

FLAVIO MAC CORD MEDINA

**REPRODUTIBILIDADE DO TESTE DE SOBRECARGA
HÍDRICA REALIZADO EM DIFERENTES
HORÁRIOS DO DIA**

CAMPINAS

Unicamp

2009

FLAVIO MAC CORD MEDINA

**REPRODUTIBILIDADE DO TESTE DE SOBRECARGA
HÍDRICA REALIZADO EM DIFERENTES
HORÁRIOS DO DIA**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Oftalmologia.

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. VITAL PAULINO COSTA

CAMPINAS

Unicamp

2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M468r Medina, Flavio Mac Cord
Reprodutibilidade do teste de sobrecarga hídrica realizado em diferentes horários do dia / Flavio Mac Cord Medina. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientadores : José Paulo Cabral de Vasconcellos, Vital Paulino Costa

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Glaucoma. 2. Tonometria ocular. 3. Reprodutibilidade dos testes. 4. Pressão intra-ocular. 5. Diagnóstico Técnicas e procedimentos. I. Vasconcellos, José Paulo Cabral de. II. Costa, Vital Paulino. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês : Reproducibility of the water drinking test performed at different times of the day

Keywords: • Glaucoma
• Tonometry ocular
• Reproducibility of results
• Intraocular pressure
• Diagnostic Techniques and Procedures

Titulação: Mestre em Ciências Médicas
Área de concentração: Oftalmologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. José Paulo Cabral de Vasconcellos
Prof. Dr. Enyr Saran Arcieri
Prof. Dr. Mauricio Abujamra Nascimento

Data da defesa: 12 -01 - 2009

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Flavio Mac Cord Medina

Orientador: Prof. Dr. José Paulo Cabral de Vasconcellos

Membros:

1. Prof. Dr. José Paulo Cabral de Vasconcellos -

2. Prof. Dr. Enyr Saran Arcieri -

3. Prof. Dr. Maurício Abujamra Nascimento -

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 12/01/2009

DEDICATÓRIA

*A meus pais, Lucia e Darcy,
pelo exemplo de vida
e apoio incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Paulo Cabral de Vasconcellos, meu orientador, pela amizade, pela confiança e pelos ensinamentos como profissional e pesquisador.

Ao Prof. Dr. Vital Paulino Costa, meu co-orientador e chefe do Setor de Glaucoma da UNICAMP, pela idealização e orientação desse trabalho, pelos ensinamentos no campo da pesquisa científica e pelo apoio e compreensão ao longo da minha formação.

Ao Prof. Dr. Newton Kara-José, pela liderança frente à UNICAMP e orientação sobre os melhores caminhos na formação acadêmica.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Leite Arieta pelo exemplo ético e pelo trabalho frente à Pós-Graduação da Disciplina de Oftalmologia da UNICAMP.

À Prof^ª. Dr^ª. Tiemi Matsuo, da Universidade Estadual de Londrina, pela realização da estatística deste trabalho.

À equipe do Setor de Glaucoma da UNICAMP, Rui Barroso Schimiti, Enyr Arcieri, Luciana Bernardi e Rodrigo Avelino pelo estímulo e ensinamentos na área do glaucoma.

Aos meus colegas de residência, em especial aos amigos Prof. Dr. Paulo Pierre Filho e Dr. Fabrício Kafury, por compartilharem comigo as dificuldades deste trabalho e da residência médica.

Ao Dr. Orlando Abdo, Dra. Marise Pereira, Prof. Dr. Nelson Alexandre Sabrosa e demais colegas da Clínica São Vicente – RJ e da Clínica de Olhos Barra Eye Clinic – RJ, pelo carinho, confiança, amizade e apoio constante ao longo de toda minha formação médica e especialização.

Ao Prof. Dr. Walter Yukihiro Takahashi, chefe do Setor de Retina no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e demais colegas do HCFMUSP, pelos ensinamentos na retina clínica e cirúrgica e pelo apoio no desenvolvimento das minhas atividades na UNICAMP.

Ao Sr. Váltuir C. Nunes, da secretaria da Disciplina de Oftalmologia da UNICAMP, e à Sra. Marcia Aguiar dos Santos, pelos constantes auxílios no decorrer dessa jornada,

Aos meus pacientes, motivo para a busca de novos horizontes dentro da medicina.

	PÁG.
RESUMO	<i>xiii</i>
ABSTRACT	<i>xv</i>
INTRODUÇÃO	17
1- Definição de glaucoma	18
2- Epidemiologia do glaucoma	18
3- Fatores de risco	19
4- Importância da PIO	21
5- Fisiologia do humor aquoso	23
6- Flutuação diária da PIO	24
7- A propedêutica da medida da PIO	25
8- Teste de sobrecarga hídrica (TSH)	26
9- Justificativa	29
10- Objetivo	30
MATERIAL E MÉTODOS	31
1- Casuística	32
1.1- Critérios de Inclusão.....	33
1.2- Critérios de Exclusão.....	34
2- Métodos	34
2.1- Exame oftalmológico.....	34
2.2- Parâmetros avaliados.....	36
2.3- Desenho do estudo.....	36
2.4- Análise estatística.....	37

RESULTADOS.....	38
DISCUSSÃO.....	48
CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
ANEXOS.....	66

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

AGIS	<i>Advanced Glaucoma Intervention Study</i>
CIGTS	<i>Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study</i>
CTD	curva tensional diária
DC	dioptrias cilíndricas
DE	dioptrias esféricas
EE	equivalente esférico
EMGT	<i>Early Manifest Glaucoma Trial</i>
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
GPN	Glaucoma de pressão normal
HA	humor aquoso
IC	Intervalo de confiança
IOP	Intraocular pressure
MD	<i>Mean Deviation</i>
mL	mililitros
mmHg	milímetros de mercúrio
<i>MYOC</i>	Gene miocilina
°	Graus
OHTS	<i>Ocular Hypertension Treatment Study</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>OPAI</i>	<i>Gene optic atrophy 1</i>
<i>OPTN</i>	Gene optineurin
OR	Odds ratio

PIO	Pressão intraocular
POAG	<i>Primary open angle glaucoma</i>
TSH	Teste de sobrecarga hídrica
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WDT	<i>Water drinking test</i>
$\mu\text{L}/\text{min}$	microlitros por minuto
-	Menos
%	Indica porcentagem
\pm	Indica, em seguida, o desvio padrão
+	Mais
\leq	Menor ou igual que
<	Menor que
\geq	Maior ou igual que
>	Maior que

LISTA DE TABELAS

	PÁG
Tabela 1- Características dos pacientes com glaucoma e indivíduos normais.....	39
Tabela 2- Média da PIO basal, pico de PIO e variação de pio nos horários avaliados.....	40
Tabela 3- Frequência de diferenças de pico de PIO maiores que 3 mmHg entre os horários avaliados.....	41
Tabela 4- Frequência de diferenças de variação de PIO maiores que 3 mmHg entre os horários avaliados.....	41
Tabela 5- Limites de concordância para picos de PIO (mmHg) entre os testes realizados nos diferentes horários.....	42
Tabela 6- Limites de concordância para variações de PIO (mmHg) entre os testes realizados nos diferentes horários.....	45

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1- Bases fisiológicas da resposta da PIO à injeção intravenosa de 100 mL de sorbitol a 50% em indivíduos normais.....	27
Figura 2- Bases fisiológicas da resposta da PIO à ingestão de 1000 mL de água em indivíduos normais.....	27
Figura 3- Bases fisiológicas da resposta da PIO à ingestão de 1000 mL de água em indivíduos com glaucoma.....	28
Figura 4- Análise de Bland-Altman e de regressão linear para picos de pio nos TSHs em pacientes com GPAA, comparando diferentes horários do dia (A: 7:00 VS. 12:00; B: 7:00 VS. 17:00; C: 12:00 VS. 17:00).....	43
Figura 5- Análise de Bland-Altman e de regressão linear para picos de PIO nos TSHs em indivíduos normais, comparando diferentes horários do dia (A: 7:00 VS. 12:00; B: 7:00 VS. 17:00; C: 12:00 VS. 17:00).....	44
Figura 6- Análise de Bland-Altman e de regressão linear para variação de PIO nos TSHs em pacientes com GPAA, comparando diferentes horários do dia (A: 7:00 VS. 12:00; B: 7:00 VS. 17:00; C: 12:00 VS. 17:00).....	46
Figura 7- Análise de Bland-Altman e de regressão linear para variação de PIO nos TSHs em indivíduos normais, comparando diferentes horários do dia (A: 7:00 VS. 12:00; B: 7:00 VS. 17:00; C: 12:00 VS. 17:00).....	47

RESUMO

Objetivo

Avaliar a reprodutibilidade do teste de sobrecarga hídrica (TSH) em diferentes horários em que é realizado, em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) e em indivíduos normais.

Métodos

Quinze pacientes com GPAA e 30 indivíduos normais foram submetidos a três TSHs, realizados em diferentes horários do dia (às 7:00, 12:00 e 17:00), em três dias diferentes. Foram comparados os resultados dos testes em pacientes com GPAA e indivíduos normais. Foram analisadas a concordância e a correlação entre os valores de medida basal, pico e variação de pressão intra-ocular (PIO) (pico de PIO – PIO basal) nos testes realizados nos diferentes horários. Apenas as medidas do olho direito foram analisadas.

Resultados

Os valores médios de medida basal, pico e variação de PIO foram significativamente maiores nos pacientes glaucomatosos que nos indivíduos normais, em todos os horários ($p < 0,05$). A análise de Bland-Altman apresentou limites de concordância de pico e variação de PIO maiores do que o clinicamente aceitável (> 3 mmHg), apesar de o teste de Pearson demonstrar boa correlação entre os resultados.

Conclusões

O TSH apresenta valores de pico e variação de Pio significativamente maiores em pacientes glaucomatosos que em indivíduos normais. Os baixos níveis de concordância entre os TSHs realizados em diferentes horários do dia sugerem uma baixa reprodutibilidade do TSH, que pode limitar sua aplicabilidade para diagnóstico e acompanhamento do glaucoma.

Descritores: Glaucoma; Tonometria ocular; Reprodutibilidade dos testes; Pressão intra-ocular; Técnicas e procedimentos diagnósticos.

ABSTRACT

Purpose

To evaluate the reproducibility of the water drinking test (WDT) performed at different times of the day, in primary open angle glaucoma (POAG) patients and normal individuals.

Methods

Fifteen patients with POAG and 30 normal individuals underwent three WDTs at different times of the day (7 AM, 12 PM, and 5 PM) on 3 different days. Test results in POAG patients and normal individuals were compared. Agreement and correlation of intraocular pressure (IOP) baseline levels, peak levels, and IOP change (peak IOP - baseline IOP) on tests performed at different times were evaluated. Only right eye measurements were analyzed.

Results

Mean baseline IOP, peak IOP and IOP change were significantly higher in POAG patients than in normal individuals, at all time intervals ($p < 0.05$). The Bland-Altman analysis demonstrated limits of agreement for IOP peak levels and IOP changes larger than the clinically acceptable (> 3 mmHg), even though Pearson's test revealed good correlation among the results.

Conclusions

The mean IOP peak and mean IOP change observed during the WDT are significantly higher in POAG patients than in control individuals. Low levels of agreement among WDTs performed at different times of the day suggest a poor reproducibility of WDT, which may limit its applicability for the diagnosis and follow-up of glaucoma.

Keywords: Glaucoma; Tonometry, Ocular; Reproducibility of results; Intraocular pressure; Diagnostic Techniques and Procedures

INTRODUÇÃO

1- Definição de glaucoma

O termo glaucoma engloba uma série de moléstias oculares que têm como característica comum a atrofia progressiva do disco óptico com alteração correspondente de campo visual decorrente da perda de células ganglionares da retina (SHIELDS et al, 1996).

2- Epidemiologia do glaucoma

Estimou-se para o ano 2000, que existiriam cerca de 66,8 milhões de pessoas no mundo com glaucoma, sendo 33 milhões do tipo primário de ângulo aberto (GPAA). Desta população calcula-se que 6,6 milhões de indivíduos apresentem cegueira bilateral (QUIGLEY, 1996). Outros autores sugeriram que as probabilidades de desenvolvimento de cegueira unilateral e bilateral (definida como acuidade visual menor do que 20/200 e/ou campo visual remanescente menor ou igual a 20 graus do ponto de fixação) por pacientes com GPAA no decorrer de 15 anos seriam de 27% e 9%, respectivamente (HATTENHAUER, 1998). No Brasil, GULLO et al (1995) avaliaram retrospectivamente pacientes atendidos pela primeira vez no Setor de Glaucoma do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e constataram elevada taxa de cegueira unilateral (51,8%) e bilateral (33,3%). O risco de perda de visão no glaucoma é maior nos indivíduos da raça negra (SOMMER, 1991), na faixa etária acima de 60 anos (PERKINS, 1978), e nos países em desenvolvimento (THYLEFORS, 1995).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo (WHO, 2004). Além do impacto na qualidade de vida, a perda da função visual tem um custo elevado para a sociedade. O custo de um indivíduo cego nos EUA é de aproximadamente US\$ 12.000,00 anuais, o que representa cerca de 0,3% do orçamento federal americano (JAVITT, 1995).

Para a classificação dos glaucomas, considera-se o fator inicial que leva ao desenvolvimento da lesão glaucomatosa. Quando este é desconhecido, o glaucoma é denominado primário. Além disto, pode-se classificar o glaucoma segundo o aspecto anatômico do seio camerular dividindo-o em aberto ou fechado ou ainda de acordo com a idade de instalação da moléstia em congênito, juvenil e adulto (LESKE, 1983).

O GPAA é a forma mais freqüente entre os glaucomas. A prevalência do GPAA varia conforme a etnia, a faixa etária e a localização geográfica da população estudada. A prevalência do GPAA varia entre 0,8% e 3,0% em caucasianos (BENGTSSON, 1981; MASON, 1989), de 4,74% a 8,8% em indivíduos da raça negra (TIELSCH, 1991; LESKE, 1994) e é de 2,6% na população japonesa (SHIOSE et al, 1991).

A prevalência do GPAA varia também de acordo com a região estudada, com estudos revelando valores de 1% a 3% na Europa, 1% a 4% na Ásia e 2% a 3% na Austrália. (RUDNICKA et al, 2006; QUIGLEY et al, 2006). Taxas maiores são encontradas na África, variando aproximadamente entre 1% na Nigéria (MURDOCH et al, 2001) a 8% em Gana (NTIM-AMPONSAH et al, 2004).

A informação sobre a incidência de GPAA é mais limitada, sendo cerca de 0,1 a 0,2% por ano nas principais populações européias após 5 anos de acompanhamento (MUKESH et al, 2002) e 0,5% por ano em indivíduos negros acompanhados por 9 anos nos *Barbados Eye Studies* (LESKE et al, 2001). As diferenças encontradas nas incidências entre populações caucasianas e negras estão em acordo com as taxas de prevalências correspondentes.

No Brasil, SAKATA et al (2007) examinaram 1636 indivíduos maiores que 40 anos para avaliar a prevalência de glaucoma em uma população brasileira. Foi encontrado glaucoma em 3,4% (IC 95%: 2,5 – 4,3), GPAA em 2,4% (IC 95%: 1,7–3,2), e glaucoma primário de ângulo fechado em 0,7% (IC 95%: 0,3–1,1). Doze por cento dos indivíduos apresentavam diagnóstico prévio da doença. Cegueira unilateral devido a glaucoma primário foi observada em sete indivíduos. Negros apresentaram uma taxa maior de cegueira unilateral que brancos (cinco vs dois casos, respectivamente, $p=0,014$).

3- Fatores de risco

O GPAA está associado a uma série de fatores de risco para sua instalação e desenvolvimento.

Em relação ao sexo como fator de risco para GPAA, não há predominância consistente entre homens ou mulheres. Uma revisão sistemática utilizando meta-análise sobre estudos envolvendo prevalência de glaucoma demonstra que homens apresentam prevalência de GPAA maior que mulheres, com razão de chances (*odds ratio*, OR) de 1,37 (IC 95%: 1,22-1,53) (RUDNICKA et al, 2006).

A prevalência de glaucoma aumenta exponencialmente com a idade. Esse aumento é mais significativo em populações brancas que em negros e asiáticos. Enquanto em negros a razão de chances de GPAA por década é 1,61 (IC 95%: 1,53–1,70) e em asiáticos é 1,57 (IC 95%: 1,46 –1,68), populações brancas apresentam uma razão de chances de 2,05 por década (IC 95%: 1,91–2,18) (RUDNICKA et al, 2005).

História familiar é outro fator de risco estabelecido. Apesar de outras formas de glaucoma com início precoce apresentarem geralmente padrão de herança mendeliana, o tipo de herança predominante no GPAA de início na vida adulta é o poligênico multifatorial (LIBBY et al, 2005). Mutações no gene *MYOC*, codificador da miocilina, são responsáveis pelo desenvolvimento de 3% a 5% dos casos de GPAA. Estudos sugerem que outros dois genes identificados (*OPTN*, *OPAI*), estejam associados a uma porção ainda menor dos casos de glaucoma (WIGGS et al, 2007).

Estudos transversais já demonstraram associação de GPAA com miopia. A miopia pode estar relacionada a hemorragias de disco óptico e progressão do glaucoma (WU et al, 2000; Rivera et al, 2008).

Avaliações de pressão arterial sistólica e diastólica e pressão de pulso consistentemente indicaram uma tendência negativa com o risco de GPAA. Valores maiores para essas três variáveis demonstraram proteção contra GPAA, com razão de chances variando entre 0,89 e 0,92 para cada aumento de 10 mmHg (LESKE et al, 2007).

Além disso, estudos avaliando a pressão de perfusão no disco óptico (Pressão arterial – PIO) observaram o aumento de risco de desenvolvimento do glaucoma em até seis vezes no grupo de indivíduos com pressões de perfusão diastólica menores do que 30 mmHg (TIELSCH et al, 1991). Corroborando com este achado, LESKE et al (2007)

constatarem que uma baixa pressão média de perfusão (menor do que 40 mmHg) apresentou um risco relativo de 2,6 (IC 95%: 1,4-4,6) para a incidência de GPAA na população de Barbados seguida por um período de 9 anos.

Entre todos os fatores acima citados, a PIO é considerada como o principal fator de risco para o aparecimento e progressão do glaucoma (HOVDING, 1986; LESKE, 1995). PIOs iguais ou maiores que 21 mmHg elevam em pelo menos 5 vezes o risco relativo de desenvolvimento de GPAA após 9 anos de acompanhamento de acordo com o *Barbados Eye Study*. (NEMESURE et al, 2006).

4- Importância da PIO

Em relação ao glaucoma, a PIO normal pode ser definida como aquela que não proporciona uma perda de axônios (células ganglionares da retina) maior do que a perda que acontece fisiologicamente com a idade. Infelizmente, essa definição não pode ser expressa em termos numéricos precisos, já que nem todos os olhos respondem da mesma forma a determinados níveis pressóricos. Uma das abordagens sugeridas é determinar níveis de risco para glaucoma dentro de diferentes faixas pressóricas. (SHIELDS, 2005).

LEYDHECKER et al (1958) mediu a PIO de dez mil indivíduos sem doença ocular conhecida e obteve uma distribuição de pressões semelhante a uma curva gaussiana, com um desvio em direção às maiores pressões. Os autores interpretaram esses achados como representando duas subpopulações: uma maior, considerada normal, e uma menor que se acreditou representar indivíduos com glaucoma prévio não diagnosticado. No grupo normal, a PIO média era $15,5 \pm 2,5$ mmHg. No outro grupo, incluíram-se indivíduos que apresentaram valores de PIO acima de dois desvios padrões (2 DP) da média, considerando-se, portanto, o valor de aproximadamente 20,5 mmHg como o limite superior do normal. Entretanto, como esse princípio não se aplica a curvas com distribuição de frequência desviada, esse conceito de PIO normal deve ser avaliado como uma aproximação grosseira. (COLTON, 1980).

Recentemente, estudos multicêntricos têm avaliado o papel da PIO no diagnóstico e controle do glaucoma. O estudo OHTS - *Ocular Hypertension Treatment Study* teve como objetivo estimar o risco de dano glaucomatoso relacionado à PIO em indivíduos hipertensos oculares e avaliar o benefício do tratamento profilático precoce (KASS, 1994). Durante o estudo a redução média da PIO foi $22,5\% \pm 9,9\%$ no grupo tratado e $4,0\% \pm 11,6\%$ no grupo controle. Com 60 meses, a probabilidade cumulativa de desenvolver GPAA foi 4,4% no grupo tratado, enquanto no grupo controle foi 9,5% (KASS, 2002).

Em relação ao tratamento do glaucoma, as opções que dispomos, medicamentosas ou cirúrgicas, visam à diminuição da PIO para níveis em que não haja progressão da doença. O estudo CIGTS - *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* comparou essas duas formas de tratamento em indivíduos com GPAA, com o grupo cirúrgico sendo submetido a trabeculectomia primária, e o grupo clínico, recebendo tratamento medicamentoso escalonado, tipicamente iniciado por beta-bloqueador (MUSCH, 1999). Tanto o tratamento clínico como cirúrgico levou a uma diminuição significativa da PIO, com o grupo cirúrgico apresentando PIOs 2 a 3 mmHg menores que o grupo medicamentoso. Ambos demonstraram satisfação com o tratamento em testes de qualidade de vida (JANZ, 2001). Enquanto o grupo cirúrgico apresentou mais cirurgias de catarata e sintomas oculares, o grupo medicamentoso apresentou mais sintomas sistêmicos (LICHTER, 2001).

A importância do controle da PIO no tratamento do GPAA foi estudada também no estudo AGIS - *Advanced Glaucoma Intervention Study*, que envolveu pacientes com GPAA não controlável com terapia medicamentosa. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo submetidos a trabeculectomia, seguida de trabeculoplastia em caso de falência da trabeculectomia ou trabeculoplastia, seguida de trabeculectomia em caso de falência da trabeculoplastia (AGIS Investigators, 1994). O controle da PIO levou a menor progressão do defeito de campo visual e diminuição de acuidade visual em ambos os grupos. Pacientes brancos se beneficiaram mais do tratamento inicial com trabeculectomia, enquanto pacientes negros tiveram menor perda de acuidade visual com a trabeculoplastia primária (AGIS Investigators, 2000). Este estudo também observou que os pacientes que

apresentaram PIOs menores que 18 mmHg em todas as medidas obtidas cursaram com uma perda menor de campo visual, em relação aos pacientes que ocasionalmente apresentaram PIOs maiores que 18 mmHg.

Foi demonstrado a partir do mesmo estudo que a flutuação da PIO foi fator de risco para a progressão das alterações de campo visual entre os pacientes estudados ($P < 0,001$). Ao se estratificar os pacientes por PIO basal, essa associação se manteve para o grupo de pacientes com PIO basal baixa ($P = 0,002$), enquanto não foi observada no grupo com PIO basal alta ($P = 0,2$) (CAPRIOLI, 2007).

A importância da redução da PIO para o controle do GPAA também foi objeto de estudo do EMGT – *Early Manifest Glaucoma Trial*, que demonstrou que uma redução de 25% no valor da PIO diminui pela metade o risco de progressão da doença em seis anos (HEIJL et al, 2002).

Portanto, a PIO tem participação no diagnóstico, prognóstico e tratamento do glaucoma, sendo importante o conhecimento do metabolismo dos tecidos oculares responsáveis por sua determinação. A regulação da PIO, de forma geral, envolve um mecanismo complexo que depende da produção de humor aquoso, da resistência à drenagem do mesmo e da pressão venosa episcleral.

5- Fisiologia do humor aquoso

O humor aquoso circulante apresenta diversas funções: a) manter a PIO adequada, o que é importante para o desenvolvimento ocular e a manutenção da integridade do globo, b) prover substratos e remover metabólitos da córnea, cristalino e malha trabecular, c) fornecer altas concentrações de ascorbato, d) participar da sinalização parácrina local (ORTEGO et al, 1996) e respostas imunes (COUSINS, 1991), e e) permitir um meio transparente como parte do sistema óptico do olho (SHIELDS et al, 2005).

As unidades funcionais responsáveis pela produção de humor aquoso são os processos ciliares, localizados na porção anterior da pars plicata. São estimulados pela liberação de neurotransmissores adrenérgicos pelas fibras simpáticas que fazem sinapse no

gânglio cervical superior. A inervação parassimpática, oriunda no núcleo Edinger-Westphal, libera acetilcolina que estimula a contração do músculo ciliar, diminuindo a resistência à via convencional de drenagem de humor aquoso (SHIELDS et al, 2005).

A taxa de renovação do humor aquoso na câmara anterior é estimada em cerca de 1,0% a 1,5% do volume da câmara anterior por minuto (GABELT et al, 2003). A taxa de produção de humor aquoso varia de acordo com a técnica de medida. Utilizando a técnica de fluorofotometria ocular de varredura em mais de 519 indivíduos, a taxa média de produção de humor aquoso entre 8h e 12h foi $2,97 \pm 0,77 \mu\text{L}/\text{min}$ (BRUBAKER, 1998).

A maior parte do humor aquoso deixa o olho através do ângulo da câmara anterior através do sistema composto pela malha trabecular, canal de Schlemm, canais intraesclerais e veias episclerais e conjuntivais. Essa via é conhecida como convencional ou drenagem trabecular (MOSES, 1981). Na via não convencional ou uveoescleral, o humor aquoso deixa a câmara anterior passando através da base da íris, entre as faixas do músculo ciliar e pelos tecidos supracoroidais-esclerais (BILL et al, 1971).

6- Flutuação diária da PIO

A PIO varia no decorrer do dia seguindo, possivelmente, o ciclo circadiano com valores mais elevados no período matutino e valores mais reduzidos durante a madrugada. Na maioria das vezes, os níveis mais altos situam-se entre seis e onze horas da manhã e os níveis mais baixos entre meia-noite e duas horas da manhã (ZEIMER, 1996). A flutuação média diária varia aproximadamente de três mmHg (KATAVISTO, 1964) a 6 mmHg (KITAZAWA e HORIE, 1975). Uma flutuação maior que 10 mmHg é geralmente considerada patológica e olhos glaucomatosos já tiveram relatos de amplitudes maiores que 30 mmHg (NEWELL e KRILL, 1964).

A importância prática dessa variação foi demonstrada por DRANCE (1963), que observou que um terço dos pacientes com glaucoma tratados que apresentaram PIOs menores do que 19 mmHg, ao serem avaliados por meio da curva tensional diária (CTD) mostraram picos de PIO maiores do que 24 mmHg. Outros autores também reforçam a

importância dos dados sobre pico e variação dos valores da PIO na propedêutica do paciente glaucomatoso (SUSANNA et al, 1995; SACCA, 1998).

As causas da variação diária da PIO já foram objetos de discussão. DUKE-ELDER (1952) sugeriu uma mudança no tônus vascular como possível etiologia, enquanto ROETTH (1954) considerou que mudanças periódicas na osmolaridade sanguínea relacionadas à ingestão de água e alimentos e à perda de líquidos durante exercícios influenciariam a determinação da PIO.

Uma base hormonal para a flutuação diária de produção de humor aquoso tem como evidência mais forte as mudanças nos níveis de epinefrina circulante disponível para o epitélio ciliar como o principal fator determinante (BRUBAKER, 1998).

7- A propedêutica da medida da PIO

A medida da PIO é obtida por meio de tonômetros, através da relação entre a deformação do globo e a força aplicada para essa deformação. Alguns tonômetros indentam a córnea, como o tonômetro de Schiotz, enquanto outros aplanam a córnea. Neste último grupo, o instrumento mede a força necessária para aplanar uma área determinada da córnea, o tonômetro de Goldmann é o principal exemplo. Outros instrumentos, como os tonômetros de Mackay-Marg e os pneumáticos, utilizam um princípio de aplanção modificado com a leitura automática da pressão. Os tonômetros de não contato deformam a córnea com um jato de ar e posterior leitura da PIO (SHIELDS, 2005).

A medida da PIO pode ser feita de maneira isolada ou obtida em diversos momentos do dia, com a formação de uma curva de variação. O objetivo primário de medir a variação diária da PIO é evitar o risco de que uma elevação ao longo do dia seja perdida com a obtenção somente das medidas isoladas. Além disso, pacientes com variações de PIO maiores ou iguais a 6 mmHg têm maior chance de apresentar progressão de perda de campo visual (ZEIMER, 1964).

A observação de que picos pressóricos não detectados em medidas de rotina no consultório estariam associados à progressão de campo visual, levou à grande valorização da CTD no manuseio de pacientes com glaucoma (ZEIMER, 1991). No entanto, a

realização de uma CTD em 24 horas é de difícil realização na prática clínica, uma vez que a mesma é considerada trabalhosa para o médico e incômoda para o paciente devido a dificuldades inerentes aos procedimentos, tais como necessidade de internação e desconforto para o paciente, que tem sua rotina diária alterada. Tais aspectos tornam a curva ambulatorial de PIO o método preferencial nos casos de avaliação da PIO, tanto no auxiliar do diagnóstico de glaucoma, como no controle clínico da doença. Ainda assim, a curva ambulatorial apresenta limitações por ser realizada com poucas medidas e apenas no horário do consultório, o que pode levar a falhas em detectar, não só a flutuação, como também os picos de PIO dos pacientes.

8- Teste de sobrecarga hídrica (TSH)

As dificuldades inerentes à CTD e a curva ambulatorial levaram à procura de outros métodos que pudessem detectar os picos de PIO. Entre eles, o teste de sobrecarga hídrica (TSH) foi muito utilizado no passado na tentativa de identificação dos pacientes com glaucoma (LEYDHECKER, 1950). Uma associação da curva ambulatorial com o TSH poderia ser capaz de precisar os picos pressóricos e a flutuação circadiana da PIO.

O teste de sobrecarga hídrica consiste na medida da PIO basal, seguida da ingestão de 1 litro de água num intervalo de tempo não superior a 5 minutos, e observação do comportamento da PIO, através da medida da mesma a cada 15 minutos, a partir do término da ingestão líquida, no período de uma hora.

Apesar do mecanismo pelo qual a sobrecarga hídrica aumenta a PIO não ter sido ainda completamente esclarecido, estudos iniciais sugeriram que a mudança na osmolaridade sanguínea seria a responsável por esta elevação (ROETH et al, 1954). Este sugeriu que o aumento da osmolaridade sanguínea levaria à diminuição da produção de humor aquoso (HA) e também a diminuição do escoamento deste (Figura 1).

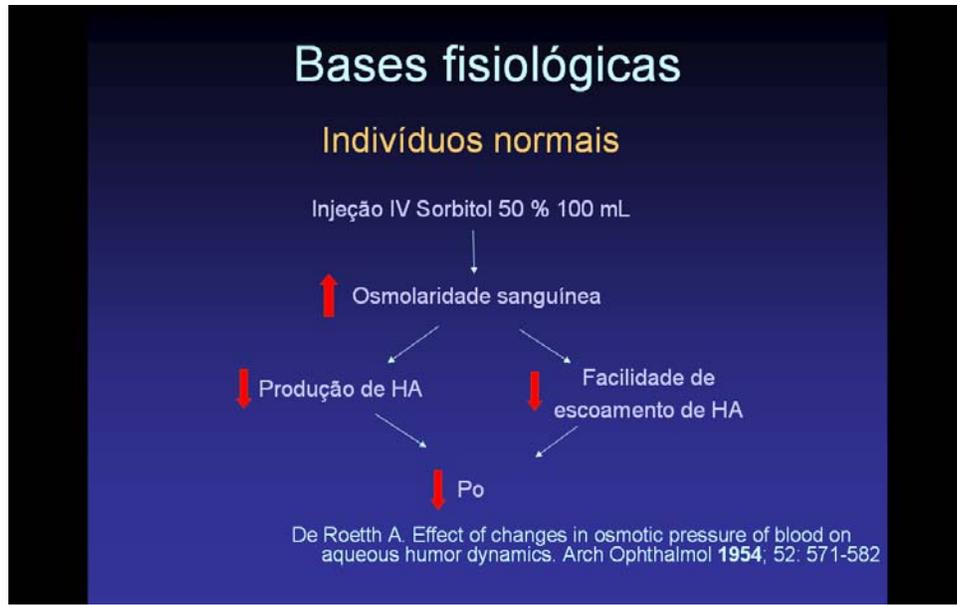


Figura 1- Bases fisiológicas da resposta da PIO à injeção intravenosa de 100 mL de sorbitol a 50% em indivíduos normais

Por sua vez, a diminuição da osmolaridade sanguínea, obtida com a sobrecarga hídrica, aumentaria a produção de HA e também o escoamento, em olhos normais (Figura 2).

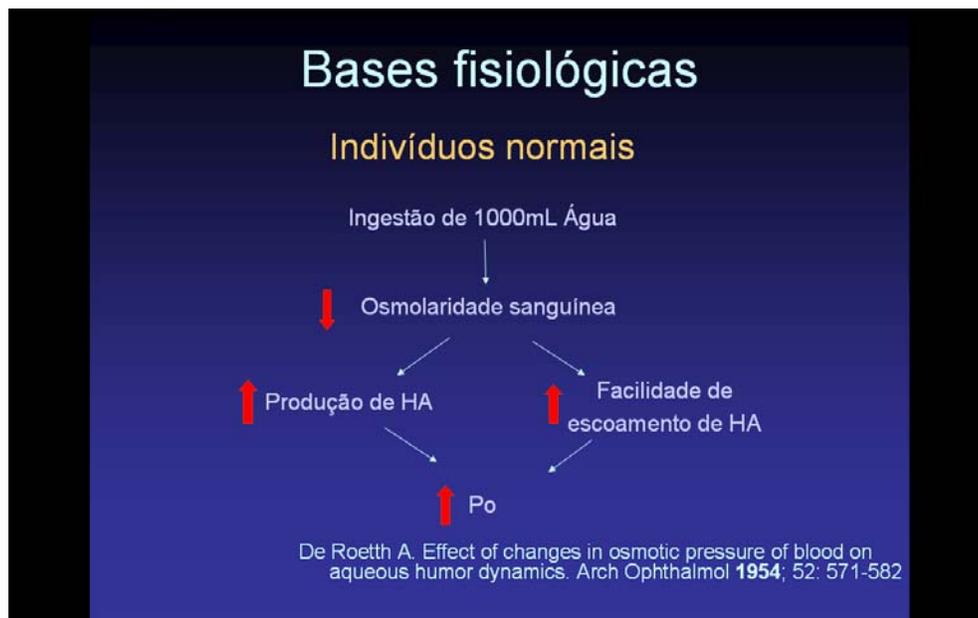


Figura 2- Bases fisiológicas da resposta da PIO à ingestão de 1000 mL de água em indivíduos normais

Entretanto, evidenciou-se que a diminuição do escoamento do HA relacionada ao aumento da osmolaridade sanguínea, obtido com injeção intravenosa de sorbitol a 50%, era menos pronunciada em pacientes glaucomatosos do que em indivíduos normais. Assim, um menor aumento do escoamento de HA relacionado à diminuição da osmolaridade sanguínea, obtida pelo TSH, justificaria um maior aumento da PIO em pacientes glaucomatosos, que em indivíduos normais (Figura 3).



Figura 3- Bases fisiológicas da resposta da PIO à ingestão de 1000 mL de água em indivíduos com glaucoma

Esta hipótese foi corroborada por DRANCE (1960), que verificou que os olhos com glaucoma respondem à diminuição da osmolaridade sanguínea com aumento da produção de HA como os olhos normais, mas, ao contrário destes, cerca de 64% dos olhos com glaucoma não apresentam um aumento suficiente do escoamento do HA para manter o equilíbrio da PIO.

MILLER (1964) estudou 22 pacientes com GPAA diagnosticado ou suspeito e comparou a média de picos de PIO na CTD e no TSH. Utilizando a análise de regressão linear, observou uma correlação significativa entre os dois valores. HELAL JR (1988)

estudou 11 indivíduos e também verificou uma correlação, através da análise de regressão linear, do valor do pico de pressão encontrado na CTD com os picos de PIO obtidos no TSH, sugerindo que esta poderia ser usada ao invés daquela.

Estudos subseqüentes revelaram que a sensibilidade e a especificidade foram baixas no TSH quando utilizado no diagnóstico de glaucoma. ROETH (1974) realizou o TSH em indivíduos normais, hipertensos oculares e glaucomatosos e encontrou resultados semelhantes entre eles. SUSANNA et al (1988) verificaram que 38,4% de 13 indivíduos normais submetidos ao TSH apresentaram um aumento da PIO maior que 8 mmHg, e 30,7% os indivíduos apresentaram picos de PIO maiores que 24 mmHg, confirmando a baixa especificidade do TSH para o diagnóstico de glaucoma.

Por estas razões, o TSH foi pouco utilizado na prática clínica até recentemente, quando uma série de estudos sugeriu que o TSH poderia ser empregado não como um teste diagnóstico, mas como uma ferramenta para avaliar picos e variações de PIO. Estes aspectos foram abordados, por exemplo, por SUSANNA et al (2005) que avaliaram os valores de pico e variação de PIO no TSH de forma independente da PIO basal e CTD, no seguimento de pacientes com glaucoma. Estes pacientes, ao serem submetidos ao TSH, apresentaram médias de pico e variação de PIO significativamente maiores no grupo de pacientes com progressão de defeito no campo visual mais acentuada.

9- Justificativa

Uma vez que tem aumentado a utilização do TSH na prática clínica, é fundamental a avaliação de sua capacidade propedêutica no seguimento do paciente glaucomatoso. Como descrito acima, as medidas isoladas da PIO apresentam variações ao longo do dia e não há trabalhos na literatura avaliando a reprodutibilidade do TSH em relação ao horário do dia em que é realizado. Portanto é necessário testar a hipótese de que o TSH possa apresentar uma variabilidade, ao ser realizado em diferentes horários do dia, maior do que o tolerável para a sua utilização na prática clínica.

10- Objetivos

10.1- Geral

Avaliar a reprodutibilidade do TSH em diferentes horários em que é realizado, em pacientes com GPAA e em indivíduos normais.

10.2- Específicos

- a) Comparar os valores de PIO basal, pico e variação de PIO nos TSHs realizados entre pacientes com GPAA e indivíduos normais.
- b) Avaliar a proporção de pacientes com GPAA e indivíduos normais com diferenças maiores que três mmHg nos valores de pico e variação de PIO nos TSHs realizados em diferentes horários do dia.
- c) Avaliar a reprodutibilidade do pico e variação de PIO nos TSHs realizados em diferentes horários do dia, em pacientes com GPAA e indivíduos normais.

MATERIAL E MÉTODOS

1- Casuística

No período de fevereiro a dezembro de 2004, indivíduos sem glaucoma foram recrutados entre os membros da Universidade, voluntários da equipe médica, familiares e amigos dos pacientes. Os pacientes com GPAA foram selecionados no Setor de Glaucoma do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Os indivíduos foram consecutivamente divididos em dois grupos: pacientes com glaucoma (grupo glaucoma) e indivíduos normais (grupo normal).

1.1- Critérios de Inclusão

1.1.a- Grupo Normal

Os critérios de inclusão para os indivíduos normais foram:

- Acuidade visual maior do 20/30
- PIO menor do que 21 mmHg
- Ângulo aberto no exame de gonioscopia com pigmentação no trabeculado até grau 2 (SCHEIE, 1957)
- Ausência de antecedente familiar de glaucoma, hipertensão ocular (caracterizado por PIOs acima de 21 mmHg sem dano glaucomatoso de disco óptico) e história de cegueira na família sem causa definida
- Disco óptico apresentando relação escavação/disco menor do que 0,3, sem sinais de dano glaucomatoso do disco óptico incluindo, perda de rima localizada, assimetria da relação escavação/disco maior do que 0,2, hemorragia, ou outros sinais vasculares associados a lesão glaucomatosa do disco óptico
- Equivalente esférico inferior a +/- 5 dioptrias esféricas

- Dois exames confiáveis de campo visual (perda de fixação menor do que 20% e respostas falso positivas e falso negativas menores do que 33%) (ANDERSON e PATELLA, 1999) sem alterações glaucomatosas segundo os critérios de Anderson (HODAPP et al 1993).

1.1b- Grupo Glaucoma

Os critérios de inclusão para os pacientes com glaucoma foram:

- Acuidade visual maior do que 20/30
- Ângulo aberto no exame de gonioscopia com pigmentação no trabeculado até grau 2 (SCHEIE, 1957)
- Lesão característica de disco óptico, definida como a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: escavação $> 0,6$, perda localizada da rima neural, hemorragia de disco óptico ou assimetria de escavação $> 0,2$
- Equivalente esférico inferior a ± 5 dioptrias esféricas
- Dois exames de campos visual confiável (ANDERSON e PATELLA, 1999) com perda glaucomatosa característica, definida pelos critérios propostos por Hodapp-Parrish-Anderson (HODAPP et al., 1993): agrupamento de três ou mais pontos não periféricos no gráfico do *Pattern Deviation*, todos deprimidos a $p < 5\%$, com pelo menos um ponto a $p < 1\%$ ou pior, *Glaucoma Hemifield Test outside normal limits* e *Corrected Pattern Standard Deviation* (CPSD) ocorrendo em menos de 5% dos exames perimétricos normais.

1.2- Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão para os indivíduos normais ou pacientes com glaucoma foram:

- Alterações sistêmicas que contra-indiquem o TSH como insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica e doença neurológica ou desmielinizantes
- Impossibilidade de comparecer aos exames
- Alterações biomicroscópicas tais como cicatrizes corneanas e pseudofacia, exceto halo senil ou catarata leve (opacidade máxima permitida: nuclear (nuII), cortical (CII), subcapsular posterior (SCPII) segundo a classificação “*Lens Opacity Classification System III*” (CHYLACK et al., 1993)
- Afecções oculares do segmento posterior que possam interferir com o exame de campo visual como degeneração macular relacionada, retinopatia diabética entre outros
- Tratamento de glaucoma prévio com cirurgia filtrante ou trabeculoplastia a laser
- Glaucoma avançado ($MD < -12$), para redução do risco de progressão de alterações do campo visual no período de *washout* da medicação.

2- Métodos

2.1- Exame oftalmológico

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas. Após assinatura de consentimento livre e informado, todos os indivíduos selecionados foram submetidos a exame oftalmológico, que incluiu:

- Medida da acuidade visual com correção, utilizando a tabela de optotipos de Snellen, localizada a seis metros de distância do paciente
- Medida do erro refracional em dioptrias com refrator Topcon modelo VT-10 (Topcon, Tóquio, Japão), seguido do cálculo do equivalente esférico (EE). Este valor foi obtido a partir da fórmula: $EE = DE + DC/2$, sendo DE correspondente ao grau em dioptrias esféricas e DC correspondente ao grau em dioptrias cilíndricas
- Biomicroscopia do segmento anterior realizada em lâmpada de fenda Haag-Streit, modelo 900 (Haag Streit, Berna, Suíça)
- Tonometria de aplanção com tonômetro calibrado de Goldmann modelo R-500 (Haag Streit, Berna, Suíça)
- Gonioscopia com a lente de Posner (Ocular Instruments Inc., Bellevue, E.U.A.)
- Biomicroscopia de fundo de olho (retina, com a lente 2.2 (Volk Optical Inc., Mentor, E.U.A.) e disco óptico com a lente esférica Volk +78 dioptrias (Volk Optical Inc., Mentor, E.U.A) após midríase com a instilação de 3 gotas de tropicamida 1%
- Perimetria computadorizada branco no branco realizada no perímetro *Humphrey Field Analyzer II*, modelo 750, software versão A-10 (Zeiss Humphrey Systems, Califórnia, E.U.A) programa 24.2. Os indivíduos receberam orientações prévias de como proceder durante a realização do exame.

Além do exame oftalmológico foram coletados dados sobre sexo, idade e raça de ambos os grupos, indivíduos normais e com glaucoma.

2.2- Parâmetros avaliados

A PIO basal foi definida como aquela encontrada na tonometria anterior à ingestão hídrica. O pico de PIO foi definido como o valor máximo encontrado nas tonometrias seguintes à ingestão hídrica. A variação de PIO foi calculada a partir da subtração do valor de PIO basal do valor de pico de PIO.

Realizou-se a comparação dos valores de PIO basal, pico e variação de PIO nos TSHs realizados entre pacientes com GPAA e indivíduos normais. Avaliou-se a reprodutibilidade de PIO basal, pico e variação de PIO nos TSHs realizados em diferentes horários do dia (7:00, 12:00 e 17:00), em pacientes com GPAA e indivíduos normais. Também foi avaliado a proporção de pacientes com GPAA e indivíduos normais com diferenças maiores que três mmHg nos valores de pico e variação de PIO nos TSHs realizados em diferentes horários do dia.

Apenas as medidas do olho direito foram analisadas.

2.3- Desenho do estudo

Os pacientes glaucomatosos foram submetidos a um período de *washout*, nenhum deles recebeu medicação tópica ou sistêmica que pudesse interferir na PIO por um período de 30 dias antes do início do estudo.

O teste de sobrecarga hídrica consistiu em:

1. Jejum de 6 horas
2. Medida da PIO basal
3. Ingestão de 1 litro de água num intervalo de tempo não superior a 5 minutos
4. Medida da PIO a cada 15 minutos, a partir do término da ingestão líquida no período de uma hora, pelo mesmo examinador, utilizando o mesmo tonômetro.

Cada paciente incluído no estudo realizou um TSH em três semanas consecutivas, em diferentes horários do dia (7:00, 12:00 e 17:00).

2.4- Análise estatística

A análise de Bland-Altman foi utilizada para avaliar a concordância das medidas realizadas nos diferentes horários (BLAND et al, 1999). Empregou-se também a análise de regressão linear, partindo do pressuposto que, se existe concordância entre as duas medidas (x e y), o modelo linear que descreve essa relação é do tipo $Y=A+BX$, no qual o parâmetro “A” deve ser igual a zero e o parâmetro “B” deve ser igual a um, resultando no modelo linear $Y=X$, ou seja, uma reta iniciando no ponto de intersecção dos dois eixos (x e y), formando um ângulo de 45° com o eixo das abscissas (x). Para isso, estimaram-se os parâmetros A e B e aplicou-se o teste de t de Student para verificar as hipóteses $H_0: A=0$ e $H_0: B=1$. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como significativos.

RESULTADOS

As idades médias dos pacientes com GPAA e indivíduos normais foram de $55,7 \pm 12,3$ anos e $53,7 \pm 13,4$ anos, respectivamente ($p = 0,641$). Oito (53,3%) dos pacientes com GPAA eram brancos e sete (46,7%) eram negros. Vinte e cinco (83,3%) dos indivíduos normais eram brancos, três (10,0%) eram negros e dois (6,7%) eram asiáticos ($p = 0,021$). Quarenta por cento dos pacientes com GPAA e 50% dos indivíduos normais eram homens ($p = 0,526$).

Observou-se uma maior porcentagem de raça branca no grupo de indivíduos normais (83,3%) em relação ao grupo de paciente com glaucoma (53,3%).

Tabela 1- Características dos pacientes com glaucoma e indivíduos normais

Variável	Glaucoma (n=15)	Normais (n=30)	p
Idade média (anos)	$55,7 \pm 12,3$	$53,7 \pm 13,4$	0,641*
Sexo masculino	40,0%	50,0%	0,526†
Raça	Branco	83,3%	0,021‡
	Negros	10,0%	
	Asiáticos	6,7%	

* Teste t de Student

† Teste de qui-quadrado

‡ Teste Exato de Fisher

As médias das PIOs basais (antes do TSH) foram significativamente maiores nos pacientes com GPAA que nos indivíduos normais em todos os horários do dia estudados ($p < 0,0001$). As médias dos picos de PIO obtidos durante o TSH, também foram significativamente maiores nos pacientes com GPAA que nos indivíduos normais em todos os períodos do dia estudados ($p < 0,0001$). As médias de variação de PIO durante o TSH foram significativamente maiores nos pacientes com GPAA que nos indivíduos normais quando o TSH foi realizado às 17:00. (Tabela 2)

Tabela 2- Média da pio basal, pico de PIO e variação de PIO nos horários avaliados

Variável	Glaucoma (n=15)	Normais (n=30)	p*
Média de PIO basal às 7:00	20,67 ± 4.24	12,90 ± 3.63	<0,0001
Média de PIO basal às 12:00	20,87 ± 4.24	13,07 ± 3.18	<0,0001
Média de PIO basal às 17:00	20,07 ± 2.76	13,33 ± 3.15	<0,0001
Média de pico de PIO às 7:00	25,07 ± 5.59	16,13 ± 4.43	<0,0001
Média de pico de PIO às 12:00	25,13 ± 4.12	16,40 ± 3.84	<0,0001
Média de pico de PIO às 17:00	24,93 ± 4.20	16,57 ± 3.77	<0,0001
Média de variação de PIO às 7:00	4,40 ± 2.67	3,23 ± 1.77	0,0871
Média de variação de PIO às 12:00	4,27 ± 2.63	3,33 ± 1.75	0,1626
Média de variação de PIO às 17:00	4,87 ± 2.72	3,23 ± 2.31	0,0413

* Teste t de Student

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de pico de PIO entre os diferentes horários, tanto em pacientes com GPAA ($p=0,962$), como em indivíduos normais ($p=0,670$)

Além disso, também não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de variação de PIO entre os diferentes horários, tanto em pacientes com GPAA ($p=0,690$), como em indivíduos normais ($p=0,964$).

Avaliamos a frequência de indivíduos que apresentaram diferenças maiores que 3 mmHg em pelo menos uma das comparações entre os picos de PIO nos diferentes horários. Diferenças > 3 mmHg entre os picos de PIO nos diferentes horários foram encontradas em 20% dos pacientes com GPAA e 23% dos indivíduos normais (Tabela 3). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados. ($p \cong 1,000$)

Tabela 3- Frequência de diferenças de pico de PIO maiores que 3 mmHg entre os horários avaliados

Diferença de pico de PIO	Glaucoma (n=15)	Normais (n=30)
> 3 mmHg	3 (20,0%)	7 (23,3%)
<= 3 mmHg	12 (80,0%)	23 (76,6%)

Teste Exato de Fisher $p \cong 1,000$

Avaliamos a frequência de indivíduos que apresentaram diferenças maiores que 3 mmHg em pelo menos uma das comparações entre as variações de PIO nos diferentes horários. Diferenças > 3 mmHg entre as variações de PIO nos diferentes horários foram encontradas em 40% dos pacientes com GPAA e 13% dos indivíduos normais. (Tabela 4) Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados ($p=0,0615$).

Tabela 4- Frequência de diferenças de variação de PIO maiores que 3 mmHg entre os horários avaliados

Diferença de variação de PIO	Glaucoma (n=15)	Normais (n=30)
> 3 mmHg	6 (40,0%)	4 (13,3%)
<= 3 mmHg	9 (60,0%)	26 (86,6%)

Teste Exato de Fisher $p = 0,0615$

A concordância entre os picos de PIO nos diferentes horários foi avaliada no grupo de pacientes com glaucoma e no grupo de indivíduos normais. A análise de Bland-Altman apresentou alta dispersão de pontos no gráfico e limites de concordância maiores do que o clinicamente aceitável (> 3 mmHg) para picos de PIO, tanto para pacientes com glaucoma, como para indivíduos normais (Tabela 6 e figuras 6 e 7).

Tabela 5- Limites de concordância para picos de PIO (mmHg) entre os testes realizados nos diferentes horários

Horários comparados	Glaucoma	Normais
7:00 X 12:00	-5,5 a 5,4	-5,2 a 4,7
7:00 X 17:00	-6,4 a 6,7	-5,4 a 5,5
12:00 X 17:00	-4,4 a 4,8	-4,9 a 4,5

A análise de regressão linear aplicada para comparar os picos de PIO nos diferentes horários em cada indivíduo revelou uma correlação forte tanto em pacientes com GPAA, como em indivíduos normais, com valores de r variando entre 0,80 e 0,88 (Figuras 4 e 5).

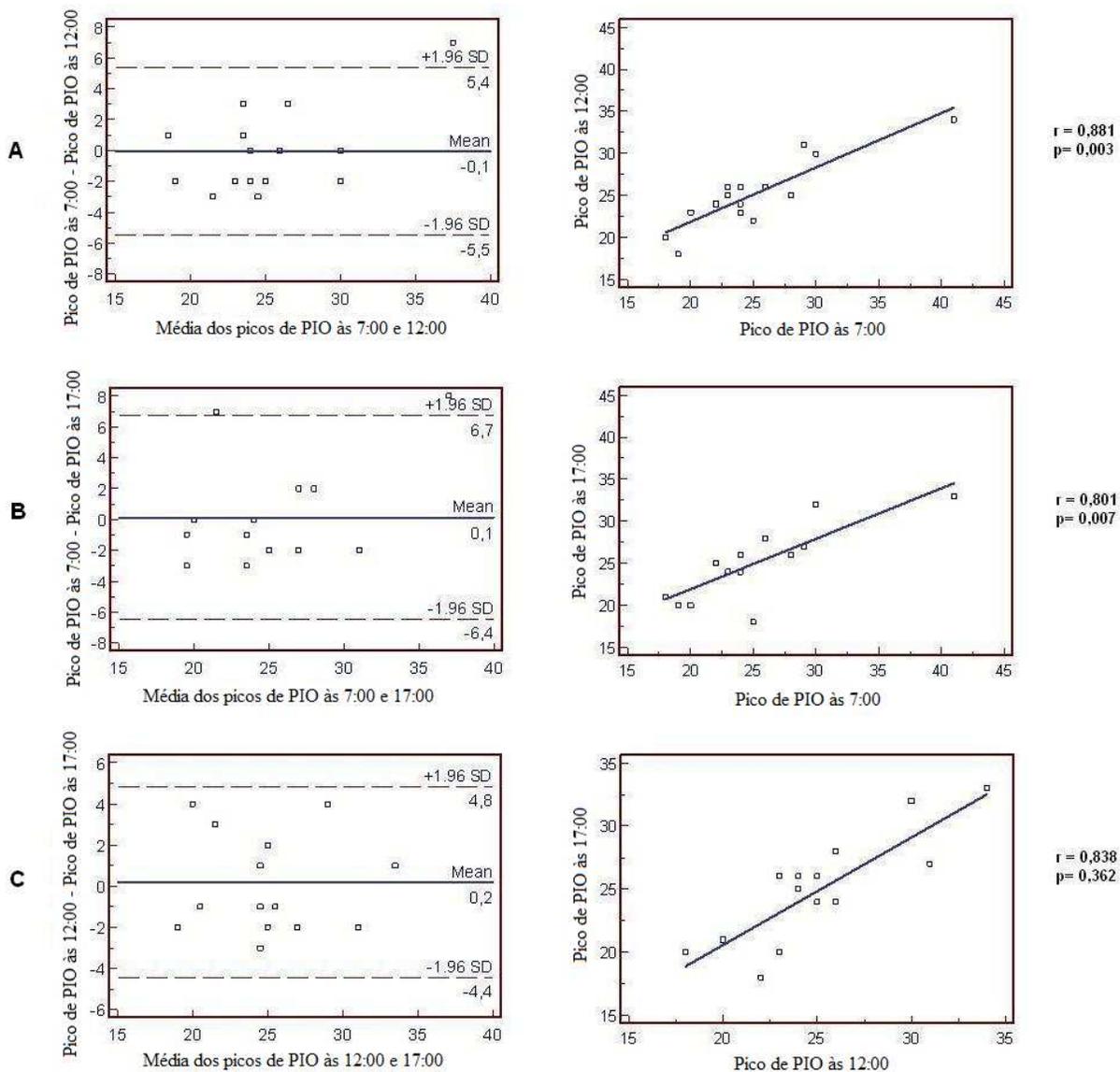


Figura 4- Análise de Bland-Altman e de regressão linear para picos de PIO nos TSHs em pacientes com glaucoma, comparando diferentes horários do dia (A: 7:00 VS. 12:00; B: 7:00 VS. 17:00; C: 12:00 VS. 17:00).

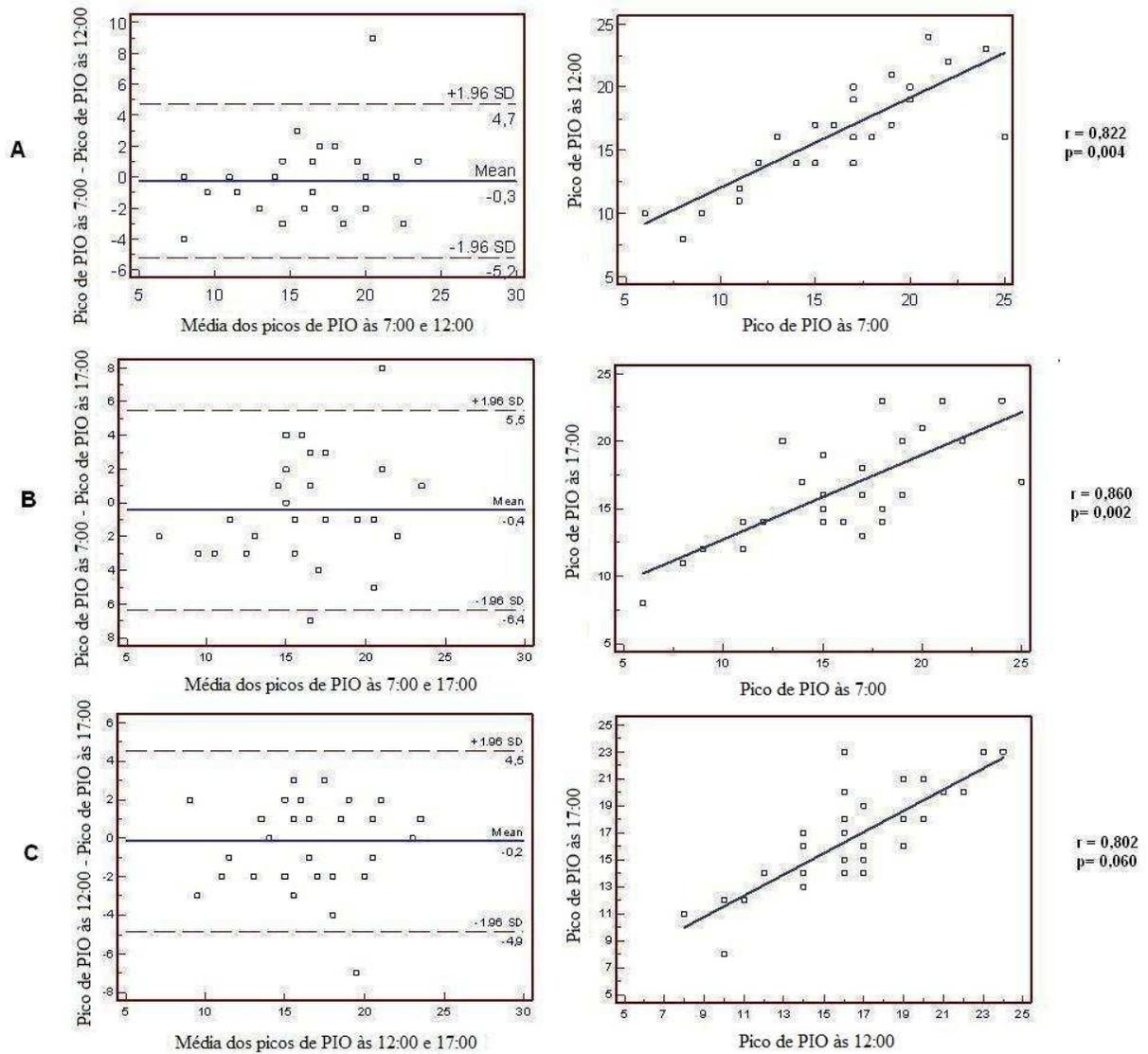


Figura 5- Análise de Bland-Altman e de regressão linear para picos de PIO nos TSHs em indivíduos normais, comparando diferentes horários do dia (A: 7:00 VS. 12:00; B: 7:00 VS. 17:00; C: 12:00 VS. 17:00).

A concordância entre as variações de PIO nos diferentes horários foi avaliada no grupo de pacientes com glaucoma e no grupo de indivíduos normais. A análise de Bland-Altman apresentou alta dispersão de pontos no gráfico e limites de concordância maiores do que o clinicamente aceitável (> 3 mmHg) para variações de PIO, tanto para pacientes com GPAA, como para indivíduos normais (Tabela 6 e figuras 6 e 7).

Tabela 6- Limites de concordância para variações de PIO (mmHg) entre os testes realizados nos diferentes horários

Horários comparados	Glaucoma	Normais
7:00 X 12:00	-5,5 a 5,8	-3,2 a 3,0
7:00 X 17:00	-4,9 a 4,0	-4,9 a 4,9
12:00 X 17:00	-6,9 a 5,7	-5,4 a 5,5

A análise de regressão linear aplicada para comparar as variações de PIO nos diferentes horários em cada indivíduo revelou correlações fracas a moderadas tanto para pacientes com GPAA como para indivíduos normais, com valores de r variando entre 0,08 e 0,58 (Figuras 3 e 4).

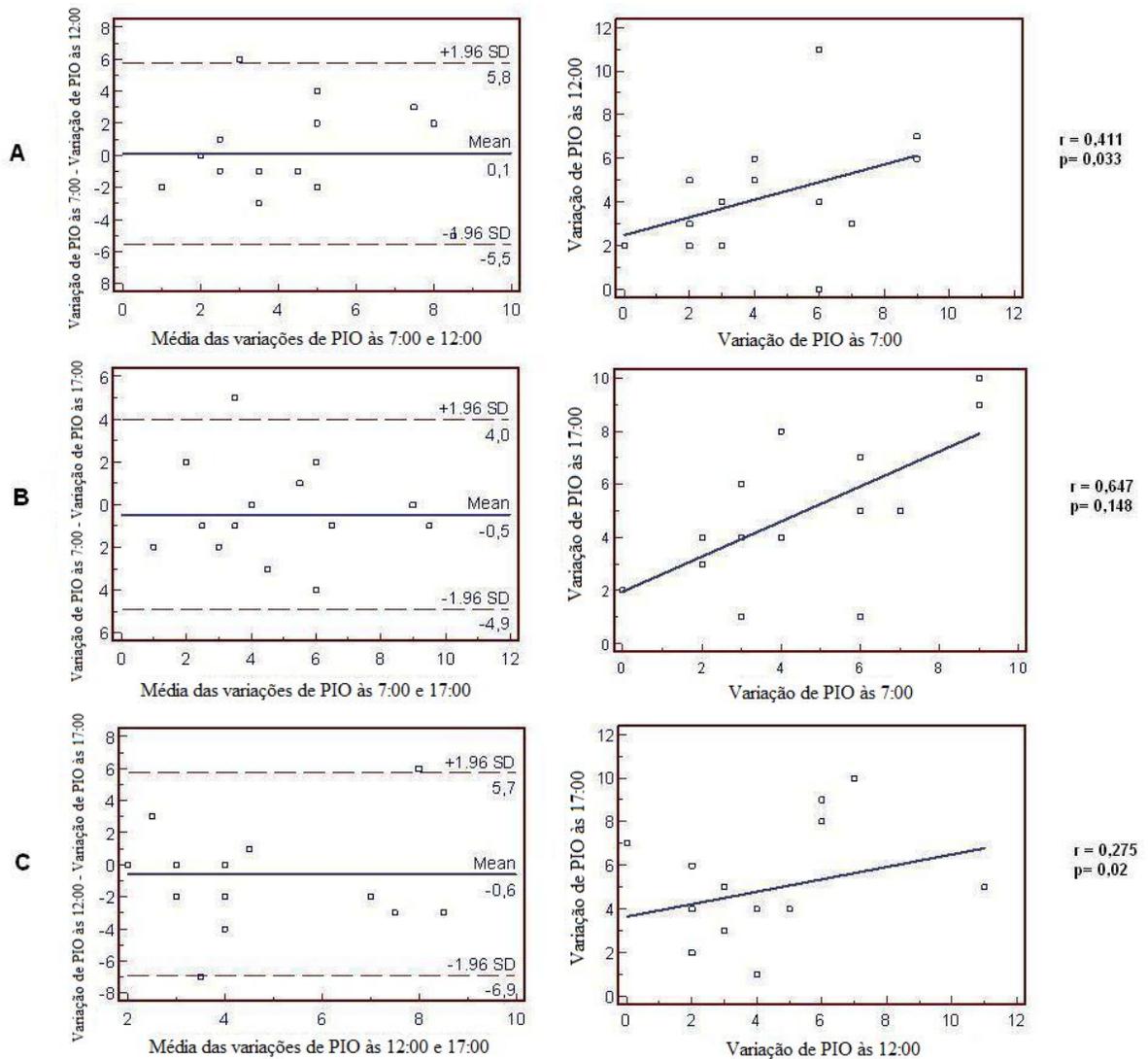


Figura 6- Análise de Bland-Altman e de regressão linear para variação de PIO nos TSHs em pacientes com glaucoma, comparando diferentes horários do dia (A: 7:00 VS. 12:00; B: 7:00 VS. 17:00; C: 12:00 VS. 17:00).

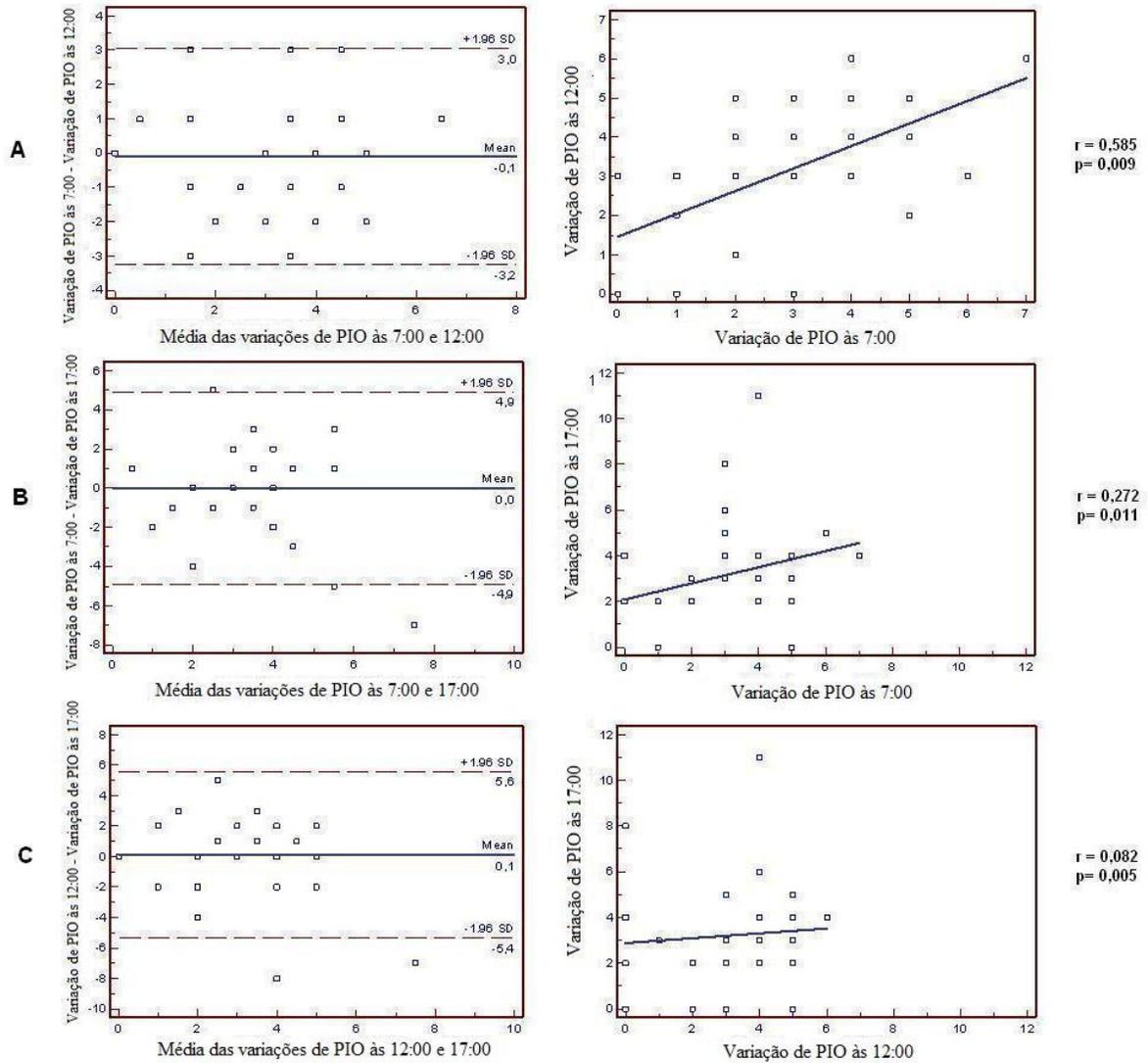


Figura 7- Análise de Bland-Altman e de regressão linear para variação de PIO nos TSHs em indivíduos normais, comparando diferentes horários do dia (A: 7:00 VS. 12:00; B: 7:00 VS. 17:00; C: 12:00 VS. 17:00).

DISCUSSÃO

A PIO é o principal fator de risco para o desenvolvimento e a progressão do glaucoma (LIU, 2001). Reduzir a PIO é considerado benéfico em diminuir ou retardar os danos glaucomatosos ao nervo óptico e campo visual (AGIS Investigators, 2000). Entretanto, a redução da PIO a níveis predeterminados nem sempre previne essa deterioração (WERNER et al, 1977). Apesar de fatores independentes da PIO poderem ser responsáveis, em parte, para a progressão sustentada do glaucoma, incluindo fatores vasculares e de suscetibilidade aumentada do disco óptico na perda de células ganglionares da retina (MOZAFFAHIEH et al, 2007), foi sugerido que a maioria dos casos pode ser causada por picos ou flutuação de PIO não detectados por medidas isoladas da PIO em consultas ambulatoriais (ZEIMER et al, 1996).

A CTD é atualmente o método mais confiável para avaliar o comportamento da PIO ao longo do dia (HUGHES et al, 2003). Entretanto, é incômoda para o paciente e trabalhosa para o médico, e demanda internação hospitalar quando a PIO é medida durante 24 horas.

Alternativamente, uma CTD modificada, ou curva ambulatorial, tornou-se uma prática comum e consiste em quatro a cinco medidas da PIO durante o horário de atendimento ambulatorial, entre 8:00 e 18:00. Entretanto, esse teste pode perder até 70% dos picos de PIO devido à sua variabilidade e porque até 70% dos picos de PIO ocorrem às 6:00 na posição supina (ZEIMER et al, 1996).

Muitos estudos tiveram como objetivo desenvolver uma alternativa à CTD, propondo um teste mais confortável e ao mesmo tempo, capaz de fornecer informação útil sobre o comportamento da pressão intraocular em pacientes com glaucoma. Nesse sentido, o TSH foi proposto como uma opção para a detecção de picos e flutuação de PIO.

O TSH é um teste facilmente realizado e que pode ser repetido sem grandes inconveniências. Uma série de estudos foram realizados com a intenção de se avaliar a relação entre os valores de pico e flutuação de PIO obtidos no TSH e na CTD. Um teste desenvolvido para substituir a CTD na prática clínica deve ter seus valores concordantes com os obtidos na CTD e ser reproduzível, independentemente do horário do dia em que é realizado.

A variabilidade interobservador, que pode ser responsável por diferenças encontradas em medidas de PIO em diferentes momentos deve ser evitada sendo realizadas todas as medições pelo mesmo examinador no mesmo tonômetro calibrado, conforme a metodologia aplicada em nosso estudo.

A correspondência entre os valores máximos da CTD e os picos obtidos no TSH foi inicialmente estudada por MILLER (1964), que avaliou 11 pacientes (22 olhos) com GPAA diagnosticado ou suspeito. Eles foram internados e submetidos a CTDs diariamente durante 4 a 13 dias consecutivos e TSH, no último dia de internação, com tonômetro de Schiotz. Os valores de pico de PIO no TSH foram comparados com a média e o desvio-padrão dos picos de PIO nas CTDs. Dos 22 olhos estudados, 10 olhos tiveram o valor obtido no TSH dentro de um desvio padrão da média dos valores obtidos nas CTDs, 9 olhos dentro de dois desvios padrões e 3 olhos dentro de 3 desvios padrões. A comparação também foi realizada utilizando-se a análise de regressão linear, obtendo-se um coeficiente de correlação de 0,83, sugerindo uma alta correlação entre os dois valores.

HELAL JR (1988) estudou 11 pacientes (22 olhos), submetidos à CTD e ao TSH, duas semanas após suspensão da medicação antiglaucomatosa. O autor realizou o teste *t* de Student para amostras pareadas e o teste R de correlação de Spearman e seu teste *t* correspondente, considerando um nível de significância $p=0,05$. Ao comparar os valores de pico de PIO na CTD e na TSH, obteve uma média de 26,32 mmHg e 25,64 mmHg, respectivamente, com um valor de $t = 1,33$, sugerindo uma diferença não significativa. Ao comparar as variações obtidas na CTD, calculada pela diferença entre os picos de PIO na CTD e a PIO basal na CTD no horário em que foi realizada, e no TSH, calculado pela diferença entre o pico de PIO e a PIO basal no TSH, obteve um valor de $t = 0,16$, considerado não significativo. O estudo da correlação mostrou que as variações de PIO na CTD e no TSH guardaram entre si uma relação linear ($r=0,70$; $t=4,37$), significativo para $p \leq 0,05$.

O TSH também foi avaliado em pacientes em vigência de tratamento clínico ou submetidos a procedimento cirúrgico para controle da pressão intraocular. MEDEIROS et al (2001) estudaram 24 olhos de 13 pacientes com GPAA em uso de timolol e dorzolamida, submetidos a CTD e ao TSH. A média \pm DP dos picos de PIO na CTD e

TSH foram respectivamente $20,8 \pm 3,81$ mmHg e $21,1 \pm 5,46$ mmHg, respectivamente. Ao serem submetidos à correlação linear de Pearson, os resultados revelaram uma correlação estatisticamente significativa, com $r=0,68$ e $p=0,0003$.

Outro estudo que utilizou o TSH no acompanhamento de pacientes com glaucoma forneceu evidências que a PIO neste teste se comporta de forma semelhante à CTD, apresentando uma menor flutuação no grupo de pacientes tratados cirurgicamente. MEDEIROS et al (2002) demonstraram que este grupo de pacientes apresentou uma menor variação de PIO no TSH, quando comparados a pacientes tratados clinicamente. A partir de uma PIO basal de 10,6 mmHg, a média de variação de PIO durante o TSH no grupo cirúrgico foi 13%, enquanto no grupo tratado clinicamente foi 40%. Ao serem estudados através da correlação linear de Pearson, os valores de pico de PIO no TSH e na CTD apresentaram uma correlação estatisticamente significativa, tanto no grupo com controle medicamentoso ($r=0,378$, $p=0,039$), como no grupo tratado cirurgicamente ($r=0,733$, $p<0,001$). Em pacientes tratados cirurgicamente, a média das PIOs máximas nos TSHs não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à obtida na CTD (média \pm desvio padrão da diferença = $0 \pm 2,2$ mmHg, $p=0,935$). Entretanto, em pacientes com tratamento medicamentoso, a média das PIOs máximas nos TSHs foi significativamente mais alta que as obtidas nas CTDs (média \pm desvio padrão da diferença = $2,1 \pm 2,6$ mmHg, $p<0,001$), utilizando o teste *t* de Student pareado.

A possibilidade de substituir a CTD por uma combinação de outros exames foi avaliado por MEIRELLES et al (2007), que realizaram um estudo com o objetivo de correlacionar os picos e a flutuação da PIO verificados em uma associação de curva ambulatorial com TSH com os picos e a flutuação verificados na CTD em pacientes com GPAA, glaucoma de pressão normal (GPN) e indivíduos normais. Os autores verificaram que a correlação entre a flutuação da PIO obtida na associação da curva ambulatorial com o TSH e a flutuação da pressão verificada na CTD foi fraca ($r^2= 0,21$).

Em nosso estudo, encontramos alto grau de correlação entre os valores de pico de PIO nos diferentes horários em que o TSH foi realizado em pacientes com glaucoma e indivíduos normais. Além disso, demonstramos, assim como nos estudos anteriores, que as médias de pico e de flutuação de PIO obtidas nos diferentes horários do dia não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Entretanto, na comparação clínica de uma nova técnica de medida com uma estabelecida, é necessário avaliar se uma concorda suficientemente com a outra para substituí-la. Essas investigações são comumente analisadas de maneira inapropriada, principalmente por usar coeficientes de correlação. A utilização do cálculo do valor de coeficiente de correlação é inadequada para realizar a comparação entre as medidas obtidas por dois métodos diferentes, assim como pelo mesmo método em momentos diferentes (BLAND et al, 1986).

O primeiro erro é que a correlação depende do intervalo das variáveis selecionadas. Por exemplo, a comparação utilizando uma seleção de intervalos de variáveis nos extremos da distribuição provavelmente produzirá coeficientes de correlação significativamente mais baixos que ao se analisar todas as variáveis. E o segundo é que testar o coeficiente representa associação, e não concordância.

O método de limites de concordância foi inicialmente desenvolvido para os casos em que um indivíduo apresenta uma medida feita por dois métodos diferentes. É útil também para os casos em que são obtidas mais de uma medida pelo mesmo método e se deseja avaliar sua reprodutibilidade (BLAND et al, 2007). A reprodutibilidade de um teste pode ser avaliada a partir do cálculo do limite de concordância, através da fórmula: d (diferença média) $\pm 1,96 s$ (desvio padrão). Portanto, se as diferenças entre os exames avaliados que estiverem dentro do limite de concordância puderem ser consideradas clinicamente irrelevantes, podemos considerar o teste reprodutível (BLAND et al, 1999).

Na avaliação de correlação, a comparação dos resultados é também realizada por meio da construção de um gráfico dos resultados de um método contra o outro. A aproximação dos valores de uma reta iniciando no ponto de intersecção dos dois eixos (x e y), formando um ângulo de 45° com o eixo das abscissas (x) é considerado um padrão de semelhança entre os dois métodos. Entretanto, o agrupamento de pontos dificulta a avaliação de diferença entre os métodos.

Para investigação de concordância, um gráfico da diferença contra a média dos valores dos dois métodos permite a investigação entre qualquer relação entre o erro na medida e o valor real. Como não sabemos o valor real, a média das medidas é a melhor

estimativa. Seria um erro construir um gráfico da diferença contra qualquer dos valores separadamente porque a diferença estaria relacionada a cada um deles, um erro estatístico conhecido (BLAND et al, 1986).

Em nosso estudo, os limites de concordância entre os picos e variações de PIO em pacientes glaucomatosos e indivíduos normais apresentaram valores correspondentes a diferenças maiores do que o clinicamente tolerável.

O maior limite de concordância para picos de PIO em pacientes glaucomatosos foi entre -6,4 e 6,7 mmHg na comparação das medidas obtidas às 7:00 e às 17:00, e entre -5,4 e 5,5 mmHg em indivíduos normais, na comparação dos mesmo horários.

O maior limite de concordância para variação de PIO em pacientes glaucomatosos foi entre -6,9 e 5,7 mmHg na comparação das medidas obtidas às 12:00 e às 17:00, e entre -5,4 e 5,5 mmHg em indivíduos normais, na comparação dos mesmo horários.

A análise estatística utilizada em nosso estudo permitiu revelar discrepâncias individuais nas medidas que ficariam ocultas em avaliações de correlação linear. Por exemplo, HELAL et al (1988) não encontraram diferença estatisticamente significativa nas médias de pico de PIO obtidos no TSH e na CTD, apesar de existirem diferenças individuais de até 7 mmHg.

O alto grau de dispersão dos pontos encontrados nos gráficos de diferença contra a média dos valores sugeriu um baixo nível de concordância entre os testes realizados nos diferentes horários. Não houve uma relação perceptível entre o erro e o valor real.

A baixa reprodutibilidade do TSH quando realizados em diferentes horários do dia deve ser considerada ao se acompanhar pacientes com glaucoma utilizando medidas de PIO obtidas no TSH.

Além disso, historicamente, os estudos que avaliaram as formas de acompanhamento e tratamento do paciente com glaucoma utilizaram a CTD como forma de propedêutica da PIO. Portanto, as conclusões desses estudos não se aplicam a casos em que é utilizado na prática clínica o TSH como forma de avaliação de picos e flutuações de PIO.

As limitações do estudo foram:

Pacientes com glaucoma avançado foram excluídos do estudo por apresentarem risco de progressão de perda de campo visual ao serem submetidos a *washout* da medicação e ao TSH. Possivelmente, isso provocou que se destacassem valores médios de PIO basal e pico de PIO no TSH mais baixos. Esse fato pode ter dificultado que tenham sido alcançados níveis de significância estatística nas comparações realizadas.

Os grupos apresentaram características com diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, isso não interfere com as comparações relacionadas aos objetivos principais do estudo, que foram feitas dentro de cada grupo.

O tamanho da amostra foi calculado para que fosse possível detectar diferenças de no mínimo 3 mmHg nas comparações realizadas. A dificuldade em se obter pacientes que preenchessem os critérios de inclusão e que aceitassem serem submetidos aos três TSHs em dias diferentes de acordo com o protocolo do estudo limitaria a obtenção de uma amostra de tamanho com maior poder estatístico.

Não foram obtidos dados sobre peso e altura que permitissem o cálculo do índice de massa corpórea dos indivíduos envolvidos no estudo. Como o volume de água ingerido no TSH era constante, essa variável poderia ter contribuído para o entendimento do padrão de resposta a ingesta hídrica.

CONCLUSÃO

Este estudo permitiu concluir que:

O TSH apresenta valores de PIO basal, pico e variação de PIO maiores em pacientes com GPAA que em indivíduos normais.

Diferenças > 3 mmHg entre os picos de PIO nos diferentes horários foram encontradas em 20% dos pacientes com GPAA e 23% dos indivíduos normais. Diferenças > 3 mmHg entre as variações de PIO nos diferentes horários foram encontradas em 40% dos pacientes com GPAA e 13% dos indivíduos normais.

Apesar de os picos de PIO nos TSHs realizados em diferentes horários do dia apresentarem boa correlação, estes, assim como as variações de PIO, apresentam limites de concordância maiores do que o clinicamente tolerável (> 3 mmHg) em pacientes com GPAA e indivíduos normais.

Os baixos níveis de concordância entre os TSHs realizados em diferentes horários do dia sugerem uma baixa reprodutibilidade do TSH, que pode limitar sua aplicabilidade para diagnóstico e acompanhamento do glaucoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson DR, Patella VM. Automated static perimetry, 2.ed., St.Louis: Mosby, 1999.
- Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, Becker B, Hetherington J Jr, Kolker AE, et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. Arch Ophthalmol. 1980 Dec;98(12):2163-71.
- Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. Br J Ophthalmol. 1981;65:46-49.
- Bill A. The role of ciliary blood flow and ultrafiltration in aqueous humor formation. Exp Eye Res. 1973 Aug 10;16(4):287-98.
- Bland J, Altman D. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. J Biopharm Stat. 2007;17(4):571-82.
- Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. Stat Methods Med Res. 1999 Jun;8(2):135-60.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986 Feb 8;1(8476):307-10.
- Brubaker RF. Clinical measurements of aqueous dynamics: implications for addressing glaucoma. In: Civan MM. The eye's aqueous humor, from secretion to glaucoma. New York: Academic Press 234, 1998.
- Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation. A risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the Advanced Glaucoma Intervention Study. Ophthalmology. 2008 Jul;115(7):1123-1129.
- Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. Arch Ophthalmol. 1993; 111(6):831-6.
- Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. Surv Ophthalmol. 1980 Nov-Dec;25(3):123-9.
- Cousins SW, McCabe MM, Danielpour D, Streilein JW. Identification of transforming growth factor-beta as an immunosuppressive factor in aqueous humor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991 Jul;32(8):2201-11.

David R, Livingston DG, Luntz MH. Ocular hypertension - a long-term follow-up of treated and untreated patients. *Br J Ophthalmol*. 1977 Nov;61(11):668-74.

De Roeth JR A. Effect of changes in osmotic pressure of blood on aqueous humor dynamics. *AMA Arch Ophthalmol*. 1954 Oct;52(4):571-82.

Drance SM. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 1960 Oct;64:494-501.

Drance, SM. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1963 Sep;70:302-11.

Duke-Elder, S. The phasic variations in the ocular tension in primary glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1952 Jan;35(1):1-21.

Gabelt BT, Kaufman PL. Aqueous humor hydrodynamics. In: Kaufman PL, Alm A. *Adler's physiology of the eye*. St. Louis: Mosby, 2003, p. 237.

Gullo MR, Costa VP, Bernardi L. Condições visuais de pacientes glaucomatosos em um hospital universitário. *Arq Bras Oftalmol*. 1996;59:147-150.

Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1998 Nov;105(11):2099-104.

Helal JR J. Contribuição ao estudo da pressão intra-ocular: picos de pressão ocular na curva diária de pressão e na prova de sobrecarga hídrica. *Rev Bras Oftal*. 1988;47(2):75-80.

Hodapp E, Parrish II R K, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*. St. Louis, Missouri, USA: 1993.

Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma*. 2003 Jun;12(3):232-6.

Janz NK, Wren PA, Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Mills RP, CIGTS Study Group: The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS): Interim quality of life findings following initial medical or surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):1954-65.

Javitt JC. Preventing blindness in Americans: the need for eye health education. *Surv Ophthalmol.* 1995 Jul-Aug;40(1):41-4.

Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miler JP, Parrish II RK, Wilson MR, Gordon MO, for the Ocular Hypertension Treatment Study Group: 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 Jun;120(6):701-13.

Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study. *J Glaucoma.* 1994;3:97-100.

Katavisto M. The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1964: 78:1-130.

Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1975 Apr;79(4):557-66.

Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology.* 1992 Oct;99(10):1499-504.

Leske MC, Connell AM, Wu SY, Nemesure B, Li X, Schachat A, et al. Incidence of open-angle glaucoma: The Barbados Eye Studies. The Barbado Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol.* 2001 Jan;119(1):89-95.

Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol.* 1983 Aug;118(2):166-91.

Leske MC, Connel AM, Wu SY, et al. Risk factors for open-angle glaucoma: the Barbados eye study. *Arch Ophthalmol.* 1995 Jul;113(7):918-24.

Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1994 Jun;112(6):821-9.

Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. Der intraokulare Druck gesunder menschlicher Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1958;133:662.

- Leydhecker W. The water-drinking test. *Br J Ophthalmol.* 1954 May;38(5):290-4.
- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) Comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001 Nov;108(11):1943-53.
- Liu JH. Diurnal measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma.* 2001 Oct;10 (5 Suppl 1):S39-41.
- Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, Martone JF, Cowan CL Jr, Gear JC, et al. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. *Ophthalmology.* 1989 Sep;96(9):1363-8.
- Medeiros FA, Leite CA, Susanna Jr R. Correlação entre os picos pressóricos da curva tensional diária e do teste de sobrecarga hídrica: Estudo em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto em uso de timolol e dorzolamida. *Rev Bras Oftal.* 2001;60(6):418-23.
- Medeiros FA, Pinheiro A, Moura FC, Leal BC, Susanna R JR. Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002 Dec;18(6):489-98.
- Meirelles SHS, Yamane R, Álvares RM, Botelho PB, Moraes FB, Moreira PB, Dantos AM, Moraes Junior HV. 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.* 2007; 70 (3): 471-9.
- Miller D. The relationship between diurnal tension variation and the water-drinking test. *Am J Ophthalmol.* 1964 Aug;58:243-6.
- Moses RA. The conventional outflow resistances. *Am J Ophthalmol.* 1981 Dec;92(6): 804-10.

Mozaffarieh M, Flammer J. Is there more to glaucoma treatment than lowering IOP? *Surv Ophthalmol.* 2007 Nov;52 Suppl 2:S174-9.

Mukesh BN, Mccarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: The visual impairment Project. *Ophthalmology.* 2002 Jun;109(6):1047-51.

Murdoch IE, Cousens SN, Babalola OE, Yang YF, Abiose A, Jones BR. Glaucoma prevalence may not be uniformly high in all "black" populations. *Afr J Med Sci.* Dec 30(4): 337-339, 2001.

Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL, CIGTS Investigators: The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS): Study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 1999 Apr;106(4):653-62.

Nemesure B, Honkanem R, Hennis A, Wu SY, Leske MC. The Barbados Eye Studies Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2007 Oct;114(10):1810-5.

Newell FW, Krill AE. Diurnal tonography in normal and glaucomatous eyes. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1964;62:349-74.

Ntim-Amponsah CT, Amoaku WM, Ofosu-Amaah S, Ewusi RK, Idirisuriya-Khair R, Nyatepe-Coo E, et al. Prevalence of glaucoma in an African population. *Eye.* 2004 May;18(5):491-7.

Ortego J, Escribano J, Crabb J, Coca-Prados M. Identification of a neuropeptide and neuropeptide-processing enzymes in aqueous humor confers neuroendocrine features to the human ocular ciliary epithelium. *J Neurochem.* 1996 Feb;66(2):787-96.

Perkins ES. Blindness from glaucoma and the economics of prevention. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1978;98(2):293-5.

Posner A, Schlossman A. Role of inheritance in glaucoma. *Arch Ophthal.* 1949 Feb;41(2):125-50.

Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar;90(3):262-7.

Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996 May;80(5):389-93.

Rivera JL, Bell NP, Feldman RM. Risk factors for primary open angle glaucoma progression: what we know and what we need to know. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Mar;19(2):102-6.

Roth JA. Inadequate value of the water drinking test. *Br J Ophthalmol*. 1974 Jan;58(1):55-61.

Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in Primary Open-Angle Glaucoma Prevalence by Age, Gender, and Race. A Bayesian Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Oct;47(10):4254-61.

Saccà SC, Rolando M, Saccà SC, Rolando M, Marletta A, Macrì A, et al. Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica*. 1998;212(2):115-9.

Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, Yabumoto C, Moreira AT. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Nov;48(11):4974-9.

Scheie HG. Width and pigmentation of the angle of the anterior chamber; a system of grading by gonioscopy. *AMA Arch Ophthalmol*. 1957 Oct;58(4):510-2.

Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classification of glaucomas. In: Ritch R, Shields, MB, Krupin T. *The Glaucomas*. 2 ed. Saint Louis: Mosby-Year Book, v.2, 1996, p.717-725.

Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan: a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol*. 1991;35(2):133-55.

Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med*. 1991 Nov 14;325(20):1412-7.

Susanna Jr R, Campagna CM. Sobrecarga hídrica, sua importância no diagnóstico do glaucoma. *Rev Bras Oftal*. 1988;47(3):27-28.

Susanna Jr R, Vessani RM, Sakata L, Zacarias LC, Hatanaka M. The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005 Oct;89(10):1298-301.

Susanna Jr R, Betinjane AJ, Onclinx TM, Biral EL, Barbosa WL. Avaliação da pressão intra-ocular em olhos glaucomatosos com pressão intra-ocular “normalizada” pelo tratamento. *Rev Bras Oftal*. 1995; 54:39-43.

Teikari JM. Genetic factors in open-angle (simple and capsular) glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1987 Dec;65(6):715-20.

The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 1. Study design and methods, and baseline characteristics of study patients. *Control Clin Trials*. 1994 Aug;15(4):299-325.

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

Thylefors B. The role of international ophthalmology in blindness prevention. *Am J Ophthalmol*. 1995 Feb;119(2):229-30.

Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma : the Baltimore eye survey. *JAMA*. 1991 Jul 17;266(3):369-74.

Werner EB, Kolker AE, Becker B. Prognostic factors in glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol*. 1976 Aug;94(8):1274-6.

Wilson MR, Hertzmark E, Walker AM, Childs-Shaw K, Epstein DL. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 1987 Aug;105(8):1066-71.

World Health Organization (WHO). Magnitude and causes of visual impairment. Fact Sheet N°282 Nov 2004.

Wormald RP, Basauri E, Wright LA, Evans JR. The African Caribbean eye survey: risk factors for glaucoma in a sample of African Caribbean people living in London. Eye. 1994;8(Pt 3):315-20.

Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Glaucoma and myopia. Ophthalmology. 2000 Jun;107(6):1026-7.

Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK, Viana MA. Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. Ophthalmology. 1991 Jan;98(1):64-9.

Zeimer RC. Circadian variations in intraocular pressure. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds): The Glaucomas. St Louis: Mosby, 1996, vol 1, chapter 21.

Baseadas na norma do International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver), de 2004.

ANEXOS

MEDIDAS DAS PIOs NOS PACIENTES COM GLAUCOMA

Paciente	Medida da PIO (mmHg) em olho direito																				
	7h					12h					17h										
	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min						
1	20	28	28	29	27	29	29	31	31	28	31	28	31	27	24	24	27	9			
2	24	28	28	22	22	28	4	19	25	23	20	25	6	18	26	24	23	21	26	8	
3	19	19	25	22	20	25	6	18	22	19	16	13	22	4	17	18	17	15	18	1	
4	23	26	25	26	26	26	3	24	26	24	26	26	26	2	22	26	26	28	25	28	6
5	34	36	38	40	41	41	7	31	31	34	34	32	34	3	28	33	32	31	31	33	5
6	18	23	24	22	20	24	6	15	20	23	26	23	26	11	19	22	24	24	22	24	5
7	20	20	22	22	20	22	2	22	24	23	24	22	24	2	21	22	23	25	23	25	4
8	19	22	23	23	21	23	4	20	24	25	23	23	25	5	20	24	24	22	22	24	4
9	21	24	22	22	22	24	3	19	23	20	21	21	23	4	22	20	23	26	24	26	4
10	18	18	16	16	15	18	0	18	20	18	19	18	20	2	19	20	21	20	20	21	2
11	18	21	24	24	22	24	6	24	24	24	17	18	24	0	19	19	22	26	20	26	7
12	16	19	19	18	16	19	3	14	16	18	18	16	18	4	19	20	20	18	18	20	1
13	21	28	30	28	26	30	9	23	27	30	29	28	30	7	22	32	26	24	24	32	10
14	21	21	23	23	22	23	2	21	24	26	24	23	26	5	20	23	24	23	21	24	4
15	18	20	18	17	18	20	2	20	22	23	23	22	23	3	17	17	20	19	18	20	3
Paciente	Medida da PIO (mmHg) em olho esquerdo																				
	7h					12h					17h										
	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min						
1	20	28	27	28	27	28	8	25	26	28	28	26	28	3	18	20	26	23	24	26	8
2	18	21	26	18	16	26	8	19	22	24	21	18	24	5	19	19	19	25	18	25	6
3	19	19	24	22	22	24	5	18	18	20	18	13	20	2	18	18	18	23	17	23	5
4	22	24	28	26	24	28	6	22	24	24	27	24	27	5	21	23	28	25	24	28	7
5	34	34	37	39	39	39	5	32	32	34	34	32	34	2	28	33	32	31	30	33	5
6	19	23	25	22	20	25	6	18	20	24	26	20	26	8	18	23	25	22	20	25	7
7	Olho único	-	-	-	-	0	#####	-	-	-	-	-	0	#####	-	-	-	-	-	0	#####
8	19	22	24	24	21	24	5	20	24	25	27	22	27	7	21	24	24	23	22	24	3
9	21	24	22	22	22	24	3	18	21	24	20	20	24	6	22	20	22	25	23	25	3
10	Olho único	-	-	-	-	0	#####	-	-	-	-	-	0	#####	-	-	-	-	-	0	#####
11	18	21	24	24	22	24	6	18	18	22	16	14	22	4	18	19	22	25	16	25	7
12	18	18	24	16	18	24	6	18	16	23	17	16	23	5	18	18	18	23	16	23	5
13	22	27	26	26	24	27	5	23	26	27	24	24	27	4	22	26	24	24	24	26	4
14	20	21	26	23	21	26	6	20	24	27	23	23	27	7	22	24	24	23	22	24	2
15	18	18	22	20	15	22	4	18	18	22	16	16	22	4	20	19	24	25	18	25	5

MEDIDA DAS PIOs NOS INDIVÍDUOS NORMAIS

Controle	Medida da PIO (mmHg) em olho direito																							
	7h								12h								17h							
	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	Pico	Var	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	Pico	Var	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	Pico	Var			
1	16	18	17	15	15	18	2	12	16	16	16	14	16	4	13	15	14	12	12	15	2			
2	6	6	6	6	6	6	0	7	10	10	9	8	10	3	6	8	7	5	5	8	2			
3	11	15	14	13	11	15	4	11	14	13	12	12	14	3	14	16	16	14	16	2				
4	6	6	8	7	6	8	2	7	7	7	7	8	8	1	8	9	11	10	8	3				
5	12	15	15	12	11	15	3	14	16	17	13	11	17	3	12	15	14	12	11	3				
6	10	12	12	12	10	12	2	9	12	14	11	10	14	5	12	14	14	13	14	2				
7	16	19	21	20	20	21	5	19	24	24	22	20	24	5	20	22	23	22	23	3				
8	17	20	20	18	18	20	3	16	19	20	19	18	20	4	17	21	20	20	21	4				
9	12	16	15	14	14	16	4	12	15	17	14	13	17	5	12	14	12	8	10	2				
10	18	18	22	18	17	22	4	16	18	22	18	18	22	6	16	18	20	19	17	4				
11	12	16	17	14	14	17	5	12	12	11	12	14	14	2	11	13	11	10	13	2				
12	14	17	17	17	14	17	3	16	14	15	12	12	16	0	10	17	18	16	18	8				
13	11	14	17	16	14	17	6	16	19	18	16	15	19	3	13	16	18	17	15	5				
14	16	18	19	19	16	19	3	16	19	21	16	17	21	5	15	19	20	20	18	5				
15	8	9	9	8	8	9	1	8	10	10	10	8	10	2	12	10	11	8	8	0				
16	10	10	11	9	10	11	1	11	10	11	10	10	11	0	10	9	8	12	10	2				
17	17	17	17	17	15	17	0	19	18	16	17	14	19	0	12	16	16	15	16	4				
18	17	19	24	22	20	24	7	17	21	23	22	19	23	6	19	18	22	23	18	4				
19	13	18	16	12	14	18	5	12	15	16	15	15	16	4	12	14	14	13	10	2				
20	22	25	20	20	20	25	3	12	12	14	16	14	16	4	14	16	17	16	15	3				
21	10	14	14	12	11	14	4	10	14	14	13	12	14	4	13	15	17	15	13	4				
22	16	19	20	17	16	20	4	16	18	16	16	17	19	3	18	21	20	18	21	3				
23	14	17	19	16	12	19	5	12	16	17	16	13	17	5	12	16	15	16	16	4				
24	10	12	12	13	15	15	5	12	17	16	15	13	17	5	19	14	12	15	13	0				
25	14	15	14	14	14	15	1	14	17	16	12	12	17	3	15	14	14	12	15	0				
26	10	13	13	13	12	13	3	12	14	15	16	13	16	4	14	17	19	19	20	6				
27	12	15	17	16	13	17	5	16	20	17	15	15	20	4	14	16	18	16	16	4				
28	13	14	15	12	12	15	2	14	15	17	12	11	17	3	11	14	14	12	14	3				
29	10	11	11	10	10	11	1	12	10	10	10	9	12	0	14	14	14	14	14	0				
30	14	18	17	14	12	18	4	12	16	16	13	12	16	4	12	15	17	23	18	11				

Controle	Medida da PIO (mmHg) em olho esquerdo																							
	7h								12h								17h							
	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	Pico	Var	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	Pico	Var	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	Pico	Var			
1	12	14	16	14	12	16	4	14	18	16	15	14	18	4	13	15	14	14	13	15	2			
2	6	6	6	6	6	6	0	13	15	14	13	12	15	2	7	8	12	11	10	12	5			
3	12	16	14	12	10	16	4	12	14	12	12	12	14	2	14	17	17	14	14	17	3			
4	8	9	9	8	6	9	1	10	10	10	10	10	10	0	7	10	11	10	8	11	4			
5	13	15	14	11	11	15	2	15	17	17	14	11	17	2	14	16	15	13	12	16	2			
6	13	12	14	11	11	14	1	9	12	13	12	10	13	4	12	14	14	13	13	14	2			
7	16	18	20	19	20	20	4	19	22	22	20	20	22	3	20	22	21	19	17	22	2			
8	19	20	20	18	18	20	1	18	19	20	19	15	20	2	17	21	22	20	18	22	5			
9	10	15	14	13	13	15	5	14	17	16	16	15	17	3	11	14	12	10	9	14	3			
10	19	19	22	18	17	22	3	16	18	21	19	19	21	5	16	19	17	17	17	19	3			
11	14	17	16	17	15	17	3	12	14	12	12	14	14	2	11	13	11	11	10	13	2			
12	16	17	18	18	15	18	2	15	15	16	16	14	16	1	12	17	18	18	16	18	6			
13	11	14	16	16	14	16	5	16	19	18	16	16	16	3	14	15	16	16	13	16	2			
14	18	19	21	20	18	21	3	16	19	21	18	17	21	5	15	19	20	20	16	20	5			
15	9	9	12	8	8	12	3	10	13	10	9	10	13	3	14	11	12	8	10	14	0			
16	9	11	10	9	10	11	2	9	11	10	10	10	11	2	6	12	11	10	8	12	6			
17	18	19	19	19	18	19	1	21	18	16	16	17	21	0	13	16	16	15	16	16	3			
18	17	19	24	22	18	24	7	21	21	22	22	19	22	1	17	18	22	19	18	22	5			
19	11	15	16	11	12	16	5	12	15	15	14	15	15	3	12	14	14	13	11	14	2			
20	22	24	20	18	20	24	2	13	13	14	16	14	16	3	13	15	16	15	15	16	3			
21	11	14	14	12	11	14	3	11	14	13	12	12	14	3	11	15	17	15	12	17	6			
22	17	21	20	16	15	21	4	17	19	18	19	16	19	2	19	22	21	18	19	22	3			
23	14	16	19	15	13	19	5	12	13	16	13	14	16	4	12	16	14	15	14	16	4			
24	12	14	14	14	14	14	2	14	16	15	14	15	16	2	15	13	12	15	15	15	0			
25	13	15	15	11	10	15	2	11	14	16	12	11	16	5	14	14	16	12	13	16	2			
26	10	13	13	13	12	13	3	8	12	15	13	10	15	7	11	13	19	19	19	19	8			
27	12	16	16	16	13	16	4	17	20	18	17	14	20	3	12	17	17	15	14	17	5			
28	10	14	14	11	11	14	4	14	15	14	10	10	15	1	11	14	14	12	13	14	3			
29	10	13	12	10	10	13	3	12	10	10	9	8	12	0	15	14	14	14	14	15	0			
30	15	18	17	14	12	18	3	12	16	16	15	14	16	4	15	15	17	22	18	22	7			

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Prezado (a) Senhor (a):

Favor ler estas folhas cuidadosamente. Elas explicarão a você o presente estudo e o ajudará a decidir se quer tomar parte dele. Se precisar de qualquer informação adicional após, estaremos à sua disposição para responder a quaisquer dúvidas que você possa ter.

O que é glaucoma?

É uma doença ocular onde o principal fator de risco é o aumento da pressão intra-ocular. Não tem cura, mas é possível fazer um controle.

O que é o estudo que estamos realizando?

Estamos estudando a variação do teste de sobrecarga hídrica em relação aos diferentes horários em que o mesmo é realizado.

Qual a finalidade deste estudo?

Estudar a variabilidade do teste de sobrecarga hídrica em pacientes normais e com glaucoma, em diferentes horas do dia, determinando os escapes de pressão intra-ocular, que pode ser de valia no acompanhamento de pacientes com glaucoma.

Como será feito esse estudo?

Serão selecionados 30 indivíduos normais e 15 pacientes portadores de glaucoma, no Departamento de Oftalmologia da Universidade Estadual de Campinas, que queiram participar do estudo.

Os pacientes realizarão um teste de sobrecarga hídrica por três semanas consecutivas em diferentes horários do dia.

Como é feito o teste de sobrecarga hídrica?

O teste consiste em ingestão de 1 litro de água em 5 minutos, seguido por quatro medidas da pressão intra-ocular em intervalos de 15 minutos.

O que acontece agora?

Você está livre para escolher se quer ou não tomar parte deste estudo.

Se não, isso não afetará o modo como será acompanhado e tratado neste hospital.

Se você desejar tomar parte desse estudo e assim colaborar com essa pesquisa, diga ao médico e ele fará todos os arranjos necessários.

Em caso de dúvida entre em contato com:

Dr. Flavio Mac Cord Medina ou Dr. José Paulo Cabral de Vasconcellos.

Caixa Postal 6111

CEP: 13081-970. Campinas – SP, ou através do telefone (19) 35217936.

Ou Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UNICAMP pelo telefone (19) 35218936.

Obrigado por ler isto.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Concordo em participar do projeto de pesquisa **“Análise da variabilidade do teste de sobrecarga hídrica em relação ao horário em que é realizado”**.

Compreendo que minha participação no estudo é totalmente voluntária. Li as informações sobre o estudo no texto “Informação ao Paciente” que me foi fornecido e seus objetivos foram completamente elucidados e entendidos. Concordo que os dados deste estudo, sem mencionarem meu nome, poderão ser acessados para avaliação, arquivamento e processamento eletrônico.

Nome: _____ Data: _____

Assinatura: _____

