



Tratamento do glaucoma associado à hipertensão ocular: síntese de evidências

Treatment of glaucoma associated with ocular hypertension: a synthesis of evidence

Tratamiento del glaucoma asociado a hipertensión ocular: una síntesis de evidencia

Tiago Rezende Savian¹, Saulo Yudi Sakashita¹, Lucas Brandão Damasceno Góes¹, Carolina Brito de Almeida¹, Junio Wenistay Santos¹, Pedro Henrique Fragoso Alves¹, Raphael Macedo de Melo Silva¹, Beatriz Queiroga Victor¹, Guilherme Vita Pôncio de Lacerda Ribeiro¹, Giovanna Sabage¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão da literatura sobre os tratamentos para o glaucoma associado à hipertensão ocular. **Revisão bibliográfica:** 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. **Considerações finais:** Com base nos achados desta revisão, sugere-se a realização de ensaios clínicos envolvendo os tratamentos citados, buscando evidências científicas robustas de sua eficácia no tratamento da hipertensão ocular.

Palavras-chave: Glaucoma, Hipertensão Ocular, Tratamentos, Oftalmologia.

ABSTRACT

Objective: To review the literature on treatments for glaucoma associated with ocular hypertension. **Literature review:** Standard treatment for glaucoma and ocular hypertension is mainly performed via topical monotherapy (use of eye drops), especially with prostaglandin analogues (such as latanoprost, latanoprosten 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. **Final**

¹ Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos. Santos – SP.

considerations: Based on the findings of this review, it is suggested that clinical trials be carried out involving the aforementioned treatments, seeking robust scientific evidence of their effectiveness in the treatment of ocular hypertension.

Keywords: Glaucoma, Ocular Hypertension, Treatments, Ophthalmology.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la literatura sobre tratamientos para el glaucoma asociado a hipertensión ocular. **Revisión bibliográfica:** El tratamiento estándar para el glaucoma y la hipertensión ocular se realiza principalmente mediante monoterapia tópica (uso de colirios), especialmente con análogos de prostaglandinas (como latanoprost, latanoprosten y tafluprost). En este contexto, dichos colirios en sus versiones sin conservantes tienen, en general, mayor tolerabilidad, seguridad y el mismo efecto deseado que sus versiones con conservantes. Además de los análogos de las prostaglandinas, el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular también se puede realizar con monoterapias de betabloqueantes tópicos (timolol y betaxolol), aunque se ha demostrado su inferioridad frente a las prostaglandinas. Otro hallazgo importante fue que los resultados a largo plazo de la trabeculoplastia, en comparación con el uso de gotas para los ojos, serían mejores y más rentables que el tratamiento estándar. **Consideraciones finales:** Con base en los hallazgos de esta revisión, se sugiere que se realicen ensayos clínicos que involucren los tratamientos mencionados, buscando evidencia científica sólida de su efectividad en el tratamiento de la hipertensión ocular.

Palabras clave: Glaucoma, Hipertensión Ocular, Tratamientos, Oftalmología.

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 JJ, et al., 2020; MARSHALL LL, et al., 2018). O glaucoma também é comumente relacionado à alta pressão intraocular (PIO) com uma lesão subsequente do nervo óptico e, eventualmente, cegueira (GOEL M, 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 M, et al., 2010; SKRZYPECKI J, 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 AS, et al., 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 MR e LEE D, 2019), sendo este último o principal e modificável fator de risco para glaucoma e sua progressão (FOGAGNOLO P e ROSSETTI L, 2011; JAYARAM H, 2020). A hipertensão ocular é definida como uma PIO acima de 21 mmHg sem dano ao disco óptico e campo de visão (CHAMARD C, et al., 2020), mas é mais provável que evolua para GPAA (KASS MA, et al., 2021).

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

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Eveleth D, et al. (2012), compararam os efeitos de redução da PIO de três concentrações mais altas de latanoprostá com a concentração comercialmente disponível de 0,005% (50 µg/mL) em pacientes com GPAA ou hipertensão ocular. 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 latanoprostá *versus* aqueles que receberam 50 µg/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 µg/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 latanoprostá de 50, 75, 100 e 125 µg/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 latanoprostá em comparação com o fármaco na concentração de 50 µg/mL. Todas as doses de latanoprost foram bem toleradas.

Chi W, et al. (2013), observaram a eficácia do uso combinado da brimonidina e do betaxolol no tratamento do GPAA e hipertensão ocular. 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 S, 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). Um total de 19 pacientes (idade média no diagnóstico inicial de 66 ± 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 RN, et al. (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. 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 A, 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. 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 P 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. 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 M, et al. (2019), avaliaram a tolerabilidade e eficácia após uma mudança de cloreto de benzalcônio-latanoprostá para UNL em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular. 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 (score 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 G, 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. 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 (GAZZARD G, et al., 2019).

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 (GAZZARD G, et al., 2019).

Duru Z e Ozsaygılı C (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. 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 (DURU Z e OZSAYGILI C, 2020).

Karlova EV, et al. (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. 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 (GAZZARD G, et al., 2019).

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 M e MATSUO M, 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 (MANASSES DT, et al., 2016). 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 DT, et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento padrão para GPAA e hipertensão ocular é realizado principalmente via monoterapia tópica (uso de colírios), especialmente com aqueles que possuem análogos de prostaglandinas, além de betabloqueadores tópicos (timolol e betaxolol). O uso combinado de betaxolol com brimonidina (um agonista alfa₂-adrenérgico) demonstrou-se eficaz na diminuição da PIO. 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.

REFERÊNCIAS

1. CHABI A, et al. Preservative-free tafluprost in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension in India: a phase III clinical trial. *Int J Clin Pract.*, 2016; 70(7): 577–86.
2. CHAMARD C, et al. Prevalence of Unknown Ocular Hypertension, Glaucoma Suspects, and Glaucoma in Patients Seen in an Ophthalmology Center in France. *Ophthalmic Res.*, 2020; 63(3): 295–301.
3. 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 Sci.*, 2013; 28(4): 190–4.
4. CONLON R, et al. Glaucoma treatment trends: a review. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.*, 2017; 52(1): 114–24.
5. DENIS P e MONOPROST FRENCH STUDY GROUP. [Unpreserved latanoprost in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. A multicenter, randomized, controlled study]. *J Fr Ophtalmol.*, 2016; 39(7): 622–30.
6. DURU Z e 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. *Cutan Ocul Toxicol.*, 2020; 39(1): 21–4.
7. EVELETH D, et al. A 4-week, dose-ranging study comparing the efficacy, safety and tolerability of latanoprost 75, 100 and 125 µg/mL to latanoprost 50 µg/mL (xalatan) in the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *BMC Ophthalmol.*, 2012; 12: 9.
8. FOGAGNOLO P e ROSSETTI L. Medical treatment of glaucoma: present and future. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011; 20(7): 947–59.
9. GARCIA-MEDINA JJ, et al. Glaucoma and Antioxidants: Review and Update. *Antioxid Basel Switz*, 2020; 9(11): E1031.
10. 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 Lond Engl.*, 2019; 393(10180): 1505–16.
11. GOEL M, et al. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J.* 2010; 4: 52–9.
12. GOLAN S, et al. Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: are they really the same? *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 2015; 42(2): 220–4.
13. GUGLIELMI P, et al. Novel therapies for glaucoma: a patent review (2013-2019). *Expert Opin Ther Pat.*, 2019; 29(10): 769–80.
14. HUANG AS, et al. Structural and functional imaging of aqueous humour outflow: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.*, 2018; 46(2): 158–68.
15. JAYARAM H. Intraocular pressure reduction in glaucoma: Does every mmHg count? *Taiwan J Ophthalmol.*, 2020; 10(4): 255–8.
16. KARLOVA EV, et al. [Preservative-free fixed combination in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the VISIONARY Study (EUPAS22204)]. *Vestn Oftalmol.*, 2020; 136(4): 76–84.

17. KASS MA, 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 Ophthalmol.*, 2021; 139(5): 558–66.
18. LUSTHAUS J e GOLDBERG I. Current management of glaucoma. *Med J Aust.*, 2019; 210(4): 180–7.
19. MANASSES DT, et al. The New Era of Glaucoma Micro-stent Surgery. *Ophthalmol Ther.*, 2016; 5(2): 135–46.
20. MARSHALL LL, et al. Therapy for Open-Angle Glaucoma. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm.*, 2018; 33(8): 432–45.
21. MISIUK-HOJLO M, et al. The RELIEF study: Tolerability and efficacy of preservative-free latanoprost in the treatment of glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.*, 2019; 29(2): 210–5.
22. RAZEGHINEJAD MR e LEE D. Managing normal tension glaucoma by lowering the intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* fevereiro de 2019;64(1):111–6.
23. SCHEHLEIN EM, et al. New classes of glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol.*, 2017; 28(2): 161–8.
24. SKRZYPECKI J, et al. A common humoral background of intraocular and arterial blood pressure dysregulation. *Curr Med Res Opin.*, 2018; 34(3): 521–9.
25. TANITO M e MATSUO M. Ab-interno trabeculotomy-related glaucoma surgeries. *Taiwan J Ophthalmol.*, 2019; 9(2): 67–71.
26. WANG T, et al. Topical Medication Therapy for Glaucoma and Ocular Hypertension. *Front Pharmacol.*, 2021; 12: 749858.
27. WEBB TER. A review of glaucoma surgical therapy. *Vet Ophthalmol.*, 2021; 24 Suppl 1: 34–8.
28. WEINREB RN, 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. *Br J Ophthalmol.*, 2015; 99(6): 738–45.