

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Artur William Caldeira Abreu Veloso

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A ESPESSURA DA CAMADA DE FIBRAS
NERVOSAS E VARIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR EM SUSPEITOS DE
GLAUCOMA E EM PACIENTES COM GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO
ABERTO**

Belo Horizonte

2022

Artur William Caldeira Abreu Veloso

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A ESPESSURA DA CAMADA DE FIBRAS
NERVOSAS E VARIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR EM SUSPEITOS DE
GLAUCOMA E EM PACIENTES COM GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO
ABERTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito final para a obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Resposta inflamatória à agressão tecidual

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Cronemberger

Coorientador: Prof. Dr. Alberto Diniz Filho

Belo Horizonte

2022

V443a Veloso, Artur William Caldeira Abreu.
Avaliação da relação entre a espessura da camada de fibras nervosas e variação da pressão intraocular em suspeitos de Glaucoma e em pacientes com Glaucoma Primário de Ângulo Aberto [recursos eletrônicos]. / Artur William Caldeira Abreu Veloso. - - Belo Horizonte: 2022.
97f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Sebastião Cronemberger.
Coorientador (a): Alberto Diniz Filho.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Glaucoma de Ângulo Aberto. 2. Hipertensão Ocular. 3. Diagnóstico por Imagem. 4. Nervo Óptico. 5. Pressão Intraocular. 6. Dissertação Acadêmica. I. Cronemberger, Sebastião. II. Diniz Filho, Alberto. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WW 290

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A ESPESSURA DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS E VARIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR EM SUSPEITOS DE GLAUCOMA E EM PACIENTES COM GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO.

ARTUR WILLIAM CALDEIRA ABREU VELOSO

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia dezesseis de setembro de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

Vital Paulino Costa
UNICAMP

Carolina Pelegrini Barbosa Gracitelli
UNIFESP

Daniel Vitor de Vasconcelos Santos
UFMG

Carlos Eduardo dos Reis Veloso
UFMG

Alberto Dizin Filho - Coorientador
UFMG

Sebastião Cronemberger Sobrinho - Orientador
UFMG

Belo Horizonte, 16 de setembro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Vitor de Vasconcelos Santos, Chefe de departamento**, em 16/09/2022, às 14:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sebastião Cronemberger Sobrinho, Presidente de comissão**, em 24/09/2022, às 13:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alberto Diniz Filho, Professor Magistério Superior - Voluntário**, em 01/11/2022, às 22:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vital Paulino Costa, Usuário Externo**, em 06/11/2022, às 14:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Pelegrini Barbosa Gracitelli, Usuária Externa**, em 08/11/2022, às 20:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Eduardo dos Reis Veloso, Usuário Externo**, em 18/12/2022, às 17:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1701885 e o código CRC D57BF27E.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Magnífica Reitora

Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof.^a Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Fernando Marcos dos Reis

Diretora da Faculdade de Medicina

Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira

Superintendente do Hospital das Clínicas

Prof.^a Andréa Maria Silveira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof.^a Vivian Resende

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Membros do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof.^a Vivian Resende

Prof. Túlio Pinho Navarro

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Antônio Percope

Representante discente: Artur William Caldeira Abreu Veloso

A Deus, razão de tudo.

Aos meus pais Milton e Maria Assunção,
alicerce e afeto.

Aos meus irmãos Camilla e Rodrigo,
fraterno zelo.

À minha esposa Leila, amor, encanto,
perene ternura.

Aos meus filhos, dádiva e benção.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo.

Ao meu pai Milton, por ser exemplo de honra e caráter, pelo imenso amor à família, por ser meu herói.

À minha mãe Maria Assunção, pelo inesgotável carinho e amparo incondicional, pela benevolente e amorosa dedicação aos filhos.

À minha esposa Leila, pelo inspirador desvelo com a nossa família, pelo fundamental suporte que reverbera em cada palavra escrita desta tese.

Ao Professor Sebastião Cronemberger, pelo entusiasmo contagiante, pelo ensinamento através do trabalho diligente, que persevera e edifica.

Ao Professor Alberto Diniz Filho, pela lapidação e contribuição ao manuscrito.

Ao Professor Daniel Vitor, por erudir e incentivar a todos que buscam se aprimorar.

À Professora Vivian Resende, pelo exemplo de dedicação institucional.

À minha sogra Maria Selmira, pelo prestimoso cuidado à família, pelo apoio providencial.

Ao Professor Nassim Calixto (*in memoriam*), pela sabedoria, pelo empenho em ensinar, pela escola que fundou.

A todos que trabalham no Hospital São Geraldo, com esmero, dedicação e excelência em beneficência aos pacientes.

A todos aqueles não mencionados aqui, que colaboraram de alguma forma para a concretização dessa tese.

“Quem fala a verdade não merece castigo”.

(Milton Caldeira Veloso / Ditado Popular)

RESUMO

Introdução: Glaucoma é uma neuropatia óptica caracterizada pela perda irreversível das células ganglionares retinianas, sendo a pressão intraocular (Po) o principal fator de risco para a doença. Grandes variações da pressão intraocular durante um determinado período de tempo têm atraído a atenção como um potencial fator de risco para o desenvolvimento e progressão do glaucoma.

Objetivo: Avaliar a relação entre a flutuação de 24 horas da pressão intraocular (Δ Po) e a espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) medida por tomografia de coerência óptica de domínio espectral (TCO-DE).

Método: O estudo incluiu 125 olhos de 65 pacientes. Sessenta e três olhos (50,4%) tiveram o diagnóstico de glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) e 62 (49,6%) foram considerados suspeitos de glaucoma (SG). Todos os olhos foram submetidos a imagens usando TCO-DE, juntamente com medição da Po de 24 horas e perimetria computadorizada acromática. Apenas pacientes com Δ Po anormal (>6 mmHg) foram incluídos. Correlação e modelos mistos lineares generalizados foram usados para investigar a relação entre Δ Po e a espessura da CFNR ajustando para potenciais fatores de confusão, como idade, diagnóstico de glaucoma, espessura da córnea, Po média durante 24 horas e gravidade da doença.

Resultados: A idade média foi semelhante entre os grupos SG e GPAA ($62,2 \pm 15,6$ vs. $64,6 \pm 12,0$, $P = 0,50$), enquanto o desvio médio do campo visual apresentou diferença entre SG e GPAA ($0,41 \pm 1,33$ vs. $-3,09 \pm 3,23$, $P < 0,001$). A Po média também foi semelhante entre os grupos SG e GPAA ($15,6 \pm 3,47$ vs. $15,6 \pm 2,83$ mmHg, $P = 0,90$), assim como o pico da Po às 6h ($21,7 \pm 3,85$ vs. $21,3 \pm 3,80$ mmHg, $P = 0,68$). Correlações negativas estatisticamente significativas foram encontradas no grupo GPAA entre a Po às 6h e a espessura da CFNR global ($r_s = -0,543$; $P < 0,001$), quadrantes inferior ($r_s = -0,540$; $P < 0,001$), superior ($r_s = -0,405$; $P = 0,009$) e nasal ($r_s = -0,561$; $P < 0,001$). Correlações negativas também foram encontradas entre Δ Po e a espessura da CFNR global ($r_s = -0,591$; $P < 0,001$), e todos os demais setores ($P < 0,05$). No SG a Po às 6h correlacionou-se apenas com a espessura da CFNR no quadrante inferior ($r_s = -0,307$; $P = 0,047$). Cada 1 mmHg maior na Δ Po foi associado à afilamento de $-1,44$ μ m na espessura global da CFNR (IC 95%: $-2,77$ a $-0,11$, $P = 0,03$). Além disso, cada incremento de 10 anos na idade foi associado à afilamento de $-3,56$ μ m na espessura global da CFNR (IC 95%: $-6,06$ a $-1,05$, $P = 0,006$). O GPAA teve uma afilamento média de $-10,91$ μ m na CFNR global em relação aos SG (IC 95%: $-20,21$ a $-1,62$, $P = 0,02$). A Po média não foi associada à espessura global da CFNR (IC 95%: $-1,37$ a $0,91$, $P = 0,69$).

Conclusão: Maior Δ Po foi associado à menor espessura global da CFNR medida pelo TCO-DE, em pacientes com Δ Po >6 mmHg. Esse achado corrobora um papel potencial da flutuação da Po como fator de risco para perda estrutural no glaucoma.

Palavras-chave: Glaucoma primário de ângulo aberto, suspeita de glaucoma, diagnóstico por imagem, nervo óptico, pressão intraocular.

ABSTRACT

Introduction: Glaucoma is an optic neuropathy characterized by irreversible loss of retinal ganglion cells, with intraocular pressure (IOP) being the main risk factor for the disease. Large variations in IOP over a period of time have attracted attention as a potential risk factor for the development and progression of glaucoma.

Purpose: To evaluate the relationship between 24-hour fluctuation of intraocular pressure (Δ IOP) and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Material and Methods: The study included 125 eyes of 65 patients. Sixty-three eyes (50.4%) had a diagnosis of primary open angle glaucoma (POAG) and 62 (49.6%) were considered glaucoma suspects (GS). All eyes underwent imaging using SD-OCT, along with 24-hour IOP measurement and standard automated perimetry. Only patients with abnormal Δ IOP (>6 mmHg) were included. Correlation and generalized linear mixed models were used to investigate the relationship between Δ IOP and RNFL thickness adjusting for potential confounding factors such as age, glaucoma diagnosis, corneal thickness, mean IOP during 24 hours, and disease severity.

Results: Mean age was similar between the SG and POAG groups (62.2 ± 15.6 vs. 64.6 ± 12.0 , $P = 0.50$), while the mean deviation of visual field showed a difference between SG and POAG (0.41 ± 1.33 vs. -3.09 ± 3.23 , $P < 0.001$). The mean Po was also similar between GS and POAG groups (15.6 ± 3.47 vs 15.6 ± 2.83 mmHg, $P = 0.90$) as was IOP peak at 6 AM (21.7 ± 3.85 vs. 21.3 ± 3.80 mmHg, $P = 0.68$). Statistically significant negative correlations were found in POAG group between IOP at 6 AM and RNFL thickness in global ($r_s = -0.543$; $P < 0.001$), inferior ($r_s = -0.540$; $P < 0.001$), superior ($r_s = -0.405$; $P = 0.009$), and nasal quadrants ($r_s = -0.561$; $P < 0.001$). Negative correlations were also found between Δ IOP and RNFL thickness in global ($r_s = -0.591$; $P < 0.001$), and all other sectors ($P < 0.05$). In GS IOP at 6 AM correlated only with RNFL thickness in the inferior quadrant ($r_s = -0.307$; $P = 0.047$). Each 1 mmHg higher in Δ IOP was associated with thinning of $-1.44 \mu\text{m}$ in global RNFL thickness (95% CI: -2.77 to -0.11 , $P = 0.03$). Also, each 10-years increment in age was associated with thinning of $-3.56 \mu\text{m}$ in global RNFL thickness (95% CI: -6.06 to -1.05 , $P = 0.006$). POAG had on average $-10.91 \mu\text{m}$ thinning in global RNFL than glaucoma suspects (95% CI: -20.21 to -1.62 , $P = 0.02$). Mean IOP was not associated with global RNFL thickness (95% CI: -1.37 to 0.91 , $P = 0.69$).

Conclusion: Higher Δ IOP was associated with lower global RNFL thickness measured by SD-OCT, in patients with Δ IOP > 6 mmHg. This finding corroborates a potential role for IOP fluctuation as a risk factor for structural loss in glaucoma.

Keywords: Primary Open Angle Glaucoma, Glaucoma suspect, Diagnostic Imaging, Optic Nerve, Intraocular Pressure.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Diagrama de fluxo para seleção de participantes do estudo.....36
- Figura 2 – Exemplo de tomografia de coerência óptica de domínio espectral com representação dos setores de Garway-Heath em grupo suspeito de glaucoma (SG) e glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA).....38
- Figura 3 – Gráficos de dispersão demonstrando a relação entre a espessura de CFNR e ΔP_o no glaucoma primário de ângulo aberto.....42
- Figura 4 – Pressão intraocular durante 24 horas em suspeitos de glaucoma (GS) e glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA).....48
- Figura 5 – Flutuações da pressão intraocular (P_o) e risco de lesão glaucomatosa para os pacientes A e B.....57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados demográficos, Espessura da CFNR, ECC, MD, PSD e Relação E/D.....	37
Tabela 2 –	Curva Diária de Pressão Intraocular dos Indivíduos.....	39
Tabela 3 –	Correlação entre Pressão Intraocular às 06:00 horas e Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) em Suspeitos de Glaucoma (SG) e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA).....	40
Tabela 4 –	Correlação entre Pressão Intraocular às 22:00 horas e Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) em Suspeitos de Glaucoma (SG) e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA).....	41
Tabela 5 –	Correlação entre Pressão Intraocular às 09:00 horas e Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) em Suspeitos de Glaucoma (SG) e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA).....	43
Tabela 6 –	Correlação entre Pressão Intraocular às 11:00 horas e Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) em Suspeitos de Glaucoma (SG) e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA).....	44
Tabela 7 –	Correlação entre Pressão Intraocular às 18:00 horas e Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) em Suspeitos de Glaucoma (SG) e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA).....	45
Tabela 8 –	Correlação entre Espessura da Camada de Fibras Nervosas Retinianas (CFNR) e Pressão Intraocular Média em Horário de Expediente (Po ambulatorial) e Flutuação de Pressão Intraocular de curto prazo (ΔP_o) em Glaucoma Primário de Ângulo Aberto.....	46
Tabela 9 –	Características Demográficas e Clínicas dos Indivíduos do Estudo.....	47
Tabela 10 –	Modelos Univariados e Mistos Lineares Generalizados Multivariáveis do Efeito de cada Parâmetro na Espessura Global da CFNR.....	50

Tabela 11 – Modelos Mistos Lineares Generalizados Multivariáveis do Efeito de cada Parâmetro na Espessura Global da CFNR.....	51
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µm.....	micrômetro
AUC.....	área sob a curva característica de operação do receptor
CDPo.....	curva diária de pressão intraocular
CFNR.....	camada de fibras nervosas da retina
E/D.....	relação entre a escavação e o disco óptico
ECC.....	espessura corneana central
et al.	<i>et alii</i>
FC.....	flutuação de curto prazo
FO.....	fonte oscilatória
G.....	global
GPAA.....	glaucoma primário de ângulo aberto
I.....	inferior
IC.....	intervalo de confiança
MD.....	<i>mean deviation</i>
MLMG.....	modelos lineares mistos generalizados
mm.....	milímetro
mmHg.....	milímetro de mercúrio
N.....	nasal
P.....	nível de significância estatística
Po.....	pressão intraocular
PSD.....	<i>pattern standard deviation</i>
S.....	superior
SG.....	suspeitos de glaucoma
T.....	temporal

TAG.....tonômetro de aplanção de Goldmann

TCO.....tomografia de coerência óptica

TCO-DE.....tomografia de coerência óptica de domínio espectral

LISTA DE SÍMBOLOS

- $>$ maior que
- $<$ menor que
- \geq maior ou igual que
- \leq menor ou igual que
- \pm mais ou menos (introduzindo valor de desvio-padrão)
- $=$ igual
- \simaproximadamente
- $\%$ porcentagem
- Δ delta (expressando variação)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR DURANTE 24 HORAS	19
2.1.1 MÉTODOS DE MENSURAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR DURANTE 24 HORAS.....	21
2.2 ANÁLISE DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS PELA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA	24
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVOS GERAIS	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4 MÉTODOS	31
4.1 MEDIDAS DE TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE DOMÍNIO ESPECTRAL.....	33
4.2 AVALIAÇÃO DA CURVA DIÁRIA DE PRESSÃO INTRAOCULAR.....	34
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
5 RESULTADOS	35
6 DISCUSSÃO	52
7 CONCLUSÃO	61
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
9 APÊNDICES	82
APÊNDICE A – Trabalho preliminar, publicado no <i>European Journal of Ophthalmology</i>	83
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	91
10 ANEXO	93
ANEXO – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	94

1 INTRODUÇÃO

Glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva caracterizada pela degeneração das células ganglionares da retina e seus axônios com consequente afilamento progressivo da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) (HOLLANDS; JOHNSON; HOLLANDS; SIMEL *et al.*, 2013; WEINREB; AUNG; MEDEIROS, 2014). Atualmente, é a principal causa de cegueira irreversível no mundo, afetando cerca de 76 milhões de pessoas entre as idades de 40-80 anos em 2020 e cerca de 111,8 milhões em 2040 (THAM; LI; WONG; QUIGLEY *et al.*, 2014). A pressão intraocular (Po) é o fator de risco mais importante para o aparecimento e progressão do glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) e também o único que pode ser modificado (HOLLANDS; JOHNSON; HOLLANDS; SIMEL *et al.*, 2013; WEINREB; AUNG; MEDEIROS, 2014).

Evidências estabelecidas por vários ensaios clínicos ratificam essa capacidade da redução da Po retardar ou interromper a progressão do GPAA (Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998; The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998; The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators, 2000; BOLAND; ERVIN; FRIEDMAN; JAMPEL *et al.*, 2013; GROUP, 2009; HEIJL; LESKE; BENGTSSON; HYMAN *et al.*, 2002; KASS; HEUER; HIGGINBOTHAM; JOHNSON *et al.*, 2002; LESKE; HEIJL; HUSSEIN; BENGTSSON *et al.*, 2003; LICHTER; MUSCH; GILLESPIE; GUIRE *et al.*, 2001). Não obstante, monitorar a Po pode representar um desafio, haja vista que a Po pode flutuar ao longo do dia e em períodos ainda mais longos (CRONEMBERGER; SILVA; CALIXTO, 2010; DRANCE, S. M., 1960; KITAZAWA, Y.; HORIE, T., 1975; LIU, J. H.; ZHANG, X.; KRIPKE, D. F.; WEINREB, R. N., 2003). A aferição da Po durante 24 horas mostrou que em 69% dos pacientes o pico de Po ocorria fora do horário de expediente (BARKANA; ANIS; LIEBMANN; TELLO *et al.*, 2006). A possibilidade de grandes variações na pressão intraocular, ao longo de um determinado período de tempo, tem chamado a atenção como um

potencial fator de risco para o agravamento do glaucoma, seja essa flutuação acontecendo no curto prazo (em 24 horas ou menos), ou no longo prazo (medidas em dias separados) (CAPRIOLI; COLEMAN, 2008; CRONEMBERGER; VELOSO; VEIGA; SCARPELLI *et al.*, 2021; MUSCH; GILLESPIE; NIZIOL; LICHTER *et al.*, 2011; NOURI-MAHDAVI; HOFFMAN; COLEMAN; LIU *et al.*, 2004; SULTAN; MANSBERGER; LEE, 2009).

Em muitos pacientes, a alteração na CFNR pode ser o primeiro achado e, em algumas circunstâncias, o único para o desenvolvimento ou progressão do glaucoma (MEDEIROS; ALENCAR; ZANGWILL; SAMPLE *et al.*, 2009). Além disso, o nível de Po está relacionado à morte de células ganglionares da retina (WEINREB; AUNG; MEDEIROS, 2014). Em um estudo anterior, níveis mais elevados de Po média durante o acompanhamento foram associados a taxas mais rápidas de perda de espessura da CFNR, conforme medido por tomografia de coerência óptica (TCO) de domínio espectral (DE) (DINIZ-FILHO; ABE; ZANGWILL; GRACITELLI *et al.*, 2016). Outro estudo demonstrou que o aumento da idade tornava o indivíduo mais susceptível à danos na CFNR com a elevação da Po média (JAMMAL; BERCHUCK; THOMPSON; COSTA *et al.*, 2020). No entanto, o monitoramento da Po durante 24 horas não foi incluído no desenho desses estudos, o que os impediu de avaliar a influência desse fator na CFNR. Uma melhor compreensão do papel da flutuação da Po é fundamental, uma vez que pode representar um fator de risco independente para a progressão do glaucoma, além da Po média elevada (ASRANI; ZEIMER; WILENSKY; GIESER *et al.*, 2000; WILENSKY, 2004).

Diante disso, resolvemos examinar a relação entre a flutuação da Po em 24 horas e a espessura da CFNR medida por TCO-DE, em indivíduos suspeitos de glaucoma (SG) ou portadores de GPAA.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR DURANTE 24 HORAS

A primeira descrição sobre picos de Po ocorrendo pela manhã remonta quase um século, quando Rudolf Thiel em 1925 utilizando um tonômetro de Schiotz relatou que a Po era maior pela manhã entre 5:00 e 7:00 horas, antes de o paciente se levantar do leito (THIEL, 1925). Ele creditou que essa elevação noturna era devida ao fato de a posição supina desencadear uma estase venosa cerebral e ocular potencialmente reduzindo a drenagem do humor aquoso (THIEL, 1925).

Posteriormente, em 1952 Duke-Elder estabeleceu que a Po no glaucoma teria uma variação fásica de grande amplitude, chegando a valores de 10 a 20 mmHg, com tais picos de Po ocorrendo em “horários inconvenientes” (nas palavras do autor), geralmente fora dos horários habituais de consulta, cedo pela manhã (DUKE-ELDER, 1952). Drance então, em 1960, viria a afirmar que cerca de metade dos pacientes possuíam pico de Po às 06:00 da manhã, ao realizarem a medida durante 24 horas (DRANCE, S., 1960).

Calixto em 1967, Sampaolesi em 1968 e Cronemberger *et al.* em 2010 viriam a reafirmar os achados de Drance descrevendo a ocorrência de picos de Po às 06:00 da manhã (CALIXTO; N, 1967; CRONEMBERGER; SILVA; CALIXTO, 2010; SAMPAOLESI; CALIXTO; DE CARVALHO; RECA, 1968). Outros autores também descreveram a variação da Po durante o ciclo dia/noite devido a influência de fatores como a posição corporal (LIU; KRIPKE; HOFFMAN; TWA *et al.*, 1998; LIU; KRIPKE; TWA; HOFFMAN *et al.*, 1999; LIU, JOHN HK; ZHANG, XIAOYAN; KRIPKE, DANIEL F; WEINREB, ROBERT N, 2003), e o ritmo circadiano (QUARANTA; KATSANOS; RUSSO; RIVA, 2013). Parte considerável dos estudos estabelece que o valor da Po atingiria o pico pela manhã reduzindo gradualmente ao longo do dia, em que pese a diferença entre os protocolos de pesquisa causarem dissenso entre o horário exato de ocorrência do maior valor (DAVID; ZANGWILL; BRISCOE; DAGAN *et al.*, 1992; DE VIVERO; O'BRIEN; LANIGAN; HITCHINGS, 1994; DINN; ZIMMERMAN; SHUBA; DOAN *et al.*, 2007; HAMILTON; PYE; AGGARWALA; EVIAN *et al.*, 2007; JONAS; BUDDE; STROUX; OBERACHER-VELTEN *et al.*, 2005; KIM; KIM; PARK;

CHOI, 2011; KITAZAWA, YOSHIAKI; HORIE, TAKESHI, 1975; KONSTAS, ANASTASIOS GP; MANTZIRIS, DIMITRIOS A; STEWART, WILLIAM C, 1997; KOTECHA; CRABB; SPRATT; GARWAY-HEATH, 2009; LEE; KOOK; JOE; NA *et al.*, 2012; MOSAED; CHAMBERLAIN; LIU; MEDEIROS *et al.*, 2008; MOTTET; CHIQUET; APTEL; NOEL *et al.*, 2012; POINTER, 1997; SHAPIRO; ZAUBERMAN, 1979; SHUBA; DOAN; MALEY; ZIMMERMAN *et al.*, 2007).

Conforme abordado anteriormente, tem sido sugerido que uma combinação de mudanças hidrostáticas corporais associadas com o aumento da pressão venosa episcleral, quando o paciente está na posição supina, contribuiria para um aumento consistente da Po nessa posição (KOTHE, 1994; LIU; KRIPKE; TWA; HOFFMAN *et al.*, 1999). Como consequência, seria esperado que o padrão habitual da Po (posição vertical durante o dia e reclinado durante a noite) resultaria em aumento da Po durante o período noturno quando comparado com o diurno (LIU; KRIPKE; HOFFMAN; TWA *et al.*, 1998; LIU; KRIPKE; TWA; HOFFMAN *et al.*, 1999; LIU, JOHN HK; ZHANG, XIAOYAN; KRIPKE, DANIEL F; WEINREB, ROBERT N, 2003). Entretanto, esse padrão habitual da Po durante 24 horas nem sempre é refletido no desenho metodológico dos estudos, muitas vezes devido a limitações de instrumental para sua realização. Como esperado, tal fato leva a discrepâncias entre os resultados encontrados na literatura sobre a medida da Po em 24 horas ao ser realizada na posição sentada em comparação a posição habitual (MANSOURI; TANNA; DE MORAES; CAMP *et al.*, 2020). Nos estudos realizados na posição sentada durante o período noturno a Po à noite é geralmente menor que durante o dia (FELDMAN; STEWART; STEWART; JIA *et al.*, 2008; KONSTAS; HOLLO; MIKROPOULOS; TSIRONI *et al.*, 2010; RIVA; KATSANOS; FLORIANI; BIAGIOLI *et al.*, 2014). Por outro lado, quando a Po medida em 24 horas é realizada nas posições habituais (sentado durante o dia e supina durante a noite) a Po é mais elevada no período noturno (CALIXTO; N, 1967; DEOKULE; DOSHI; VIZZERI; MEDEIROS *et al.*, 2009; KIDDEE; ATTHAVUTTISILP, 2017; LIU; MEDEIROS; SLIGHT; WEINREB, 2009; 2010; LIU; SLIGHT; VITTITOW; SFORZOLINI *et al.*, 2016; SEIBOLD; DEWITT; KROEHL; KAHOOK, 2017; TUNG; TAFRESHI; WEINREB; SLIGHT *et al.*, 2012; WALTERS; DUBINER; CARPENTER; KHAN *et al.*, 2004). Vários trabalhos relatam o horário de 6 horas da manhã (logo antes do paciente se levantar) como o período de incidência maior de picos de Po, por

corresponder potencialmente com o encerramento do período noturno (CALIXTO; N, 1967; CRONEMBERGER; CALIXTO; COSTA; SOARES, 2005; CRONEMBERGER; SILVA; CALIXTO, 2010; HARA; TSURU, 2006; MEIRELLES; YAMANE; ÁLVARES; BOTELHO *et al.*, 2007; RODRIGUES; SILVA; SCHELLINI; JORGE, 2004; SAMPAOLESI; CALIXTO; DE CARVALHO; RECA, 1968; SAMPAOLESI; RECA, 1964). O período sustentado em posição supina resultaria em uma estase máxima com conseqüente aumento da pressão venosa episcleral e decorrente pico pressórico ao fim do período noturno.

2.1.1 MÉTODOS DE MENSURAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR DURANTE 24 HORAS

Em relação a forma de se medir a Po vários aparelhos tem sido propostos, contudo a tonometria de aplanção de Goldmann permanece como o padrão ouro para avaliações de rotina no consultório (SULTAN; MANSBERGER; LEE, 2009). O tonômetro de aplanção de Goldmann (TAG) portátil (Perkins) oferece a mesma acurácia que a tonometria de aplanção montada em lâmpada de fenda com a vantagem de possibilitar o exame do paciente em qualquer posição que se encontre (ARORA; BELLAMY; AUSTIN, 2014; SULTAN; MANSBERGER; LEE, 2009). Importante enfatizar que apesar de ser o padrão ouro, a acurácia de ambos os métodos depende fundamentalmente de fatores como a espessura, curvatura e estrutura da córnea, bem como do comprimento axial, com todos esses elementos podendo afetar a medida da Po (NDUAGUBA; LEE, 2006). Outros métodos utilizados para monitorização da flutuação do Po descritos na literatura são a tonometria eletrônica de aplanção Tono-Pen™ (Reichert Technologies, Depew, NY), a pneumotonometria, o tonômetro Icare Home (Icare Finland Oy, Vantaa, Finland) e lentes de contato com sensores

Em nove estudos sobre curva de Po durante 24 horas o TAG foi usado durante o dia, enquanto o tonômetro de Perkins foi usado no período noturno para que a medida pudesse ser realizada em posição supina (CRONEMBERGER; SILVA; CALIXTO, 2010; KIDDEE; ATTHAVUTTISILP, 2017; KONSTAS; BOBORIDIS; KAPIS; MARINOPOULOS *et al.*, 2017; KONSTAS; QUARANTA; KATSANOS; RIVA *et al.*, 2013; KONSTAS; VOUDOURAGKAKI; BOBORIDIS; HAIDICH *et al.*, 2014; ODDONE; ROSSETTI; TANGA; BERARDO *et al.*, 2015; PACHIMKUL; YUTTITHAM;

THOOPHOM, 2011; QUARANTA; KATSANOS; FLORIANI; RIVA *et al.*, 2012; QUARANTA; KATSANOS; RUSSO; RIVA, 2013; ROSSETTI; KARABATSAS; TOPOUZIS; VETRUGNO *et al.*, 2007). Em outros dois estudos o Tono-pen foi utilizado para obtenção das medidas em posição supina durante o período noturno (QUARANTA; MIGLIOR; FLORIANI; PIZZOLANTE *et al.*, 2008). Diferentemente do tonômetro de Perkins que já demonstrou fornecer valores equiparáveis aos medidos pelo TAG (ARORA; BELLAMY; AUSTIN, 2014), o Tono-pen já foi descrito subestimando e em outros cenários superestimando os valores medidos pelo TAG, com 7,4% das medidas apresentando diferença maior ou igual a ± 5 mmHg entre os tonômetros (KNIESTEDT; PUNJABI; LIN; STAMPER, 2008). Em relação ao pneumotonômetro foi reportado que em média ele tende a superestimar em 2-4 mmHg os valores de Po medidos pelo TAG com uma sugestão de que ele subestime os valores do TAG em níveis mais elevados de Po (KNIESTEDT; PUNJABI; LIN; STAMPER, 2008).

Auto-tonometria ainda é uma modalidade não muito frequente na avaliação da Po em 24 horas, quando comparada com as outras formas de medida mais tradicionais. Por um lado, ela exige um treinamento abrangente dos pacientes para manusear o aparelho, por outro, oferece o potencial de monitorar a Po durante 24 horas sem a necessidade de internação hospitalar. Ainda assim a auto-tonometria não conseguiria oferecer medidas sem perturbar o sono dos pacientes. O tonômetro de rebote Icare Home também apresentou resultados superestimando a Po dos pacientes quando comparado ao TAG utilizado por um especialista (TAKAGI; SAWADA; YAMAMOTO, 2017). Outro estudo demonstrou medidas de Po semelhantes entre o Icare Home e o TAG, com os autores sugerindo que a espessura central da córnea (ECC) poderia influenciar nos resultados obtidos (DABASIA; LAWRENSON; MURDOCH, 2016).

Novas tecnologias têm surgido no campo promissor de monitorização não invasiva e ambulatorial da Po. Dentre elas podemos citar a Triggerfish® (Sensimed AG, 334 Lausanne, Switzerland) uma lente de contato de silicone descartável dotada de um sensor micro eletromecânico, capaz de fornecer uma avaliação durante 24 horas de parâmetro oculares relacionados a Po (MANSOURI; MEDEIROS; TAFRESHI; WEINREB, 2012; MANSOURI; SHAARAWY, 2011). Tal avaliação é feita através de

mudanças na curvatura corneana induzidas pela variação da pressão intraocular. Porém, sendo esse um parâmetro substituto com a medida da Po sendo realizada de uma maneira indireta, já fora descrito uma correlação de apenas 9,5% entre as medidas pelo sensor da lente de contato e o TAG (CUTOLO; DE MORAES; LIEBMANN; MANSOURI *et al.*, 2019). Outros autores sugeriram que reduções na Po causadas pelo uso de prostaglandinas identificadas pelo TAG, não foram verificadas com o sensor de lente de contato e até mesmo ausência completa de relação entre os valores mensurados pelos dispositivos (DE MORAES; MANSOURI; LIEBMANN; RITCH *et al.*, 2018; PAJIC; PAJIC-EGGSPUCHLER; HAEFLIGER, 2011). Tem sido recomendado que uma associação direta entre as medidas pelo sensor da lente de contato e o TAG não seja feita pelo fato de os aparelhos medirem fenômenos distintos (DE MORAES; JASIEN; SIMON-ZOULA; LIEBMANN *et al.*, 2016).

Outra tecnologia que tem atraído atenção é o novo sensor “EYEMATE-IO”, um dispositivo implantável para monitoramento contínuo da Po. Ele é colocado no sulco ciliar durante a cirurgia de catarata enquanto um leitor portátil externo permite medições sob demanda de Po com uma fonte de alimentação sem fio ao dispositivo. A concordância entre EYEMATE-IO e o TAG obteve um coeficiente de correlação intraclasse de 0,783. As medidas do “EYEMATE-IO”, por sua vez, foram mais elevadas em relação ao TAG, com uma diferença média de 3,2 mm Hg (intervalo de confiança 95% [IC]: 2,8, 3,5 mm Hg) (CHORITZ; MANSOURI; VAN DEN BOSCH; WEIGEL *et al.*, 2020).

Importante frisar que propriedades individuais da córnea como espessura central e histerese podem influenciar, de forma variada, a medida de diversos tipos de tonômetros (KOUCHAKI; HASHEMI; YEKTA; KHABAZKHOOB, 2017). Outro trabalho apontou associação entre a ECC e histerese corneana com a variação diurna da Po (KOTECHA; CRABB; SPRATT; GARWAY-HEATH, 2009). Ressalta-se ainda estudo longitudinal recente demonstrando que a Po foi o fator preditivo mais forte para perda de rima neuroretiniana no glaucoma ($R^2 = 23\%$), seguido pela histerese corneana ($R^2 = 14\%$), gravidade da doença de base ($R^2 = 6\%$) e ECC ($R^2 = 3\%$) (JAMMAL; MEDEIROS, 2022).

2.2 ANÁLISE DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS PELA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

O dano glaucomatoso afeta especialmente a camada de células ganglionares da retina e seus axônios, resultando em um afinamento da camada de fibras nervosas acompanhado de alterações estruturais da cabeça do nervo óptico (KOTOWSKI; WOLLSTEIN; ISHIKAWA; SCHUMAN, 2014). A detecção de tais achados de forma precoce para o diagnóstico do glaucoma em sua fase inicial é comumente desafiadora, até mesmo para oftalmologista experiente, devido às variações anatômicas do nervo óptico (KOTOWSKI; WOLLSTEIN; ISHIKAWA; SCHUMAN, 2014). Não obstante, como o dano glaucomatoso é de carácter irreversível, se torna imperativo o emprego de todos os esforços em prol do diagnóstico precoce e monitoramento de possível progressão da afecção.

O uso de dispositivos de imagem na prática clínica do glaucoma aumentou significativamente durante as duas últimas décadas (FALLON; VALERO; PAZOS; ANTÓN, 2017). Nesse contexto, a TCO tornou-se o padrão no cuidado em oftalmologia, fornecendo informações em tempo real sobre estrutura - diagnosticando doenças em conjunto com a avaliação funcional, analisando a progressão e mensurando respostas à terapia, além de ajudar a compreender a patogênese da afecção e possibilitar a criação de novas modalidades terapêuticas (FUJIMOTO; SWANSON, 2016).

Idealizada em 1991, a TCO usa interferometria de baixa coerência para realizar imagens transversais de alta resolução da morfologia dos tecidos, fornecendo uma biópsia óptica. A técnica é análoga ao princípio utilizado pela ultrassonografia, exceto pela utilização da luz ao invés do som para captação das imagens (HUANG; SWANSON; LIN; SCHUMAN *et al.*, 1991; SHARMA; SAMPLE; ZANGWILL; SCHUMAN, 2008). As primeiras imagens por TCO *in vivo* da retina viriam a ser realizadas em 1993 e o primeiro aparelho implementado para aplicação clínica em meados de 1994. (FERCHER; HITZENBERGER; DREXLER; KAMP *et al.*, 1993; PULIAFITO, 2009; SCHUMAN; HEE; PULIAFITO; WONG *et al.*, 1995; SWANSON; IZATT; HEE; HUANG *et al.*, 1993).

O primeiro aparelho empregado na clínica foi limitado a uma velocidade de varredura de 400 varreduras axiais por segundo, devido uma restrição física: o espelho de referência móvel. Tal fato resultava em uma menor resolução axial e maior tempo para realização do exame. A TCO ao usar interferometria de baixa coerência, para obter perfis de intensidade de varredura axial, requer que a luz seja dividida e enviada para um braço de referência com um espelho e para o tecido em amostra (GABRIELE; WOLLSTEIN; ISHIKAWA; KAGEMANN *et al.*, 2011). Desde que o comprimento do caminho para o espelho de referência e o tecido correspondam ao comprimento de coerência da fonte de luz, ocorre a interferência quando os feixes refletidos se recombinam. As informações de intensidade, na forma de um perfil de refletividade em profundidade, podem ser extraídas do perfil de interferência. Alterar a localização do espelho de referência permite que os níveis de intensidade do tecido refletido sejam detectados em diferentes profundidades. Esta abordagem é referida como TCO de domínio do tempo, porque os sinais codificados no tempo são obtidos de forma direta.(GABRIELE; WOLLSTEIN; ISHIKAWA; KAGEMANN *et al.*, 2011)

A implementação de fontes de luz de amplo espectro em sistemas de TCO melhorou a resolução axial de $\sim 10 \mu\text{m}$ para até $2 \mu\text{m}$ no tecido.(DREXLER; MORGNER; GHANTA; KÄRTNER *et al.*, 2001; DREXLER; MORGNER; KÄRTNER; PITRIS *et al.*, 1999) A velocidade de aquisição melhorou consideravelmente detectando sinais de retrodifusão no domínio da frequência, o que significa que informações de profundidade refletidas em um determinado local podem ser coletadas sem o movimento de um espelho de referência (WOJTKOWSKI; LEITGEB; KOWALCZYK; BAJRASZEWSKI *et al.*, 2002). As informações de frequência são adquiridas com uma fonte de luz de amplo espectro, câmera de dispositivo de carga acoplada e um espectrômetro (WOJTKOWSKI; LEITGEB; KOWALCZYK; BAJRASZEWSKI *et al.*, 2002; WOJTKOWSKI; SRINIVASAN; FUJIMOTO; KO *et al.*, 2005). Essa abordagem que incorpora uma fonte de luz de amplo espectro é comumente referida como TCO-DE. A TCO-DE atualmente possui velocidades de captura variando de 25.000 a 100.000 varreduras axiais por segundo, o que além de melhorar o tempo de captura, melhorou também a qualidade das imagens e sensibilidade de detecção (CHOMA; SARUNIC; YANG; IZATT, 2003; FUJIMOTO; SWANSON, 2016; LEITGEB; HITZENBERGER; FERCHER, 2003).

Outra modalidade de TCO conhecida por fonte oscilatória (FO) utiliza um interferômetro com largura de linha estreita, laser de varredura de frequência e detectores para medir a interferência em função do tempo (FUJIMOTO; SWANSON, 2016). A TCO-FO tem a vantagem de não exigir um espectrômetro e uma câmera de varredura linear. Os instrumentos comerciais TCO-FO agora estão disponíveis e operam a mais de 100.000 varreduras axiais por segundo. Contudo, situações referentes a custos e falta de dados clínicos e normativos ainda limitam o emprego dessa tecnologia (FUJIMOTO; SWANSON, 2016).

Atualmente a TCO é uma constante no atendimento em oftalmologia sendo realizados aproximadamente 30 milhões de procedimentos oftálmicos de TCO por ano em todo o mundo (SWANSON; HUANG, 2011), o que equivale a um procedimento de TCO a cada poucos segundos, no mesmo patamar de outras modalidades de imagem importantes, como ressonância magnética, tomografia computadorizada e tomografia por emissão de pósitrons (FUJIMOTO; SWANSON, 2016).

TCO-DE demonstrou uma capacidade superior na detecção de glaucoma em estágio inicial quando comparado com o TCO de domínio temporal (PARK; SUNG; KANG; KIM *et al.*, 2009). Importante mencionar que as vantagens oferecidas pelo TCO-DE resultam em melhorias de reprodutibilidade da medição intra-visita e inter-visita, indicando o potencial deste instrumento para detectar progressão precoce (KOTOWSKI; WOLLSTEIN; ISHIKAWA; SCHUMAN, 2014). Em um estudo longitudinal comparando TCO-DE com TCO domínio temporal, de 128 olhos glaucomatosos que foram seguidos por um intervalo mínimo de dois anos, 19 e 4 olhos foram identificados como progredindo com TCO-DE e TCO domínio temporal, respectivamente (LEUNG; CHIU; WEINREB; LIU *et al.*, 2011).

Em um estudo realizado na Suécia com 276 pacientes utilizando o parâmetro da CFNR da TCO-DE para o diagnóstico de glaucoma foi obtida uma área sob a curva característica de operação do receptor (AUC) de 0.99, sensibilidade de 100% e especificidade de 96% (BENGTSSON; ANDERSSON; HEIJL, 2012).

Em outro estudo realizado no Brasil com 103 pacientes e utilizando aprendizado de máquina para avaliar a acurácia diagnóstica do TCO-DE, em glaucoma inicial ou moderado, a CFNR global obteve uma AUC de 0.78 (BARELLA; COSTA; GONÇALVES VIDOTTI; SILVA *et al.*, 2013).

Também utilizando a CFNR global e realizado no Brasil outro trabalho encontrou uma AUC de 0.80 de acurácia para detecção o diagnóstico de pacientes com glaucoma inicial ou moderado, após seleção com aprendizado em máquina (VIDOTTI; COSTA; SILVA; RESENDE *et al.*, 2012).

Outro trabalho realizado na Coréia do Sul com 92 pacientes para avaliar a acurácia diagnóstica da TCO-DE utilizando a CFNR global, em glaucoma moderado, teve uma AUC de 0.96 (CHO; SUNG; HONG; UM *et al.*, 2011). Em estudo desenvolvido nos Estados Unidos, envolvendo 219 pacientes para avaliar a acurácia diagnóstica do TCO-DE, independente do estágio do glaucoma, a CFNR global teve uma AUC de 0.95 (MWANZA; OAKLEY; BUDENZ; ANDERSON, 2011).

Em uma meta-análise avaliando 47 estudos totalizando 7587 participantes a CFNR global apresentou uma sensibilidade de 78% e especificidade de 91% sendo o parâmetro com o maior *odds ratio* para o diagnóstico de glaucoma (34.6) Essa estatística é um indicador geral da precisão de diagnóstico, demonstrando com que frequência (expressa como probabilidade) um resultado de teste positivo ocorre em pacientes com a condição de interesse se comparado com pacientes sem a condição (FALLON; VALERO; PAZOS; ANTÓN, 2017).

Com o objetivo de investigar a relação entre a Po e o afilamento da CFNR um estudo utilizou modelo experimental com macacos induzidos ao aumento de Po, após lesão do trabeculado com laser. A conclusão dos autores foi de que quanto mais elevada a Po maior a velocidade de perda da CFNR (TU; LI; DING; HU *et al.*, 2019).

Em um estudo coorte retrospectivo avaliando a relação da Po e mudanças da CFNR foram recrutados 14700 olhos com um seguimento médio de 3.5 ± 1.9 anos. A taxa média de mudança na CFNR foi -0.68 ± 0.59 $\mu\text{m}/\text{ano}$. Cada 1 mmHg maior na Po

média foi associado a uma perda mais rápida de 0,05 $\mu\text{m}/\text{ano}$ na CFNR ($P < 0,001$), e cada 1 mmHg maior no pico de P_o foi associado a perda mais rápida de 0,03 $\mu\text{m}/\text{ano}$ na CFNR ($P < 0,001$) após o ajuste para variáveis potencialmente de confusão (JAMMAL; THOMPSON; MARIOTTONI; ESTRELA *et al.*, 2021). Importante mencionar que 20% dos pacientes progrediram o glaucoma rapidamente com $P_o < 18$ mmHg em todas as visitas e 9% progrediram rapidamente mesmo com $P_o < 15$ mmHg. Entretanto, esse estudo avaliou a flutuação de longo prazo, com as medidas sendo feitas somente em horários habituais de consulta. Os autores reconheceram que grandes variações de P_o podem ter ocorrido fora desses horários, impedindo que eles tivessem uma real dimensão do possível impacto da flutuação de curto prazo em vários olhos (JAMMAL; THOMPSON; MARIOTTONI; ESTRELA *et al.*, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a relação entre a flutuação da Po durante 24 horas e a espessura da CFNR da retina medida através da TCO-DE em pacientes SG e com GPAA.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Analisar a correlação entre a flutuação da Po durante 24 horas e a espessura da CFNR;
- 2) Analisar a correlação entre a Po medida durante 24 horas, em diferentes horários, com a espessura da CFNR;
- 3) Analisar a correlação entre a Po média durante 24 horas e durante o horário de expediente (09, 11 e 18h) com a espessura da CFNR;
- 4) Verificar a existência de possíveis fatores associados à apresentação de uma espessura menor da CFNR.

4 MÉTODOS

Este foi um estudo observacional transversal composto por participantes identificados no Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo de outubro de 2013 a outubro de 2016. O projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pela Câmara Departamental e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (CAAE: 46975821.5.0000.5149), atendendo aos preceitos da Declaração de Helsinki.

Todos os participantes foram submetidos a anamnese e exame oftalmológico completo por um único especialista em glaucoma. No mesmo dia foram realizados exames em lâmpada de fenda, tonometria de aplanção de Goldmann, avaliação de Po durante 24 horas (CALIXTO; N, 1967; CRONEMBERGER; SILVA; CALIXTO, 2010), ECC, gonioscopia, exame de fundo de olho dilatado e perimetria automatizada. A avaliação vertical do disco de escavação foi realizada pelo mesmo especialista em glaucoma usando uma lente de dioptria 78 Volk e um fator de correção (x1,1) para definir a medida exata. A perimetria automatizada foi realizada por um examinador, em tempo integral, em ambos os olhos usando um *Humphrey Field Analyzer* (programa de teste de limiar total 24-2; Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia).

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de GPAA, bem como aqueles com suspeita de ter a doença. SG foram os pacientes que apresentaram valores de Po variando de 19 a 24 mmHg em medidas isoladas, sendo considerado 18 mmHg o limite superior de normalidade da Po no Brasil (CALIXTO; N, 1967; CRONEMBERGER; SILVA; CALIXTO, 2010), e / ou uma razão escavação/disco (E/D) $\geq 0,7$ em um ou ambos os olhos, e/ou assimetria da razão E/D $\geq 0,3$, e um campo visual sem perda característica de glaucoma. Tais campos visuais apresentaram um *Glaucoma Hemifield Test* dentro dos limites da normalidade e valores de MD e PSD presentes dentro dos limites de 95% da população normal. Os pacientes com GPAA apresentaram um *mean deviation* (MD) < -2 decibéis e um defeito de campo visual glaucomatoso consistente compreendendo três padrões principais: 1) um *Glaucoma Hemifield Test* fora dos limites normais em pelo menos 2 campos, 2) um grupo de 3 ou mais pontos não periféricos em uma localização típica

para glaucoma, 2 dos quais estão deprimidos no gráfico *pattern standard deviation* (PSD) a um valor P inferior a 5% e 1 dos quais está deprimido a um valor P inferior a 1% em 2 campos consecutivos, ou 3) um (PSD) ocorrendo em menos de 5% dos campos normais em 2 campos consecutivos (ANDERSON; PATELLA, 1999). Os campos visuais foram excluídos se tivessem mais de 33% de perdas de fixação ou mais de 15% de erros falso-positivos. Os campos visuais também foram excluídos na presença de artefatos palpebrais, efeitos relacionados a fadiga ou evidência de que os resultados do campo visual foram causados por uma doença diferente do glaucoma. Apenas pacientes com ângulo aberto na gonioscopia foram incluídos. Pacientes com glaucoma secundário, doença retiniana, uveíte, neuropatia óptica não glaucomatosa, anomalias do disco óptico, cirurgia refrativa ou cirurgia antiglaucomatosa anteriores foram excluídos. Modelos lineares mistos generalizados (MLMG) foram usados para levar em consideração a correlação entre as medidas, se ambos os olhos do mesmo paciente fossem elegíveis para o estudo.

4.1 MEDIDAS DE TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE DOMÍNIO ESPECTRAL

TCO-DE (*Spectralis HRA + OCT; Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Alemanha*) foi utilizada para medir a espessura da CFNR peripapilar para este estudo, no dia da avaliação da curva diária de pressão intraocular (CDPo) de 24 horas. Detalhes sobre o procedimento foram descritos anteriormente (LEITE; RAO; ZANGWILL; WEINREB *et al.*, 2011). A fim de garantir que a mesma localização da retina seja escaneada ao longo do tempo, o *Spectralis* incorpora um sistema de rastreamento ocular em tempo real que acopla um oftalmoscópio confocal de varredura a laser e escâner de TCO-DE que também se ajustam aos movimentos dos olhos. Todas as imagens TCO-DE foram adquiridas por um único examinador que desconhecia as informações clínicas dos participantes. O examinador usou a função de aquisição de varredura embutida que contém 1536 pontos de escâner-A obtidos de um círculo de 3,45 mm, centralizado no disco óptico. Todas as imagens foram revisadas posteriormente pelos investigadores e imagens com força de sinal ≤ 15 , varreduras não centradas ou segmentação incorreta da CFNR foram excluídas.

4.2 AVALIAÇÃO DA CURVA DIÁRIA DE PRESSÃO INTRAOCULAR

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação da CDPo de 24 horas com cinco medições sendo realizadas às 09:00, 11:00, 18:00, 22:00 com TAG, e às 06:00 da manhã do dia seguinte, no escuro e em posição supina com uma versão portátil do TAG (tonômetro de Perkins). Todas as medidas de Po foram precedidas pela aplicação de 1 gota de colírio anestésico (cloridrato de proximetacaína 0,5%) e 1 gota de colírio de fluoresceína 1% em cada olho. A avaliação da CDPo de 24 horas foi indicada para investigar a possibilidade de diagnóstico precoce no SG ou para monitorar os resultados do tratamento no GPAA. Apenas pacientes com flutuação de Po anormal de curto prazo (diferença entre o maior e menor valor de Po > 6 mmHg) foram incluídos (ASRANI; ZEIMER; WILENSKY; GIESER *et al.*, 2000; CALIXTO; N, 1967; CIOFFI; DURCAN; GIRKIN, 2010; CRONEMBERGER; SILVA; CALIXTO, 2010; FOGAGNOLO; ORZALESI; CENTOFANTI; ODDONE *et al.*, 2013; GONZALEZ; PABLO; PUEYO; FERRER *et al.*, 1996; JONAS; BUDDE; STROUX; OBERACHER-VELTEN *et al.*, 2007; SACCA; ROLANDO; MARLETTA; MACRI *et al.*, 1998; SAKATA; AIHARA; MURATA; SAITO *et al.*, 2013; TAJUNISAH; REDDY; FATHILAH, 2007; THOMAS; PARIKH; GEORGE; KUMAR *et al.*, 2003). A Po durante o horário de expediente foi definida como os valores obtidos somente nos horários de 09:00, 11:00 e 18:00.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores foram apresentados como média \pm desvio padrão para variáveis contínuas e para variáveis categóricas foram apresentados como porcentagem. Para realizar especificamente os testes t de Student, teste qui-quadrado e correlações rho de Spearman foi incluído apenas um olho por paciente após randomização utilizando o software de computador, *Research Randomizer Versão 4.0* (MURDOCH; MORRIS; COUSENS, 1998; RAY; O'DAY, 1985; URBANIAK; PLOUS, 2013). A distribuição normal dos dados foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk. MLMG foram usados para avaliar o efeito de cada característica clínica na espessura da CFNR, ajustando para potenciais correlações entre os dois olhos do mesmo indivíduo. O conceito e a técnica em torno dos modelos mistos foram descritos anteriormente (GLYNN; ROSNER, 2012; YING; MAGUIRE; GLYNN; ROSNER, 2018). Em resumo, o MLMG leva em conta diretamente a correlação nos resultados entre os olhos de

um indivíduo com a adição de um efeito aleatório (como um intercepto aleatório, supondo que a intercepto seja o mesmo para os dois olhos de um indivíduo, mas diferente entre outros indivíduos)(YING; MAGUIRE; GLYNN; ROSNER, 2018). O MLMG multivariável também foi ajustado para idade, gênero, diagnóstico de glaucoma, MD, PSD, ECC e parâmetros de Po. Os modelos foram avaliados usando o critério de informação de Akaike, a fim de aumentar sua capacidade de generalização para um conjunto de dados independente (PORTET, 2020).

As análises estatísticas foram realizadas com o *Statistical Package for the Social Sciences* versão 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) considerando o nível de significância (valor-p) menor que cinco por cento.

5 RESULTADOS

Um total de 65 indivíduos (31 SG e 34 GPAA) foram incluídos, sendo selecionado apenas um olho por paciente através de randomização. Um diagrama de fluxo é apresentado na Figura 1. A Tabela 1 resume as características demográficas, a espessura da CFNR, MD, PSD, Relação E/D e os valores de ECC dos pacientes em ambos os grupos. Em pacientes com GPAA, a espessura média da CFNR foi estatisticamente significativamente menor do que em pacientes com SG nos quadrantes global e setorial (Tabela 1), exceto para o quadrante temporal ($P = 0,79$). A Figura 2 ilustra casos de espessura CFNR medida por TCO-DE nos grupos SG e GPAA.

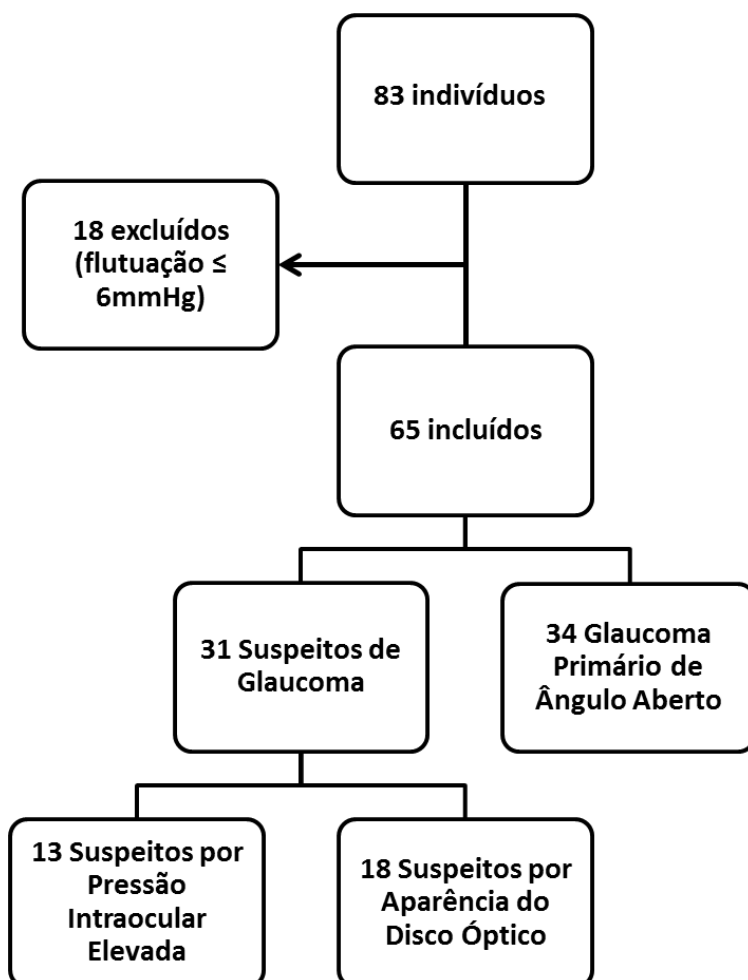


Figura 1. Diagrama de fluxo para seleção de participantes do estudo.

TABELA 1. Dados demográficos, Espessura da CFNR, ECC, MD, PSD e Relação E/D (n=65)

Variáveis	SG, n = 31 olhos GPAA, n = 34 olhos		Valor-P
	Média ± DP ou n (%)		
IDADE (anos)	62,2 ± 15,6	64,6 ± 12,0	0,50
SEXO	M 11 (35,5)	12 (35,3)	0,98
	F 20 (64,5)	22 (64,7)	
ECC (µm)	530 ± 36,4	533 ± 30,3	0,68
Relação E/D	0,62 ± 0,14	0,66 ± 0,17	0,40
MD	0,41 ± 1,33	-3,09 ± 3,23	<0,001 **
PSD	2,66 ± 1,09	9,23 ± 6,83	0,005 **
Espessura da CFNR (µm)	G 94,2 ± 16,1	84,5 ± 17,3	0,02 **
	I 122 ± 26,2	108 ± 26,6	0,03 **
	S 117 ± 23,2	104 ± 25,0	0,03 **
	N 72,7 ± 16,1	63,0 ± 15,3	0,01 **
	T 63,5 ± 14,9	63,4 ± 18,3	0,79

*CFNR, camada de fibras nervosas da retina; ECC, espessura corneana central; MD, mean deviation; PSD, pattern standard deviation; E/D, escavação-disco; SG, suspeito de glaucoma; GPAA, glaucoma primário de ângulo aberto; n, número de olhos; G, global; I, inferior; S, superior; N, nasal; T, temporal; M, masculino; F, feminino. **estatisticamente significativo.*

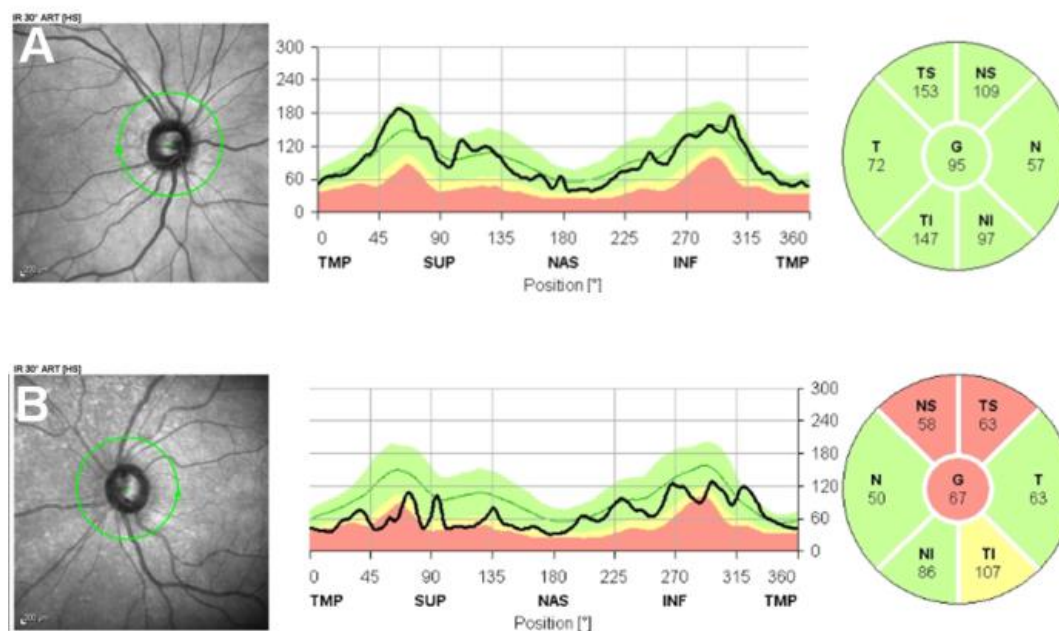


Figura 2. Exemplo de tomografia de coerência óptica de domínio espectral com representação dos setores de Garway-Heath em grupo suspeito de glaucoma (SG) e glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA). (A) Olho direito de um paciente SG de 67 anos com um pico de pressão intraocular (Po) de 21 mmHg às 6 da manhã e uma camada de fibras nervosas da retina (CFNR) com espessura dentro dos limites normais; (B) Olho esquerdo de um paciente com GPAA de 53 anos com pico de Po de 25 mmHg às 6 da manhã e espessura de CFNR fora dos limites normais no global, e quadrantes nasal superior e temporal superior.

No grupo GPAA, 15 pacientes (44,1%) usavam apenas um medicamento para glaucoma, nove (26,5%) usavam dois, nove (26,5%) usavam três e 1 (2,9%) usava quatro medicamentos. Um análogo da prostaglandina estava sendo usado sozinho por 29,4% dos pacientes e combinado com outro medicamento para glaucoma por 32,3% dos pacientes. Os 38,3% restantes dos pacientes faziam uso de algum dos seguintes medicamentos (isoladamente ou em combinação): maleato de timolol 0,5%, tartarato de brimonidina 0,2%, cloridrato de dorzolamida 2%, brinzolamida 1% ou pilocarpina 2%. Todos os pacientes apresentavam acuidade visual com correção

$\geq 20/30$, ângulo aberto na gonioscopia e segmento anterior normal. Dos 65 indivíduos, 5 já haviam se submetido à cirurgia de facoemulsificação com implante de lente intraocular (1 GPAA e 4 SG), 3 à exérese de pterígio (3 SG) e 1 à blefaroplastia para dermatocalase (1 SG), todas as cirurgias sem intercorrências. Nenhum havia se submetido à cirurgia de glaucoma. A flutuação da Po de curto prazo anormal ($\Delta Po > 6$ mmHg) ocorreu às 6 da manhã em ambos os grupos, e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A Tabela 2 resume os resultados da análise estatística das medidas de Po de 24 horas.

TABELA 2. Curva Diária de Pressão Intraocular dos Indivíduos (n = 65)

Variáveis	SG, n = 31	GPAA, n = 34	Valor-P
	olhos	olhos	
	Média \pm DP		
6:00	21,7 \pm 3,8	21,3 \pm 3,8	0,68
9:00	15,0 \pm 4,2	14,4 \pm 3,2	0,54
11:00	14,6 \pm 3,4	14,3 \pm 2,8	0,71
18:00	13,9 \pm 3,7	13,8 \pm 3,2	0,92
22:00	13,1 \pm 3,9	13,9 \pm 3,6	0,37
Média	15,6 \pm 3,4	15,6 \pm 2,8	0,90
DP	3,72 \pm 0,9	3,67 \pm 0,9	0,85
ΔPo	9,42 \pm 2,41	9,06 \pm 2,38	0,61

CDPo, curva diária de pressão intraocular;; SG, suspeito de glaucoma; n, número de olhos; DP, desvio padrão; GPAA, glaucoma primário de ângulo aberto; ΔPo , pressão intraocular mais alta - pressão intraocular mais baixa.

No grupo GPAA, a Po às seis horas da manhã se correlacionou significativamente com a espessura CFNR nos parâmetros global (coeficiente de correlação rho de Spearman $rs = -0,543$, $P < 0,001$), inferior ($rs = -0,540$, $P < 0,001$), superior ($rs = -0,405$, $P = 0,009$) e nasal ($rs = -0,561$, $P < 0,001$; Tabela 3). No entanto, tais

correlações não foram encontradas no mesmo grau em pacientes com SG, com apenas o parâmetro inferior alcançando significância ($r_s = -0,307$, $P = 0,047$).

TABELA 3. Correlação entre Pressão Intraocular às 06:00 horas e Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) em Suspeitos de Glaucoma (SG) e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA)

	SG		GPAA	
	Valor- r_s [□]	Valor- P	Valor- r_s [□]	Valor- P
Espessura da CFNR (μm)				
Global	-0,219	0,122	-0,543	<0,001**
Inferior	-0,307	0,047**	-0,540	<0,001**
Superior	-0,157	0,199	-0,405	0,009**
Temporal	-0,167	0,189	-0,285	0,05
Nasal	-0,169	0,182	-0,561	<0,001**

□ *Coefficiente de correlação Spearman's rho.*

** *estatisticamente significativo.*

Além disso, no grupo GPAA, a Po às 22:00 horas se correlacionou significativamente com a CFNR nos parâmetros global (coeficiente de correlação rho de Spearman $r_s = -0,321$, $P = 0,032$), inferior ($r_s = -0,348$, $P = 0,022$), superior ($r_s = -0,389$, $P = 0,012$) e nasal ($r_s = -0,403$, $P = 0,009$; Tabela 4). Novamente, no SG, apenas o quadrante inferior apresentou correlação significativa ($r_s = -0,340$, $P = 0,031$).

TABELA 4. Correlação entre Pressão Intraocular às 22:00 horas e Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) em Suspeitos de Glaucoma (SG) e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA)

	SG		GPAA	
	Valor- r_s [□]	Valor-P	Valor- r_s [□]	Valor-P
Espessura da CFNR (μm)				
Global	-0,186	0,163	-0,321	0,032**
Inferior	-0,340	0,031**	-0,348	0,022**
Superior	-0,138	0,230	-0,389	0,012**
Temporal	-0,070	0,356	-0,020	0,455
Nasal	-0,087	0,321	-0,403	0,009**

□ *Coeficiente de correlação Spearman's rho.*

** *estatisticamente significativo.*

Analisando a variação, o ΔPo no GPAA correlacionou-se negativamente com a espessura da CFNR em todos os setores: global ($r_s = -0,591$; $P < 0,001$), superior ($r_s = -0,321$; $P = 0,039$), inferior ($r_s = -0,429$; $P = 0,008$), nasal ($r_s = -0,456$; $P = 0,005$) e temporal ($r_s = -0,566$; $P < 0,001$). A Figura 3 ilustra a relação entre ΔIOP e a espessura da CFNR entre os quadrantes.

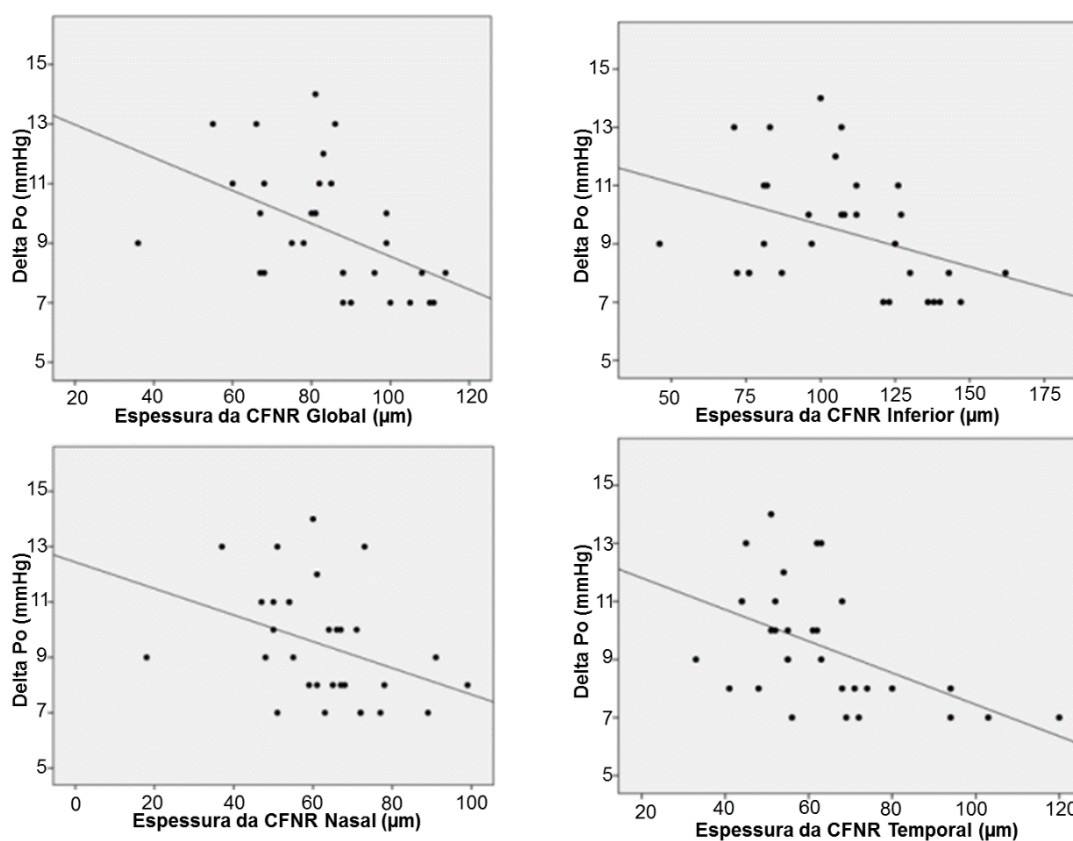


Figura 3. Gráficos de dispersão demonstrando a relação entre a espessura de CFNR e ΔP_o no glaucoma primário de ângulo aberto. CFNR: camada de fibras nervosas da retina; ΔP_o : (pressão intraocular mais alta - pressão intraocular mais baixa) ao longo de 24 horas.

A P_o as 09:00, se correlacionou com o quadrante inferior da CFNR no SG ($r_s = -0,375$, $P = 0,038$; Tabela 5).

TABELA 5. Correlação entre Pressão Intraocular às 09:00 horas e Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) em Suspeitos de Glaucoma (SG) e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA)

	SG		GPAA	
	Valor- r_s [□]	Valor- P	Valor- r_s [□]	Valor- P
Espessura da CFNR (μm)				
Global	-0,235	0,212	0,032	0,856
Inferior	-0,375	0,038 ^{**}	-0,075	0,673
Superior	-0,220	0,235	0,184	0,298
Temporal	-0,013	0,945	0,155	0,382
Nasal	-0,032	0,866	-0,254	0,148

□ *Coeficiente de correlação Spearman's rho.*

^{**} *estatisticamente significativo.*

No grupo GPAA, a Po às 11:00 se correlacionou significativamente com a espessura da CFNR nos quadrantes inferior ($r_s = -0,427$, $P = 0,012$) e nasal ($r_s = -0,389$, $P = 0,023$) e com o quadrante inferior da CFNR no SG ($r_s = -0,375$, $P = 0,038$; Tabela 6)

TABELA 6. Correlação entre Pressão Intraocular às 11:00 horas e Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) em Suspeitos de Glaucoma (SG) e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA)

	SG		GPAA	
	Valor- r_s [□]	Valor- P	Valor- r_s [□]	Valor- P
Espessura da CFNR (μm)				
Global	-0,195	0,301	-0,336	0,052
Inferior	-0,417	0,019 ^{**}	-0,427	0,012 ^{**}
Superior	-0,171	0,357	-0,260	0,138
Temporal	0,003	0,989	-0,159	0,370
Nasal	-0,075	0,688	-0,389	0,023 ^{**}

□ *Coeficiente de correlação Spearman's rho.*

^{**} *estatisticamente significativo.*

A Po as 18:00 não se correlacionou significativamente com nenhum setor da camada de fibras nervosas nos grupos SG e GPAA (Tabela 7)

TABELA 7. Correlação entre Pressão Intraocular às 18:00 horas e Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) em Suspeitos de Glaucoma (SG) e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA)

	SG		GPAA	
	Valor- r_s [□]	Valor- P	Valor- r_s [□]	Valor- P
Espessura da CFNR (μm)				
Global	-0,182	0,335	-0,164	0,354
Inferior	-0,313	0,087	-0,276	0,114
Superior	-0,227	0,219	-0,090	0,612
Temporal	-0,020	0,915	0,029	0,872
Nasal	-0,032	0,866	-0,213	0,226

[□] Coeficiente de correlação Spearman's rho.

** estatisticamente significativo.

Ao se considerar as medidas de Po apenas no horário habitual de expediente (9:00, 11:00, 18:00 horas), a Po média não apresentou a mesma força de correlação que a Δ Po nos pacientes com GPAA (Tabela 5).

TABELA 8. Correlação entre Espessura da Camada de Fibras Nervosas Retinianas (CFNR) e Pressão Intraocular Média em Horário de Expediente (Po ambulatorial) e Flutuação de Pressão Intraocular de curto prazo (Δ Po) em Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

	Po ambulatorial		Δ Po	
	Valor- r_s [□]	Valor-P	Valor- r_s [□]	Valor-P
Espessura da CFNR (μ m)				
Global	-0,165	0,176	-0,591	<0,001**
Inferior	-0,302	0,041**	-0,429	0,008**
Superior	-0,050	0,390	-0,321	0,039**
Temporal	-0,011	0,475	-0,566	<0,001**
Nasal	-0,278	0,056	-0,456	0,005**

□ Coeficiente de correlação Spearman's rho.

**estatisticamente significativo.

Usando testes t de *Student* pareados, a flutuação de curto prazo da Po também foi diferente ao comparar a curva completa de Po com as medições feitas apenas durante horário de expediente ($9,06 \pm 2,38$ vs. $2,76 \pm 1,68$ mmHg, respectivamente; $P < 0,001$) em GPAA e em SG ($9,42 \pm 2,41$ vs. $2,61 \pm 1,72$ mmHg, respectivamente; $P < 0,001$).

Avaliando GPAA em conjunto com SG, a Po média correlacionou-se positivamente com a Po às seis horas da manhã ($r_s = 0,760$; $P < 0,001$), porém não se

correlacionou de forma significativa com a ΔPo ($rs = 0,100$; $P=0.426$). A Po às seis horas da manhã também se correlacionou positivamente com a ΔPo ($rs = 0,643$; $P < 0,001$).

Para a elaboração dos MLMG foram avaliados 125 olhos dos 65 pacientes, a Tabela 6 resume os dados demográficos e as características clínicas dos indivíduos levando ambos olhos em consideração.

TABELA 9. Características Demográficas e Clínicas dos Indivíduos do Estudo

Características	SG	GPAA
Número de pacientes (olhos)	31 (62)	34 (63)
Idade (anos), média \pm DP	62,2 \pm 15,6	64,6 \pm 12,0
Gênero, Masculino/ Feminino	11/20	12/22
CDPo (mmHg), média \pm DP		
6:00	21,6 \pm 3,4	21,2 \pm 3,7
9:00	14,9 \pm 4,0	14,0 \pm 3,0
11:00	14,4 \pm 3,2	14,0 \pm 2,7
18:00	13,7 \pm 3,4	13,7 \pm 3,1
22:00	12,9 \pm 3,4	13,5 \pm 3,5
Média	15,5 \pm 3,0	15,3 \pm 2,7
DP	3,8 \pm 0,9	3,7 \pm 1,0
ΔPo	9,8 \pm 2,2	9,7 \pm 2,1
CFNR (μm), média \pm DP		
Global	92,8 \pm 16,6	86,4 \pm 17,4
Inferior	123,3 \pm 25,8	110,1 \pm 25,4
Superior	113,5 \pm 23,1	106,27 \pm 23,1
Nasal	72,5 \pm 17,5	65,2 \pm 16,5
Temporal	62,5 \pm 14,8	64,3 \pm 24,6
ECC (μm), média \pm DP	529,3 \pm 35,1	533,7 \pm 34,5
E/D ratio, média \pm DP	0,60 \pm 0,17	0,67 \pm 0,17
MD, média \pm DP	0,89 \pm 1,6	-5,91 \pm 7,7
PSD, média \pm DP	2,88 \pm 1,4	12,22 \pm 7,9

DP, desvio padrão; ECC, espessura central da córnea;

CDPo, curva diária da Po; E/D, razão escavação-disco;

CFNR, camada de fibras nervosas da retina;

MD, mean deviation; PSD, pattern standard deviation

SG, suspeitos de glaucoma; GPAA, glaucoma primário de

ângulo aberto; ΔPo , pressão intraocular mais alta - pressão intraocular mais baixa.

A média \pm DP da Po durante 24 horas foi de $15,5 \pm 3,0$ nos SG e de $15,3 \pm 2,7$ mmHg nos GPAA com a maioria dos picos da Po ocorrendo às 6 da manhã com uma média \pm DP da Po de $21,6 \pm 3,4$ nos SG e $21,2 \pm 3,7$ nos GPAA (Tabela 1). A flutuação média de curto prazo da Po durante 24 horas considerando SG e GPAA em conjunto foi de 9,52 mmHg (IC 95%: 9,08 a 9,95 mmHg) e a média \pm DP da Po durante o expediente (9h, 11h, 18h) foi de $14,16 \pm 2,98$ mmHg . A Figura 4 detalha as medições de Po durante 24 horas.

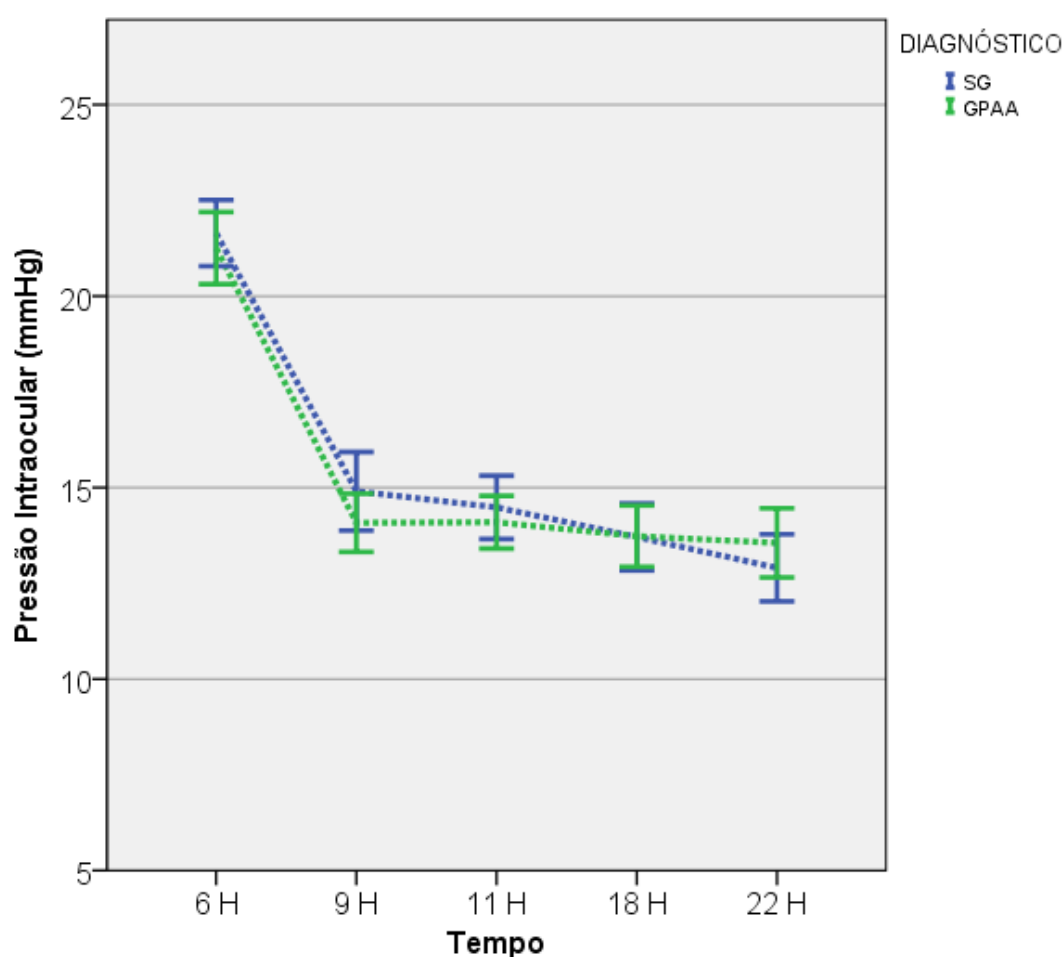


Figura 4. Pressão intraocular durante 24 horas em suspeitos de glaucoma (GS) e glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA).

As Tabelas 7 e 8 mostram os resultados das análises univariável e multivariável para o efeito de cada parâmetro de interesse na espessura média global da CFNR. Na análise univariável, a espessura da CFNR foi significativamente associada à

flutuação da Po (coeficiente $[\beta]$, -1,95; IC 95%: -3,42 a -0,47 P=0,01), pico da Po (β , -1,16; IC 95%: -2,04 a -0,27 P=0,01) e diagnóstico de glaucoma (β , -6,43; IC 95%: -12,68 a -0,18 P=0,04). Por outro lado, MD e PSD não apresentaram associação estatisticamente significativa (β , -0,21; IC 95%: -0,54 a 0,12 P=0,20) e (β , -0,68; IC 95%: -1,70 a 0,33 P=0,18) respectivamente.

Na análise multivariada, os modelos 1-9 tiveram uma faixa de AIC entre 314,47-490,03. Utilizando o modelo 9 como referência (por ter o AIC mínimo: 314,47), cada 1 mmHg maior na flutuação de curto prazo da Po foi associado a um afilamento de -1,44 μm na CFNR global (IC 95%: -2,77 a -0,11, P = 0,03). Além disso, cada incremento de 10 anos na idade foi associado a um afilamento de -3,56 μm na CFNR global (IC 95%: -6,06 a -1,05, P=0,006). O GPAA teve um afilamento médio de -10,91 μm no RNFL global do que os suspeitos de glaucoma (IC 95%: -20,21 a -1,62, P = 0,02). A Po média de 24 horas teve um coeficiente de -0,23, porém essa associação não foi estatisticamente significativa (IC 95%: -1,37 a 0,91, P=0,69) após ajustes de potenciais fatores de confusão (idade, diagnóstico de glaucoma, PSD, CCT e flutuação da Po).

Tabela 10. Modelos Univariados e Mistos Lineares Generalizados Multivariáveis do Efeito de cada Parâmetro na Espessura Global da CFNR

Parâmetro	Modelo Univariado		Modelo Multivariado 1		Modelo Multivariado 2		Modelo Multivariado 3		Modelo Multivariado 4	
	Coefficiente (95% IC)	Valor P	Coefficiente (95% IC)	Valor P	Coefficiente (95% IC)	Valor P	Coefficiente (95% IC)	Valor P	Coefficiente (95% IC)	Valor P
Flutuação da Po em 24 horas, por 1 mmHg maior	-1.95 (-3.42-[-0.47])	0.010	-2.16 (-4.22-[-0.09])	0.040	---	---	---	---	-2.36 (-4.46-[-0.27])	0.028
Po média em 24 horas, por 1 mmHg maior	-0.96 (-2.04-0.12)	0.081	---	---	---	---	-0.5 (-2.27- 1.25)	0.567	-0.88 (-2.69-0.92)	0.331
Pico de Po em 24 horas, por 1 mmHg maior	-1.16 (-2.04-[-0.27])	0.010	---	---	-0.94 (-2.63-0.74)	0.267	---	---	---	---
Flutuação da Po durante horário de expediente, por 1 mmHg maior	-1.21 (-2.86-0.44)	0.149	---	---	---	---	---	---	---	---
Idade, por década mais antigo	-0.8 (-3.88-2.10)	0.558	-0.3 (-4.29-3.62)	0.867	-0.18 (-4.05-3.68)	0.924	-0.2 (-4.17-3.62)	0.888	-0.13 (-4.13-3.87)	0.948
Gênero, masculino	-4.73 (-13.19-3.73)	0.270	-5.84 (-18.35-6.7)	0.353	-6.91 (-18.91-5.07)	0.253	-7.42 (-19.45-4.61)	0.222	-4.95 (-17.67-7.77)	0.438
Diagnóstico, glaucoma	-6.43 (-12.68-0.18)	0.044	-1.27 (-9.74-7.19)	0.764	-1.41 (-10.00-7.16)	0.742	-1.26 (-9.93-7.40)	0.771	-1.14 (-9.57-7.28)	0.786
ECC, por 10 µm mais fino	-0.10 (-0.21-0.02)	0.054	0.01 (-0.12-0.14)	0.871	-0.01 (-0.15-0.11)	0.777	-0.02 (-0.16-0.10)	0.684	0.10 (-1.25-1.47)	0.873
Perimetria 24-2 MD, por 1 dB menor	-0.21 (-0.54-0.12)	0.209	-0.21 (-0.55-0.13)	0.228	-0.18 (-0.54-0.17)	0.302	-0.18 (-0.54-0.18)	0.320	0.21 (-0.12-0.55)	0.208

ECC, espessura comeana central;

Po, pressão intraocular; horário de expediente, 09-11-18:00h

MD, mean deviation; CFNR, camada de fibras nervosas retiniana.

Negrito indica significância estatística (P<0.05).

Tabela 11. Modelos Mistos Lineares Generalizados Multivariáveis do Efeito de cada Parâmetro na Espessura Global da CFNR

Parâmetro	Modelo Multivariado 5		Modelo Multivariado 6		Modelo Multivariado 7		Modelo Multivariado 8		Modelo Multivariado 9	
	Coefficiente (95% IC)	Valor P	Coefficiente (95% IC)	Valor P	Coefficiente (95% IC)	Valor P	Coefficiente (95% IC)	Valor P	Coefficiente (95% IC)	Valor P
Flutuação da Po em 24 horas, por 1 mmHg maior	-3.16 (-5.67- -0.64)	0.016	---	---	---	---	-3.11 (-6.03- -0.19)	0.038	-1.44 (-2.77- -0.11)	0.033
Po media em 24 horas, por 1 mmHg maior	---	---	-0.80 (-3.14- 1.52)	0.485	---	---	-0.15 (-2.15- 1.84)	0.876	-0.23 (-1.37- 0.91)	0.690
Pico de Po em 24 horas, por 1 mmHg maior	---	---	---	---	-1.04 (-2.88- 0.78)	0.252	---	---	---	---
Idade, por década mais antigo	3.2 (-0.97- 7.49)	0.126	3.07 (-1.26- 7.40)	0.158	2.80 (-1.51- 7.11)	0.195	3.20 (-1.26- 7.66)	0.153	-3.56 (-6.06- -1.05)	0.006
Gênero, masculino	-0.043 (-11.06- 11.14)	0.994	-1.85 (-15.60- 11.90)	0.786	-1.02 (-14.54- 12.49)	0.879	0.17 (-11.94- 12.29)	0.977	---	---
Diagnóstico, glaucoma	-0.03 (-16.44- 16.51)	0.997	-0.15 (-16.44- 16.75)	0.985	-1.61 (-15.04- 18.28)	0.845	-0.29 (-17.31- 16.72)	0.972	-10.91 (-20.21- -1.62)	0.022
ECC, por 10 µm mais fino	-0.83 (-2.86- 1.20)	0.411	-1.30 (-2.90- 0.29)	0.106	-1.13 (-2.75- 0.48)	0.163	-0.81 (-2.79- 1.17)	0.410	-0.73 (-1.60- 0.22)	0.129
Perimetria 24-2 PSD, por 1 dB menor	-0.68 (-1.70- 0.33)	0.180	-0.62 (-1.87- 0.62)	0.314	-0.53 (-1.74- 0.67)	0.375	-0.65 (-1.83- 0.53)	0.270	-0.01 (-0.17- 0.14)	0.870

ECC, espessura corneana central;

Po, pressão intraocular; horário de expediente, 09-11-18:00h

PSD, pattern standard deviation; CFNR, camada de fibras nervosas retiniana.

Negrito indica significância estatística ($P < 0.05$).

6 DISCUSSÃO

O monitoramento seriado da Po é altamente relevante, dado que, independentemente do tipo de tonômetro usado, é improvável que uma única medição de Po nas horas de expediente capture os valores máximos e mínimos de Po (BARKANA; ANIS; LIEBMANN; TELLO *et al.*, 2006; CRONEMBERGER; SILVA; CALIXTO, 2010; HUGHES; SPRY; DIAMOND, 2003; WILENSKY; GIESER; MORI; LANGENBERG *et al.*, 1987). Já fora descrito anteriormente que em indivíduos normais a Po oscila 2 a 6 mmHg durante 24 horas (CALIXTO; N, 1967; DRANCE, 1963); com flutuações acima de 10 mmHg sugerindo glaucoma (CIOFFI; DURCAN; GIRKIN, 2010). Estudos anteriores indicaram a flutuação da Po de curto prazo como um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão do glaucoma em grande parte dos pacientes (CIOFFI; DURCAN; GIRKIN, 2010; CRONEMBERGER; SILVA; CALIXTO, 2010; FOGAGNOLO; ORZALES; CENTOFANTI; ODDONE *et al.*, 2013; GONZALEZ; PABLO; PUEYO; FERRER *et al.*, 1996; JONAS; BUDDE; STROUX; OBERACHER-VELTEN *et al.*, 2007; SACCA; ROLANDO; MARLETTA; MACRI *et al.*, 1998; SAKATA; AIHARA; MURATA; SAITO *et al.*, 2013; TAJUNISAH; REDDY; FATHILAH, 2007; THOMAS; PARIKH; GEORGE; KUMAR *et al.*, 2003).

Como esperado no presente estudo, após o processo de randomização dos olhos, a espessura da CFNR foi menor nos quadrantes global e setorial dos pacientes com GPAA em tratamento quando comparados aos pacientes com SG (exceto no quadrante temporal). Vale ressaltar que a Po média foi de $15,6 \pm 3,47$ e $15,6 \pm 2,83$ nos grupos SG e GPAA, respectivamente ($P = 0,90$), e esses valores seriam menores se excluíssemos as medidas da Po às 6h ($21,7 \pm 3,85$ no SG e $21,3 \pm 3,80$ no GPAA, $P = 0,68$). Descobrimos que a Po às 6 da manhã se correlacionou significativa e negativamente com a CFNR global e com a maioria dos setores dos parâmetros de espessura da CFNR em pacientes com GPAA, porém só encontramos essa correlação negativa em menor grau no quadrante inferior do grupo SG. A Po às 22h também se correlacionou negativamente com a espessura da CFNR nos mesmos quadrantes da Po às 6h para os pacientes com GPAA, e tal significância foi encontrada apenas no quadrante inferior para os pacientes com SG. A Po às 09h e 11h também se correlacionou com o quadrante inferior em pacientes com SG e nos indivíduos com GPAA às 11h se correlacionou com os quadrantes

inferior e nasal. Estudos anteriores com OCT identificaram a espessura média e inferior da CFNR como os melhores parâmetros para discriminar entre olhos saudáveis e glaucomatosos (GYATSHO; KAUSHIK; GUPTA; PANDAV *et al.*, 2008; LEUNG; CHAN; YUNG; NG *et al.*, 2005; MEDEIROS; ZANGWILL; BOWD; VESSANI *et al.*, 2005; MWANZA; DURBIN; BUDENZ; SAYYAD *et al.*, 2012; MWANZA; OAKLEY; BUDENZ; ANDERSON, 2011; SHIN; CHO, 2011). Um estudo relatou que a localização inferior da CFNR teve a maior precisão para distinguir SG de olhos controle (LIU; WANG; YIN; MILNER *et al.*, 2014). Possivelmente, a Po como fator de risco pode ter alguma influência nos valores de CFNR, com o quadrante inferior aparentemente manifestando essas alterações mais precocemente no SG. Além disso, o valor da Po às 22h, apesar de ser um dos mais baixos medidos, correlacionou-se com o quadrante inferior no grupo SG. O aumento da Po neste momento pode potencialmente levar à progressão do glaucoma por elevação direta da Po ou por redução da perfusão ocular associada à redução da pressão arterial à noite (MOON; KWON; JEONG; LEE *et al.*, 2016). Ainda assim, um estudo longitudinal seria necessário para avaliar essas hipóteses.

O ΔPo também se correlacionou negativamente com todos os setores da espessura da CFNR nos pacientes com GPAA, especialmente o setor temporal ($r_s = -0.566$, $P < 0.001$), o que não foi encontrado para outros parâmetros. Destaca-se que a média da Po medida durante o expediente teve correlação mais fraca com a espessura da CFNR do que a ΔPo , com relação significativa apenas no quadrante inferior dos pacientes com GPAA ($r_s = -0,302$; $P = 0,041$). Salientando também que não houve correlação da Po média em 24 horas com a ΔPo ($r_s = 0,100$; $P=0.426$). Similarmente, em estudo prévio avaliando parâmetros da Po e progressão de glaucoma pelo campo visual, a flutuação em 24 horas esteve associada com progressão da doença, embora a Po média não tenha apresentado essa associação (MATLACH; BENDER; KÖNIG; BINDER *et al.*, 2019).

Tais achados podem indicar que, se o pico da Po às 6 horas não for revertido adequadamente, a TCO-DE poderia revelar mudanças na espessura da CFNR ao longo do tempo, haja vista que níveis mais elevados de Po estão associados a taxas mais rápidas de perda de espessura da CFNR (CRONEMBERGER; SILVA; CALIXTO, 2010; DINIZ-FILHO; ABE; ZANGWILL; GRACITELLI *et al.*, 2016;

GAUTAM; KAUR; KAUSHIK; RAJ *et al.*, 2016). Contudo, é necessário ressaltar que por esses estudos serem longitudinais não podemos fazer uma comparação direta dos resultados.

Asrani *et al.*, em um estudo prospectivo, descreveu grande flutuação diurna da Po como um fator de risco independente para progressão do glaucoma, embora o estudo tenha sido limitado pelas medidas da Po realizadas por tonometria em casa pelo paciente.(ASRANI; ZEIMER; WILENSKY; GIESER *et al.*, 2000) De Moraes *et al.*, também descobriram que os parâmetros relacionados à Po obtidos com o registro durante 24 horas com um sensor de lente de contato (SLC) foram significativamente associados à taxa de progressão do campo visual em indivíduos glaucomatosos em tratamento.(DE MORAES; JASIEN; SIMON-ZOULA; LIEBMANN *et al.*, 2016) Em outro estudo usando SLC, a variabilidade noturna dos parâmetros relacionados à Po foi significativamente associada à perda de campo visual mais rápida.(YANG; MANSOURI; MOGHIMI; WEINREB, 2021) Apesar desses achados, uma parte substancial dos estudos utilizou substitutos imperfeitos para as variações da Po em 24 horas(MANSOURI; WEINREB; MEDEIROS, 2013) e a avaliação estrutural com TCO-DE não foi um dos principais objetivos dessas pesquisas.

Em um modelo experimental foi demonstrado que a degeneração da CFNR ocorreria após apenas 1 hora de Po elevada diariamente por 6 semanas (JOOS; LI; SAPPINGTON, 2010). Em nosso estudo, cada aumento de 1 mmHg na flutuação de curto prazo da Po foi associado a um afilamento de -1,44 μm na espessura global da CFNR. Colocando em perspectiva, foi relatado que para cada perda média de 1 μm de CFNR por ano estava associado a um risco 2,05 vezes maior de desenvolver defeito de campo visual em SG (MIKI; MEDEIROS; WEINREB; JAIN *et al.*, 2014). Também foi relatado que em pacientes com GPAA com Po média em horário de expediente abaixo de 15 mmHg, a perda média de 1,5 μm de CFRN ensejava a classificação como grupo de progressão rápida (LEE; SEONG; KIM; LEE *et al.*, 2019).

A descoberta de que o pico da Po foi associado à menor espessura global da CFNR na análise univariável, embora não na análise multivariável, está de acordo com os achados de Collaer *et al.*, de que a flutuação da Po de curto prazo pode ser ainda

mais importante do que o pico da Po para a progressão do glaucoma.(COLLAER; ZEYEN; CAPRIOLI, 2005) No entanto, em outro estudo, o pico da Po foi um melhor preditor da progressão do glaucoma do que a flutuação ou Po média, embora a flutuação de curto prazo neste estudo tenha sido de $1,6 \pm 0,6$ e o pico da Po tenha sido de $17,4 \pm 2,3$.(FOGAGNOLO; ORZALES; CENTOFANTI; ODDONE *et al.*, 2013) Uma possível explicação para essa variação é que o perfil da Po da população estudada pode resultar em achados diferentes. Outro fator contribuinte é a alta correlação entre os parâmetros de pico e flutuação da Po, o que por questões de colinearidade, pode resultar em resultados discrepantes entre os estudos (SCORALICK; GRACITELLI; DIAS; ALMEIDA *et al.*, 2019). Vale ressaltar que o fato de termos selecionado pacientes com alto risco de dano glaucomatoso devido à grande flutuação também pode ter gerado uma tendência de enfatizar a importância da flutuação da Po sobre o pico nesse grupo específico.

Resultados aparentemente conflitantes foram descritos por Bengtsson *et al.*, afirmando que as flutuações da Po não eram um fator de risco independente para a incidência de perda de campo visual glaucomatosa em indivíduos com hipertensão ocular (BENGTSSON; HEIJL, 2005). Uma limitação deste estudo foi que as medidas da Po foram feitas apenas às 8:00, 11:30 e 15:30h, o que possivelmente subestimou o verdadeiro valor da flutuação de curto prazo da Po. Em nossos achados a flutuação da Po das 09:00, 11:00 e 18:00 não foi associada à espessura da CFNR na análise univariada. Contudo, a explicação para essa divergência de fatores de risco pode estar nos níveis médios de Po dos pacientes recrutados, pois outros estudos sugerem que quanto menor a Po, mais importante a flutuação e o pico da Po se tornam (BERGEÅ; BODIN; SVEDBERGH, 1999; KONSTAS, A. G.; MANTZIRIS, D. A.; STEWART, W. C., 1997; SINGH; SIT, 2011; WILENSKY; GIESER; DIETSCH; MORI *et al.*, 1993). Isso também foi demonstrado em um estudo experimental no qual, em limiares de pressão mais baixos (incluindo pressão translaminar), a flutuação da Po causou maior movimento do disco óptico, o que poderia causar mais danos aos axônios das células ganglionares e vasos sanguíneos do disco óptico.(MORGAN; CHAUHAN; YU; CRINGLE *et al.*, 2002) A Figura 5, adaptada de Orzalesi *et al.*, (ORZALES; FOGAGNOLO; ROSSETTI, 2008) reflete esse conceito, com os pacientes A e B apresentando a mesma pressão média fora da zona de risco para o dano glaucomatoso. Contudo, o paciente A por

apresentar maior flutuação acaba entrando na zona de risco de forma intermitente, enquanto o paciente B nunca entra nessa zona.

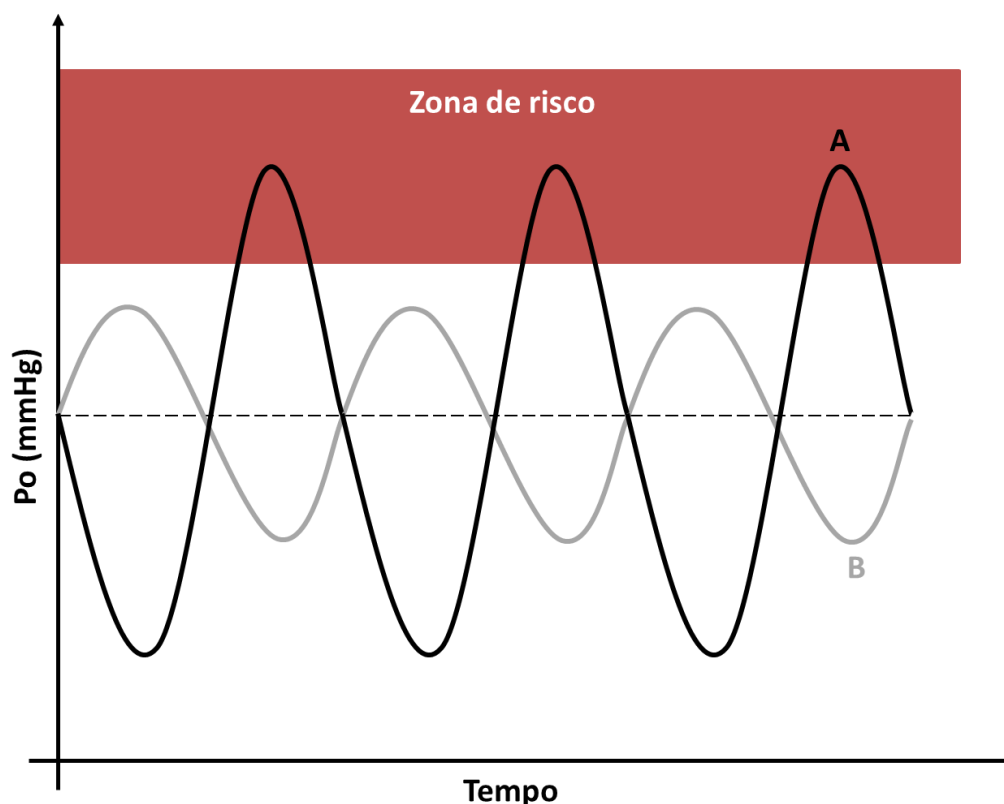


Figura 5. Flutuações da pressão intraocular (Po) e risco de lesão glaucomatosa para os pacientes A e B. A linha pontilhada indica a média. Pacientes A e B têm a mesma Po média, mas flutuações diferentes. (adaptado de ORZALESI, N.; FOGAGNOLO, P.; ROSSETTI, L. Intraocular pressure fluctuations in glaucoma. In: Arch Ophthalmol. v. 126, p. 745; author reply 745, May 2008).

Em seu estudo Bengtsson et al.,(BENGTSSON; HEIJL, 2005) incluíram apenas indivíduos com $Po \geq 22$ mmHg resultando que neste subgrupo de pacientes a Po média alta possivelmente ganharia mais relevância em um conjunto de fatores que podem levar os pacientes à progressão da doença. Asrani et al.,(ASRANI; ZEIMER; WILENSKY; GIESER *et al.*, 2000) por outro lado, incluíram apenas indivíduos com $Po < 25$ mmHg e em nosso estudo a Po média foi de 15,4 mmHg, possivelmente diminuindo o impacto da Po média no dano glaucomatoso e aumentando a significância de outros parâmetros, como pico e flutuação da Po. Isso estaria de acordo com a lei dos retornos decrescentes, em que a redução da Po média, além

de um determinado nível, implicaria em menores reduções no risco de progressão da doença, tornando outros fatores mais relevantes (MOLD; HAMM; MCCARTHY, 2010).

Também foi verificado que cada 1 ano de aumento na idade estava associado a um afilamento de $-0,356 \mu\text{m}$ na espessura global de CFNR. Esses achados podem estar relacionados com os de Leung et al, que relataram taxa de perda da CFNR de $-0,33 \mu\text{m}$ por ano, enquanto Vianna et al, também descreveram uma taxa de perda semelhante de $-0,44 \mu\text{m}$ por ano, embora uma comparação direta não seja recomendada, por esses estudos serem longitudinais (LEUNG; YU; WEINREB; YE *et al.*, 2012; VIANNA; DANTHUREBANDARA; SHARPE; HUTCHISON *et al.*, 2015).

Os pacientes definidos como SG tiveram um aumento de $10,91 \mu\text{m}$ na CFNR global quando comparados ao GPAA. Achado semelhante foi mostrado em estudo anterior comparando olhos glaucomatosos e controles com uma diferença de $9,7 \mu\text{m}$, favorecendo o grupo controle após 4 anos de acompanhamento (KUANG; ZHANG; ZANGWILL; WEINREB *et al.*, 2015). Em outro relatório, a diferença na CFNR global entre SG e GPAA foi de $13,57 \mu\text{m}$ (DESHPANDE; BAWANKULE; RAJE; CHAKRABORTY, 2019). Essas variações entre os estudos poderiam ser explicadas pelo estágio de glaucoma das diferentes populações estudadas. Dessa maneira, quanto mais avançado fosse o glaucoma na população em questão, maior seria a diferença na espessura da CFNR quando comparada aos SG.

Imperioso abordar as limitações do presente estudo. Não houve uma avaliação longitudinal da influência da flutuação da Po de curto prazo na progressão da espessura da CFNR. Além disso, como foram incluídos apenas pacientes com flutuação anormal da Po de curto prazo, ocorreu uma restrição a validade externa dos achados, sendo necessário mais estudos para avaliar o impacto da flutuação da Po de curto prazo em níveis mais baixos. Ademais, a característica transversal do estudo obstou uma avaliação sobre o parâmetro da flutuação de longo prazo da Po, sendo que estudo anterior apontou possível correlação desse parâmetro com a flutuação de curto prazo (TOJO; ABE; MIYAKOSHI; HAYASHI, 2016). Outra limitação foi que não houve um mascaramento do examinador da curva de 24 horas de quais participantes eram SG e quais eram GPAA. Como a anamnese e curva de

24 horas foram feitas pelo mesmo profissional tal mascaramento não foi possível. Os pacientes com GPAA foram tratados a critério do oftalmologista assistente, o que poderia influenciar potencialmente a curva pressórica de 24 horas desse grupo. Também nesse sentido, durante a curva de Po de 24 horas os pacientes eram monitorados quanto ao correto uso da medicação, o que pode não refletir a realidade do uso rotineiro dos medicamentos, haja vista relato publicado de 59% dos pacientes não aderirem corretamente a medicação (PATEL; SPAETH, 1995). O próprio evento da curva de 24 horas em si poderia gerar um efeito Hawthorne, com os participantes passando a utilizar a medicação de forma acertada próximo a data do exame. Entretanto, a morfologia da curva entre o grupo de GPAA e suspeitos de glaucoma foi bastante semelhante, sugerindo que as medicações não estavam determinando a Po às 6h. Por razões éticas, a retirada de medicamentos desses pacientes estava fora do escopo do nosso estudo.

Ressalta-se que diâmetro axial dos participantes, como potencial fator de risco para glaucoma, não foi avaliado em nosso estudo (PERERA; WONG; TAY; FOSTER *et al.*, 2010). Como vários participantes desconheciam se possuíam história familiar positiva para glaucoma esse fator também não pôde ser considerado. Além disso, a etnia não foi avaliada em nosso trabalho. Como foi utilizada a metodologia da etnia autodeclarada, foi permitido aos participantes se identificarem com alguma etnia ou optarem por não se identificar. (FLANAGIN; FREY; CHRISTIANSEN; COMMITTEE, 2021) Assim, vários participantes optaram por não se identificar com uma etnia específica, o que compromete a possibilidade de análise dessa variável em nossos dados. Também é importante mencionar uma peculiaridade da composição tri-híbrida da população brasileira composta por ameríndios, europeus e africanos. Esse processo de miscigenação leva a subpopulações com diferentes proporções de mestiços, o que também dificulta o impacto da etnia na análise (PEREIRA; GUIMARÃES; LUCIDI; BRUM *et al.*, 2019).

Apesar dessas limitações, nossos resultados foram capazes de indicar uma possível relação entre a flutuação de Po em curto prazo e menor espessura na CFNR. Eles destacam o fato de que em pacientes com SG ou GPAA que estão piorando sua condição, com Po insuspeita durante o horário habitual de consulta, a flutuação de Po de curto prazo de 24 horas poderia exercer um papel crítico na definição desses

casos. À medida que mais dados são acumulados durante o acompanhamento desses pacientes, será possível avaliar o impacto da flutuação da Po na progressão estrutural do glaucoma.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu concluir que:

- 1) Níveis elevados de flutuação de curto prazo da Po durante 24 horas foram associados à uma menor espessura global da CFNR através MLMG multivariável ajustado para idade, diagnóstico de glaucoma, PSD e ECC. Esses achados indicam um papel potencial para a flutuação de Po de curto prazo como um fator de risco para dano estrutural do glaucoma.
- 2) No grupo de pacientes com GPAA, a Po às 6h e 22h e a flutuação de curto prazo da Po durante 24 horas correlacionaram-se negativamente com os quadrantes de espessura da CFNR, enquanto que nos pacientes com SG a Po às 6h, 9h, 11h e 22h correlacionou-se negativamente apenas no quadrante inferior.
- 3) Não houve associação estatisticamente significativa de Po média e menor espessura global da CFNR quando controlamos os fatores de confusão como idade, diagnóstico de glaucoma, PSD, ECC e flutuação de curto prazo da Po durante 24 horas no MLMG.
- 4) O diagnóstico de GPAA relacionou-se com espessura global menor da CFNR quando comparado ao diagnóstico de SG, ajustando para fatores de confusão como idade, PSD, ECC e parâmetros de Po no MLMG.
- 5) O aumento da idade associou-se com espessura global menor da CFNR, ajustando para fatores de confusão como PSD, ECC, diagnóstico de glaucoma e parâmetros de Po no MLMG

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, D. R.; PATELLA, V. M. **Automated Static Perimetry**. 2 ed. St. Louis: Mosby, 1999. 377 p. 0815143842.

ARORA, R.; BELLAMY, H.; AUSTIN, M. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. **Clin Ophthalmol**, 8, p. 605-610, Mar 2014.

ASRANI, S.; ZEIMER, R.; WILENSKY, J.; GIESER, D. *et al.* Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. **J Glaucoma**, 9, n. 2, p. 134-142, Apr 2000.

BARELLA, K. A.; COSTA, V. P.; GONÇALVES VIDOTTI, V.; SILVA, F. R. *et al.* Glaucoma Diagnostic Accuracy of Machine Learning Classifiers Using Retinal Nerve Fiber Layer and Optic Nerve Data from SD-OCT. **J Ophthalmol**, 2013, p. 789129, Nov 2013.

BARKANA, Y.; ANIS, S.; LIEBMANN, J.; TELLO, C. *et al.* Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. **Arch Ophthalmol**, 124, n. 6, p. 793-797, Jun 2006.

BENGTSSON, B.; ANDERSSON, S.; HEIJL, A. Performance of time-domain and spectral-domain Optical Coherence Tomography for glaucoma screening. **Acta Ophthalmol**, 90, n. 4, p. 310-315, Jun 2012.

BENGTSSON, B.; HEIJL, A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 243, n. 6, p. 513-518, Jun 2005.

BERGEÅ, B.; BODIN, L.; SVEDBERGH, B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. **Ophthalmology**, 106, n. 5, p. 997-1004; discussion 1004-1005, May 1999.

BOLAND, M. V.; ERVIN, A. M.; FRIEDMAN, D. S.; JAMPEL, H. D. *et al.* Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann Intern Med**, 158, n. 4, p. 271-279, Feb 19 2013.

CALIXTO; N. **Intraocular pressure, daily curve of intraocular pressure, sclera rigidity and tonographic coefficients (means, of normality in different age-groups)**. 1967. (PhD Thesis) - Ophthalmology Department, Federal University of Minas Gerais, Brazil.

CAPRIOLI, J.; COLEMAN, A. L. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. **Ophthalmology**, 115, n. 7, p. 1123-1129.e1123, Jul 2008.

CHO, J. W.; SUNG, K. R.; HONG, J. T.; UM, T. W. *et al.* Detection of glaucoma by spectral domain-scanning laser ophthalmoscopy/optical coherence tomography (SD-SLO/OCT) and time domain optical coherence tomography. **J Glaucoma**, 20, n. 1, p. 15-20, Jan 2011.

CHOMA, M.; SARUNIC, M.; YANG, C.; IZATT, J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. **Opt Express**, 11, n. 18, p. 2183-2189, Sep 8 2003.

CHORITZ, L.; MANSOURI, K.; VAN DEN BOSCH, J.; WEIGEL, M. *et al.* Telemetric Measurement of Intraocular Pressure via an Implantable Pressure Sensor-12-Month Results from the ARGOS-02 Trial. **Am J Ophthalmol**, 209, p. 187-196, Jan 2020.

CIOFFI, G. A.; DURCAN, F. J.; GIRKIN, C. A. **American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course (BCSC) Section 10: Glaucoma**. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2010.

COLLAER, N.; ZEYEN, T.; CAPRIOLI, J. Sequential office pressure measurements in the management of glaucoma. **J Glaucoma**, 14, n. 3, p. 196-200, Jun 2005.

Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. **Am J Ophthalmol**, 126, n. 4, p. 487-497, Oct 1998.

CRONEMBERGER, S.; CALIXTO, N.; COSTA, L. T.; SOARES, F. M. Corneal thickness and daily curve of intraocular pressure in suspected and glaucomatous patients. **Arq Bras Oftalmol**, 68, p. 185-188, Apr 2005.

CRONEMBERGER, S.; SILVA, A. C.; CALIXTO, N. Importance of intraocular pressure measurement at 6:00 a.m. in bed and in darkness in suspected and glaucomatous patients. **Arq Bras Oftalmol**, 73, n. 4, p. 346-349, 2010 Jul-Aug 2010.

CRONEMBERGER, S.; VELOSO, A. W.; VEIGA, C.; SCARPELLI, G. *et al.* Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and IOP variation in glaucoma suspects and patients with primary open-angle glaucoma. **Eur J Ophthalmol**, 31, n. 5, p. 2424-2431, Sep 2021.

CUTOLO, C. A.; DE MORAES, C. G.; LIEBMANN, J. M.; MANSOURI, K. *et al.* The effect of therapeutic IOP-lowering interventions on the 24-hour ocular dimensional profile recorded with a sensing contact lens. **J Glaucoma**, 28, n. 3, p. 252-257, Mar 2019.

DABASIA, P. L.; LAWRENSEN, J. G.; MURDOCH, I. E. Evaluation of a new rebound tonometer for self-measurement of intraocular pressure. **Br J Ophthalmol**, 100, n. 8, p. 1139-1143, Aug 2016.

DAVID, R.; ZANGWILL, L.; BRISCOE, D.; DAGAN, M. *et al.* Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. **Br J Ophthalmol**, 76, n. 5, p. 280-283, May 1992.

DE MORAES, C. G.; JASIEN, J. V.; SIMON-ZOULA, S.; LIEBMANN, J. M. *et al.* Visual Field Change and 24-Hour IOP-Related Profile with a Contact Lens Sensor in Treated Glaucoma Patients. **Ophthalmology**, 123, n. 4, p. 744-753, Apr 2016.

DE MORAES, C. G.; MANSOURI, K.; LIEBMANN, J. M.; RITCH, R. *et al.* Association between 24-hour intraocular pressure monitored with contact lens sensor and visual field progression in older adults with glaucoma. **JAMA ophthalmology**, 136, n. 7, p. 779-785, Jul 2018.

DE VIVERO, C.; O'BRIEN, C.; LANIGAN, L.; HITCHINGS, R. Diurnal intraocular pressure variation in low-tension glaucoma. **Eye**, 8, n. 5, p. 521-523, Sep 1994.

DEOKULE, S. P.; DOSHI, A.; VIZZERI, G.; MEDEIROS, F. A. *et al.* Relationship of the 24-hour pattern of intraocular pressure with optic disc appearance in primary open-angle glaucoma. **Ophthalmology**, 116, n. 5, p. 833-839, May 2009.

DESHPANDE, G. A.; BAWANKULE, P. K.; RAJE, D. V.; CHAKRABORTY, M. Linear discriminant score for differentiating early primary open angle glaucoma from glaucoma suspects. **Indian J Ophthalmol**, 67, n. 1, p. 75-81, Jan 2019.

DINIZ-FILHO, A.; ABE, R. Y.; ZANGWILL, L. M.; GRACITELLI, C. P. *et al.* Association between Intraocular Pressure and Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Loss Measured by Optical Coherence Tomography. **Ophthalmology**, 123, n. 10, p. 2058-2065, Oct 2016.

DINN, R. B.; ZIMMERMAN, M. B.; SHUBA, L. M.; DOAN, A. P. *et al.* Concordance of diurnal intraocular pressure between fellow eyes in primary open-angle glaucoma. **Ophthalmology**, 114, n. 5, p. 915-920, May 2007.

DRANCE, S. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. **Arch of Ophthalmol**, 64, n. 4, p. 494-501, Oct1960.

DRANCE, S. M. The significance of the diurnal phasic variation of intraocular pressure in normal and glaucomatous eyes. **Trans Can Ophthalmolog Soc**, 23, p. 131-140, Oct 1960.

DRANCE, S. M. DIURNAL VARIATION OF INTRAOCULAR PRESSURE IN TREATED GLAUCOMA. SIGNIFICANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC SIMPLE GLAUCOMA. **Arch Ophthalmol**, 70, p. 302-311, Sep 1963.

DREXLER, W.; MORGNER, U.; GHANTA, R. K.; KÄRTNER, F. X. *et al.* Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. **Nat Med**, 7, n. 4, p. 502-507, Apr 2001.

DREXLER, W.; MORGNER, U.; KÄRTNER, F. X.; PITRIS, C. *et al.* In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography. **Opt Lett**, 24, n. 17, p. 1221-1223, Sep 1999.

DUKE-ELDER, S. The phasic variations in the ocular tension in primary glaucoma: The sixth Proctor lecture. **Am J Ophthalmol**, 35, n. 1, p. 1-21, Jan 1952.

FALLON, M.; VALERO, O.; PAZOS, M.; ANTÓN, A. Diagnostic accuracy of imaging devices in glaucoma: A meta-analysis. **Surv Ophthalmol**, 62, n. 4, p. 446-461, Jul-Aug 2017.

FELDMAN, R. M.; STEWART, R. H.; STEWART, W. C.; JIA, G. *et al.* 24-hour control of intraocular pressure with 2% dorzolamide/0.5% timolol fixed-combination ophthalmic solution in open-angle glaucoma. **Curr Med Res Opin**, 24, n. 8, p. 2403-2412, Aug 2008.

FERCHER, A. F.; HITZENBERGER, C. K.; DREXLER, W.; KAMP, G. *et al.* In vivo optical coherence tomography. *In: Am J Ophthalmol*. United States, v. 116, p. 113-114, Jul 1993.

FLANAGIN, A.; FREY, T.; CHRISTIANSEN, S. L.; COMMITTEE, A. M. A. M. O. S. Updated Guidance on the Reporting of Race and Ethnicity in Medical and Science Journals. *In: Jama*. United States, v. 326, p. 621-627, Aug 2021.

FOGAGNOLO, P.; ORZALESI, N.; CENTOFANTI, M.; ODDONE, F. *et al.* Short- and long-term phasing of intraocular pressure in stable and progressive glaucoma. **Ophthalmologica**, 230, n. 2, p. 87-92, Jun 2013.

FUJIMOTO, J.; SWANSON, E. The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 57, n. 9, p. Oct1-oct13, Jul 1 2016.

GABRIELE, M. L.; WOLLSTEIN, G.; ISHIKAWA, H.; KAGEMANN, L. *et al.* Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 52, n. 5, p. 2425-2436, Apr 2011.

GAUTAM, N.; KAUR, S.; KAUSHIK, S.; RAJ, S. *et al.* Postural and diurnal fluctuations in intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. **Br J Ophthalmol**, 100, n. 4, p. 537-541, Apr 2016.

GLYNN, R. J.; ROSNER, B. Regression methods when the eye is the unit of analysis. **Ophthalmic Epidemiol**, 19, n. 3, p. 159-165, Jun 2012.

GONZALEZ, I.; PABLO, L. E.; PUEYO, M.; FERRER, E. *et al.* Assessment of diurnal tensional curve in early glaucoma damage. **Int Ophthalmol**, 20, n. 1-3, p. 113-115, Jan 1996.

GROUP, A. O. T. G. S. R. S. For which glaucoma suspects is it appropriate to initiate treatment? **Ophthalmology**, 116, n. 4, p. 710-716, 716.e711-782, Apr 2009.

GYATSHO, J.; KAUSHIK, S.; GUPTA, A.; PANDAV, S. S. *et al.* Retinal nerve fiber layer thickness in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous Indian eyes: an optical coherence tomography study. **J Glaucoma**, 17, n. 2, p. 122-127, Mar 2008.

HAMILTON, K. E.; PYE, D. C.; AGGARWALA, S.; EVIAN, S. *et al.* Diurnal variation of central corneal thickness and Goldmann applanation tonometry estimates of intraocular pressure. **J Glaucoma**, 16, n. 1, p. 29-35, Jan 2007.

HARA, T.; TSURU, T. Increase of peak intraocular pressure during sleep in reproduced diurnal changes by posture. **Arch Ophthalmol**, 124, n. 2, p. 165-168, Feb 2006.

HEIJL, A.; LESKE, M. C.; BENGTSSON, B.; HYMAN, L. *et al.* Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. **Arch Ophthalmol**, 120, n. 10, p. 1268-1279, Oct 2002.

HOLLANDS, H.; JOHNSON, D.; HOLLANDS, S.; SIMEL, D. L. *et al.* Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. **Jama**, 309, n. 19, p. 2035-2042, May 15 2013.

HUANG, D.; SWANSON, E. A.; LIN, C. P.; SCHUMAN, J. S. *et al.* Optical coherence tomography. **Science**, 254, n. 5035, p. 1178-1181, Nov 22 1991.

HUGHES, E.; SPRY, P.; DIAMOND, J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. **J Glaucoma**, 12, n. 3, p. 232-236, Jun 2003.

JAMMAL, A. A.; BERCHUCK, S. I.; THOMPSON, A. C.; COSTA, V. P. *et al.* The Effect of Age on Increasing Susceptibility to Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 61, n. 13, p. 8, Nov 2 2020.

JAMMAL, A. A.; MEDEIROS, F. A. Corneal Hysteresis and Rates of Neuroretinal Rim Change in Glaucoma. **Ophthalmol Glaucoma**, Mar 22 2022. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.ogla.2022.03.006.

JAMMAL, A. A.; THOMPSON, A. C.; MARIOTTONI, E. B.; ESTRELA, T. *et al.* Impact of Intraocular Pressure Control on Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Loss in a Large Clinical Population. **Ophthalmology**, 128, n. 1, p. 48-57, Jan 2021.

JONAS, J. B.; BUDDE, W.; STROUX, A.; OBERACHER-VELTEN, I. M. *et al.* Single intraocular pressure measurements and diurnal intraocular pressure profiles. **Am J Ophthalmol**, 139, n. 6, p. 1136-1137, Jun 2005.

JONAS, J. B.; BUDDE, W. M.; STROUX, A.; OBERACHER-VELTEN, I. M. *et al.* Diurnal intraocular pressure profiles and progression of chronic open-angle glaucoma. **Eye (Lond)**, 21, n. 7, p. 948-951, Jul 2007.

JOOS, K. M.; LI, C.; SAPPINGTON, R. M. Morphometric changes in the rat optic nerve following short-term intermittent elevations in intraocular pressure. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 51, n. 12, p. 6431-6440, Dec 2010.

KASS, M. A.; HEUER, D. K.; HIGGINBOTHAM, E. J.; JOHNSON, C. A. *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. **Arch Ophthalmol**, 120, n. 6, p. 701-713; discussion 829-730, Jun 2002.

KIDDEE, W.; ATTHAVUTTISILP, S. The effects of selective laser trabeculoplasty and travoprost on circadian intraocular pressure fluctuations: a randomized clinical trial. **Medicine**, 96, n. 6, Feb 2017.

KIM, M. S.; KIM, J. M.; PARK, K. H.; CHOI, C. Y. Asymmetry of diurnal intraocular pressure fluctuation between right and left eyes. **Acta Ophthalmol**, 89, n. 4, p. 352-357, Jun 2011.

KITAZAWA, Y.; HORIE, T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. **Am J Ophthalmol**, 79, n. 4, p. 557-566, Apr 1975.

KITAZAWA, Y.; HORIE, T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. **Am J Ophthalmol**, 79, n. 4, p. 557-566, Apr 1975.

KNIESTEDT, C.; PUNJABI, O.; LIN, S.; STAMPER, R. L. Tonometry through the ages. **Surv Ophthalmol**, 53, n. 6, p. 568-591, Nov-Dec 2008.

KONSTAS, A.-G.; BOBORIDIS, K. G.; KAPIS, P.; MARINOPOULOS, K. *et al.* 24-Hour efficacy and ocular surface health with preservative-free tafluprost alone and in conjunction with preservative-free dorzolamide/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients insufficiently controlled with preserved latanoprost monotherapy. **Adv Ther**, 34, n. 1, p. 221-235, Jan 2017.

KONSTAS, A. G.; HOLLO, G.; MIKROPOULOS, D.; TSIRONI, S. *et al.* Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. **Br J Ophthalmol**, 94, n. 2, p. 209-213, Feb 2010.

KONSTAS, A. G.; MANTZIRIS, D. A.; STEWART, W. C. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. **Arch Ophthalmol**, 115, n. 2, p. 182-185, Feb 1997.

KONSTAS, A. G.; QUARANTA, L.; KATSANOS, A.; RIVA, I. *et al.* Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. **Br J Ophthalmol**, 97, n. 12, p. 1510-1515, Dec 2013.

KONSTAS, A. G.; VOUDOURAGKAKI, I. C.; BOBORIDIS, K. G.; HAIDICH, A.-B. *et al.* 24-hour efficacy of travoprost/timolol BAK-free versus latanoprost/timolol fixed combinations in patients insufficiently controlled with latanoprost. **Adv Ther**, 31, n. 6, p. 592-603, Jun 2014.

KOTECHA, A.; CRABB, D. P.; SPRATT, A.; GARWAY-HEATH, D. F. The relationship between diurnal variations in intraocular pressure measurements and central corneal thickness and corneal hysteresis. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 50, n. 9, p. 4229-4236, Apr 2009.

KOTHE, A. C. The effect of posture on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal and glaucomatous eyes. **Surv Ophthalmol**, 38, p. S191-S197, May 1994.

KOTOWSKI, J.; WOLLSTEIN, G.; ISHIKAWA, H.; SCHUMAN, J. S. Imaging of the optic nerve and retinal nerve fiber layer: an essential part of glaucoma diagnosis and monitoring. **Surv Ophthalmol**, 59, n. 4, p. 458-467, Jul-Aug 2014.

KOUCHAKI, B.; HASHEMI, H.; YEKTA, A.; KHABAZKHOOB, M. Comparison of current tonometry techniques in measurement of intraocular pressure. **J Curr Ophthalmol**, 29, n. 2, p. 92-97, Jun 2017.

KUANG, T. M.; ZHANG, C.; ZANGWILL, L. M.; WEINREB, R. N. *et al.* Estimating Lead Time Gained by Optical Coherence Tomography in Detecting Glaucoma before Development of Visual Field Defects. **Ophthalmology**, 122, n. 10, p. 2002-2009, Oct 2015.

LEE, J. S.; SEONG, G. J.; KIM, C. Y.; LEE, S. Y. *et al.* Risk factors associated with progressive nerve fiber layer thinning in open-angle glaucoma with mean intraocular pressure below 15 mmHg. **Sci Rep**, 9, n. 1, p. 19811, Dec 24 2019.

LEE, Y. R.; KOOK, M. S.; JOE, S. G.; NA, J. H. *et al.* Circadian (24-hour) pattern of intraocular pressure and visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 53, n. 2, p. 881-887, Feb 2012.

LEITE, M. T.; RAO, H. L.; ZANGWILL, L. M.; WEINREB, R. N. *et al.* Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. **Ophthalmology**, 118, n. 7, p. 1334-1339, Jul 2011.

LEITGEB, R.; HITZENBERGER, C.; FERCHER, A. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. **Opt Express**, 11, n. 8, p. 889-894, Apr 21 2003.

LESKE, M. C.; HEIJL, A.; HUSSEIN, M.; BENGTSSON, B. *et al.* Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. **Arch Ophthalmol**, 121, n. 1, p. 48-56, Jan 2003.

LEUNG, C. K.; CHAN, W. M.; YUNG, W. H.; NG, A. C. *et al.* Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. **Ophthalmology**, 112, n. 3, p. 391-400, Mar 2005.

LEUNG, C. K.; CHIU, V.; WEINREB, R. N.; LIU, S. *et al.* Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a comparison between spectral-domain and time-domain optical coherence tomography. **Ophthalmology**, 118, n. 8, p. 1558-1562, Aug 2011.

LEUNG, C. K.; YU, M.; WEINREB, R. N.; YE, C. *et al.* Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a prospective analysis of age-related loss. **Ophthalmology**, 119, n. 4, p. 731-737, Apr 2012.

LICHTER, P. R.; MUSCH, D. C.; GILLESPIE, B. W.; GUIRE, K. E. *et al.* Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. **Ophthalmology**, 108, n. 11, p. 1943-1953, Nov 2001.

LIU, J.; KRIPKE, D. F.; HOFFMAN, R. E.; TWA, M. D. *et al.* Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 39, n. 13, p. 2707-2712, Dec 1998.

LIU, J. H.; KRIPKE, D. F.; TWA, M. D.; HOFFMAN, R. E. *et al.* Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 40, n. 12, p. 2912-2917, Nov 1999.

LIU, J. H.; MEDEIROS, F. A.; SLIGHT, J. R.; WEINREB, R. N. Comparing diurnal and nocturnal effects of brinzolamide and timolol on intraocular pressure in patients receiving latanoprost monotherapy. **Ophthalmology**, 116, n. 3, p. 449-454, Mar 2009.

LIU, J. H.; MEDEIROS, F. A.; SLIGHT, J. R.; WEINREB, R. N. Diurnal and nocturnal effects of brimonidine monotherapy on intraocular pressure. **Ophthalmology**, 117, n. 11, p. 2075-2079, Nov 2010.

LIU, J. H.; SLIGHT, J. R.; VITTITOW, J. L.; SFORZOLINI, B. S. *et al.* Efficacy of latanoprostene bunod 0.024% compared with timolol 0.5% in lowering intraocular pressure over 24 hours. **Am J Ophthalmol**, 169, p. 249-257, Jul 2016.

LIU, J. H.; ZHANG, X.; KRIPKE, D. F.; WEINREB, R. N. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 44, n. 4, p. 1586-1590, Apr 2003.

LIU, J. H.; ZHANG, X.; KRIPKE, D. F.; WEINREB, R. N. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 44, n. 4, p. 1586-1590, Apr 2003.

LIU, S.; WANG, B.; YIN, B.; MILNER, T. E. *et al.* Retinal nerve fiber layer reflectance for early glaucoma diagnosis. **J Glaucoma**, 23, n. 1, p. e45-52, Jan 2014.

MANSOURI, K.; MEDEIROS, F. A.; TAFRESHI, A.; WEINREB, R. N. Continuous 24-hour monitoring of intraocular pressure patterns with a contact lens sensor: safety, tolerability, and reproducibility in patients with glaucoma. **Arch Ophthalmol**, 130, n. 12, p. 1534-1539, Dec 2012.

MANSOURI, K.; SHAARAWY, T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients with open angle glaucoma. **Br J Ophthalmol**, 95, n. 5, p. 627-629, May 2011.

MANSOURI, K.; TANNA, A. P.; DE MORAES, C. G.; CAMP, A. S. *et al.* Review of the measurement and management of 24-hour intraocular pressure in patients with glaucoma. **Surv Ophthalmol**, 65, n. 2, p. 171-186, Mar-Apr 2020.

MANSOURI, K.; WEINREB, R. N.; MEDEIROS, F. A. Is 24-hour intraocular pressure monitoring necessary in glaucoma? **Semin Ophthalmol**, 28, n. 3, p. 157-164, May 2013.

MATLACH, J.; BENDER, S.; KÖNIG, J.; BINDER, H. *et al.* Investigation of intraocular pressure fluctuation as a risk factor of glaucoma progression. **Clin Ophthalmol**, 13, p. 9-16, Dec 2019.

MEDEIROS, F. A.; ALENCAR, L. M.; ZANGWILL, L. M.; SAMPLE, P. A. *et al.* The Relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. **Ophthalmology**, 116, n. 6, p. 1125-1133.e1121-1123, Jun 2009.

MEDEIROS, F. A.; ZANGWILL, L. M.; BOWD, C.; VESSANI, R. M. *et al.* Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. **Am J Ophthalmol**, 139, n. 1, p. 44-55, Jan 2005.

MEIRELLES, S. H. S.; YAMANE, R.; ÁLVARES, R. M.; BOTELHO, P. B. *et al.* Estudo comparativo entre a curva diária de pressão intra-ocular e a associação da curva ambulatorial com o teste de sobrecarga hídrica no glaucoma primário de ângulo aberto, glaucoma de pressão normal e olhos normais. **Arq Bras Oftalmol**, 70, p. 471-479, May-Jun 2007.

MIKI, A.; MEDEIROS, F. A.; WEINREB, R. N.; JAIN, S. *et al.* Rates of retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma suspect eyes. **Ophthalmology**, 121, n. 7, p. 1350-1358, Jul 2014.

MOLD, J. W.; HAMM, R. M.; MCCARTHY, L. H. The law of diminishing returns in clinical medicine: how much risk reduction is enough? **J Am Board Fam Med**, 23, n. 3, p. 371-375, May-Jun 2010.

MOON, Y.; KWON, J.; JEONG, D. W.; LEE, J. Y. *et al.* Circadian Patterns of Intraocular Pressure Fluctuation among Normal-Tension Glaucoma Optic Disc Phenotypes. **PLoS One**, 11, n. 12, p. e0168030, Dec 2016.

MORGAN, W. H.; CHAUHAN, B. C.; YU, D. Y.; CRINGLE, S. J. *et al.* Optic disc movement with variations in intraocular and cerebrospinal fluid pressure. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 43, n. 10, p. 3236-3242, Oct 2002.

MOSAED, S.; CHAMBERLAIN, W. D.; LIU, J. H.; MEDEIROS, F. A. *et al.* Association of central corneal thickness and 24-hour intraocular pressure fluctuation. **J Glaucoma**, 17, n. 2, p. 85-88, Mar 2008.

MOTTET, B.; CHIQUET, C.; APTEL, F.; NOEL, C. *et al.* 24-hour intraocular pressure of young healthy humans in supine position: rhythm and reproducibility. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 53, n. 13, p. 8186-8191, Dec 2012.

MURDOCH, I. E.; MORRIS, S. S.; COUSENS, S. N. People and eyes: statistical approaches in ophthalmology. **Br J Ophthalmol**, 82, n. 8, p. 971-973, Aug 1998.

MUSCH, D. C.; GILLESPIE, B. W.; NIZIOL, L. M.; LICHTER, P. R. *et al.* Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. **Ophthalmology**, 118, n. 9, p. 1766-1773, Sep 2011.

MWANZA, J. C.; DURBIN, M. K.; BUDENZ, D. L.; SAYYAD, F. E. *et al.* Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. **Ophthalmology**, 119, n. 6, p. 1151-1158, Jun 2012.

MWANZA, J. C.; OAKLEY, J. D.; BUDENZ, D. L.; ANDERSON, D. R. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. **Ophthalmology**, 118, n. 2, p. 241-248.e241, Feb 2011.

NDUAGUBA, C.; LEE, R. K. Glaucoma screening: current trends, economic issues, technology, and challenges. **Curr Opin Ophthalmol**, 17, n. 2, p. 142-152, Apr 2006.

NOURI-MAHDAVI, K.; HOFFMAN, D.; COLEMAN, A. L.; LIU, G. *et al.* Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. **Ophthalmology**, 111, n. 9, p. 1627-1635, Sep 2004.

ODDONE, F.; ROSSETTI, L.; TANGA, L.; BERARDO, F. *et al.* Effects of topical bimatoprost 0.01% and timolol 0.5% on circadian IOP, blood pressure and perfusion pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension: a randomized, double masked, placebo-controlled clinical trial. **PloS one**, 10, n. 10, p. e0140601, Oct 2015.

ORZALESI, N.; FOGAGNOLO, P.; ROSSETTI, L. Intraocular pressure fluctuations in glaucoma. *In: Arch Ophthalmol*. v. 126, p. 745; author reply 745, May 2008.

PACHIMKUL, P.; YUTTITHAM, K.; THOOPHOM, P. 24-Hour intraocular pressure control between travoprost/timolol fixed combination, latanoprost/timolol fixed combination and standard timolol in primary open angle glaucoma and ocular hypertension. **J Med Assoc Thai**, 94, n. 3, p. 81, Mar 2011.

PAJIC, B.; PAJIC-EGGSPUCHLER, B.; HAEFLIGER, I. Continuous IOP fluctuation recording in normal tension glaucoma patients. **Curr Eye Res**, 36, n. 12, p. 1129-1138, Dec 2011.

PARK, S. B.; SUNG, K. R.; KANG, S. Y.; KIM, K. R. *et al.* Comparison of glaucoma diagnostic Capabilities of Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. **Arch Ophthalmol**, 127, n. 12, p. 1603-1609, Dec 2009.

PATEL, S. C.; SPAETH, G. L. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. **Ophthalmic Surg**, 26, n. 3, p. 233-236, May-Jun 1995.

PEREIRA, F.; GUIMARÃES, R. M.; LUCIDI, A. R.; BRUM, D. G. *et al.* A systematic literature review on the European, African and Amerindian genetic ancestry components on Brazilian health outcomes. **Sci Rep**, 9, n. 1, p. 8874, Jun 20 2019.

PERERA, S. A.; WONG, T. Y.; TAY, W. T.; FOSTER, P. J. *et al.* Refractive error, axial dimensions, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. **Arch Ophthalmol**, 128, n. 7, p. 900-905, Jul 2010.

POINTER, J. S. The diurnal variation of intraocular pressure in non-glaucomatous subjects: relevance in a clinical context. **Ophthalmic Physiol Opt**, 17, n. 6, p. 456-465, Nov 1997.

PORTET, S. A primer on model selection using the Akaike Information Criterion. **Infect Dis Model**, 5, p. 111-128, Jan 2020.

PULIAFITO, C. A. A brief history of optical coherence tomography: a personal perspective. **Ophthalmic Surg Lasers Imaging**, 40, n. 2, p. 94-95, Mar-Apr 2009.

QUARANTA, L.; KATSANOS, A.; FLORIANI, I.; RIVA, I. *et al.* Circadian Intraocular Pressure and Blood Pressure Reduction With Timolol 0.5% Solution and Timogel 0.1% in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma. **J Clin Pharmacol**, 52, n. 10, p. 1552-1557, Oct 2012.

QUARANTA, L.; KATSANOS, A.; RUSSO, A.; RIVA, I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. **Surv Ophthalmol**, 58, n. 1, p. 26-41, Jan-Feb 2013.

QUARANTA, L.; MIGLIOR, S.; FLORIANI, I.; PIZZOLANTE, T. *et al.* Effects of the timolol-dorzolamide fixed combination and latanoprost on circadian diastolic ocular perfusion pressure in glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 49, n. 10, p. 4226-4231, Oct 2008.

RAY, W. A.; O'DAY, D. M. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 26, n. 8, p. 1186-1188, Aug 1985.

RIVA, I.; KATSANOS, A.; FLORIANI, I.; BIAGIOLI, E. *et al.* Long-term 24-hour intraocular pressure control with travoprost monotherapy in patients with primary open-angle glaucoma. **J Glaucoma**, 23, n. 8, p. 535-540, Oct-Nov 2014.

RODRIGUES, L. D.; SILVA, M. R. B. D. M.; SCHELLINI, S. A.; JORGE, E. N. Picos de pressão intra-ocular: comparação entre curva tensional diária, minicurva e medida da pressão intra-ocular às 6 horas. **Arq Bras Oftalmol**, 67, p. 127-131, Feb 2004.

ROSSETTI, L.; KARABATSAS, C. H.; TOPOUZIS, F.; VETRUGNO, M. *et al.* Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and

timolol on circadian intraocular pressure. **Ophthalmology**, 114, n. 12, p. 2244-2251. e2241, Dec 2007.

SACCA, S. C.; ROLANDO, M.; MARLETTA, A.; MACRI, A. *et al.* Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. **Ophthalmologica**, 212, n. 2, p. 115-119, Mar-Apr 1998.

SAKATA, R.; AIHARA, M.; MURATA, H.; SAITO, H. *et al.* Intraocular pressure change over a habitual 24-hour period after changing posture or drinking water and related factors in normal tension glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 54, n. 8, p. 5313-5320, Aug 7 2013.

SAMPAOLESI, R.; CALIXTO, N.; DE CARVALHO, C. A.; RECA, R. Diurnal variation of intraocular pressure in healthy, suspected and glaucomatous eyes. **Bibl Ophthalmol**, 74, p. 1-23, 1968.

SAMPAOLESI, R.; RECA, R. La courbe tensionnelle journalière dans le diagnostic precoce du glaucome. **Bull Soc Fr Ophthal**, 77, p. 252-261, 1964.

SCHUMAN, J. S.; HEE, M. R.; PULIAFITO, C. A.; WONG, C. *et al.* Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. **Arch Ophthalmol**, 113, n. 5, p. 586-596, May 1995.

SCORALICK, A. L. B.; GRACITELLI, C. P.; DIAS, D. T.; ALMEIDA, I. *et al.* Peak, Fluctuation, or Mean? A Correlation Analysis of Long-term Intraocular Pressure Variation Parameters in Patients with Stable Glaucoma. **J Curr Glaucoma Pract**, 13, n. 1, p. 28-31, Jan-Apr 2019.

SEIBOLD, L. K.; DEWITT, P. E.; KROEHL, M. E.; KAHOOK, M. Y. The 24-hour effects of brinzolamide/brimonidine fixed combination and timolol on intraocular pressure and ocular perfusion pressure. **J Ocul Pharmacol Ther**, 33, n. 3, p. 161-169, Apr 2017.

SHAPIRO, A.; ZAUBERMAN, H. Diurnal changes of the intraocular pressure of patients with angle-closure glaucoma. **Br J Ophthalmol**, 63, n. 4, p. 225-227, Apr 1979.

SHARMA, P.; SAMPLE, P. A.; ZANGWILL, L. M.; SCHUMAN, J. S. Diagnostic tools for glaucoma detection and management. **Surv Ophthalmol**, 53 Suppl1, n. Suppl1, p. S17-32, Nov 2008.

SHIN, H. J.; CHO, B. J. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness between Stratus and Spectralis OCT. **Korean J Ophthalmol**, 25, n. 3, p. 166-173, Jun 2011.

SHUBA, L. M.; DOAN, A. P.; MALEY, M. K.; ZIMMERMAN, M. B. *et al.* Diurnal fluctuation and concordance of intraocular pressure in glaucoma suspects and normal tension glaucoma patients. **J Glaucoma**, 16, n. 3, p. 307-312, May 2007.

SINGH, K.; SIT, A. J. Intraocular pressure variability and glaucoma risk: complex and controversial. *In: Arch Ophthalmol*. United States, v. 129, p. 1080-1081, Aug 2011.

SULTAN, M. B.; MANSBERGER, S. L.; LEE, P. P. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. **Surv Ophthalmol**, 54, n. 6, p. 643-662, Nov-Dec 2009.

SWANSON, E.; HUANG, D. Ophthalmic OCT Reaches \$1 Billion per Year. **Retinal Physician**, 8, n. 4, May 2011.

SWANSON, E. A.; IZATT, J. A.; HEE, M. R.; HUANG, D. *et al.* In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. **Opt Lett**, 18, n. 21, p. 1864-1866, Nov 1 1993.

TAJUNISAH, I.; REDDY, S. C.; FATHILAH, J. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected glaucoma patients and their outcome. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 245, n. 12, p. 1851-1857, Dec 2007.

TAKAGI, D.; SAWADA, A.; YAMAMOTO, T. Evaluation of a new rebound self-tonometer, Icare HOME: comparison with Goldmann applanation tonometer. **J Glaucoma**, 26, n. 7, p. 613-618, Jul 2017.

THAM, Y.-C.; LI, X.; WONG, T. Y.; QUIGLEY, H. A. *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. **Ophthalmology**, 121, n. 11, p. 2081-2090, Nov 2014.

The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. **Am J Ophthalmol**, 130, n. 4, p. 429-440, Oct 2000.

The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. **Am J Ophthalmol**, 126, n. 4, p. 498-505, Oct 1998.

THIEL, R. Die physiologischen und experimentell erzeugten Schwankungen des intraocularen Druckes im gesunden und glaukomatösen. **Aug Arch Augenheilk**, 3, 96 (3), p. 331-354, 1925.

THOMAS, R.; PARIKH, R.; GEORGE, R.; KUMAR, R. S. *et al.* Five-year risk of progression of ocular hypertension to primary open angle glaucoma. A population-based study. **Indian J Ophthalmol**, 51, n. 4, p. 329-333, Dec 2003.

TOJO, N.; ABE, S.; MIYAKOSHI, M.; HAYASHI, A. Correlation between short-term and long-term intraocular pressure fluctuation in glaucoma patients. **Clin Ophthalmol**, 10, p. 1713-1717, Sep 2016.

TU, S.; LI, K.; DING, X.; HU, D. *et al.* Relationship between intraocular pressure and retinal nerve fibre thickness loss in a monkey model of chronic ocular hypertension. **Eye (Lond)**, 33, n. 12, p. 1833-1841, Dec 2019.

TUNG, J. D.; TAFRESHI, A.; WEINREB, R. N.; SLIGHT, J. R. *et al.* Twenty-four-hour effects of bimatoprost 0.01% monotherapy on intraocular pressure and ocular perfusion pressure. **BMJ open**, 2, n. 4, Aug 2012.

URBANIAK, G.; PLOUS, S. Research randomizer (version 4.0)[computer software]. 2013.

VIANNA, J. R.; DANTHUREBANDARA, V. M.; SHARPE, G. P.; HUTCHISON, D. M. *et al.* Importance of Normal Aging in Estimating the Rate of Glaucomatous Neuroretinal Rim and Retinal Nerve Fiber Layer Loss. **Ophthalmology**, 122, n. 12, p. 2392-2398, Dec 2015.

VIDOTTI, V. G.; COSTA, V. P.; SILVA, F. R.; RESENDE, G. M. *et al.* Sensitivity and specificity of machine learning classifiers and spectral domain OCT for the diagnosis of glaucoma. **Eur J Ophthalmol**, p. 0, Jun 15 2012.

WALTERS, T. R.; DUBINER, H. B.; CARPENTER, S. P.; KHAN, B. *et al.* 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. **Surv Ophthalmol**, 49, n. 2, p. S26-S35, Mar 2004.

WEINREB, R. N.; AUNG, T.; MEDEIROS, F. A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. **Jama**, 311, n. 18, p. 1901-1911, May 14 2014.

WILENSKY, J. T. The role of diurnal pressure measurements in the management of open angle glaucoma. **Curr Opin Ophthalmol**, 15, n. 2, p. 90-92, Apr 2004.

WILENSKY, J. T.; GIESER, D. K.; DIETSCH, M. L.; MORI, M. T. *et al.* Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. **Ophthalmology**, 100, n. 6, p. 940-944, Jun 1993.

WILENSKY, J. T.; GIESER, D. K.; MORI, M. T.; LANGENBERG, P. W. *et al.* Self-tonometry to manage patients with glaucoma and apparently controlled intraocular pressure. **Arch Ophthalmol**, 105, n. 8, p. 1072-1075, Aug 1987.

WOJTKOWSKI, M.; LEITGEB, R.; KOWALCZYK, A.; BAJRASZEWSKI, T. *et al.* In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. **J Biomed Opt**, 7, n. 3, p. 457-463, Jul 2002.

WOJTKOWSKI, M.; SRINIVASAN, V.; FUJIMOTO, J. G.; KO, T. *et al.* Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. **Ophthalmology**, 112, n. 10, p. 1734-1746, Oct 2005.

YANG, Z.; MANSOURI, K.; MOGHIMI, S.; WEINREB, R. N. Nocturnal Variability of Intraocular Pressure Monitored With Contact Lens Sensor Is Associated With Visual Field Loss in Glaucoma. **J Glaucoma**, 30, n. 3, p. e56-e60, Mar 1 2021.

YING, G. S.; MAGUIRE, M. G.; GLYNN, R.; ROSNER, B. Tutorial on Biostatistics: Statistical Analysis for Correlated Binary Eye Data. **Ophthalmic Epidemiol**, 25, n. 1, p. 1-12, Feb 2018.

APÊNDICE A – Trabalho preliminar, publicado no *European Journal of Ophthalmology*



Original research article

EJO | European
Journal of
Ophthalmology

Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and IOP variation in glaucoma suspects and patients with primary open-angle glaucoma

European Journal of Ophthalmology
1–8
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1120672120957584
journals.sagepub.com/home/ejo
 SAGE

Sebastião Cronemberger¹ , Artur W Veloso^{1,2} , Christy Veiga¹,
Gustavo Scarpelli¹, Yara C Sasso¹ and Rafael V Merola¹

Abstract

Purpose: To analyze the relationship between retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) and intraocular pressure (IOP) variation in glaucoma suspects (GS) and patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

Methods: Thirty-one GS and 34 POAG patients underwent ophthalmologic examination and 24-h IOP measurements. GS had IOPs ranging from 19 to 24 mmHg and/or suspicious appearance of the optic nerve. POAG patients had reproducible abnormal visual fields. We only included patients who presented with short-term IOP fluctuation >6 mm Hg (Δ IOP). Only one eye per patient was included through a randomized process. Peripapillary RNFLT was assessed by spectral-domain optical coherence tomography. We correlated RNFLT with IOP parameters.

Results: Mean IOP was similar between GS and POAG groups (15.6 ± 3.47 vs 15.6 ± 2.83 mmHg, $p=0.90$) as was IOP peak at 6 AM (21.7 ± 3.85 vs 21.3 ± 3.80 mmHg, $p=0.68$). Statistically significant negative correlations were found in POAG group between IOP at 6 AM and RNFLT in global ($r_s=-0.543$; $p<0.001$), inferior ($r_s=-0.540$; $p<0.001$), superior ($r_s=-0.405$; $p=0.009$), and nasal quadrants ($r_s=-0.561$; $p<0.001$). Negative correlations were also found between Δ IOP and RNFLT in global ($r_s=-0.591$; $p<0.001$), and all other sectors ($p<0.05$). In GS IOP at 6 AM correlated only with inferior quadrant ($r_s=-0.307$; $p=0.047$).

Conclusions: IOP at 6 AM and Δ IOP had negative correlations with RNFLT quadrants in POAG. In GS this correlation occurred between IOP at 6 AM and inferior quadrant. These findings may indicate potential risk factors for glaucoma progression.

Keywords

Spectral domain OCT, POAG, IOP peak, glaucoma suspect

Date received: 19 April 2020; accepted: 14 August 2020

Introduction

Primary open-angle glaucoma (POAG) is a multifactorial disease in which elevated IOP is the main and only treatable risk factor for onset and progression. Thus, despite technological advances, the early diagnosis of POAG and the detection of disease progression still remain great challenges.

Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive imaging technique that can obtain images that can be used to evaluate the morphology and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, optic disc and macula with micrometer resolution.¹ Several studies have documented that reliable

measurements of RNFL thickness can be made from OCT images.^{1–5} Diniz-Filho et al. investigated the association between average intraocular pressure (IOP) and rates of

¹Visual Sciences Laboratory, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

²Minas Gerais Research Foundation (FAPEMIG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Corresponding author:

Sebastião Cronemberger, Federal University of Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Room 199, Belo Horizonte, MG 30130100, Brazil.
Email: scronem@gmail.com

RNFL change.² These authors found that higher levels of IOP during follow-up were associated with faster rates of RNFL thickness loss over time, as measured by spectral domain (SD) OCT. However, the authors emphasized that although average IOP has been consistently established as a risk factor for the development and progression of glaucoma, other IOP parameters, such as 24-h IOP peaks and fluctuations, potentially related to glaucomatous damage have not yet been investigated.² Miki et al. reported that the rate of global RNFL thickness loss in glaucoma suspects who developed a visual field defect (VFD) was more than twice as fast when compared with eyes that did not develop a VFD.³ A joint longitudinal survival model showed that a 1- $\mu\text{m}/\text{year}$ faster rate of RNFL thickness loss corresponded to a 2.05-times higher risk of developing a VFD.³ The authors suggested that “measuring the rate of SD-OCT RNFL loss may be a useful tool to help identify patients who are at a high risk of developing visual field loss.”³ Despite this finding, appropriate investigation of IOP through 24-h IOP measurements, also known as the daily curve of intraocular pressure (DCPo), is not performed by most ophthalmologists around the world because of expense and inconvenience. Therefore, it is necessary to understand the role of 24-h IOP measurements in the risk of developing glaucoma and visual field loss. In our Glaucoma Service, 24-h IOP measurements are routinely performed in glaucoma suspects and in patients with glaucoma to detect early changes or progression.^{6,7}

Thus, the purpose of this study was to determine the relationship between the RNFL thickness and the IOP peak, mean and fluctuation.

Materials and methods

In this prospective, observational, case series study, glaucoma suspects (GS), and POAG patients were evaluated. The participants were identified at the Glaucoma Service of São Geraldo Hospital from October 2013 to October 2016. Written informed consent was obtained from all patients, and the investigation adhered to the tenets of Declaration of Helsinki and started after approval of protocol by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais.

All participants underwent ophthalmologic examinations by a single glaucoma specialist (SC), including best-corrected visual acuity (BCVA), slit-lamp examination of the anterior ocular segment, Goldmann applanation tonometry, 24-h IOP (DCPo) assessment,^{6,7} central corneal thickness (CCT), gonioscopy, dilated fundus examination, and standard automated perimetry. Vertical cup-disc (C/D) assessment was performed by the same glaucoma specialist using a 78 Volk diopter lens, and a factor of correction ($\times 1.1$) was applied to define the exact measurement. A standard automated perimetry (SAP) was performed by an

experienced full-time operator in both eyes using a Humphrey Field Analyzer (24-2 full-threshold test program; Carl Zeiss Meditec, Dublin, Calif).

Inclusion criteria

GS were patients presenting with IOP values ranging from 19 to 24 mmHg in isolated measurements, considering that 18 mmHg is the normal upper limit of IOP in Brazil,^{6,7} and/or a C/D ratio ≥ 0.7 in one or both eyes, and/or asymmetry of the C/D ratio ≥ 0.3 , and a visual field without characteristic loss from glaucoma. POAG patients presented with a mean deviation (MD) < -2 decibels (dB) and a consistent glaucomatous VFD comprising three major patterns: (1) a Glaucoma Hemifield Test outside the normal limits on at least two fields, (2) a cluster of three or more non-edge points in a location typical for glaucoma, two of which are depressed on the pattern deviation plot at a p value of less than 5%, and one of which is depressed at a p value of less than 1% on two consecutive fields, or (3) a pattern standard deviation (PSD) that occurs in less than 5% of normal fields on two consecutive fields.⁸ Taking into account the between-eye correlation in the individual, we included only one eye per patient through a randomized process using computer software (Research Randomizer, Version 4.0).^{9,10} Patients with secondary glaucoma and eyes with known ocular diseases, such as the presence of a staphyloma, optic disc anomalies or prior refractive surgery, were excluded.

Twenty-four-hour Intraocular pressure evaluation

All patients underwent a 24-h IOP with five IOP measurements at 9 and 12 AM and 6 and 10 PM with a Goldmann applanation tonometer and on the following day at 6 AM, in a supine position in bed and in darkness, with a handheld Goldmann applanation tonometer (Perkins tonometer) before the patient stood up. The DCPo was done for early diagnosis in GS and for treatment assessment in POAG. Only patients who presented with an abnormal short-term IOP fluctuation (difference between highest and lowest IOP value [ΔIOP] > 6 mmHg) were included.^{6,7,11-13} All patients who met the inclusion criteria had peripapillary RNFL thickness imaging by a Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany). The RNFL thickness were correlated with the IOP at different time points.

RNFL Imaging

The RNFLT was measured with the SD-OCT peripapillary circle scan (Spectralis HRA+OCT; Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany). The basic principles of the SD-OCT technique have been described in the

Table 1. Subject demographic data, RNFL thickness and CCT (n=65).

Variables		GS, n=31 eyes	POAG, n=34 eyes	p value
		Mean \pm SD or n (%)		
Age (years)		62.2 \pm 15.6	64.6 \pm 12.0	0.50
Sex	M	11 (35.5)	12 (35.3)	0.98
	F	20 (64.5)	22 (64.7)	
CCT (μ m)		530 \pm 36.4	533 \pm 30.3	0.68
RNFL thickness (μ m)	G	94.2 \pm 16.1	84.5 \pm 17.3	0.02**
	I	122 \pm 26.2	108 \pm 26.6	0.03**
	S	117 \pm 23.2	104 \pm 25.0	0.03**
	N	72.7 \pm 16.1	63.0 \pm 15.3	0.01**
	T	63.5 \pm 14.9	63.4 \pm 18.3	0.79

RNFL: retinal nerve fiber layer; CCT: central corneal thickness; GS: glaucoma suspects; POAG: primary open-angle glaucoma; n: number of eyes; G: global; I: inferior; S: superior; N: nasal; T: temporal; M: male; F: female.

**Statistically significant.

literature.²⁰ All SD-OCT images were acquired by a single, well-trained technician who was blinded to the subjects' clinical information. The examiner used the built-in scan acquisition function called "circular" to acquire peripapillary B-scans (high speed mode with automatic real time set at 16 frames to improve image quality and optimize the images with noise reduction, covering 30°) in a circular (128 [approximately 3.4mm] in diameter) pattern centered at the optic disc. Only scans with a signal strength quality \geq 15, proper centration and the retina completely included in image frame were included.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for Social Sciences version 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) for Windows using Student *t*-tests, chi-square tests, and Spearman's rho correlations with a level of significance <5% ($p < 0.05$).

Results

A total of 65 subjects (31 GS and 34 POAG, 65 eyes) were enrolled in this study. Table 1 summarizes the demographic characteristics, RNFL thickness, and CCT values of patients in both groups. In patients with POAG, the mean RNFL thickness was statistically significantly lower than that in GS patients in the global and sectorial quadrants (Table 1) except for the temporal quadrant ($p=0.79$). Figure 1 illustrates cases of RNFL thickness measured by SD-OCT in the GS and POAG groups.

In the POAG group, 15 patients (44.1%) were using only one glaucoma medication, 9 (26.5%) were using two, 9 (26.5%) were using three, and 1 (2.9%) was using four medications. A prostaglandin analogue was being used alone by 29.4% of the patients and combined with another glaucoma medication by 32.3% of the patients.

The remaining 38.3% of the patients were using one of the following medications (alone or in combination): timolol maleate, brimonidine tartrate, dorzolamide acetate, brinzolamide or pilocarpine. All patients had BCVA \geq 20/30, open-angle on the gonioscopy and normal anterior segment. The IOP peak (Δ IOP > 6 mmHg) occurred at 6 AM in both groups, and there was no statistically significant difference between groups. Table 2 summarizes the results of the statistical analysis of the 24-h IOP measurements, cup-to-disc ratio, MD, and PSD of both groups.

In the POAG group, the IOP at 6 AM correlated significantly with the RNFL thickness in the global (Spearman's rho correlation coefficient $r_s = -0.543$, $p < 0.001$), inferior ($r_s = -0.540$, $p < 0.001$), superior ($r_s = -0.405$, $p = 0.009$), and nasal parameters ($r_s = -0.561$, $p < 0.001$; Table 3). Nevertheless, such correlations were not found to the same degree in GS patients, with only the inferior parameter reaching significance ($r_s = -0.307$, $p = 0.047$).

Additionally, in the POAG group, the IOP at 10 PM significantly correlated with the RNFLT in the global (Spearman's rho correlation coefficient $r_s = -0.321$, $p = 0.032$), inferior ($r_s = -0.348$, $p = 0.022$), superior ($r_s = -0.389$, $p = 0.012$), and nasal parameters ($r_s = -0.403$, $p = 0.009$; Table 4). Again, in GS, only the inferior quadrant was significant ($r_s = -0.340$, $p = 0.031$).

Analyzing the variation, the Δ IOP in POAG correlated negatively with the RNFL thickness in all sectors: global ($r_s = -0.591$; $p < 0.001$), superior ($r_s = -0.321$; $p = 0.039$), inferior ($r_s = -0.429$; $p = 0.008$), nasal ($r_s = -0.456$; $p = 0.005$), and temporal ($r_s = -0.566$; $p < 0.001$). Figure 2 illustrates the relationship between the Δ IOP and RNFL thickness across quadrants.

When considering the IOP measurements only during office hours (9 AM, 11 AM, 6 PM), the mean IOP did not show the same strength of correlation as the Δ IOP in the POAG patients (Table 5).

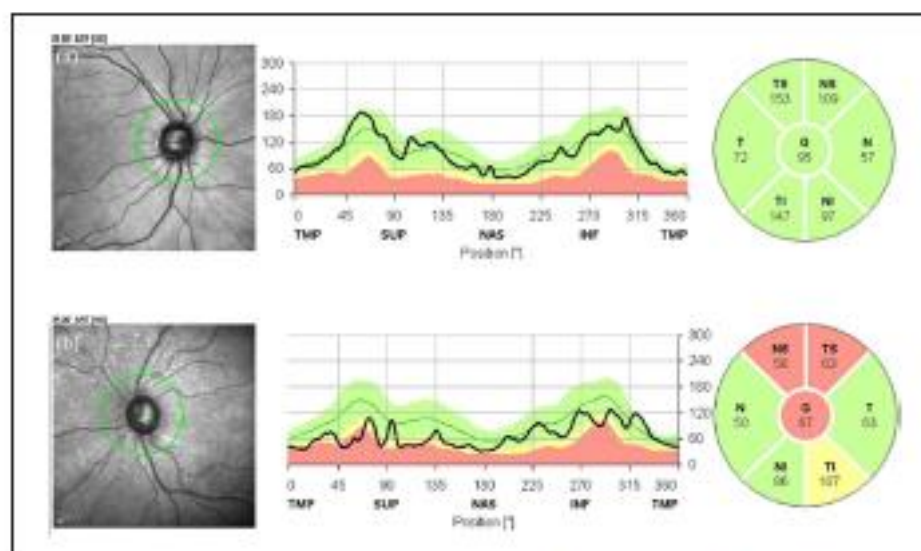


Figure 1. Examples of spectral domain optical coherence tomography in glaucoma suspect (GS) and primary open angle glaucoma (POAG) groups. (a) Right eye of a 67-year-old GS patient with an intraocular pressure (IOP) peak of 21 mm-Hg at 6 AM and a retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness within normal limits; (b) Left eye of a 53-year-old POAG patient with an IOP peak of 25 mm-Hg at 6 AM and an RNFL thickness outside normal limits in the global, nasal superior and temporal superior quadrants.

Table 2. DCPo, MD, PSD, and C/D ratio of study subjects (n=65).

Variables		GS, n=31 eyes	POAG, n=34 eyes	p value
		Mean ± SD		
DCPo (mm-Hg)	6 AM	21.7 ± 3.85	21.3 ± 3.80	0.68
	9 AM	15.0 ± 4.21	14.4 ± 3.21	0.54
	11 AM	14.6 ± 3.47	14.3 ± 2.84	0.71
	6 PM	13.9 ± 3.73	13.8 ± 3.22	0.92
	10 PM	13.1 ± 3.94	13.9 ± 3.65	0.37
	Mean	15.6 ± 3.47	15.6 ± 2.83	0.90
	SD	3.72 ± 0.97	3.67 ± 0.97	0.85
C/D ratio		0.62 ± 0.14	0.66 ± 0.17	0.40
MD		0.41 ± 1.33	-3.09 ± 3.23	<0.001**
PSD		2.66 ± 1.09	9.23 ± 6.83	0.005**

DCPo: daily curve of IOP; MD: mean deviation; PSD: pattern standard deviation; C/D: cup-to-disk; GS: glaucoma suspects; n: number of eyes; SD: standard deviation; POAG: primary open-angle glaucoma.

**Statistically significant.

Table 3. Correlation between intraocular pressure at 6 AM and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in glaucoma suspects (GS) and primary open angle glaucoma (POAG).

	GS		POAG	
	r _s value ^a	p value	r _s value ^a	p value
RNFL thickness (µm)				
Global	-0.219	0.122	-0.543	<0.001**
Inferior	-0.307	0.047**	-0.540	<0.001**
Superior	-0.157	0.199	-0.405	0.009**
Temporal	-0.167	0.189	-0.285	0.05
Nasal	-0.169	0.182	-0.561	<0.001**

^aSpearman's rho correlation coefficient.

**Statistically significant.

Table 4. Correlation between intraocular pressure at 10PM and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in glaucoma suspects (GS) and primary open angle glaucoma (POAG).

	GS		POAG	
	r_s value ^a	p value	r_s value ^a	p value
RNFL thickness (μ m)				
Global	-0.186	0.163	-0.321	0.032**
Inferior	-0.340	0.031**	-0.348	0.022**
Superior	-0.138	0.230	-0.389	0.012**
Temporal	-0.070	0.356	-0.020	0.455
Nasal	-0.087	0.321	-0.403	0.009**

^aSpearman's rho correlation coefficient.

**Statistically significant.

Table 5. Correlations between retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and mean office-hours intraocular pressure (IOP - office) and short-term intraocular pressure fluctuation (Δ IOP) in primary open angle glaucoma.

	IOP office		Δ IOP	
	r_s value ^a	p value	r_s value ^a	p value
RNFL thickness (μ m)				
Global	-0.165	0.176	-0.591	<0.001**
Inferior	-0.302	0.041**	-0.429	0.008**
Superior	-0.050	0.390	-0.321	0.039**
Temporal	-0.011	0.475	-0.566	<0.001**
Nasal	-0.278	0.056	-0.456	0.005**

^aSpearman's rho correlation coefficient.

**Statistically significant.

Using paired Student *t*-tests, the short-term IOP fluctuation was also different when comparing 24-h IOP with the measurements taken only during office hours (9.06 ± 2.38 vs 2.76 ± 1.68 mmHg, respectively; $p < 0.001$) in POAG and GS (9.42 ± 2.41 vs 2.61 ± 1.72 mmHg, respectively; $p < 0.001$).

Discussion

Elevated IOP has been consistently established as a principal risk factor for the development and progression of glaucoma. However, no consensus exists about what is more important between the IOP peak and the IOP fluctuation.²¹⁻²³ It is necessary to emphasize that, from our point of view, the IOP presents with normal fluctuation in normal patients or might present as abnormal fluctuation in glaucoma patients over 24 h. It is well-known that the same normal or abnormal fluctuation may occur in arterial blood pressure, glycemia, and other blood features.²⁴⁻²⁷ Therefore, the IOP peak only reflects an abnormal IOP fluctuation in POAG patients if it occurs more often in early morning hours (6AM in bed and in darkness). This IOP peak is certainly an important risk factor for the development and progression of glaucoma in a great percentage of patients.^{5,31-39} Thomas et al.

found that the mean short-term IOP fluctuation was 8.6 mmHg in an ocular hypertensive population that eventually progressed to POAG over 5 years of follow-up compared to a mean of less than 6 mmHg in the group that did not progress.¹⁶ Gonzalez et al. found similar findings in their study in which 64% of cases with a short-term fluctuation higher than 5 mmHg developed visual field defects within a 4 year period.¹⁵ In a previous study, we also reported that short-term fluctuations higher than 6 mmHg with IOP peaks at 6AM were related to the diagnosis of pre-perimetric glaucoma in 64.3% of GS.⁶

There is substantial evidence that elevated or uncontrolled IOP even with medication develops into irreversible optic neuropathy and glaucoma progression, and normalization of IOP is currently the only possible treatment.^{23,28} We know that SD-OCT is a very important tool for detecting RNFL thickness loss and its progression during the moderate phase of glaucoma, but it is unable to help with early glaucoma diagnosis and to follow glaucoma progression in the final phase. Therefore, the findings of this paper highlight that adequate investigation of 24-h IOP is paramount in the investigation of glaucoma suspects and of uncontrolled glaucoma patients. To the best of our knowledge, this study is the

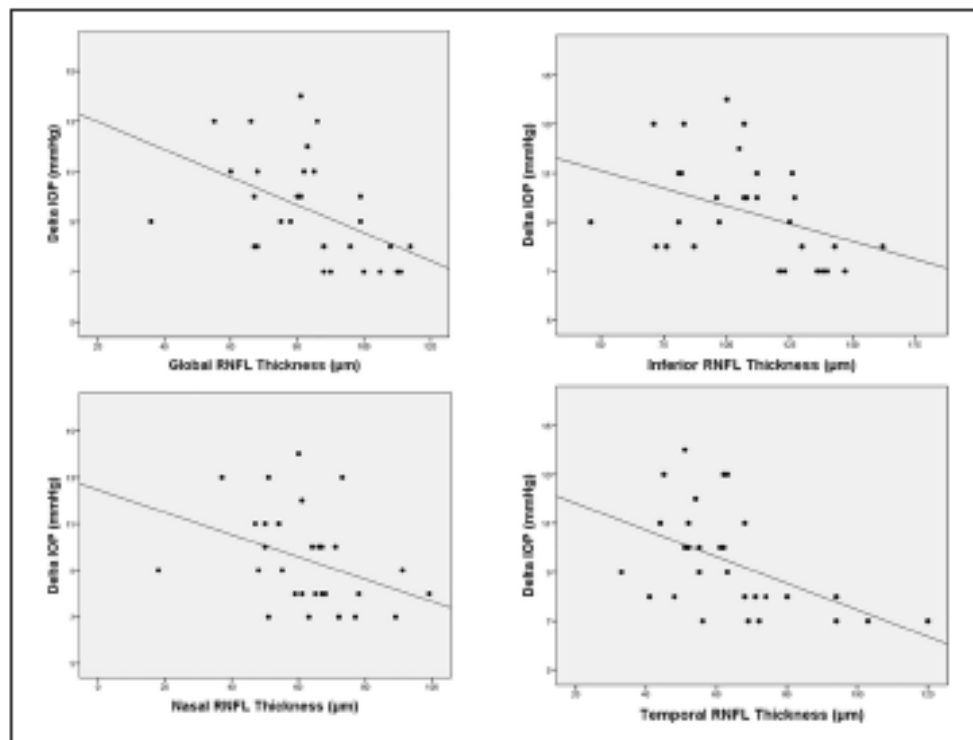


Figure 2. Scatterplots demonstrating the relationship between RNFL thickness and Δ IOP in primary open angle glaucoma. RNFL: retinal nerve fiber layer; Δ IOP: (highest intraocular pressure – lowest intraocular pressure) over 24 h.

first study to investigate RNFL thickness by SD-OCT in GS and POAG patients receiving treatment who had an IOP peak (with a difference between the higher and the lesser IOP value > 6 mmHg) at 6AM over the course of the 24-h IOP measurements.

As was expected, in our study, RNFL thickness was lower in the global and sectorial quadrants of POAG patients under treatment compared to GS patients (except for the temporal quadrant). It is worth mentioning that the mean IOP was 15.6 ± 3.47 and 15.6 ± 2.83 in the GS and POAG groups, respectively ($p=0.90$), and these values would be lower if we were to exclude the measurements of IOP at 6AM (21.7 ± 3.85 in GS and 21.3 ± 3.80 in POAG, $p=0.68$). We found that the IOP at 6AM significantly and negatively correlated with global RNFL and most sectors of RNFL thickness parameters in POAG patients, but we only found this negative correlation to a lesser degree in the inferior quadrant of the GS group. The IOP at 10PM also correlates negatively with the RNFL thickness in the same quadrants as the IOP at 6AM for the POAG patients, and such significance was found only in the inferior quadrant for the GS patients. Previous studies with OCT have identified the average and inferior RNFL thickness as the

best parameters to discriminate between healthy and glaucomatous eyes.²⁹⁻³⁴ One study found that inferior RNFL location had the highest accuracy for distinguishing GS from control eyes.³⁵ Possibly, elevated IOP as a risk factor may have some influence on the values of RNFL, with the inferior quadrant apparently manifesting these changes earlier in GS. Also, IOP value at 10PM, despite being one of the lowest measured, correlated with the inferior quadrant in GS group. Increase in IOP at this time could potentially lead to glaucoma progression by direct elevation of IOP, or by reduced ocular perfusion associated with lower blood pressure at night.³⁶ However, a longitudinal study would be necessary to evaluate those hypotheses.

The Δ IOP also correlated negatively with all sectors of the RNFL thickness in the POAG patients, especially the temporal sector ($r_s=-0.566$, $p<0.001$), which was not found for other parameters.

It is worth mentioning that the mean IOP taken during office-hours had a weaker correlation with RNFL thickness than the Δ IOP, with only a significant relation in the inferior quadrant of the POAG patients ($r_s=-0.302$; $p=0.041$). These findings may indicate that if the IOP peak is not adequately reversed, SD-OCT might show

RNFL thickness changes over time, since higher levels of IOP are associated with faster rates of RNFL thickness loss.^{24,25} Thus, it is necessary in further studies to use SD-OCT to determine the role of short-term and long-term IOP peak in the evaluation and progression of GS and POAG patients.

To avoid SD-OCT changes, we prescribed one drop of 2% pilocarpine at 10 PM for glaucoma suspects who presented with an abnormal DCPo associated with an IOP peak at 6 AM with good results in the reversion of the IOP peak.²⁷ For the POAG patients under treatment who presented with an IOP peak at 6 AM, we changed the anti-glaucomatous medication, and will repeat the 24-h IOP measurements to examine its efficacy.

The limitations of this study were the relatively small number of patients and ethical issues of a longitudinal OCT follow-up of GS without medication. Further investigations are warranted for measuring the longitudinal rates of RNFL thickness loss with the purpose of identifying patients who are at a high risk of developing visual field defects because of their IOP peak (Δ IOP > 6 mmHg).

Conclusion

In the POAG group, the IOP at 6 AM and 10 PM and the Δ IOP correlated negatively with the RNFL thickness quadrants, while in GS IOP at 6 AM and 10 PM correlations were only seen in the inferior quadrant. Further studies are needed to establish if these findings are potential risk factors for glaucoma progression.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iDs

Sebastião Cronemberger  <https://orcid.org/0000-0003-1466-6963>

Amir W Veloso  <https://orcid.org/0000-0003-2771-3556>

Rafael V Merola  <https://orcid.org/0000-0002-8846-3610>

References

- Lin SC, Singh K, Jampel HD, et al. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007; 114(10): 1937–1949.
- Diniz-Filho A, Abe RY, Zangwill LM, et al. Association between intraocular pressure and rates of retinal nerve fiber layer loss measured by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2016; 123(10): 2058–2065.
- Miki A, Medeiros FA, Weinreb RN, et al. Rates of retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma suspect eyes. *Ophthalmology* 2014; 121(7): 1350–1358.
- Cronemberger S, Veiga C, Lobato MH, et al. Spectral-domain OCT and 24-hour intraocular pressure in glaucoma suspects and glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(12): 6457–6457.
- Hood DC and Raza AS. On improving the use of OCT imaging for detecting glaucomatous damage. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(Suppl. 2): ii1–ii9.
- Cronemberger S, Silva AC and Calisto N. Importance of intraocular pressure measurement at 6:00 a.m. in bed and in darkness in suspected and glaucomatous patients. *Arq Bras Ophthalmol* 2010; 73(4): 346–349.
- Calisto NC. *Intraocular pressure, daily curve of intraocular pressure, sclera rigidity and tonographic coefficients (means, of normality in different age-groups)*. PhD Thesis, Federal University of Minas Gerais, Brazil, 1967.
- Anderson DR and Paella VM. Interpretation of a single field. In: *Automated static perimetry*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1999, pp. 151–153.
- Murdoch IE, Morris SS and Cousins SN. People and eyes: statistical approaches in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(8): 971–973.
- Ray WA and O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26(8): 1186–1188.
- Cioffi GA, Durcan FJ and Girkin CA. *American Academy of Ophthalmology, basic and clinical science course (BCSC) section 10: glaucoma*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2010, pp. 17–31.
- Sakata R, Aihara M, Murata H, et al. Intraocular pressure change over a habitual 24-hour period after changing posture or drinking water and related factors in normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(8): 5313–5320.
- Sacca SC, Rolando M, Marlena A, et al. Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica* 1998; 212: 115–119.
- Fogagnolo P, Orzalesi N, Cennofani M, et al. Short- and long-term phasing of intraocular pressure in stable and progressive glaucoma. *Ophthalmologica* 2013; 230(2): 87–92.
- Gonzales I, Pablo LE, Pueyo M, et al. Assessment of diurnal tonusional curve in early glaucoma damage. *Int Ophthalmol* 1996; 20(1–3): 113–115.
- Thomas R, Parikh R, George R, et al. Five-year risk of progression of ocular hypertension to primary open angle glaucoma. A population-based study. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51: 329–333.
- Tajunish I, Reddy SC and Fathilah J. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected glaucoma patients and their outcome. *Graves Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(12): 1851–1857.
- Jonas JB, Budde WM, Strouhal A, et al. Diurnal intraocular pressure profiles and progression of chronic open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* 2007; 21(7): 948–951.
- Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000; 9(2): 134–142.

20. van Veldhoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, et al. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res* 2007; 26(1): 57–77.
21. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(6): 701–713; discussion 829–730.
22. Leidl MC, Choi CJ, Syed ZA, et al. Intraocular pressure fluctuation and glaucoma progression: what do we know? *Br J Ophthalmol* 2014; 98(1): 1315–1319.
23. Gaatam N, Kaur S, Kaushik S, et al. Postural and diurnal fluctuations in intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(4): 537–541.
24. Troisi RJ, Cowie CC and Harris MI. Diurnal variation in fasting plasma glucose: implications for diagnosis of diabetes in patients examined in the afternoon. *JAMA* 2000; 284(24): 3157–3159.
25. Pimentel LG, Gracitelli CP, da Silva LS, et al. Association between glucose levels and intraocular pressure: pre- and postprandial analysis in diabetic and nondiabetic patients. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 1–5.
26. Kim YK, Oh WH, Park KH, et al. Circadian blood pressure and intraocular pressure patterns in normal tension glaucoma patients with undisturbed sleep. *Korean J Ophthalmol* 2010; 24(1): 23–28.
27. Fijorek K, Puskuoglu M and Polak S. Circadian models of serum potassium, sodium, and calcium concentrations in healthy individuals and their application to cardiac electrophysiology simulations at individual level. *Comput Math Methods Med* 2013; 2013: 1–8.
28. Appropriateness of Treating Glaucoma Suspects RAND Study Group. For which glaucoma suspects is it appropriate to initiate treatment? *Ophthalmology* 2009; 116(4): 710–716.e711–782.
29. Gyaatho J, Kaushik S, Gupta A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous Indian eyes: an optical coherence tomography study. *J Glaucoma* 2008; 17(2): 122–127.
30. Leung CK, Chan WM, Yung WH, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005; 112(3): 391–400.
31. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(1): 44–55.
32. Shin HJ and Cho BJ. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness between Stratus and Spectralis OCT. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25(3): 166–173.
33. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology* 2012; 119(6): 1151–1158.
34. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, et al. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2011; 118(2): 241–248.e241.
35. Liu S, Wang B, Yin B, et al. Retinal nerve fiber layer reflectance for early glaucoma diagnosis. *J Glaucoma* 2014; 23(1): e45–e52.
36. Moon Y, Kwon J, Jeong DW, et al. Circadian patterns of intraocular pressure fluctuation among normal-tension glaucoma optic disc phenotypes. *PLoS One* 2016; 11(12): e0168030, 1–17.
37. Moraes MN, Cronemberger S, Lana PC, et al. Efficacy of one drop of 2% pilocarpine on the control of the peak of the intraocular pressure at 6 a.m. in glaucoma. *Vit Vitum* 2012; 11(13): 14–16.

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Paciente n.º _____

Iniciais do paciente: _____

Título do Estudo: AVALIAÇÃO DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA E PARÂMETROS DA PRESSÃO INTRAOCULAR

Centro de Estudo: Hospital São Geraldo – Hospital das Clínicas da UFMG

Explicação do estudo:

Você está sendo convidado (a) para participar, voluntariamente, de um estudo. O estudo tem como objetivo avaliar a camada de fibras nervosas da retina e parâmetros de variação da pressão intraocular.

Serão realizados em apenas um dia os seguintes exames: tomografia de coerência óptica de domínio espectral (análisa as fibras nervosas da retina), campo visual computadorizado (mede o campo de visão do olho), paquimetria (é um ultra-som que mede a espessura da córnea, que é a parte transparente da frente do olho), e tonometria de apinação (medida da pressão do olho). Serão realizadas medidas de tonometria de apinação em diferentes horários do dia (9:00h, 12:00h, 18:00h, 22:00h, e 6:00h no leito). As medidas da pressão intraocular serão realizadas no Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo e no mesmo dia será realizado os demais exames como a tomografia de coerência óptica.

Participação no Estudo:

Se concordar em participar dessa pesquisa, sua participação consistirá em submeter-se aos exames citados acima que podem ter duração aproximada entre 90 a 180 minutos durante sua realização distribuídos ao longo de um período de 24 horas. Caso aceite participar desta pesquisa, está garantido que poderá desistir a qualquer momento, bastando para isso, informar a sua decisão de desistência, da maneira mais conveniente. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a Instituição. Mesmo após a assinatura deste termo de consentimento, do qual receberá uma via de igual teor, você poderá sair do estudo no momento que lhe for conveniente.

Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais e não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

Benefícios:

As possíveis vantagens e benefícios dos exames complementares que serão realizados são: identificar alterações na retina devido ao glaucoma, correlacionar alterações da retina com variações da pressão intraocular, acompanhamento dos pacientes no Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo, se necessário oferecer tratamento (colírios, laser ou cirurgia) gratuitamente aos pacientes. Os pacientes serão acompanhados no ambulatório do Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo - Hospital das Clínicas - UFMG, e todos os exames necessários serão realizados pelo pesquisador (médico oftalmologista): Sebastião Cronemberger Sobrinho, sem qualquer despesa para os pacientes. Antes da realização dos exames será explicado ao paciente como eles são realizados, bem como seus benefícios e riscos citados abaixo; após os esclarecimentos, o paciente tem a liberdade de aceitar ou não que seja submetido aos exames. Será garantido o sigilo dos dados do paciente que participará da pesquisa, e não haverá despesas do paciente com os exames a que serão realizados. Se ocorrerem eventuais danos ao paciente, é garantido ao paciente, sem despesas, qualquer tratamento necessário (colírios, laser ou cirurgias) pelo Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo - Hospital das Clínicas – UFMG. Além disso, o paciente pode recusar a realizar todos os exames ou mesmo recusar-se, a

Rubrica participante: _____

Rubrica pesquisador: _____

qualquer momento, a realizar algum dos exames propostos e, mesmo assim, não haverá prejuízo para o seu tratamento que será realizado no Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo - Hospital das Clínicas – UFMG.

Riscos:

Os riscos relacionados à pesquisa envolvem a quebra de sigilo e confidencialidade e, para tanto, os pesquisadores se comprometem manter em sigilo a sua identidade assim como dados que possibilitem a sua identificação a fim de garantir o anonimato. Durante a realização da paquimetria e da tonometria de aplanção podem ocorrer puntatas (pontos de ressecamento) na córnea devido ao contato com o aparelho na sua superfície. Tal evento é facilmente resolvido com a instilação de colírios lubrificantes oculares, sendo que todos serão fornecidos gratuitamente aos pacientes. Nos exames (tomografia de coerência óptica de domínio espectral, e campo visual computadorizado) não há toque no olho.

Confidencialidade: Os resultados do estudo poderão ser publicados em periódicos científicos e congressos, porém seu nome e sua identidade nunca serão revelados, de forma que você não poderá ser identificado. Sua participação é voluntária. As informações obtidas serão analisadas sem divulgação ou identificação dos participantes. As informações obtidas serão utilizadas apenas nessa pesquisa. Caso esses dados interessem a alguma outra pesquisa você será consultado e os dados só serão fornecidos com a sua autorização.

Garantia de acesso: Você terá a garantia de que, em qualquer etapa do estudo, terá acesso ao pesquisador responsável, para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Consentimento

Eu entendi a descrição do estudo supracitado e aceito livremente participar dele como voluntário. Eu tive a oportunidade de esclarecer as minhas dúvidas sobre o estudo com o meu entrevistador e recebi respostas satisfatórias.

Nome (sujeito da pesquisa):

Assinatura:

Data da assinatura:

Nome (testemunha):

Assinatura:

Data da assinatura:.....

Nome (pesquisador):

Assinatura:.....

Data da assinatura:.....

ANEXO – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da camada de fibras nervosas da retina e parâmetros de pressão intraocular

Pesquisador: Sebastião Cronemberger Sobrinho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 46975821.5.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.839.064

Apresentação do Projeto:

O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) uma doença multifatorial em que a pressão intraocular (Pi) elevada é o principal e único fator de risco tratável para início e progressão. Assim, apesar dos avanços tecnológicos, o diagnóstico precoce do GPAA e a detecção da progressão da doença ainda permanecem grandes desafios. A tomografia de coerência óptica (TCO) é uma técnica de imagem não invasiva cujas imagens podem ser utilizadas para avaliar a morfologia e a espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), disco óptico e mácula com resolução micrométrica. Vários estudos documentaram que medições confiáveis da espessura de CFNR podem ser feitas a partir de imagens de TCO. Diniz Filho et al mostraram que níveis mais elevados de Pi durante o acompanhamento estavam associados a taxas mais rápidas de perda de espessura de CFNR ao longo do tempo, conforme medido pelo domínio espectral (DE) TCO. No entanto, os autores enfatizaram que, embora a Pi média tenha sido consistentemente estabelecida como um fator de risco para o desenvolvimento e progressão do glaucoma, outros parâmetros da Pi, como picos e flutuações da Pi de 24 horas, potencialmente relacionados ao dano glaucomatoso ainda não foram investigados. Os autores sugerem que "medir a taxa de perda de CFNR de DE-TCO pode ser uma ferramenta útil para ajudar a identificar pacientes com alto risco de desenvolver perda de campo visual".

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 31200-000

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4922

E-mail: cep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.039.004

Trata-se de estudo observacional onde cerca de 65 indivíduos com 18 anos ou mais, atendidos no Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo serão recrutados para participar. As medidas da pressão intraocular serão realizadas no Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo e, no mesmo dia, será realizado os demais exames como a tomografia de coerência óptica. Tais exames já são realizados usualmente no protocolo de rotina diagnóstica pelo serviço, sendo que os protocolos assistenciais permanecerão inalterados. Serão recrutados para análise de dados aqueles pacientes que apresentarem flutuação anormal na curva diária de pressão intraocular.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a correlação entre variação da pressão intraocular em 24 horas e espessura da camada de fibras nervosas da retina.

Objetivo Secundário:

Investigar fatores de risco correlacionados com alterações da espessura da camada de fibras nervosas da retina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos relacionados à pesquisa envolvem a quebra de sigilo e confidencialidade. Os pesquisadores se comprometem manter em sigilo a identidade dos participantes assim como dados que possibilitem a identificação a fim de garantir o anonimato.

Durante a realização da paquimetria e da tonometria de apinação podem ocorrer puntatas (pontos de ressecamento) na córnea devido ao contato com o aparelho na sua superfície. Tal evento é facilmente resolvido com a instilação de colírios lubrificantes oculares, sendo que todos serão fornecidos gratuitamente aos participantes.

Todos os exames a que os participante serão submetidos são não invasivos e fazem parte do protocolo de rotina assistencial do setor.

Benefícios:

Possível descoberta dos fatores de risco em longo prazo de desenvolvimento ou progressão de glaucoma primário de ângulo aberto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante para a área da saúde, conforme parecer da Câmara Departamental do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia FMUFMG e atende os preceitos éticos.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S/N 3006

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-001

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4562

E-mail: coep@corpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.036.064

Recomendações propostas em parecer anterior foram atendidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes termos

Carta resposta

Informações básicas do projeto modificado

TCLE revisado

Parecer departamento

Projeto detalhado

Parecer CEP

Folha de rosto assinada

Recomendações:

Colocação de email do pesquisador no TCLE

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conforme as considerações apresentadas, somos, S.M.J., favoráveis a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 05 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-001

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefones: (31)3409-4592

E-mail: cepq@cpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.039.064

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 09 de Julho de 2021

Assinado por:
Crissia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/N 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: conep@prpq.ufmg.br