo e a cápsula de Tenon são dissecados da conjuntiva. Quando nenhuma medida adicional é realizada, esta técnica é denominada “esclera nua”, que durante muito tempo foi o modelo básico para ressecção do pterígio, porém apresenta taxas inaceitáveis de recidiva, variando de 30 a 88% (D’Ombraim, 1948; Hirst, 2003; Kaufman et al., 2013). Por essa razão, fez-se necessário o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas e o emprego de agentes adjuvantes na tentativa de se reduzir a recorrência. A Tabela 2 apresenta outras técnicas cirúrgicas utilizadas após ressecção cirúrgica do pterígio.

**Tabela 2** - Técnicas cirúrgicas alternativas à esclera nua, desde o fechamento conjuntival simples ao recobrimento do leito escleral por *flap* ou enxerto livre conjuntival ou membrana amniótica; além de suas características, apresenta as taxas de recidiva de cada método, bem como referências bibliográficas

TÉCNICA	CARACTERÍSTICAS	REFERÊNCIAS
Fechamento conjuntival simples	Exérese do pterígio e sutura das bordas conjuntivais; recidiva entre 45-70%.	(Prabhasawat et al., 1997; Troutbeck; Hirst, 2001; Fernandes et al, 2005)
<i>Flap</i> conjuntival	Recobrimento da esclera nua por deslizamento da conjutiva; recorrência entre 2-34%.	(Lei, 1996; Alpay et al., 2009; Aslan et al., 2013; Kim et al., 2013; Akhter et al., 2014)
Autoenxerto conjuntival	Recobrimento da esclera nua por conjuntiva livre de outra parte da superfície ocular; recorrência entre 2-40%.	(Allan et al., 1993; Zheng et al., 2012; Kaufman et al., 2013; Kim et al., 2013; Janson; Sikder, 2014)
Transplante de membrana amniótica	Recobrimento da esclera nua por membrana amniótica preservada; recorrência entre 2-64%.	(Essex et al., 2004; Luanratanakom et al., 2006; Ozer et al., 2009; Liang et al., 2012)

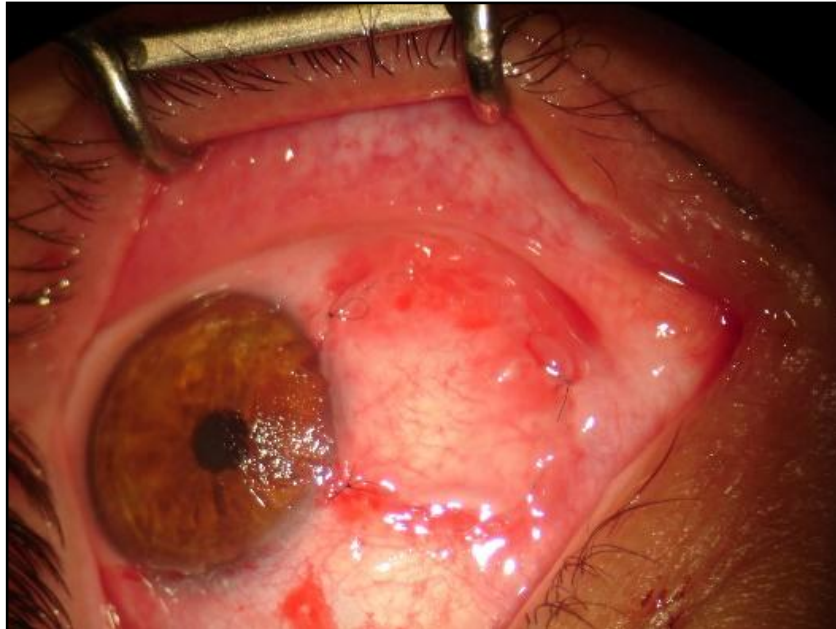
O recobrimento da esclera nua por conjuntiva ou membrana amniótica nas técnicas supracitadas é realizado por meio de sutura, utilizando fios de nylon, poliglactina ou Vycril (Figuras 3 e 4). Recentemente, o uso de cola de fibrina para fixação do enxerto conjuntival tem sido intensificado, apresentando taxas de recidiva menores do que as de sutura, proporcionando maior conforto pós-operatório.

**Figura 3:** Exérese de pterígio e enxerto conjuntival, demonstrando **(a)** pterígio pré-operatório; **(b)** delaminação da cabeça do pterígio; **(c)** exérese do corpo e da cápsula de Tenon, permanecendo o leito de esclera nua; **(d)** confecção de enxerto de conjuntiva superior; **(e)** fixação do enxerto em leito escleral.





**Figura 4:** Aspecto cirúrgico final em pós-operatório imediato de pterígio temporal de olho direito, com sutura do enxerto obtido de conjuntiva ipsilateral superior com fio de Nylon 10-0.



## 1.2 Terapias adjuvantes

### 1.2.1 Betaterapia

O tratamento adjuvante com terapia beta foi um dos primeiros a ser realizado e seu uso amplamente difundido a partir de década de 1950. Consiste na emissão de elétrons carregados positivamente ou negativamente, a partir de núcleos de átomos de massa pequena que possuem excesso de nêutrons ou prótons (Viani et al., 2012). É realizado com um aplicador oftalmológico de Estrôncio-90 (Sr-90), de formato cilíndrico e diâmetro de 1 cm<sup>2</sup>. Esse elemento radioativo se transforma em Itrium-90, que emite a radiação beta, com energia capaz de produzir íons. Essa radiação ionizante atua sobre as moléculas de água do meio intracelular alterando sua estrutura (processo chamado de radiólise da água) e levando à produção de radicais livres, que reagem com o DNA e inibem a proliferação de fibroblastos na cápsula de Tenon e conjuntiva (Khaw et al., 1991; Kirwan et al., 2006); também provocam redução do pH, alterando a cinética das reações bioquímicas, levando à desnaturação proteica e morte celular (Viani et

al., 2012). Possui baixa capacidade de penetração tecidual e sua dose decai para 40% a 1 mm de profundidade, 20% a 2 mm, 10% a 3 mm e 0% a 5mm (Fukushima et al., 1999). Considerando-se a distância das estruturas oculares, a partir do eixo central da córnea, calcula-se que a superfície anterior do cristalino, situada a cerca de 4 mm, receba dose máxima de 4% da radiação. Sua aplicação varia de 25 segundos a um minuto, dependendo da dose.

### **1.2.2 Mitomicina C (MMC)**

Agente antimitótico, utilizado desde o fim dos anos de 1970, tanto em pterígios primários quanto secundários. É uma droga isolada do *Streptomyces caespitosus*, que inibe a replicação do DNA, levando à morte celular por impossibilidade de reparar o dano causado por este agente alquilante. Pode agir em qualquer fase do ciclo celular, até mesmo em células que não estão sintetizando DNA (Martins et al., 2016). Exerce ação citotóxica sobre os fibroblastos e as células endoteliais vasculares, produzindo potente efeito antiproliferativo (Cordeiro et al., 1997; Mandour et al., 2015) e reduzindo a resposta cicatricial. Estudos demonstram que o uso de MMC combinado à técnica com enxerto conjuntival diminui significativamente a recorrência do pterígio (Mastropasqua et al., 1997; Sharma et al., 2000; Raiskup et al., 2004, Kheirkhah et al., 2012). Sua aplicação pode ser realizada antes, durante ou depois da ressecção cirúrgica, na forma de colírio, ou injeção local, por meio de aplicação subconjuntival ou de esponja embebida com a droga diretamente na esclera nua. Diferentes concentrações são usadas, bem como tempos de permanência do produto no olho (Cardillo et al., 1995). Embora apresente resultados satisfatórios no controle da recidiva, seu uso pode trazer algumas complicações, como defeito epitelial recorrente na córnea e na esclera, esclerite, necrose escleral, irite, glaucoma, catarata, hipotonia e endoftalmite (Rubinfeld et al., 1992; Solomon et al., 2004; Martins et al., 2016).

### **1.2.3 5-Fluorouracil (5-FU)**

Quimioterápico análogo da pirimidina, que inibe a enzima timidilato sintetase, essencial para a síntese de DNA; afeta preferencialmente células em rápida proliferação na resposta inflamatória, como os fibroblastos (Chui et al., 2008; Kareem et al., 2012; Sheppard et al., 2014) e induz à apoptose dos fibroblastos da cápsula de Tenon, amenizando a resposta cicatricial. Pode ser utilizado de diferentes maneiras: instilado em forma de gotas ou aplicado sob a forma de infiltração subconjuntival no intraoperatório, ou ainda injetado diretamente na lesão, imediatamente antes do procedimento cirúrgico (Valezi et al., 2009). Seu uso em estudos mais recentes, tanto em pterígios primários quanto recorrentes, tem se mostrado seguro, com baixos índices de complicações (Said et al., 2013; Salustiano Correa E Silva et al., 2013).

### **1.2.4 Anti-VEGF**

Na última década, a inflamação e a proliferação fibrovascular têm sido apontadas como importantes fatores na patogênese do pterígio, demonstrados pelo aumento do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Aspiotis et al., 2007; Liang et al., 2012). Essa evidência levou à necessidade de estudos que avaliassem o papel da terapia anti-VEGF. Bevacizumab (Avastin) e Ranibizumab (Lucentis) são anticorpos monoclonais recombinantes humanizados que se ligam ao VEGF neutralizando sua ação, inibindo a proliferação de células endoteliais (Ferrara et al., 2004; Ranieri et al., 2006; Hu et al., 2014). Sua ação tem sido recentemente analisada no tratamento de pterígios primários e recidivados, por meio de injeção intralesional ou administração tópica. A droga é bem tolerada e apresenta poucos efeitos adversos, porém não tem se mostrado superior aos outros adjuvantes em evitar recorrência (Bahar et al., 2008; Razeqhinejad et al., 2010; Ozgurhan et al., 2013). A dose utilizada varia de 1 mg a 3,75 mg, em aplicação única ou múltipla. Parecem ser mais eficazes na regressão de vasos sanguíneos jovens, em fase de crescimento, e geralmente melhoram a hiperemia conjuntival (Hurmeric et al., 2013).

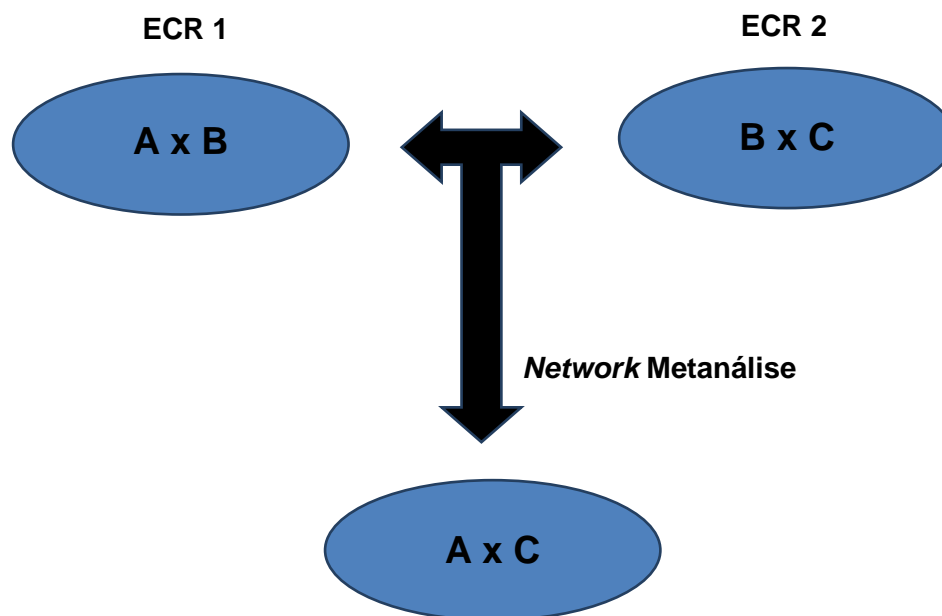
### 1.2.5 Ciclosporina A (CsA)

A Ciclosporina A (CsA) é um agente imunossupressor, isolado do fungo *Tolypocladium inflatum*. Age como pró-droga, formando um complexo com ciclofilina, calcinerina e calmodulina, que possui efeito seletivo sobre os linfócitos T-helper, prevenindo a síntese e secreção de interleucinas e reduzindo a intensidade da resposta inflamatória. Além disso, apresenta capacidade de bloquear a ação de fatores angiogênicos induzidos por VEGF (Schreiber; Crabtree, 1992, Strong et al., 2005). É comumente usado de forma sistêmica no tratamento de doenças inflamatórias autoimunes, como artrite reumatoide e após transplante de órgãos, para evitar rejeições. Em sua forma tópica tem sido empregada no tratamento de doenças de superfície ocular, como síndrome do olho seco e ceratoconjuntivite vernal, e também após transplante de córnea (Yalcin Tok et al., 2008).

### 1.3 Network metanálise

Embora o Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR) seja considerado o método ideal para avaliar se uma intervenção funciona e/ou se é melhor do que outra, ele nem sempre proporciona informações que satisfaçam as dúvidas e demandas dos pacientes e profissionais da saúde. A metanálise tradicional é uma ferramenta usada para resumir resultados de diferentes estudos que avaliam a mesma intervenção; obtendo, assim, uma estimativa geral do efeito dessa intervenção em relação ao controle. É uma ferramenta de evidência padrão ouro. Permite a criação de protocolos de tratamento e identificação de lacunas de conhecimento que ainda necessitam ser exploradas (Follmann et al., 1992; Egger; Smith, 1997). A *network* metanálise é um método capaz de comparar indiretamente a efetividade de dois ou mais tratamentos, em populações similares, que não foram diretamente comparados entre si em ECRs (Jansen; Naci, 2013; Mills et al., 2013). A Figura 5 exemplifica esse método: o estudo 1 compara as intervenções A e B; o estudo 2, as intervenções B e C e a *network* metanálise compara indiretamente as intervenções A e C.

**Figura 5:** Esquema exemplificando as comparações na *network* metanálise, em que as intervenções A e C podem ser indiretamente comparadas, quando se tem estudos comparando diretamente A com B e B com C.



O *software* utilizado para a realização da *network* metanálise é chamado ADDIS (<http://drugis.org/addis>). A definição do método, descrita pelo próprio programa é: “a NMA é uma técnica para metanalisar mais de duas intervenções ao mesmo tempo. Usando uma rede Bayesiana, todas as comparações são levadas em conta para se chegar à estimativa única e integrada do efeito de todos os tratamentos incluídos em todos os estudos”. Essa técnica, além de fornecer estimativa das diferenças entre os tratamentos, permite calcular a incerteza sobre as estimativas e detectar inconsistências entre os ECRs (Lumley, 2002). Os exemplos de inconsistências mais comuns são: diferentes populações, tempo de seguimento e diferenças nos esquemas terapêuticos. As desvantagens apresentadas pelo método são: dificuldade para lidar com as correlações que podem existir entre os diferentes efeitos estimados e a possibilidade de sobreposição de informações.

## 1.4 Justificativa

Como o pterígio é uma afecção relativamente comum em nosso meio e várias técnicas cirúrgicas têm sido desenvolvidas apresentando, muitas vezes, resultados desapontadores, tratamentos adjuvantes têm sido realizados nas últimas décadas visando reduzir a recorrência, e que ao mesmo tempo proporcionem bom padrão estético e o mínimo de efeitos indesejados. Embora haja vários ensaios clínicos comparando as diversas técnicas entre si, dúvidas ainda persistem sobre qual dos tratamentos utilizados apresenta menor índice de recorrência. Assim, o presente estudo tem o intuito de identificar o melhor procedimento para o tratamento do pterígio primário por meio da *network* metanálise, comparando direta e indiretamente ECRs de alta qualidade metodológica, que envolvam as técnicas citadas anteriormente. O resultado poderá auxiliar o médico oftalmologista a indicar um tratamento eficaz, de baixo risco e que garanta a satisfação cosmética para o paciente.

## **2. Objetivo**

---

O objetivo deste estudo foi realizar metanálise de comparação direta e indireta para identificar qual, dentre as diversas modalidades de tratamento adjuvante, apresenta menor taxa de recidiva do pterígio primário.



### ***3. Material e Métodos***

---

### **3.1 Tipos de estudos**

Foram considerados elegíveis para este estudo os ECRs realizados em pacientes portadores de pterígios primários e que compararam uma forma ou mais formas de tratamento adjuvante após a ressecção cirúrgica de pterígio.

### **3.2 Tipos de intervenção**

Foram incluídos ECRs que abordaram o tratamento de pterígio primário envolvendo:

- manutenção de esclera nua;
- recobrimento do leito escleral por conjuntiva ou membrana amniótica;
- betaterapia;
- MMC;
- 5-Fluorouracil;
- agentes anti-VEGF;
- Ciclosporina.

### **3.3 Medida de desfecho**

Avaliou-se a taxa de recidiva do pterígio após pelo menos três meses de tratamento, considerando como recorrência o crescimento conjuntival a partir do limbo em direção à córnea.

### 3.4 Coleta de dados

A busca pelos ensaios clínicos aleatorizados foi realizada nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *SciELO*, *LILACS* e *Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register* (<http://www.controlled-trials.com>), utilizando as seguintes estratégias:

- "pterygium"[MeSH Terms] OR "pterygium"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])
- "pterygium"[MeSH Terms] OR "pterygium"[All Fields]) AND ("adjuvants, pharmaceutical"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[All Fields] OR "adjuvants, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutical"[All Fields]) OR "pharmaceutical adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]).

Foram previamente selecionados ECRs e metanálises. Além disso, as referências bibliográficas foram pesquisadas com o intuito de se avaliarem possíveis estudos adicionais. Dois autores independentes revisaram os resumos dos artigos identificados na busca eletrônica (cópia integral dos estudos selecionados foi avaliada em relação aos critérios de inclusão do presente estudo). Caso houvesse divergência entre os autores, era solicitado a um terceiro autor que averiguasse o cumprimento desses critérios. Foram incluídos os estudos que compararam cirurgia de ressecção de pterígio primário seguida ou não de adjuvância. Foram considerados elegíveis os ensaios clínicos que incluíam:

- adultos maiores de 18 anos;

- intervenção em pterígio primário;
- realização de ressecção cirúrgica de pterígio;
- utilização de pelo menos um dos seguintes métodos adjuvantes: recobrimento escleral por enxerto conjuntival ou membrana amniótica, betaterapia, MMC, 5-FU, anti-VEGF, ciclosporina.

### 3.5 Análise dos dados

**Análise Qualitativa:** foi avaliada a heterogeneidade entre os estudos para identificar as características e o risco de bias que poderiam interferir na interpretação da evidência.

**Análise Quantitativa:** primeiramente foi realizada metanálise por pares (comparação direta) para cada comparação de tratamentos, com pelo menos dois estudos. Em seguida, partiu-se para o modelo *Bayesiano* de comparação indireta, promovendo correlação entre as várias intervenções por meio de algoritmos Monte Carlo da cadeia de Markov. Para tal, utilizou-se o programa *Aggregate Data Drug Information System (ADDIS)* versão 1.16.5.

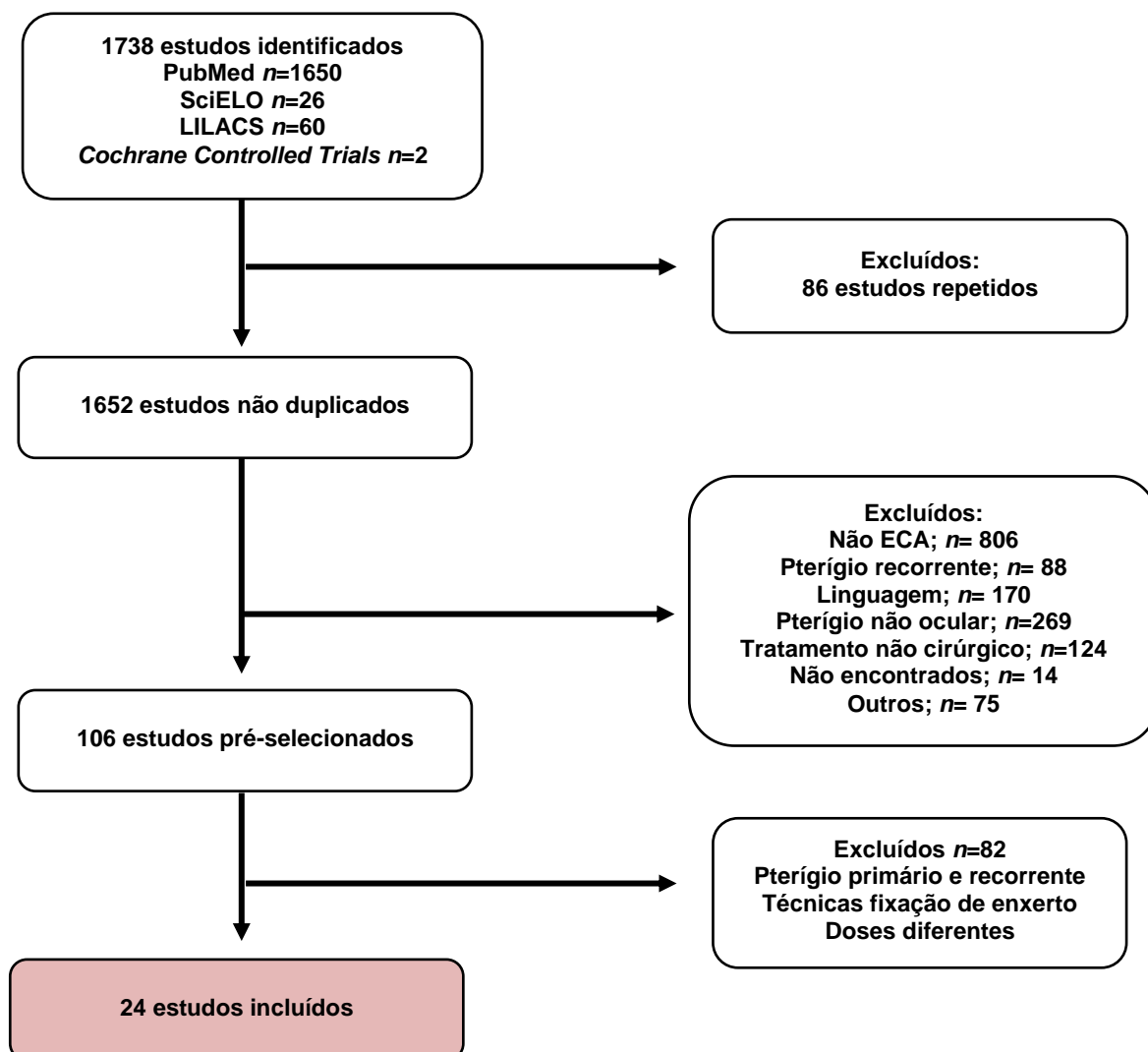
Uma *network* metanálise é válida quando não há diferenças importantes entre os estudos envolvidos, além dos tipos de intervenção. É possível identificar divergências estatísticas nas evidências pela ferramenta chamada “*Inconsistência*”, a partir de três abordagens do programa: *loop-specific*, *node-splitting* e comparação *Bayesiana*.

## **4. Resultados**

---

Na pesquisa realizada nas bases de dados, já citadas, foram encontrados 1644 resumos relacionados ao tema proposto. Desses, 106 foram previamente selecionados por estarem realmente relacionados ao assunto. Após análise detalhada, foram identificados 24 estudos (Figura 6) que cumpriam a metodologia proposta, somando 1815 olhos em 1668 pacientes. Esses estudos foram publicados entre 1993 e 2015, sendo 18 deles nos últimos 10 anos. O tamanho das amostras variou entre 22 e 152 (mediana de 71,2) e os procedimentos realizados nos seguintes países: Austrália, China, Croácia, Egito, Espanha, Estados Unidos da América, França, Holanda, Índia, Israel, Irã, Iraque, Marrocos, Nigéria, Paquistão, Tailândia e Turquia. Os dados demográficos dos estudos estão sumarizados na Tabela 3.

**Figura 6:** Fluxograma da seleção de ensaios clínicos randomizados identificados nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *LILACS* e *Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register*, entre 1993 e 2015.



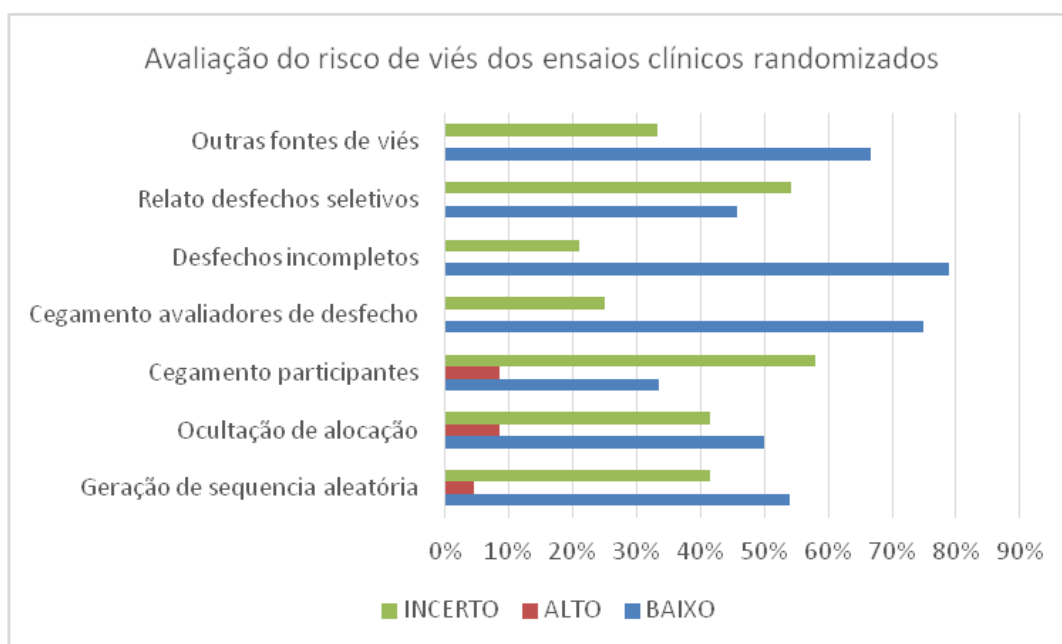
**Tabela 3** - Dados demográficos dos estudos incluídos após pesquisa nas seguintes bases de dados: *PubMed, SciELO, LILACS e Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register*, entre 1993 e 2015

Referência	Nº Olhos	Homens	Mulheres	Idade (anos)	Seguimento (meses)
Akinci; Zilelioglu, 2007	112	55	57	33-54	3-6
Ari et al., 2009	100	53	57	28-73	12-18
Aydin et al., 2008	57	46	14	18-49	3-12
Bekibele et al., 2008	68	35	33	43-52	6-24
Cano-Parra et al., 1995	66	42	12	25-71	12-23
Chen et al., 1995	64	29	35	23-65	6-17
Iveković et al, 2001	61	22	39	18-61	6-24
Karalezli et al., 2014	88	43	45	42-70	24-52
Kareem et al., 2012	100	30	20	23-40	12-24
Kasetsuwan et al., 2015	22	10	12	37-75	1-3
Kheirkhah et al., 2001	39	32	17	29-63	3-12
Koranyi et al., 2012	115	69	46	18-85	8-36
Malek et al., 2013	60	18	12	37-76	1-24
Mourits et al., 2008	86	52	29	24-77	1-36
Ozer et al., 2009	152	78	75	33-64	53-77
Panda et al., 1998	50	36	14	22-61	18-21
Pandey et al., 2013	80	47	33	23-70	1-6
Paracha et al., 2014	50	33	17	28-58	1-3
Tananuvat; Martin, 2004	86	34	46	21-60	6-23
Turan-Vural et al., 2011	36	18	18	23-68	1-12
Viani et al., 2012	108	47	61	21-88	1-18
Yalcin Tok et al., 2008	62	-	-	48-82	1-12
Yanyali et al., 2000	38	28	7	20-38	12-36
Young et al., 2004	115	45	70	32-84	1-18

A avaliação de viés dos ECRs foi realizada de acordo com o “Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” ([http://handbook.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm)), que permite a classificação dos riscos de viés, em sete domínios específicos, em: baixo, alto ou incerto (Figura 7).



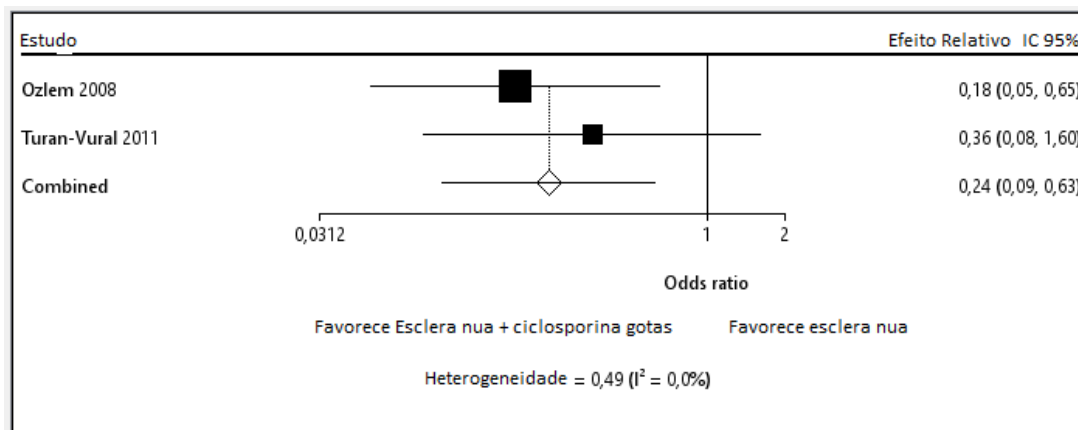
**Figura 7:** Classificação do risco de viés nos ensaios clínicos incluídos de acordo a ferramenta do *Handbook Cochrane*, que avalia itens específicos capazes de identificar o risco de viés. As barras em verde determinam risco incerto ou não identificado no estudo, em azul o baixo risco de viés e as barras em vermelho, o alto risco de viés.



O risco de viés foi relativamente baixo na maioria dos sete quesitos avaliados, com exceção do cegamento de participantes, já que a maioria dos estudos não especificava como e se houve tal ocorrência. A porcentagem de alto risco de viés foi baixa: 4,5% na geração de sequência aleatória e 8,5% em ocultação de alocação e cegamento de participantes. Foi possível realizar comparações diretas (metanálise por pares) entre os seguintes tipos de intervenções:

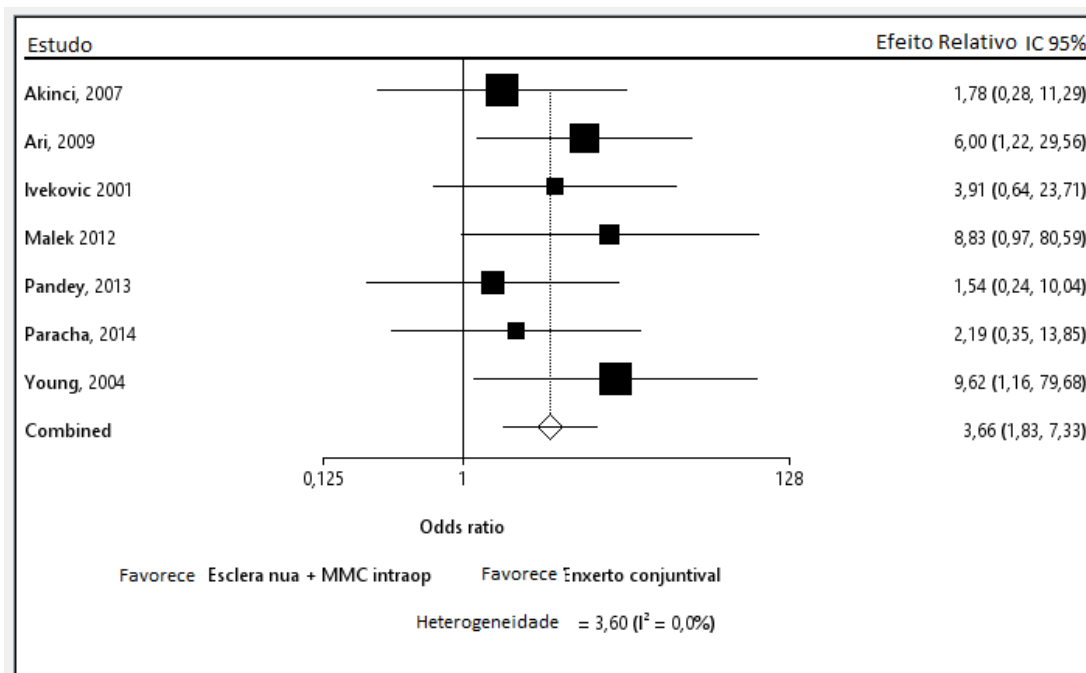
- 1- **Esclera nua versus esclera nua + ciclosporina gotas 0,05%**, envolvendo 98 olhos de dois estudos, demonstrando que houve diferença significativa em favor do tratamento combinando esclera nua + ciclosporina, com *odds ratio* (OR) de 0,24 (0,09, 0,63) e intervalo de confiança (IC) de 95% (Figura 8).

**Figura 8:** Comparação direta entre esclera nua *versus* esclera nua + Ciclosporina gotas 0,05%.



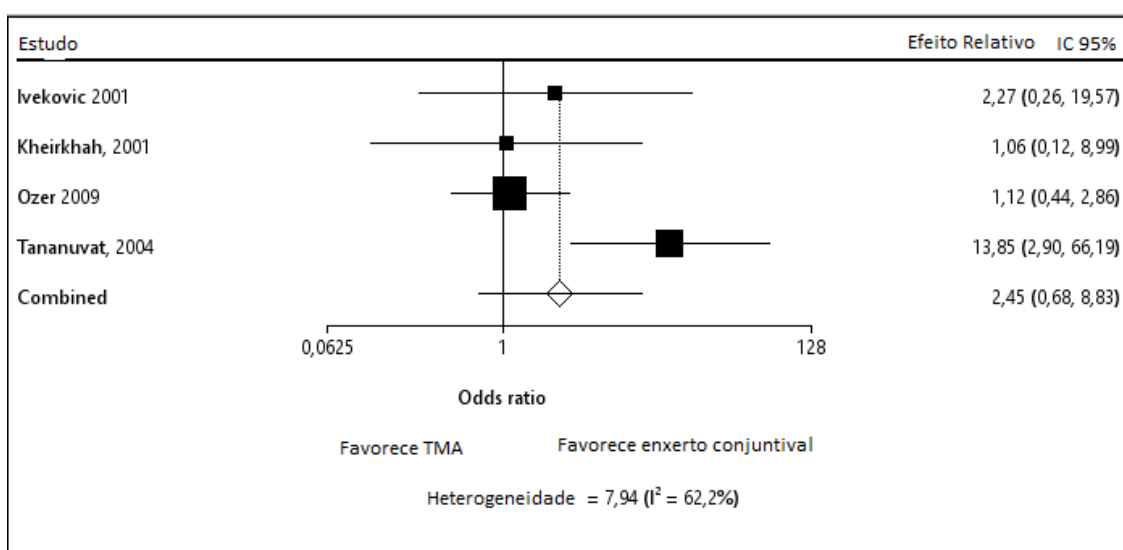
**2- Enxerto conjuntival *versus* esclera nua + MMC 0,02% intraoperatória,** envolvendo sete estudos com 678 olhos (Figura 9), demonstrando melhor desempenho do enxerto conjuntival, com OR de 3,66 (1,83, 7,33).

**Figura 9:** Comparação direta entre enxerto conjuntival e esclera nua + MMC 0,02%.



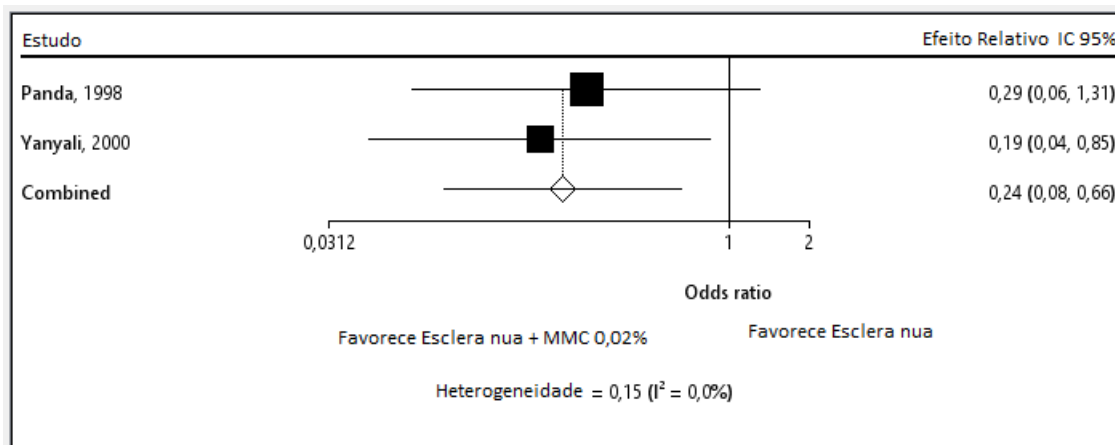
- 3- **Enxerto conjuntival versus transplante de membrana amniótica**, com 338 olhos em quatro estudos, (Figura 10), não demonstrando diferença significativa entre os procedimentos, com OR de 2,45 (0,60, 8,83).

**Figura 10:** Gráfico da comparação direta entre enxerto conjuntival *versus* transplante de membrana amniótica.



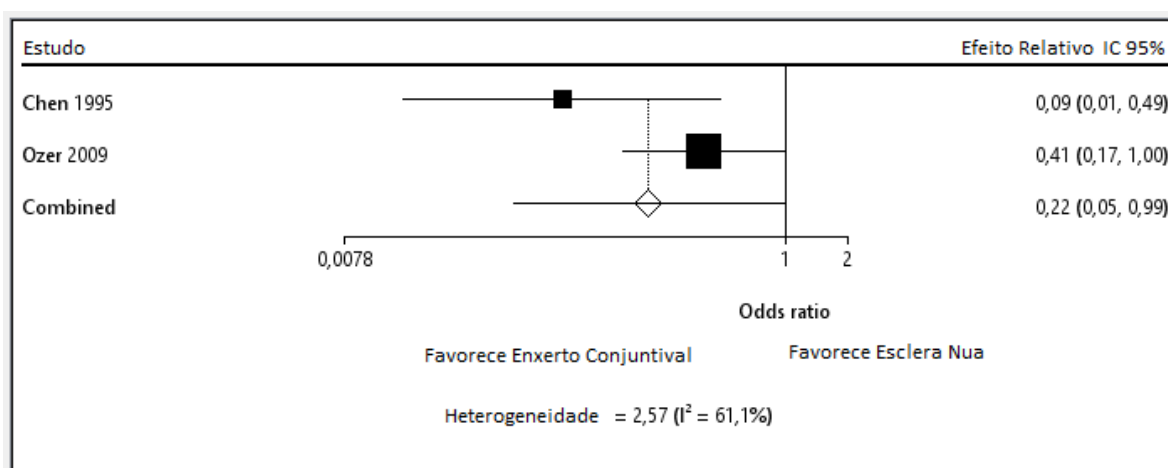
- 4- **Esclera nua versus esclera nua + MMC 0,02% intraoperatória**, envolvendo 88 olhos de dois estudos, apresentando diferença significativa em favor de esclera nua associada à MMC, com OR de 0,24 (0,08, 0,66) (Figura 11).

**Figura 11:** Comparação direta entre esclera nua *versus* esclera nua + MMC 0,02% intraoperatória.



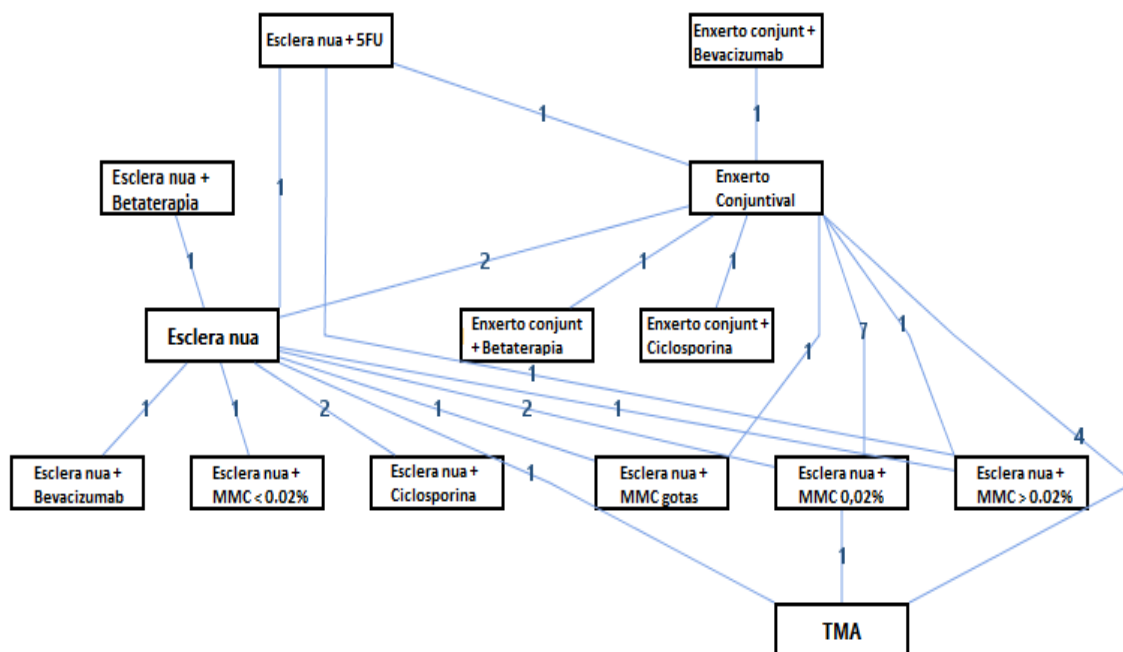
5- **Esclera nua *versus* enxerto conjuntival**, envolvendo 216 olhos de dois estudos, com resultado favorável ao enxerto conjuntival, com OR de 0,22 (0,05, 0,99) (Figura 12).

**Figura 12:** Comparação direta entre esclera nua e enxerto conjuntival.



Já em relação à *network* metanálise (comparações diretas e indiretas), foi possível comparar 14 intervenções (Figura 13):

- esclera nua;
- esclera nua + 5FU intraoperatório 50mg/ml;
- esclera nua + betaterapia após 24h em dose única de 2500cGy;
- esclera nua + Bevacizumab 0,05% em gotas;
- esclera nua + MMC 0,2mg/ml em gotas;
- esclera nua + MMC 0,02% introperatória;
- esclera nua + MMC em concentração inferior a 0,02% (0,01%);
- esclera nua + MMC em concentração superior a 0,02% (0,04% e 0,05%);
- esclera nua + Ciclosporina 0,05% em gotas;
- enxerto conjuntival;
- enxerto conjuntival + Ciclosporina 0,05% em gotas;
- enxerto conjuntival + betaterapia após 24h em dose única de 1000cGy ;
- enxerto conjuntival + Bevacizumab 0,05% em gotas;
- transplante de membrana amniótica.

**Figura 13:** Comparações diretas e indiretas entre as intervenções possíveis.

Para as seguintes comparações diretas houve apenas um estudo relacionado:

- Enxerto conjuntival x enxerto conjuntival + Bevacizumab (Karakezli et al., 2014);
- Esclera nua + 5FU x enxerto conjuntival (Bekibele et al, 2008);
- Esclera nua + 5FU x esclera nua (Kareem et al., 2012);
- Esclera nua x esclera nua + Bevacizumab (Kasetsuwan et al., 2015);
- Esclera nua x esclera nua + MMC<0,02% (Cano-Parra et al., 1995);
- Esclera nua x TMA (Ozer et al., 2009);
- Esclera nua x esclera nua + MMC gotas (Chen et al., 1995);
- Esclera nua x esclera nua + MMC>0,02% (Kareem et al., 2012);
- Esclera nua + 5FU x esclera nua + MMC>0,02% (Kareem et al., 2012);
- TMA x esclera nua + MMC 0,02% (Iveković et al., 2001);
- Enxerto conjuntival + betaterapia x enxerto conjuntival (Viani et al., 2012);

- Enxerto conjuntival x enxerto conjuntival + Ciclosporina gotas (Aydin et al., 2008);
- Enxerto conjuntival x esclera nua + MMC gotas (Chen et al., 1995);
- Enxerto conjuntival x esclera nua + MMC 0,02% (Paracha et al., 2014);
- Enxerto conjuntival x esclera nua + MMC>0,02% (Koranyi et al., 2012).

Como já descrito anteriormente, dois estudos compararam enxerto conjuntival com esclera nua (Chen et al, 1995; Ozer et al, 2009); esclera nua com esclera nua associada a MMC 0,02% (Panda et al., 1998; Akinci; Zilelioglu, 2007) e esclera nua com esclera nua associada à Ciclosporina gotas (Yalcin Tok et al, 2008; Turan-Vural et al., 2011), sete fizeram comparações entre enxerto conjuntival e esclera nua associada à MMC 0,02% (Iveković et al, 2001; Young et al, 2004; Akinci; Zilelioglu, 2007; Ari et al., 2009; Malek et al., 2013; Pandey et al., 2013; Paracha et al., 2014) e quatro compararam enxerto conjuntival com transplante de membrana amniótica (Iveković et al., 2001; Tananuvat; Martin, 2004; Ozer et al., 2009; Kheirkhah et al., 2012). Dentre todas as possíveis comparações diretas, nove estavam relacionadas à técnica de recobrimento com enxerto conjuntival e 10 à de exérese de pterígio com manutenção de esclera nua; três à associação de esclera nua com 5FU e três ao transplante de membrana amniótica. A Tabela 4 identifica todas as comparações diretas e indiretas.

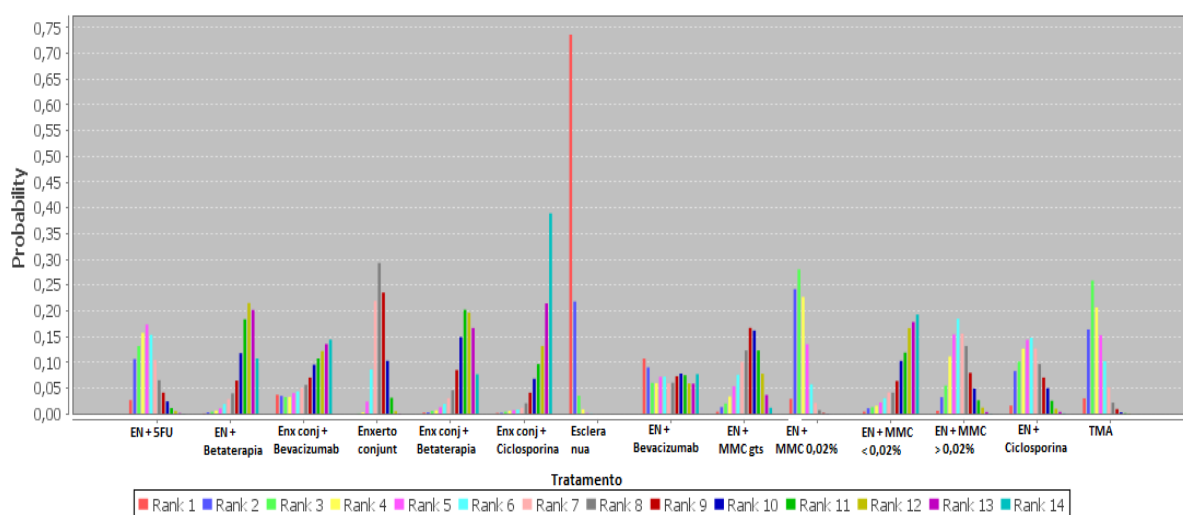
**Tabela 4 -** Comparações diretas e indiretas entre as possíveis intervenções, identificadas em cinza. Um OR menor do que 1 favorece a intervenção que está na coluna; OR maior do que 1 favorece a intervenção que está na linha. Os números entre parênteses se referem aos intervalos de confiança (IC) de 95%

EN+5FU	0,13 (0,01, 1,43)	0,20 (0,00, 5,30)	0,44 (0,11, 1,94)	0,15 (0,01, 1,54)	0,06 (0,00, 1,06)	3,49 (0,86, 16,80)	0,55 (0,01, 14,83)	0,34 (0,04, 3,05)	1,52 (0,32, 7,84)	0,12 (0,00, 2,53)	0,70 (0,13, 3,72)	0,82 (0,11, 6,72)	1,36 (0,25, 7,49)
7,97 (0,70, 85,43)	EN+BETATER	1,55 (0,02, 57,56)	3,53 (0,41, 27,10)	1,17 (0,07, 18,52)	0,45 (0,01, 11,98)	28,11 (4,42, 186,22)	4,33 (0,07, 143,58)	2,74 (0,19, 34,27)	12,44 (1,39, 97,65)	0,97 (0,02, 23,40)	5,44 (0,48, 54,70)	6,42 (0,65, 68,98)	11,11 (1,16, 90,29)
4,98 (0,19, 315,27)	0,64 (0,02, 53,78)	ENXERTO+BEVACIZ	2,31 (0,11, 112,96)	0,77 (0,02, 55,84)	0,28 (0,00, 30,44)	18,57 (0,72, 937,65)	3,08 (0,01, 398,01)	1,75 (0,05, 121,42)	7,93 (0,35, 403,70)	0,59 (0,01, 67,63)	3,64 (0,11, 200,67)	4,14 (0,13, 293,81)	7,08 (0,29, 359,75)
2,27 (0,51, 9,51)	0,28 (0,04, 2,46)	0,43 (0,01, 8,81)	ENXERTO CONJUNT	0,34 (0,05, 2,12)	0,13 (0,00, 1,57)	8,04 (3,34, 21,02)	1,26 (0,02, 25,71)	0,76 (0,13, 4,26)	3,50 (1,62, 7,61)	0,27 (0,01, 4,37)	1,58 (0,38, 5,66)	1,86 (0,35, 10,15)	3,04 (1,12, 8,15)
6,73 (0,65, 74,99)	0,85 (0,05, 14,67)	1,30 (0,02, 46,91)	2,98 (0,47, 21,11)	ENXERTO+BETATER	0,39 (0,01, 8,81)	23,53 (3,33, 214,23)	3,78 (0,05, 147,36)	2,31 (0,18, 28,99)	10,18 (1,42, 84,79)	0,79 (0,02, 25,73)	4,75 (0,45, 49,16)	5,58 (0,47, 73,62)	9,16 (1,11, 77,05)
17,15 (0,94, 845,96)	2,24 (0,08, 150,71)	3,60 (0,03, 314,55)	7,46 (0,64, 284,14)	2,57 (0,11, 156,79)	ENXERTO+CICLO	61,19 (4,25, 2786,18)	10,17 (0,08, 1285,34)	6,00 (0,28, 299,94)	26,77 (1,90, 1062,41)	2,13 (0,03, 200,15)	12,11 (0,68, 538,74)	14,37 (0,69, 846,33)	23,74 (1,54, 983,82)
0,29 (0,06, 1,17)	0,04 (0,01, 0,23)	0,05 (0,00, 1,39)	0,12 (0,05, 0,30)	0,04 (0,00, 0,30)	0,02 (0,00, 0,24)	ESCLERA NUA	0,16 (0,00, 2,77)	0,10 (0,01, 0,54)	0,43 (0,15, 1,15)	0,04 (0,00, 0,45)	0,20 (0,04, 0,74)	0,23 (0,05, 0,91)	0,39 (0,11, 1,17)
1,81 (0,07, 110,95)	0,23 (0,01, 15,36)	0,32 (0,00, 93,44)	0,79 (0,04, 42,54)	0,26 (0,01, 22,22)	0,10 (0,00, 12,98)	6,35 (0,36, 313,62)	EN+BEVACIZ	0,64 (0,02, 40,79)	2,83 (0,14, 147,20)	0,21 (0,00, 20,36)	1,29 (0,05, 74,56)	1,43 (0,06, 95,19)	2,47 (0,11, 134,02)
2,95 (0,33, 27,43)	0,37 (0,03, 5,31)	0,57 (0,01, 22,11)	1,31 (0,24, 7,45)	0,43 (0,03, 5,69)	0,17 (0,00, 3,62)	10,37 (1,84, 69,82)	1,56 (0,02, 52,60)	EN+MMC GTS	4,58 (0,70, 31,35)	0,35 (0,01, 8,92)	2,05 (0,25, 17,47)	2,41 (0,24, 26,04)	4,03 (0,56, 28,23)
0,66 (0,13, 3,16)	0,08 (0,01, 0,72)	0,13 (0,00, 2,89)	0,29 (0,13, 0,62)	0,10 (0,01, 0,70)	0,04 (0,00, 0,53)	2,32 (0,87, 6,47)	0,35 (0,01, 7,30)	0,22 (0,03, 1,44)	EN+MMC 0,02%	0,08 (0,00, 1,26)	0,44 (0,09, 1,86)	0,54 (0,10, 3,09)	0,88 (0,27, 2,74)
8,20 (0,40, 345,00)	1,04 (0,04, 60,11)	1,68 (0,01, 138,81)	3,66 (0,23, 140,88)	1,27 (0,04, 66,16)	0,47 (0,00, 38,33)	28,48 (2,25, 1136,99)	4,65 (0,05, 380,68)	2,87 (0,11, 151,35)	12,49 (0,79, 507,09)	EN+MMC<0,02%	5,65 (0,28, 246,33)	6,73 (0,34, 321,55)	11,21 (0,64, 437,09)
1,44 (0,27, 7,90)	0,18 (0,02, 2,08)	0,27 (0,00, 8,88)	0,63 (0,18, 2,60)	0,21 (0,02, 2,24)	0,08 (0,00, 1,47)	5,12 (1,35, 24,26)	0,78 (0,01, 19,88)	0,49 (0,06, 4,03)	2,25 (0,54, 10,60)	0,18 (0,00, 3,61)	EN+MMC>0,02%	1,17 (0,16, 9,74)	1,97 (0,40, 10,18)
1,22 (0,15, 8,97)	0,16 (0,01, 1,54)	0,24 (0,00, 7,65)	0,54 (0,10, 2,87)	0,18 (0,01, 2,13)	0,07 (0,00, 1,45)	4,39 (1,10, 18,51)	0,70 (0,01, 16,93)	0,41 (0,04, 4,24)	1,87 (0,32, 10,44)	0,15 (0,00, 2,92)	0,85 (0,10, 6,10)	EN+CICLO	1,66 (0,24, 9,80)
0,74 (0,13, 3,97)	0,09 (0,01, 0,87)	0,14 (0,00, 3,41)	0,33 (0,12, 0,90)	0,11 (0,01, 0,90)	0,04 (0,00, 0,65)	2,58 (0,86, 9,25)	0,40 (0,01, 9,08)	0,25 (0,04, 1,78)	1,13 (0,36, 3,77)	0,09 (0,00, 1,57)	0,51 (0,10, 2,53)	0,60 (0,10, 4,11)	TMA



Analisando a Tabela 4 é possível perceber que todas as outras 13 intervenções foram superiores à técnica de esclera nua em relação à recidiva. A partir destes resultados foi gerado um gráfico que ordenou as probabilidades de uma intervenção ser melhor que outra (Figura 14).

**Figura 14:** Rank identificando o tratamento mais efetivo (rank 14) e o menos efetivo (rank 1), baseado no *odds ratio* para recorrência. A probabilidade de recorrência é dada em porcentagem.



Ainda de acordo com a Tabela 4, o OR ordenado do tratamento menos efetivo para o mais efetivo é o seguinte:

- 1- Esclera nua;
- 2- Esclera nua associada ao Bevacizumab 0,05% em gotas;
- 3- Enxerto conjuntival associado ao Bevacizumab 0,05% em gotas;
- 4- Esclera nua associada à MMC 0,02% intraoperatória;
- 5- Transplante de membrana amniótica;
- 6- Esclera nua associada ao 5FU 5% intraoperatório;
- 7- Esclera nua associada à Ciclosporina 0,05% em gotas;
- 8- Esclera nua associada à MMC em concentrações superiores a 0,02%;
- 9- Enxerto conjuntival;

- 10-Esclera nua associada à MMC 0,02% em gotas;
- 11-Enxerto conjuntival associado à Betaterapia em dose única de 1000cGy;
- 12-Esclera nua associada à Betaterapia em dose única de 2500cGy;
- 13-Esclera nua associada à MMC em concentração menor que 0,02%;
- 14-Enxerto conjuntival associado à Ciclosporina 0,05% em gotas.

Pode-se avaliar a inconsistência entre as evidências diretas e indiretas por meio do *Node Split*, cujo cálculo só é possível quando uma intervenção é diretamente comparada a, pelo menos, outras duas. Um valor de  $p$  maior que 0,05 indica que nenhuma inconsistência significativa foi encontrada. Não existe, portanto, inconsistência entre os estudos incluídos na presente pesquisa, como mostram os valores de  $p$  nas comparações realizadas (Tabela 5).

**Tabela 5** - Avaliação de inconsistência entre evidência direta e indireta por meio do *Node Split*. EN: esclera nua; 5FU: 5-Fluorouracil; MMC: Mitomicina C

Comparação	Efeito direto	Efeito indireto	Efeito combinado	Valor de $p$
EN+5FU, Enxerto conjuntival	0,04 (-1,98, 2,21)	-1,56 (-3,52, 0,35)	-0,82 (-2,25, 0,66)	0,25
EN+5FU, Esclera nua	0,99 (-1,01, 2,89)	1,53 (-0,45, 3,69)	1,25 (-0,15, 2,82)	0,66
EN+5FU, Esclera nua + MMC>0,02%	-1,06 (-3,61, 1,24)	0,02 (-2,26, 2,44)	-0,36 (-2,07, 1,31)	0,44
Enxerto conjuntival, Esclera nua	1,62 (0,33, 2,98)	2,49 (1,22, 3,85)	2,08 (1,21, 3,05)	0,32
Enxerto conjuntival, Esclera nua + MMC>0,02%	0,76 (-0,99, 2,53)	-0,18 (-2,81, 2,02)	0,46 (-0,96, 1,73)	0,47
Enxerto conjuntival, Esclera nua + MMC 0,02%	1,49 (0,66, 2,41)	0,21 (-1,63, 1,97)	1,25 (0,48, 2,03)	0,17
Esclera nua, Esclera nua + MMC>0,02%	-2,05 (-4,49, 0,06)	-1,23 (-3,30, 0,67)	-1,63 (-3,19, -0,30)	0,55
Esclera nua, Esclera nua + MMC 0,02%	-1,51 (-3,00, -0,13)	-0,26 (-1,55, 1,08)	-0,84 (-1,87, 0,14)	0,17
Esclera nua, TMA	-1,05 (-2,59, 0,72)	-0,59 (-2,26, 0,85)	-0,95 (-2,22, 0,15)	0,61
Esclera nua + MMC 0,02%, TMA	-0,68 (-3,37, 1,61)	-0,05 (-1,35, 1,32)	-0,12 (-1,33, 1,01)	0,6

A relação de recidiva entre homens e mulheres não foi especificada por todos os autores analisados; apenas três discriminaram essa informação e não houve diferença significativa entre os sexos.

Diante dos resultados apresentados, concluiu-se que a melhor forma de se evitar a recidiva, após ressecção do pterígio primário, é por meio do recobrimento do leito escleral com enxerto conjuntival associado à Ciclosporina gotas.

Não foi encontrada diferença significativa nas taxas de recorrência entre homens e mulheres, embora poucos estudos discriminassem tal informação. Também não houve diferença significativa entre lateralidade, sendo o número de olhos direitos estudados semelhante ao de olhos esquerdos. Em relação à localização do pterígio, a maioria situava-se na região nasal.

## **5. Discussão**

---

O pterígio é uma afecção relevante em indivíduos que habitam, principalmente, as áreas intertropicais, que incluem países bastante populosos, sendo muitos deles em regiões de baixo nível socioeconômico e, portanto, sem acesso a tratamentos de saúde adequados. A técnica de exérese da lesão sem recobrimento de leito escleral ou o uso de outros adjuvantes é barata e relativamente simples de ser realizada, mas apresenta índices de recidiva inaceitavelmente altos. Nas últimas décadas, várias formas de tratamento adjuvante à esclera nua têm sido estudadas no intuito de se obterem melhores resultados.

A presente *network* metanálise foi desenhada basicamente com dois intuitos: esclarecer as dúvidas sobre o melhor tratamento adjuvante, dependendo da técnica cirúrgica, e nortear novos estudos.

Por meio desta *network* metanálise foi possível comparar a eficácia de 14 intervenções após ressecção cirúrgica do pterígio primário, envolvendo 1815 olhos de 1668 pacientes de vários países. Todas as intervenções adjuvantes foram superiores à técnica de manutenção de esclera nua em relação à diminuição das taxas de recidiva. Não houve diferença significativa entre os estudos em relação à lateralidade do olho avaliado, sendo o número de olhos direitos tratados semelhante ao de olhos esquerdos.

Alguns estudos informavam a idade do paciente em que a recidiva ocorreu, e a maioria dos casos se deu em pacientes menores de 50 anos. De acordo com esta análise, o tratamento adjuvante que apresentou melhor resultado após o mínimo de três meses de seguimento foi o recobrimento da esclera nua por enxerto conjuntival associado à Ciclosporina 0,05% em gotas, e o pior foi a manutenção de esclera nua apenas.

Esta pesquisa incluiu três estudos que analisaram o uso de Ciclosporina tópica, tanto sobre a esclera nua quanto sobre o enxerto conjuntival, apresentando resultados favoráveis na prevenção de recidiva. Nos últimos 10 anos foram publicados seis estudos relacionados ao uso de Ciclosporina em pterígios primários (Aydin et al., 2008; Yalcin Tok et al., 2008; Ibañez et al., 2009; Turan-Vural et al., 2011; Özülken et al., 2012; Hwang; Choi, 2015) e outros dois que confirmaram o efeito inibitório da proliferação de fibroblastos *in vitro* (Kim et

al., 2015; Viveiros et al., 2016). O resultado desta *network* metanálise aponta para uma direção favorável ao uso desse adjuvante, porém mais estudos, com desenho adequado, serão necessários para se consolidar o uso de Ciclosporina tópica como adjuvante eficaz e seguro. Os outros ensaios clínicos não foram incluídos neste estudo pelo fato de utilizarem concentrações e/ou tempo de uso diferentes.

Em relação às comparações diretas, a técnica de esclera nua foi comparada à esclera nua associada à Ciclosporina gotas, esclera nua associada à MMC 0,02% intraoperatória e ao enxerto conjuntival. No primeiro caso, foram analisados dois estudos (Yalcin Tok et al., 2008; Turan-Vural et al., 2011) envolvendo 98 olhos de pacientes de Hospitais da Turquia, com resultado favorável à associação com Ciclosporina gotas. Turan-Vural et al. (2011) obtiveram taxa de recidiva de 44,4% nos casos de esclera nua e de 22,2% na associação com Ciclosporina. Já Yalcin Tok et al. (2008), com quase o dobro de pacientes, identificaram índices de recidiva ainda menores quando associaram a Ciclosporina à técnica de esclera nua (12,9%). Quando se utiliza Ciclosporina combinada ao enxerto conjuntival, têm-se taxas de recorrência ainda menores, como mostram os resultados de Aydin et al. (2008) (3,4%) e Özülkem et al. (2012) (7,7%).

A manutenção da área de esclera nua após ressecção cirúrgica provou ser o pior método de tratamento e, dessa forma, deve ser descontinuado. A presente análise mostrou que, se ainda assim o cirurgião optar por não recobrir o leito escleral com enxerto conjuntival ou membrana amniótica, o melhor adjuvante seria a MMC a 0,01% e, em seguida, a Betaterapia.

O uso de MMC 0,02% intraoperatória associada à esclera nua também foi superior à esclera nua isolada. Panda et al. (1998) e Yanyali et al. (2000) obtiveram recidiva de 12% e 21%, respectivamente, com essa associação. A recidiva nos grupos controle foi de 32% e 57,8%, respectivamente. O primeiro estudo foi realizado na Índia com 50 pacientes e o segundo na Turquia com 38 indivíduos. Ibañez et al. (2009) compararam a técnica de enxerto conjuntival combinada à injeção intraoperatória de MMC 0,01%, com ou sem uso adjuvante de Ciclosporina em gotas, mostrando que a associação da última reduzia os

níveis de recidiva em 7,5% em comparação a 17,5%. Porém, como evidenciado neste estudo, a simples combinação de enxerto conjuntival à Ciclosporina apresenta melhores resultados (3,4%) de recidiva.

A Betaterapia também provou ser um bom adjuvante, e pode ser uma boa indicação onde houver disponibilidade desse método. Estudos recentes demonstram que a aplicação de dose única variando de 1000 a 2500 cGy apresenta redução nos índices de recidiva e poucos efeitos colaterais. Além disso, o custo é baixo; atualmente no SUS é menor do que \$5,00 reais.

O recobrimento do leito escleral com enxerto conjuntival, uma das técnicas mais utilizadas, não se mostrou tão eficaz neste estudo quando comparado a outras técnicas. Dois estudos, realizados nos EUA e na Turquia, permitiram a comparação direta entre esclera nua e recobrimento por enxerto conjuntival (Chen et al., 1995; Ozer et al., 2009). As taxas de recidiva encontradas nos casos de esclera nua foram de 88% e 39,6%, respectivamente; já nos pacientes que receberam enxerto conjuntival houve recidiva em 39% e 14,3%, respectivamente. Chen et al. (1995) incluíram 17 pacientes (9 mulheres e 8 homens; idade média 43,3 anos) e Ozer et al. (2009) submetem 28 pacientes à técnica de esclera nua (28 mulheres e 20 homens; idade média 47,88 anos). Embora as características sejam semelhantes entre os estudos, chama a atenção a diferença na porcentagem de recidiva, que foi quase o dobro no estudo de Chen et al. (1995). Em termos de latitude, as duas localidades onde se desenvolveram os estudos (Turquia e Califórnia, EUA), não apresentaram grandes diferenças, estando ambas acima do Trópico de Câncer. Portanto, a localização geográfica não justificaria tal diferença, mas talvez fatores genéticos sim.

Ainda em relação às comparações diretas, o enxerto conjuntival pôde ser comparado ao transplante de membrana amniótica e à MMC 0,02% na esclera nua. No primeiro caso foram comparados quatro estudos (Iveković et al. 2001; Tananuvat; Martin, 2004; Ozer et al., 2009; Kheirkhah et al., 2012) realizados, respectivamente, na Croácia, Tailândia, Turquia e Irã. As taxas de recidiva foram semelhantes no estudo de Kheirkhah et al. (2012), 10,5% com membrana amniótica e 10% com enxerto conjuntival. Nos outros três estudos, o recobrimento da esclera nua por enxerto conjuntival mostrou-se superior ao recobrimento por

esclera nua somente: 7,4% contra 15,4% no estudo de Iveković et al. (2001); 4,76% contra 40,9% em Tananuvat e Martin (2004); 14,3% contra 23,08% em Ozer et al. (2009). No estudo de Luanratanakorn et al. (2006), não incluído nesta metanálise por avaliar também pterígios recidivados, foram observadas taxas de recidivas nos pterígios primários de 25% no grupo tratado com membrana amniótica e 12,3% no que recebeu enxerto conjuntival.

A comparação direta entre enxerto conjuntival e esclera nua associada à MMC 0,02% foi realizada entre sete estudos, envolvendo 578 olhos nos seguintes países: Turquia, França, Paquistão, Tailândia, Índia e Croácia (Iveković et al., 2001; Akinci; Zilelioglu, 2007; Ari et al., 2009; Malek et al., 2013; Pandey et al., 2013; Karalezli et al., 2014; Young et al., 2004). Em todos eles o uso de enxerto conjuntival foi superior ao de MMC 0,02% sobre a esclera nua. As taxas de recorrência variaram entre 1,9% e 8% nos grupos tratados com enxerto conjuntival e entre 5,8% e 23% naqueles que receberam MMC 0,02%. Young et al. (2004) incluíram, ainda, um terceiro grupo, tratado com enxerto conjuntival associado à MMC 0,02%, porém os índices de recidiva neste grupo também foram superiores aos do enxerto conjuntival apenas (1,9% contra 9,6%). Da mesma forma, Iveković et al. (2001) incluíram um terceiro grupo de olhos tratados com transplante de membrana amniótica, cuja taxa de recorrência foi de 15,4% contra 7,4% no grupo que recebeu enxerto conjuntival.

O uso de Bevacizumab necessita de mais estudos para avaliar se o mesmo pode ser considerado um bom adjuvante; pois além do alto custo, não demonstrou bom desempenho quando utilizado em associação à esclera nua e ao enxerto conjuntival.

No que se refere aos tratamentos localizados nas outras posições do *rank*, é mais difícil estabelecer um peso entre os braços de tratamento, uma vez que muitas comparações contavam com apenas um estudo. Portanto, os dados da presente *network* metanálise apontam que tais intervenções deveriam ser melhor analisadas em novos estudos.

Como se pode perceber, nem sempre a associação de duas técnicas adjuvantes resulta em melhor controle de recidiva, já que entre os cinco



tratamentos mais eficazes, três envolveram a manutenção de esclera nua associada à MMC 0,01%, MMC em gotas e Betaterapia.

Não foi possível comparar efeitos colaterais ou complicações em virtude dos perfis muito diferentes dos estudos. Embora alguns autores evidenciem as complicações resultantes do uso de antimetabólitos e radioterapia, por exemplo, não havia homogeneidade entre os estudos incluídos que permitisse tal avaliação. Essas são informações igualmente relevantes na escolha da técnica a ser aplicada, evidenciando uma limitação do estudo: para ser usado de forma isolada, como guia para a escolha da técnica cirúrgica do pterígio, a avaliação da segurança não foi realizada.

Outros aspectos a serem considerados na decisão da forma de tratamento são o custo e a disponibilidade do agente. Embora a Ciclosporina tópica apresente bons resultados e, provavelmente, menos efeitos colaterais, seu custo é maior: uma caixa de com 30 flaconetes de Restasis® com 0,4 ml varia de \$130,00 a \$194,00 reais; já o preço da ampola de MMC 5 mg injetável varia de \$102,00 a \$117,00 reais, podendo ser usada em mais de um paciente. A caixa de 5FU de 500 mg contendo cinco ampolas custa entre \$105,00 e \$107,00 reais (pesquisa realizada em páginas de venda de medicamentos na internet). Como já descrito, uma aplicação de Betaterapia pelo SUS custa menos de \$5,00. O frasco ampola contendo 100 mg de Bevacizumab (Avastin®) apresenta valor variando de R\$1.089,00 a R\$1.684,00.

Chama a atenção o fato de haver poucos ensaios clínicos controlados realizados na América Latina sobre o tratamento do pterígio, já que é uma região onde a prevalência deve ser alta. Existem sim, estudos prospectivos, porém, para que os tratamentos estudados possam ser recomendados, seriam necessárias novas investigações com desenho mais adequado.

## **6. Conclusões**

---

Esta é a primeira metanálise de comparação direta e indireta a investigar o tratamento adjuvante em pterígio.

Comparando os resultados entre as 14 possíveis intervenções analisadas, a que apresentou melhor desempenho em evitar a recidiva do pterígio primário foi a associação de enxerto conjuntival com Ciclosporina pós-operatória 0,05% em gotas, instilada quatro vezes ao dia, por quatro semanas.

A técnica de esclera nua isolada apresentou o pior desempenho na tentativa de se evitar a recidiva e deve ser excluída da prática clínica.

Os resultados para uso de 5-FU, Bevacizumab, MMC em gotas, ou em concentrações maiores e menores que 0,02%, Betaterapia e Membrana Amniótica podem ter sido influenciados pela existência de apenas um estudo em algumas comparações.

Portanto, esta metanálise recomenda que novos ensaios clínicos sejam realizados envolvendo estas intervenções. Algumas são simples, de baixo custo e apresentam, em alguns estudos, resultados efetivos que, se comprovados, podem ter impacto no sistema de saúde de países com indicadores socioeconômicos inferiores.

## **7. Referências Bibliográficas<sup>1</sup>**

---

---

<sup>1</sup>Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

- Akhter W et al. Reducing postoperative pterygium recurrence: comparison of free conjunctival autograft and conjunctival rotation flap techniques. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(10):740-4.
- Akinci A, Zilelioglu O. Comparison of limbal-conjunctival autograft and intraoperative 0,02% mitomycin-C for treatment of primary pterygium. *Int Ophthalmol*. 2007;27(5):281-5.
- Allan BD et al. Pterygiu excision with conjunctival autografting: na effective and safe technique. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(11):698-701.
- Alpay A, Uqurbas SH, Erdogan B. Comparing techniques for pterygium surgery. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:69-74.
- Ari S et al. Comparison of mitomycin C and limbal-conjunctival autograft in the prevention of pterygial recurrence in Turkish patients: A one-year, randomized, assessor-masked, controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2009;70(4):274-81.
- Aslan L et al. Comparison of wide conjunctival flap and conjunctival autografting techniques in pterygium surgery. *J Ophthalmol*. 2013;2013:209401.
- Aspiotis M et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye (Lond)*. 2007;21(8):1095-101.
- Aydin A et al. Effectiveness of topical ciclosporin A treatment after excision of primary pterygium and limbal conjunctival autograft. *J Fr Ophthalmol*. 2008;31(7):699-704.
- Bahar I et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr Eye Res*. 2008;33(1):23-8.
- Bekibele CO et al. Pterygium treatment using 5-FU as adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft. *Eye*. 2008;22(1):31-4.
- Cano-Parra J et al. Prospective trial of intraoperative mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(5):439-41.
- Cardillo JA et al. Single intraoperative application versus postoperative mitomycin C eye drops in pterygium surgery. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1949-52.
- Chalkia AK, Spandidos DA, Detorakis ET. Viral involvement in the pathogenesis and clinical features of ophthalmic pterygium (Review). *Int J Molecular Medicine* 2013;32:539-43.
- Chen PP et al. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(2):151-60.

- Chui J et al. The pathogenesis of pterygium: current concepts and their implications. *Ocul Surf.* 2008;6(1):24-43.
- Chui J et al. Ophthalmic pterygium: a stem cell disorder with premalignant features. *Am J Pathol.* 2012;178(2):817-27.
- Cordeiro MF et al. Effect of varying the mitomycin-C treatment area in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(8):1639-46.
- D'Ombrain A. The surgical treatment of pterygium. *Br J Ophthalmol.* 1948;32(2):65-71.
- Detorakis ET et al. Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: clinical correlations. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(11):1324-8.
- Detorakis ET, Drakonaki EE, Spandidos DA. Molecular genetic alterations and viral presence in ophthalmic pterygium. *Int J Mol Med.* 2000;6(1):35-41.
- Dos Reis GM et al. Pterygium in patients from Goiânia, Goiás, Brazil. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):6182-8.
- Dushku N et al. P53 expression and relation to human papillomavirus infection in pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(12):1593-9.
- Egger M, Smith GD. Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ.* 1997;315(7119):1371-4.
- Essex RW et al. Amniotic membrane grafting in the surgical management of primary pterygium. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004;32(5):501-4.
- Fernandes M et al. Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years. *Eye.* 2005;19(11):1182-90.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic Science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611.
- Follmann D et al. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(7):769-73.
- Fukushima S, Inoue T, Ozeki S. Postoperative irradiation of pterygium with <sup>90</sup>Sr eye applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(3):597-600.
- Hirst LW. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(2):145-80.
- Hu J et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization in ocular histoplasmosis. *Retin Cases Brief Rep.* 2014;8(1):24-9.

Hurmeric V et al. Single and multiple injections of subconjunctival ranibizumab for early, recurrent pterygium. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:467-73.

Hwang S, Choi S. A comparative study of topical Mitomycin C, Cyclosporine, and Bevacizumab after primary pterygium surgery. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29(6):375-81.

Ibañez M, Eugarríos MF, Calderón DI. Topical cyclosporin A and mitomycin C injection as adjunctive therapy for prevention of primary pterygium recurrence. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40(3):239-44.

Iveković R et al. Comparative study of pterygium surgery. *Ophthalmologica*. 2001;215(6):394-7.

Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standart pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med*. 2013;11:159.

Janson BJ, Sikder S. Surgical management of pterygium. *Ocul Surf*. 2014;12(2):112-9.

Jiao W et al. Prevalence and risk factors for pterygium in rural older adults in Shandong Province of China: A cross-sectional study. *BioMed Res Int*. 2014;2014:658648.

Karalezli A et al. Does topical bevacizumab prevent postoperative recurrence after pterygium surgery with conjunctival autograft? *Int J Ophthalmol*. 2014;7(3):512-6.

Kareem AA, Farhood QK, Alhammami HA. The use of antimetabolites as adjunctive therapy in the surgical treatment of pterygium. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1849-54.

Kasetsuwan N, Reinprayoon U, Satitpitakul V. Prevention of recurrent pterygium with topical bevacizumab 0,05% eye drops: a randomized controlled trial. *Clin Ther*. 2015;37(10):2347-51.

Kaufman SC et al. Options and adjuvants in surgery for pterygium. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2013;120(1):201-208.

Khaw PT et al. Effect of betaradiation on proliferating human Tenon's capsule fibroblastos. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(10):580-3.

Kheirkhah A et al. Randomized trial of pterygium surgery with mitomycin C application using conjunctival autograft versus conjunctival-limbal autograft. *Ophthalmology*. 2012;119(2):227-32.

Kim SH et al. A comparison of anchored conjunctival rotation flap and conjunctival autograft techniques in pterygium surgery. *Cornea*. 2013;32(12):1578-81.

- Kim YH et al. Cyclosporine A downregulates MMP-3 and MMP-13 expression in cultured pterygium fibroblasts. *Cornea*. 2015;34(9):1137-43.
- Kirwan JF et al. Effect of beta radiation on success of glaucoma drainage surgery in South Africa: randomized controlled trial. *BMJ*. 2006;333(7575):942.
- Koranyi G et al. Intraoperative mitomycin C versus autologous conjunctival autograft in surgery of primary pterygium with four-year follow-up. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(3):66-70.
- Lei G. Surgery for pterygium using a conjunctival pedunculated flap slide. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(1):33-4.
- Liang W, Li R, Deng X. Comparison of the efficacy of pterygium resection combined with conjunctival autograft versus pterygium resection combined with amniotic membrane transplantation. *Eye Sci*. 2012;27(2):102-5.
- Luanratanakorn P et al. Randomized controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(12):1476-80.
- Lumley T. Network metaanalysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. 2002;21(16):2313-24.
- Luthra R et al. Frequency and risk factors for pterygium in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(12):1827-32.
- Malek I L et al. Conjunctival limbal autograft versus simple excision with intraoperative mitomycin C in pterygium surgery: a comparative study. *J Fr Ophthalmol*. 2013;36(3):230-5.
- Mandour SS et al. Preoperative versus intraoperative subpterygial Mitomycin C injection for prevention of pterygium recurrence. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(6):340-3.
- Marmamula S, Khanna RC, Rao GN. Population-based assessment of prevalence and risk factors for pterygium in the South Indian state of Andhra Pradesh: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(8):5359-66.
- Martins TG et al. Mitomycin C in pterygium treatment. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(3):465-8.
- Mastropasqua L et al. Topical mitomycin C for pterygium surgery. *Ophthalmology*. 1997;104(4):563-4.
- McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(3):289-92.



Mills EJ et al. The effects of excluding treatments from network meta-analyses: survey. *BMJ*. 2013;347:f5195.

Mourits MP et al. Favorable long-term results of primary pterygium removal by bare sclera extirpation followed by a single 90Strontion application. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(3):327-31.

Ozer A et al. Long-term results of bare sclera, limbal-conjunctival autograft and amniotic membrane graft techniques in primary pterygium excisions. *Ophthalmologica*. 2009;223(4):269-73.

Ozgurhan EB et al. Topical application of bevacizumab as an adjunct to recurrent pterygium surgery. *Cornea*. 2013;32(6):835-8.

Özülken K et al. Topical cyclosporine A administration after pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(Suppl 7):S5-10.

Panda A et al. Randomized trial of intraoperative mitomycin C in surgery for pterygium. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(1):59-63.

Pandey AN et al. A clinical study of pterygium and results of treatment by excision and limbal autograft or augmented with post-op Mitomycin C. *Open J Ophthalmol*. 2013;3:97-102.

Paracha Q et al. Recurrence rate with use of intraoperative Mitomycin C versus Conjunctival Autograft following pterygium excision. *Pak J Med Sci*. 2014;30(6):1243-6.

Prabhasawat P et al. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology*. 1997;104(6):974-85.

Raiskup F et al. Mitomycin C for pterygium: long term evaluation. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(11):1522-7.

Ranieri G et al. Vascular endotelial growth fator (VEGF) as a target of bevacizumab in câncer: from the biology to the clinic. *Curr Med Chem*. 2006;13(16):1845-57.

Razeghinejad MR et al. Preliminary results of subconjunctival bevacizumab in primary pterygium excision. *Ophthalmic Res*. 2010;43(3):134-8.

Rubinfeld RS et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology*. 1992;99(11):1647-54.

Said DG et al. Intra-lesional 5 fluorouracil for the management of recurrent pterygium. *Eye*. 2013;27(10):1123-9.

- Salustiano Correa E Silva R et al. Intra-operative use of 5-fluorouracil in pterygium surgery: a comparative study. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(1):34-6.
- Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today*. 1992;13(4):136-42.
- Sharma A et al. Low-dose intraoperative mitomycin-C versus conjunctival autograft in primary pterygium surgery: long term follow-up. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000;31(4):301-7.
- Sheppard JD et al. An update on the surgical management of pterygium and the role of loteprednol etabonate ointment. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1105-18.
- Shiratori CA et al. Prevalence of pterygium in Botucatu city - São Paulo State, Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(4):343-5.
- Solomon A et al. Long-term effects of mitomycin C in pterygium surgery on scleral thickness and the conjunctival epithelium. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1522-7.
- Srinivasan S et al. Fibrin glue versus sutures for attaching the conjunctival autograft in pterygium surgery: a prospective observer masked clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(2):215-8.
- Strong B et al. Topical cuclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 2005;24(1): 80-5.
- Tananuvat N, Martin T. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea*. 2004;23(5):458-63.
- Troutbeck R, Hirst L. Review of treatment of pterygium in Queensland: 10 years after a primary surgery. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001;29(5):286-90.
- Turan-Vural E et al. The effect of topical 0,05% cyclosporine on recurrence following pterygium surgery. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:881-5.
- Valezi VG et al. Safety and efficacy of intraoperative 5-fluorouracil infiltration in pterygium treatment. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(2):169-73.
- van Setten G et al. Connective tissue growth fator in pterygium: simultaneous presence with vascular endotelial growth fator - possible contributing fator to conjunctival scarring. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241(2):135-39.
- Viani GA et al. Low or righ fractionation dose  $\beta$ -radiotherapy for pterygium? A randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Phys*. 2012;82(2):e181-5.
- Viveiros MM et al. In vitro study of cyclosporine A 0.05% on primary and recurrent pterygium fibroblasts. *Int Ophthalmol*. 2016;36(2):237-42.

Yalcin Tok O et al. Topical cyclosporine A in the prevention of pterygium recurrence. *Ophthalmologica*. 2008;222(6):391-6.

Yanyali AC et al. Intraoperative mitomycin C in the treatment of pterygium. *Cornea*. 2000;19(4):471-3.

Young AL et al. A randomised trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(8):995-7.

Zheng K et al. Comparison of pterygium recurrence rates after limbal conjunctival autograft transplantation and other techniques: meta-analysis. *Cornea*. 2012;31(12):1422-7.

## **8. Anexo**

---

---

## COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



SECRETARIA DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO,  
CIÊNCIA E TECNOLOGIA

FACULDADE DE MEDICINA DE MARÍLIA  
Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

---

Marília, 25 de Outubro de 2011

Ilmo(ª) Sr.(ª)  
Drª Ellen Carrara Fonseca  
Marília/SP

O Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Marília, recebeu o protocolo de estudo nº 1173/11, intitulado: "Avaliação do Desenvolvimento de Olho Seco em Indivíduos Submetidos a Radioterapia para o Tratamento de Tumores de Cabeça e Pescoço", foi considerado **APROVADO** em Reunião Ordinária - 24/10/2011, de acordo com a Resolução 196/96 e suas Complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Sendo só para o momento, reiteramos protestos de consideração e apreço.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. Valdeir Fagundes de Queiroz**  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa  
Envolvendo Seres Humanos