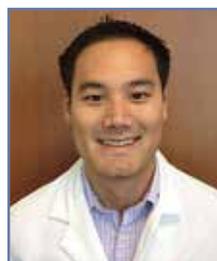




GLAUCOMA NEOVASCULAR

Autores: Ricardo Yuji Abe
Renato Lisboa
Jair Giampani Junior





Ricardo Yuji Abe
CRM: XX.XXX



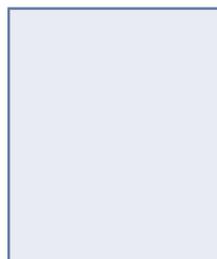
Wilma Lelis Barboza
CRM-SP: 69.998
Presidente da SBG 2017-2019



Renato Lisboa
CRM: XX.XXX



Lisandro M. Sakata
CRM-PR: 18.418
Diretor científico da SBG 2017-2019



Jair Giampani Junior
CRM: XX.XXX

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE GLAUCOMA GLAUCOMA NEOVASCULAR

Autores principais: Ricardo Yuji Abe, Renato Lisboa e Jair Giampani Junior

Métodos

Foram realizadas buscas em bibliotecas eletrônicas (Pubmed e Cochrane Library databases), entre fevereiro de 2018 e junho de 2019, utilizando os seguintes termos: “glaucoma, neovascular” [Mesh], e utilizados somente estudos publicados na língua inglesa. Os títulos e sumários foram revisados e avaliados pelos autores e aqueles selecionados foram inteiramente revisados.

Resumo

O glaucoma neovascular (GNV) é uma doença de manejo complexo, associada a alto risco de perda visual. Para seu tratamento adequado, é essencial determinar a etiologia do processo neovascular e instituir tratamento clínico e/ou cirúrgico o mais breve possível, visto que pressão intraocular (PIO) elevada pode trazer danos irreversíveis ao nervo óptico. A identificação de pacientes com alto risco de desenvolver GNV é fundamental para prevenir o aumento de PIO nas fases iniciais.

Etiologia

As causas mais comuns de GNV são retinopatia diabética, oclusão de veia central da retina (OVCR) e síndrome ocular isquêmica¹. Causas menos comuns incluem oclusão de artéria central da retina (OACR), tumores oculares, radiação, entre outras.

Retinopatia diabética

No Brasil, estima-se que haja prevalência de cerca de 25% a 40% de pacientes com algum grau de retinopatia diabética, dos quais 10% podem apresentar a forma proliferativa². É importante ressaltar que é mais comum encontrar

GNV nas formas de retinopatia diabética proliferativa, porém GNV pode ocorrer mesmo em pacientes sem neovascularização aparente^{3,4}. A incidência de neovascularização de íris entre pacientes com retinopatia diabética pode variar de 1% a 17%⁵. Na forma proliferativa, esse número pode chegar a 65%⁶. Pacientes com GNV secundário à retinopatia diabética em um olho apresentam risco médio de 33% de desenvolver a doença no olho contralateral⁷.

Oclusão de veia central da retina

GNV pode ocorrer na OVCR na forma isquêmica ou, mais raramente, após hemiocclusão da veia central da retina na forma isquêmica, oclusão de múltiplas veias retinianas acometendo extensa área retiniana ou, ainda, oclusão venosa associada a quadro de retinopatia diabética⁸. Não há ocorrência de GNV nas formas não isquêmicas da OVCR, com exceção de quadros relacionados à retinopatia diabética e/ou à síndrome ocular isquêmica. Dessa forma, a definição da forma da OVCR é crucial para estimar o risco de desenvolvimento de GNV^{9,10}. Apesar de os achados da angiografia ajudarem a diferenciar as duas formas, nas formas hemorrágicas, a avaliação da isquemia é prejudicada pelo bloqueio decorrente das hemorragias. Outros parâmetros descritos que poderiam ser utilizados na diferenciação são acuidade visual e reflexo pupilar¹.

Síndrome ocular isquêmica

A síndrome ocular isquêmica é causada pela redução do fluxo sanguíneo para o olho, ocasionando isquemia no segmento anterior e posterior do olho. Com a isquemia do segmento anterior, ocorre o surgimento de neovasos na íris e no ângulo, levando à ocorrência de GNV. Na isquemia do segmento posterior, a baixa pressão de perfusão da retina, da coroide e/ou do nervo óptico pode

ocasionar quadro de OACR, neuropatia óptica isquêmica e isquemia da coróide, com pontos de hemorragia retiniana^{11,12}. A maioria dos pacientes com síndrome ocular isquêmica apresenta obstrução significativa da artéria carótida.

Não obstante, também podem apresentar oclusão do arco aórtico, da artéria oftálmica, da artéria central da retina e também das artérias ciliares¹³. Infelizmente, o ultrassom Doppler de carótidas, rotineiramente utilizado para investigar pacientes com GNV, não avalia a estenose antes e depois da região cervical. Dessa forma, em alguns casos, angiografia cerebral ou ressonância nuclear magnética com angiografia poderiam fornecer mais informações sobre a localização/extensão da obstrução¹⁴.

Oclusão da artéria central da retina

A OACR como causa isolada de GNV não é consenso na literatura, visto que alguns pacientes com neovascularização ocular apresentam simultaneamente obstrução carotídea e/ou retinopatia diabética. Hayreh et al. sugeriram que obstrução carotídea grave (síndrome ocular isquêmica) ou retinopatia diabética proliferativa poderiam primariamente levar ao surgimento de GNV e, conseqüentemente, ao aumento da PIO¹. Tal incremento associado à baixa pressão de perfusão na artéria central da retina poderia causar secundariamente OACR¹⁵. Apesar disso, alguns autores reportaram a ocorrência de neovascularização associada a GNV ou não, em formas isoladas de OACR^{16,17}. A incidência de neovascularização nesses olhos varia de 3% a 18%. O surgimento dos neovasos na íris pode ocorrer até dois anos após a oclusão, sendo o intervalo mais comum entre três e seis meses^{18,19}.

Tumores oculares

Dentre eles, destacam-se melanoma uveal, meduloeptelioma, hemangioma de coróide, metástase de melanoma não ocular, retinoblastoma e linfoma maligno metastático²⁰⁻²³. Apesar de infrequentes, essas causas devem sempre fazer parte do raciocínio clínico perante casos de GNV, particularmente aqueles com opacidade de meios que dificultam o exame oftalmológico, sendo mandatória a realização de ecografia ocular.

Radiação

Há uma série de relatos descrevendo o surgimento de GNV após a radiação para lesões orbitárias e tumores oculares. Nesses casos, o surgimento de GNV se associa, provavelmente, ao desenvolvimento de retinopatia secundária à radiação, que causa isquemia retiniana pela não perfusão pelos capilares retinianos^{24,25}.

Outras causas

Pode-se citar uveíte anterior ou posterior, vasculites retinianas em doenças como Crohn, Behçet, Coats e Eales, retinosquise ligada ao X, astrocitoma de células gigantes da retina, crioglobulinemia e doença de Churg-Strauss²⁶⁻²⁹.

Patogênese

A anormalidade primária de GNV é a isquemia do segmento posterior. Desde 1996, diversos estudos mostraram aumento do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) no humor aquoso e no vítreo como o principal fator patogênico do GNV. O incremento de outras citocinas inflamatórias, como interleucina 6, também já foi descrito^{30,31}. VEGF aumentado na cavidade vítrea persistiu mesmo em pacientes vitrectomizados, visto que o epitélio não pigmentado do corpo ciliar poderia ser um sítio de produção de VEGF^{32,33}.

A principal causa de perda visual em pacientes com aumento de PIO secundário a GNV é a isquemia do nervo óptico e/ou da retina. Os neovasos da íris e do seio camerular quase que invariavelmente se desenvolvem antes de a PIO se elevar. Em razão do surgimento de uma membrana fibrovascular na superfície anterior da íris e no ângulo iridocorneano, ocorrem redução da drenagem do humor aquoso e elevação da PIO. Após essa fase, há a formação de sinéquias anteriores, com fechamento angular secundário e aumento grave da PIO. Em alguns olhos, pode ocorrer hifema em razão do sangramento dos neovasos da íris.

Diagnóstico

Na fase inicial da doença, os neovasos nem sempre são facilmente detectáveis, principalmente nas íris mais pigmentadas. Dessa forma, é preciso sempre suspeitar da ocorrência de GNV, principalmente em pacientes com retinopatia diabética, OVCR na forma isquêmica e síndrome ocular isquêmica¹.

Na fase inicial, os neovasos da íris são frequentemente encontrados na margem pupilar e são finos e delicados, sendo recomendado utilizar magnificação adequada no exame de biomicroscopia da borda pupilar, sem midríase (magnificação de 16x no exame de biomicroscopia do bordo pupilar). Após a instilação de colírio anestésico, a utilização de glicerol (glicerina) sobre a córnea com edema pode promover transparência corneana suficiente para avaliar melhor o segmento anterior (íris e seio camerular) e também o segmento posterior.

Gonioscopia é essencial para o diagnóstico, o estadiamento e a definição da conduta no GNV (em alguns casos, os neovasos são detectados primeiro e exclusivamente no ângulo). Na gonioscopia já podem aparecer, além de neovasos, goniossinéquias. Em alguns casos, a câmara anterior pode apresentar *flare*. Pode-se dividir os estágios do GNV de acordo com os achados do exame (Tabela 1). O grau I apresenta PIO normal, com neovasos na íris. O grau II apresenta, além dos neovasos irianos, neovasos no ângulo e a PIO pode ou não se encontrar aumentada. No grau 3, o paciente apresenta PIO elevada, muitas vezes acompanhada de edema de córnea e hifema, e o ângulo se encontra repleto de goniossinéquias. A íris pode apresentar apagamento das criptas, discoria e ectrópio uveal pela contração da membrana neovascular.

Tabela 1. Classificação do Glaucoma Neovascular

	PIO	Neovascularização	Gonioscopia
Grau I	Normal	Em íris e/ou no ângulo	Aberto com ou sem neovasos
Grau II	Elevada	Em íris e no ângulo	Aberto com neovasos
Grau III	Elevada	Em íris e no ângulo	Fechamento com sinéquias

Diagnóstico diferencial

Uveíte hipertensiva: uveíte intensa com dilatação dos vasos irianos (que simulam neovasos) e aumento de PIO.

Pseudoneovasos irianos: olhos de cor clara podem apresentar vasos normais da íris e do ângulo, que podem ser confundidos com neovasos.

Sangue no canal de Schlemm: paciente com aumento da pressão venosa episcleral (exs.: fistula carotídeo-cavernosa, síndrome de Sturge-Weber) que apresenta sangue por refluxo no canal de Schlemm e aumento de PIO.

Tratamento

Em pacientes com ângulo aberto, o controle rápido e efetivo do processo neovascular pode evitar cirurgias antiglaucomatosas. Nessa fase, o tratamento ideal envolve panfotocoagulação imediata associada, a critério

médico, à terapia antiangiogênica. Por outro lado, casos com extensas goniossinéquias frequentemente necessitarão de cirurgias para controle da PIO.

O tratamento do GNV pode variar conforme o grau da doença. No grau 1, a prioridade é evitar o fechamento angular sinequial mediante a realização urgente de panfotocoagulação e, se necessário, injeção intravítrea de anti-VEGF. No grau 2, a prioridade também é evitar o fechamento angular sinequial mediante a realização urgente de panfotocoagulação e, se necessário, injeção intravítrea de antiangiogênico.

Em razão do aumento da PIO, é necessário introduzir medicações, mas o controle dessa pressão poderá ser obtido com a reversão dos neovasos do ângulo após panfotocoagulação, sem a necessidade de cirurgia. No grau 3, quando o ângulo já apresenta fechamento sinequial, frequentemente é necessário realizar cirurgia antiglaucomatosa para controlar a PIO. A panfotocoagulação e a injeção intravítrea de antiangiogênico são indicadas para o tratamento da isquemia retiniana. Porém, nessa fase (grau 3), essas medidas não resultarão em melhora do controle da PIO.

Medicamentoso

O primeiro passo diante de um caso GNV é reduzir a PIO e seus respectivos sintomas com a instituição de tratamento clínico com agentes betabloqueadores, α -2 agonistas e inibidores da anidrase carbônica. Deve-se evitar análogos de prostaglandina, pois contribuem para a quebra da barreira hematoaquosa já comprometida no GNV³⁴. Pilocarpina é contraindicada, uma vez que pode aumentar a inflamação, causar miose, diminuir o escoamento uveoescleral e elevar o risco de sangramento (hifema) pela contração da membrana fibrovascular e formação de sinéquia posterior. Atropina tópica pode ser usada para relaxar os músculos ciliares (minimizando a dor) e reduzir a incidência de hifema, aumentar a drenagem uveoescleral e restabelecer a barreira hematoaquosa.

Uma vez que a inflamação intraocular frequentemente está presente, pode ser útil prescrever corticosteroides tópicos³⁵. Inibidores da anidrase carbônica orais, como acetazolamida, podem ser prescritos quando o tratamento tópico não for suficiente para reduzir a PIO³⁶, devendo ser ajustada sua dose quando a taxa de filtração glomerular estiver comprometida em pacientes com insuficiência renal e utilizada com cautela em pacientes com nefrolitíase. São contraindicados em pacientes com alergia à sulfa.

Fotocoagulação

As bases para o tratamento do GNV incluem reduzir a isquemia do segmento posterior e recuperar o equilíbrio homeostático entre fatores angiogênicos, como VEGF, e antiangiogênicos, como o fator derivado do epitélio pigmentado da retina³⁷. A panfotocoagulação retiniana ainda é o principal tratamento no controle da proliferação neovascular e deve ser considerada em todos os casos de GNV na presença de isquemia retiniana¹. O procedimento é caracterizado pela fotocoagulação retiniana periférica com pelo menos 1.200 a 1.600 marcas de aproximadamente 500 micras de diâmetro. Em caso de opacidade de meios (edema de córnea, catarata ou hemorragia vítrea), deve-se considerar panfotocoagulação durante o procedimento cirúrgico de vitrectomia, associada ou não à remoção de catarata.

A panfotocoagulação apresenta resultados variáveis que dependem da causa primária da neovascularização e do estágio da doença. Na retinopatia diabética, a regressão completa dos neovasos após panfotocoagulação é verificada em 67% a 77% dos casos após algumas semanas, a perda visual pode ser prevenida entre 59% e 73% dos casos e a diminuição da PIO pode ser atingida em 42% dos casos³⁸.

Apesar de a panfotocoagulação retiniana ser considerada padrão-ouro para o tratamento do GNV, o *laser* não atinge somente o tecido isquêmico responsável pelo estímulo vasoproliferativo, mas também danifica células saudáveis não envolvidas no processo de hipóxia, ocasionando perda da visão periférica e piora da visão noturna³⁹. Além disso, a regressão dos neovasos após panfotocoagulação pode demorar semanas, fazendo alguns pacientes necessitarem de redução pressórica mais eficaz, seja por meio de tratamento clínico, seja por meio de tratamento cirúrgico⁴⁰.

Deve-se tomar cuidado especial com a fotocoagulação retiniana em pacientes com síndrome ocular isquêmica. Estudos mostraram que tal procedimento pode aumentar a PIO e comprometer a circulação da cabeça do nervo óptico em casos de síndrome ocular isquêmica⁴¹. A fotocoagulação retiniana é indicada na síndrome ocular isquêmica, na presença de neovascularização iriana e do segmento posterior para prevenir GNV.

Contudo, é importante salientar que a isquemia uveal sozinha pode ser responsável pela neovascularização. Nesse caso, a panfotocoagulação retiniana deve ser realizada se a angiofluoresceinografia mostrar isquemia retiniana secundária à oclusão capilar¹². O tratamento de GNV secundário à síndrome ocular isquêmica deve ser multidisciplinar, com o envolvimento do cardiologista e do cirurgião vascular para o estudo de imagem das carótidas e possível endarterectomia (podendo levar ao incremento da PIO pelo restabelecimento do fluxo sanguíneo nos processos ciliares).

Inibidores do fator de crescimento endotelial

O antiangiogênico é um tratamento adjuvante efetivo no controle do processo neovascular, atuando de maneira rápida, porém temporária. Há evidências de que o uso de antiangiogênico intravítreo previamente à cirurgia (7 a 14 dias) diminui significativamente a ocorrência de hifema no pós-operatório.

Apesar de a panfotocoagulação ser a base do tratamento do GNV, em alguns casos com opacidade de meios (edema de córnea significativo, catarata e hemorragia vítrea) sua realização é prejudicada. Dessa forma, a administração de antiangiogênico configura-se como uma opção no tratamento do processo de neovascularização secundário à isquemia retiniana^{8,42-44}. As vias de administração descritas são tópica, subconjuntival, intracameral e intravítrea, sendo essa última a mais realizada e duradoura. Bevacizumabe (Avastin®; Genetech), ranibizumabe (Lucentis®; Genetech) e aflibercepte (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals) podem ser aplicados por injeção intravítrea. Apesar de serem uma opção terapêutica, é importante salientar que a injeção tem efeito apenas temporário, sendo necessário o tratamento definitivo da isquemia retiniana com panfotocoagulação retiniana de acordo com a etiologia do GNV.

A injeção de anti-VEGF pode levar à regressão da neovascularização iriana e do ângulo, controlando a PIO quando o ângulo se encontra aberto⁴⁵. Como a regressão dos neovasos após panfotocoagulação pode demorar semanas, o uso de anti-VEGF antes da cirurgia possibilitaria regressão dos neovasos mais rápida que a panfotocoagulação, permitindo realizar a cirurgia sob condições mais adequadas. Apesar disso, a ação de anti-VEGF é temporária, geralmente entre quatro e oito semanas, em razão da meia-vida do fármaco⁴⁵. Por essa razão, recomenda-se associar anti-VEGF com panfotocoagulação assim que possível. Anti-VEGF podem ser associados também a procedimentos cirúrgicos em casos mais avançados e refratários da doença.

Uma revisão de 2013 da Cochrane concluiu que não existiam até então ensaios clínicos randomizados que demonstrassem a superioridade da associação dos anti-VEGF com procedimentos cirúrgicos antiglaucomatosos. Porém, a aplicação de anti-VEGF promove melhores condições locais para a realização de cirurgia antiglaucomatosa subsequente. Posteriormente à revisão da Cochrane de 2013, novos estudos surgiram. Olmos et al. concluíram que o tratamento com anti-VEGF não foi superior à panfotocoagulação retiniana e, apesar de anti-VEGF postergar a realização de cirurgias antiglaucomatosas, a panfotocoagulação retiniana ainda foi o fator mais importante para diminuir a necessidade de cirurgia⁴⁷.

Em um estudo retrospectivo em olhos com GNV já submetidos à panfotocoagulação, Sahyoun et al. avaliaram os resultados de longo prazo do implante da válvula de Ahmed combinado com bevacizumabe intravítrea sete dias antes da cirurgia⁴⁸. O uso desse fármaco não se associou a melhor sucesso cirúrgico, a controle da PIO nem a melhor acuidade visual. Contudo, sua administração reduziu o hifema pós-operatório e o número de medicações. Em outro estudo de 2016, Zhou et al. conduziram uma revisão sistemática para avaliar a combinação do uso de bevacizumabe pré-operatório e implante de Ahmed em pacientes com GNV associado à panfotocoagulação⁴⁹.

Nesse estudo, o intervalo de aplicação entre a injeção intravítrea e a cirurgia variou de zero (intraoperatória) até 20 dias, sendo o mais comum entre sete e 14 dias. Grupos submetidos à injeção intravítrea de bevacizumabe não apresentaram diferenças em relação ao valor de PIO nem quanto ao número de medicações no final do seguimento em comparação com o grupo controle. Porém, o grupo que recebeu injeção intravítrea antes do implante de Ahmed apresentou menores taxas de hifema⁴⁹.

Há evidências mostrando que o tratamento cirúrgico do glaucoma associado ao uso prévio de anti-VEGF diminui significativamente a ocorrência de hifema. Porém, mais estudos são necessários para avaliar o impacto do anti-VEGF no controle da PIO e na melhora da acuidade visual em longo prazo.

Cirúrgico

Apesar de a panfotocoagulação retiniana ser o principal tratamento da isquemia retiniana que ocasiona GNV, intervenções cirúrgicas são frequentemente necessárias, uma vez que o uso de medicação tópica geralmente não é suficiente para controlar a PIO. Intervenção cirúrgica antiglaucomatosa é frequentemente necessária nos casos em que há sinéquias anteriores periféricas extensas com consequente oclusão da malha trabecular.

Os implantes de drenagem são considerados a primeira opção no tratamento cirúrgico para o controle da PIO. A trabeculectomia com mitomicina C pode ser considerada nos casos em que o processo neovascular está controlado.

Em uma metanálise recente, Shchomak et al. não verificaram ensaios clínicos randomizados que tenham comparado cirurgias antiglaucomatosas diferentes para avaliar resultados de PIO e acuidade visual em olhos com GNV, tendo sido encontrados apenas estudos comparativos não randomizados⁵⁰. Dessa forma, a escolha da técnica cirúrgica para casos de GNV envolve acuidade visual, prognóstico visual, necessidade de vitrectomia, condições da conjuntiva, disponibilidade de implantes de drenagem, entre outros fatores.

Trabeculectomia

GNV está associado a altas taxas de falência da trabeculectomia⁵¹. Sisto et al. constataram taxa de sucesso de 55% com o uso de 5-fluoracil após 35 meses de acompanhamento e de 54% com o uso de mitomicina C após 18 meses de acompanhamento⁵². Em outro estudo, Liu et al. reportaram que a trabeculectomia associada à injeção intravítrea de anti-VEGF pode ser um tratamento seguro e efetivo para GNV, com taxa de sucesso completo (PIO < 21 mmHg sem colírios) de 61,1% dos pacientes em seis meses de seguimento⁵³. Mesmo assim, quando comparado a outros tipos de glaucoma, GNV é sabidamente um fator de risco para falha cirúrgica da trabeculectomia⁵¹. Em uma revisão sistemática, Shchomak et al., ao comparar o implante de drenagem de Ahmed com trabeculectomia, verificaram maiores taxas de falência no grupo da trabeculectomia⁵⁰.

Implantes de drenagem

Normalmente, os implantes de drenagem são considerados a primeira opção como tratamento cirúrgico no GNV. Contudo, quando comparado com outros tipos de glaucoma, GNV é um fator de risco importante para a falha cirúrgica desses implantes^{54,55}.

Yalvac et al. reportaram taxas de sucesso de 63,2% e 56,2% após um e dois anos, respectivamente, com o implante de Ahmed⁵⁴. Arcieri et al. realizaram um estudo randomizado para um grupo receber injeção intravítrea de bevacizumabe durante a realização do implante de Ahmed e outro grupo, apenas cirurgia. Os resultados mostraram que pacientes que receberam a injeção apresentaram maior regressão de neovasos irianos e de câmara anterior e observaram tendência a menos uso de colírios e menor PIO em comparação ao grupo do implante que não recebeu a injeção⁵⁵. Hernandez-Oteyza et al. verificaram taxa de sucesso de 60% em um ano de acompanhamento. Tais autores identificaram a presença de GNV e de uma fase hipertensiva antes da cirurgia como fatores de risco para falha do implante de Ahmed⁵⁶.

Uma vez que o GNV e a retinopatia diabética proliferativa são condições comumente coexistentes, não é incomum encontrar pacientes com GNV e história pregressa de vitrectomia. Estudos que avaliaram implantes de válvula de Ahmed para controle pressórico em olhos vitrectomizados constataram taxas de sucesso de 62,5% após três anos, o que não foi estatisticamente diferente dos 68,5% encontrados em olhos não vitrectomizados^{57,58}.

O implante de Ahmed pode controlar a PIO na maioria dos olhos submetidos à vitrectomia com implante de óleo de silicone quando inserido na câmara

anterior no quadrante nasal inferior, evitando o tamponamento do tubo pelo óleo⁵⁹. Se essa cirurgia for indicada, injeção de anti-VEGF no segmento posterior preenchido por óleo de silicone será considerada útil para controlar a neovascularização e a PIO⁶⁰. Contudo, o tamponamento do tubo por óleo de silicone é um fator de risco para falência⁵⁸.

A combinação de vitrectomia via pars plana e implante de Ahmed no mesmo procedimento também se mostrou eficaz no controle da PIO em casos com retinopatia diabética proliferativa e GNV refratário ao tratamento, com taxa de sucesso de 72% em um seguimento médio de 14 meses^{61,62}. Finalmente, um estudo retrospectivo avaliou os resultados da vitrectomia posterior combinada com o implante de Baerveldt via pars plana⁶³. Uma diminuição significativa da PIO foi obtida com o procedimento, porém 38% dos indivíduos apresentaram complicações (hifema, aumento transitório de PIO, diminuição da acuidade visual e *phthisis*). Um estudo retrospectivo de um ano que comparou o implante via pars plana da válvula de Ahmed e Baerveldt mostrou melhores taxas de sucesso com a válvula de Ahmed (60% *versus* 90,9%)⁶⁴. Recentemente, o implante de Susanna colocado em câmara anterior também se mostrou eficaz no controle de PIO em casos de GNV, atingindo PIO menor que 18 mmHg com medicação em 73% dos casos após seis meses⁶⁵.

Procedimentos ciclodestrutivos

Os procedimentos ciclodestrutivos representam uma opção terapêutica no tratamento de GNV. A ciclofotocoagulação transescleral com *laser* de diodo consiste na destruição do epitélio e do estroma do corpo ciliar e na consequente redução da produção de humor aquoso e da PIO^{66,67}. Em alguns casos em que a neovascularização persiste mesmo com a panfotocoagulação, especula-se que o corpo ciliar seja o responsável pela produção de VEGF. Dessa forma, a realização de ciclofotocoagulação poderia ser benéfica nessas situações³³. Quando comparada ao implante de válvula de Ahmed em um estudo randomizado controlado, não houve diferenças significativas na taxa de sucesso após dois anos de acompanhamento (61,18% para a ciclofotocoagulação *versus* 59,26% para o Ahmed)⁶⁸. É importante notar, contudo, que no GNV há aumento do risco de hipotonia após ciclofotocoagulação transescleral.

Murphy et al. verificaram incidência de 9,5% de hipotonia e queda de acuidade visual em 20% dos pacientes tratados⁶⁹. Em um estudo retrospectivo, Iliiev e Gerber indicaram taxa de hipotonia de aproximadamente 20%⁷⁰. Em uma revisão sistemática, Shchomak et al., ao comparar implante de Ahmed e ciclofotocoagulação transescleral, não encontraram diferenças significativas em termos de PIO no final do seguimento, porém o grupo da ciclofoto-

coagulação apresentou maiores taxas de complicações⁵⁰. A endociclotocoagulação também se mostrou efetiva no tratamento de GNV, com índices de sucesso comparáveis aos da válvula de Ahmed⁷¹. Em um seguimento médio de 20 meses, Lima et al. mostraram taxa de sucesso de 70,59% no grupo da válvula de Ahmed *versus* 73,53% no grupo submetido à endociclotocoagulação⁷¹.

Outras opções cirúrgicas

Em razão da relativa baixa taxa de sucesso dos tratamentos cirúrgicos atualmente disponíveis, novas abordagens para controle da PIO foram propostas. Manobras para remoção da membrana fibrovascular do ângulo da câmara anterior foram descritas⁷². Implantes de drenagem feitos de materiais porosos, como o Ahmed M4 e o implante de drenagem Express, também foram testados^{73,74}. A ciclofotocoagulação transescleral com *laser* micropulsado também pode ser considerada uma opção de tratamento para controle de PIO em olhos com GNV. Porém, estudos vêm demonstrando índices de falência de até 50% quando comparados com olhos com glaucoma primário de ângulo aberto^{75,76}. Dessa forma, mais estudos são necessários para determinar a eficácia real desses procedimentos.

Considerações finais

GNV é um glaucoma secundário associado a prognóstico reservado, em razão do dano do nervo óptico causado pela PIO elevada e também das complicações associadas à doença vascular retiniana de base. Em casos iniciais de neovascularização, em que ainda não existem extensas sinéquias no seio camerular, o tratamento da doença de base pode minimizar ou regredir o processo de neovascularização, podendo evitar ou ao menos diminuir a chance da instalação do glaucoma. Caso haja indicação de acordo com a doença de base, a panfotocoagulação retiniana permanece como tratamento padrão-ouro para minimizar o processo de neovascularização.

O uso de anti-VEGF intravítreo acelera a regressão de neovasos irianos e de ângulo e leva à menor incidência de hifema, porém não apresenta evidências científicas suficientes que mostrem melhores resultados em termos de acuidade visual final e controle de PIO, quando associado a procedimentos cirúrgicos. O tratamento de GNV varia conforme o grau da doença, sendo fundamental evitar o fechamento angular sinequial nas fases iniciais de GNV. Diagnóstico precoce e tratamento apropriado em tempo hábil são essenciais para diminuir as sequelas decorrente de GNV.

	PIO	Neovascularização	Gonioscopia
Grau I	Normal	Em íris e/ou ângulo	Aberto com ou sem neovasos
Grau II	Elevada	Em íris e no ângulo	Aberto com neovasos
Grau III	Elevada	Em íris e no ângulo	Fechamento com sinéquias

No grau 1, a prioridade é evitar o fechamento angular sinequial através da realização urgente da panfotocoagulação e se necessário, injeção intra-vítrea de anti-angiogênico.

No grau 2, a prioridade também é evitar o fechamento angular sinequial através da realização urgente da panfotocoagulação e se necessário, injeção intra-vítrea de anti-angiogênico.

Devido ao aumento da pressão intraocular, é necessário introduzir medicações, mas o controle da PIO poderá ser obtido com a reversão dos neovasos do ângulo após panfotocoagulação, sem necessidade de cirurgia.

No grau 3, quando o ângulo já apresenta fechamento sinequial, frequentemente é necessário realização de cirurgia anti-glaucomatosa para controle da pressão intra-ocular.

A panfotocoagulação e injeção intra-vítrea de anti-angiogênico estão indicados para o tratamento da isquemia retiniana. Porém nesta fase (grau 3), estas medidas não irão resultar em melhora do controle da PIO.

Referências bibliográficas

- Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26(5):470-85.
- Escarião PHG, Arantes TEF, Figueiroa Filho NC, et al. Epidemiologia e diferenças regionais da retinopatia diabética em Pernambuco, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.* 2008;71:172-5.
- Wenick AS, Robin AL. Glaucomas: neovascular glaucoma. In: Giaconi JA, Law SK, Coleman AL, Caprioli J (eds.). *Pearls of glaucoma management.* New York: Springer, 2010. p. 379-86.
- Fernandez-Vigo J, Castro J, Macarro A. Diabetic iris neovascularization. Natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75(1):89-93.
- Armaly MF, Baloglou PJ. Diabetes mellitus and the eye. 1. Changes in the anterior segment. *Arch Ophthalmol.* 1967;77(4):485-92.
- Ohr V. The frequency of rubeosis iridis in diabetic patients. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1971;49(2):301-7.
- Nielsen NV. The prevalence of glaucoma and ocular hypertension in type 1 and 2 diabetes mellitus. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Falster, Denmark. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1983;61(4):662-72.
- Soo-Hoo JR, Seibold LK, Kahook MY. Recent advances in the management of neovascular glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 2013;28(3):165-72.
- Brown GC, Magargal LE, Schachat A, et al. Neovascular glaucoma. Etiologic considerations. *Ophthalmology.* 1984;91(4):315-20.
- Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina.* 2012;32(8):1553-65.
- Arcieri ES, Costa VP. Síndrome ocular isquêmica associada a glaucoma neovascular: relato de um caso. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.* 2001;64:255-7.
- Mizener JB, Podhajsky P, Hayreh SS. Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology.* 1997;104(5):859-64.
- Brown GC, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome. Clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *Int Ophthalmol.* 1988;11(4):239-51.
- Moura FC, Takahashi VKL, Minelli E. Síndrome ocular isquêmica simulando retinopatia diabética unilateral: relato de caso e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Oftalmologia.* 2012;71:250-2.
- Hayreh SS, Podhajsky P. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion. II. Occurrence in central and branch retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(10):1585-96.
- Degoumois A, Miocque S, Denion E. Central retinal artery occlusion without underlying chronic ocular ischemic syndrome may lead to neovascular glaucoma. *J Fr Ophtalmol.* 2017;40(9):758-62.

17. Mason JO, Patel SA, Feist RM, et al. Ocular neovascularization in eyes with a central retinal artery occlusion or a branch retinal artery occlusion. *Clinical Ophthalmology* (Auckland, NZ). 2015;9:995-1000.
18. Rudkin AK, Lee AW, Chen CS. Ocular neovascularization following central retinal artery occlusion: prevalence and timing of onset. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(6):1042-6.
19. Duker JS, Brown GC. Iris neovascularization associated with obstruction of the central retinal artery. *Ophthalmology*. 1988;95(9):1244-50.
20. Shields CL, Honavar SG, Shields JA, et al. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2237-48.
21. Allaire GS, Corriveau C, Boileau M. Ring melanoma of the anterior uvea presenting as unilateral neovascular glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 1997;32(5):338-41.
22. Singh A, Singh AD, Shields CL, et al. Iris neovascularization in children as a manifestation of underlying medulloepithelioma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001;38(4):224-8.
23. Gunduz K, Shields JA, Shields CL, et al. Cutaneous melanoma metastatic to the vitreous cavity. *Ophthalmology*. 1998;105(4):600-5.
24. Shields CL, Naseripour M, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or = 8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1838-49.
25. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, et al. Custom-designed plaque radiotherapy for nonresectable iris melanoma in 38 patients: tumor control and ocular complications. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):648-56.
26. Salmon JF, Ursell PG, Frith P. Neovascular glaucoma as a complication of retinal vasculitis in Crohn disease. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):528-30.
27. Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behçet disease. *J Glaucoma*. 2004;13(6):441-4.
28. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, et al. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):561-71.
29. Rosenfeld PJ, Flynn HW Jr, McDonald HR, et al. Outcomes of vitreoretinal surgery in patients with X-linked retinoschisis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998;29(3):190-7.
30. Chen KH, Wu CC, Roy S, et al. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(11):2627-32.
31. Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1998;105(2):232-7.
32. Kozawa T, Sone H, Okuda Y, et al. Vascular endothelial growth factor levels in the aqueous and serum in diabetic retinopathy with or without neovascular glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1998;102(11):731-8.
33. Chalam KV, Brar VS, Murthy RK. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1350-4.
34. Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2001;108(10):1767-76; quiz1777, 1800.
35. Rodgin SG. Neovascular glaucoma associated with uveitis. *J Am Optom Assoc*. 1987;58(6):499-503.
36. Centofanti M, Manni GL, Napoli D, et al. Comparative effects of intraocular pressure between systemic and topical carbonic anhydrase inhibitors: a clinical masked, cross-over study. *Pharmacological Research*. 1997;35(5):481-5.
37. Wang JW, Zhou MW, Zhang X, et al. Short-term effect of intravitreal ranibizumab on intraocular concentrations of vascular endothelial growth factor-A and pigment epithelium-derived factor in neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(5):415-21.
38. Lang GE. Laser treatment of diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol*. 2007;39:48-68.
39. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina*. 2007;27(7):816-24.
40. Andrés-Guerrero V, Perucho-González L, García-Feijoo J, et al. Current perspectives on the use of anti-VEGF drugs as adjuvant therapy in glaucoma. *Adv Ther*. 2017;34(2):378-95.
41. Terelak-Borys B, Skonieczna K, Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome - A systematic review. *Med Sci Monit*. 2012 Aug;18(8):Ra138-144.
42. Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(3):241-5.
43. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(8):964-70.
44. Park SC, Su D, Tello C. Anti-VEGF therapy for the treatment of glaucoma: a focus on ranibizumab and bevacizumab. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(12):1641-7.
45. Horsley MB, Kahook MY. Anti-VEGF therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(2):112-7.
46. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma: a randomized controlled trial. *J Glaucoma*. 2009;18(8):632-7.
47. Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL, et al. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)*. 2016;30(3):463-72.
48. Sahyoun M, Azar G, Khoueir Z, et al. Long-term results of Ahmed glaucoma valve in association with intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. *J Glaucoma*. 2015;24(5):383-8.
49. Zhou M, Xu X, Zhang X, et al. Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Glaucoma*. 2016;25(7):551-7.
50. Shchomak Z, Cordeiro Sousa D, Leal I, et al. Surgical treatment of neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019.
51. Abe RY, Shigueoka LS, Vasconcellos JPC, et al. Primary trabeculectomy outcomes by glaucoma fellows in a tertiary hospital in Brazil. *J Glaucoma*. 2017;26(11):1019-24.
52. Sisto D, Vetrugno M, Trabucco T, et al. The role of antimetabolites in filtration surgery for neovascular glaucoma: intermediate-term follow-up. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(3):267-71.
53. Liu L, Xu Y, Huang Z, et al. Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma: assessment of efficacy and complications. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:65.
54. Yalvac IS, Eksioğlu U, Satana B, et al. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye (Lond)*. 2007;21(1):65-70.
55. Arcieri ES, Paula JS, Jorge R, et al. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma undergoing Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(1):e1-6.
56. Hernandez-Oteyza A, Lazcano-Gomez G, Jimenez-Roman J, et al. Surgical outcome of Ahmed valve implantation in Mexican patients with neovascular glaucoma. *Journal of Current Glaucoma Practice*. 2014;8(3):86-90.

57. Cheng Y, Liu X-H, Shen X, et al. Ahmed valve implantation for neovascular glaucoma after 23-gauge vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *International Journal of Ophthalmology*. 2013;6(3):316-20.
58. Park UC, Park KH, Kim DM, et al. Ahmed glaucoma valve implantation for neovascular glaucoma after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *J Glaucoma*. 2011;20(7):433-8.
59. Ishida K, Ahmed II, Netland PA. Ahmed glaucoma valve surgical outcomes in eyes with and without silicone oil endotamponade. *J Glaucoma*. 2009;18(4):325-30.
60. Salman AG. Intrasilicone bevacizumab injection for iris neovascularization after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res*. 2013;49(1):20-4.
61. Faghihi H, Hajizadeh F, Mohammadi SF, et al. Pars plana Ahmed valve implant and vitrectomy in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007;38(4):292-300.
62. Jeong HS, Nam DH, Paik HJ, et al. Pars plana Ahmed implantation combined with 23-gauge vitrectomy for refractory neovascular glaucoma in diabetic retinopathy. *KJO*. 2012;26(2):92-6.
63. Kolomeyer AM, Seery CW, Emami-Naeimi P, et al. Combined pars plana vitrectomy and pars plana Baerveldt tube placement in eyes with neovascular glaucoma. *Retina*. 2015;35(1):17-28.
64. Suda M, Nakanishi H, Akagi T, et al. Baerveldt or Ahmed glaucoma valve implantation with pars plana tube insertion in Japanese eyes with neovascular glaucoma: 1-year outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2439-49.
65. Biteli LG, Prata TS, Gracitelli CP, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the new Susanna glaucoma drainage device in refractory glaucomas: short-term results. *J Glaucoma*. 2017;26(4):356-60.
66. Bloom PA, Tsai JC, Sharma K, et al. "Cyclodiode". Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma. *Ophthalmology*. 1997;104(9):1508-19; discussion 1519-1520.
67. Schlote T, Derse M, Rassmann K, et al. Efficacy and safety of contact transscleral diode laser cyclophotocoagulation for advanced glaucoma. *J Glaucoma*. 2001;10(4):294-301.
68. Yildirim N, Yalvac IS, Sahin A, et al. A comparative study between diode laser cyclophotocoagulation and the Ahmed glaucoma valve implant in neovascular glaucoma: a long-term follow-up. *J Glaucoma*. 2009;18(3):192-6.
69. Murphy CC, Burnett CAM, Spry PGD, et al. A two centre study of the dose-response relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *The British Journal of Ophthalmology*. 2003;87(10):1252-7.
70. Iliev ME, Gerber S. Long-term outcome of trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1631-5.
71. Lima FE, Magacho L, Carvalho DM, et al. A prospective, comparative study between endoscopic cyclophotocoagulation and the Ahmed drainage implant in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2004;13(3):233-7.
72. Nadal J, Carreras E, Kudsieh B, et al. Neovascular glaucoma treatment with extraction of anterior chamber fibrovascular tissue. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131(8):1083-5.
73. Gil-Carrasco F, Jimenez-Roman J, Turati-Acosta M, et al. Comparative study of the safety and efficacy of the Ahmed glaucoma valve model M4 (high density porous polyethylene) and the model S2 (polypropylene) in patients with neovascular glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(9):409-14.
74. Guven Yilmaz S, Yildirim S, Degirmenci C, et al. Evaluation of Ex-PRESS mini glaucoma shunt implantation with preoperative intracameral bevacizumab injection in refractory neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(6):575-80.
75. Yelenskiy A, Gillette TB, Arosemena A, et al. Patient outcomes following micropulse transscleral cyclophotocoagulation: intermediate-term results. *J Glaucoma*. 2018;27(10):920-5.
76. Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC, et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(3):266-72.



Apoio:

