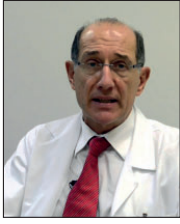


OPINIÃO



Remo Susanna Jr.*

A Insanidade no Tratamento do Glaucoma

"Insanidade é fazer a mesma coisa sempre e esperar resultados diferentes".

Albert Einstein

"Nas últimas décadas nós estamos movendo muita água e não indo a lugar nenhum"

Kriegelstein, GK University of Cologne, Germany

"A maioria dos ensaios clínicos não ajuda os pacientes, mais de 80% da pesquisa é inútil".

Paul Glasziou and Lain Chalmers, Editors BMJ, 2018

Desde 2002 o paradigma do tratamento do glaucoma baseia-se nas seguintes afirmações:

- O glaucoma é uma doença de evolução lenta e poucas pessoas ficam cegas ou com prejuízo visual. Esta afirmação deriva principalmente dos resultados dos estudos OHTS e EMGT,

- É possível prever com razoável acurácia a velocidade de progressão do glaucoma,

- Existe um número substancial de paciente que progredem a despeito de pressões bastante baixas.

Em 2005, me opondo à generalização destes conceitos, criei o programa A Imprevisibilidade da Progressão do Glaucoma, lançado na Europa e Japão. Neste programa mostrei a inacurácia e riscos destes paradigmas quando aplicados de forma generalizada nos pacientes com glaucoma.

Mostrei que a velocidade da progressão da doença variava entre pacientes e em um mesmo paciente ao longo do tempo, e que um número significativo de pacientes apresentava rápida piora e que a progressão pode não ser linear e portanto prever a evolução baseando-se na progressão prévia pode não ser acurado. Mostrei também que embora existam pacientes que progredem aparentemente com pressões normais, há também aqueles em que a pressão elevada simplesmente não foi detectada.

Apesar do OHTS e do EMGT estarem entre os estudos mais referidos na literatura, ambos apresentam certas fragilidades de tal forma que suas conclusões devem ser interpretadas com cautela. No OHTS, dentre 1636 participantes com pressões entre 24 e 32 mmHg com disco óticos normais, somente 9.5% progrediu a despeito de não estar tratado.

Deve se levar em consideração neste estudo:

1º Estudo de curta duração, 5 anos o que não reflete a história natural de uma doença crônica como o glaucoma. Também não se pode prever a expectativa de vida do paciente que aumentou drasticamente nestas últimas décadas.

2º Neste estudo foram selecionados disco óticos normais, de modo que eram nervos resistentes a pressões intraoculares altas. Este tipo de seleção caracteriza o viés de sobrevivência de Abraham Wald.

Durante a Segunda Guerra Mundial analisando as perfurações de balas nos aviões que regressaram (aviões que resistiram) observaram que os locais mais atingidos foram as asas e sugeriram que elas fossem reforçadas à custa de um maior peso e menor autonomia das aeronaves. Contudo, como notou Wald, a interpretação deste fato deveria ser diferente. Esses aviões conseguiram retornar a despeito das inúmeras perfurações de balas e, portanto, não eram essas áreas que deveriam ser reforçadas e sim os motores e cabine visto que os aviões atingidos nestes locais não voltaram.

O mesmo viés ocorreu no estudo do OHTS por selecionar somente discos óicos resistentes. O que se deveria ter feito para aplicar os resultados na prática clínica, seria analisar os discos óticos que resistiram a

essas pressões, mas também aqueles que não resistiram. Desta forma fazer uma melhor análise da população de hipertensos oculares e da sua evolução. O estudo OHTS não permite saber qual é a percentagem de nervos óticos que resistiram em relação aos que não resistiram e portanto avaliar o risco de se deixar sem tratar pacientes com estes valores de pressão intraocular. Além do mais, na época não existia OCT para se ter certeza que estes discos eram ou permaneceram normais.

Também nesse estudo, 32% desses pacientes que evoluíram para glaucoma sem tratamento o fizeram através da perda de campo visual, e não através da mudança do disco que permaneceu normal, o que é relativamente raro. Em um "survey" feito por mim, com os mais importantes especialistas em glaucoma do mundo, todos afirmaram que no máximo 5% de discos aparentemente normais avaliados pela oftalmoscopia ou biomicroscopia do nervo óptico (geralmente discos pequenos) apresentam presença de defeitos campimétrico, ou seja, a alteração do disco precede a do campo em aproximadamente 95% dos casos. Portanto, provavelmente houve uma falha na avaliação dos discos óticos que exige médicos altamente qualificados, o que não é necessário na diferenciação de um campo normal de um campo com alterações glaucomatosas.

Também para o EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial) algumas considerações devem ser levadas em conta..

Neste estudo verificou-se que a velocidade de progressão no glaucoma não tratado é lenta, em média 0,6dB por ano, o que significaria que um paciente levaria aproximadamente 40 anos para ficar cego ou quase cego. Contudo, na vida real o mesmo grupo mostrou que 70% dos pacientes tratados progrediam em média 1,0dB/ano, 20%

1,5dB/ano e 10% 2.5dB/ano. Por tanto, na vida real os pacientes tratados progrediam mais rápido que os não tratados no EMGT. Na realidade, os resultados de estudos randomizados e bem controlados não podem ser extrapolados de forma geral para a população, pois existem vários vieses de conduta dos pacientes e dos pesquisadores. Na vida real a velocidade de progressão do glaucoma pode ser 2 a 6 vezes mais rápida (Henson BD, Arch Ophthalmol. 2006;124:1405-1408) o que levou a afirmação "de que há a necessidade de mais estudos que reflitam o que ocorre a vida real" (Anja Tuulonen, Tampere University, Finland) .

No estudo AGIS, pacientes com glaucoma avançado eram em média apenas 8.5 anos mais velhos que os pacientes do estudo CIGTS com glaucoma iniciais, refletindo o tempo provável que os pacientes teriam para evoluir de glaucoma inicial para severo sugerindo que a evolução da doença não é tão lenta como difundida.

Em acordo com sugerido acima, no trabalho do Peters e colaboradores na Suécia publicado no American Journal of Ophthalmology 2013 verificou-se que 42% dos pacientes ficaram cego de um olho e 16.4% cego dos dois olhos tratados, no período de 12 anos após o diagnóstico de glaucoma. Portanto, é perigosa a generalização de que a doença é lenta e poucas pessoas ficam cegas.

Na realidade, de 2001 a 2014, vários estudos mostraram que ao redor de 15% dos pacientes ficam cego no período de 6 a 10 anos tratados, ou seja, um em cada 6 ou 7 pacientes com glaucoma progride para cegueira.

Além da cegueira e da perda de campo visual, a perda de células ganglionares da retina mesmo com defeitos mínimos de campos visuais está associada a várias outras

perdas como, dificuldade em ler, velocidade menor de compreensão, perda do equilíbrio postural, perda do reconhecimento facial, dificuldade de dirigir, maior número de acidentes, perda da vontade de sair de casa, depressão, ansiedade e também perda da capacidade discernir um objeto entre vários outros.

É improvável que a mãe natureza investisse 1,2 milhões de células nervosas, altamente especializadas e com grande consumo energético e que a perda da metade destas fibras não traria nenhuma perda na qualidade da visão. A função visual é muito complexa e as impressões visuais trazem sensações variadas para o corpo humano e seus diferentes sistemas que ainda não foram avaliadas no glaucoma. Por esse motivo não se pode basear o tratamento somente pela perda de campo visual, exame este grosseiro para avaliar a função visual mas deve se levar em conta também as perdas funcionais outras áreas que se associam a perda das células ganglionares

É impossível prever com razoável acurácia a evolução do glaucoma não tratado adequadamente. A velocidade de progressão não é linear, embora o modelo linear seja um método estatístico que melhor se enquadra para a avaliação da progressão da doença. Por este motivo a Glaucoma Foundation em 2017 afirmou que é impossível saber qual paciente ficará cego uma vez diagnosticado o glaucoma.

Há décadas se afirma que há um número substancial de pacientes que progredem com pressão baixa. Em um estudo recente na clinica Mayo, (Ophthalmology 2014), 15% dos pacientes ficaram cegos em pelo menos em um olho em 7 anos de seguimento a despeito dos avanços no diagnóstico e tratamento. Infelizmente esta taxa de cegueira é muito semelhante a que ocorria em décadas anteriores

A conclusão deste estudo, foi que um número substancial de pacientes progride a despeito de pressão baixa devido a fatores não relacionada a pressão intraocular. Esta é uma conclusão superficial e perigosa. Mede-se a pressão intraocular em 5 segundos, em geral duas a três vezes ao ano, ou seja, medidas anuais são feitas em 15 segundos, quando o ano tem 31 milhões e 104 mil segundos. Esta amostragem é muito pouco representativa para respaldar este tipo de conclusão.

Infelizmente muitos oftalmologistas continuam fazendo o mesmo que se fazia há mais de 20 anos, medindo-se apenas uma medida isolada de pressão e esperando que a doença tenha uma evolução diferente do já reportado no passado.

Uma grande mudança de paradigma no tratamento do paciente glaucomatoso foi a constatação por mais de uma dúzia de trabalhos científicos recentes que o pico pressórico é o fator mais importante na progressão, sendo a flutuação menos importante e menos ainda a medida da pressão isolada. Enquanto o pico pressórico é altamente reprodutível e desta forma pode ser usado para avaliar a eficácia do tratamento, o mesmo não ocorre com a flutuação.

Continua na próxima página

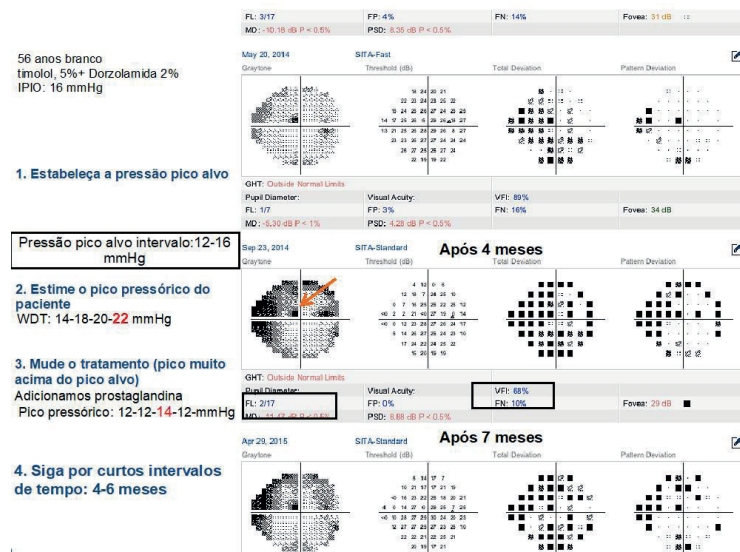


Figura 1: Estratégia para otimizar o tratamento do glaucoma

Observe que embora a PIO isolada reduziu apenas 2mmHg com a adição da prostaglandina, o pico pressórico reduziu 8mmHg. Não era a PIO isolada de 16mmHg a responsável pela progressão da doença e sim o pico de 22mmHg muito acima da pressão pico alvo deste paciente.

Portanto, a estimativa do pico pressórico é essencial para otimizar o tratamento do glaucoma e é improvável sua detecção com medidas isoladas da PIO nos horários de consulta (Hughes e colaboradores J Glaucoma 2003).

Neste estudo Hughes mostrou que os picos ocorrem fora do horário do consultório (8:00 às 18:00h) em 52% dos casos. Nos 48% dos picos que ocorrem durante o período do consultório, é pouco provável que ele seja detectado naqueles 5 segundos que se mede a pressão intraocular. Esse trabalho mostrou também que 14% dos pacientes tem picos 12 mmHg mais elevados que os encontrados no consultório. Portanto afirmar se que se estima ou se detecta o pico pressórico com medidas isoladas de pressão no horário de consultas não tem base científica.

A Prova de Sobrecarga Hídrica é um instrumento, fácil, barato e acurado para se estimar o pico pressórico como afirma o professor R. Razeghinejad, do Wills Eye Institute, Philadelphia USA entre outros. Há mais de uma dezena de trabalhos feitos por diferentes autores, em diferentes populações mostrando a eficácia da estimativa do pico diurno pelo uso do teste de sobrecarga hídrica. Neste mês o Prof Colin Clement da Universidade de Sidney considerou que a estimativa do pico pressórico pela prova de sobrecarga hídrica é parte da medicina baseada em evidência.

O teste de Sobrecarga Hídrica (TSH) estima o pico pressórico e mostra a instabilidade do controle pressórico ocular, fator mais importante para progressão do glaucoma. Se um paciente ingere 800ml de água em 5 minutos e a PIO em uma ou mais medidas de pressão realizadas em 15, 30 e 45 minutos após a ingestão, se eleva de 12

Estimativa da pressão pico alvo baseada na severidade da lesão perimétrica		
Regra dos 2 mmHg		
Remo Susanna Jr.		
Defeito de campo	Pressão pico alvo: intervalo	
Inicial VFD: MD<-6dB or VFI>91%	≤16*	≤18mmHg** >20*
Moderado VFD: MD -6dB -12dB or VFI: 91%-78%	≤14*	≤16mmHg** >18*
Severo VFD: MD<-12 or VFI: <78%	≤12*	≤14mmHg** >16*
*Ideal **Aceitável * Muito alta		
*Hodapp-Parish-Anderson		
* USP Glaucoma Staging System		

Figura 2: estimativa da pressão pico alvo: regra dos dois mmHg

para 26mmHg, obviamente a pressão deste paciente não está controlada, e a homeostase pressórica deste olho deixa a desejar.

O valor estimado do pico pressórico obtido pela TSH orienta o oftalmologista sobre o risco de progressão da doença. Assim pacientes com glaucoma avançado que tenham pico pressórico acima de 18mmHg na Prova de Sobrecarga Hídrica tem duas vezes mais chance de progredir do que paciente que tem pico pressórico abaixo de 18mmHg (De Moraes et al. J Glaucoma 2017;), o que está em acordo com os resultados do estudo AGIS

É interessante observar que vários casos de pacientes com glaucoma "normotensivos" ou "de baixa pressão" ao se realizar a Prova

de Sobrecarga Hídrica detecta-se picos pressóricos elevados que não eram detectados em medidas isoladas de consultório e portanto esses glaucomas não podem ser chamados de normotensivos. O mesmo ocorre quando se afirma que pacientes progrediram a despeito de pressão baixa sem se estimar o pico pressórico o qual pode não ter sido detectado).

Finalmente, a estimativa do pico pressórico pode ajudar na decisão a ser tomada principalmente em pacientes com risco de perda de fixação central. Exemplificando, um paciente que está com campo tubular e a despeito do campo não estar mudando, o paciente refere que está piorando, fato clinicamente relevante nestes pacientes. Se o paciente tiver pressões isoladas de 08mmHg

e pico com a ingestão de água chegar a 10mmHg retornando rapidamente a pressão inicial, pode-se continuar observando o paciente em intervalos curto de tempo, mas se o pico for de 22mmHg é provável que ele realmente esteja piorando sem mudança aparente do campo visual. Neste caso a mudança de tratamento é mandatória.

A figura 1 mostra como se avalia o tratamento de um paciente glaucomatoso.

A figura 2 a estimativa da pressão pico alvo.

Algumas mensagens finais:

- A irreversibilidade da lesão glaucomatosa nos obriga a estimar o risco de progressão antes que esta ocorra para modificar o tratamento do paciente, pois quanto mais danificado por glaucoma for o nervo óptico, menor deverá ser a pressão pico-alvo e maior será a chance de cegueira.

- A Prova de Sobrecarga Hídrica não serve para diagnóstico e avaliar a flutuação da pressão ocular, ela não tem resultados positivos ou negativos. Entretanto, o pico pressórico estimado pela mesma é altamente reprodutível, ao contrario da pressão isolada e flutuação, o que faz dela uma ótima ferramenta para avaliar o perfil pressórico e a eficácia do tratamento, ajudando-nos a controlar melhor a doença.

Finalizando, se mantivermos o mesmo que se fazíamos há 20 anos vamos continuar a ter os mesmos resultados que os nossos antecessores tiveram, ou seja, continuar com um nível elevado de cegueira que poderia ser evitada se a doença fosse tratada adequadamente.

Prof. Remo Susanna Jr
Professor Titular
de Oftalmologia da FMUSP
Ex- Presidente da Sociedade
Mundial de Glaucoma