



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
JULIO DE MESQUITA FILHO
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Tâmata Tarcila Soares de Sousa

**MITOMICINA C COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA
OBSTRUÇÃO LACRIMAL - REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

ORIENTADOR: Profa. Antônio José Maria Catâneo
COORIENTADORA: Prof. Titular Silvana Artioli Schellini
COORIENTADORA: Roberta Lilian Fernandes Souza Meneguim

Botucatu - SP
2018

TÂMATA TARCILA SOARES DE SOUSA

**MITOMICINA C COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA OBSTRUÇÃO
LACRIMAL - REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu da Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
para obtenção do título de Mestre em
Medicina.

Orientador: Prof. Titular Dr. Antônio José Maria Catâneo

Coorientadora: Prof. Titular Dra. Silvana Artioli Schellini

Coorientadora: Dra. Roberta Lilian Fernandes de Sousa Meneghim

Botucatu - SP

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Sousa, Tâmata Tarcila.

Mitomicina C como adjuvante no tratamento da obstrução lacrimal
: revisão sistemática e metanálise / Tâmata Tarcila Sousa. -
Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Antônio José Maria Catâneo

Coorientador: Silvana Artioli Schellini

Coorientador: Roberta Lilian Fernandes de Sousa Meneghim

Capes: 40101177

1. Aparelho lacrimal - Cirurgia. 2. Mitomicina C. 3. Obstrução
dos ductos lacrimais.

Palavras-chave: Dacriocistorinostomia; Mitomicina; Obstrução dos
ductos lacrimais.

Tâmata Tarcila Soares de Sousa

**MITOMICINA C COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA OBSTRUÇÃO
LACRIMAL - REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Titular Dr. Antônio José Maria Catâneo

Coorientadora: Prof. Titular Dra. Silvana Artioli Schellini

Coorientadora: Dra. Roberta Lilian Fernandes de Sousa Meneghim

Comissão examinadora:

Prof(a). Dr(a)
Universidade

Prof(a). Dr(a)
Universidade

Prof(a). Dr(a)
Universidade

Botucatu, de de

Dedicatória

Aos meus pais, **Francisco e Sonia**, que sempre me incentivaram e apoiaram em todos os momentos. Não há palavras que possam traduzir minha gratidão.

As minhas queridas irmãs, **Tércia e Tarcila**, por serem minhas companheiras de toda a vida e por todo o amor.

Aos meus amigos que são minha segunda família e que participaram dessa jornada comigo.

Agradecimientos

A obtenção do título de mestre é uma grande conquista. Nesta jornada inúmeras pessoas contribuíram para que chegasse até aqui; agradeço primeiramente a Deus, que sempre foi lâmpada para meus pés e luz para meus caminhos.

Agradeço **Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo** pelos ensinamentos técnicos, científicos e pela paciência.

À **Profa. Dra. Silvana Artioli Schellini**, pelas oportunidades oferecidas, pelos ensinamentos. Sua capacidade de administrar tudo é proporcional ao seu conhecimento e sua humildade.

Ao **Dra. Roberta Lilian Fernandes de Sousa Meneghim**, por toda calma, paciência e por todo ensinamento na oftalmologia . É um exemplo de pessoa a ser seguido.

A todos os residentes da Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, que me ajudaram e me socorreram em inúmeros momentos.

A todos os funcionários da Faculdade de Medicina de Botucatu.

A todos os funcionários da Biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial a **Marluci** por toda a atenção.

Também não poderia deixar de agradecer a todos os pacientes que já passaram por mim. Eles são nosso objeto de estudo e é para eles que a cada dia tentamos aprimorar nossas técnicas, nossas pesquisas e nossa devoção.

Epígrafe

“A persistência é o menor caminho do êxito”

(Charles Chaplin)

Resumo

RESUMO

SOUSA, T. T. S. **Mitomicina C como adjuvante para tratamento da obstrução lacrimal - revisão sistemática**. 2018. 51 folhas. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2018.

Objetivo: avaliar se a Mitomicina C (MMC) pode ampliar a taxa de sucesso da Dacriocistorrinostomia (DCR) externa ou endoscópica quando utilizada como tratamento adjuvante ao tratamento cirúrgico.

Método: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados referentes a DCR externa ou endonasal, comparando as cirurgias realizadas com e sem MMC. Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials, de Janeiro de 1990 até Maio de 2018. A síntese dos resultados seguiu o programa RevMan 5.3 para a realização das meta-análises.

Resultados: foram encontrados 937 estudos, dos quais 25 artigos foram considerados para a meta-análise. Subgrupo DCR externa (12 estudos, OR 2,69, IC 95% 1,36 a 5,32; $I^2 = 38\%$), subgrupo DCR endoscópica (13 estudos, OR 1,70, IC 95% 1,21 a 2,39; $I^2 = 0\%$). Observou-se que o uso da MMC aumenta a chance de sucesso da DCR nas duas técnicas (OR 2,03, IC 95% 1,44 a 2,88; $I^2 = 16\%$)

Conclusão: A MMC pode melhorar ligeiramente a taxa de sucesso na DCR externa e endoscópica.

Palavras-chave: Mitomicina-C, Dacriocistorrinostomia, Obstrução dos Ductos Lacrimais

Abstract

ABSTRACT

SOUSA, T. T. S. Mitomycin C as adjuvant therapy for the treatment of nasolacrimal duct obstruction - a systematic review. 2018. 51 pages.

Objective: to evaluate the success rate of external or endoscopic dacryocystorhinostomy (DCR) with mitomycin C (MMC) as an adjuvant therapy.

Method: a systematic review of randomized clinical trials (RCT) was done to analyze if the success rate of external or endoscopic DCR can be improve using MMC as adjuvant therapy. The following databases were searched: PubMed, Embase and Cochrane Central Register of Controlled Trials, ranging from January 1990 to May 2018. The results were obtained using the RevMan software (v5.3) to perform meta-analysis.

Results: Nine hundred and thirty-seven studies were found, of which 25 were considered for meta-analysis. The external DCR group had 12 studies (OR 2,69; 95% CI 1,36-5,32; $I^2= 38\%$), while the endoscopic DCR group had 13 studies (OR 1,70; 95% CI 1,12-2,39; $I^2= 0\%$). It was observed that the use of MMC can increases the success rate of DCR using both techniques (OR 2,03; 95% CI 1,44-2,88; $I^2= 16\%$).

Conclusion: The use of MMC as adjuvant treatment in the external or endoscopic DCR can slightly improve the success rate of both techniques.

Key words: Mitomycin C, Dacryocystorhinostomy, Nasolacrimal duct obstruction

Lista de Ilustrações

Figura 1 - Paciente portadora de obstrução da via lacrimal excretora baixa bilateral, apresentando dilatação do saco lacrimal direito e fistulas lacrimais para

a pele a direita e a esquerda na região do saco lacrimal. Fonte: Arquivo pessoal do autor 19

Figura 2 - Diagrama do fluxo de artigos selecionados e incluídos na revisão sistemática sobre uso de Mitomicina C nas dacriocistorrinostomias externas e endonasais 29

Figura 3 - Gráfico de floresta mostrando a razão de chance (Odds Ratio) de sucesso na DCR com o uso da MMC como adjuvante comparada com o não uso da MMC na DCR externa e endonasal – Metanálise aplicando efeito randômico em 25 estudos (OR 2,03, IC 95% 1,44 a 2,88; $I^2= 16\%$). Subgrupo DCR externa (12 estudos, OR 2,69, IC 95% 1,36 a 5,32; $I^2= 38\%$); subgrupo DCR endonasal (13 estudos, OR 1,70, IC 95% 1,21 a 2,39; $I^2= 0\%$) 34

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Síntese dos 25 estudos incluídos na revisão sistemática sobre uso de MMC como tratamento adjuvante na dacriocistorrinostomia externa ou endonasal.....	31
--	----

Tabela 2 - Apresentação dos riscos de viés dos estudos incluídos na meta-análise sobre uso de MMC como tratamento adjuvante na dacriocistorrinostomia externa ou endonasal.....	33
--	----

Sumário

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVO	23
3. MÉTODOS	25
3.1 - Critérios para inclusão dos estudos na presente revisão	25
3.1.1 Tipos de estudos	25
3.1.2 Participantes.....	25
3.1.3 Intervenção.....	25
3.1.4 Controle	25
3.2 - Desfechos avaliados	25
3.3 - Estratégia de busca para identificação dos estudos	26
3.4 - Seleção dos estudos	26
3.5 - Extração e gerenciamento de dados.....	26
3.6 - Avaliação dos riscos de vieses	26
3.7 - Quantificação do Efeito da Intervenção.....	27
3.8 - Avaliação da heterogeneidade	27
3.9 - Síntese dos resultados.....	27
3.10 - Análise de subgrupos.....	27
3.11 - Resumo dos achados e força da evidência.....	27
4. RESULTADOS.....	29
4.1 - Estudos excluídos	30
4.2 - Estudos incluídos	30
4.3 - Participantes e duração dos estudos	30
4.4 - Risco de Viés	32
4.5 - Efeitos da intervenção.....	34
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS.....	44

Introdução

1. INTRODUÇÃO

As obstruções da drenagem lacrimal podem ocorrer nas vias lacrimais altas (pontos e canalículos) ou baixas (após o saco lacrimal). As obstruções baixas são muito mais frequentes que as altas, e podem ser congênitas, iatrogênicas, traumáticas, infecciosas, causadas por enfermidades nasais, corpos estranhos, tumores e idiopáticas. A maioria das obstruções baixas são idiopáticas¹.

As obstruções podem causar epífora, conjuntivite, infecções recorrentes, dacriocistite aguda e dacriocistites crônicas (Fig.1) que justificam a realização de dacriocistorrinostomia (DCR).² A DCR é a cirurgia de escolha para a maioria dos casos de obstrução baixa da via lacrimal excretora (VLE) (Fig.1)³.



Figura 1. Paciente portadora de obstrução da via lacrimal excretora baixa bilateral, apresentando dilatação do saco lacrimal direito e fistulas lacrimais para a pele a direita e a esquerda na região do saco lacrimal. Fonte: Arquivo pessoal do autor.

A DCR é a cirurgia de escolha para a maioria dos casos de obstrução baixa da via lacrimal excretora (VLE)³. A DCR pode ser feita usando incisões a partir da pele, conhecida como DCR externa, descrita pela primeira vez no ano de 1904 por Toti , ou com abertura a partir da mucosa nasal, conhecida por DCR endonasal, descrita no ano de 1893, por Caldwell. Tanto a DCR externa, como a endonasal podem ser realizadas sob anestesia local, com bloqueio dos nervos supra-troclear e infra-orbitário, ou sob anestesia geral⁴.

A DCR externa deve ser realizada com osteotomia ampla e a anastomose entre o saco lacrimal e a cavidade nasal é feita por meio de sutura de retalhos unindo ambas as mucosas. Sacos lacrimais muito dilatados devem ser parcialmente removidos, a fim de impedir a continuidade da estase lacrimal e a intubação da VLE com tubo de silicone pode ou não ser feito⁴.

A DCR endonasal implica na necessidade de se usar microscópio cirúrgico ou endoscópio, com incisão da mucosa nasal com bisturi frio ou à laser. A rinostomia geralmente é menor e não há retalhos de mucosa, procedendo-se ou não à intubação temporária da VLE com tubos de silicone⁴.

A entubação com silicone deve ser mantida por, no mínimo, três semanas⁴, havendo relatos de que o uso do silicone aumenta a chance de sucesso⁵ e outros que dizem que a chance de sucesso independe do uso dos mesmos^{6,7}.

Existem vantagens e desvantagens quando se realiza a DRC externa ou a endonasal. As vantagens da cirurgia endonasal seriam a ausência de cicatriz aparente, visibilização direta da anatomia, possibilidade de visibilização direta do óstio cirúrgico nos casos de falha primária e possibilidade de realizar concomitante cirurgia sinusal quando necessário. As desvantagens seriam a necessidade de equipamentos para cirurgia endoscópica com acréscimo de custos, aumento do tempo operacional, e necessidade de conhecimento da anatomia nasal⁴.

O sucesso da cirurgia pode ser avaliado tanto subjetivamente, observando-se a resolução de epífora, como objetivamente, evidenciando-se a restauração do fluxo lacrimal pela irrigação da VLE que confirma a patência do sistema ou pela observação direta do óstio cirúrgico pela endoscopia⁴.

Alguns estudos demonstram que tanto a DCR externa, como a endonasal possuem chances semelhantes de sucesso, acima de 90%⁸.

Sugere-se que a chance de sucesso da DCR pode ser ampliada pelo uso de tratamentos adjuvantes. Um deles é a Mitomicina C (MMC), uma substância derivada do *Streptomyces Caespitosus*, considerada um quimioterápico usado para tratamento de diversos tumores e um antibiótico alquilante que reduz a síntese de colágeno por inibição do DNA e RNA, suprimindo a proliferação celular, o que vai reduzir a formação de cicatrizes e pode impedir ou reduzir a ocorrência de fibrose no sítio operatório^{9,10}.

Na oftalmologia, a MMC é utilizada para tumores da superfície ocular e após o tratamento fistulizante do glaucoma. Efeitos adversos observados são alterações corneanas, “beblite”, catarata, maculopatia e hipotonia^{11,12}.

Boush *et. al.*¹³ descreveram o uso da MMC para melhorar o sucesso das DCR endonasais. Desde então, há intensa discussão sobre o assunto e muita controvérsia. Há autores que acreditam que a MMC possa ampliar a chance de sucesso no procedimento^{14,15,16} e outros que consideram o uso inócuo^{17,18}. Uma revisão sistemática publicada em 2013 só incluiu cirurgias endonasais, excluindo a DCR externa que ainda é a mais empregada para solucionar as obstruções baixas da VLE¹⁹.

Desta forma, é válida a atualização desta revisão sistemática incluindo a DCR externa e a endonasal para o tratamento das obstruções baixas da VLE, avaliando a chance de sucesso em ambas, com ou sem o uso da MMC.

Objetivo

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar por meio de revisão sistemática, se o uso da MMC pode ampliar a taxa de sucesso da DCR externa e/ou endonasal.

Métodos

3. MÉTODOS

Este é um estudo secundário realizado a partir de estudos primários, envolvendo portadores de obstrução da VLE baixa, submetidos à DCR externa ou endonasal, com ou sem o uso de MMC. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) e o termo de consentimento foi dispensado por tratar-se de uma revisão sistemática.

3.1 - Critérios para inclusão dos estudos na presente revisão

3.1.1 Tipos de estudos

Foram considerados os ensaios clínicos randomizados (ECR), que estudaram o tratamento da obstrução lacrimo-nasal por DCR externa ou endonasal, com ou sem o uso da MMC.

3.1.2 Participantes

Pacientes de qualquer idade, submetidos a DCR externa ou endonasal para tratamento da obstrução lacrimo-nasal.

3.1.3 Intervenção

DCR com uso da MMC como adjuvante do ato cirúrgico.

3.4 - Controle

DCR sem o uso da MMC como adjuvante do ato cirúrgico.

3.2 - Desfechos avaliados

- 1- Sucesso na desobstrução do canal lacrimal demonstrada por meio de método subjetivo (melhora dos sintomas clínicos) ou objetivo (teste do desaparecimento do corante (FDDT ou teste de Milder); irrigação da VLE; dacriocistografia; tomografia computadorizada; exame endoscópico do óstio cirúrgico).

- 2- Efeitos adversos provenientes do procedimento e da MMC: fibrose, obstrução do óstio cirúrgico, hemorragia, infecção, granulação ou deiscência.

3.3 - Estratégia de busca para identificação dos estudos

As publicações referentes a DCR externa ou endonasal foram identificadas nas bases de dados Lilacs, PubMed, Embase, *Web of Science*, SCOPUS e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, de Janeiro de 1990 até maio de 2018

A busca foi realizada utilizando os termos: “dacryocystorhinostomy”, e “Mitomycin C”, sem restrição a idioma.

3.4 - Seleção dos estudos

Dois autores (TTSS, SAS), após a identificação dos estudos, agruparam e os artigos duplicados foram excluídos. Em seguida, foram examinados os títulos e resumos para seleção dos artigos que obedeciam aos critérios de inclusão. Prosseguiu-se com a obtenção dos textos dos artigos potencialmente relevantes na íntegra e, por fim, a avaliação dos textos completos para verificação dos critérios de elegibilidade. Foram extraídos os dados de estudos elegíveis e os resumiram, incluindo as características básicas dos estudos, como tipo de estudo, número de participantes, duração, tipo de cirurgia, critérios de inclusão, acompanhamento, definição de sucesso e complicações. A discordância foi resolvida por consenso, com a participação do terceiro autor (AJMC).

3.5 - Extração e gerenciamento de dados

Detalhes dos estudos elegíveis foram extraídos e organizados de forma resumida, usando uma folha de extração de dados específica para esta revisão. Este resumo contém as características básicas dos sujeitos, tais como número de participantes nos estudos elencados, intervenções realizadas, medidas de desfechos e a duração do acompanhamento.

3.6 - Avaliação dos riscos de vieses

Dois dos autores (TTSS e AJMC) avaliaram independentemente o risco de viés para cada estudo incluído, utilizando-se a ferramenta da *Cochrane Collaboration* para avaliar risco de viés²⁰. Ventuais desacordos foram resolvidos por consenso ou com a consulta de uma terceira parte.

3.7 - Quantificação do Efeito da Intervenção

Desfechos dicotômicos foram apresentados como *Odds Ratio* (OR), com o seu correspondente intervalo de confiança (IC) a 95%.

3.8 - Avaliação da heterogeneidade

Foi analisada a heterogeneidade estatística, usando o teste estatístico I^2 que examina o percentual da variação total entre os estudos²¹.

3.9 - Síntese dos resultados

Foi utilizado o modelo de efeito aleatório para as meta-análises de acordo com o método de Mantel-Haenszel de meta-análise²². O programa RevMan 5.3 foi a ferramenta utilizada para a realização das meta-análises. Os desfechos analisados foram considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados foram sumarizados com auxílio do gráfico de floresta, no qual cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado foi representado por um quadrado e o tamanho do quadrado corresponde ao peso do estudo em questão. A estimativa do efeito combinado foi representada por um diamante localizado na base do gráfico.

3.10 - Análise de subgrupos

Foi realizada análise em separado dos subgrupos que realizaram DCR externa e endonasal.

3.11 - Resumo dos achados e força da evidência

Foram utilizados os princípios do sistema GRADE (*Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) para avaliar a força da evidência do desfecho primário, tendo sido construída uma tabela de resumo do desfecho primário usando o software GRADE²³.

Resultados

4. RESULTADOS

As pesquisas realizadas nas bases eletrônicas para detecção bibliográfica referente aos objetivos do presente estudo, sendo a última pesquisa realizada no dia 10/05/2018, fornecendo 937 artigos, colhidos nas bases Lilacs (2) PUBMED (106), EMBASE (36), *Web of Science* (176), SCOPUS (576) e Cochrane (41). Após exclusão das duplicatas, restaram 537 artigos. Após análise inicial dos respectivos títulos e resumos, verificou-se que 489 artigos não se encaixavam no objetivo do trabalho. Sessenta estudos foram eleitos para leitura completa de seus textos, resultando na inclusão de 25 artigos (Fig. 2).

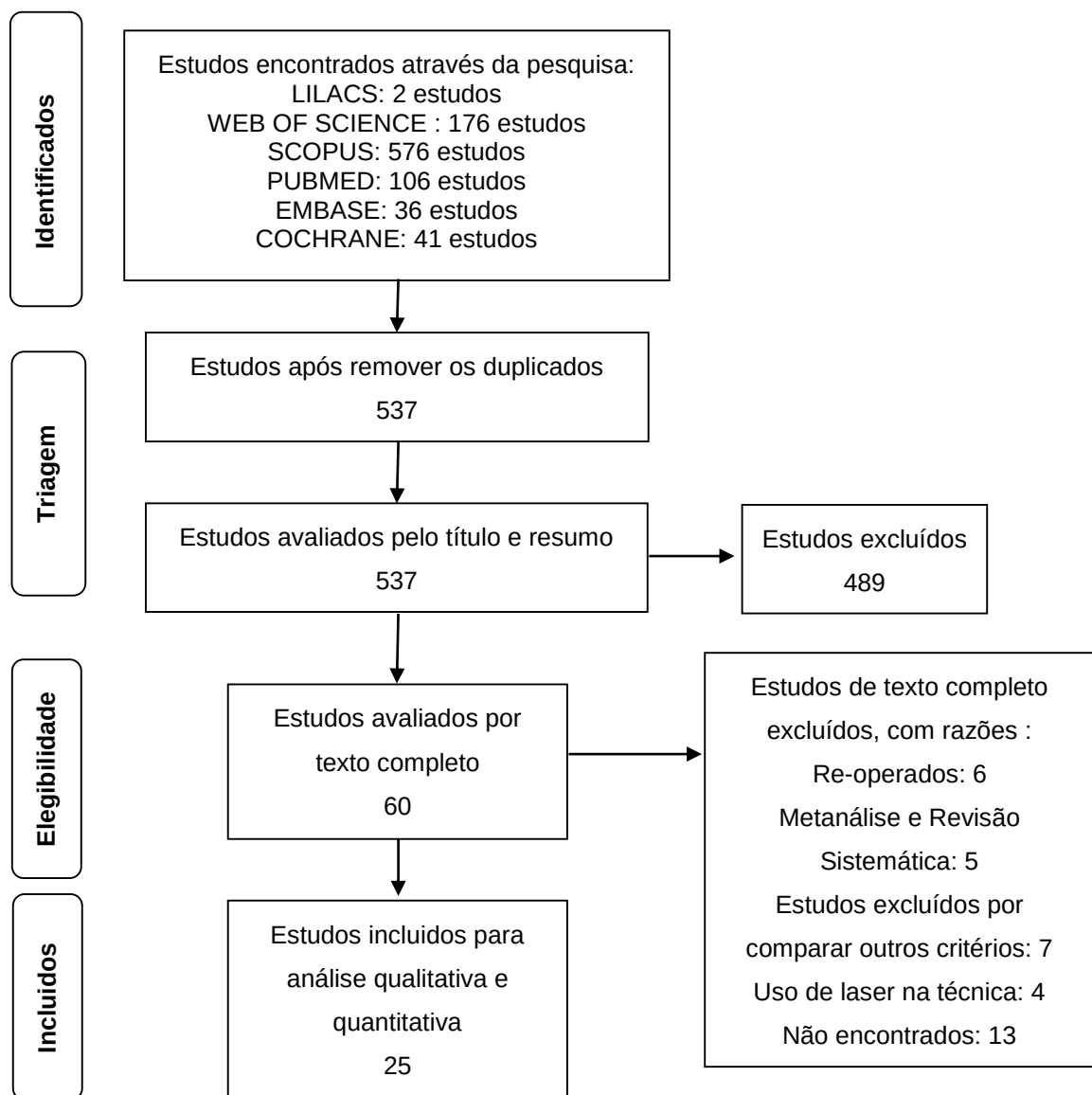


Figura 2. Diagrama do fluxo de artigos selecionados e incluídos na revisão sistemática sobre uso de Mitomicina C nas dacriocistorrinostomias externas e endonasais.

4.1 - Estudos excluídos

Foram excluídos 35 estudos. Quatro estudos tinham na descrição cirúrgica o uso de laser. Outros cinco estudos foram excluídos por se tratar de revisão sistemática e sete estudos usavam outros critérios de comparação. Treze estudos não foram encontrados apesar de intensa procura nas bases de dados.

4.2 - Estudos incluídos

Foram identificados 25 estudos que contemplavam os critérios de inclusão previamente definidos para a pesquisa. Estes estudos envolveram 1846 pacientes, operados entre os anos de 2001 e 2018 (tabela 1).

4.3 - Participantes e duração dos estudos

Dos 1846 pacientes incluídos, 859 foram submetidos a DCR externa e destes, em 430 foi utilizada a MMC e 429 tiveram a cirurgia realizada sem uso de MMC. Dos 987 pacientes que foram submetidos à DCR endonasal, 498 tiveram o uso de MMC e em 489 pacientes não foi utilizada a MMC. A duração dos estudos foi de 3 a 36 meses (tabela 1).

A concentração e o tempo de aplicação da MMC variou de um estudo para outro. Em apenas um estudo não foi mencionada a concentração e a duração da aplicação da MMC. Nos estudos envolvendo DCR externa, a MMC foi colocada nas margens da osteotomia com auxílio de merocel ou algodão. Nas DCR endonasais, a MMC foi aplicada na rinostomia, com auxílio de cotonetes.

Tabela 1 - Síntese dos 25 estudos incluídos na revisão sistemática sobre uso de MMC como tratamento adjuvante na dacriocistorrinostomia externa ou endonasal.

Autor (ano)	País/ Tipo de Estudo	Concentração MMC e duração	Centro (multi/ uni)	Período	Seguimento	Participantes	Intervenção/ Uso de tubo
Ahmad 2000 ²⁴	Índia / ECR	0.2 mg/ml 30 min	Uni	---	9 meses	44 (22 MMC / 22 controle)	DRC Externa/ Sim
Anisseril 2017 ²⁵	Índia / ECR	0,5 mg/ml 2,5 min	Uni	junho 2014 a agosto de 2015	9 meses	30 (15 MMC / 15 controle)	DRC endo / Não
Ari 2009 ¹⁵	Turquia/ ECR	0.2 mg/ml 30 min	Uni	2005- 2007	12 meses	100 (50 MMC / 50 controle)	DRC Externa / Não
Eshraghy 2012 ³	Irã / ECR	0.2 mg/ml 15 min	Uni	--	10 meses	88 (42 MMC / 46 controle)	DRC externa / Sim
Farahani 2008 ²⁶	Irã / ECR	0.2 mg/ml 3 min e 15 min	Uni	2006 - 2007	12 meses	92 (46 MMC / 46 controle)	DRC endo / Sim
Ghosh 2006 ²⁷	Índia / ECR	0.2 mg/ml 2 min	Uni	Não informad o	12 meses	30 (15 MMC / 15 controle)	DRC endo / Não
Gonzalvo 2000 ²⁸	Espanha / ECR	0.2 mg/ml 2 min	Uni	--	6-18 meses	17 (9 MMC / 8 controle)	DRC externa / Não
Gupta 2016 ²⁹	Índia / ECR	0.2 mg/mL 5 min	Multi	Jan 2013- Jan 2016	6 meses	80 (40 MMC / 40 controle)	DRC Endo / Não
Kao 1997 ¹⁴	Taiwan / ECR	0.2 mg/ml 30 min	Uni	1994	6 meses	15 (7 MMC / 8 controle)	DRC externa / Sim
Li 2012 ³⁰	China / ECR	0.2 mg/ml 30 min	Uni	--	10 meses	47 (25 MMC / 22 controle)	DRC externa / Não
Liao 2000 ³¹	Taiwan / ECR	0.2 mg/ml 30 min	Uni	1995 - 1998	10 meses	88 (44 MMC / 44 controle)	DRC externa / Sim
Mudhol 2012 ¹⁶	Índia / ECR	0.2 mg/ml 5 min	Uni	Agosto 2008 – Agosto 2011	12 meses	60 (30 MMC / 30 controle)	DRC endo / Não
Özkiriş 2012 ³²	Turquia / ECR	0,5 mg/ml 5 min	Uni	jan 2007 a maio 2009	6-24 meses	54 (28 MMC / 26 controle)	DRC endo / Sim
Prasannaraj 2012 ³³	Índia / ECR	0.2 mg/mL 10 min	Uni	2003- 2009	6 meses	38 (17 MMC / 21 controle)	DRC Endo / Não
Qadir 2014 ¹⁷	Índia / ECR	0.2 mg/mL 5 min	Uni	Não identifica	6 meses	50 (25 MMC / 25 controle)	DRC Externa / Não
Qin 2010 ³⁴	China / ECR	0.4 mg/ml 3 min	Uni	---	12 meses	73 (39 MMC / 34 controle)	DRC endo / Sim

Qiu 2016 ³⁵	China / ECR	0.2 mg/ml -- min	Uni	---	3-36 meses	328 (166 MMC / 162 controle)	DRC endo / Sim
Roозitalab 2004 ³⁶	Irã / ECR	0.2 mg/ml 30 min	Uni	Nov 2001 – Agosto 2003	6 meses	130 (65 MMC / 65 controle)	DRC Externa / Não
Shaikh 2015 ³⁷	Arabia Saudita/ ECR	Não menciona	Uni	Março 2013- Fev 2014	3 meses	200 (100 MMC / 100 controle)	DRC Externa / Não
Sinha 2013 ²	Índia / ECR	0,2 mg/mL 1 ml irrigado em 01 vez	Uni	Não identifica	3 meses	40 (20 MMC / 20 controle)	DRC Externa / Não
Tirakunwichcha 2011 ³⁸	Tailândia / ECR	0,5 mg/ml 3 min	Uni	2004 a 2008	12 meses	50 (26 MMC / 24 controle)	DRC Endo / Sim
Wadhera 2013 ³⁹	Índia / ECR	0,5 mg/mL 5 min	Uni	Não identifica	12 meses	50 (25 MMC / 25 controle)	DRC Endo / Não
Xie 2015 ⁴⁰	China / ECR	0,2 mg/mL 10 min	Uni	Não identifica	6 meses	62 (31 MMC / 31 controle)	DRC Endo / Não
Yalaz 1999 ⁴¹	Turquia / ECR	0.5 mg/ml (10 pacientes) 1.0 mg/ml (10 pacientes) 5 min	Uni	Novemb ro -1995 a Junho - 1996	12-18 meses	40 (20 MMC / 20 Controle)	DRC externa / Não
Yildirim 2007 ⁴²	Turquia / ECR	0.2 mg/ml 30 min	Uni	Não identifica	12-19 meses	40 (20 MMC / 20 controle)	DRC Externa / Sim

4.4 - Risco de Viés

A tabela 2 apresenta o risco de viés dos estudos incluídos. Na análise da geração de sequência aleatória apenas seis estudos apresentaram baixo risco de viés. As demais análises dos riscos de viés foram incertas na maioria dos itens avaliados.

Tabela 2 – Apresentação dos riscos de viés dos estudos incluídos na meta-análise sobre uso de MMC como tratamento adjuvante na dacriocistorrinostomia externa ou endonasal.

Autor (ano)	Geração de sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegamentos de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfecho	Desfecho incompleto	Relato de desfecho seletivo	Outros
Ahmad 2000²⁴	Incerto	Incerto	Baixo	Alto	Incerto	Incerto	Incerto
Ari 2009¹⁵	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Anisseril 2017²⁵	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto
Eshraghy 2012³	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Farahani 2008²⁶	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto
Ghosh 2006²⁷	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Gonzalvo 2000²⁸	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Gupta 2016²⁹	Alto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Kao 1997¹⁴	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Li 2012³⁰	Alto	Incerto	Alto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Liao 2000³¹	Incerto	Incerto	Baixo	Alto	Incerto	Incerto	Incerto
Mudhol 2012¹⁶	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Özkiriş 2012³²	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Prasannaraj 2012³³	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Qadir 2014¹⁷	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Qin 2010³⁴	Incerto	Baixo	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Incerto
Qiu 2016³⁵	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Roozitalab 2004³⁶	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Shaikh 2015³⁷	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Sinha 2013²	Alto	Alto	Incerto	Alto	Incerto	Incerto	Incerto
Tirakunwichcha 2011³⁸	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto
Wadhera 2013³⁹	Alto	Alto	Incerto	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto
Xie 2015⁴⁰	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Yalaz 1999⁴¹	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Yildirim 2007⁴²	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto

4.5 - Efeitos da intervenção

1- Sucesso na desobstrução do canal lacrimal:

A comparação da chance de sucesso da DCR com ou sem MMC foi realizada em 25 estudos envolvendo 1846 pessoas. A chance de desobstrução do canal lacrimal foi maior quando utilizada a MMC (OR 2,03, IC 95% 1,44 a 2,88; $I^2=16\%$) (Fig. 3). Para o subgrupo que realizou a DCR externa a heterogeneidade e o intervalo de confiança foram maiores (12 estudos, OR 2,69, IC 95% 1,36 a 5,32; $I^2=38\%$) que no subgrupo que realizou DCR endoscópica (13 estudos, OR 1,70, IC 95% 1,21 a 2,39; $I^2=0\%$).

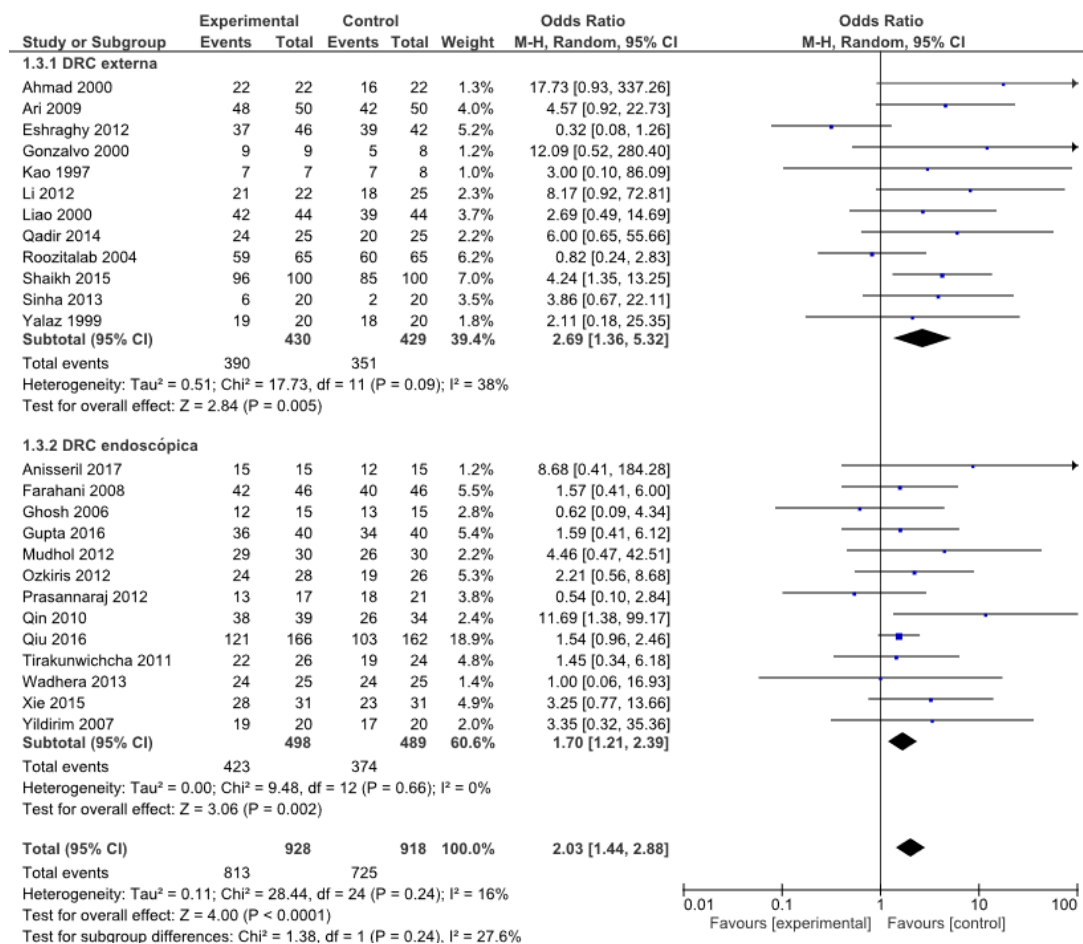


Figura 3 - Gráfico de floresta mostrando a razão de chance (*Odds Ratio*) de sucesso na DCR com o uso da MMC como adjuvante comparada com o não uso da MMC na DCR externa e endonasal – Metanálise aplicando efeito randômico em 25 estudos (OR 2,03, IC 95% 1,44 a 2,88; $I^2=16\%$). Subgrupo DCR externa (12 estudos, OR 2,69, IC 95% 1,36 a 5,32; $I^2=38\%$); subgrupo DCR endonasal (13 estudos, OR 1,70, IC 95% 1,21 a 2,39; $I^2=0\%$).

As complicações observadas nos estudos incluídos foram sangramento anormal, necrose, crostas e granulações e foram semelhantes nos dois grupos (com e sem o uso da MMC), podendo-se afirmar que não foram observados efeitos adversos decorrentes do uso da MMC.

Tabela 3: Resumo do desfecho sucesso na tabela GRADE.

Paciente: indivíduo com obstrução lacrimal.

Intervenção: DCR com MMC

Desfecho	Illustrative comparative risks* (95% CI)				Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk					
	Sem MMC	Com MMC					
Sucesso					OR 2,03	1846	⊕⊕⊕⊖
acompanhamento de 3 a 36 meses após DCR	790 1000	per 884 (844 a 915)	per 1000		(1,44 a 2,88)	(25)	moderado¹
Sucesso - DRC externa					OR 2,69	859	⊕⊕⊕⊖
acompanhamento de 3 a 19 meses após DCR	818 1000	per 924 (859 a 960)	per 1000		(1,36 a 5,32)	(12)	moderado¹

Sucesso - DRC					OR 1,70	987	⊕⊕⊕⊖
endoscópica	765	per 847	per 1000		(1,21	(13)	moderado ¹
acompanhamento de	1000	(798 a 886)			2,39)	a	
6 a 36 meses após							
DCR							

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds Ratio; **MMC:** mitomicina C

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1- evidência rebaixada devido ao risco de viés na ocultação da alocação dos pacientes e o cegamento dos participantes, equipe e dos avaliadores de desfecho.

Discussão

5. DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado com o intuito de avaliar, por meio de uma revisão sistemática, se o uso da MMC pode favorecer o desfecho da DCR. A DCR externa ou endonasal são cirurgias reconhecidas para o tratamento da obstrução baixa da VLE. Apesar de estarem associadas a altos índices de sucesso, há pacientes que, por possuírem alguma predisposição ou por falhas técnicas, apresentam maior chance de fibrose e obstrução do óstio cirúrgico. Principalmente nestes casos é importante o uso de tratamento adjuvante para aumentar o sucesso cirúrgico.

A escolha da MMC para o presente estudo foi feita por ser esta substância a que atualmente mais se emprega como tratamento adjuvante para este fim, apesar de ainda ser polêmico se a aplicação de MMC pode aumentar a chance de sucesso com o procedimento, sendo que a maioria dos estudos que acreditam^{2,14,15,16,17,24,25,26,28,29,30,31,34,35,36,37,38,40,41}, e apenas cinco estudos discordam^{3,27,32, 33,39} que esta substância seja efetiva.

O presente estudo nos mostra que, apesar de extensa busca em bases de dados sem limitação de idioma, apenas 25 artigos dos 937 encontrados se encaixaram nos critérios de inclusão para esta revisão sistemática. Foram listados outros 13 artigos nas bases de dados, porém não foi possível a obtenção do texto. Dessa forma, podemos afirmar que as publicações sobre o tema em questão, além de escassas, não estão ao alcance da comunidade científica e, também por isso, tem pouco impacto.

Analisando os dados deste estudo, observa-se de forma geral e na análise de subgrupos que o uso da MMC como tratamento adjuvante gera melhores resultados. Na revisão sistemática de Xue *et al.*,⁴³ observa-se que houve maior sucesso na DRC endonasal com uso de MMC. Porém, este fator só foi observado nos casos de revisão das cirurgias de DRC endonasal e não nos casos primários. Já a revisão de Qian *et al.*⁴⁴ analisou a DRC endoscópica de forma geral, não encontrando diferença estatística entre os grupos.

Dos estudos incluídos, o número de pacientes submetidos a DCR endonasal foi discretamente superior aos submetidos a DCR externa. O número de

indivíduos que receberam ou não a MMC, tanto com a DCR externa (12 estudos), como com a endoscópica (13 estudos), foi semelhante, favorecendo as comparações.

No entanto, a concentração e o tempo de aplicação da MMC variaram de um estudo para outro. A concentração de 0,2 mg/mL foi a mais utilizada^{2,3,14,15,16,17,24,26,27,28,29,30,31,33,35,36,40}, havendo outros estudos que utilizaram a concentração de 0,5mg/mL^{25 32 38 39 41}, um único estudo que utiliza a concentração de 0,4 mg/ml³⁴ e outro que não menciona a concentração³⁷. O tempo de contato da MMC com os tecidos no momento da cirurgia foi também variável, desde cinco^{16,17,25,39,41} até 30 minutos,^{3,14,24,30,36} sendo que um estudo apenas irrigou a área cirúrgica com a MMC³⁷. Portanto, mesmo seguindo estritamente o critério de inclusão dos estudos, ainda existe heterogeneidade clínica devido a diferenças encontradas na aplicação da intervenção entre os estudos.

Um outro ponto que é de difícil uniformização entre os diferentes estudos é o uso dos *stents*. O próprio uso dos *stents* ainda é controverso e há estudos que mostram o uso da MMC associado ao uso de *stents*^{3,14,24,26,31, 32, 34, 35,38} e os demais estudos da metanálise não^{2,15,16,17,24,25,27,28,29,30,33,36,37,39,40,41}.

Os pontos fortes do presente estudo foram a inclusão de ECRs e com tempo de acompanhamento que pode ser considerado efetivo para avaliação do desfecho. Os pontos que enfraquecem a revisão são o alto risco de viés, em especial por alocação e cegamento incertos na maioria dos estudos.

A utilização de MMC aplicada após a realização das DCRs, tanto externa, como endonasal avaliadas por esta metanálise mostrou que a chance de sucesso é maior quando se emprega a MMC como tratamento adjuvante. No entanto, a análise dos estudos isolados mostra que só um estudo envolvendo a DCR externa³⁶ encontrou diferença significativa, favorecendo o uso da MMC (OR 4,24, IC 95% 1,35 a 13,25), e outro com o uso da DCR endonasal³³ (OR 11,69, IC 95% 1,38 a 99,17), porém tendo este último apresentado um enorme intervalo de confiança devido ao reduzido número de casos.

A metanálise dos 25 estudos mostrou que existem evidências de que o uso da MMC na DCR pode melhorar o seu sucesso. Os estudos envolvendo a DCR endonasal, no momento, indicam esta evidência mais fortemente, sendo os estudos mais consistentes do que os que usam a DCR externa. Desta forma, estudos futuros

teriam menor probabilidade de mudar esta evidência na DCR endonasal, com maior probabilidade de mudança na DCR externa.

O resultado da metanálise mostrou que o uso da MMC não provocou efeitos adversos. A MMC é um anti-mitótico que atua reduzindo a cicatrização e a chance de fibrose no sítio cirúrgico. Assim, há possibilidade desta droga provocar deiscências de suturas cirúrgicas,⁴⁵ o que pode representar um problema no caso da DCR externa, uma vez que há necessidade de se suturar o retalho de mucosa do saco lacrimal com o da mucosa nasal, criando uma ponte por onde transitara a lagrima. No entanto, na DCR endonasal não há necessidade de sutura de retalhos. Com a aplicação da MMC, a sutura entre as mucosas poderia se tornar fragilizada na DCR externa, com risco de deiscências e piora do resultado, o que especulativamente poderia explicar a menor evidencia no caso da DCR externa. No entanto, estes efeitos não aparecem quando se analisam os relatos dos casos já operados.

Desta forma, é possível considerar que a MMC aplicada durante o ato operatório, tanto da DCR externa, como da DCR endonasal, leva a maior chance de sucesso cirúrgico, não aumentando a taxa de complicações dos procedimentos operatórios.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

O uso da MMC como adjuvante na DCR, tanto externa, quanto endonasal provavelmente aumenta a chance de sucesso do procedimento cirúrgico.

1 - Implicações para a pesquisa: Com relação a DCR externa, os estudos ainda são inconsistentes, observando-se largo intervalo de confiança e heterogeneidade entre os estudos maior que 40%. Assim, apesar da meta-análise favorável indicando maior chance de sucesso com o uso da MMC na DCR externa, a probabilidade de mudança da evidência é maior do que no caso da DCR endonasal, que apresentou resultados mais consistentes, com IC reduzido e heterogeneidade de 0%. Assim, em se tratando da DCR endonasal, o benefício do uso da MMC parece ser mais consistente e estudos futuros teriam menor probabilidade de mudar esta evidência. Mais estudos randomizados são necessários para indicar se a MMC pode melhorar a chance de sucesso, em especial em se tratando da DCR externa.

2 - Implicações para a prática: O uso da MMC parece aumentar a chance de sucesso na DCR, em especial na DCR endonasal, oferecendo um mínimo de complicações. Assim, talvez seja válido utilizá-la como adjuvante nestas cirurgias.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. Schellini SA, Sakamoto RH, Samahá JT, Arangon F, Padovani CR. Dacriocistorrinostomia externa em hospital universitário: avaliação dos resultados. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2004;67(2):301–4. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/abo/v67n2/19758.pdf>
2. Sinha M, Bajaj M, Pushker N, Ghose S CM. Efficacy of Probing with Mitomycin-C in Adults with Primary Acquired nasolacrimal duct obstruction. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013;29(3):353–5.
3. Eshraghy B, Raygan F, Tabatabaie SZ, Tari AS, Kasaei A, Rajabi MT.. Effect of mitomycin c on success rate in dacryocystorhinostomy with silicone tube intubation and improper flaps. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(3):326–9.
4. Yakopson VS, Flanagan JC, Ahn D, Luo BP. Dacryocystorhinostomy: History, evolution and future directions. *Saudi J Ophthalmol* [Internet]. 2011;25(1):37–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjopt.2010.10.012>
5. Longari F, Dehgani Mobaraki P, Ricci A, Lapenna R, Cagini C RG. Endoscopic dacryocystorhinostomy with and without silicone intubation: 4 years retrospective study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(8):2079–84.
6. Syed MI, Head EJ, Madurska M, Hendry J, Erikitola OC CA. Endoscopic primary dacryocystorhinostomy: Are silicone tubes needed? Our experience in sixty three patients. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(5):406–10.
7. Lee DW, Chai CH, Loon SC. Primary external dacryocystorhinostomy versus primary endonasal dacryocystorhinostomy: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(4):418–26.
8. Syed MI , Hendry J CAW. Endonasal dacryocystorhinostomy with and without stenting. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(2):173–4.
9. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1991;98(3):317–21.
10. Andrade F, Ribeiro Q. O comportamento clínico e histológico da pele do rato submetida ao uso tópico e injetável de Mitomicina C. 2003;69(2):151–8.
11. Manohar JM, Kochar A, Chauhan A. Topical 0 . 02 % Mitomycin C for management of primary corneal- conjunctival intraepithelial neoplasia as primary therapy : A long term follow up. 2016;3(8):16–22.
12. Mégevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray AD. The Effect of Reducing the

- Exposure Time of Mitomycin C in Glaucoma Filtering Surgery. *Ophthalmology*. 1995;102(1):84–90.
13. Boush GA, Lemke BN DR. Results of endonasal laser-assisted dacryocystorhinostomy. *Ophthalmology*. 1994;101(5):955–9.
 14. Kao SCS, Liao CL, Tseng JHS, Chen MS, Hou PK. Dacryocystorhinostomy with intraoperative mitomycin C. *Ophthalmology* [Internet]. 1997;104(1):86–91. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(97\)30357-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(97)30357-1)
 15. Ari S, Gun R, Surmeli S, Atay AE, Caca I. Use of adjunctive mitomycin C in external dacryocystorhinostomy surgery compared with surgery alone in patients with nasolacrimal duct obstruction: A prospective, double-masked, randomized, controlled trial. *Curr Ther Res - Clin Exp*. 2009;70(4):267–73.
 16. Mudhol RR, Zingade ND, Mudhol RS, Harugop AS, Das AT. Prospective Randomized Comparison of Mitomycin C Application in Endoscopic and External Dacryocystorhinostomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65(SUPPL2):255–9.
 17. Qadir M, Ahangar A, Dar MA, Hamid S KM. Comparative study of dacryocystorhinostomy with and without intraoperative application of Mitomycin C. *Saudi J Ophthalmol*. 2014;28(1):44–8.
 18. Zilelioğlu G1, Uğurbaş SH, Anadolu Y, Akiner M AT. Adjunctive use of mitomycin C on endoscopic lacrimal surgery. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(1):63–6.
 19. Cheng S, Feng Y, Xu L, Li Y HJ. Efficacy of Mitomycin C in Endoscopic Dacryocystorhinostomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e62737.
 20. Higgins JPT Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2008.
 21. Deeks JJ , Higgins JPT. Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handb Syst Rev Interv*. 2008.
 22. Mantel,N.; Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959;22:719–48.
 23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck- Ytter Y SH. GRADE working group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995–8.
 24. Ahmad SS, Unto RA. Results of intraoperative mitomycin C application in

- dacryocystorhinostomy. *JK Sci.* 2002;4(1):27–31.
25. Anisseril A, Reghunathan D, Edacherian B, Mukundan A, Rajesh KP, Shaharbana B. Endoscopic Dacryocystorhinostomy with or without Intraoperative Application of Original Research Article. 2017;6(66):4773–8.
 26. Farahani F, Ramezani A. Effect of intraoperative mitomycin C application on recurrence of endoscopic dacryocystorhinostomy. *Saudi Med J.* 2008;29(9):1354–6.
 27. Ghosh S, Roychoudhury A, Roychaudhuri BK. Use of mitomycin C in Endo-DCR. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;58(4):368–9.
 28. Gonzalvo Ibáñez FJ, Fuertes Fernández I F, Tirado FJ et al. External dacryocystorhinostomy with mitomycin C. Clinical and anatomical evaluation with helical computed tomography. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2000;75:611–7.
 29. Gupta, R ;Purohit, JP; Bhan, C; Sinha I. Endoscopic dacryocystorhinostomy with and without intraoperative Mitomycin-C: a comparative study. *J Evol Med Dent Sci.* 2016;5(33):1819+.
 30. Li H, Zhao Y ZJ. Application of mitomycin C in nasal endoscopic dacryocystorhinostomy. *Int Eye Sci.* 2012;3:568–9.
 31. Liao SL, Kao SC, Tseng JH et al. Results of intraoperative mitomycin C application in dacryocystorhinostomy. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:903–6.
 32. Özkiriş M, Özkiriş A. Endoscopic dacryocystorhinostomy not using canalicular silicone intubation tube with and without mitomycin C: A comparative study. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(3):320–5.
 33. Prasannaraj T, Kumar BYP, Narasimhan I, Shivaprakash K V. Significance of adjunctive mitomycin C in endoscopic dacryocystorhinostomy. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg [Internet].* 2012;33(1):47–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2011.01.001>
 34. Qin, ZY, Lu, ZM, and Liang Z. Application of mitomycin C in nasal endoscopic dacryocystorhinostomy. *Int J Ophthalmol.* 2010;10:1569–1571.
 35. Qui S-Q. Clinical observation of mitomycin C used in nasal endoscopic dacryocystorhinostomy. *Int Eye Sci.* 2016;16:166–8.
 36. Roozitalab MH, Amirahmadi M, Namazi MR. Results of the application of intraoperative mitomycin C in dacryocystorhinostomy. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14(6):461–3.

37. Shaikh RM, Hadrawi MT DE. Comparison of success rate of external dacryocystorhinostomy with and without mitomycin-c in patients of chronic dacryo-cystitis. *Pakistan J Med Heal Sci*. 2015;9(3):934–6.
38. Tirakunwichcha S, Aeumjaturapat S, Sinprajakphon S. Efficacy of mitomycin C in endonasal endoscopic dacryocystorhinostomy. *Laryngoscope*. 2011;121(2):433–6.
39. Wadhera R, Gulati SP, Khurana AK, Sharma H, Kalra V, Ghai A. A comparative study of endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy with and without intraoperative mitomycin-C application. *Clin Rhinol*. 2013;6(1):5–9.
40. Xie P, Ouyang J, He J. Clinical observation of endoscopic dacryocystorhinostomy on the treatment of recurrent chronic dacryocystitis. *Int Eye Sci*. 2015;67:7–8.
41. Yalaz M, H Z. Use of mitomycin C and 5-fluorouracil in external dacryocystorhinostomy Enis Firinciog. *Orbit*. 1997;18(4):239–45.
42. Yildirim C, Yaylali V, Esme A, Ozden S. Long-term results of adjunctive use of mitomycin C in external dacryocystorhinostomy. *Int Ophthalmol*. 2007;27(1):31–5.
43. Xue K, Mellington FE NJ. Meta-analysis of the adjunctive use of mitomycin in primary and revision, external and endonasal dacryocystorhinostomy. *Orbit*. 2014;33(4):239–44.
44. Qian Z, Zhang Y, Fan X. Clinical Outcomes of Dacryocystorhinostomy With or Without Intraoperative Use of Mitomycin C: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ocul Pharmacol Ther* [Internet]. 2014;30(8):615–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073012>
45. Silva RSC. Eficácia do uso intraoperatório de mitomicina C na cirurgia do pterígio: análise de 102 casos. *Rev Bras Oftalmol* 2012; [Internet]. 2012;71(2):1–5. Available from: papers3://publication/uuid/55D82F71-5A2A-4664-919A-3D55C3E02474