



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

ARTHUR FRANCO BRUN

**PERDA DE CÉLULAS ENDOTELIAIS DA CÓRNEA ASSOCIADA ÀS CIRURGIAS
MINIMAMENTE INVASIVAS DE GLAUCOMA: uma revisão de literatura**

Rio de Janeiro

2024

ARTHUR FRANCO BRUN

PERDA DE CÉLULAS ENDOTELIAIS DA CÓRNEA ASSOCIADA ÀS CIRURGIAS
MINIMAMENTE INVASIVAS DE GLAUCOMA: uma revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Programa de Residência Médica em Oftalmologia
do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como
requisito parcial para obtenção do título de
especialista em Oftalmologia.

Orientadores: Prof. Dr. Márcio Penha Morterá Rodrigues
Prof. Dr. Bruno Leonardo Barranco Esporcatte

Rio de Janeiro
2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

ARTHUR FRANCO BRUN

PERDA DE CÉLULAS ENDOTELIAIS DA CÓRNEA ASSOCIADA ÀS CIRURGIAS MINIMAMENTE INVASIVAS DE GLAUCOMA: uma revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Oftalmologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Oftalmologia.

Aprovada em:

Márcio Penha Morterá Rodrigues
Serviço de Oftalmologia HUCFF/UFRJ

Adroaldo de Alencar Costa Filho
Serviço de Oftalmologia HUCFF/UFRJ

Bruno Leonardo Barranco Esporcatte
Serviço de Oftalmologia HUCFF/UFRJ

RESUMO

BRUN, Arthur Franco. **Título:** Perda de células endoteliais da córnea associada às cirurgias minimamente invasivas de glaucoma: uma revisão de literatura. Monografia (programa de residência médica em oftalmologia). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Objetivo: Revisar a literatura em relação à perda de células endoteliais da córnea (ECL) associada às cirurgias minimamente invasivas de glaucoma (MIGS). Método: Revisão de literatura utilizando a base de dados PUBMED com enfoque nas diferentes modalidades de MIGS. Resultados: Os MIGS trabeculares de forma geral não apresentaram aumento de ECL significativa na cirurgia combinada em comparação com a FACO (facoemulsificação) isolada. O implante Hydrus associado a FACO evidenciou maior ECL que a FACO isolada, com mais pacientes apresentando perda endotelial maior que 30%, mas sem aumento progressivo das taxas ao longo do tempo. De forma semelhante, o implante do iStent primeira geração sugere ECL adicional quando comparado a técnicas de MIGS trabeculares que não envolvem implante. Em relação às MIGS subconjuntivais, o XEN associado a FACO apresentou ECL comparável à da FACO isolada, mas apresentou ECL adicional em avaliações no acompanhamento de 60 meses, podendo estar associada a presença do dispositivo. Já o PRESERFLO isolado apresentou baixa ECL em alguns estudos e ausência de ECL em outros. Em relação às MIGS supracoroidais, o Cypass apresentou ECL contínua no seguimento de 60 meses, com 27,2% dos pacientes apresentando ECL maior que 30%. O MINIJECT apresentou baixa ECL no seguimento de 60 meses, sem apresentar pacientes com redução maior que 30% no período. Conclusão: De forma geral, as MIGS incluídas nessa revisão apresentaram boa segurança tanto como procedimento isolado quanto na cirurgia combinada. Entre as MIGS trabeculares, as técnicas que envolvem implantes podem estar associadas a maior ECL.

Palavras-chave: Glaucoma de ângulo aberto; perda de células endoteliais da córnea; cirurgias minimamente invasivas.

ABSTRACT

BRUN, Arthur Franco. **Title:** Loss of corneal endothelial cells associated with minimally invasive glaucoma surgeries: a literature review. Monograph (medical residency program in ophthalmology). Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Objective: To review the literature regarding corneal endothelial cell loss (CEL) associated with minimally invasive glaucoma surgeries (MIGS). **Method:** Literature review using the PUBMED database focusing on the different modalities of MIGS. **Results:** Trabecular MIGS in general did not show a significant increase in CEL in the combined surgery compared to PHACO (phacoemulsification) alone. The Hydrus implant associated with PHACO showed greater CEL than PHACO alone, with more patients presenting endothelial loss greater than 30%, but without a progressive increase in rates over time. Similarly, the implantation of the first-generation iStent suggests additional CEL when compared to trabecular MIGS techniques that do not involve implantation. Regarding subconjunctival MIGS, XEN associated with PHACO showed CEL comparable to that of PHACO alone, but showed additional CEL in evaluations at the 60-month follow-up, which may be associated with the presence of the device. PRESERFLO alone showed low ECL in some studies and no ECL in others. Regarding suprachoroidal MIGS, Cypass showed continuous ECL at 60 months of follow-up, with 27.2% of patients presenting ECL greater than 30%. MINIJECT showed low ECL at 60 months of follow-up, with no patients presenting a reduction greater than 30% during the period. **Conclusion:** In general, the MIGS included in this review showed good safety both as an isolated procedure and in combined surgery. Among trabecular MIGS, techniques involving implants may be associated with higher ECL.

Keywords: Open Angle Glaucoma; corneal endothelial cell loss; minimally invasive surgery.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perda de células endoteliais corneanas em cirurgias minimamente invasivas de glaucoma em estudos não controlados	18
Tabela 2 – Perda de células endoteliais corneanas em cirurgias minimamente invasivas de glaucoma associadas a facoemulsificação comparada a facoemulsificação isolada como controle	19
Tabela 3 – Perda de células endoteliais corneanas em estudos comparativos	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ECD	Densidade de células endoteliais corneanas
ECL	Perda de células endoteliais corneanas
FACO	Facoemulsificação
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
MIGS	Cirurgias minimamente invasivas de glaucoma
PIO	Pressão intraocular
SLT	Trabeculoplastia seletiva a laser

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
1.1 CATEGORIAS DE MIGS.....	9
1.2 REDUÇÃO DE PIO ASSOCIADA A INTERVENÇÃO CIRÚRGICA.....	10
1.3 PERDA ENDOTELIAL.....	11
2 METODOLOGIA	12
3 RESULTADOS	18
3.1 MIGS TRABECULARES	13
3.2 MIGS SUBCONJUNTIVais.....	16
3.3 MIGS SUPRACOROIDAIAS.....	17
4 DISCUSSÃO.....	22
5 CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

O glaucoma é caracterizado pelo grupo de condições oculares que resultam em uma neuropatia óptica, sendo a principal causa de cegueira irreversível em todo o mundo. As formas crônicas são assintomáticas, com progressão para perda de campo visual em estágios mais avançados, sendo o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) o subtipo mais comum.¹ O GPAA apresenta prevalência global de 2,4% na população acima dos 40 anos, aumentando com a idade.² Em 2013 o número de pessoas portadoras de glaucoma com idade entre 40 e 80 anos foi estimado em 64,3 milhões, com projeções de aumento para 76,0 milhões em 2020 e 111,8 milhões em 2040.³

Atualmente, a redução da pressão intraocular (PIO) é a única forma de retardar a perda de visão pelo glaucoma, sendo possível através de medicamentos, procedimentos a laser ou cirurgias. Embora o tratamento medicamentoso, frequentemente administrado na forma de colírios, seja eficaz na redução da PIO, o custo e a dificuldade de administração podem ser fatores que dificultam a adesão ao tratamento.⁴

A terapia a laser tem sido cada vez mais adotada como alternativa aos colírios hipotensores. A trabeculoplastia seletiva a laser (SLT) é uma modalidade de tratamento que se mostrou segura e com melhor controle de progressão a longo prazo quando comparado aos colírios, associada a menor necessidade de cirurgia incisional de glaucoma e facoemulsificação (FACO) no período de 6 anos.⁵

As cirurgias fistulizantes tradicionais de glaucoma incluem a trabeculectomia e os implantes de drenagem, sendo melhor indicadas em pacientes com PIO acima do alvo a despeito de terapia medicamentosa máxima tolerada, em especial nos glaucomas avançados. Contudo, a alta taxa de complicações relacionadas a tais modalidades tem sido estímulo a busca de novas técnicas para o tratamento cirúrgico do glaucoma.⁶ As complicações intraoperatórias relacionadas a trabeculectomia ocorrem em até 10% dos casos e as perioperatórias entre 50-57%. Os implantes de drenagem apresentam taxa de complicações semelhante à da trabeculectomia.⁷

Nesse cenário, as cirurgias minimamente invasivas de glaucoma (MIGS, do inglês *minimally invasive glaucoma surgery*) foram idealizadas como alternativa para a redução de complicações cirúrgicas e para permitir uma intervenção cirúrgica mais precoce em glaucomas nos estágios leve a moderado. Tal grupo de procedimentos é

definido por cinco características: uma abordagem *ab interno*, trauma tecidual mínimo, eficácia pelo menos modesta, perfil de segurança elevado e recuperação rápida. A abordagem *ab interno* com incisão em córnea clara poupa conjuntiva, melhorando o prognóstico de futuras cirurgias conjuntivais, se necessárias. Ainda, permite boa visualização de referências anatômicas e permite a cirurgia combinada com FACO. O perfil de segurança elevado visa evitar complicações graves associadas às cirurgias incisionais, como hipotonia, descolamento de coróide, hemorragia supracoroidal, superficialização da câmara anterior, descompensação da córnea, formação de catarata, diplopia e complicações relacionadas a bolhas disfuncionais e endoftalmite.⁶

Com o surgimento de novas técnicas de MIGS a *American Glaucoma Society*, em reunião conjunta com a *Food and Drug Administration (FDA)*, definiu diretrizes para avaliação de segurança e eficácia dos dispositivos MIGS. O objetivo principal foi avaliar MIGS que envolvam dispositivos implantáveis, sendo possível a realização associada ou não a FACO. Nesse encontro, MIGS foi definida como o implante de qualquer dispositivo cirúrgico destinado à redução da PIO através de um mecanismo de drenagem realizado via câmara anterior (*ab interno*) ou com incisão escleral ou conjuntival (*ab externo*), associado a muito pouca ou nenhuma dissecção escleral e manipulação conjuntival mínima ou nenhuma. Nesse cenário, foi permitido a penetração de agulha ou dispositivo através da esclera, excluídos dispositivos que envolvam dissecção escleral significativa.⁸

1.1 CATEGORIAS DE MIGS

As MIGS são categorizadas de acordo com o sítio primário para o fluxo de saída do humor aquoso, incluindo de malha trabecular, de canal de Schlemm, supracoroidais e dispositivos de filtragem subconjuntival.

As MIGS de malha trabecular visam reduzir a resistência dessa malha ao fluxo de humor aquoso, sendo este o principal ponto de resistência da via convencional. Esse grupo inclui:

- iStent® (Glaukos, San Clemente, Califórnia, EUA);
- Hydrus® (Ivantis, Irvine, Califórnia, EUA);
- Kahook Dual Blade® (New World Medical Inc, Rancho Cucamong, Califórnia, EUA);
- Trabeculotomia *ab interno* com Microhook® (Inami, Tokyo, Japan);

- Esclerotomia profunda de alta frequência® (abee® glaucoma tip, Oertli Instrument, Switzerland);
- Trabeculotomia transluminal assistida por gonioscopia (GATT, do inglês *Gonioscopy-assisted Transluminal Trabeculotomy*);
- Trabectome® (NeoMedix Inc, Tustin, Califórnia, EUA).

As que têm como alvo o canal de Schlemm visam a sua dilatação e consequente melhora da drenagem do humor aquoso. Esse grupo inclui:

- TRAB360® (Sight Sciences Inc, Menlo Park, CA, EUA);
- OMNI Surgical System® (Sight Sciences Inc, Menlo Park, CA, EUA);
- Streamline® (New World Medical Inc, Rancho Cucamong, Califórnia, EUA);
- Ab Interno Canaloplasty® (iTrack 250, Ellex iScience, Inc., Freemont, CA, USA).⁹

Apesar de ambas atuarem melhorando o fluxo da via convencional, a redução da PIO é limitada pela pressão venosa episcleral. Além disso, em alguns casos a redução pode não ser satisfatória se a função de drenagem for reduzida além do canal de Schlemm.¹⁰

As MIGS subconjuntivais utilizam dispositivos que induzem a formação de bolha subconjuntivais, criando uma via de drenagem alternativa. Esse grupo inclui:

- XEN Gel Stent® (Allergan Inc; Dublin, Ireland);
- PRESERFLO® (Santen Pharmaceutical Co. Ltd, Osaka, Japão).⁹

O XEN Gel Stent pode ser colocado via ab interno ou ab externo.⁴ Apesar de ser realizado exclusivamente ab externo, o PRESERFLO atende aos critérios de MIGS proposto pela *American Glaucoma Society* e pelo FDA.¹¹

As MIGS supracoroidais formam comunicações da câmara anterior com o espaço supracoroidal e aumentam o fluxo de humor aquoso por essa via. Esse grupo inclui:

- Cypass® (Alcon, Fort Worth, Texas, EUA);
- iStent Supra® (Glaukos, San Clemente, Califórnia, EUA);
- MINIJECT® (iSTAR Medical, Wavre, Belgium).^{9; 12}

1.2 REDUÇÃO DE PIO ASSOCIADA A INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

A facectomia isoladamente pode reduzir a PIO em 5,4 a 7,6 mmHg em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, possuindo efeito adicional de 1,6 a 2,3 mmHg ao ser associada a um MIGS trabecular.¹³

As MIGS subconjuntivais são uma alternativa às cirurgias incisionais tradicionais, como a trabeculectomia e o implante de tubo. Embora proporcionem redução semelhante da PIO, a trabeculectomia oferece uma redução mais acentuada.¹⁴ No entanto, em um estudo comparativo entre trabeculectomia, XEN e PRESERFLO, as três técnicas resultaram em uma PIO pós-operatória suficientemente baixa.¹⁵

No grupo MIGS supracoroidais a drenagem do humor aquoso ocorre para o espaço supracoroidal com mínima resistência de fluxo, em contraste com os MIGS trabeculares.¹⁶ No estudo de acompanhamento de 2 anos, o grupo de cirurgia de catarata combinada com o Cypass apresentou redução de PIO de 7,4 mmHg, em contraste com uma redução de 5,4 mmHg no grupo controle de cirurgia de catarata isolada.¹⁷

1.3 PERDA ENDOTELIAL

A perda de células endoteliais corneanas (ECL, do inglês *endothelial cell loss*) ocorre fisiologicamente em uma taxa média de aproximadamente 0,6% ao ano entre 15 e 85 anos.¹⁸ Pacientes com GPAA possuem menor densidade de células endoteliais corneanas (ECD, do inglês *endothelial cell density*) quando comparado a controles da mesma idade, podendo essa diferença estar associada a danos mecânicos pela PIO elevada e pela toxicidade dos colírios hipotensores.¹⁹ Contudo, um estudo comparando córneas de doadores em terapia tópica com o grupo controle sem o uso de colírios não demonstrou diferença significativa na ECD.²⁰

A FACO isolada resulta em ECL, sendo 7,3% em pacientes com olhos saudáveis após 1 ano de seguimento.²¹ Um estudo multicêntrico de acompanhamento de pacientes com GPAA leve a moderado submetidos a facectomia evidenciou ECL de 10% aos 3 meses, sem ECL progressiva ao final dos 2 anos.²²

A trabeculectomia com mitomicina C também pode resultar em ECL, com reduções de 5,9% e 6,3% em 1 e 2 anos, respectivamente.²³ Estudos sugerem que a

aplicação de mitomicina C adjuvante aumenta a ECL, com redução de 9,5-14,52% aos 3 meses, mas sem ECL contínua.^{24, 25}

Os implantes de drenagem apresentam maior ECL quando comparados a trabeculectomia, com dano endotelial relacionado ao posicionamento do tubo. Em um estudo retrospectivo de 1 ano, o implante de válvula de Ahmed evidenciou ECL de 7,12% quando implantado no sulco ciliar e 25,6% quando implantado na câmara anterior.²⁶ Comparando o implante de Ahmed com a trabeculectomia foi evidenciada ECL de 12,3% e 3,2% em 1 ano, respectivamente. Ainda, nesse estudo foi observada ECL progressiva relacionada ao implante de Ahmed, o que não se observou na trabeculectomia após 6 meses.²⁷ Comparando os implantes de Ahmed e Molteno, foram evidenciadas ECL de 11,52% e 12,37% em 2 anos, respectivamente.²⁸ Já em relação ao implante de Baerveldt, em estudos de 2 anos foi evidenciada ECL de 9,08-9,2%.^{29, 30}

O FDA considera a ECL clinicamente significativa como maior que 30%.³¹ O estudo COMPASS XT avaliou o perfil de segurança para a Faco combinada com o implante Cypass em 5 anos. Nesse estudo, foi evidenciada contínua ECL no grupo de cirurgia combinada com maior ECL em relação ao grupo controle de Faco isolada.³² O Cypass Microstent apresentou 27,2% dos pacientes com ECL maior que 30%.³¹ Os achados do estudo COMPASS XT culminaram na retirada voluntária do dispositivo em 2018 pelo fabricante. Após isso, no mesmo ano, o FDA publicou um *recall* classe I para o dispositivo.³³ Desde então, com o crescente lançamento de novas MIGS, a preocupação da ECL secundária a tais modalidades se tornou fator importante na determinação do perfil de segurança.

O objetivo do presente estudo foi avaliar através de uma revisão de literatura a ECL média percentual das principais MIGS disponíveis atualmente através da diferença entre o 0basal e após a cirurgia quando realizada isoladamente ou associada a Faco.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura utilizando a base de dados PUBMED com enfoque nas diferentes modalidades de MIGS, com última atualização de busca em 10/08/2024.

A pesquisa foi realizada com termos de pesquisa "minimally invasive glaucoma surgery" or "MIGS" and "endothelial cell". Ainda, foram realizadas pesquisas adicionais para cada tipo de MIGS especificamente, sendo os termos incluídos "iStent" or "iStent inject" or "iStent W" or "Hydrus" or "Kahook Dual Blade" or "Microhook" or "High-frequency deep esclerotomy" or "Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy" or "Trabectome" or "TRAB360" or "OMNI" or "Streamline" or "Canaloplasty" or "XEN" or "PRESERFLO microshunt" or "Cypass" or "iStent supra" or "MINIJECT" and "endothelial cell".

Como critérios de inclusão foram selecionados: 1) Estudos originais, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e outras metodologias; 2) Artigos que avaliaram a ECD basal e após as cirurgias de MIGS realizadas isoladamente ou associadas a FACO; 3) Artigos publicados em inglês. Os critérios de exclusão utilizados foram: 1) Artigos de revisão; 2) Relatos de caso; 3) Artigos publicados em outros idiomas que não o inglês.

Os valores de ECL média foram calculados a partir da porcentagem de redução do ECD basal em relação ao pós-cirúrgico.

3 RESULTADOS

3.1 MIGS TRABECULARES

O implante isolado do iStent de primeira geração não demonstrou ECL significativa no estudo prospectivo não randomizado de 6 meses realizado por Shiba et al.³⁴

Nitta et al. em uma série de casos retrospectiva de 24 meses evidenciaram ECL de 3,64% em pacientes submetidos a FACO-iStent de primeira geração.³⁵ Konopińska et al. em um estudo de caso controle compararam a ECL ao final de 24 meses após FACO-iStent de primeira geração e FACO isolada, com ECL de 37,64% e 34,54%, respectivamente.³⁶

No que se refere ao iStent Inject (2^a geração), Gillmann et al. em um estudo prospectivo controlado de 12 meses evidenciaram ECL de 14,6% no grupo FACO-iStent Inject e de 14,4% no grupo FACO isolada.³⁷ Arriola-Villalobos et al. em um

estudo prospectivo não controlado de 12 meses evidenciaram ECL após FACO-iStent Inject de 13,22%.³⁸ Ahmed et al. em um estudo de prospectivo, randomizado e controlado de 60 meses comparou FACO-iStent Inject e FACO isolada, evidenciando ECL de 14,3% e 14,8%, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos.³⁹

No pequeno estudo prospectivo não controlado de 12 meses realizado por Iwasaki et al., o iStent W (3^a geração) combinado com a FACO apresentou uma ECL de 2,3%.⁴⁰

No que se refere ao Hydrus, Fea et al. em um estudo prospectivo, randomizado e controlado de 6 meses, compararam FACO-Hydrus e FACO isolada evidenciando ECL de 11,71% e 17,24%, respectivamente.⁴¹ Já no estudo HORIZON prospectivo, randomizado e controlado, Ahmed et al. evidenciaram ECL de 13,0% no grupo FACO-Hydrus e 11,0% no grupo FACO isolada em 36 meses, sem apresentar diferença significativa entre os grupos.⁴² No seguimento de 60 meses do estudo foi evidenciada maior ECL no grupo da cirurgia combinada, sendo 18,61% no grupo FACO-Hydrus e 12,73% no grupo FACO isolada, sem diferença significativamente estatística entre os grupos. Ainda, 17,3% dos pacientes do grupo FACO-Hydrus apresentaram ECL maior que 30% aos 3 meses, em contraste com 9,4% dos pacientes submetidos a FACO isolada no mesmo período, com diferença significativamente estatística entre os grupos. Em 60 meses, os valores aumentaram para 20,8% e 10,6%, respectivamente, mas não houve aumento significativo na taxa de ECL entre os grupos e não evidenciaram pacientes com edema ou descompensação corneana.⁴³

O Kahook Dual Blade (KDB) em um estudo prospectivo, randomizado e controlado de 12 meses, Ventura-Abreu et al. compararam FACO-KDB e FACO isolada, evidenciando ECL de 11,8% e 25,2%, respectivamente. A maior ECL no grupo FACO isolada apresentou diferença significativamente estatística, contudo, a ECD pré-operatório desse grupo era maior que a do grupo FACO-KDB.⁴⁴

A trabeculotomia ab interno com Microhook isolada em um estudo retrospectivo de curto prazo de Tanito et al. não evidenciaram ECL após o procedimento.⁴⁵ Em uma série de casos retrospectiva de 9,5 meses, Tanito et al. evidenciaram ECL significativa de 6,0% na cirurgia FACO-Microhook.⁴⁶ Em um estudo retrospectivo de 12 meses, Sugihara et al. evidenciaram ECL de 5,27% quando realizada FACO-Microhook com incisão única nasal e 8,15% quando realizada com incisão bilateral, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.⁴⁷ Em um uma série de casos

retrospectiva de 36 meses, Tanito et al. avaliaram Microhook isolado e FACO-Microhook, evidenciando ECL não significativa de 4,44% e ECL significativa de 6,13%, respectivamente.⁴⁸

A esclerotomia profunda de alta frequência, realizada isoladamente, apresentou uma taxa de ECL de 4,7% após 9 meses no estudo prospectivo não controlado de Abushanab et al.⁴⁹

No que se refere ao GATT, Faria et al. em um estudo retrospectivo de 1 mês compararam GATT isolada e FACO-GATT, sendo evidenciada ECL de 1,31% não significativa no grupo GATT isolado e de 4,36% significativa no grupo FACO-GATT. Contudo, tal redução não foi significativa ao se comparar com o grupo controle de FACO isolada que apresentou ECL de 4,41%.⁵⁰

O Trabectome realizado isoladamente não apresentou ECL significativa nos estudos de Maeda et al. e Kasahara et al.^{51; 52}

Dorairaj et al. em um estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado compararam FACO-iStent de primeira geração com FACO-KDB num período de 6 a 29 meses após a cirurgia, sendo evidenciada ECL de 9,0% e 3,4%, respectivamente, sendo subclínica em ambos os grupos.⁵³ Gołaszewska et al. em um estudo comparativo prospectivo de 6 meses compararam FACO-iStent de primeira geração e FACO-Canaloplastia evidenciando ECL de 43,0% e 14,85%, respectivamente.⁵⁴ Takayanagi et al. em um estudo retrospectivo de 12 meses compararam FACO-iStent de primeira geração e Faco-Microhook, evidenciando ECL de 7,22% e 4,96% respectivamente.⁵⁵ Já Tokuda et al. com o mesmo desenho de estudo comparando FACO-iStent de primeira geração e Faco-Microhook evidenciaram ECL de 5,3% e 6,25%, respectivamente.⁵⁶

Harano et al. em um estudo retrospectivo de 12 meses compararam FACO-iStent W e FACO-Microhook evidenciando ECL de 7,5% e 8,6%, sem diferenças significativas entre os grupos.⁵⁷

Arimura et al. em um estudo prospectivo, randomizado e não controlado de 12 meses compararam FACO-KDB e FACO-Microhook, apresentando ECL de 6,23% e 6,76%, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos.⁵⁸

No estudo retrospectivo de 6 meses de Olgun et al. compararam GATT isolada com SLT isolada, evidenciando ECL de 6,2% significativa no grupo GATT isolada e ECL de 0,1% não significativa no grupo SLT isolada.⁵⁹

Não foram encontrados dados referentes as modalidades TRAB360, OMNI Surgical System, Streamline e Ab Interno Canaloplasty (ABiC) na revisão.

3.2 MIGS SUBCONJUNTIVais

Em um estudo prospectivo controlado de 6 meses, Oddone et al. compararam o XEN isolado com a FACO-XEN, observando uma ECL significativa de 5,6% e 11,3%, respectivamente. Nesse estudo, a FACO isolada apresentou ECL de 13,0%.⁶⁰ Gillmann et al. em um estudo retrospectivo de 24 meses comparando FACO-XEN com FACO isolada, evidenciaram ECL de 14,3% e 14,5%, respectivamente, sem diferença significativamente estatística entre os grupos. Ainda, ao se avaliar a diferença entre submetidos a agulhamento com mitomicina C ou não no grupo FACO-XEN, evidenciaram ECL de 13,1% e 15,4%, respectivamente, portanto, sem impacto adicional do agulhamento na ECL.⁶¹ Lenzhofer et al. em um estudo prospectivo não randomizado de 60 meses compararam XEN isolado com FACO-XEN, observando ECL na cirurgia combinada em 24 e 48 meses de 79 e 93 células, respectivamente, sem ECL significativa no grupo XEN isolado. O estudo sugere baixa ECL associada ao dispositivo, não sendo evidenciada influência da posição do implante na ECL durante o período avaliado.⁶² Fea et al. em um estudo prospectivo de 12 meses que avaliou em conjunto pacientes com XEN isolado e FACO-XEN não evidenciaram ECL significativa.⁶³ Olgun et al. em um estudo prospectivo de curto prazo de 3 meses compararam XEN isolado com a trabeculectomia isolada evidenciando ECL de 2,1% e 10,0%, respectivamente, sendo a diferença estatisticamente significativa entre os grupos.⁶⁴

Anton Steindor et al. em um estudo prospectivo de 17 meses avaliou o implante de PRESERFLO isolado evidenciando ECL de 2,17% não significativa em relação ao pré-operatório.⁶⁵ Ahmed et al. em um pequeno estudo prospectivo de longo prazo avaliou o implante PRESERFLO isolado evidenciando ECL de 4,49% em 68,9 meses.⁶⁶ Ibarz-Barberá et al. em um estudo de prospectivo de 12 meses avaliaram o implante de PRESERFLO isolado e FACO-PRESERFLO, evidenciando ECL de 7,5% e 5,5%, respectivamente, sendo os submetidos ao implante isolado já pseudofálicos. Ainda, foi analisada a distância do tubo ao endotélio corneano, observando ECL significativa de 18% no grupo com distância menor que 200 micrômetros, comparada

a ECL de 1% no grupo com distância maior que 500 micrômetros. A ECL relacionada ao primeiro grupo foi maior no primeiro mês em relação aos valores de 12 meses, sendo tal redução de 174 e 30,2 células, respectivamente. Isso sugere ECL contínua, mas com taxas mais baixas ao longo do tempo. Após 6 meses, tubos com distância superior a 600 micrômetros apresentaram ECL próxima de zero.⁶⁷ Em contraste, Gassel et al. em um estudo prospectivo recente de 24 meses não evidenciaram ECL significativa no implante de PRESERFLO isolado, incluindo pacientes fálicos e pseudofálicos, sendo tal desfecho justificado no estudo pela curva de aprendizado do cirurgião concluída durante a coleta de dados.⁶⁸ Fili et al. em um estudo prospectivo de 12 meses, compararam PRESERFLO isolado com FACO-PRESERFLO, evidenciando ECL não significativa de 1,9% e 2,4%, respectivamente.⁶⁹

3.3 MIGS SUPRACOROIDAIS

O estudo COMPASS prospectivo controlado de 24 meses, avaliou a eficácia e segurança do Cypass, evidenciando ECL de 12,97% e 9,78% nos grupos FACO-Cypass e FACO isolada, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos.²² Contudo, no seguimento desse estudo, observou-se ECL progressiva, com ECL de 20,4% e 10,1% nos grupos FACO-Cypass e FACO isolada aos 60 meses, respectivamente, com 27,2% dos pacientes apresentando ECL maior que 30% no grupo da cirurgia combinada. Pacientes com maior número de anéis visíveis à gonioscopia se projetando para a câmara anterior apresentaram maior ECL. Apesar disso, apenas 3,3% dos olhos implantados foram sintomáticos, sendo descrito, portanto, como um fenômeno subclínico.³² Em um estudo retrospectivo de 12 meses posterior à retirada do mercado não foi encontrada disfunção endotelial clinicamente significativa, mas sem descrição da ECD no estudo.⁷⁰

O MINIJECT no estudo prospectivo não controlado STAR I de 6 meses não apresentou ECL significativa durante o período avaliado.⁷¹ No estudo prospectivo não controlado de 6 meses STAR II foi evidenciada ECL de 2%, não sendo clinicamente significativa e nenhum paciente apresentando ECL maior que 30%.⁷² Posteriormente, o seguimento de 24 meses do estudo STAR I evidenciou ECL de 5% e nenhum paciente apresentando ECL maior que 30%.⁷³

Não foram encontrados dados referentes ao iStent Supra na revisão.

Tabela 1. Perda de células endoteliais corneanas em cirurgias minimamente invasivas de glaucoma em estudos não controlados

Autor, ano	Desenho	Duração do estudo	Idade média ± DP	Procedimento	n	ECL média
Nitta et al. 2020 ³⁵	R	24 meses	73,4 ± 9,1	FACO-iStent primeira geração	53	3,64%
Arriola-Villalobos et al. 2013 ³⁸	P	12 meses	75,1 ± 8,6	FACO-iStent Inject	20	13,22%
Iwasaki et al. 2023 ⁴⁰	P	12 meses	73,1 ± 6,3	FACO-iStent W	15	2,3%
Tanito et al. 2017 ⁴⁶	R	9,5 meses	76,0 ± 8,5	FACO-Microhook	68	6,0%
Abushanab et al. 2019 ⁴⁹	P	9 meses	56,3 ± 6,85	Esclerotomia profunda de alta frequência	43	4,7%
Anton Steindor et al. 2023 ⁶⁵	P	17 meses	68,0 ± 9,8	PRESERFLO	14	2,17%
Ahmed et al. 2022 ⁶⁶	P	68,9 meses	58,0 ± 7,8	PRESERFLO	8	4,49%
García Feijoó et al. 2020 ⁷²	P	6 meses	69,5 ± 10,9	MINIJECT	31	2,0%
Denis et al. 2022 ⁷³	P	24 meses	69,4 ± 11,1	MINIJECT	21	5,0%

P: prospectivo; ECL: perda de células endoteliais corneanas;

Tabela 2. Perda de células endoteliais corneanas em cirurgias minimamente invasivas de glaucoma associadas a facoemulsificação comparada a facoemulsificação isolada como controle

Autor, ano	Desenho	Duração do estudo	Cirurgia combinada				FACO isolada		
			Idade média ± DP	Dispositivo	n	ECL média	Idade média ± DP	n	ECL média
Konopińska et al. 2021 ³⁶	P	24 meses	NI	iStent primeira geração	26	37,64%	NI	26	34,54%
Gillmann et al. 2020 ³⁷	P	12 meses	54	iStent Inject	54	14,6%	73,3 ± 7,4	25	14,4%
Ahmed et al. 2023 ³⁹	ECR	60 meses	69,3 ± 7,0	iStent Inject	178	14,3%	69 ± 7,8	49	14,8%
Fea et al. 2015 ⁴¹	P	6 meses	69,6 ± 2,2	Hydrus	18	11,71%	68,8 ± 2,7	19	17,24%
Ahmed et al. 2021 ⁴²	ECR	36 meses	71,1 ± 7,9	Hydrus	324	13,0%	71,2 ± 7,6	150	11,0%
Ahmed et al. 2022 ⁴³	ECR	60 meses	71,1 ± 7,9	Hydrus	298	18,61%	71,2 ± 7,6	132	12,73%
Ventura-Abreu et al. 2021 ⁴⁴	ECR	12 meses	79,4 ± 6,8	KDB	21	11,8%	78,5 ± 6,1	21	25,2%
Faria et al. 2021 ⁵⁰	R	1 mês	60,4 ± 11,9	GATT	23	4,36%	67,5 ± 9,1	23	4,41%
Oddone et al. 2021 ⁵⁶	P	6 meses	72,2 ± 8,6	XEN	40	11,3%	72,2 ± 7,5	60	13,0%

Gillmann et al. 2020 ⁶¹	R	24 meses	76,0 ± 7,9	XEN	17	14,3%	76,0 ± 7,9	15	14,5%
Ianchulev et al. 2019 ²²	P	24 meses	70,2 ± 8,2	CYPASS	349	12,97%	70,2 ± 8,2	126	9,78%
Lass et al. 2019 ³²	P	60 meses	69,4 ± 7,9	CYPASS	163	20,4%	70,8 ± 7,5	40	10,1%

Cirurgia combinada: MIGS associado a facoemulsificação; R: retrospectivo; P: prospectivo; ECR: ensaio clínico randomizado; ECL: perda de células endoteliais corneanas; NI: não informado

Tabela 3 – Perda de células endoteliais corneanas em estudos comparativos

Autor, ano	Desenho	Duração do estudo	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1			Grupo 2		
					Idade média ± DP	n	ECL média	Idade média ± DP	n	ECL média
Faria et al. 2021 ⁵⁰	R	1 mês	GATT isolado	FACO-GATT	61,3 ± 18,4	39	1,31%	67,5 ± 9,1	23	4,36%
Sugihara et al. ⁴⁷	R	12 meses	FACO-Microhook com incisão única nasal	FACO-Microhook com incisão bilateral	71,0 ± 8,1	67	5,27%	71,6 ± 0,9	67	8,15%
Tanito et al. ⁴⁸	R	36 meses	Microhook isolado	FACO-Microhook	70,6 ± 13,2	142	4,44%	70,6 ± 13,2	352	6,13%
Dorairaj et al. 2020 ⁵³	P	6-29 meses	FACO-iStent 1 ^a	FACO-KDB	69,2 ± 7,8	21	9,0%	69,2 ± 7,8	21	3,4%

Gołaszewska et al. 2023 ⁵⁴	P	6 meses	FACO-iStent 1 ^a	FACO-Canaloplastia	$72,3 \pm 8,0$	45	43,0%	$65,11 \pm 13,7$	47	14,85 %
Takayanagi et al. 2021 ⁵⁵	R	12 meses	FACO-iStent 1 ^a	FACO-Microhook	$75,9 \pm 7,6$	32	7,22%	$75,9 \pm 7,6$	32	4,96%
Tokuda et al. 2022 ⁵⁶	R	12 meses	FACO-iStent 1 ^a	FACO-Microhook	$73,6 \pm 7,3$	20	5,3%	$73,6 \pm 7,3$	20	6,25%
Harano et al. 2023 ⁵⁷	R	12 meses	FACO-iStent W	FACO-Microhook	$73,0 \pm 7,4$	39	7,5%	$73,0 \pm 7,4$	39	8,6%
Arimura et al. 2023 ⁵⁸	ECR	12 meses	FACO-KDB	FACO-Microhook	$72,9 \pm 8,2$	29	6,23%	$72,3 \pm 8,3$	29	6,76%
Olgun et al. 2024 ⁵⁹	R	6 meses	GATT isolado	SLT isolado	$62,5 \pm 11,8$	98	6,2%	$62,9 \pm 12,7$	40	0,1%
Oddone et al. 2021 ⁶⁰	P	6 meses	XEN isolado	FACO-XEN	$69,1 \pm 12,9$	68	5,6%	$72,2 \pm 8,6$	40	11,3%
Olgun et al. ⁶⁴	P	3 meses	XEN isolado	Trabeculectomia	$61,7 \pm 12,1$	49	2,1%	$61,6 \pm 16,2$	31	10,0%
Ibarz-Barberá et al. 2022 ⁶⁷	P	12 meses	PRESERFLO isolado	FACO-PRESERFLO	$74,0 \pm 9,0$	32	7,5%	$74,0 \pm 9,0$	14	5,5%
Fili et al. 2022 ⁶⁹	P	12 meses	PRESERFLO isolado	FACO-PRESERFLO	$73,5 \pm 10,5$	15	1,9%	$62,0 \pm 9,0$	15	2,4%

R: retrospectivo; P: prospectivo; ECR: ensaio clínico randomizado; ECL: perda de células endoteliais corneanas

4 DISCUSSÃO

A detecção da ECL contínua pelo dispositivo Cypass traz à tona a discussão do perfil de segurança das diferentes técnicas de MIGS disponíveis.³² Outro fator a ser considerado é a implantação de dispositivos intraoculares, visto que a proximidade com o endotélio corneano foi identificada como fator de risco para maior ECL no pós-operatório, tanto nas cirurgias de implante de tubo quanto no PRESERFLO.^{26; 67}

Os MIGS trabeculares de forma geral não apresentaram aumento de ECL significativo na cirurgia combinada em comparação com a FACO isolada, sugerindo atender ao perfil de segurança proposto. No estudo de Konopińska et al. foi evidenciada ECL acima de 30% para os grupos FACO-iStent de primeira geração e FACO isolada, podendo os elevados valores ter relação com a pequena amostra e a execução cirúrgica.³⁶

No estudo HORIZON, o Hydrus apresentou incremento não significativo de 2% na ECL do grupo FACO-Hydrus em relação a FACO isolada aos 36 meses, sendo justificado no estudo pela manipulação cirúrgica e remoção do viscoelástico.⁴² Contudo, a diferença entre os grupos foi maior aos 60 meses, mas sem diferença entre os grupos com significância estatística. A maior ECL no grupo FACO-Hydrus pode estar relacionada a manipulação cirúrgica e/ou pela presença do dispositivo. Ainda, houve maior número de pacientes com ECL maior que 30% com diferença significativamente estatística no grupo FACO-Hydrus quando comparado ao grupo FACO isolada aos 3 meses. Apesar disso, não houve aumento significativo na taxa de ECL entre os grupos ao final de 60 meses, sugerindo perfil de segurança a longo prazo.⁴³

Apesar de FACO-KDB e FACO-iStent primeira geração apresentarem ECL comparada a FACO isolada nos estudos incluídos nessa revisão, Dorairaj et al. evidenciaram ECL de 9,0% no grupo FACO-iStent primeira geração e de 3,4% no grupo FACO-KDB, podendo sugerir uma maior ECL relacionada a presença do dispositivo e a manipulação cirúrgica.⁵³ A maior ECL observada na FACO-iStent de primeira geração foi também registrada no estudo de Gołaszewska et al. ao comparar com a FACO-Canaloplastia, registrando ECL de 43,0% e 14,8%, respectivamente.⁵⁴ O Trabectome foi avaliado apenas isoladamente, sem ECL significativa.^{51; 52} A

esclerotomia profunda de alta frequência como procedimento isolado apresentou ECL de 4,7%.⁴⁹

Entre os MIGS subconjuntivais, a FACO-XEN apresentou ECL semelhante à da FACO isolada. Contudo, no estudo prospectivo de 60 meses, Lenzhofer et al. evidenciaram baixa ECL durante o seguimento, podendo estar relacionada a presença do dispositivo.⁶² Nos estudos avaliados, não foi evidenciada relação da ECL com o posicionamento do tubo na câmara anterior. Ao se comparar XEN isolado com a trabeculectomia isolada, o XEN apresentou menor ECL no período de 3 meses, sendo necessários estudos de longo prazo para melhor quantificar a ECL secundária a presença do dispositivo.⁶⁴

O PRESERFLO isolado, por sua vez, apresentou baixa ECL pós-operatória. Ainda, quando realizado combinado a FACO, apresentou valores comparáveis ao da FACO isolada. A maior ECL foi relacionada a menor distância do tubo ao endotélio corneano, com maior ECL no primeiro mês. Foi evidenciada ECL contínua durante seguimento de 12 meses, mas com taxas mais baixas ao longo do tempo, sendo necessários estudos de longo prazo para melhor quantificação.⁶⁷ Contudo, em um estudo prospectivo recente de 24 meses, Gassel et al. não evidenciaram ECL secundária ao procedimento, achado justificado pela curva de aprendizado completa durante a coleta de dados.⁶⁸

Entre os MIGS supracoroidais, foi evidenciada ECL contínua no seguimento de 60 meses do Cypass, com 27,2% dos pacientes apresentando ECL maior que 30%, apesar de apesar 3,3% apresentarem sintomas.³² Essa evidência traz à tona a importância da avaliação de segurança para as técnicas de MIGS disponíveis no mercado.

Por fim, o MINIJECT apresentou ECL de 2% em 24 meses e 5% em 60 meses, sem apresentar pacientes com ECL maior que 30% nesse período.^{72; 73}

O presente estudo apresenta como limitações a utilização de valores de ECD média, apresentando sobreposição de intervalo de confiança na comparação do ECD basal com o pós-cirúrgico e não apresentando testes de significância estatística em todos os dados. Ainda, a disponibilidade de estudos com amostra pequenas, de curto prazo, com duração diferente e com desenhos retrospectivos, não controlados e/ou não randomizados podem justificar as variações encontradas. A maioria dos estudos

não forneceu a porcentagem de ECL maior que 30%. Outra limitação do estudo foi o patrocínio de ensaios clínicos pelas empresas que produzem os dispositivos, apresentando inclusive conflitos de interesse nas publicações. A curva de aprendizado e diferentes técnicas de execução nas MIGS podem justificar a variação de ECL relacionada ao mesmo dispositivo. Por fim, portadores de baixa ECD foram excluídos dos estudos avaliados, sendo tais pacientes elegíveis aos procedimentos avaliados na prática clínica.

5 CONCLUSÃO

De modo geral, as técnicas disponíveis incluídas nessa revisão apresentaram boa segurança tanto como procedimento isolado quanto na cirurgia combinada. As técnicas trabeculares que envolvem implantes podem estar relacionadas a maior perda endotelial, sugerindo efeito da proximidade dos dispositivos ao endotélio corneano. É importante individualizar e considerar a perda endotelial secundária às diferentes técnicas de MIGS na avaliação pré-operatória dos pacientes a serem submetidos a tais procedimentos, bem como a segurança baseada na contagem endotelial basal pré-operatória. Por fim, à luz da retirada do Cypass do mercado devido a perda endotelial contínua e significativa, faz-se importante o seguimento de longo prazo para melhor quantificação do dano endotelial secundário a realização das MIGS na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- 1 BOURNE, R. R. A. et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by glaucoma: A meta-analysis from 2000 to 2020. **Eye**, v. 38, n. 11, p. 2036-2046, 2024-08-01 2024.
- 2 ZHANG, N. et al. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 13762, Jul 2 2021.
- 3 THAM, Y. C. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. **Ophthalmology**, v. 121, n. 11, p. 2081-90, Nov 2014.

- 4 FELLMAN, R. L. et al. American Glaucoma Society Position Paper: Microinvasive Glaucoma Surgery. **Ophthalmology Glaucoma**, v. 3, n. 1, p. 1-6, 2020-01-01 2020.
- 5 GAZZARD, G. et al. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) Trial: Six-Year Results of Primary Selective Laser Trabeculoplasty versus Eye Drops for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. **Ophthalmology**, v. 130, n. 2, p. 139-151, Feb 2023.
- 6 SAHEB, H.; AHMED, II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. **Curr Opin Ophthalmol**, v. 23, n. 2, p. 96-104, Mar 2012.
- 7 ROWSON, A. C. et al. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Safety of Individual Devices. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 22, p. 6833, 2022-11-18 2022.
- 8 CAPRIOLI, J. et al. Special Commentary: Supporting Innovation for Safe and Effective Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Summary of a Joint Meeting of the American Glaucoma Society and the Food and Drug Administration, Washington, DC, February 26, 2014. **Ophthalmology**, v. 122, n. 9, p. 1795-801, Sep 2015.
- 9 BALAS, M.; MATHEW, D. J. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: A Review of the Literature. **Vision (Basel)**, v. 7, n. 3, Aug 21 2023.
- 10 KASAHARA, M.; SHOJI, N. Effectiveness and limitations of minimally invasive glaucoma surgery targeting Schlemm's canal. **Jpn J Ophthalmol**, v. 65, n. 1, p. 6-22, Jan 2021.
- 11 OBUCHOWSKA, I.; KONOPIŃSKA, J. Corneal Endothelial Cell Loss in Patients After Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Current Perspectives. **Clinical Ophthalmology**, v. Volume 16, p. 1589-1600, 2022-05-01 2022.
- 12 DICK, H. B. et al. Two-Year Performance and Safety Results of the MINIject Supraciliary Implant in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma: Meta-Analysis of the STAR-I, II, III Trials. **Am J Ophthalmol**, v. 260, p. 172-181, Apr 2024.
- 13 RICHTER, G. M. et al. Trabecular Procedures Combined with Cataract Surgery for Open-Angle Glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. **Ophthalmology**, v. 131, n. 3, p. 370-382, Mar 2024.

14 DO, A. T.; PARIKH, H.; PANARELLI, J. F. Subconjunctival microinvasive glaucoma surgeries: an update on the Xen gel stent and the PreserFlo MicroShunt. **Curr Opin Ophthalmol**, v. 31, n. 2, p. 132-138, Mar 2020.

15 WAGNER, F. M. et al. Comparison of subconjunctival microinvasive glaucoma surgery and trabeculectomy. **Acta Ophthalmol**, v. 100, n. 5, p. e1120-e1126, Aug 2022.

16 CHEN, D. Z.; SNG, C. C. A. Safety and Efficacy of Microinvasive Glaucoma Surgery. **J Ophthalmol**, v. 2017, p. 3182935, 2017.

17 VOLD, S. et al. Two-Year COMPASS Trial Results: Supraciliary Microstenting with Phacoemulsification in Patients with Open-Angle Glaucoma and Cataracts. **Ophthalmology**, v. 123, n. 10, p. 2103-12, Oct 2016.

18 BOURNE, W. M.; NELSON, L. R.; HODGE, D. O. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 38, n. 3, p. 779-82, Mar 1997.

19 YU, Z. Y.; WU, L.; QU, B. Changes in corneal endothelial cell density in patients with primary open-angle glaucoma. **World J Clin Cases**, v. 7, n. 15, p. 1978-1985, Aug 6 2019.

20 KWON, J. W. et al. Association Between Corneal Endothelial Cell Density and Topical Glaucoma Medication Use in an Eye Bank Donor Population. **Cornea**, v. 35, n. 12, p. 1533-1536, Dec 2016.

21 DICK, H. B. et al. Long-term endothelial cell loss following phacoemulsification through a temporal clear corneal incision. **J Cataract Refract Surg**, v. 22, n. 1, p. 63-71, Jan-Feb 1996.

22 IANCHULEV, T. et al. Corneal Endothelial Cell Density and Morphology After Phacoemulsification in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma and Cataracts: 2-Year Results of a Randomized Multicenter Trial. **Cornea**, v. 38, n. 3, p. 325-331, Mar 2019.

23 HIROOKA, K. et al. Effect of trabeculectomy on corneal endothelial cell loss. **Br J Ophthalmol**, v. 104, n. 3, p. 376-380, Mar 2020.

24 STORR-PAULSEN, T. et al. Corneal endothelial cell loss after mitomycin C-augmented trabeculectomy. **J Glaucoma**, v. 17, n. 8, p. 654-7, Dec 2008.

25 SIHOTA, R.; SHARMA, T.; AGARWAL, H. C. Intraoperative mitomycin C and the corneal endothelium. **Acta Ophthalmol Scand**, v. 76, n. 1, p. 80-2, Feb 1998.

26 KIM, J. Y. et al. Corneal endothelial cell changes and surgical results after Ahmed glaucoma valve implantation: ciliary sulcus versus anterior chamber tube placement. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 12986, Jun 21 2021.

27 KIM, M. S.; KIM, K. N.; KIM, C. S. Changes in Corneal Endothelial Cell after Ahmed Glaucoma Valve Implantation and Trabeculectomy: 1-Year Follow-up. **Korean J Ophthalmol**, v. 30, n. 6, p. 416-425, Dec 2016.

28 NASSIRI, N. et al. Corneal endothelial cell changes after Ahmed valve and Molteno glaucoma implants. **Ophthalmic Surg Lasers Imaging**, v. 42, n. 5, p. 394-9, Sep-Oct 2011.

29 TAN, A. N. et al. Corneal endothelial cell loss after Baerveldt glaucoma drainage device implantation in the anterior chamber. **Acta Ophthalmol**, v. 95, n. 1, p. 91-96, Feb 2017.

30 IWASAKI, K. et al. Prospective cohort study of corneal endothelial cell loss after Baerveldt glaucoma implantation. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. e0201342, 2018.

31 ANSIAF, O. **American National Standards Institute (ANSI) for Ophthalmic Implantable Glaucoma Device**. Alexandria, VA: The Vision Council 2014.

32 LASS, J. H. et al. Corneal Endothelial Cell Loss and Morphometric Changes 5 Years after Phacoemulsification with or without CyPass Micro-Stent. **Am J Ophthalmol**, v. 208, p. 211-218, Dec 2019.

33 VINOD, K.; GEDDE, S. J. Safety profile of minimally invasive glaucoma surgery. **Curr Opin Ophthalmol**, v. 32, n. 2, p. 160-168, Mar 1 2021.

34 SHIBA, D. et al. Safety and Efficacy of Two Trabecular Micro-Bypass Stents as the Sole Procedure in Japanese Patients with Medically Uncontrolled Primary Open-Angle Glaucoma: A Pilot Case Series. **J Ophthalmol**, v. 2017, p. 9605461, 2017.

35 NITTA, K. et al. iStent Trabecular Micro-Bypass Stent Implantation with Cataract Surgery in a Japanese Glaucoma Population. **Clin Ophthalmol**, v. 14, p. 3381-3391, 2020.

36 KONOPIŃSKA, J. et al. Evaluation of the Effect of the First Generation iStent on Corneal Endothelial Cell Loss-A Match Case-Control Study. **J Clin Med**, v. 10, n. 19, Sep 26 2021.

37 GILLMANN, K. et al. A Prospective Analysis of iStent Inject Microstent Implantation: Surgical Outcomes, Endothelial Cell Density, and Device Position at 12 Months. **J Glaucoma**, v. 29, n. 8, p. 639-647, Aug 2020.

38 ARRIOLA-VILLALOBOS, P. et al. Mid-term evaluation of the new Glaukos iStent with phacoemulsification in coexistent open-angle glaucoma or ocular hypertension and cataract. **Br J Ophthalmol**, v. 97, n. 10, p. 1250-5, Oct 2013.

39 AHMED, I. I. K. et al. Long-Term Endothelial Safety Profile With iStent Inject in Patients With Open-Angle Glaucoma. **Am J Ophthalmol**, v. 252, p. 17-25, Aug 2023.

40 IWASAKI, K. et al. Posture-Induced Intraocular Pressure Changes after iStent Inject W Combined with Phacoemulsification in Open Angle Glaucoma Patients. **Medicina (Kaunas)**, v. 59, n. 3, Feb 21 2023.

41 FEA, A. M. et al. A Comparison of Endothelial Cell Loss in Combined Cataract and MIGS (Hydrus) Procedure to Phacoemulsification Alone: 6-Month Results. **J Ophthalmol**, v. 2015, p. 769289, 2015.

42 AHMED, I. I. K. et al. Three-Year Findings of the HORIZON Trial: A Schlemm Canal Microstent for Pressure Reduction in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract. **Ophthalmology**, v. 128, n. 6, p. 857-865, Jun 2021.

43 AHMED, I. I. K. Long-term Outcomes from the HORIZON Randomized Trial for a Schlemm's Canal Microstent in Combination Cataract and Glaucoma Surgery. **Ophthalmology**, v. 129, n. 7, p. 742-751, Jul 2022.

44 VENTURA-ABREU, N. et al. Twelve-month results of ab interno trabeculectomy with Kahook Dual Blade: an interventional, randomized, controlled clinical study. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 259, n. 9, p. 2771-2781, Sep 2021.

45 TANITO, M. et al. Short-term results of microhook ab interno trabeculotomy, a novel minimally invasive glaucoma surgery in Japanese eyes: initial case series. **Acta Ophthalmol**, v. 95, n. 5, p. e354-e360, Aug 2017.

46 TANITO, M.; IKEDA, Y.; FUJIHARA, E. Effectiveness and safety of combined cataract surgery and microhook ab interno trabeculotomy in Japanese eyes with glaucoma: report of an initial case series. **Jpn J Ophthalmol**, v. 61, n. 6, p. 457-464, Nov 2017.

47 SUGIHARA, K. et al. Comparison of Phaco-Tanito Microhook Trabeculotomy between Propensity-Score-Matched 120-Degree and 240-Degree Incision Groups. **J Clin Med**, v. 12, n. 23, Dec 1 2023.

48 TANITO, M. et al. Midterm Results of Microhook ab Interno Trabeculotomy in Initial 560 Eyes with Glaucoma. **J Clin Med**, v. 10, n. 4, Feb 17 2021.

49 ABUSHANAB, M. M. I. et al. The Efficacy and Safety of High-Frequency Deep Sclerotomy in Treatment of Chronic Open-Angle Glaucoma Patients. **Biomed Res Int**, v. 2019, p. 1850141, 2019.

50 FARIA, B. M. et al. Short-term endothelial cell density changes after gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy. **Arq Bras Oftalmol**, v. 85, n. 4, p. 344-350, 2021.

51 MAEDA, M.; WATANABE, M.; ICHIKAWA, K. Evaluation of trabectome in open-angle glaucoma. **J Glaucoma**, v. 22, n. 3, p. 205-8, Mar 2013.

52 KASAHARA, M.; SHOJI, N.; MATSUMURA, K. The Influence of Trabectome Surgery on Corneal Endothelial Cells. **J Glaucoma**, v. 28, n. 2, p. 150-153, Feb 2019.

53 DORAIRAJ, S.; BALASUBRAMANI, G. K. Corneal Endothelial Cell Changes After Phacoemulsification Combined with Excisional Goniotomy with the Kahook Dual Blade or iStent: A Prospective Fellow-Eye Comparison. **Clin Ophthalmol**, v. 14, p. 4047-4053, 2020.

54 GOŁASZEWSKA, K.; OBUCHOWSKA, I.; KONOPIŃSKA, J. Efficacy and Safety of ab Extero Phaco-Canaloplasty versus First-Generation iStent Bypass Implantation Combined with Phacoemulsification in Patients with Primary Open Angle Glaucoma-Early Results. **Int J Environ Res Public Health**, v. 20, n. 2, Jan 12 2023.

55 TAKAYANAGI, Y. et al. Fellow-Eye Comparison between Phaco-Microhook Ab-Interno Trabeculotomy and Phaco-iStent Trabecular Micro-Bypass Stent. **J Clin Med**, v. 10, n. 10, May 14 2021.

56 TOKUDA, N. et al. Comparison of minimally invasive glaucoma surgery with trabecular micro-bypass stent and microhook ab interno trabeculotomy performed in conjunction with cataract surgery. **Int J Ophthalmol**, v. 15, n. 7, p. 1082-1088, 2022.

57 HARANO, A. et al. Fellow-Eye Comparison between Phaco-Tanito Microhook Trabeculotomy and Phaco-iStent Inject W. **J Clin Med**, v. 12, n. 22, Nov 9 2023.

58 ARIMURA, S. et al. Randomised clinical trial for morphological changes of trabecular meshwork between Kahook dual-blade goniotomy and ab interno trabeculotomy with a microhook. **Sci Rep**, v. 13, n. 1, p. 20783, Nov 27 2023.

59 OLGUN, A.; KARAPAPAK, M. Corneal endothelial density loss in patients after gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy. **Int Ophthalmol**, v. 44, n. 1, p. 330, Jul 19 2024.

60 ODDONE, F. et al. Endothelial Cell Density After XEN Implant Surgery: Short-term Data From the Italian XEN Glaucoma Treatment Registry (XEN-GTR). **J Glaucoma**, v. 30, n. 7, p. 559-565, Jul 1 2021.

61 GILLMANN, K. et al. Impact of Phacoemulsification Combined with XEN Gel Stent Implantation on Corneal Endothelial Cell Density: 2-Year Results. **J Glaucoma**, v. 29, n. 3, p. 155-160, Mar 2020.

62 LENZHOFER, M. et al. Five-year follow-up of corneal endothelial cell density after transscleral ab interno glaucoma gel stent implantation. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 261, n. 4, p. 1073-1082, Apr 2023.

63 FEA, A. M. et al. Evaluation of Bleb Morphology and Reduction in IOP and Glaucoma Medication following Implantation of a Novel Gel Stent. **J Ophthalmol**, v. 2017, p. 9364910, 2017.

64 OLGUN, A. et al. XEN Gel Stent versus trabeculectomy: Short-term effects on corneal endothelial cells. **Eur J Ophthalmol**, v. 31, n. 2, p. 346-353, Mar 2021.

65 ANTON STEINDOR, F. et al. Preserflo MicroShunt: Efficacy and Endothelial Cell Density. **J Glaucoma**, v. 32, n. 12, p. 1018-1021, Dec 1 2023.

66 AHMED, T. et al. Long-term results of the safety and effectiveness of a novel microshunt in Japanese patients with primary open-angle glaucoma. **Jpn J Ophthalmol**, v. 66, n. 1, p. 33-40, Jan 2022.

67 IBARZ-BARBERÁ, M. et al. Corneal Endothelial Cell Loss After PRESERFLO™ MicroShunt Implantation in the Anterior Chamber: Anterior Segment OCT Tube Location as a Risk Factor. **Ophthalmol Ther**, v. 11, n. 1, p. 293-310, Feb 2022.

68 GASSEL, C. J. et al. Intermediate-term impact on corneal endothelial cells and efficacy of Preserflo MicroShunt implantation in patients with open-angle glaucoma - a prospective study over two years. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, May 21 2024.

69 FILI, S. et al. PreserFlo™ MicroShunt Combined with Phacoemulsification versus PreserFlo™ MicroShunt as a Standalone Procedure in Patients with Medically Resistant Open-Angle Glaucoma. **J Curr Ophthalmol**, v. 34, n. 2, p. 180-186, Apr-Jun 2022.

70 GABBAY, I. E.; RUBEN, S. CyPass(®) Micro-Stent Safety and Efficacy at One Year: What Have We Learned? **J Curr Glaucoma Pract**, v. 13, n. 3, p. 99-103, Sep-Dec 2019.

71 DENIS, P. et al. A First-in-Human Study of the Efficacy and Safety of MINIject in Patients with Medically Uncontrolled Open-Angle Glaucoma (STAR-I). **Ophthalmol Glaucoma**, v. 2, n. 5, p. 290-297, Sep-Oct 2019.

72 GARCÍA FEIJOÓ, J. et al. A European Study of the Performance and Safety of MINIject in Patients With Medically Uncontrolled Open-angle Glaucoma (STAR-II). **J Glaucoma**, v. 29, n. 10, p. 864-871, Oct 2020.

73 DENIS, P. et al. Two-year outcomes of the MINIject drainage system for uncontrolled glaucoma from the STAR-I first-in-human trial. **Br J Ophthalmol**, v. 106, n. 1, p. 65-70, Jan 2022.