

**TIAGO REZENDE SAVIAN**

*Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.*

**SAULO YUDI SAKASHITA**

*Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.*

**LUCAS BRANDÃO DAMASCENO GOES**

*Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.*

**CAROLINA BRITO DE ALMEIDA**

*Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.*

**JUNIO WENISTAY SANTOS**

*Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.*

**PEDRO HENRIQUE FRAGOSO ALVES**

*Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.*

**RAPHAEL MACEDO DE MELO SILVA**

*Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.*

**BEATRIZ QUEIROGA VICTOR**

*Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.*

**GUILHERME VITA PÔNCIO DE LACERDA RIBEIRO**

*Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.*

**GIOVANNA SABBAGE**

*Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em abril de 2022.  
Aprovado em junho de 2022.*

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150  
Boqueirão - Santos - São Paulo  
11050-071

<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>  
[revista.unilus@lusiada.br](mailto:revista.unilus@lusiada.br)

Fone: +55 (13) 3202-4100

## TRATAMENTO DO GLAUCOMA ASSOCIADO À HIPERTENSÃO OCULAR: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

### RESUMO

**Introdução:** O glaucoma é uma doença oftalmológica neurodegenerativa, caracterizada pela degeneração progressiva das células ganglionares da retina e morte axonal, resultando em cegueira irreversível. O glaucoma também é comumente relacionado à alta pressão intraocular (PIO) com uma lesão subsequente do nervo óptico e, eventualmente, cegueira. Atualmente, os tratamentos para controlar o glaucoma consistem em intervenção cirúrgica e terapia medicamentosa tópica, sendo que a intervenção cirúrgica é necessária quando a independência visual de um paciente está em risco. A terapia medicamentosa tópica com eficácia e segurança confiáveis é frequentemente a abordagem preferida no manejo do glaucoma. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre os tratamentos para o glaucoma associado à hipertensão ocular. **Métodos:** Trata-se de um estudo exploratório, baseado no método de revisão de literatura com síntese de evidências. Para a seleção dos trabalhos foi utilizada a base PUBMED. Apenas os ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos foram considerados nesta revisão. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 10 ensaios clínicos publicados entre 2012 e 2020. **Conclusões:** O tratamento padrão para glaucoma e hipertensão ocular é realizado principalmente via monoterapia tópica (uso de colírios), especialmente com análogos de prostaglandina (como latanoprost, latanoprosteno e tafluprost). Dentro deste contexto, tais colírios em suas versões sem conservantes possuem, no geral, maior tolerabilidade, segurança, e o mesmo efeito desejado que suas versões com conservantes. Além dos análogos de prostaglandinas, o tratamento do glaucoma e hipertensão ocular também pode ser realizado com monoterapias de betabloqueadores tópicos (timolol e betaxolol), embora tenha sido demonstrada sua inferioridade em relação às prostaglandinas. Outro achado importante foi que os resultados em longo prazo da trabeculoplastia, se comparados com o uso de colírios, seriam melhores e com melhor custo-efetividade do que o tratamento padrão.

**Palavras-Chave:** glaucoma; hipertensão ocular; tratamentos; oftalmologia.

## TREATMENT OF GLAUCOMA ASSOCIATED WITH OCULAR HYPERTENSION: SYNTHESIS OF EVIDENCES

### ABSTRACT

**Background:** Glaucoma is a neurodegenerative eye disease characterized by progressive degeneration of retinal ganglion cells and axonal death, resulting in irreversible blindness. Glaucoma is also commonly related to high intraocular pressure (IOP) with subsequent optic nerve damage and eventually blindness. Currently, treatments to cure glaucoma consist of surgical intervention and topical drug therapy, with surgical intervention being necessary when a patient's visual independence is at risk. Topical drug therapy with reliable efficacy and safety is often the preferred approach in the management of glaucoma. **Aim:** To review the literature on treatments for glaucoma associated with ocular hypertension. **Methods:** This is an exploratory study, based on the method of literature review with evidence synthesis. For the selection of papers, the PUBMED database was used. Only clinical trials published in the last 10 years were considered in this review. **Results:** Ten clinical trials published between 2012 and 2020 were included in the study. **Conclusions:** Standard treatment for glaucoma and ocular hypertension is mainly performed via topical monotherapy (use of eye drops), especially with prostaglandin analogues (such as latanoprost, latanoprosteno and tafluprost). Within this context, such eye drops in their versions without preservatives have, in general, greater tolerability, safety, and the same desired effect as their versions with preservatives. In addition to prostaglandin analogues, the treatment of glaucoma and ocular hypertension can also be performed with topical beta-adrenoblocker monotherapies (timolol and betaxolol), although their inferiority to prostaglandins has been demonstrated. Another important finding was that the long-term results of trabeculoplasty, if compared with the use of eye drops, would be better and more cost-effective than standard treatment.

**Keywords:** glaucoma; ocular hypertension; treatments; ophthalmology.

## INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma doença oftalmológica neurodegenerativa caracterizada pela degeneração progressiva das células ganglionares da retina e morte axonal, resultando em cegueira irreversível (GARCIA-MEDINA et al., 2020; MARSHALL; HAYSLETT; STEVENS, 2018). O glaucoma também é comumente relacionado à alta pressão intraocular (PIO) com uma lesão subsequente do nervo óptico e, eventualmente, cegueira (GOEL et al., 2010). A PIO fisiológica normal é de 5 a 20 mmHg, que por sua vez depende do ajuste da produção e absorção do humor aquoso (AH) (GOEL et al., 2010; SKRZYPECKI et al., 2018). O músculo ciliar produz o AH que sai do olho por fluxos passivos através de duas vias: a via convencional (malha trabecular, MT) e a via não convencional (uveoscleral) (HUANG; FRANCIS; WEINREB, 2018). O glaucoma de tensão normal (GTN) é caracterizado por uma PIO geralmente inferior a 21 mmHg, enquanto o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) apresenta uma PIO superior a 22 mmHg (RAZEGHINEJAD; LEE, 2019), sendo este último o principal e modificável fator de risco para glaucoma e sua progressão (FOGAGNOLLO; ROSSETTI, 2011; JAYARAM, 2020). A hipertensão ocular é definida como uma PIO acima de 21 mmHg sem dano ao disco óptico e campo de visão (CHAMARD et al., 2020), mas é mais provável que evolua para GPAA (KASS et al., 2021).

Atualmente, os tratamentos para controlar o glaucoma consistem principalmente em intervenção cirúrgica e terapia medicamentosa tópica (GUGLIELMI et al., 2019; WEBB, 2021), sendo que a intervenção cirúrgica é necessária quando a independência visual de um paciente está em risco (LUSTHAUS; GOLDBERG, 2019). Os riscos associados ao procedimento cirúrgico e à recuperação pós-operatória são complicados para cada paciente e o custo é relativamente caro (RAZEGHINEJAD; LEE, 2019). Portanto, a terapia medicamentosa tópica com eficácia e segurança confiáveis é frequentemente a abordagem preferida no manejo do glaucoma (CONLON; SAHEB; AHMED, 2017; GUGLIELMI et al., 2019; WEBB, 2021). As classes de medicamentos tópicos em monoterapia para controlar o glaucoma incluem análogos de prostaglandinas, inibidores da rho-quinase, agentes bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos e inibidores da anidrase carbônica, mas muitas vezes são inadequados para manter a PIO sob controle (SCHEHLEIN; NOVACK; ROBIN, 2017). Portanto, a combinação de vários medicamentos é significativamente necessária para um controle adequado da PIO (WANG et al., 2021).

Com base no panorama supracitado, esta revisão coletou e comparou ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos sobre o tratamento do glaucoma associado à hipertensão ocular bem como sua segurança, eficácia e efeitos adversos; buscando realizar uma síntese destas evidências.

## OBJETIVO

Realizar uma síntese de evidências sobre tratamentos para o glaucoma associado à hipertensão ocular por meio da revisão de ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo exploratório, baseado no método de revisão de literatura especializada com foco na síntese das principais evidências sobre o tratamento do glaucoma associado à hipertensão ocular. Para a seleção dos trabalhos foi utilizada a plataforma PubMed empregando a seguinte estratégia de busca: *glaucoma[title] AND hypertension[title] AND treatment[title]*. Apenas os ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos foram considerados nesta revisão.

## RESULTADOS

A busca pelos trabalhos foi realizada no mês de março de 2022, quando então foram selecionados 10 ensaios clínicos publicados entre 2012 e 2020. Após a leitura dos títulos e resumos, verificou-se que todos discutiam adequadamente o tema proposta para este trabalho. Sendo assim, os mesmos foram lidos na íntegra, resumidos, e apresentados em seguida com base na cronologia do ano de publicação.

## DISCUSSÃO

Eveleth et al. (2012), compararam os efeitos de redução da PIO de três concentrações mais altas de latanoprost com a concentração comercialmente disponível de 0,005% (50  $\mu$ g/mL) em pacientes com GPAA ou hipertensão ocular. Para tanto, indivíduos que não passaram por tratamento ou que receberam medicação para baixar a PIO a níveis basais ( $\geq 24$  mmHg e  $\leq 36$  mmHg) em pelo menos um olho após a lavagem foram randomizados para receber uma dose noturna de latanoprost de 50, 75, 100 ou 125  $\mu$ g/mL por quatro semanas. Nas semanas 1, 2, 3 e 4, foram realizados exames oculares e medida da PIO e sintomas oculares e eventos adversos foram monitorados. O desfecho primário de eficácia foi a mudança na PIO desde o início até a semana quatro às 8h e às 16h, para a população do protocolo (PP), usando uma análise de "pior olho". Os desfechos secundários de eficácia foram alteração na PIO em cada ponto de tempo desde a linha de base em todas as visitas e alteração percentual na PIO desde a linha de base até a semana quatro às 8h. Ao todo, 282 pacientes foram randomizados e tratados; 274 foram incluídos na população PP. Os grupos de tratamento foram semelhantes no início do estudo; 68% foram diagnosticados com glaucoma primário de ângulo aberto e os níveis médios de PIO na linha de base foram comparáveis entre os tratamentos. Não houve diferenças estatisticamente significativas nas reduções da PIO desde o início até a semana quatro em qualquer ponto do tempo entre aqueles tratados com concentrações mais altas de latanoprost versus aqueles que receberam 50  $\mu$ g/mL. Os mínimos quadrados médios das alterações da PIO às 8h foram -10,13, -9,59, -10,02 e -9,06 mmHg para o fármaco na concentração de 50, 75, 100 e 125  $\mu$ g/mL, respectivamente, e às 16h foram -8,90, -8,29, -8,81 e -8,34 mmHg, respectivamente. Os resultados das análises de eficácia secundária apoiaram os da análise primária. A hiperemia conjuntival, evento adverso mais comumente relatado, ocorreu em 16,9%, 18,6%, 20,8% e 15,9% dos indivíduos que receberam latanoprost de 50, 75, 100 e 125  $\mu$ g/mL, respectivamente. Para os autores, as reduções da PIO foram observadas em todos os grupos de tratamento após a linha de base, sem diferenças clinicamente relevantes ou estatisticamente significativas detectadas, favorecendo qualquer uma das concentrações mais altas de latanoprost em comparação com o fármaco na concentração de 50  $\mu$ g/mL. Todas as doses de latanoprost foram bem toleradas.

Chi e colaboradores (2013), observaram a eficácia do uso combinado da brimonidina e do betaxolol no tratamento do GPAA e hipertensão ocular. Para tanto, um total de 54 pacientes (90 olhos) com GPAA e hipertensão ocular foram divididos aleatoriamente em três grupos (recebendo betaxolol, brimonidina e administração combinada de betaxolol e brimonidina, respectivamente). A administração foi realizada duas vezes ao dia em todos os grupos (betaxolol a 0,5%, brimonidina a 0,2% e betaxolol a 0,5% combinado com brimonidina a 0,2%). As mudanças na PIO foram observadas antes e 2, 4, 6 e 8 semanas após o tratamento. Além disso, as reações adversas também foram registradas após o tratamento. As PIOs médias em todos os momentos após o tratamento foram significativamente reduzidas em comparação com os níveis pré-tratamento. Os pacientes que receberam brimonidina tiveram uma redução maior na PIO em comparação com seus colegas do grupo betaxolol, mas a diferença não foi estatisticamente significativa e o declínio da PIO foi significativamente maior no grupo de terapia combinada do que nos outros dois grupos. Poucos casos apresentaram desconforto leve, como sensação de

corpo estranho na região dos olhos, irritação ocular, tontura, cefaleia, fadiga e secura da boca e nariz. Não foram observadas reações adversas graves após a administração. Para os pesquisadores, o uso combinado de brimonidina e betaxolol era um tratamento eficaz na redução da PIO sem efeitos colaterais graves.

Golan et al. (2015), compararam o efeito de redução da PIO e o perfil de segurança da latanoprostá (Xalatan) com sua variante genérica, o Glautan (produzido pela Unipharm, Tel Aviv, Israel). Após uma e quatro semanas de tratamento, foi realizada uma comparação randomizada, prospectiva e cruzada que incluiu pacientes com GPAA ou hipertensão ocular, virgens ou tratados e bem controlados, que frequentavam o Departamento de Oftalmologia do Tel Aviv Medical Center, em Israel, entre maio de 2010 e novembro de 2012. Após um período de três semanas de washout para os indivíduos medicados, os participantes foram randomizados para 4 semanas de tratamento com Xalatan ou Glautan uma vez a cada noite e depois, após outro período de washout de três semanas, cruzado para o outro tratamento por mais 4 semanas. A eficácia foi expressa por uma mudança na pressão intraocular em três horas designadas do dia após uma semana e um mês de tratamento, e a tolerabilidade foi determinada pelos efeitos colaterais oculares relatados pelos pacientes em um questionário. Um total de 19 pacientes (idade média no diagnóstico inicial de  $66 \pm 9$  anos, 14 mulheres) foram incluídos, dos quais 17 tinham GPAA bilateral e dois tinham doença unilateral. Ambos os fármacos reduziram a pressão intraocular após uma semana e um mês de tratamento. Porém, o Xalatan teve uma tendência de maior eficácia do que o Glautan, tanto após 1 semana quanto após 1 mês, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Para os autores, a segurança do medicamento foi semelhante para os dois fármacos testados, mas mais efeitos colaterais oculares foram relatados após o tratamento com Glautan.

Weinreb e colaboradores (2015), avaliaram a eficácia e segurança do latanoprosteno bunod (LBN) em comparação com a latanoprostá 0,005%, e determinaram as concentrações ótimas de LBN na redução da PIO em indivíduos com GPAA ou hipertensão ocular. Para tanto, foi realizado um estudo randomizado, mascarado pelo investigador, de grupos paralelos, com variação de dose. Os indivíduos instilaram uma gota da medicação no olho de estudo uma vez ao dia todas as noites durante 28 dias e completaram cinco visitas aos pesquisadores. O endpoint primário de eficácia foi a redução na PIO diurna média no dia 28. Dos 413 indivíduos randomizados (LBN 0,006%, n=82; LBN 0,012%, n=85; LBN 0,024%, n=83; LBN 0,040%, n=81; latanoprostá, n=82), 396 indivíduos completaram o estudo. A eficácia para LBN foi dependente da dose, atingindo um platô de 0,024%-0,040%. LBN 0,024% levou a reduções significativamente maiores na PIO diurna em comparação com latanoprostá no desfecho primário, bem como no sétimo e 14º dias. A incidência de eventos adversos, principalmente leves e transitórios, foi numericamente maior nos grupos de tratamento com LBN em comparação com o grupo latanoprostá. A hiperemia foi semelhante entre os tratamentos. Para os autores, o LBN 0,024% administrado uma vez ao dia foi a menor das duas concentrações mais eficazes avaliadas, com redução significativamente maior da PIO e efeitos colaterais comparáveis em relação a latanoprostá 0,005%. O LBN administrado uma vez ao dia por 28 dias foi bem tolerado.

Chabi et al. (2016), avaliaram a eficácia e segurança do tafluprostá livre de conservantes (PF) em comparação com o timolol PF em indivíduos indianos com GPAA ou hipertensão ocular. Para tanto, foi realizado um estudo de fase III randomizado, multicêntrico e duplamente mascarado. Os participantes foram indivíduos com idade entre 18 e 80 anos com PIO em pelo menos um olho, que após washout da medicação atual foram randomizados em uma proporção de 1:1 para tafluprostá PF 0,0015% ou timolol PF 0,5% para quatro semanas. A PIO foi medida às 08:00, 10:00 e 16:00 horas na linha de base e nas semanas dois e quatro. O desfecho primário de eficácia foi a alteração média da PIO diurna desde a linha de base na semana quatro, e o tafluprostá PF foi considerada não inferior ao timolol PF se o limite superior do intervalo de confiança de 95% (CI) para diferenças entre tratamentos foi  $\leq 1,5$  mmHg. O desfecho secundário foi a proporção de

indivíduos com redução  $\geq 25\%$  na PIO desde o início na semana quatro. No total, 190 indivíduos foram randomizados, 95 cada, para tratamento com tafluprosta PF e timolol PF. O tafluprosta PF não foi inferior ao timolol PF em relação às alterações diurnas da PIO desde a linha de base ao longo de quatro semanas. A diferença média de tafluprosta PF - timolol PF na variação diurna da PIO foi de -1,7 (CI 95% -2,6 a -0,7), sugerindo superioridade para tafluprosta PF. O desfecho secundário foi alcançado em uma proporção maior de indivíduos do grupo tafluprosta. Além disso, ambos tratamentos foram bem tolerados com incidências semelhantes de eventos adversos. Para os autores, a tafluprosta PF foi segura e eficaz na redução da PIO em indivíduos indianos.

Denis e o Monoprost French Study Group (2016), avaliaram a segurança e eficácia do colírio de latanoprostá sem conservantes (UNL) em comparação com colírio de latanoprostá com conservantes (LBAK) em pacientes com GPAA ou hipertensão ocular estabilizada com colírio de LBAK como monoterapia. Para tanto, foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, de dois grupos paralelos. A PIO, sinais e sintomas oculares, eventos adversos e um questionário de qualidade de vida foram avaliados na inclusão (D0) e após três meses de tratamento (D84). Foram avaliados 183 pacientes (38,7 % com hipertensão ocular e 61,3 % com GPAA: 130 no grupo UNL e 53 no grupo LBAK). No grupo UNL, a PIO média permaneceu inalterada após 3 meses de tratamento e a diferença média com LBAK foi de 0,503 mmHg, estabelecendo não inferioridade da UNL versus LBAK. No geral, a pontuação total de hiperemia conjuntival melhorou em maior extensão no grupo UNL em comparação com o grupo LBAK, bem como na pontuação total de sintomas na instilação e entre instilações. Para os autores, os resultados do estudo mostraram que os colírios de LBAK podem ser substituídos por colírios de UNL com melhor tolerabilidade em pacientes com glaucoma com PIO estável.

Misiuk-Hojlo e colaboradores (2019), avaliaram a tolerabilidade e eficácia após uma mudança de cloreto de benzalcônio-latanoprostá para UNL em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular. Para tanto, um total de 140 pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular controlados com LBAK por pelo menos três meses foram transferidos para tratamento com UNL. As avaliações foram feitas nos dias 15, 45 e 90 (D15, D45 e D90) e incluíram melhor acuidade visual corrigida, PIO, exame com lâmpada de fenda, coloração com fluoresceína, tempo de ruptura do filme lacrimal, avaliação dos sintomas dos pacientes e estimativa de tolerabilidade. A acuidade visual média com melhor correção permaneceu inalterada durante o estudo e a PIO média comparada com a linha de base (D0) permaneceu estável durante todo o estudo (D0, 15,9 mmHg; D90, 15,3 mmHg). O tempo de ruptura do filme lacrimal melhorou ou permaneceu inalterado em relação à linha de base em 92% dos pacientes no D45 e em 93% no D90. Hiperemia conjuntival moderada a grave foi observada em 56,8% dos pacientes em D0, mas esse número diminuiu para 13,7%, 2,2% e 1,6% em D15, D45 e D90, respectivamente. A avaliação subjetiva da tolerabilidade (escala de 0-10) indicou melhora com a mudança de terapia (escore médio: 5,3 no D0 versus 1,9 no D90). Para os autores, a UNL tinha pelo menos a mesma eficácia redutora da pressão intraocular que o cloreto de benzalcônio-latanoprostá, com melhor perfil de tolerabilidade. Isso poderia se traduzir em um maior controle do tratamento e melhoria da qualidade de vida.

Gazzard et al. (2019), comentaram que o GPAA e a hipertensão ocular eram habitualmente tratados com colírios que reduziam a pressão intraocular e que a trabeculoplastia seletiva a laser era uma alternativa segura, mas raramente utilizada como tratamento de primeira linha. Dentro deste contexto, os autores compararam os dois tratamentos por meio de um ensaio clínico randomizado controlado por observador. Para tanto, pacientes virgens de tratamento com GPAA ou hipertensão ocular e sem comorbidades oculares foram recrutados entre 2012 e 2014 em seis hospitais do Reino Unido. Eles foram alocados aleatoriamente para trabeculoplastia seletiva a laser ou para colírios e uma PIO alvo objetiva foi estabelecida de acordo com a gravidade do glaucoma. O desfecho primário foi a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em três anos (avaliada pelo



EQ-5D). Os desfechos secundários foram custo e custo-efetividade, QVRS específica da doença, eficácia clínica e segurança. Dos 718 pacientes inscritos, 356 foram randomizados para a trabeculoplastia seletiva a laser e 362 para o grupo de colírios. Seiscentos e cinquenta e dois pacientes (91%) retornaram o questionário de resultado primário em 36 meses. A pontuação média do EQ-5D foi de 0,89 no grupo de trabeculoplastia seletiva a laser versus 0,90 no grupo de colírios, sem diferença significativa. Aos 36 meses, 74,2% dos pacientes no grupo de trabeculoplastia seletiva a laser não necessitaram de intervenção para manter a pressão intraocular no alvo. Os olhos dos pacientes no grupo de trabeculoplastia seletiva a laser estavam dentro da PIO alvo em mais visitas (93,0%) do que no grupo de colírios (91,3%), com cirurgia de glaucoma para diminuir a PIO necessária em zero versus 11 pacientes, respectivamente. Ao longo de 36 meses, do ponto de vista do custo da oftalmologia, houve uma probabilidade de 97% da trabeculoplastia seletiva a laser como primeiro tratamento ser mais custo-efetiva do que colírios, primeiro com disposição a pagar £ 20.000 por ano de vida ajustado à qualidade. Para os pesquisadores, a trabeculoplastia seletiva a laser deveria ser oferecida como tratamento de primeira linha para GPAA e hipertensão ocular, apoiando uma mudança na prática clínica.

Duru e Ozsaygili (2020), compararam a eficácia, segurança e vantagens potenciais das preparações de brimonidina 0,15% sem conservantes versus com conservantes em pacientes com GPAA ou hipertensão ocular. Para tanto, 42 olhos dos 21 tratamentos-pacientes virgens com GPAA ou hipertensão ocular foram incluídos neste estudo. Os olhos foram aleatoriamente designados para receber brimonidina com conservantes 0,15% ou brimonidina sem conservantes 0,15% duas vezes ao dia. A eficácia dos dois colírios foi avaliada medindo a PIO às 9-10 horas na linha de base e na semana quatro. A segurança e as vantagens potenciais dos colírios foram avaliadas na semana quatro em termos de sintomas oculares e parâmetros lacrimais. Os valores dos sintomas oculares dos pacientes foram avaliados com uma escala de 0-4 (0 = sem desconforto e 4 = desconforto grave). Ambas as formulações de tartarato de brimonidina resultaram em redução da PIO estatisticamente semelhante (formulação preservada; -5,2 mmHg [22,9 % de redução] - formulação sem conservantes; -5,7 mmHg [redução de 24,1%]) e verificou-se que as formulações de brimonidina com e sem conservantes tópicos não produziram uma diferença estatisticamente significativa na dor, ardor e visão turva no momento da instilação. No entanto, a sensação de queimação foi significativamente maior na formulação sem conservante na primeira instilação em comparação com a formulação com conservante. Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas formulações em termos de sintomas (coceira, queimação, lacrimejamento, picadas e fotofobia) e parâmetros lacrimais durante o dia. Para os autores, embora os olhos tratados com tartarato de brimonidina sem conservantes tivessem uma sensação mais ardente na primeira gota, as duas formulações foram semelhantes em termos de tolerabilidade ocular no período de curto prazo. Além disso, ambas as formulações reduziram a PIO a uma taxa semelhante.

Karlova e colaboradores (2020), comentaram que a combinação fixa sem conservantes de tafluprosta 0,0015% e timolol 0,5% (tafluprosta PF/timolol PF) demonstrou bom efeito anti-hipertensivo e tolerância do paciente em ensaios clínicos controlados randomizados. Dentro deste contexto, os pesquisadores avaliaram a eficácia, tolerabilidade e segurança da tafluprosta PF/timolol PF em pacientes com GPAA e hipertensão ocular que não toleravam ou deram resposta insuficiente a betabloqueadores tópicos ou análogos de prostaglandina em monoterapia. Para tanto, o estudo prospectivo multicêntrico incluiu 87 pacientes de 7 centros oftalmológicos na Rússia com idade média de 63,9±11,8. O desfecho primário foi a alteração média da PIO no mês seis. Os pacientes foram monitorados quanto a alterações na gravidade dos sinais e sintomas oculares. A redução estatisticamente significativa da PIO média da linha de base foi observada em todas as visitas do estudo: 7,3 ± 5,17 mmHg na semana quatro, 7,4 ± 5,40 mmHg na semana

12 e  $7,1 \pm 5,10$  mmHg no mês seis. No mês seis, a PIO diminuiu 20; 25; 30 e 35% da linha de base em 77,0%, 58,9%, 43,7% e 31,0% dos pacientes do estudo, respectivamente. A hiperemia conjuntival foi significativamente reduzida em todas as visitas do estudo. Também foram observadas reduções significativas nos sintomas de olho seco, irritação e coceira. Após 6 meses de tafluprosta PF/timolol PF, 85,7% dos pacientes o descreveram como fácil ou muito fácil de tolerar. Para os autores, na prática clínica, a combinação tafluprosta PF/timolol PF proporcionou reduções estatisticamente significativas da PIO em pacientes com GPAA e hipertensão ocular insuficientemente controlados ou intolerantes à monoterapia com betabloqueadores tópicos ou análogos de prostaglandina. A maior redução da PIO foi observada na semana quatro e foi mantida durante o período de estudo de seis meses. Houve também uma diminuição na gravidade dos sintomas da condição da superfície ocular.

Cabe ressaltar a trabeculotomia como um dos tratamentos atualmente empregados para correção do glaucoma. A trabeculectomia é um procedimento cirúrgico utilizado para aliviar a pressão intraocular, removendo parte da malha trabecular do olho e estruturas adjacentes. É a cirurgia de glaucoma mais comum realizada, e permite a drenagem do humor aquoso de dentro do olho para uma região inferior à conjuntiva, onde é absorvido. Este procedimento ambulatorial é mais comumente realizado sob cuidados anestésicos monitorados utilizando um bloqueio retrobulbar ou peribulbar, ou mesmo uma combinação de anestesia tópica e subtenon (cápsula de Tenon). Devido aos maiores riscos associados aos bloqueios bulbares, a analgesia tópica com sedação leve está se tornando mais comum. Raramente será utilizada anestesia geral, em pacientes com incapacidade de cooperar durante a cirurgia. As reduções da pressão intraocular durante a trabeculotomia resultam do alívio da resistência ao fluxo aquoso pela clivagem da malha trabecular e das paredes internas do canal de Schlemm no ponto de resistência ao fluxo do humor aquoso. Uma vez que a trabeculotomia não resulta na formação de vesículas, o desenvolvimento de complicações de início tardio que ameaçam a visão, como maculopatia hipotônica e endoftalmite, que estão associadas ocasionalmente à trabeculectomia se desenvolvem com menos frequência após a trabeculotomia (TANITO; MATSUO, 2019).

Por fim, cabe ressaltar que a cirurgia de glaucoma minimamente invasiva (MIGS) vem ganhando popularidade na última década. Embora não haja uma definição estrita para MIGS, todos os novos procedimentos compartilham o tema comum de redução da pressão intraocular com destruição tecidual mínima, tempo cirúrgico curto, instrumentação simples e rápida recuperação pós-operatória. Nesse ínterim, o uso de implantes de drenagem de glaucoma tem sido o tratamento tradicional para glaucoma complexo. O grande número de novos dispositivos de drenagem de glaucoma que surgiram nos últimos anos é uma prova tanto do desejo de encontrar um procedimento cirúrgico seguro e simples para tratar o glaucoma leve a moderado, quanto da incapacidade de qualquer procedimento se estabelecer como preenchendo essa necessidade. Múltiplos stents mostram resultados mais encorajadores na redução da pressão, e o dispositivo de nova geração com múltiplos stents pré-carregados torna o procedimento mais fácil. Isso aumentaria o custo do procedimento, no entanto, e há uma falta real de dados atualmente sobre a relação custo-benefício de todos esses novos dispositivos. Mais recentemente, os implantes eluidores de drogas vêm reacendendo o debate relacionado ao tratamento do glaucoma (MANASSES; AU, 2016).

## CONCLUSÃO

O tratamento padrão para GPAA e hipertensão ocular é realizado principalmente via monoterapia tópica (uso de colírios), especialmente com aqueles que possuem análogos de prostaglandina (como latanoprost, latanoprosteno e tafluprosta). Dentro deste contexto, tais colírios em suas versões sem conservantes possuem, no geral, maior tolerabilidade, segurança e o mesmo efeito desejado que suas versões com conservantes.

Além disso, formulações com LBN demonstraram-se superiores às usuais na diminuição da PIO.

Além dos análogos de prostaglandinas, o tratamento da GPAA e hipertensão ocular também pode ser realizado com monoterapias de betabloqueadores tópicos (timolol e betaxolol), embora tenha sido demonstrada sua inferioridade quando comparado às prostaglandinas. Porém, o uso combinado de betaxolol com brimonidina (um agonista alfa2-adrenérgico) demonstrou-se eficaz na diminuição da PIO se comparado com o uso tópico dos fármacos separadamente. Outra importante combinação com betabloqueadores foi a da tafluprosta PF com o timolol PF na diminuição da PIO para pacientes com GPAA e hipertensão ocular que não toleravam ou deram resposta insuficiente a betabloqueadores tópicos ou análogos de prostaglandina em monoterapia. Outro achado importante foi que os resultados a longo prazo da trabeculoplastia, se comparados com o uso de colírios, seriam melhores e mais custo-efetivos que o tratamento padrão. Sugerindo que a trabeculoplastia seletiva a laser deveria ser oferecida como tratamento de primeira linha para GPAA e hipertensão ocular, apoiando uma mudança na prática clínica.

Como perspectivas futuras, sugere-se a realização de novos estudos comparando a trabeculoplastia versus colírios com análogos de prostaglandinas e suas respectivas combinações, principalmente focados em segurança do paciente, tempo de recuperação e resultados a longo prazo no abaixamento da PIO.

## REFERÊNCIAS

- CHABI, A. et al. Preservative-free tafluprost in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension in India: a phase III clinical trial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 70, n. 7, p. 577-586, jul. 2016.
- CHAMARD, C. et al. Prevalence of Unknown Ocular Hypertension, Glaucoma Suspects, and Glaucoma in Patients Seen in an Ophthalmology Center in France. *Ophthalmic Research*, v. 63, n. 3, p. 295-301, 2020.
- CHI, W. et al. Efficacy of combined administration of 0.2% brimonidine and 0.5% betaxolol in treatment of primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Eye Science*, v. 28, n. 4, p. 190-194, dez. 2013.
- CONLON, R.; SAHEB, H.; AHMED, I. I. K. Glaucoma treatment trends: a review. *Canadian Journal of Ophthalmology. Journal Canadien D'ophtalmologie*, v. 52, n. 1, p. 114-124, fev. 2017.
- DENIS, P.; MONOPROST FRENCH STUDY GROUP. [Unpreserved latanoprost in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. A multicenter, randomized, controlled study]. *Journal Francais D'ophtalmologie*, v. 39, n. 7, p. 622-630, set. 2016.
- DURU, Z.; OZSAYGILI, C. Preservative-free versus preserved brimonidine 0.15% preparations in the treatment of glaucoma and ocular hypertension: short term evaluation of efficacy, safety, and potential advantages. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, v. 39, n. 1, p. 21-24, mar. 2020.
- EVELETH, D.; STARITA, C.; TRESSLER, C. A 4-week, dose-ranging study comparing the efficacy, safety and tolerability of latanoprost 75, 100 and 125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  to latanoprost 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (xalatan) in the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *BMC ophthalmology*, v. 12, p. 9, 18 maio 2012.
- FOGAGNOLO, P.; ROSSETTI, L. Medical treatment of glaucoma: present and future. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 20, n. 7, p. 947-959, jul. 2011.
- GARCIA-MEDINA, J. J. et al. Glaucoma and Antioxidants: Review and Update. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, v. 9, n. 11, p. E1031, 22 out. 2020.

- GAZZARD, G. et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, v. 393, n. 10180, p. 1505-1516, 13 abr. 2019.
- GOEL, M. et al. Aqueous humor dynamics: a review. *The Open Ophthalmology Journal*, v. 4, p. 52-59, 3 set. 2010.
- GOLAN, S. et al. Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: are they really the same? *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, v. 42, n. 2, p. 220-224, fev. 2015.
- GUGLIELMI, P. et al. Novel therapies for glaucoma: a patent review (2013-2019). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 29, n. 10, p. 769-780, 3 out. 2019.
- HUANG, A. S.; FRANCIS, B. A.; WEINREB, R. N. Structural and functional imaging of aqueous humour outflow: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, v. 46, n. 2, p. 158-168, mar. 2018.
- JAYARAM, H. Intraocular pressure reduction in glaucoma: Does every mmHg count? *Taiwan Journal of Ophthalmology*, v. 10, n. 4, p. 255-258, dez. 2020.
- KARLOVA, E. V.; PETROV, S. Y.; GERMANOVA, V. N. [Preservative-free fixed combination in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the VISIONARY Study (EUPAS22204)]. *Vestnik Oftalmologii*, v. 136, n. 4, p. 76-84, 2020.
- KASS, M. A. et al. Assessment of Cumulative Incidence and Severity of Primary Open-Angle Glaucoma Among Participants in the Ocular Hypertension Treatment Study After 20 Years of Follow-up. *JAMA Ophthalmology*, v. 139, n. 5, p. 558-566, 1 maio 2021.
- LUSTHAUS, J.; GOLDBERG, I. Current management of glaucoma. *The Medical Journal of Australia*, v. 210, n. 4, p. 180-187, mar. 2019.
- MANASSES, D. T.; AU, L. The New Era of Glaucoma Micro-stent Surgery. *Ophthalmology and Therapy*, v. 5, n. 2, p. 135-146, dez. 2016.
- MARSHALL, L. L.; HAYSLETT, R. L.; STEVENS, G. A. Therapy for Open-Angle Glaucoma. *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, v. 33, n. 8, p. 432-445, 1 ago. 2018.
- MISIUK-HOJLO, M. et al. The RELIEF study: Tolerability and efficacy of preservative-free latanoprost in the treatment of glaucoma or ocular hypertension. *European Journal of Ophthalmology*, v. 29, n. 2, p. 210-215, mar. 2019.
- RAZEGHINEJAD, M. R.; LEE, D. Managing normal tension glaucoma by lowering the intraocular pressure. *Survey of Ophthalmology*, v. 64, n. 1, p. 111-116, fev. 2019.
- SCHEHLEIN, E. M.; NOVACK, G. D.; ROBIN, A. L. New classes of glaucoma medications. *Current Opinion in Ophthalmology*, v. 28, n. 2, p. 161-168, mar. 2017.
- SKRZYPECKI, J. et al. A common humoral background of intraocular and arterial blood pressure dysregulation. *Current Medical Research and Opinion*, v. 34, n. 3, p. 521-529, mar. 2018.
- TANITO, M.; MATSUO, M. Ab-interno trabeculotomy-related glaucoma surgeries. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, v. 9, n. 2, p. 67-71, jun. 2019.
- WANG, T. et al. Topical Medication Therapy for Glaucoma and Ocular Hypertension. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 749858, 1 dez. 2021.
- WEBB, T. E. R. A review of glaucoma surgical therapy. *Veterinary Ophthalmology*, v. 24 Suppl 1, p. 34-38, mar. 2021.



TIAGO REZENDE SAVIAN, SAULO YUDI SAKASHITA, LUCAS BRANDÃO DAMASCENO GOES, CAROLINA BRITO DE ALMEIDA,  
JUNIO WENISTAY SANTOS, PEDRO HENRIQUE FRAGOSO ALVES, RAPHAEL MACEDO DE MELO SILVA, BEATRIZ QUEIROGA VICTOR,  
GUILHERME VITA PÔNCIO DE LACERDA RIBEIRO, GIOVANNA SABBAGE

WEINREB, R. N. et al. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. The British Journal of Ophthalmology, v. 99, n. 6, p. 738-745, jun. 2015.