

## **Glaucoma de pressão normal: uma revisão integrativa e seus**

### **Tratamentos Low tension glaucoma: an integrative review**

DOI:10.34117/bjdv7n7-134

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 06/07/2021

#### **Izabela de Maria Aburachid**

Médica formada pela Universidade Federal de Minas Gerais  
Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia. CEP: 30130-100, Belo Horizonte – MG.  
E-mail: bela.aburachid@gmail.com

#### **Amanda Cypreste Alves Batista**

Graduanda em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC - MG) Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115  
E-mail: amandastrz@hotmail.com

#### **Bruna Alves Melo de Souza**

Médica Generalista pela Universidade de Itaúna (UIT)  
Endereço: Rodovia MG 431 - Km 45 (Trevo Itaúna / Pará de Minas) Itaúna, MG  
E-mail: bruna.amelosouza@gmail.com

#### **Carolina de Paula Mangussi**

Médica formada pela Faculdade Faceres  
Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco, São José do Rio Preto, SP, CEP: 15090-305  
E-mail: cpmangussi@gmail.com

#### **Fernando Rafael da Cunha Chagas**

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (FMO) Endereço: Rua Doutor Manoel de Almeida Belo, 1333, Bairro Novo, Olinda - PE  
E-mail: fernandocunhafernando2014@hotmail.com

#### **Rafael Dalton Machado**

Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Viçosa (UFV) Endereço: Avenida P. H. Rolfs, 197, Centro, Viçosa - MG  
E-mail: rafa\_dalton@hotmail.com

#### **Gabriel Augusto Silva Côrtes**

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Atenas (UNIATENAS) Endereço: Rua Eurídamas Avelino de Barros, nº 1400, Prado. CEP: 38602-002, Paracatu – MG.  
E-mail: gabrielcortes12@hotmail.com

**Mariane de Oliveira Diogo Scussel**

Graduanda em Medicina pela Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS) Endereço:  
Avenida Coronel Alfredo Custódio de Paula, nº 320, Medicina.  
CEP: 37553-068, Pouso Alegre – MG.  
E-mail: marianediogo@gmail.com

**Ciro Peixoto Vasconcelos**

Acadêmico do 9º Período de Medicina, pela Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF  
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora- UFJF  
Endereço: Campus Universitário, Rua José Lourenço Kelmer, s/n - São Pedro, Juiz de Fora - MG, 36036-900  
Email: ciro.peixoto@medicina.ufjf.br

**Marcella Moreira Madeira**

Graduanda do 7 período de Medicina, pela Universidade Federal de Lavras - UFLA  
Endereço: Avenida Doutor Sylvio Menicucci, 1001, Kennedy, Lavras - MG CEP:  
37200-900  
E-mail: marcellamadeira02@gmail.com

**Victor Resende Vaz de Melo**

Graduando do 6 período de Medicina, pela PUC Minas campus Betim  
Endereço: Rua Sebastião Fabiano Dias, n 233, apto. 1702A - Belo Horizonte/MG  
CEP:30.320-690  
victorresende@globomail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** O glaucoma de pressão normal (GPN) é uma neuropatia óptica progressiva que possui a pressão intraocular (PIO) dentro da faixa de normalidade ( $\leq 21$  mmHg). Na prática clínica, a base do tratamento do GPN é a redução da PIO, entretanto, aproximadamente 50% dos pacientes ainda apresentam perda de campo visual apesar de baixos valores da PIO. **METODOLOGIA:** Pesquisa de coletas de dados de artigos e ensaios clínicos randomizados na plataforma PubMed, utilizando os descritores: “Glaucoma” e “Low Tension Glaucoma”. **RESULTADOS:** Houve eficácia de medidas terapêuticas farmacológicas ou não sobre a redução da PIO (18 estudos). Todos que abordaram a cirurgia concordam que esta reduz a PIO. Sobre terapia farmacológica, todos confirmam que os fármacos estudados reduzem a PIO. **CONCLUSÃO:** As medidas farmacológicas, quanto as cirurgias anti-glaucomatosas são eficazes em reduzir a PIO.

**Palavras-chave:** Glaucoma, Glaucoma de pressão normal, revisão

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Normal pressure glaucoma (GPN) is a progressive optic neuropathy that has intraocular pressure (IOP) within the normal range ( $\leq 21$  mmHg). In clinical practice, the mainstay of GPN treatment is IOP reduction, however, approximately 50% of patients still have visual field loss despite low IOP values. **METHODOLOGY:** Search of data collections from articles and randomized clinical trials on the PubMed platform, using the descriptors: “Glaucoma” and “Low Tension Glaucoma”. **RESULTS:** There was efficacy of pharmacological or non-pharmacological therapeutic measures in reducing

IOP (18 studies). Everyone who has approached surgery agrees that it reduces IOP. About pharmacological therapy, all confirm that the studied drugs reduce IOP. **CONCLUSION:** Pharmacological measures such as anti-glaucoma surgeries are effective in reducing IOP.

**Keywords:** Glaucoma, Low tension glaucoma, review

## 1 INTRODUÇÃO

O glaucoma de pressão normal (GPN) é uma neuropatia óptica progressiva que possui a pressão intraocular (PIO) dentro da faixa de normalidade ( $\leq 21$  mmHg).<sup>1</sup> Historicamente, o termo glaucoma está fortemente associado à elevação da PIO, que gera escavação no disco óptico e perda de campo visual devido à lesão de células ganglionares e axônios retinianos.<sup>2</sup> Embora curse com PIO normal, o GPN é considerado um subtipo do glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA). Como semelhanças, tanto o GPN quanto o GPAA de pressão elevada apresentam: ângulo normal decâmara anterior, neuropatia óptica glaucomatosa e defeitos de campo visual. Logo, a definição de glaucoma não deve ser associada a um único fator de risco, mas sim às características das lesões e lesões do disco óptico.<sup>1</sup>

Provavelmente a etiologia do GPN é multifatorial, sendo os seguintes mecanismos patológicos os possíveis responsáveis por contribuir para a progressão do GPN: lesões mecânicas devido uma menor tolerância à PIO normal; malformações da lâmina cribrosa, que passa a comprimir os capilares, astrócitos e axônios; déficits de perfusão causados por hipotensão arterial sistêmica noturna, doenças vasculares, doenças endoteliais, vasoespasmos e migrânea; aumento do gradiente de pressão translaminar; dinâmica prejudicada do líquido cefalorraquidiano.<sup>2</sup>

A prevalência do GPN varia muito de acordo com a metodologia utilizada no estudo e com a população estudada. Em países asiáticos o GPN foi o subtipo de GPAA mais prevalente (51,43%-92%). Já em países de população de etnia branca, o GPN é menos prevalente (30-38,9%).<sup>1,3</sup>

Em relação ao diagnóstico de GPN, este é considerado de exclusão, sendo necessário descartar outras possíveis causas, como: isquemia óptica, neuropatias ópticas hereditárias, neuropatia óptica desmielinizante, esclerose múltipla, trauma, infecção intraocular, massa intraorbital ou intracraniana comprimindo o nervo óptico ou o quiasma óptico.<sup>1</sup> Também deve ser feita a paquimetria para avaliar a espessura central da córnea, pois uma PIO elevada pode ser subestimada em uma córnea mais fina.<sup>1,3</sup>

Na prática clínica, a base do tratamento do GPN é a redução da PIO, entretanto, aproximadamente 50% dos pacientes ainda apresentam perda de campo visual apesar de baixos valores da PIO. Por isso, diversos tratamentos baseados em diferentes mecanismos patológicos estão sendo testados na atualidade.<sup>1</sup>

Diante do exposto, da alta prevalência, do grande desafio diagnóstico e da necessidade de novos tratamentos para o GPN, o objetivo deste estudo é fazer uma revisão integrativa sobre os tratamentos utilizados nos pacientes portadores de GPN nos últimos anos e o prognóstico subsequente.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado por meio de levantamento bibliográfico com coleta de dados a partir de fontes secundárias e baseado na experiência vivenciada pelos autores por ocasião da realização de uma revisão integrativa. A população estudada são homens e mulheres de todas as idades diagnosticadas com GPN. A busca foi realizada no portal da National Library of Medicine - PubMed, de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH), com os seguintes termos descritores: “glaucoma” e “low tension glaucoma” utilizando o operador booleano "AND" entre as combinações. Os critérios de inclusão foram os artigos com o período de publicação inferior a 10 anos (2011 até 03 de abril de 2021) e ensaios clínicos randomizados. A pesquisa resultou em 28 artigos, dos quais quatro foram excluídos: dois deles por não contemplarem a população alvo do artigo e outros dois por não realizarem divisão entre indivíduos com GPN e glaucoma de pressão elevada em seu grupo de estudo.

## 3 RESULTADOS

Foram incluídos 24 estudos, sendo a maioria deles estudos prospectivos e todos realizados em adultos de faixa etária média de 40 a 70 anos. O tamanho da amostra dos participantes variou de 30 a 197 e todos os estudos selecionados foram analisados retrospectivamente. As intervenções estudadas variam de procedimentos cirúrgicos a uso de medicamentos tópicos.

Com relação aos procedimentos cirúrgicos para o tratamento de glaucoma, um total de 2 estudos avaliaram a eficácia da Esclerectomia profunda em pacientes com GTN, indicando uma redução da PIO significativa e uma baixa incidência de complicações que ameaçam a visão.<sup>2,3</sup> A PIO pré-operatória média foi significativamente reduzida de  $15,2 \pm 2,8$  mmHg para  $9,3 \pm 2,7$  ( $p < 0,001$ ) no grupo mitomicina-C (MMC) após 12 meses

de acompanhamento e de  $15,1 \pm 2,9$  mmHg para  $11,8 \pm 2,0$  ( $p < 0,001$ ) em o grupo não-MMC. Aos 12 meses, a PIO média foi significativamente menor no grupo MMC ( $p = 0,003$ ) em comparação com o grupo não-MMC.<sup>2,3</sup> Um outro estudo utilizou como método o dispositivo de filtração de glaucoma, que mostrou-se seguro e eficaz para a cirurgia de filtração em pacientes com GTN, proporcionando redução média da PIO. Os eventos adversos neste estudo foram típicos para procedimentos de filtração e nenhum foi considerado relacionado ao dispositivo. A inflamação pós-operatória foi leve e autolimitada. Em outro estudo, foram alocados no grupo controle pacientes que utilizaram Travoprost e comparados com um grupo intervenção que foi submetido a trabeculoplastia seletiva a laser (SLT).<sup>21</sup> Nos pacientes com GTN, a redução média da PIO em comparação com a linha de base após SLT e Travoprost foi, respectivamente, de 2,3 mmHg (redução de 18%) e 2,5 mmHg (redução de 20%).<sup>21</sup> Ambos os medicamentos foram eficazes na redução da PIO durante o período noturno, mas Travoprost obteve melhor controle da PIO do que SLT durante o dia, exceto às 15 h e 19 h ( $p < 0,05$ ).<sup>21</sup> Não houve efeito colateral ou complicação em nenhum dos pacientes.<sup>21</sup>

Já as intervenções farmacológicas para o glaucoma foram avaliadas na maioria dos estudos, que compararam os efeitos dos fármacos em monoterapia, em combinações fixas e até mesmo o uso de fitoterápicos, como a Ginkgo Biloba.

Um total de 6 estudos utilizaram combinações fixas de medicamentos para comparar os seus efeitos sobre a PIO. Avaliou-se o uso de Brimonidina/Timolol versus Timolol 0,5%,<sup>5</sup> Tafluprost versus Travoprost<sup>23</sup>, Brimonidina versus Timolol<sup>14,15</sup>, Tafluprost versus Latanoprost<sup>23</sup>, Brinzolamida/Timolol versus Dorzolamida/Timolol<sup>24</sup>, Travoprost/Timolol versus Letanoprost/Timolol<sup>26,17</sup>. Entre estes grupos de comparação, o Brimonidina/Timolol, Travoprost, Brimonidina, Tafluprost, Dorzolamida/Timolol e Travoprost/Timolol se mostraram superiores na redução efetiva da PIO.

Embora a randomização para Brimonidina 0,2% tenha sido protetora em comparação com Timolol 0,5%, a pressão de perfusão ocular média mais baixa no usuários de Brimonidina apresentou risco elevado em gerar uma progressão da patologia no Estudo de Tratamento de Glaucoma de Baixa Pressão<sup>15</sup>. Isso sugere que o efeito benéfico da randomização para o braço da Brimonidina foi independente de possíveis diferenças nas pressões de perfusão ocular entre os 2 braços do tratamento.<sup>15</sup>

Além disso, um outro estudo apontou que a combinação de Dorzolamida/Timolol versus Latanoprost não resultou em diferenças na PA, OPP ou DOPP, demonstrando a não-inferioridade de DTFC versus Latanoprost em termos de PIO em pacientes com

GTN.<sup>9</sup> Por outro lado, um estudo utilizando a combinação fixa de Dorzolamida/Timolol indicou um efeito de interação significativo entre as PIOs na linha de base, além de redução da PIO média em 14,4%.<sup>8</sup> Este valor é menor do que o observado em estudos anteriores, que incluíram pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA).<sup>8</sup>

Com relação ao extrato de Ginkgo Biloba (GBE), os 2 estudos incluídos divergiram entre si. Um deles demonstrou ausência de efeito no defeito médio ou na sensibilidade ao contraste.<sup>11</sup> Já o outro estudo, demonstrou que a administração de GBE pode produzir efeitos desejáveis na circulação sanguínea peripapilar, sugerindo que o GBE é um tratamento sistêmico benéfico para pacientes com GTN.<sup>19</sup>

Outro estudo realizado analisando o uso de monoterapia com B-bloqueador tópico, apresentou que a PIO diminuiu 1,0 mmHg no período de 3 anos, durante os quais 35% apresentaram progressão do campo visual, disco óptico e/ou alteração da camada de fibra nervosa peripapilar. A hemorragia do disco óptico e menor extensão da miopia foram fatores de risco significativos. Nesse estudo a maioria dos pacientes apresentava miopia leve e PIO durante o acompanhamento foi em média de 13,2 mmHg sob B-bloqueador tópico.<sup>10</sup>

Ademais, 5 estudos abordaram análises diferentes, investigando fatores de risco para a patogênese e o prognóstico do GPN. Primeiramente, um estudo acompanhou os participantes por um período médio de 12 anos, durante o qual 56 de 121 olhos (46,3%) apresentaram progressão do GTN.<sup>16</sup> A quantidade de redução da PIO com medicação

tópica e a redução percentual menor da PIO foi um fator de risco consistente para a progressão do GTN.<sup>16</sup> A hemorragia de disco é outro fator de risco importante para a progressão do GTN, implicando na presença de um mecanismo não dependente da PIO.<sup>16</sup>

Um segundo estudo, desenhado para avaliar o efeito da administração oral de palmitoiletanolamida na progressão dos danos do campo visual em pacientes com GPN por meio de um acompanhamento aberto de seis meses, não apresentou uma conclusão.<sup>20</sup>

Um terceiro estudo avaliou se a medição do espaço subaracnóideo do nervo óptico em pacientes com glaucoma seria uma ferramenta indireta apropriada para prever a PIC; os dados demonstraram que os pacientes com GTN tinham um espaço subaracnóideo significativamente menor em comparação com pacientes GPAA. Este achado é compatível com uma pressão do líquido cefalorraquidiano mais baixa no nervo óptico no GTN, sugerindo que a diferença de pressão trans lâmina cribrosa pode ser anormalmente maior no grupo GTN do que nos controles normais.<sup>4</sup>

Um quarto artigo examinou fatores de risco para hemorragia do disco óptico no tratamento de GTN e revelou que enxaqueca, largura basal mais estreita da borda neuroretiniana, baixa pressão arterial sistólica, pressão arterial média de perfusão ocular e uso de  $\beta$ - bloqueadores sistêmicos foram fatores de risco para detecção de hemorragia de disco.<sup>6</sup>

Por fim, um quinto estudo voltou-se para a investigação do curso clínico de pacientes com PPG (glaucoma pré-perimétrico normotenso) que iniciaram a terapia de redução da PIO (pressão intraocular).<sup>7</sup> Avaliou-se o curso clínico de longo prazo destes pacientes com PPG submetidos à terapia de redução da PIO por > 4,5 anos.<sup>7</sup> Também foram investigados: frequência, taxa de progressão da deterioração estrutural, funcional e fatores de risco para progressão.<sup>7</sup> As taxas de alteração foram lentas,<sup>7</sup> no entanto, mais da metade dos pacientes normotensos com PPG apresentaram alterações progressivas funcionais ou estruturais significativas em casos tratados.<sup>7</sup> Reduções de DH ou PIO foram apontados como fator de risco significativo para progressão de PPG.<sup>7</sup>

Em suma, os estudos mostraram a eficácia de medidas terapêuticas farmacológicas ou não sobre a redução da PIO (18 estudos). Todos os estudos que abordaram a intervenção cirúrgica concordam que esta é segura e eficaz para a redução da PIO; os procedimentos citados foram esclerectomia<sup>2,3</sup>, cirurgia microinvasiva<sup>18</sup> e implantes de drenagem para glaucoma<sup>1</sup>. Foi abordada também a trabeculoplastia seletiva a laser (SLT), apontada como medida eficaz<sup>21</sup>. Já em relação à terapia farmacológica, todos os estudos que a abordaram apontam os fármacos estudados como alternativas seguras que reduzem significativamente a PIO. Os medicamentos mais citados nos estudos foram timolol, brimonidina, dorzolamida, *Palmitoylethanolamide*, tafluprost e travoprost. Não houve concordância entre os autores sobre qual dos medicamentos ou combinação destes citados é a melhor alternativa. Foram abordadas também fitoterápicos, sem concordância quanto a eficácia para redução da PIO. Quanto aos fatores de risco para a progressão de GTN, todos os estudos que abordaram a temática concordam que hemorragia do disco óptico é o principal.<sup>10,16</sup>

#### 4 DISCUSSÃO

Fatores de risco preditivos e fatores prognósticos são descritos para o GPAA, tais como aumento da pressão intraocular (PIO), história familiar e genética, origem étnica, miopia, diabetes mellitus.<sup>34</sup> A PIO, por sua vez, é o principal fator de risco modificável para o glaucoma. O risco relativo de progressão do campo visual foi aproximadamente 3

vezes superior para pacientes que tiveram variações diárias da PIO em 3 mmHg, em comparação com uma variação de 2mm Hg.<sup>22</sup> Muitos estudos que investigam a eficácia do SLT como um tratamento primário para GPAA e GPN relataram resultados favoráveis, e um estudo randomizado anterior sugeriu que a eficácia do SLT para redução da PIO é semelhante à obtida com análogos de prostaglandinas.<sup>22</sup>

Ainda sobre a patogênese do glaucoma, um estudo longitudinal de PPG constatou que a perda de RNFL (camada de fibra nervosa retiniana) comumente precede a perda de VF (campo de visão). Isso indica que PPG é clinicamente importante para a detecção precoce de glaucoma. 57,7% dos pacientes com PPG submetidos à terapia de redução da PIO apresentaram alterações estruturais ou funcionais progressivas significativas. 42% apresentaram progressão estrutural do PPG mínima elementar; isso ressalta a importância da avaliação de acompanhamento regular. A análise dos fatores de risco somada à redução adequada da PIO pode ajudar a desacelerar uma deterioração estrutural progressiva em pacientes com PPG.<sup>26</sup>

Quanto aos tratamentos atualmente disponíveis para glaucoma, não houve definição com relação aos resultados. Isto se deve ao fato de que as intervenções estudadas foram diversas, variando de procedimentos cirúrgicos a uso de diferentes medicamentos tópicos. Serão abordados nesta discussão, inicialmente, as intervenções cirúrgicas, seguidas pelas opções de tratamento clínico.

A comparação da eficácia das técnicas cirúrgicas para glaucoma costuma ser difícil. Um dos motivos são as diferentes definições de sucesso. Neste sentido, a *World Glaucoma Association* propôs diretrizes para relatar resultados de cirurgias de glaucoma (Heuer *et al.* 2008), definindo como sucesso total: redução de 25% da PIO sem uso de medicamentos antiglaucomatosos e sem hipotonia.<sup>4</sup>

No tratamento com esclerectomia profunda, uma redução da PIO significativa e uma baixa incidência de complicações que ameaçam a visão foram observadas nos pacientes com GPN.<sup>2,3</sup> Esse resultado também foi encontrado em outros estudos, onde a PIO pré-operatória mediana foi de 15,1 mmHg (9,3-20,8) e o tempo de acompanhamento médio de 13 meses.<sup>27</sup> Além disso, dados retrospectivos de Lachkar *et al.* mostraram que a esclerectomia profunda não penetrante foi associada a uma redução da PIO de  $33,73 \pm 20,9\%$  após 6 anos com poucas complicações.<sup>28</sup> Dessa forma, pode-se dizer que a esclerectomia profunda é um método seguro e eficaz para reduzir a PIO em pacientes com GTN.



Em um estudo prospectivo de MMC intraoperatório com esclerectomia profunda para GTN, a PIO diminuiu de maneira estatisticamente significativa em ambos os grupos após 12 meses de acompanhamento. A PIO foi significativamente menor no grupo MMC do que no grupo não MMC. Anteriormente, relatamos resultados encorajadores de esclerectomia profunda em GTN em um estudo retrospectivo com acompanhamento de 1 ano (Suominen et al. 2010). Todos os outros relatos de esclerectomia profunda incluem principalmente olhos com glaucomas de alta pressão.<sup>4</sup> Com relação ao dispositivo de filtração de glaucoma EX-PRESS, de acordo com Jong *et al.*, este proporciona redução média da PIO<sup>1</sup>. O controle da pressão intraocular, sem uso de medicação, foi mais eficaz para mais pacientes do ano 1 (86,8% versus 61,5%,  $P = 0,01$ ) ao ano 3 (66,7% versus 41,0%,  $P = 0,02$ ) do que a trabeculectomia. Assim, a inserção deste dispositivo pode ser considerada promissora para o tratamento de longo prazo do glaucoma primário de ângulo aberto<sup>29</sup> e parece ser útil em pacientes com GTN<sup>30</sup>, sendo, pelo menos, tão eficaz quanto a trabeculectomia padrão.<sup>29,31</sup>

E finalizando as intervenções cirúrgicas estudadas, nesta análise foi perceptível que a pressão inicial diferiu significativamente nos dois grupos. Era 25,1 mm Hg nos 31 olhos do grupo Phako + iStent e 22,0 mm Hg nos 34 olhos do grupo Phaco. A diferença de pressão pré-operatória foi então mais do que equalizada no pós-operatório. O grupo Phako + iStent com a pressão inicial mais alta, teve valores ligeiramente menores no pós-operatório do que o grupo Phaco puro. Após o período médio de acompanhamento de 14 meses, obtivemos uma pressão intraocular média de 19,2 mm Hg no grupo Phaco + iStent e 19,9 mm Hg no grupo Phaco. Uma pressão de saída do equivalente entre os grupos teria sido desejável.<sup>6</sup>

Avaliando-se os tratamentos clínicos disponíveis para glaucoma, pode-se dizer que atualmente existem vários medicamentos disponíveis para a redução da PIO.<sup>32</sup> Em vários artigos realizou-se comparações entre diferentes medicamentos, não sendo possível concluir o mais adequado para GPN. Em um estudo que analisou 14 fármacos antiglaucomatosos, pode-se perceber que os medicamentos ativos de primeira linha são eficazes em comparação com o placebo na redução da PIO em 3 meses.

Sobre os resultados que comparam Brimonidina e Timolol, onde foi demonstrado que a brimonidina foi mais protetora, o grande número de desistências no braço da brimonidina 0,2% sugere que mais pesquisas são necessárias antes de alterar os paradigmas da prática clínica<sup>15</sup>. Em um outro estudo, sobre a eficácia dos agentes neuroprotetores para retardar a progressão da GPAA, 40,5% dos participantes não

completaram os quatro anos de acompanhamento. Porém, dentre aqueles que permaneceram no estudo, os participantes designados para a brimonidina mostraram menor progressão de perda campimétrica do que os participantes atribuídos ao timolol. Entretanto, novamente, conclui-se que mais pesquisas clínicas são necessárias para determinar se os agentes neuroprotetores podem ser benéficos para indivíduos com GPAA<sup>33</sup>

Por sua vez, a combinação DTFC (*dorzolamide-timolol fixed combination*) é geralmente considerada como uma terapia de redução da PIO eficaz e bem tolerada. Conseqüentemente, em muitas práticas oftalmológicas, é prescrita como terapia de primeira linha para pacientes com GPAA. No entanto, não há informações suficientes sobre DTFC como terapia de primeira linha em pacientes com GTN.<sup>21</sup>

Diferente do estudo sobre a brimonidina, timolol e a combinação de DTFC, nesse artigo prospectivo sobre o efeito do GBE (Extrato de Ginkgo biloba) no fluxo sanguíneo ocular em GTN, verificou-se que a administração de GBE aumentou o fluxo sanguíneo peripapilar, o volume e a velocidade. Embora, alguns desses aumentos não tenham sido estatisticamente significativos em comparação com o placebo e os locais diferiram em termos de aumentos estatisticamente significativos no fluxo sanguíneo, volume e velocidade. Com o reconhecimento de outros fatores de risco para lesão do nervo óptico glaucomatoso, além da alta PIO, notou-se que os componentes vasculares parecem ter um papel importante na gênese e progressão do GPN.<sup>10</sup>

O GBE tem muitas propriedades que devem ser benéficas no tratamento de fatores de risco não dependentes de PIO relacionados à hemodinâmica ocular e à ação neuroprotetora. O objetivo da neuroproteção em pacientes com glaucoma é prevenir a morte das células ganglionares da retina, e isso pode ser alcançado bloqueando a degeneração secundária. Quaranta et al. avaliaram o efeito do GBE em danos pré-existentes no campo visual em pacientes com GPN e registraram melhora significativa nos índices de campo visual após o tratamento com GBE. Ha e Rho também avaliaram, e a melhora no campo visual foi obtida em um paciente com GPN durante pelo menos quatro anos de tratamento.<sup>10</sup>

Em contraponto ao estudo do GBE, nesse, todos os pacientes foram tratados com LAT / TIM por 4 semanas durante o período de execução antes da randomização. Não houve diferenças significativas na mudança nos escores de SPK, sendo um escore que avalia as extensões de danos a superfície ocular, totais entre TAF / TIM e LAT / TIM, bem como a córnea superior, média e inferior; TBUT; e escores de hiperemia desde o

início até a semana 12. No entanto, apenas TAF / TIM foi associado a diminuições significativas no escore SPK total e no escore SPK para a córnea inferior desde o início até a semana 12, sugerindo que o TAF / TIM preservado é menos tóxico para a córnea do que o LAT / TIM preservado. A irritação e a dor nos olhos foram significativamente reduzidas em pacientes em uso de TAF / TIM versus LAT / TIM. Sabe-se que as propriedades da formulação, como pH e pressão osmótica, têm impacto na sensação irritante associada ao uso de preparações oculares; portanto, a diferença de pH entre as preparações, com TAF / TIM tendo um pH de 6,7–7,2 e LAT / TIM tendo um pH de 5,8–6,2, pode ter influenciado este resultado.<sup>19</sup>

Embora as duas preparações aqui estudadas sejam comparáveis em termos de seus efeitos de redução da PIO, existem diferenças nos sintomas oculares que são de significância clínica. A adesão do paciente influencia os resultados do tratamento que podem ser alcançados com soluções oftálmicas usadas para o glaucoma. As reações adversas e os sintomas oculares, por sua vez, são considerados como influenciadores da adesão do paciente e, portanto, têm sido descritos como fatores de risco para progressão do campo visual em pacientes com glaucoma. No tratamento do glaucoma ao longo da vida, medicamentos associados a menos reações adversas e sintomas oculares são preferíveis, pois são menos propensos a afetar a adesão e diminuir a qualidade de vida e, portanto, são mais propensos a prevenir a progressão do glaucoma.<sup>19</sup>

Assim, com base nas informações encontradas nos artigos analisados, nota-se a necessidade da avaliação individual pelo oftalmologista, visto que, não existe um tratamento único e específico para o glaucoma de pressão normal.

## 5 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de o glaucoma de pressão normal possuir uma etiologia multifatorial, os resultados dos estudos disponíveis até o momento demonstraram que a adequada redução da pressão intraocular continua sendo a base para um tratamento eficaz e esta pode ser alcançada através de várias terapias disponíveis, como cirurgias antiglaucomatosas e utilização de medicações tópicas. Apenas o uso fitoterápico da planta ginkgo biloba demonstrou divergência acerca do benefício. Entretanto, foi possível identificar que a hemorragia de disco é um fator de risco importante para progressão do GPN, de forma independente da PIO. Portanto, são necessários estudos sobre outras terapias capazes de controlar este evento, visando a diminuir a progressão das perdas de campo visual.

## REFERÊNCIAS

1. Barranco Esporcatte, B et al. Glaucoma de pressão normal: atualização. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 2016;79(4):270-276.
2. Killer, HE et al. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye: The Scientific Journal of The Royal College of Ophthalmologists*, 2018;32:924–930.
3. Chen, M. Normal tension glaucoma in Asia: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 2020;10(4):250–254.
4. Suominen S, Harju M, Kurvinen L, et al. Deep sclerectomy in normal-tension glaucoma with and without Mitomycin-c. *Acta Ophthalmol.* 2013;92(7):701–706.
5. Harju M, Suominen S, Allinen P, et al. Long-term results of deep sclerectomy in normal-tension Glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(2):154–60.
6. Best UP, Domack H, Schmidt V, Khalifa M. Microinvasive glaucoma surgery- Efficacy of trabecular stents in combined interventions: A clinical study on 65 eyes. *Ophthalmology.* 2019;116:771–779.
7. Aihara M, Kuwayama Y, Miyata K, Ohtani S, Ideta R, Hashimoto Y, Sasaki N, Shirato S. Twelve-month efficacy and safety of glaucoma filtration device for surgery in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2019 Sep;63(5):402-409.
8. Kiddee W., Atthavuttisilp S. The effects of selective laser trabeculoplasty and travoprost on circadian intraocular pressure fluctuations: a randomized clinical trial. *Medicine.* 2017;96
9. Guo X., Kong X., Huang R., Jin L., Ding X., He M., Liu X., Patel M.C., Congdon N. Effect of Ginkgo Biloba on Visual Field and Contrast Sensitivity in Chinese Patients With Normal Tension Glaucoma: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55:110–116
10. Park J.W., Kwon H.J., Chung W.S., Kim C.Y., Seong G.J. Short-term effects of Ginkgo biloba extract on peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Korean J. Ophthalmol.* 2011;25:323–328.
11. Araie M., Shirato S., Yamazaki Y., Matsumoto C., Kitazawa Y., Ohashi Y. Risk factors for progression of normal-tension glaucoma under  $\beta$ -blocker monotherapy. *Acta Ophthalmologica.* 2012;90(5):e337–e343.
12. Kim M, Kim DM, Park KH, Kim T-W, Jeoung JW, Kim SH. Intraocular pressure reduction with topical medications and progression of normal-tension glaucoma: a 12-year mean follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2013;91(4):e270–275.
13. Kim JM, Kim TW, Kim CY, Kim HK, Park KH. Comparison of the intraocular pressure-lowering effect and safety of brimonidine/timolol fixed combination and 0.5% timolol in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2016 Jan;60(1):20–26.
14. Park SH, Yoo SH, Ha SJ. Comparison of ocular pulse amplitude-lowering effects of tafluprost and latanoprost by dynamic contour tonometry. *J Ocul Pharmacol Ther.*

2015;31(10):617–622.

15. Mizoue S, Nitta K, Shirakashi M, Nitta A, Yamabayashi S, Kimura T, Ueda T, Takeda R, Matsumoto S, Yoshikawa K. Multicenter, Randomized, Investigator-Masked Study Comparing Brimonidine Tartrate 0.1% and Timolol Maleate 0.5% as Adjunctive Therapies to Prostaglandin Analogues in Normal-Tension Glaucoma. *Adv Ther.* 2017 Jun;34(6):1438-1448.

16. De Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS, Gardiner SK, Ritch R, Krupin T (2012) Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol* 154:702–711.

17. Galose MS, Elsaied HM, Macky TA, Fouad PH. Brinzolamide/timolol versus dorzolamide/timolol fixed combinations: a hospital-based, prospective, randomized study. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64:127–131.

18. Shoji T, Sato H, Mizukawa A, Hirota N, Enoki T, Kojima T, Kanda T, Takeuchi M. Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in

NTG patients: A randomized, multicenter, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:6242–6247.

19. Suzuki K, Otsuka N, Hizaki H, et al; Tafluprost/Timolol Versus Latanoprost/Timolol (TTVLT) Study Group. Multicenter, randomized, controlled study comparing tafluprost/timolol fixed combination with latanoprost/timolol fixed combination in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther.* 2018;35:796–808.

20. Lee NY, Park HY, Park CK. Comparison of the effects of dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost on intraocular pressure and ocular perfusion pressure in patients with normal-tension glaucoma: a randomized, crossover clinical trial. *PLoS One.* 2016;12(11):1–16.

21. Lee NY, Park HL, Park CK. Effects of a dorzolamide/timolol fixed combination on diurnal intraocular pressure, heart rate, blood pressure, and ocular perfusion pressure in normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2016

22. Kiddee W., Atthavuttisilp S. The effects of selective laser trabeculoplasty and travoprost on circadian intraocular pressure fluctuations: a randomized clinical trial. *Medicine.* 2017;96

23. Costagliola C., Romano M.R., dell’Omo R., Russo A., Mastropasqua R., Semeraro F. Effect of palmitoylethanolamide on visual field damage progression in normal tension glaucoma patients: Results of an open-label six-month follow-up. *J. Med. Food.* 2014;17:949–954.

24. Liu H, Yang D, Ma T, Shi W, Zhu Q, Kang J, Wang N. Measurement and Associations of the Optic Nerve Subarachnoid Space in Normal Tension and Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2018;186:128–137.

25. Furlanetto RL, de Moraes CG, Teng CC, Liebman JM, Greenfield DS, Gardiner SK, et al. Risk factors for optic disc hemorrhage in the low-pressure glaucoma treatment

study. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:945–52.

26. Jeong JH, Park KH, Jeoung JW, Kim DM. Preperimetric normal tension glaucoma study: long-term clinical course and effect of therapeutic lowering of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:e185–193.

27. Suominen S, Harju M, Ihanamaki T, Vesti E. The effect of deep sclerectomy on intraocular pressure of normal-tension glaucoma patients: 1-year results. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:27–32.

28. Lachkar Y, et al. Nonpenetrating deep sclerectomy: a 6-year retrospective study. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14:26–36.

29. Jong LD, et al. Five-year extension of a clinical trial comparing the EX-PRESS glaucoma filtration device and trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:527-533.

30. Kato N, et al. Indications and postoperative treatment for Ex-PRESS® insertion in Japanese patients with glaucoma: comparison with standard trabeculectomy. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1491-1498.

31. Marzette L, Herndon LW. A comparison of the Ex-PRESS™ mini glaucoma shunt with standard trabeculectomy in the surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2011; 42:453-459.

32. Li T, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123: 129-140.

33. Sena SF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1 :CD006539.

34. Martins, Saulo Costa et al. Nível de conhecimento sobre glaucoma primário de ângulo aberto entre os estudantes de medicina. *Revista Brasileira de Oftalmologia* [online]. 2014, v.73, n. 5 [Acessado 25 Junho 2021] , pp. 302-307.