



ALANA MENDONÇA DE SANTANA

**“EFEITO DAS COMBINAÇÕES FIXAS DOS ANÁLOGOS DE  
PROSTAGLANDINA COM MALEATO DE TIMOLOL SOBRE A BARREIRA  
HEMATOAQUOSA E A BARREIRA HEMATORRETINIANA DE PACIENTES  
PSEUDOFÁVICOS COM GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO”**

**CAMPINAS  
2014**





**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ALANA MENDONÇA DE SANTANA**

**“EFEITO DAS COMBINAÇÕES FIXAS DOS ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINA  
COM MALEATO DE TIMOLOL SOBRE A BARREIRA HEMATOQUOSA E A  
BARREIRA HEMATORRETINIANA DE PACIENTES PSEUDOFÁMICOS COM  
GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO”**

**Orientador: Prof. Dr. Dr. Vital Paulino Costa**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Oftalmologia.

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA  
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ALANA  
MENDONÇA DE SANTANA E ORIENTADO PELO PROF. DR.  
VITAL PAULINO COSTA.**

-----  
Assinatura do Orientador

**CAMPINAS  
2014**

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Sa59e Santana, Alana Mendonça, 1981-  
Efeito das combinações fixas dos análogos de prostaglandina com maleato de timolol sobre a barreira hematoaquosa e hematorretiniana de pacientes pseudofácicos com glaucoma primário de ângulo aberto / Alana Mendonça de Santana. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Vital Paulino Costa.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Prostaglandinas. 2. Timolol. 3. Glaucoma. 4. Barreira hematoaquosa. 5. Edema macular. 6. Pressão intraocular. I. Costa, Vital Paulino. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Effect of prostaglandin analogues and timolol fixed combinations on the blood-aqueous barrier in pseudophakic patients with open angle glaucoma

**Palavras-chave em inglês:**

Prostaglandins  
Timolol  
Glaucoma  
Blood-aqueous barrier  
Macular Edema  
Intraocular pressure

**Área de concentração:** Oftalmologia

**Titulação:** Mestra em Ciências Médicas

**Banca examinadora:**

Vital Paulino Costa [Orientador]  
Niro Kasahara  
José Paulo Cabral de Vasconcellos

**Data de defesa:** 13-01-2014

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**ALANA MENDONÇA DE SANTANA**

**Orientador (a) PROF(A). DR(A). VITAL PAULINO COSTA**

**MEMBROS:**

1. PROF(A). DR(A). VITAL PAULINO COSTA



2. PROF(A). DR(A). NIRO KASAHARA



3. PROF(A). DR(A). JOSÉ PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS



Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas

**Data: 13 de janeiro de 2014**



## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais, Alaide e Carlos, pelo amor, apoio e incentivo constantes.*

*Ao meu noivo, Fábio, pelo amor e companheirismo.*



## AGRADECIMENTOS

---

Aos meus pais, pela dedicação à minha formação.

Ao meu noivo, Fábio, pelo apoio e paciência.

Às minhas irmãs e família, pelo amor e amizade.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Vital Paulino Costa, pela generosidade, ensinamentos e dedicação.

Ao Dr. Enyr Saran Arcieri, pela atenção e apoio estatístico.

À Prof. Dra. Keila Miriam Monteiro de Carvalho, pela ajuda na conclusão deste projeto.

À querida Eliana Pinheiro, pelo carinho e amizade.

A todos os amigos do setor de glaucoma da Unicamp, José Paulo Cabral de Vasconcellos, Rui Barroso Schimiti, Rodrigo Rezende Gomes Avelino, Marcelo Jordão Lopes da Silva, Luciana Bernardi, Sílvia Alves Ramos F. Silva e Márcia Aparecida D. Silva, pelos ensinamentos.

Aos meus colegas, Fernanda Cremasco, Vanessa Gonçalves Vidotti Pimenta, Graziela Massa Resende, Fabrício da Silva Reis e Kleyton Barella, pelo companheirismo.

Aos médicos, funcionários e residentes do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas, pelo apoio.

Ao amigo Humberto, pelo incentivo.

Aos pacientes que participaram deste estudo, muito obrigada.

A todos que direta ou indiretamente estiveram ao meu lado na conquista deste objetivo.



## SUMÁRIO

---

<b>RESUMO</b> .....	<b>PÁG.</b> <i>xxiii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xxvii</i>
<b>1-INTRODUÇÃO</b> .....	31
<b>1.1-Glaucoma primário de ângulo aberto</b> .....	33
<b>1.1.1-Regulação da PIO</b> .....	34
<b>1.2-Tratamento clínico do GPAA</b> .....	38
<b>1.3-Barreira hematoaquosa</b> .....	42
<b>1.3.1-Avaliação da Barreira hematoaquosa</b> .....	47
<b>1.4- Barreira hematorretiniana</b> .....	52
<b>1.4.1-Avaliação da Barreira hematorretiniana</b> .....	59
<b>1.5-Justificativa</b> .....	65
<b>1.6-Objetivos</b> .....	66
<b>2- MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	67
<b>2.1-Casuística</b> .....	69
<b>2.1.1- Critérios de inclusão</b> .....	69
<b>2.1.2- Critérios de exclusão</b> .....	70
<b>2.1.3- Grupo controle</b> .....	72
<b>2.1.3.1- Critérios de exclusão</b> .....	74
<b>2.2- Métodos</b> .....	75
<b>2.2.1- Randomização</b> .....	75

2.2.2- Mascaramento .....	76
2.2.3- Uso das medicações .....	76
2.2.4- Exame Oftalmológico .....	76
2.2.4.1- Medida do “flare” .....	77
2.2.4.2- Medida da espessura macular .....	79
2.2.5- Análise estatística .....	82
2.2.6- Poder do estudo .....	82
<b>3-RESULTADOS .....</b>	<b>83</b>
3.1- Dados demográficos .....	85
3.2- Medida do “flare” .....	87
3.3- Edema macular cistóide e espessura macular central .....	90
3.4- Pressão intraocular .....	93
<b>4-DISCUSSÃO .....</b>	<b>97</b>
4.1- Barreira hematoaquosa .....	99
4.2-Edema macular cistóide e espessura macular central .....	108
4.3-Pressão Intraocular .....	115
<b>5-CONCLUSÕES .....</b>	<b>119</b>
<b>6-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>123</b>
<b>7-ANEXO .....</b>	<b>149</b>
<b>8-APÊNDICES .....</b>	<b>153</b>

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

---

<b>AFG</b>	Angiofluoresceinografia
<b>AFGS</b>	Angiofluoresceinografia bilateral simultânea
<b>AINH</b>	Anti-inflamatório não hormonal
<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>A-scans/s</b>	Imagens axiais por segundo
<b>BHA</b>	Barreira hematorretiniana
<b>BHR</b>	Barreira hematorretiniana
<b>CB</b>	Cloreto de benzalcônio
<b>CF</b>	Combinação fixa
<b>CFBT</b>	Combinação fixa de bimatoprost e timolol
<b>CFLT</b>	Combinação fixa de latanoprost e timolol
<b>CFTT</b>	Combinação fixa de travoprost e timolol
<b>CP</b>	Cápsula posterior
<b>CPSD</b>	“Corrected pattern standard deviation”
<b>D</b>	Dioptria
<b>DO</b>	Disco óptico
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>E</b>	Esquerdo
<b>EMC</b>	Edema macular cistóide
<b>EPR</b>	Epitélio pigmentar da retina
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>F</b>	Sexo feminino
<b>GHT</b>	“Glaucoma hemifield test”
<b>GPAA</b>	Glaucoma primário de ângulo aberto
<b>HA</b>	Humor aquoso
<b>HO</b>	Hipertensão ocular
<b>I</b>	Íntegra

<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>Ig</b>	Imunoglobulina
$l_r$	Comprimento do braço de referência
$l_s$	Comprimento do braço de amostra
<b>LIO</b>	Lente intraocular
<b>LogMAR</b>	Logaritmo do mínimo ângulo de resolução
<b>M</b>	Sexo masculino
<b>mg</b>	Miligrama
<b>ml</b>	Mililitro
<b>mmHg</b>	Milímetro de mercúrio
<b>nm</b>	Nanômetro
<b>n</b>	Número
<b>P</b>	Probabilidade estatística
<b>PÁG</b>	Página
<b>PG</b>	Prostaglandinas
<b>ph/ms</b>	Fótons por milissegundos
<b>RC</b>	Razão de chances
<b>R</b>	Rota
<b>SITA</b>	“Swedish interactive threshold algorithm”
<b>TCO</b>	Tomografia de coerência óptica
<b>TCO-DE</b>	Tomografia de coerência óptica de domínio espectral
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>=</b>	Igual
<b>&gt;</b>	Maior que
<b>&lt;</b>	Menor que
<b>+</b>	Mais
<b>±</b>	Mais ou menos
<b>μm</b>	Micrômetro
<b>μW</b>	Microwatt
<b>%</b>	Porcento

## LISTA DE TABELAS

---

	PÁG
<b>Tabela 1</b> Comparação dos dados demográficos (idade, sexo), olho examinado e estado da cápsula posterior dos indivíduos participantes do estudo de acordo com o tratamento recebido.....	86
<b>Tabela 2</b> Comparação dos valores médios do “flare” (ph/ms) de cada grupo, em cada intervalo, durante o estudo e também com os respectivos valores iniciais, de acordo com o tratamento recebido (média ± DP).....	88
<b>Tabela 3</b> Comparação dos valores médios da espessura macular ( $\mu\text{m}$ ) de cada grupo, em cada intervalo, durante todo o estudo e também com os respectivos valores iniciais, de acordo com o tratamento recebido (média ± DP).....	91
<b>Tabela 4</b> Comparação das pressões intraoculares médias (mmHg) de cada grupo, em cada intervalo, durante todo o estudo e também com os respectivos valores iniciais (média ± DP).....	94



	PÁG
<b>Figura 1</b> Esquema ilustrativo da via de drenagem convencional do humor aquoso (HA). O HA é produzido no corpo ciliar e flui (linha tracejada com setas) da câmara posterior pela pupila. O HA da câmara anterior drena para a malha trabecular, o canal de Schlem e veias episclerais.....	36
<b>Figura 2</b> Esquema ilustrativo da via de drenagem não convencional do humor aquoso (HA). O HA é produzido no corpo ciliar e flui (linha tracejada com setas) da câmara posterior pela pupila. O HA da câmara anterior drena para a raiz da íris, músculo ciliar, espaço supracoroidal e esclera.....	37
<b>Figura 3</b> Esquema dos componentes do corpo ciliar. Músculo ciliar com fibras longitudinais (MCL) e radiais/circulares (MMC); sistema vascular: ramos das artérias ciliares anteriores (ACA) e artérias ciliares posteriores longas (ACPL), que formam o grande círculo arterial (CAM); epitélio ciliar (EC) composto de uma camada pigmentada externa e outra camada não pigmentada interna.....	43
<b>Figura 4</b> Esquema dos complexos juncionais do epitélio ciliar pigmentado (camada externa) e não pigmentado (camada externa). As superfícies apicais estão em aposição entre si. A membrana basal (BM) cobre as duas camadas. As junções celulares estão representadas por zônula de oclusão (ZO), desmossomos (D) e nexo. N= núcleo celular.....	45
<b>Figura 5</b> “Laser flare meter” KOWA FM-500.....	49

<b>Figura 6</b>	Esquema ilustrando os componentes e o método de avaliação do “flare” utilizado pelo aparelho KOWA FM-500. CL=cristal líquido.....	50
<b>Figura 7</b>	Feixe de laser e janela projetada na câmara anterior.....	50
<b>Figura 8</b>	Diagrama com as camadas da retina e a barreira hematorretiniana interna (BHR interna) em condições normais. Os processos terminais das células de Müller e astrócitos estão apoiados nas células endoteliais. As zônulas de oclusão entre as células endoteliais estão intactas. Cap=capilar retiniano.....	53
<b>Figura 9</b>	Diagrama da barreira hematorretiniana (BHR). As células endoteliais (E) dos capilares retinianos são cercadas por pericitos (P) e processos terminais de células gliais (astrócito e célula de Müller)(G). Membrana basal = BL; lúmen = L; microglia = m; zônula de oclusão entre as células endoteliais ou “tight junction” = tj.....	54
<b>Figura 10</b>	Esquema da barreira hematorretiniana em condições de hipóxia. Os processos terminais do astrócito e da célula de Müller estão edemaciados e existe quebra das zônulas de oclusão (ZO) entre as células endoteliais e da membrana basal (linha pontilhada amarela).....	56
<b>Figura 11</b>	Micrografia eletrônica dos complexos juncionais entre as células vizinhas do epitélio pigmentar da retina: zônula de oclusão (zo), nexo ou “gap junction” (gp) e zônula de adesão (za).....	50
<b>Figura 12</b>	Exame de AFG revelando EMC, caracterizado por hiperfluorescência de aspecto petalóide.....	60
<b>Figura 13</b>	Exame de TCO de olho com EMC, caracterizado por espessamento da mácula e presença de cistos maculares.....	61

<b>Figura 14</b>	Interferômetro de Michelson. $l_r$ e $l_s$ representam os comprimentos dos braços de referência e de amostra, respectivamente.....	62
<b>Figura 15</b>	Aparelho de TCO-DE Cirrus HD.....	64
<b>Figura 16</b>	Posicionamento para realização do exame de medida do “flare”.....	78
<b>Figura 17</b>	Posicionamento para realização do exame de TCO-DE para medida da espessura macular.....	80
<b>Figura 18</b>	Impresso da TCO-DE Cirrus HD, protocolo Macular 512 x 128. <b>1:</b> Dados sobre o paciente, data do exame e intensidade de sinal. <b>2:</b> Protocolo utilizado. <b>3:</b> Imagem do pólo posterior com mapa de espessura membrana limitante interna-epitélio pigmentar da retina. <b>4:</b> Gráfico dos valores em micra da espessura retiniana macular e sua classificação, em escala de cores, em relação aos percentis de distribuição do banco de dados do aparelho. <b>5:</b> Imagem da macular. <b>6:</b> Imagem correspondente a corte horizontal de 3. <b>7:</b> Imagem correspondente a corte vertical de 3. <b>8:</b> Mapa da espessura macular em 3 dimensões. <b>9:</b> Mapa da membrana limitante interna. <b>10:</b> Mapa do epitélio pigmentar da retina. <b>11:</b> Parâmetros maculares comparados ao banco de dados do aparelho. <b>12:</b> Escala de cores, em relação aos percentis de distribuição do banco de dados do aparelho.....	81
<b>Figura 19</b>	Fluxograma dos pacientes durante o estudo.....	85



## LISTA DE GRÁFICOS

---

	PÁG
<b>Gráfico 1</b> Média do “flare” (ph/ms) de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento.....	89
<b>Gráfico 2</b> Média da espessura macular central ( $\mu\text{m}$ ) de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento.....	92
<b>Gráfico 3</b> Médias das pressões intraoculares (mmHg) de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento.....	95



---

## RESUMO



O objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos das combinações fixas dos análogos de prostaglandinas com timolol sobre a barreira hematoaquosa, a espessura macular central e a pressão intraocular (PIO), em pacientes pseudofácicos com glaucoma primário de ângulo aberto. Neste ensaio clínico randomizado, com observador mascarado e duração de 6 meses, os pacientes foram tratados uma vez por dia (20:00 horas) com lubrificante (grupo controle) ou com a combinação fixa de maleato de timolol 0,5% e latanoprost 0,005% (CFLT), maleato de timolol 0,5% e bimatoprost 0,03% (CFBT) ou maleato de timolol 0,5% e travoprost 0,004% (CFTT). Foi incluído no estudo apenas um olho de 61 pacientes: CFLT (n=16), CFBT (n=15), CFTT (n=15) e grupo controle (n=15). A barreira hematoaquosa foi avaliada por meio do “laser flare meter” antes do início do uso das medicações e após 15 dias, 1,2,3,4,5 e 6 meses de tratamento. A PIO foi medida sempre às 9:00 horas, nas mesmas ocasiões. A espessura macular central foi avaliada por meio da tomografia de coerência óptica antes do uso das medicações, após 1 e 6 meses de tratamento ou na hipótese de piora da acuidade visual. Não houve aumento estatisticamente significativo nos valores médios de “flare” em comparação aos valores iniciais em todos os grupos ( $p > 0,05$ ) em todas as visitas, exceto no grupo CFTT no primeiro mês ( $p = 0,0476$ ) e no grupo CFLT ( $p = 0,0129$ ) no terceiro mês de seguimento. Não houve diferença estatisticamente significante entre os valores médios de “flare” entre os grupos durante o estudo ( $p > 0,05$ ). A média dos valores da espessura macular central aumentou significativamente nos grupos CFLT ( $p = 0,012$ ) e CFTT ( $p = 0,0419$ ) no primeiro mês de tratamento em relação aos valores iniciais. Não houve aumento estatisticamente significativo nos valores médios da espessura macular central em relação

aos valores iniciais em todos os grupos após 6 meses de tratamento ( $p>0,05$ ) e não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os grupos durante o estudo ( $p>0,05$ ). A PIO média inicial foi significativamente menor no grupo controle ( $p=0,0000$ ). Todas as combinações fixas reduziram significativamente a PIO em todas as visitas ( $P<0,0001$ ), com efeito hipotensor semelhante entre si ( $p=0,816$ ). Estes resultados indicam que o uso das combinações fixas de análogos de prostaglandinas com timolol não aumentou significativamente a média dos valores de “flare” ou a média da espessura macular após 6 meses de tratamento nesta população.

**PALAVRAS-CHAVE:** Prostaglandinas; Timolol; Glaucoma; Barreira hematoaquosa; Espessura macular central; Pressão intraocular.

---

# ABSTRACT



The aim of this study was to investigate the effects of prostaglandin analogues and timolol fixed-combinations on the blood-aqueous barrier, central macular thickness and intraocular pressure (IOP) in pseudophakic patients with primary open angle glaucoma. In this randomized, masked-observer, 6-month clinical trial, patients were treated once daily (8 pm) with lubricant eye drops (control group), 0,5% timolol and 0,005% latanoprost fixed-combination (LTFC), 0,5% timolol and 0,03% bimatoprost fixed-combination (BTFC) or 0,5% timolol and 0,004% travoprost fixed-combination (TTFC). One eye of 61 patients were included in the study: LTFC (n=16), BTFC (n=15), TTFC (n=15) and control group (n=15). The blood-aqueous barrier status was assessed using the laser flare meter before the medications were started and after 15 days, 1, 2, 3, 4, 5 and 6 months of treatment. The IOP was measured always at 9 am, at the same intervals. The central macular thickness was evaluated with optical coherence tomography before medications were started, after 1 and 6 months of follow-up or if a patient showed decreased visual acuity at any time during follow-up. There was no significant increase in mean flare measurements from baseline in all groups ( $p>0.05$ ) in all visits, except TTFC group at 1 month ( $p=0,0476$ ) and LTFC group at 3 months ( $p=0,0129$ ). There were no significant differences in mean flare values among the groups ( $p>0.05$ ). Mean central macular thickness values were significantly higher in LTFC ( $p=0,012$ ) and TTFC groups ( $p=0,0419$ ) at 1 month of follow-up. There was no significant increase in mean central macular thickness values from baseline in all groups ( $p>0.05$ ) after 6 months and no significant differences among the groups ( $p>0.05$ ) during follow-up. At baseline, mean IOP was significantly lower in

control group ( $p=0,0000$ ). All fixed-combinations significantly reduced IOP in all follow-up visits, with similar lowering effect ( $p=0,816$ ). These findings indicate that the use of prostaglandin analogues and timolol fixed-combinations didn't significantly increased mean flare values or mean central macular thicknes measurements after 6 months of follow-up in this population.

**KEY WORDS:** Prostaglandins; Timolol; Glaucoma; Blood-aqueous barrier; Central macular thickness; Intraocular pressure.

---

## 1-INTRODUÇÃO



## 1.1- Glaucoma primário de ângulo aberto

Glaucoma é uma doença ocular caracterizada por neuropatia óptica crônica e degenerativa com perda progressiva dos axônios das células ganglionares da retina (1,2). O disco óptico (DO) apresenta alterações características, como afilamento da rima neuroretiniana e consequente aumento da escavação do disco óptico (1-6). Os pacientes com glaucoma apresentam comprometimento progressivo do campo visual, que pode evoluir para cegueira irreversível (1,2,7-11).

Existem cerca de 285 milhões de pessoas com deficiência visual no mundo: 39 milhões estão cegas e 246 milhões têm baixa visão. O glaucoma é a segunda maior causa de cegueira mundial (8% do total de casos) e a principal causa de cegueira irreversível (12). Estima-se que 79,6 milhões de pessoas terão glaucoma e que 11,1 milhões estarão cegas bilateralmente em 2020 (13).

Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é o tipo mais frequente, representando mais de 70% de todos os casos de glaucoma (13). O número estimado de indivíduos acometidos com GPAA no mundo em 2020 será de 58,6 milhões, sendo 5,9 milhões bilateralmente cegos (13). No Brasil, existe escassez de informações sobre a prevalência de glaucoma. Um estudo populacional no sul do país avaliou a prevalência de glaucoma em 1.636 indivíduos com mais de 40 anos. Encontrou-se uma prevalência de glaucoma de 3,4% [intervalo de confiança (IC) 95% 2,5–4,3] e 2,4% (IC 95% 1,7–3,2) de GPAA. (14).

A prevalência do GPAA aumenta com a idade (15-18). Este aumento varia a depender da raça: a prevalência dobra a cada década de vida em pessoas da raça branca

[razão de chances (RC) 2,05; IC: 1,91–2,18], mas esse aumento é menor para a raça negra (RC: 1,61; IC: 1,53–1,70) e para os asiáticos (RC: 1,57; IC: 1,46–1,68) (15). A prevalência do GPAA é 3 a 4 vezes maior na população negra em comparação com caucasianos (19-23). No estudo Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), o dano no DO ocorreu mais precocemente, o estágio do glaucoma era mais avançado na época do diagnóstico e o tratamento era mais refratário em negros (24). A prevalência de GPAA, ajustada para idade e sexo, entre latinos/hispânicos é comparável à prevalência em negros (25). Antecedente familiar positivo é um fator de risco para desenvolvimento do GPAA (26-30). A associação é mais forte se um irmão tem glaucoma (RC 3,69), quando comparado com pai (RC 2,17) ou filho (RC 1,12) (30). O principal fator de risco associado ao GPAA é a pressão intraocular (PIO) elevada (31-36). Em estudos populacionais, o risco de desenvolver glaucoma foi 10% a 14% maior para cada 1 mmHg acima da média da PIO basal para a população, durante um período de 5 a 9 anos (31-33). Indivíduos com uma PIO basal maior que 25 mmHg apresentaram um risco relativo 13 vezes maior de desenvolver GPAA (31). A PIO também é um importante fator de risco para a conversão de hipertensão ocular em glaucoma (34-36). Em ensaios clínicos multicêntricos, para cada 1 mmHg acima da PIO basal média o risco de conversão foi de 10% durante um seguimento de 6 anos (34) e de 18% durante um seguimento de 5 anos (35).

### **1.1.1- Regulação da PIO**

A regulação da PIO depende da produção do humor aquoso (HA), da sua drenagem e da pressão venosa episcleral (37,38). A elevação da PIO é resultado do

aumento da resistência à drenagem do HA (39-44). As principais estruturas envolvidas na dinâmica do HA são a malha trabecular e o corpo ciliar (37). O HA é formado nos processos ciliares do corpo ciliar (37). Os processos ciliares são compostos por capilares altamente permeáveis, estroma que envolve a rede capilar e duas camadas de epitélio ciliar, pigmentado e não pigmentado (45-47). O processo de formação do HA será discutido posteriormente.

A drenagem do HA é realizada por duas vias situadas no ângulo camerular: convencional e não convencional (48-66). A via convencional consiste na passagem do HA pela malha trabecular, canal de Schlemm, canais coletores e veias episclerais (48-55)(Figura 1). A malha trabecular atravessa o sulco escleral e converge para o canal de Schlemm. É uma estrutura porosa, formada por tecido conectivo cercado por endotélio. Pode ser dividido em 3 partes: trabeculado uveal, trabeculado corneoescleral e tecido justacanalicular (52-55). O trabeculado uveal é a porção mais interna, formada por bandas de tecido conjuntivo com aberturas amplas e pouca resistência à passagem do HA (52). A rede corneoescleral é a parte mais extensa e os espaços intertrabeculares são progressivamente menores (53-55). O tecido justacanalicular, porção mais externa, é formada por uma camada de tecido conectivo não fenestrado delimitada de cada lado por endotélio. A camada interna endotelial é contínua com o remanescente do endotélio trabecular e o endotélio externo corresponde a parede mais interna do canal de Schlemm (54,56). O canal de Schlemm é um canal circunferencial composto por células endoteliais cercadas por tecido conectivo. Possui canais coletores externos de ligação com as veias episclerais e conjuntivais (57,58). O fluxo de HA depende de um gradiente de pressão entre estas estruturas e de poros e vacúolos que agem como válvula em sentido único (59).

Mudanças na PIO alteram a estrutura do endotélio de revestimento do canal de Schlemm. A PIO elevada ocasiona um aumento no número e tamanho desses vacúolos (60). O local de maior resistência à drenagem do HA é a região do tecido justacanalicular, junção da malha trabecular e da parede interna do canal de Schlemm. Entretanto, não sabemos se a fonte de maior resistência é decorrente da matrix extracelular do tecido justacanalicular ou da parede interna do canal de Schlemm (40,62-64). Após a saída do canal de Schlemm, o HA entra nas veias aquosas e mistura-se ao sangue nas veias episclerais (37,48,49).

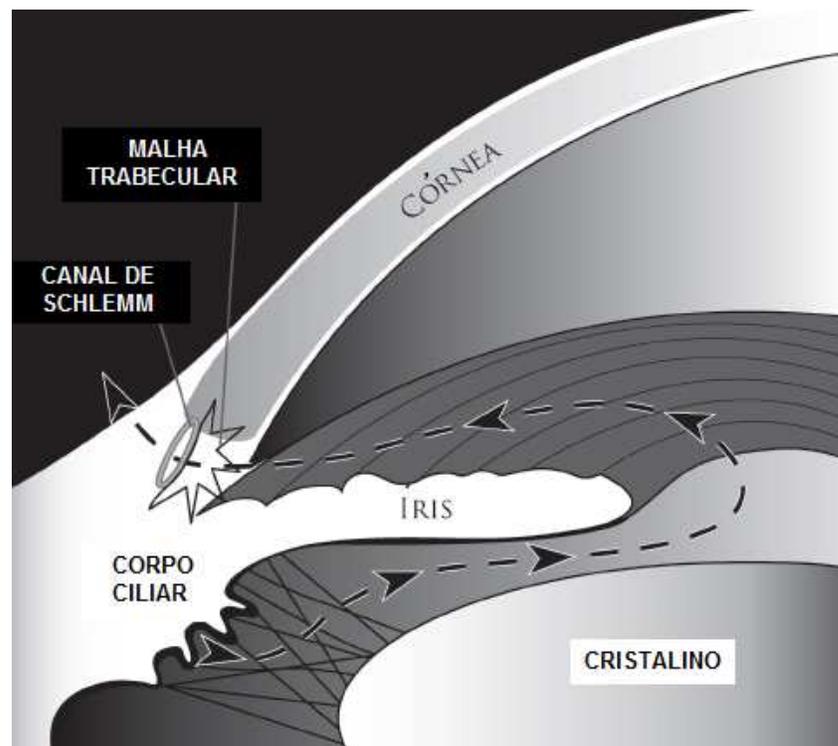


Figura 1. Esquema ilustrativo da via de drenagem convencional do humor aquoso (HA). O HA é produzido no corpo ciliar e flui (linha tracejada com setas) da câmara posterior pela pupila. O HA da câmara anterior drena para a malha trabecular, o canal de Schlemm e veias episclerais. Fonte: Reproduzida de Goel M et al. Aqueous Humor Dynamics: A Review The Open Ophthalmology Journal. 2010; 4, 52-59 (48).

A via não convencional ou uveoescleral é formada pela raiz da íris e porção anterior do músculo ciliar (Figura 2). O HA passa pelos feixes musculares, adentra o espaço supraciliar e ultrapassa a esclera através de poros (50,51). Esta via drena menos de 10% do fluxo de HA no olho humano adulto (65). O fluxo através desta via é relativamente independente da PIO, ao contrário da via convencional (66). A biossíntese de glicoproteínas (na matrix extracelular do músculo ciliar) pode alterar a resistência ao fluxo nesta via (67).

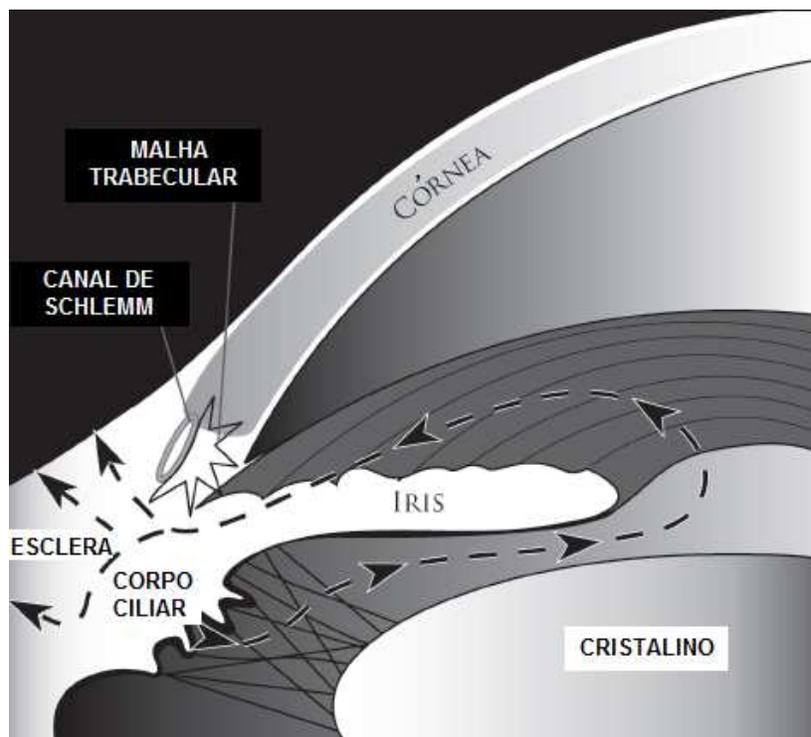


Figura 2. Esquema ilustrativo da via de drenagem não convencional do humor aquoso (HA). O HA é produzido no corpo ciliar e flui (linha tracejada com setas) da câmara posterior pela pupila. O HA da câmara anterior drena para a raiz da íris, músculo ciliar, espaço supracoroidal e esclera. Fonte: Reproduzida Goel M et al. Aqueous Humor Dynamics: A Review The Open Ophthalmology Journal. 2010; 4, 52-59 (48).

No GPAA, a elevação da PIO não está associada a causas secundárias como trauma, inflamação, cirurgia ocular, uso de medicações ou presença de fatores identificáveis de restrição de drenagem de HA (oculares ou extraoculares) (68-70). É caracterizado pela visibilização das estruturas do ângulo iridocorneano com gonioscopia: faixa ciliar, esporão escleral, malha trabecular e linha de Schwalbe. A faixa ciliar é a porção do corpo ciliar que é visível na câmara anterior, como resultado da inserção da íris no corpo ciliar. O esporão escleral é a parte posterior do sulco escleral e é ligado posteriormente ao corpo ciliar e à malha trabecular corneoescleral anteriormente. A malha trabecular estende-se da linha de Schwalbe até o esporão escleral. A porção mais anterior, não funcionante, fica adjacente a linha de Scwalbe. A parte posterior funcional é uma faixa pigmentada e fica contígua ao esporão escleral. A linha de Schwalbe é a demarcação do fim da membrana de Descemet e o limite anterior da malha trabecular (71-73).

## **1.2- Tratamento clínico do GPAA**

O tratamento do GPAA baseia-se na redução da PIO, único fator de risco modificável. A diminuição da PIO é atualmente a única medida terapêutica que preserva a função visual (74-77). Grandes estudos clínicos multicêntricos demonstraram que a redução da PIO pode atrasar ou prevenir a conversão de hipertensão ocular para GPAA (74) e lentificar ou impedir a progressão do dano glaucomatoso (75-78).

A redução da PIO pode ser alcançada com o uso de medicações tópicas ou sistêmicas, laser ou procedimento cirúrgico. Na maioria dos casos, o uso de um ou mais

hipotensores tópicos são suficientes para atingir a PIO desejada para um determinado paciente (PIO alvo) (79-81).

Existem quatro grupos de drogas utilizadas para tratamento clínico do GPAA:  $\beta$ -bloqueadores adrenérgicos,  $\alpha_2$ -agonistas adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica tópicos e sistêmicos e análogos de prostaglandinas (PG). O tratamento inicial recomendado é a monoterapia (72,78,83), utilizando-se, preferencialmente, um análogo de PG (84-87) ou um  $\beta$ -bloqueador tópico (84,88,89).

O maleato de timolol é um antagonista adrenérgico  $\beta_1$  e  $\beta_2$  não seletivo que reduz a PIO por meio da diminuição da produção do HA (90). Essa medicação promove inibição da síntese de adenosina monofosfato cíclica estimulada pelas catecolaminas no epitélio ciliar (90). A redução média da PIO é de 20-35% (90,91) e 10 a 20 % dos pacientes que iniciam uso não respondem ao tratamento (92). O efeito na formação do HA pode ser notado após 1 hora, o pico de efeito na PIO ocorre após duas horas e o vale depois de 12 horas da instilação (91,93). Está disponível na concentração de 0,25% e 0,5% e a posologia recomendada é de duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas. O maleato de timolol é mais eficaz durante o dia e tem menor efeito na produção do HA à noite (93,94). O uso de  $\beta$ -bloqueadores a longo prazo está associado à redução de sua eficácia (taquifilaxia) (95,96). A redução da PIO também é menor com uso de  $\beta$ -bloqueador tópico em pacientes usuários de  $\beta$ -bloqueador sistêmico (97). Hiperemia conjuntival, ceratite puntata superficial e piora dos sintomas de olho seco são efeitos adversos locais relatados nos usuários de  $\beta$ -bloqueadores (98). Pela possibilidade de reabsorção sistêmica pela via nasolacrimal, o uso de  $\beta$ -bloqueadores deve ser evitado em pacientes com doença cardíaca grave, bloqueio cardíaco, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Bradicardia,

arritmia, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca congestiva e broncoespasmo podem ocorrer com uso de timolol (99,100). Ansiedade, impotência, fadiga e alucinações também foram descritos após uso de  $\beta$ -bloqueador tópico não-seletivo (99-101).

Os análogos de PG, bimatoprost, latanoprost e travoprost, diminuem a PIO por aumento do fluxo uveoescleral (102,103). O mecanismo exato da ação dos análogos das PG não está totalmente esclarecido. Provavelmente, a ligação do análogo de PG aos receptores prostanoídes FP no músculo ciliar leva à ativação de metaloproteinases e clivagem de componentes da matrix extracelular, relaxando o músculo ciliar e reduzindo a resistência à drenagem uveoescleral (103,104). O pico de ação é após 12 horas da administração e seu vale após 24 horas (103). Estas drogas são muito eficazes na redução da PIO, alcançando 28 a 33% de diminuição da PIO basal (105-110). Em um ensaio clínico multicêntrico, latanoprost, bimatoprost e travoprost apresentaram redução de PIO estatisticamente equivalente após 3 meses de uso (105). Outros estudos demonstram que os análogos de PG são significativamente mais efetivos na redução da PIO quando comparados com timolol (106-108), dorzolamida (109) e brimonidina (110). A latanoprost é igualmente eficaz na redução da PIO durante o dia e a noite (111). As apresentações são latanoprost 0,005%, travoprost 0,004% e bimatoprost 0,03%, instilados uma vez à noite. Efeitos adversos sistêmicos são raros, incluindo cefaléia e sintomas do trato respiratório superior (112). Os efeitos adversos oculares são vários: aumento irreversível da pigmentação iriana, aumento do comprimento, número e espessura dos cílios e, principalmente, hiperemia conjuntival (106, 108, 112, 113). Piora da uveíte anterior (114), da ceratite herpética (115) e edema macular cistóide (EMC) após cirurgia de

catarata complicada e em pacientes com história de EMC prévio (116,117) foram relatadas com uso da latanoprosta.

Muitos pacientes necessitam de dois ou mais medicamentos para atingir a PIO alvo, cerca de 40% dos pacientes com hipertensão ocular (74) e 75% dos pacientes diagnosticados com glaucoma (118). Pacientes com GPAA precisam de duas medicações em média para controle da doença após 5 anos do início do tratamento (118). Múltiplos colírios podem causar mais efeitos adversos locais e sistêmicos (74), além de maior exposição a conservantes e menor aderência ao tratamento (119-121). A baixa aderência ao tratamento é frequente no glaucoma. Cerca de 80% dos pacientes podem não usar as medicações como foram prescritas (119). O conservante cloreto de benzalcônio (CB) possui efeitos tóxicos sobre a superfície ocular como instabilidade do filme lacrimal, metaplasia escamosa conjuntival, apoptose, quebra da barreira corneana epitelial e inflamação subclínica da superfície ocular (122-125). O uso de várias medicações tópicas aumenta a complexidade do regime de tratamento e requer um intervalo de 5 minutos de espera entre duas instilações para evitar que a absorção da primeira droga seja ausente ou incompleta (efeito “washout”) (126-128). No entanto, 22% dos pacientes que usam múltiplas gotas de hipotensor esperam menos de 3 minutos entre as instilações (121).

As combinações fixas (dois medicamentos em um único frasco) podem aumentar a aderência, a persistência e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (129,130). Muitas combinações fixas estão disponíveis para tratamento do glaucoma:  $\beta$ -bloqueador (timolol) com análogos de PG, timolol com  $\alpha$ -agonistas e timolol com inibidores da anidrase carbônica tópica (131). As combinações fixas de  $\beta$ -bloqueadores e análogos das prostaglandinas são frequentemente usadas na prática clínica pelo efeito

aditivo na redução da pressão intraocular e por agirem em mecanismos diferentes (132,133). A adição de um  $\beta$ -bloqueador a um análogo de prostaglandina é mais eficaz do que a adição de um  $\alpha$ -agonista ou um inibidor da anidrase carbônica tópica (134). As combinações fixas de timolol com os análogos de PG são as mais eficazes em relação à redução da PIO diurna (135). As três combinações fixas de timolol com os análogos de PG são melhor toleradas que suas respectivas apresentações isoladas (latanoprost, bimatoprost ou travoprost), mas menos toleradas que timolol (136).

Existem atualmente no mercado três tipos de combinações fixas de análogos da prostaglandina com o  $\beta$ -bloqueador maleato de timolol: latanoprost 0,005% com maleato de timolol 0,5% (CFLT) (Xalacom®; Laboratórios Pfizer Ltda), travoprost 0,004% com maleato de timolol 0,5% (CFTT) (DuoTravatan®; Alcon-Novartis Biociências S.A) e bimatoprost 0.03% com maleato de timolol 0,5% (CFBT) (Ganfort®; Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda).

### **1.3- Barreira hematoaquosa**

O olho é isolado do sangue por uma barreira de permeabilidade que é vascular e epitelial (137). Duas barreiras foram descritas no olho: a barreira hematoaquosa (BHA) e a barreira hematorretiniana (BHR)(138,139). Pequenas moléculas lipofílicas ultrapassam a BHA, enquanto moléculas hidrossolúveis de peso molecular alto e intermediário são bloqueadas. Dessa forma, o conteúdo protéico do humor aquoso corresponde a menos de 1% do conteúdo plasmático (140).

As principais estruturas envolvidas na BHA são a íris e o corpo ciliar. As junções do tipo zônula de oclusão existentes no epitélio ciliar não pigmentado, associadas à baixa permeabilidade do endotélio dos capilares e vênulas irianos, formam a BHA funcional, evitando a passagem de determinadas partículas para o humor aquoso (141,142).

O HA é derivado do plasma da rede capilar dos processos ciliares. Para passar dos vasos sanguíneos dos processos ciliares para a câmara posterior, qualquer substância tem que ultrapassar os vasos, atravessar o tecido conectivo frouxo do estroma e depois passar através das duas camadas do epitélio ciliar (138) (Figura 3).

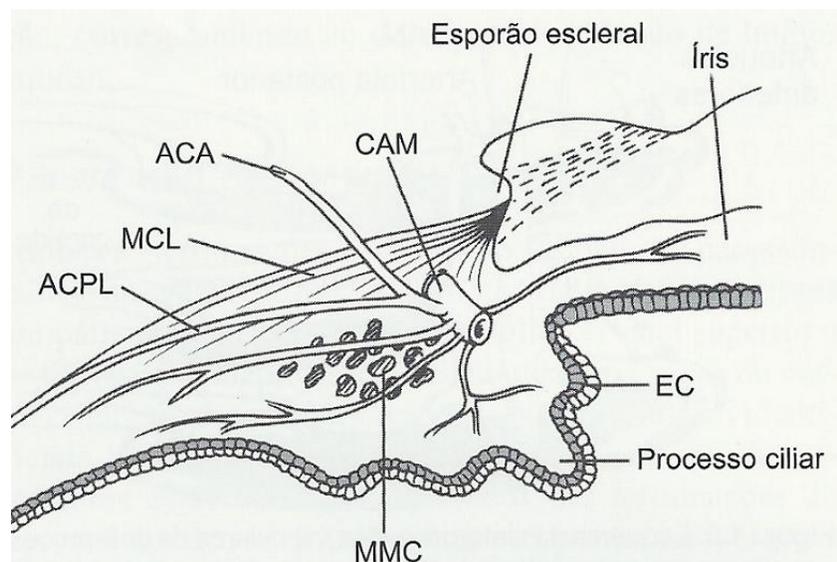


Figura 3. Esquema dos componentes do corpo ciliar. Músculo ciliar com fibras longitudinais (MCL) e radiais/circulares (MMC); sistema vascular: ramos das artérias ciliares anteriores (ACA) e artérias ciliares posteriores longas (ACPL), que formam o grande círculo arterial (CAM); epitélio ciliar (EC) composto de uma camada pigmentada externa e outra camada não pigmentada interna. Fonte: Reproduzida de Yamane R. Biologia celular e molecular da dinâmica do humor aquoso. In: Allingham RR (org). Shields, Tratado de glaucoma. Quinta edição. Rio de Janeiro: Cultura médica; 2008 (39).

A localização da produção do HA parece estar ao longo das extremidades dos processos ciliares. Essa região possui interdigitações basais e laterais aumentadas, mitocôndrias e retículo endoplasmático rugoso no epitélio ciliar não pigmentado, fenestrações mais numerosas no endotélio capilar, uma camada fina de estroma ciliar, aumento de organelas celulares e zônulas de adesão entre os epitélios pigmentado e não pigmentado (45).

As propriedades de permeabilidade dos vasos fenestrados do corpo ciliar são similares às da camada coriocalilar da coróide. Os vasos possuem paredes finas e um grande número de fenestrações, apresentam uma alta permeabilidade a íons e a pequenas moléculas (138).

O epitélio ciliar tem duas camadas celulares: o epitélio não pigmentado e o epitélio pigmentado. A base do epitélio não pigmentado (mais interno) está em contato com o HA na câmara posterior, enquanto a base do epitélio pigmentado (mais externo) repousa no estroma do corpo ciliar. Os ápices das células pigmentadas e não pigmentadas estão em contato uns com os outros (46,47). A camada pigmentada é contínua posteriormente com o epitélio pigmentar da retina e anteriormente com a camada epitelial anterior da íris. A camada não pigmentada é contínua com a retina neural na ora serrata e anteriormente com a camada epitelial posterior da íris (143).

Várias junções intercelulares conectam as células adjacentes em cada camada epitelial, assim como as superfícies apicais das duas camadas (144)(Figura 4). Estas junções incluem desmossomos, nexos (“gap junctions”), zônulas de adesão e zônulas de oclusão. A principal limitação para o transporte dos componentes do HA são os

complexos juncionais presentes na camada epitelial não pigmentada (zônulas de oclusão). Estas zônulas de oclusão evitam a passagem de determinadas substâncias de alto e intermediário peso molecular para o HA (138, 144).

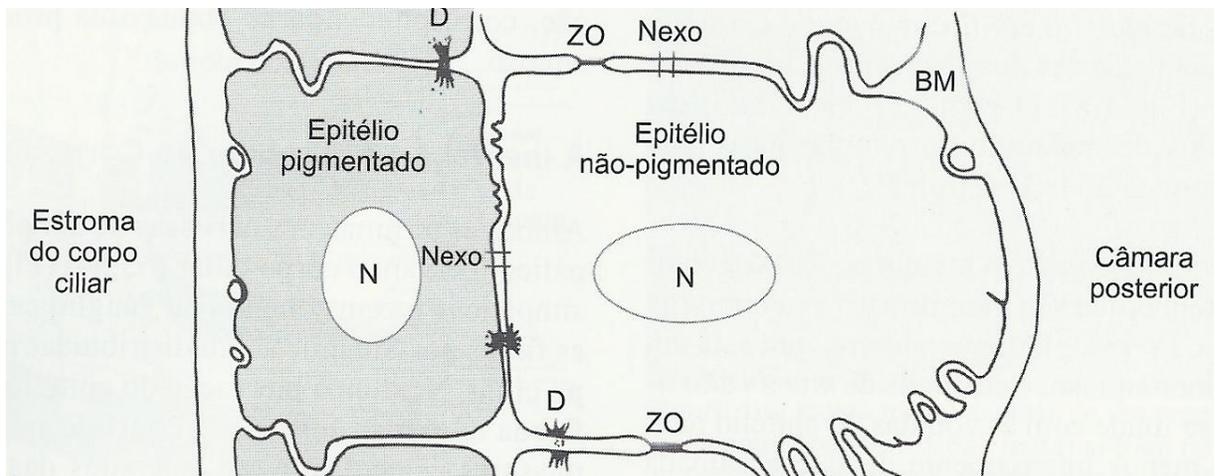


Figura 4. Esquema dos complexos juncionais do epitélio ciliar pigmentado (camada externa) e não pigmentado (camada interna). As superfícies apicais estão em aposição entre si. A membrana basal (BM) cobre as duas camadas. As junções celulares estão representadas por zônula de oclusão (ZO), desmossomos (D) e nexos. N = núcleo celular. Fonte: Reproduzida de Yamane R. Biologia celular e molecular da dinâmica do humor aquoso. In: Allingham RR (org). Shields, Tratado de glaucoma. Quinta edição. Rio de Janeiro: Cultura médica; 2008 (39).

A maior parte das proteínas plasmáticas não passa para o humor aquoso. Moléculas grandes como as proteínas estão presentes no HA em quantidades muito pequenas, mesmo se suas respectivas concentrações no plasma estiverem muito elevadas. Entretanto, a presença de um baixo nível de proteínas no humor aquoso em olhos normais demonstra que a eficácia da barreira não é absoluta (138). Em humanos, o nível normal de proteína plasmática é de 6g/100ml, comparado com menos de 20mg/100ml no humor aquoso, o que corresponde a menos de 0,5% da concentração plasmática (145).

Alguns estudos sugerem que parte da proteína plasmática presente no HA origina-se nos capilares do corpo ciliar, difunde-se anteriormente pela raiz da íris, acumula-se no estroma iriano e então é liberada para a câmara anterior (146-148). Esta entrada de proteína na câmara anterior, sem a passagem pela câmara posterior, sugere que o HA é secretado como fluido livre de proteínas (exceto por proteínas com altas concentrações no HA por transporte ativo, como a transferrina) (149). Outros estudos corroboram para a semi-independência da secreção do HA e da entrada de proteínas plasmáticas no HA. A maior concentração de proteínas no HA aparece quando a secreção do HA é baixa, geralmente durante o sono. (150-155).

A BHA pode ser alterada por uma série de estímulos nocivos. Abrasão corneana, paracentese da câmara anterior, infecção intraocular, inflamação uveal, cirurgia intraocular e uso de certas drogas são capazes de quebrar a BHA, induzindo alterações na composição do humor aquoso (156). A uveíte anterior altera a integridade das zônulas de oclusão e adesão na íris e no corpo ciliar (157,158). O processo inflamatório no segmento anterior, provavelmente por ação de PG, está associado a um aumento da permeabilidade da BHA a proteínas (159). Agentes anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e

corticosteróides atenuam a quebra da BHA em modelos experimentais de inflamação (160,161).

O humor aquoso normal parece ser opticamente vazio à passagem de um feixe de luz. A visibilidade da luz implica a presença de um exsudato protéico que interrompe a passagem da luz e causa um “flare” no humor aquoso (162). Define-se “flare” como um obscurecimento anormal da luz devido à presença de proteínas no HA resultante de inflamação e de quebra da BHA (156). Após a quebra da BHA, o HA resultante é conhecido como humor aquoso secundário ou plasmóide (163,164). Um dano severo à BHA é evidenciado pela presença prolongada ou crônica de “flare” decorrente do aumento dos níveis de proteína na câmara anterior (156).

### **1.3.1- Avaliação da Barreira hematoaquosa**

A quantificação da presença de “flare” e de células inflamatórias no HA fornece informação valiosa a respeito da gravidade e da intensidade de processos inflamatórios (165). O exame clínico na lâmpada de fenda pode avaliar a intensidade da inflamação na câmara anterior. O “flare” pode ser classificado como mínimo (1+, detectável), moderado (2+, detalhes da íris e cristalino visíveis), severo (3+, detalhes da íris e cristalino obscurecidos) e intenso (4+, exsudato fibrinoso) (166). Porém esta classificação é qualitativa e subjetiva. Fatores como a experiência do examinador, a intensidade da luz da lâmpada de fenda e da penumbra da sala do exame influem nos resultados (166).

A fluorofotometria da câmara anterior permite a avaliação quantitativa da permeabilidade da BHA por meio da medida da difusão da fluoresceína sérica para o HA (167). É uma técnica invasiva (requer injeção endovenosa de fluoresceína) e seu uso é limitado a estudos experimentais (168,169).

Um aparelho não invasivo que permite medir o “flare” objetivamente, o “laser flare and cell photometer” (FCM-1000, KOWA Company Ltd., Tóquio, Japão) foi desenvolvido em 1988. Esse modelo permite medir o número de células e quantificar o “flare” (170), enquanto o KOWA FM-500 permite apenas quantificar o “flare” (Figura 5). Recentemente, foram lançados os modelos KOWA FC-2000 (medida de células e “flare”) e KOWA FM-600 (medida de “flare”) (171).

O princípio do “laser flare meter” se baseia na varredura de uma janela projetada na câmara anterior por um feixe de laser. A luz dispersa pelas proteínas no HA é detectada por um fotomultiplicador e processada por um computador (171) (Figura 6). O resultado é expresso em contagens de fótons por milissegundo (ph/ms) . O laser utilizado no FM-500 é o Hélio-Neônio, com poder máximo de 50  $\mu$ w e diâmetro do foco do raio de 20  $\mu$ w, medido no ar. O laser realiza uma varredura de 0,5 segundo no humor aquoso em uma área de 0,3 milímetros (vertical) X 0,5 milímetros (horizontal) (170,171) (Figura 7).

A intensidade de luz dispersa pelas proteínas do aquoso (S) na área testada é calculada de acordo com a seguinte fórmula:  $S = S_i - (S'_{o} + S''_{o})/2$ , onde  $S_i$  é a intensidade de luz dispersa quando o raio passa na área da janela de prova, e  $S'_{o}$  e  $S''_{o}$  são, respectivamente, a intensidade de luz dispersa quando o raio passa acima e abaixo dessa área. A presença de valores amplamente diferentes de  $S'_{o}$  e  $S''_{o}$  indicam que a janela de

prova não está situada em uma área com “background” uniforme. Quando essa diferença excede 15%, a medida deve ser descartada (170).



Figura 5. “Laser flare meter” KOWA FM-500 (KOWA Co Ltd, Tóquio, Japão). Fonte: Arquivo pessoal.

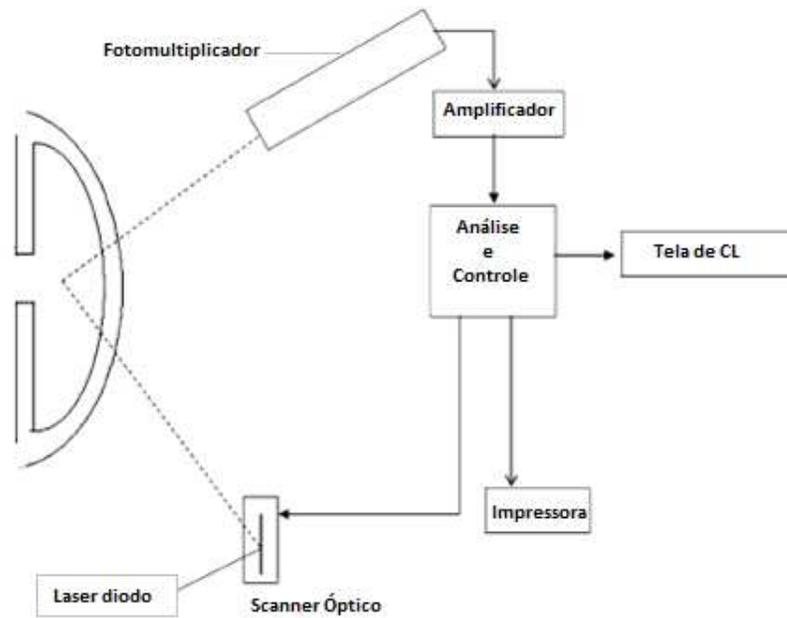


Figura 6. Esquema ilustrando os componentes e o método de avaliação do “flare” utilizado pelo aparelho KOWA FM-500. CL= cristal líquido. Fonte: Reproduzida de Tugal-Tutkun I et al. Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation. *Int Ophthalmol.* 2010;30(5):453-64 (171).

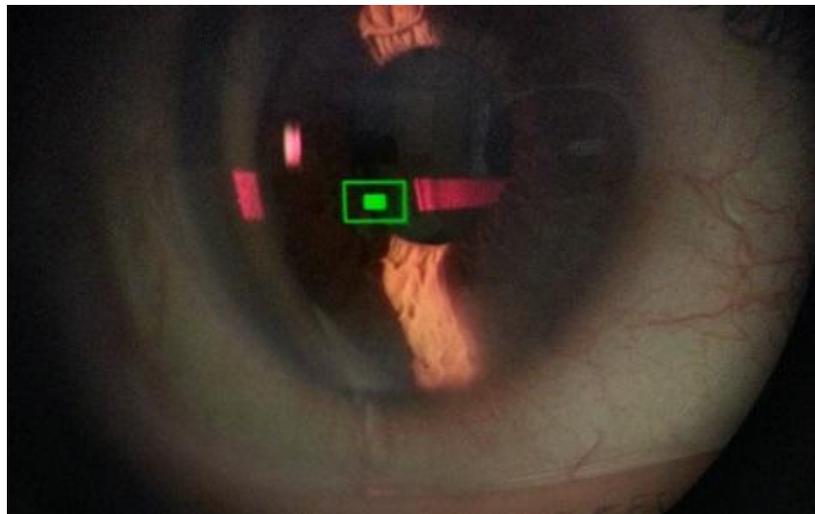


Figura 7. Feixe de laser e janela projetada na câmara anterior. Fonte: Arquivo

pessoal.

A habilidade da “flare” fotometria em quantificar a concentração de proteínas em soluções tem sido bem documentada tanto em estudos laboratoriais utilizando diluições seriadas de várias proteínas como também pela análise de amostras de HA de pacientes submetidos à cirurgia intraocular (170,172)

A reprodutibilidade do “laser flare meter” foi avaliada em vários estudos, que revelaram que o coeficiente de variação é menor que 10% e que as medidas são independentes dos técnicos que utilizam o aparelho (173-176). Em um estudo, as medidas de reação da câmara anterior, utilizando o “laser flare-cell meter” (KOWA FCM-1000), foram realizadas antes e após cirurgias de catarata. As medidas foram feitas por dois técnicos e as médias dos valores de “flare” obtidas por ambos os técnicos foram praticamente idênticas (173). Em outro estudo para verificar a variabilidade, inter e intraobservador do “laser flare meter”, avaliou-se 39 olhos com graus variados de inflamação e nove olhos normais. O “flare” no humor aquoso foi clinicamente avaliado com utilização de uma lâmpada de fenda e classificado de acordo com uma escala de 0 a 4+. Posteriormente, o “flare” foi aferido três vezes com o “laser flare meter”. A reprodutibilidade intraobservador foi de 0,995 para ambos os investigadores e a reprodutibilidade interobservador foi de 0,994. A correlação entre as medidas realizadas com o “laser flare meter” e a avaliação na lâmpada de fenda foi de 0,78 (174).

Os valores de “flare” aumentam com a idade em indivíduos saudáveis (176,177,178,179). Entre 20 e 40 anos, a média dos valores de “flare” é de 2,9-3,9 ph/ms e aumenta para 5,0-6,5 ph/ms entre 70 e 80 anos (176-178). A causa deste aumento é desconhecida. Sugere-se que mudanças na BHA, na composição das proteínas no HA, ou na opacidade do cristalino estariam relacionadas com este aumento (176,179). A dilatação

pupilar causa uma pequena redução nos valores de “flare”. Esta alteração pode ser decorrente do efeito dos midriáticos sobre a concentração de proteínas no HA ou da redução da dispersão da luz na íris (176,179,180). Os valores de “flare” aumentam após uso de inibidores da anidrase carbônica tópicos ou sistêmicos, manitol,  $\beta$ -bloqueadores tópicos, apraclonidina, pilocarpina e análogos de PG (181-185). Há uma variação diurna do “flare” em olhos humanos normais, em geral maior pela manhã, com pico aproximadamente às 6:00 horas, seguido por uma redução no período da tarde e atingindo o menor valor por volta das 18:00 horas (152).

Em olhos com opacidade corneana central ou câmara anterior muito rasa, as medidas de “flare” não podem ser realizadas. Medidas não confiáveis podem ser obtidas em olhos com sinéquias posteriores extensas ou catarata avançada (171).

#### **1.4- Barreira hematorretiniana**

A presença da barreira hematorretiniana (BHR) intacta é essencial para a integridade estrutural e funcional da retina. Em condições clínicas que ocasionam quebra da BHR, a visão pode ser severamente comprometida. A BHR controla o movimento de fluidos e moléculas entre os vasos e os tecidos retinianos e previne o vazamento de macromoléculas e outros agentes nocivos (186-189).

A BHR interna é formada por zônulas de oclusão entre células capilares endoteliais vizinhas (189,190). Estas células endoteliais apoiam-se nos processos terminais dos astrócitos e células de Müller (191,192) (Figura 8). Pericitos, separados das células

endoteliais pela lâmina basal, são o terceiro tipo de células relevantes na BHR interna (191) (Figura 9).

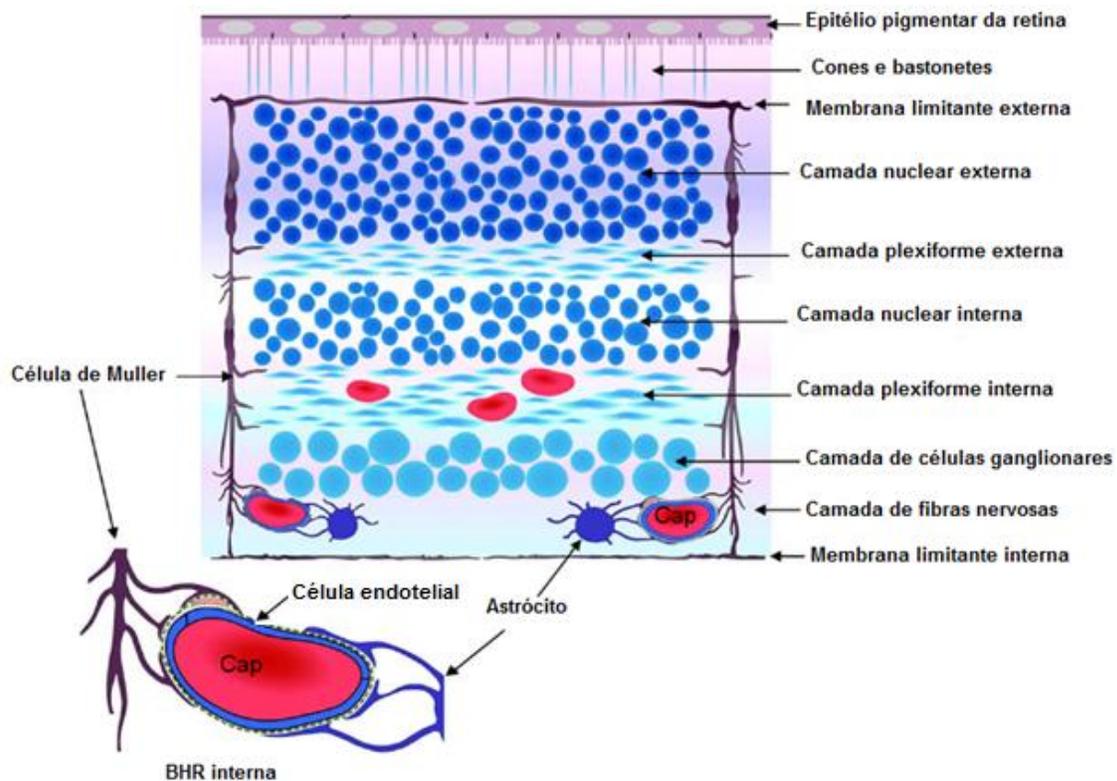


Figura 8. Diagrama com as camadas da retina e a barreira hematorretiniana interna (BHR interna) em condições normais. Os processos terminais das células de Müller e astrócitos estão apoiados nas células endoteliais. As zônulas de oclusão entre as células endoteliais estão intactas. Cap = capilar retiniano. Fonte: Reproduzida de Kaur C et al. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Prog Retin Eye Res. 2008; 27(6):622-47 (189).

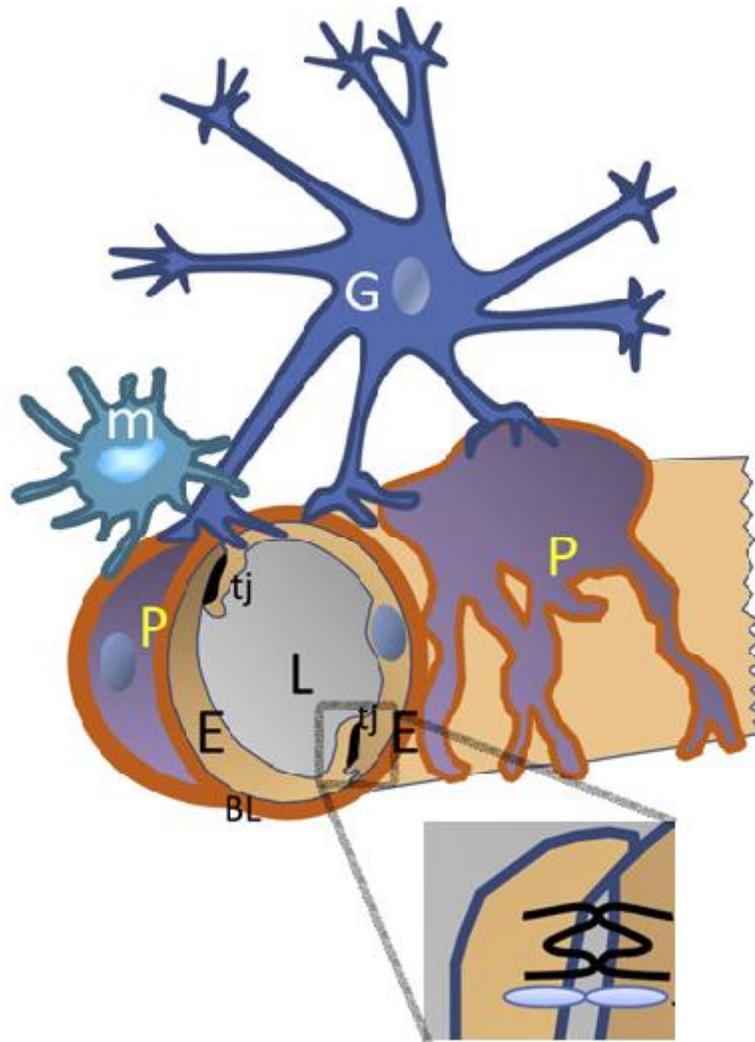


Figura 9. Diagrama da barreira hematorretiniana (BHR) interna. As células endoteliais (E) dos capilares retinianos são cercadas por pericitos (P) e processos terminais de células gliais (astrócito e célula de Müller)(G). Membrana basal = BL; lúmen = L; microglia = m; zônula de oclusão entre as células endoteliais ou “tight junction”= tj. Fonte: Reproduzida Klaassen I et al. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. Prog Retin Eye Res. 2013; 34:19-48 (190).

As células endoteliais dos capilares retinianos são mais susceptíveis a estresse oxidativo que células endoteliais de outros locais (193). O aumento de permeabilidade da BHR interna tem sido atribuído a um aumento no transporte ativo transendotelial via vesículas pinocitóticas (194,195). As zônulas de oclusão do endotélio vascular retiniano são formadas por fusão dos folhetos externos das membranas celulares adjacentes endoteliais e alguns dos seus constituintes moleculares são as proteínas *zonula occludens* 1-3, cingulina, ocludina, caderina-5 e claudina (190,196). Estas zônulas formam uma barreira altamente seletiva aos capilares, limitando a difusão de moléculas do lúmen para o parênquima tecidual (196). Os pericitos ajudam na integridade da BHR pela indução da expressão de proteínas ocludina e *zonula occludens* ou revertendo à diminuição de ocludina que ocorre em condições de hipóxia (197). A perda seletiva de pericitos e a quebra da BHR ocorrem precocemente em pacientes com diabetes (198-200). A disfunção das células de Müller também pode contribuir para a quebra da BHR em muitas doenças, como diabetes (201). Estas células aumentam a secreção de fator crescimento vascular endotelial (fator que aumenta a permeabilidade vascular) em condições inflamatórias ou de hipóxia (202,203). Os astrócitos aumentam a propriedade de barreira do endotélio vascular retiniano pela elevação da expressão de proteínas (*zonula occludens* 1) e modificação da morfologia endotelial (204). Por outro lado, a disfunção dos astrócitos resulta em quebra da BHR e produção de edema vasogênico (205-207) (Figura 10).

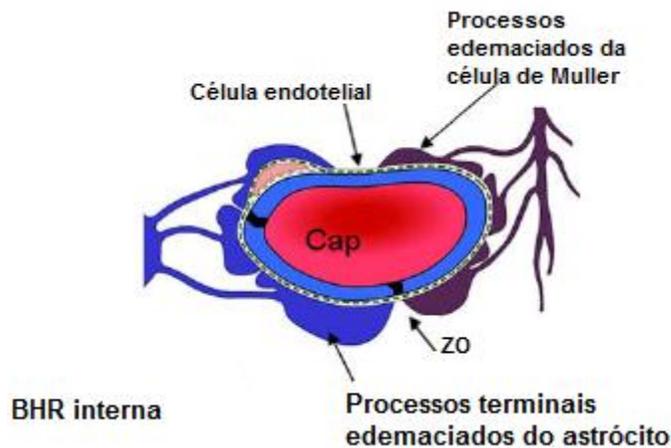


Figura 10. Esquema da barreira hematorretiniana em condições de hipóxia. Os processos terminais do astrócito e da célula de Müller estão edemaciados e existe quebra das zônulas de oclusão (ZO) entre as células endoteliais e da membrana basal (linha pontilhada amarela). Fonte: Reproduzida de de Kaur C et al. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Prog Retin Eye Res. 2008; 27(6):622-47 (189).

A BHR externa é formada por zônulas de oclusão entre as células do epitélio pigmentar da retina (EPR)(187) (Figura 11). O EPR apoia-se na membrana de Bruch, separa a retina neural dos coriocapilares fenestrados e desempenha um importante papel no transporte de nutrientes do sangue para a retina externa. O movimento de moléculas pequenas para fora do espaço sub-retiniano envolve forças hidrostáticas e osmóticas por via paracelular inter-EPR e por transporte ativo na via transcelular (190). O movimento paracelular de moléculas maiores é limitado pelas zônulas de oclusão entre as células do EPR vizinhas (190). Juntamente com as zônulas de oclusão das células, a distribuição polarizada das proteínas da membrana das células do EPR contribui para o

funcionamento da BHR externa (208,209). Esta distribuição assimétrica muda a depender de interações ambientais (210,211). As zônulas de oclusão também são estruturas dinâmicas com permeabilidade variável, influenciada por fatores locais (212).

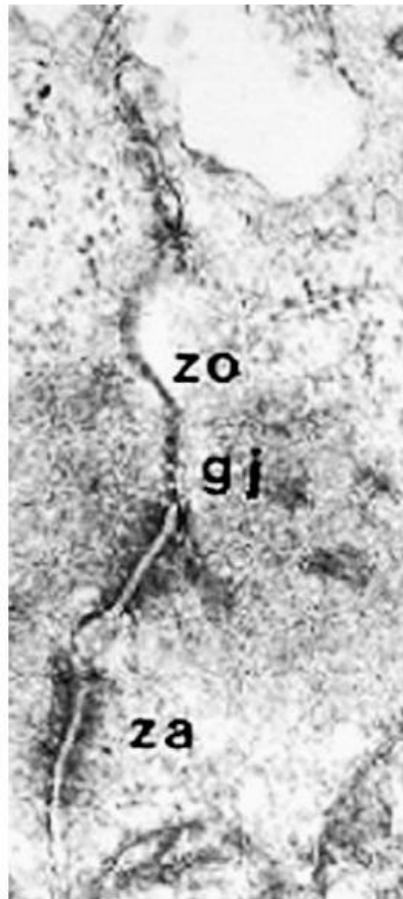


Figura 11. Micrografia eletrônica dos complexos juncionais entre as células vizinhas do epitélio pigmentar da retina: zônula de oclusão (zo), nexos ou “gap junction” (gj) e zônula de adesão (za). Fonte: Reproduzida de de Kaur C et al. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Prog Retin Eye Res. 2008; 27(6):622-47 (189).

Vários fatores previnem o acúmulo de proteínas e fluido extracelular na retina: forças osmóticas e hidrostáticas, permeabilidade capilar e complacência tecidual (190,213,214). O transporte de líquido pelo endotélio é determinado pela soma da pressão hidrostática e osmótica dos compartimentos do lúmen vascular e externo. O aumento da pressão osmótica no espaço retiniano (decorrente do vazamento de solutos plasmáticos pela quebra da BHR) e o aumento da pressão hidrostática dos capilares causam edema (190,214). A concentração de proteínas de alto peso molecular no espaço intersticial contribui mais para o aumento da pressão oncótica e consequente formação de edema do que solutos menores que podem difundir-se mais facilmente em ambas as direções pelas vias paracelulares (190). A água é removida da retina por forças passivas (PIO e pressão oncótica do tecido coroidal) e por forças ativas (transporte ativo do EPR). Em condições fisiológicas, essas forças são suficientes para manutenção do espaço retiniano e sub-retiniano “secos” pelo equilíbrio entre a taxa de filtração capilar e a taxa de remoção do fluido retiniano extracelular (214). Observações clínicas e experimentais têm demonstrado que as causas mais comuns da quebra da BHR são: isquemia/hipóxia, alterações nas células endoteliais/epiteliais e inflamação (138). A prostaglandina E1, liberada nos processos inflamatórios, causa ruptura da BHR pela abertura das zônulas de oclusão (214).

O edema macular cistóide (EMC) é um sinal inespecífico secundário a doenças intraoculares ou sistêmicas que geralmente envolvem os vasos retinianos (214,215). É caracterizado por um acúmulo de fluidos na camada plexiforme externa e na camada nuclear interna da retina, associado a edema das células de Müller. Consiste em uma expansão localizada do espaço extracelular retiniano na área macular (216,217,218). A configuração do EMC é formada por espaços císticos, perifoveais, com orientação

radial. Os cistos são mais proeminentes na camada nuclear interna. Cistos maiores são frequentemente cercados por cistos periféricos menores. (216). Não existem camadas intermediárias entre a membrana limitante interna e a camada plexiforme externa na mácula. Esse é um importante fator para a compreensão da aparência estrelada ou petalóide do EMC na angiofluoresceinografia (AFG) (219) (Figura 12).

#### **1.4.1- Avaliação da Barreira hematorretiniana**

A quebra da BHR pode ser avaliada indiretamente por meio da presença do EMC (219,220). O EMC pode ser investigado por exame clínico com biomicroscopia de fundo com lente de 78 dioptrias na lâmpada de fenda, que revela perda da depressão central da fóvea, múltiplas áreas cistóides na retina sensorial ou ponto amarelo na foveola (220). Entretanto, essas alterações podem ser muito sutis ou sua detecção pode ser dificultada por opacidade de meios (220). A BHR e EMC também podem ser avaliados pela angiografia fluorescente (AFG) (219) que mostra extravazamento de fluoresceína quando há disfunção do endotélio vascular retiniano. No EMC ocorre hiperfluorescência com aspecto petalóide típico, causado por acúmulo do corante nos espaços microcísticos na camada plexiforme externa da retina (camada de Henle) (219) (Figura 12).

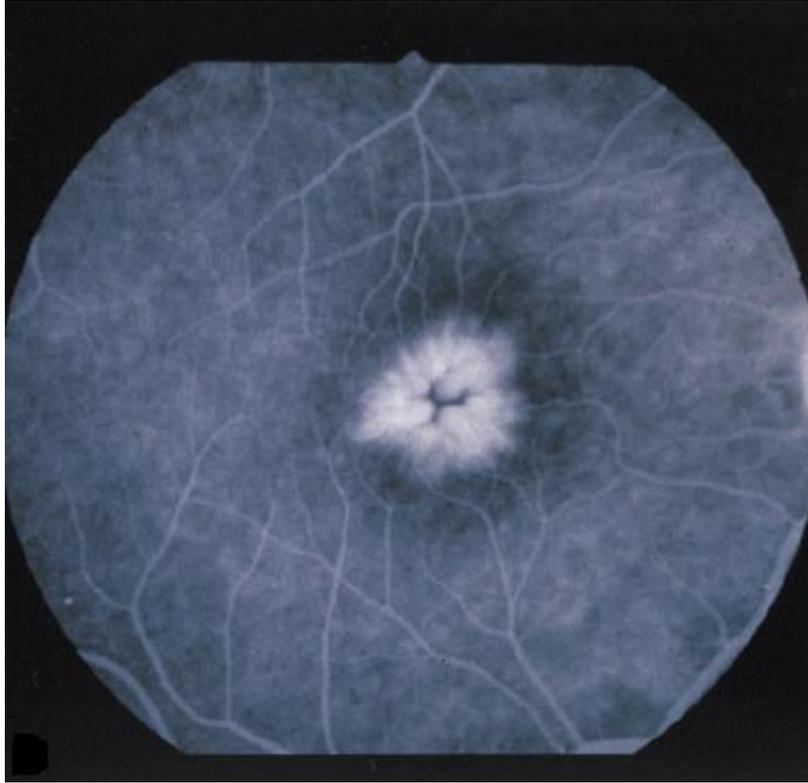


Figura 12: Exame de angiofluoresceinografia revelando edema macular cistóide, caracterizado por hiperfluorescência de aspecto petalóide. Fonte: Reproduzida de Antcliff RJ et al. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 2000;107(3):593-9 (221).

A Tomografia de Coerência Óptica (TCO), exame não invasivo e de não contato de imagem retiniana, tem demonstrado ser tão efetiva na detecção do EMC quanto a AFG (221,222) (Figura 13). Antcliff et al. avaliaram 121 olhos de 58 pacientes com uveíte e suspeita de EMC em um estudo prospectivo e mascarado. Os pacientes com EMC suspeito realizaram TCO e AFG na mesma visita. A sensibilidade da TCO foi de 96% e a especificidade de 100% para detectar EMC em relação a angiografia (221). Jittpoonkuson

et al. compararam a detecção de EMC entre a TCO de domínio espectral (TCO-DE) e a AFG. Foram incluídos, retrospectivamente, 85 olhos que realizaram TCO-DE e AFG no mesmo dia. As imagens dos exames foram avaliadas por especialistas em retina mascarados para o resultado da TCO-DE ou da AFG. O EMC não foi detectado com AFG em 18,5% dos olhos com oclusão venosa, 33,3% dos olhos com doença macular relacionada com a idade e 33,3% dos casos com retinopatia diabética. Todos os casos de EMC associados com uveíte posterior e após cirurgia de catarata foram detectados na AFG e na TCO. A presença de fluido sub-retiniano não foi detectado pela AFG em 54,5% dos casos. Complicações tardias de EMC prolongado foram detectadas somente com a TCO: buraco macular (dois olhos), fluido sub-retiniano (cinco olhos) e descolamento do EPR (1 olho). Os autores concluíram que a TCO demonstrou melhor sensibilidade que AFG na detecção de EMC (222).

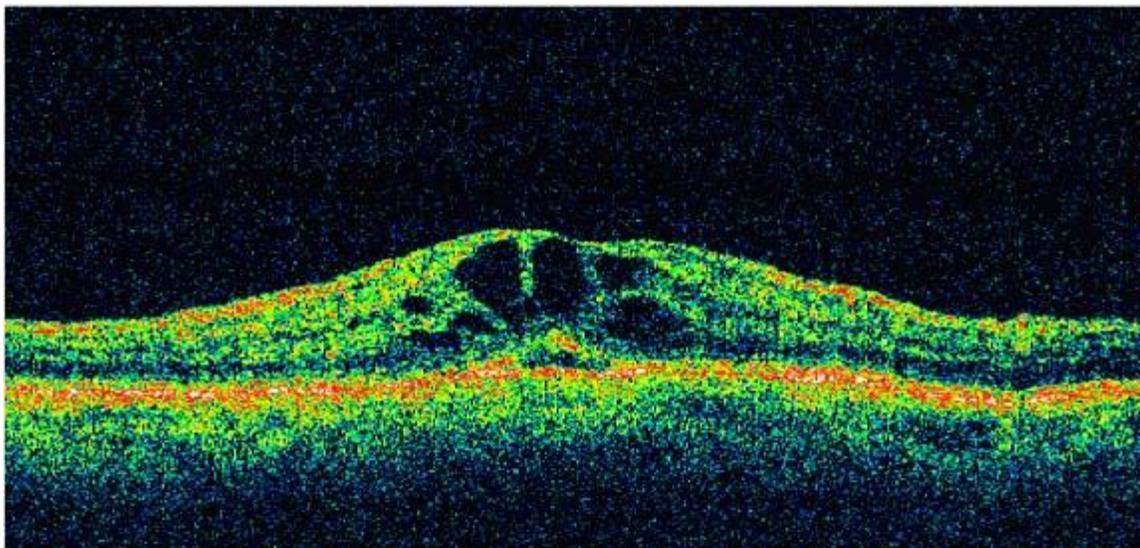


Figura 13. Exame de tomografia de coerência óptica de olho com edema macular cistóide, caracterizado por espessamento da mácula e presença de cistos maculares. Fonte: Arquivo pessoal.

A TCO, introduzida em 1991, fornece imagens transversais da retina de modo análogo à ultrassonografia, mas utiliza ondas de luz, ao invés de ondas de som (223,224). A imagem é formada a partir da determinação do tempo de atraso e da intensidade da luz refletida pelas diversas interfaces que compõem os tecidos. Por ser a luz muito mais rápida que o som, o tempo de atraso da reflexão da luz que incide sobre as diferentes estruturas seria da ordem de fentosegundos, não podendo ser medida de forma direta. Desta forma, a TCO se baseia na interferometria de baixa coerência ou interferometria de luz branca, que foi inicialmente utilizada na oftalmologia para medidas in vivo do comprimento de eixo axial do globo ocular (225). A teoria da interferometria de baixa coerência foi desenvolvida por Albert Abraham Michelson, através do interferômetro de Michelson (226). (Figura 14).

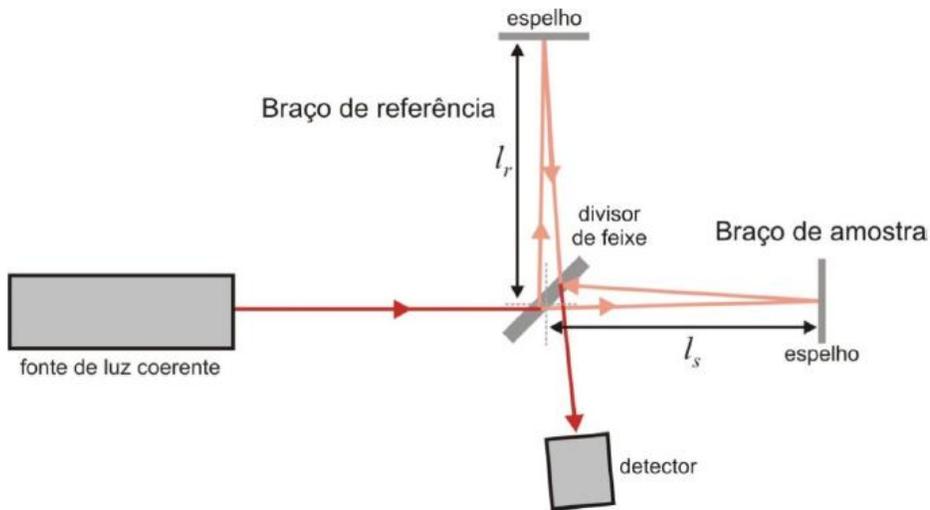


Figura 14. Interferômetro de Michelson.  $l_r$  e  $l_s$  representam os comprimentos dos braços de referência e de amostra, respectivamente. Fonte: Reproduzida de Michelson AA. Studies in Optics. Editora Dover, Mineola, NY, 1995 (226).

O processo de geração de imagens se inicia com a incidência de uma fonte de luz de baixa coerência (830 nm de comprimento de onda). O feixe de luz formado se dirige a um divisor: metade da luz é direcionada a um espelho, em uma distância conhecida, em um braço de referência; a outra metade da luz é direcionada à retina, em um braço de amostra, onde é espalhada, absorvida e refletida por suas camadas. Após a reflexão nos diferentes braços de referência e de amostra, os feixes de luz retornam para o divisor e se combinam para formar um padrão de interferência, que representa a superposição das duas ondas num mesmo ponto. O sinal formado é direcionado a um fotodetector e só é detectado e analisado quando as reflexões do tecido e do espelho estiverem próximas de serem emparelhadas, ou seja, quando estiverem praticamente na mesma distância. Dessa forma, para cada varredura axial, a posição do espelho de referência oscila para permitir aquisição da imagem de uma determinada profundidade no tecido. Cada pixel da imagem formada representará a intensidade da reflexão naquela posição (224).

A alta resolução axial oferecida pela TCO correlaciona-se com a medida objetiva e precisa da espessura retiniana (223). Em 2002, a TCO de domínio temporal (Stratus OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA) permitia uma resolução axial de 10 micrometros ( $\mu\text{m}$ ) e velocidade de 400 imagens axiais por segundo (“A-scans/s”). Desde 2004, novos sistemas de TCO de domínio espectral (TCO-DE) apresentam considerável melhora no tempo de aquisição das imagens (18000 a 40000 “A-scans/s”), na resolução (1 a 5  $\mu\text{m}$ ) e sensibilidade destas. (224,227).

A tecnologia da TCO-DE usa a interferometria de baixa coerência para detectar a luz refletida, com um espectrômetro e uma câmera de alta velocidade, baseado na premissa matemática da transformada de Fourier (228). Essa fórmula descreve a decomposição de um sinal em seus componentes de frequência e amplitude (228). A aplicação dessa fórmula permite a medida da relexão da luz simultaneamente, aumentando significativamente a quantidade de dados adquiridos em cada sessão, com redução significativa do tempo de aquisição das imagens e dos artefatos de movimento. O Cirrus HD, TCO-DE, (Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA) tem uma resolução axial de 5  $\mu\text{m}$  e velocidade de 27.000 “A-scans/s”. A fonte óptica utilizada é um diodo supraluminescente de 840 nm de comprimento de onda (227) (Figura 15).



Figura 15. Aparelho de tomografia de coerência óptica de domínio espectral Cirrus HD. Fonte: Arquivo pessoal.

## **1.5- Justificativa**

As combinações fixas dos análogos das prostaglandinas e maleato de timolol são importantes para o tratamento do GPAA graças à eficácia hipotensora em pacientes que necessitam de mais de um agente para controlar a PIO. (132,133,135). Além disso, a comodidade posológica (uma gota uma vez por dia), a menor exposição à conservantes farmacológicos e maior aderência terapêutica incentivam o uso dessa apresentação de hipotensor ocular (129,130). Entretanto, a avaliação dos efeitos colaterais das combinações fixas de medicamentos é necessária, já que estes podem ser distintos das suas apresentações isoladas. Não existem estudos longitudinais que avaliem a integridade das barreiras hematoaquosa e hematorretiniana em pacientes pseudofácicos com GPAA que utilizam análogos de PG em combinação fixa com maleato de timolol.

## 1.6- Objetivos

Os objetivos primários deste estudo foram:

- Avaliar os efeitos do uso das combinações fixas latanoprost 0,005% com maleato de timolol 0,5%, travoprost 0,004% com maleato de timolol 0,5% e bimatoprost 0.03% com maleato de timolol 0,5% sobre a barreira hematoaquosa de indivíduos pseudofácicos com GPAA.
- Avaliar a espessura macular central e a ocorrência de EMC em indivíduos pseudofácicos com GPAA que utilizam uso das combinações fixas latanoprost 0,005% com maleato de timolol 0,5%, travoprost 0,004% com maleato de timolol 0,5% e bimatoprost 0.03% com maleato de timolol 0,5%.

Objetivo secundário:

- Avaliar os efeitos da combinação fixa de maleato de timolol 0,5% associado a bimatoprost à 0,03%, da combinação fixa de maleato de timolol 0,5% associado a latanoprost à 0,005% e da combinação fixa de maleato de timolol 0,5% associado a travoprost à 0,004% sobre a PIO de indivíduos pseudofácicos com GPAA.

---

## **2- MATERIAL E MÉTODOS**



## **2.1-Casuística**

Os pacientes avaliados neste estudo clínico prospectivo randomizado, com observador mascarado, foram recrutados no ambulatório do Setor de Glaucoma do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período entre janeiro de 2011 e julho de 2012. Esses indivíduos foram selecionados de forma consecutiva a depender do preenchimento dos critérios de inclusão e foram acompanhados por um período de seis meses. Este estudo seguiu as diretrizes e normas da Resolução número 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNICAMP (Parecer número 424/2010) (ANEXO 1). Obteve-se consentimento informado por escrito de todos os participantes (APÊNDICE 1).

### **2.1.1- Critérios de inclusão**

Para serem incluídos no estudo, os indivíduos deveriam preencher os seguintes critérios:

- Ter idade maior que 18 anos
- Ser pseudofácico
- Ter diagnóstico de GPAA, definido por:
  - PIO maior do que 21 mmHg em pelo menos duas medidas distintas
  - Ângulo aberto à gonioscopia

- Presença de pelo menos dois sinais característicos de glaucoma no disco óptico, como hemorragia, perda localizada de rima neural, presença de vasos “em baioneta” ou “em ponte”, assimetria da relação escavação/disco maior do que 0,2 (230-232)
- Exame de perimetria computadorizada mostrando defeito de campo visual glaucomatoso com preenchimento de um dos três critérios propostos por Anderson (233): gráfico de probabilidades do “pattern deviation” com três pontos adjacentes não periféricos com  $p < 5\%$ , sendo um deles com  $p < 1\%$ , em localização compatível com dano glaucomatoso; CPSD (estratégia “Full Threshold”) ou PSD (estratégia SITA) com  $p < 5\%$ ; GHT fora dos limites normais. As alterações precisavam ser reprodutíveis, estando presentes em pelo menos dois exames com índices de confiabilidade adequados (perda de fixação menor que 20%, falso negativo e falso positivo menores que 33%) (234-238)

### **2.1.2- Critérios de exclusão**

- Ter história de uveíte ou EMC
- Apresentar doenças sistêmicas associadas com uveíte ou EMC (como diabetes, doenças reumatológicas)

- Ter degeneração macular relacionada à idade ou outras maculopatias
- Ter história de cirurgia intraocular ou procedimento a laser realizado há menos de seis meses do início do estudo
- Ter história de outro tipo de cirurgia ocular, exceto para catarata ou glaucoma
- Ter trombose venosa
- Usar  $\beta$ -bloqueador sistêmico
- Apresentar gravidez, lactação ou contracepção inadequada (em mulheres)
- Ter asma brônquica ou um histórico de asma brônquica, hiperreatividade brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave
- Ter bradicardia sinusal (< 50 batimentos por minuto), bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro graus, bloqueio sino-atrial, insuficiência cardíaca evidente ou choque cardiogênico que poderia impedir a administração segura de um  $\beta$ -bloqueador tópico
- Ter opacidade de meios ou não cooperar com a realização de um exame adequado do fundo do olho ou da câmara anterior do olho do estudo
- Apresentar risco de piora no campo visual ou na acuidade visual como uma consequência da participação no estudo clínico, de acordo com o julgamento do investigador

Os participantes elegíveis, mas que estavam utilizando medicação antiglaucomatosa, foram orientados a suspender a droga hipotensora por período variável a depender da medicação utilizada. O período de “washout” antes do início do estudo foi estipulado em quatro semanas para  $\beta$ -bloqueadores e análogos de prostaglandinas, duas semanas para agonistas adrenérgicos e cinco dias para inibidores da anidrase carbônica. Esses indivíduos tiveram uma visita de segurança para medida da PIO duas semanas após a suspensão do medicamento. Se algum paciente apresentasse PIO considerada de risco pelo investigador, o mesmo seria excluído do estudo e a medicação hipotensora imediatamente reiniciada. Nenhum outro medicamento tópico ocular foi permitido durante o estudo, além da droga em análise. Caso ambos os olhos de um participante preenchessem os critérios de inclusão, ambos recebiam a mesma medicação, porém apenas um olho por indivíduo era incluído na análise de forma aleatória.

### **2.1.3- Grupo controle**

O conservante utilizado em todas as combinações fixas de maleato de timolol e análogos de PG no período do estudo é o cloreto de benzalcônio (CB). Os medicamentos utilizados apresentavam as seguintes concentrações de CB: 0,005% na combinação fixa de Timolol+Bimatoprost (CFBT), 0,02% na combinação fixa de Timolol+Latanoprost (CFLT) e 0,015% na combinação fixa de Timolol+Travoprost (CFTV).

Para avaliar os efeitos desse conservante na barreira hematoaquosa e hematorretiniana, incluiu-se no estudo um grupo controle. Os critérios de inclusão para o grupo controle eram:

- Ter diagnóstico de GPAA, definido por:
  - ângulo aberto à gonioscopia
  - presença de pelo menos dois sinais característicos de glaucoma no disco óptico como hemorragia, perda localizada de rima neural, presença de vasos “em baioneta” ou “em ponte”, assimetria da relação escavação/disco maior do que 0,2 (230-232)
  - exame de perimetria computadorizada mostrando defeito de campo visual glaucomatoso com preenchimento de um dos três critérios propostos por Anderson (233): gráfico de probabilidades do “pattern deviation” com três pontos adjacentes não periféricos com  $p < 5\%$ , sendo um deles com  $p < 1\%$ , em localização compatível com dano glaucomatoso; CPSD (estratégia “Full Threshold”) ou PSD (estratégia SITA) com  $p < 5\%$ ; GHT fora dos limites normais. As alterações precisavam ser reprodutíveis, estando presentes em pelo menos dois exames com bons índices de confiabilidade (perda de fixação menor que 20%, falso negativo e falso positivo menores que 33%) (234-238)

- Apresentar controle cirúrgico da PIO após trabeculectomia com mitomicina há pelo menos seis meses, sem necessidade de terapia hipotensora adicional
- Ter idade maior que 18 anos
- Ser pseudofácico

#### **2.1.3.1- Critérios de exclusão**

- Ter história de uveíte ou EMC
- Apresentar doenças sistêmicas associadas com uveíte ou EMC (como diabetes, doenças reumatológicas)
- Ter degeneração macular relacionada à idade ou outras maculopatias
- Ter história de cirurgia intraocular ou procedimento a laser realizado há menos de seis meses do início do estudo
- Ter história de outro tipo de cirurgia ocular, exceto para catarata ou glaucoma
- Ter trombose venosa
- Usar  $\beta$ -bloqueador sistêmico
- Apresentar gravidez, lactação ou contracepção inadequada (em mulheres)
- Ter asma brônquica ou um histórico de asma brônquica, hiperreatividade brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave

- Ter bradicardia sinusal (< 50 batimentos por minuto), bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, bloqueio sino-atrial, insuficiência cardíaca evidente ou choque cardiogênico que poderia impedir uma administração segura de um  $\beta$ -bloqueador tópico
- Ter opacidade de meios ou não cooperar com a realização de um exame adequado do fundo do olho ou da câmara anterior do olho do estudo
- Apresentar risco de piora no campo visual ou na acuidade visual como uma consequência da participação no estudo clínico, de acordo com o julgamento do investigador

Estes pacientes utilizaram o lubrificante ocular Lacribell® (dextrano 70 e hipromelose - Latinofarma Indústrias Farmacêuticas Ltda.) com cloreto de benzalcônio 0,006%, instilado uma vez ao dia às 20:00 horas.

## **2.2- Métodos**

### **2.2.1- Randomização**

Os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão foram alocados por sorteio nos seguintes grupos: combinação fixa de Timolol+Bimatoprost (CFBT), combinação fixa de Timolol+Latanoprost (CFLT) e combinação fixa de Timolol+Travoprost (CFTT). Os participantes do grupo controle utilizaram colírio lubrificante.

### **2.2.2- Mascaramento**

Os frascos dos colírios preservaram seu formato original de apresentação, mas sem as etiquetas de identificação. Os pacientes conheciam somente o código da medicação: A, B ou C. A entrega dos medicamentos era feita por um auxiliar não mascarado para a droga utilizada e que não participou das avaliações dos indivíduos do estudo. Esta entrega era realizada mensalmente para garantir a aderência ao tratamento e o mascaramento. O examinador responsável por todas as medidas em todas as visitas dos pacientes estava mascarado para a droga em uso.

### **2.2.3- Uso das medicações**

Os pacientes foram orientados na visita inicial a instilar uma gota da combinação fixa (CFBT, CFLT ou CFTV) uma vez ao dia, às 20:00 horas, nos grupos de estudo e uma gota de placebo uma vez ao dia, às 20:00 horas, no grupo controle.

### **2.2.4- Exame Oftalmológico**

As visitas do estudo ocorreram no dia do exame inicial e após 15 dias, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 meses de tratamento.

Em todas as visitas, os pacientes foram submetidos à:

- Medida da acuidade visual com correção com tabela de optotipos de Snellen a seis metros de distância do paciente e convertida para o logaritmo do mínimo ângulo de resolução (para análise estatística) (108)
- Medida do “flare” com “laser flare meter” (FM-500, KOWA Co Ltd, Tóquio)
- Biomicroscopia com lâmpada de fenda
- Tonometria de aplanção com tonômetro de Goldmann (às 9: 00 horas)
- Avaliação do disco óptico e da mácula sob midríase em lâmpada de fenda com lente esférica 78 dioptrias

O exame de TCO-DE com Cirrus HD Model 4000 (Carl Zeiss Meditec, Califórnia, EUA) foi realizado para investigar a ocorrência de EMC e espessura macular na visita inicial, após um mês e seis meses de acompanhamento. Se o paciente apresentasse redução da acuidade visual durante o seguimento, esse exame também era realizado.

#### **2.2.4.1- Medida do “flare”**

A barreira hematoaquosa foi avaliada pelo aparelho “laser flare meter” (FM-500, KOWA Co Ltd, Tóquio, Japão). Os participantes se sentavam e posicionavam o rosto na lâmpada de fenda acoplada ao computador, com os olhos alinhados à marcação lateral. Solicitava-se que o paciente olhasse na luz de fixação externa do aparelho. Uma

janela óptica era posicionada na linha média do espaço entre o endotélio corneano e o orifício pupilar. A medida do “flare” foi o primeiro exame realizado em cada visita, numa sala escura, sem midríase medicamentosa, no mesmo horário (às 9:00 horas) (Figura 16).

Em cada exame, sete medidas foram realizadas e apenas as medidas com erro de alinhamento (calculado pelo aparelho) inferior a 15% eram aceitas. Entre as sete medidas, o maior e o menor valor foram excluídos e a média dos cinco valores foi adotada como valor do “flare” para análise estatística.



Figura 16. Posicionamento para realização do exame de medida do “flare”.

Fonte: Arquivo pessoal.

#### **2.2.4.2- Medida da espessura macular**

A barreira hematorretiniana foi avaliada pela TCO-DE Cirrus HD-OCT Model 4000 (Carl Zeiss Meditec, Califórnia, EUA). As medidas foram feitas com os pacientes sob midríase. Os participantes se sentavam, com o rosto posicionado e fixavam o olhar na mira interna do aparelho. O alinhamento dos olhos foi feito com auxílio de um visor de tela pelo mouse do computador. (Figura 17). O exame era aceito se não houvesse movimentação ou piscar do paciente e se a intensidade do sinal de captação da imagem fosse maior ou igual a sete.

O protocolo utilizado foi o Cubo Macular 512 x 128, com avaliação de 6X6 milímetros de área, com 128 linhas horizontais, cada contendo 512 “A-scans” (total de 65.536 pontos) e média da espessura macular em nove zonas, incluindo a zona central de 1 mm. A espessura macular central foi o parâmetro utilizado para análise estatística (Figura 18). A perda da depressão central, a presença de cistos nas imagens fornecidas pelo aparelho ou aumento estatisticamente significativo da espessura macular central em relação ao valor inicial foram definidos como indicadores da presença de EMC.

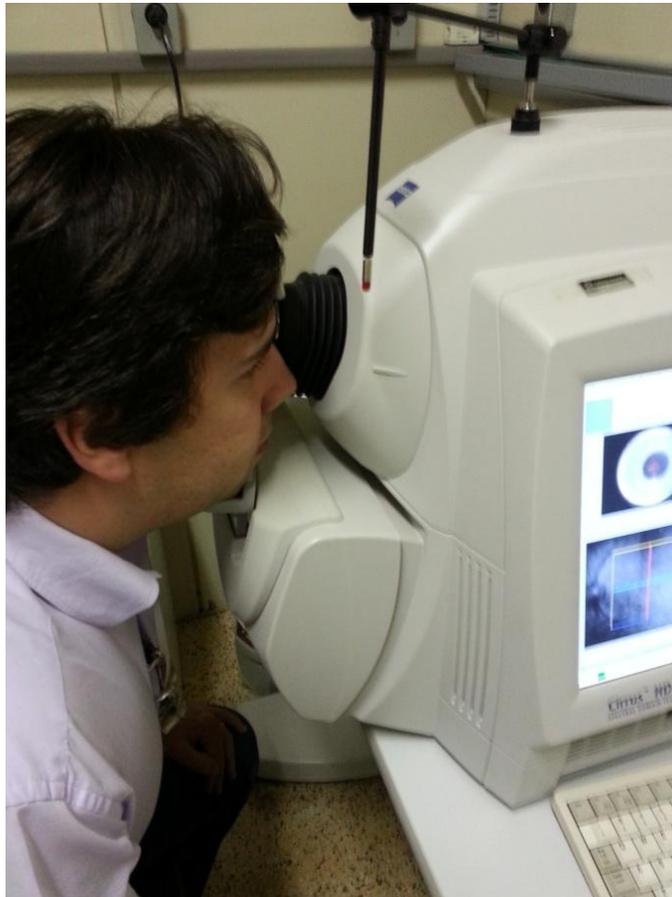


Figura 17. Posicionamento para realização do exame de tomografia de coerência óptica de domínio espectral para medida da espessura macular. Fonte: Arquivo pessoal.

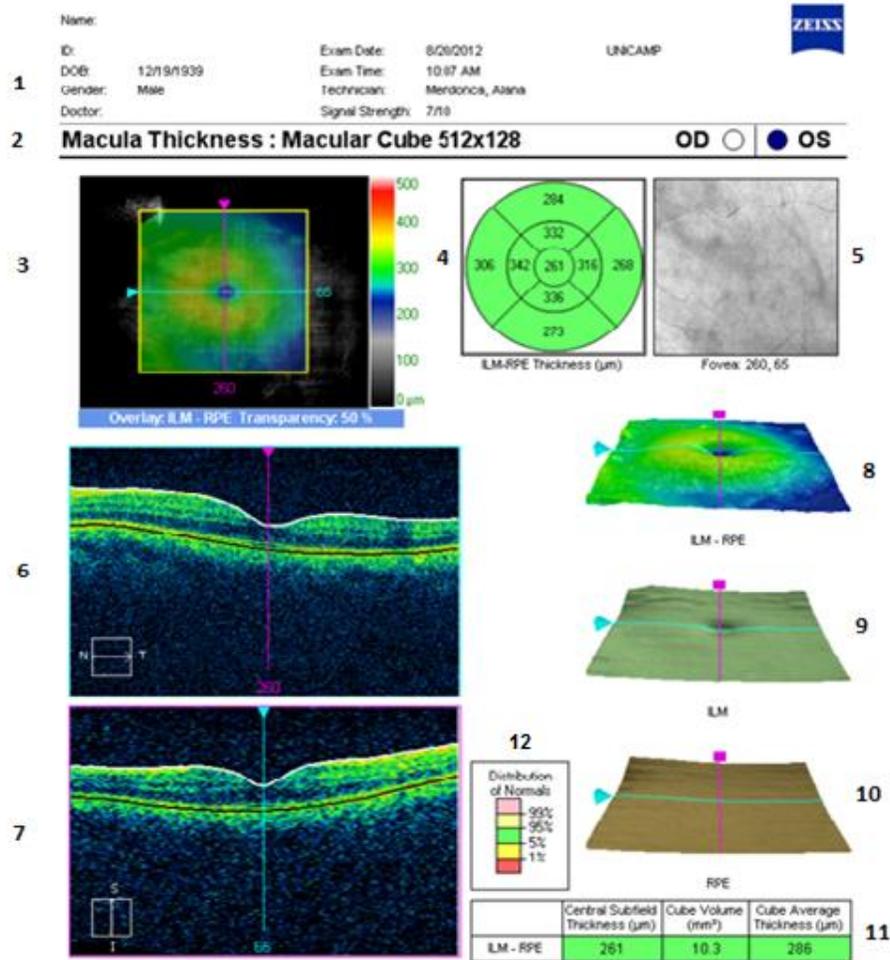


Figura 18. Impresso da tomografia de coerência óptica de domínio espectral Cirrus HD, protocolo Macular 512 x 128. 1: Dados sobre o paciente, data do exame e intensidade de sinal. 2: Protocolo utilizado. 3: Imagem do pólo posterior com mapa de espessura membrana limitante interna-epitélio pigmentar da retina. 4: Gráfico dos valores em micra da espessura retiniana macular e sua classificação, em escala de cores, em relação aos percentis de distribuição do banco de dados do aparelho. 5: Imagem da macular. 6: Imagem correspondente a corte horizontal de 3. 7: Imagem correspondente a corte vertical de 3. 8: Mapa da espessura macular em 3 dimensões. 9: Mapa da membrana limitante interna. 10: Mapa do epitélio pigmentar da retina. 11: Parâmetros maculares comparados ao banco de dados do aparelho. 12: Escala de cores, em relação aos percentis de distribuição do banco de dados do aparelho.

### **2.2.5- Análise estatística**

Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher ou teste do Qui-quadrado. Utilizou-se o teste de Bartlett para avaliar se as variáveis contínuas apresentavam ou não distribuição normal. Variáveis contínuas foram analisadas pela análise de variância (ANOVA) quando os valores apresentavam distribuição normal. No caso de presença de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, o teste de Tukey para comparações múltiplas foi utilizado para localizar o(s) local(is) da diferença. Para valores que não apresentassem distribuição normal, empregou-se o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Wilcoxon se fossem encontradas diferenças significativas. Alterações dentro dos grupos em relação aos valores iniciais foram analisadas pelo teste t de Student pareado. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP), exceto onde mencionado no texto. Valores com p inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. O software utilizado foi o Epi Info versão 3.5.1 (CDC, Atlanta, GA, EUA).

### **2.2.6- Poder do estudo**

Calculou-se que uma amostra de 14 pacientes por grupo de tratamento seria necessária para se ter um poder de 90% de detectar uma diferença de 20% na medida do “flare” entre os grupos com um nível de significância de 0,05 (152).

---

## 3-RESULTADOS



### 3.1- Dados demográficos

Foram incluídos 69 pacientes com GPAA: 16 pacientes que foram submetidos à trabeculectomia com mitomicina C previamente e 53 pacientes nos grupos tratados com combinação fixa. Dentre os 53 tratados clinicamente, 18 pacientes foram randomizados para o grupo da combinação fixa de maleato de timolol com latanoprost, 17 pacientes para o grupo da combinação fixa de maleato de timolol com bimatoprost e 18 pacientes para o grupo da combinação fixa de maleato de timolol com travoprost. Por intolerância à medicação, foram excluídos dois pacientes no grupo CFLT, dois pacientes no grupo CFBT, três pacientes no grupo CF TT e um paciente no grupo controle (Figura 19).

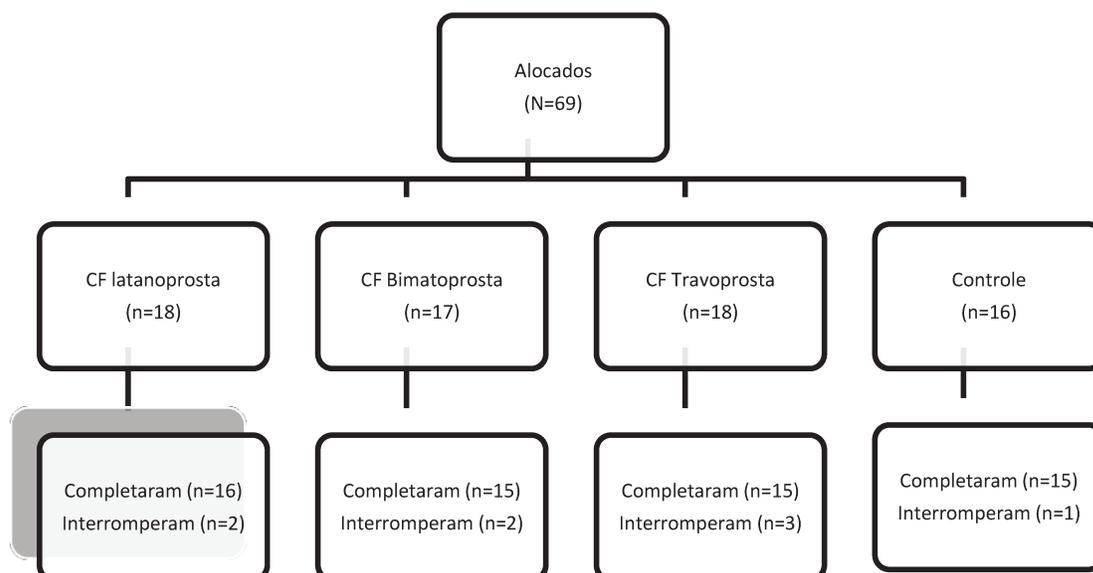


Figura 19 : Fluxograma dos pacientes durante o estudo.

Dos 61 pacientes que completaram o estudo, 30 (49,2%) eram mulheres e 31 (50,8%) eram homens. A média de idade foi de 76,2 anos e foram avaliados 25 (41%) olhos direitos e 36 (59%) olhos esquerdos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à distribuição de sexo, idade, olho estudado e estado da cápsula posterior (Tabela 1).

**Tabela 1.** Comparação dos dados demográficos (idade, sexo), olho examinado e estado da cápsula posterior dos indivíduos participantes do estudo de acordo com o tratamento recebido.

	CFLT (n= 16)	CFBT (n=15)	CFTT (n=15)	Controle (n=15)	P
Idade (anos)	78,7 ± 8,2	74,2 ± 6,5	76,0 ± 7,8	76,1 ± 9,6	0,4875
Sexo: M/F	10 / 6	9 / 6	7 / 8	4 / 11	0,1778
Olho: D/E	4 / 12	8 / 7	7 / 8	6 / 9	0,4166
CP: I/R	10/6	8/7	13/2	13/2	0,0885

CFBT = combinação fixa de Timolol+Bimatoprostá; CFLT = combinação fixa de Timolol+Latanoprostá; CFTT = combinação fixa de Timolol+Travoprostá; M = masculino; F = feminino; D = direito; E = esquerdo; CP = cápsula posterior; I = íntegra; R = rota

### **3.2- Medida do “flare”**

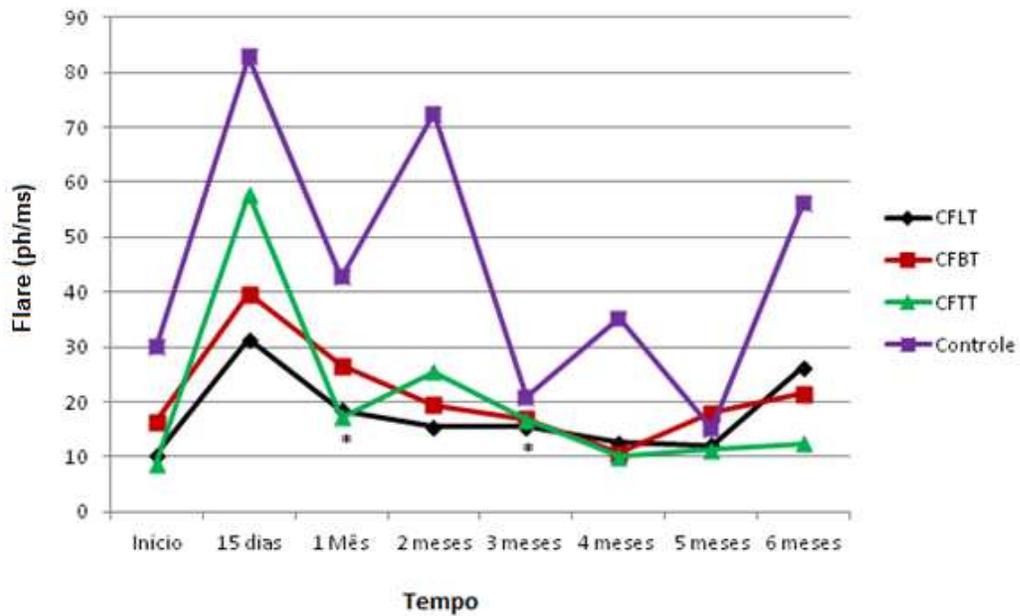
O Apêndice 3 (págs 160 a 161) apresenta os valores do “flare” de cada um dos participantes do estudo, durante todo o período de acompanhamento.

Os valores médios do “flare” de cada grupo, em cada visita, durante todo acompanhamento estão apresentados na Tabela 2 e no Gráfico 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios do “flare” no exame inicial do estudo entre os grupos de tratamento e controle ( $p=0,0770$ ). Em relação aos valores iniciais, houve aumento estatisticamente significativo do valor médio do “flare” no grupo da combinação fixa de maleato de timolol com travoprostá no intervalo de seguimento de 1 mês e no grupo da combinação fixa de maleato de timolol com latanoprostá no intervalo de seguimento de 3 meses. Nos demais intervalos de seguimento dos grupos de tratamento, observa-se aumento no valor absoluto do “flare” (exceto a visita de 4 meses do grupo da combinação fixa de maleato de timolol com bimatoprostá), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. Também não houve diferenças significativas nos valores médios do “flare” entre os olhos que receberam CFLT, CFBT, CFTT e lubrificante com CB nos intervalos avaliados durante os seis meses do estudo. O grupo controle não apresentou alteração estatisticamente significativa em relação aos valores iniciais de “flare” e em comparação com os grupos tratados com combinações fixas.

**Tabela 2:** Comparação dos valores médios do “flare” (ph/ms) de cada grupo, em cada Intervalo, durante o estudo e também com os respectivos valores iniciais, de acordo com o tratamento recebido (média ± DP).

	CFLT (n=16)	CFBT (n=15)	CFTT (n=15)	Controle (n=15)	P#
Início	10,35 ± 7,28	16,52 ± 14,06	8,79 ± 5,16	30,02 ± 15,35	0,0770
15 dias	31,48 ± 60,34	39,70 ± 63,24	57,82 ± 164,24	82,87 ± 20,67	0,3618
P+	0,0934	0,0822	0,1331	0,0637	
1 mês	18,47 ± 21,78	26,56 ± 43,39	17,16 ± 17,36	42,77 ± 65,63	0,4000
P+	0,0789	0,1763	0,0476*	0,1138	
2 meses	15,46 ± 10,62	19,44 ± 28,27	25,44 ± 46,17	72,44 ± 14,92	0,5109
P+	0,0690	0,2660	0,0949	0,0688	
3 meses	15,52 ± 8,24	16,84 ± 15,73	16,80 ± 23,11	20,96 ± 12,85	0,3416
P+	0,0129*	0,4707	0,1096	0,2423	
4 meses	12,57 ± 8,37	10,66 ± 5,94	10,08 ± 7,26	35,25 ± 66,88	0,2858
P+	0,1975	0,0685	0,3028	0,2538	
5 meses	12,17 ± 7,66	18,08 ± 14,02	11,40 ± 7,68	15,11 ± 9,92	0,2243
P+	0,2516	0,3763	0,1047	0,1627	
6 meses	26,24 ± 47,11	21,46 ± 24,43	12,42 ± 13,64	56,09 ± 15,96	0,5267
P+	0,0880	0,2179	0,1619	0,1872	

P# comparação entre grupos (ANOVA); P+ comparação em relação aos valores iniciais (teste t Student pareado); CFLT = combinação fixa de Timolol+Latanoprostá; CFBT = combinação fixa de Timolol+Bimatoprostá; CFTT = combinação fixa de Timolol+Travoprostá; DP = desvio padrão; ph/ms = fótons por milissegundo; \* diferença estatisticamente significativa.



**Gráfico 1-** Média do “flare” (ph/ms) de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento. CFLT = combinação fixa de Timolol+Latanoprostá; CFBT = combinação fixa de Timolol+Bimatoprostá; CFTT = combinação fixa de Timolol+Travoprostá; DP = desvio padrão; ph/ms = fótons por milissegundo; \* diferença estatisticamente significativa em relação ao valor inicial.

### **3.3- Edema macular cistóide e espessura macular central**

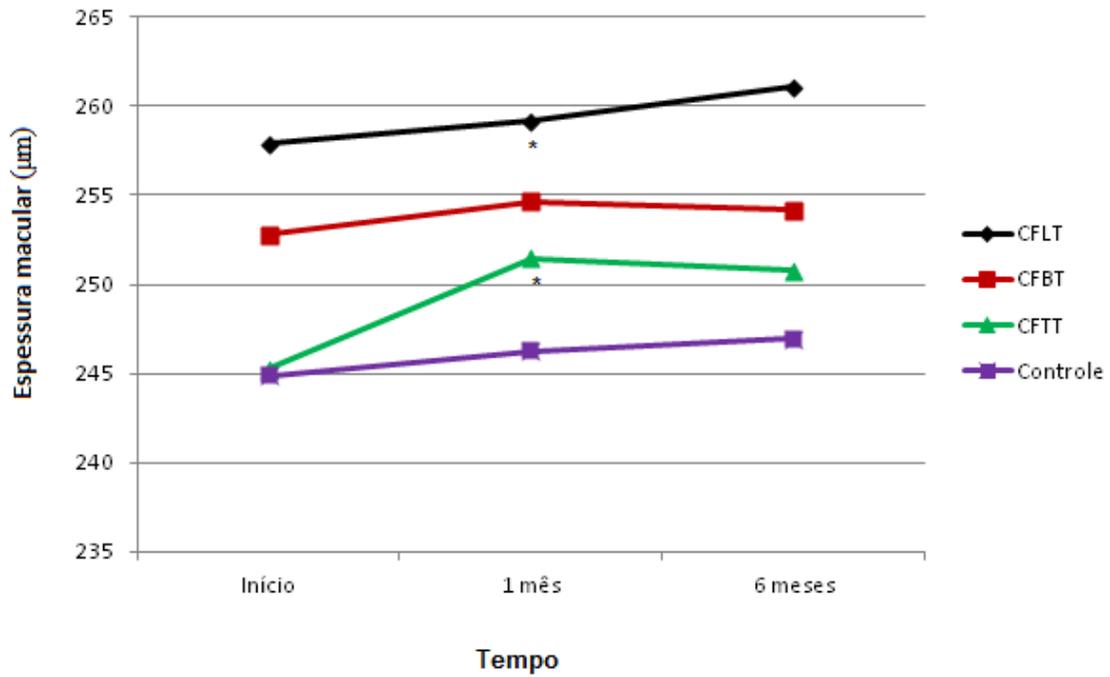
O Apêndice 4 (págs 162 a 163) apresenta os valores da espessura macular média de cada um dos participantes do estudo, durante todo o período de acompanhamento.

Nenhum paciente apresentou diminuição da acuidade visual ou exames de TCE-DE Cirrus HD com imagens de cistos maculares ou perda da depressão macular central durante o seguimento de seis meses. As medidas de espessura macular central média de cada grupo, em cada visita, durante todo o estudo estão apresentados na Tabela 3 e no Gráfico 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios da espessura macular no exame inicial entre os grupos ( $p=0,2672$ ). No intervalo de seguimento de 1 mês, os grupos de tratamento CFLT ( $p=0,0128$ ) e CFTT ( $p=0,0419$ ) apresentaram aumento estatisticamente significativo no valor de espessura macular central média em relação aos valores iniciais. Apesar do aumento no valor absoluto da média da espessura macular central após 1 mês de tratamento no grupo CFBT, essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,0609$ ). Não houve diferença significativa entre os valores médios da espessura macular central no exame inicial e no sexto mês de tratamento entre os grupos. Os valores de espessura macular central média nos grupos de tratamento e no grupo controle não apresentaram diferença estatisticamente significativa nos intervalos de 1 mês ( $p=0,4242$ ) e 6 meses ( $p=0,3766$ ). O grupo controle não apresentou alteração estatisticamente significativa do valor de espessura macular central ao longo do estudo.

**Tabela 3:** Comparação dos valores médios da espessura macular ( $\mu\text{m}$ ) de cada grupo, em cada intervalo, durante todo o estudo e também com os respectivos valores iniciais, de acordo com o tratamento recebido (média  $\pm$  DP).

	CFLT (n=16)	CFBT (n=15)	CFTT (n=15)	Controle (n=15)	P#
Início	257,87 $\pm$ 21,23	252,80 $\pm$ 24,01	245,26 $\pm$ 16,38	244,86 $\pm$ 22,34	0,2672
1 mês	259,18 $\pm$ 22,22	254,66 $\pm$ 25,56	251,24 $\pm$ 18,11	246,26 $\pm$ 21,27	0,4242
P+	0,0128*	0,0609	0,0419*	0,5629	
6 meses	261,06 $\pm$ 24,89	254,20 $\pm$ 24,12	250,80 $\pm$ 19,79	246,93 $\pm$ 20,16	0,3766
P+	0,0601	0,1619	0,0715	0,5048	

P# comparação entre grupos (ANOVA); P+ comparação em relação aos valores iniciais (teste t Student pareado); CFLT = combinação fixa de Timolol+Latanoprosta; CFBT = combinação fixa de Timolol+Bimatoprosta; CFTT= combinação fixa de Timolol+Travoprosta;  $\mu\text{m}$  = micrometro; DP = desvio padrão; \* diferença estatisticamente significativa.



**Gráfico 2-** Média da espessura macular central ( $\mu\text{m}$ ) de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento. CFLT = combinação fixa de Timolol+Latanoprosta; CFBT = combinação fixa de Timolol+Bimatoprosta; CFTT= combinação fixa de Timolol+Travoprosta;  $\mu\text{m}$  = micrometro; DP = desvio padrão; \* diferença estatisticamente significativa em relação ao valor inicial.

### 3.4- Pressão intraocular

O Apêndice 5 (págs 164 a 165) apresenta os valores da PIO dos participantes do estudo que utilizaram lubrificante e combinação fixa de maleato de timolol com análogos de PG durante todo o período de acompanhamento.

Os valores médios da PIO durante os seis meses de estudo estão apresentados na Tabela 4 e no Gráfico 3. No início do estudo, a PIO média foi significativamente menor no grupo controle ( $p=0,0000$ ). Durante o acompanhamento, não houve diferença estatisticamente significante na média da PIO no grupo controle.

Os pacientes tratados com combinação fixa de maleato de timolol com os análogos das PG apresentaram redução significativa da PIO em todas as visitas de seguimento em comparação aos valores iniciais ( $p<0,0001$ ). A PIO média foi significativamente menor no grupo controle durante os intervalos de seguimento exceto na avaliação de 2 meses.

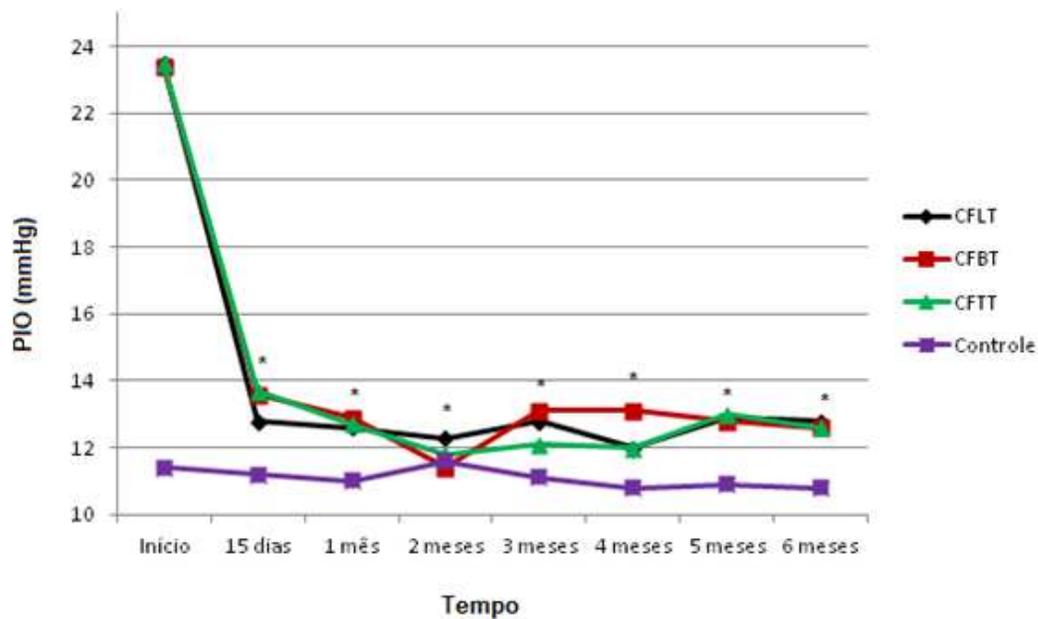
A redução média da PIO após seis meses foi de 5% (0,6 mmHg) para o grupo controle, de 45% (10,6 mmHg) para o grupo da combinação fixa de maleato de timolol com latanoprost, de 46% (10,8 mmHg) para o grupo da combinação fixa de maleato de timolol com bimatoprost e de 46,3% (10,9 mmHg) para o grupo da combinação fixa de maleato de timolol com travoprost.

Não houve diferença estatisticamente significante entre as reduções de PIO obtidas pelas diferentes combinações fixas ( $p=0,816$ ).

**Tabela 4.** Comparação das pressões intraoculares médias (mmHg) de cada grupo, em cada Intervalo, durante todo o estudo e também com os respectivos valores iniciais (média ± DP).

	CFLT (n=16)	CFBT (n=15)	CFTT (n=15)	Controle (n=15)	P#
Início	23,50 ± 1,82	23,46 ± 1,06	23,53 ± 1,30	11,40 ± 1,50	0,0000*
15 dias	12,87 ± 2,5	13,66 ± 2,84	13,73 ± 1,79	11,26 ± 1,90	0,0164*
P+	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,4137	
1 mês	12,68 ± 2,02	12,93 ± 2,25	12,73 ± 1,43	11,00 ± 1,73	0,0235*
P+	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,2074	
2 meses	12,31 ± 2,02	11,40 ± 2,29	11,86 ± 1,64	11,06 ± 1,22	0,2720
P+	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,1327	
3 meses	12,81 ± 2,28	13,13 ± 1,95	12,13 ± 1,72	11,13 ± 2,03	0,0423*
P+	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,2824	
4 meses	12,00 ± 2,42	13,13 ± 2,09	12,00 ± 2,10	10,80 ± 1,42	0,0289*
P+	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,0995	
5 meses	12,93 ± 1,69	12,86 ± 1,99	13,00 ± 1,88	10,93 ± 1,03	0,0028*
P+	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,1176	
6 meses	12,86 ± 2,13	12,60 ± 1,84	12,60 ± 1,63	10,80 ± 1,20	0,0067*
P+	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,0539	

P# comparação entre grupos (ANOVA); P+ comparação em relação aos valores iniciais (teste t Student pareado); CFLT = CF de Timolol+Latanoprostá; CFBT = CF de Timolol+Bimatoprostá; CFTT = CF de Timolol+Travoprostá; \* diferença estatisticamente significativa.



**Gráfico 3-** Médias das pressões intraoculares (mmHg) de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento. CFBT = combinação fixa de Timolol+Bimatoprostaa;, CFLT = combinação fixa de Timolol+Latanoprostaa; CFTT= combinação fixa de Timolol+Travoprostaa; \* diferença estatisticamente significante em relação ao valor inicial.



---

## 4-DISCUSSÃO



#### **4.1- Barreira hematoaquosa**

Entre as combinações fixas disponíveis, as que contêm maleato de timolol e análogos das prostaglandinas são muito utilizadas na prática clínica pela comodidade posológica (uma vez ao dia) e pelo efeito hipotensor aditivo de seus componentes (132,133). Nosso estudo é o primeiro a investigar a barreira hematoaquosa após o uso das combinações fixas dos análogos de PG com timolol. Entretanto, alguns estudos avaliaram os componentes dessas combinações isoladamente sobre a BHA (239-250).

Airaksinen et al. avaliaram o efeito do uso de maleato de timolol 0,5% tópico por meio da angiofluoresceinografia bilateral simultânea (AFGS) da íris em dois grupos de pacientes. Um grupo de indivíduos com PIO elevada e sem uso de timolol prévio realizou AFGS antes e após 3 dias de tratamento com esse hipotensor. O outro grupo já utilizava timolol há 2-24 meses. O uso a curto ou longo prazo dessa substância não promoveu vazamento do corante dos vasos irianos (239).

Outros estudos demonstraram aumento da concentração de proteínas no humor aquoso após uso de timolol (240-242). Beardsley et al. mediram a concentração de proteínas no humor aquoso em 32 olhos de pacientes em um estudo prospectivo, randomizado e duplo-mascarado. A média de concentração de proteínas no HA foi de 38 mg/100 ml para o grupo tratado com timolol tópico e 13mg/ml no grupo controle ( $p < 0,001$ ) (240). Stur et al. investigaram a concentração de albumina e IgG no HA, por fluoroimunoensaio, de 41 pacientes antes de serem submetidos a facectomia intracapsular. O uso de timolol em 24 olhos foi associado com um aumento estatisticamente significativo de ambas as proteínas quando comparado com 17 controles ( $p < 0,005$ ). As razões de

albumina e IgG não foram diferentes entre os dois grupos (241). Esses pesquisadores também avaliaram 40 pacientes que seriam submetidos à facectomia intracapsular e usaram timolol tópico ou placebo de forma aleatória e mascarada antes do procedimento. O HA foi coletado durante o procedimento e as concentrações de proteína foram determinadas por cromatografia. A concentração total e a concentração de proteínas de alto e médio peso molecular foram estatisticamente maiores no grupo tratado com timolol. A relação dos níveis de proteínas de distintos pesos moleculares não foi diferente entre os dois grupos, sugerindo que esse achado seja resultado da redução da produção de HA e não de alteração na permeabilidade da barreira hematoaquosa (242).

Em um estudo realizado por Mori et al., o efeito de timolol tópico na permeabilidade da barreira hematoaquosa de 10 voluntários jovens sem glaucoma foi investigado. Foram avaliadas a taxa de fluxo aquoso com fluorofotometria e a concentração de proteínas na câmara anterior com “laser flare meter” em ambos os olhos, antes e após a instilação de timolol em um olho de cada participante. A concentração de proteína na câmara anterior apresentou aumento máximo de 37% quando comparado ao olho não tratado após 5 horas da instilação e o fluxo de aquoso no olho tratado apresentou redução máxima de 30% após 2 horas. O coeficiente de entrada de proteínas na câmara anterior foi calculado usando uma equação que dependia das mudanças do fluxo aquoso, concentração de proteínas no HA e no plasma. Não foram encontradas mudanças significantes no coeficiente de entrada de proteínas na câmara anterior após a instilação de timolol ou entre o olho tratado e o contralateral, indicando que a permeabilidade da barreira hematoaquosa não foi alterada (243).

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo mascarado, Myiake et al. avaliaram a ocorrência de alterações na BHA com “laser flare meter” e EMC com angiografia fluorescente após uso de timolol com cloreto de benzalcônio, uso do veículo com CB e uso somente do veículo. Os pacientes com GPAA, hipertensão ocular ou glaucoma de pressão normal seriam submetidos à facoemulsificação com implante de lente intraocular (LIO) acrílica dobrável. Cento e oitenta olhos de 180 pacientes foram randomizados para 6 grupos (30 pacientes em cada grupo): timolol com CB e diclofenaco, timolol com CB e fluormetolona, veículo com CB e diclofenaco, veículo com CB e fluormetolona, veículo sem CB e diclofenaco e veículo sem CB e fluormetolona. Os grupos não apresentaram diferença nos valores médios de “flare” antes da cirurgia e no primeiro dia de pós-operatório entre os grupos. A média dos valores de “flare” no pós-operatório foi maior nos grupos com associação a fluormetolona ( $p < 0,05$ ). Entre estes, o grupo de timolol com CB apresentou valores médios de “flare” maiores que o grupo do veículo com CB nos intervalos de 3 e sete dias. ( $p < 0,05$ ). Os autores concluíram que o timolol e seu conservante, CB, causam quebra da BHA no pós-operatório recente de cirurgia de catarata (244). Entretanto, as diferenças observadas nos valores médios do “flare” podem ser atribuídas ao efeito menos tóxico do clorobutanol (conservante do diclofenaco) em relação ao CB (conservante da fluormetolona) ou maior potência anti-inflamatória do diclofenaco em relação à fluormetolona (244).

Stevens et al. investigaram timolol com CB e timolol sem conservante para avaliar o efeito sobre a BHA. Vinte e oito pacientes com HO e sem uso de medicação hipotensora prévia foram tratados com timolol com CB em um olho e timolol sem conservante no olho contralateral. O “flare” foi avaliado com “laser flare meter” antes e

após 1 mês do uso das medicações. Houve aumento estatisticamente significativo nos valores de “flare” dos dois grupos ( $p=0,008$  no grupo que usou timolol sem conservante e  $p<0,001$  no grupo timolol com CB). O aumento nos valores de “flare” foi maior no grupo do timolol com CB ( $p=0,0013$ ). Como os pacientes eram virgens de tratamento e sem cirurgia ou doença ocular com predisposição à inflamação prévia, o estudo sugere que o CB induz inflamação subclínica na câmara anterior com quebra da barreira hematoaquosa (245).

No lançamento comercial dessas drogas no Brasil e no início deste estudo, todas as combinações fixas dos análogos das prostaglandinas com maleato de timolol possuíam como conservante o CB. Atualmente a combinação fixa de travoprostá com maleato de timolol não tem CB na sua composição e possui poliquaternium-1 como conservante. Todos os pacientes incluídos no grupo CFTT utilizaram a apresentação com CB até o encerramento do estudo.

Martin et al. comparam as alterações na PIO, na espessura macular e no “flare” após 6 meses de uso de bimatoprostá 0,03% uma vez à noite ou timolol 0,5% de 12 em 12 horas. Foram avaliados 30 olhos de 30 pacientes por grupo. Os indivíduos possuíam diagnóstico de GPAA, glaucoma pigmentar, glaucoma pseudoexfoliativo ou hipertensão ocular e o estudo foi prospectivo, randomizado e paralelo. Em relação ao “flare” avaliado com “laser flare meter”, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ou dentro do mesmo grupo durante os seis meses de seguimento ( $p=0,143$ ) (246). A amostra desse estudo foi calculada para avaliar a eficácia hipotensora das medicações, sendo insuficiente para investigar inflamação na câmara anterior.

Em outro estudo, Linden et al. aferiram o “flare” utilizando o “laser flare meter” em 16 pacientes com GPAA ou HO tratados com latanoprostá à 0,005% durante um período de seis a doze meses. As medidas do “flare” foram realizadas antes do início do estudo, e três, seis e doze meses após início do uso da latanoprostá. Dois pacientes tiveram ambos os olhos tratados e os demais utilizaram o medicamento em apenas um olho, com o outro servindo de controle. Durante todo o estudo, não se observou diferença estatisticamente significativa em relação às medidas do flare, bem como também não houve aumento marcante do “flare” em nenhum indivíduo. Os valores máximos do “flare” observados antes do tratamento foram 13,00 ph/ms nos olhos tratados e 9,43 ph/ms nos olhos não tratados. Durante o tratamento esses valores foram, respectivamente, 10,48 ph/ms e 10,25 ph/ms (247). Os dois estudos citados anteriormente não mencionam se os olhos avaliados eram fâcicos, pseudofâcicos ou afâcicos.

Miyake et al. avaliaram a quebra da barreira hematoaquosa com “laser flare meter” e a presença de EMC angiográfico em pacientes com GPAA, glaucoma de pressão normal ou hipertensão ocular tratados com latanoprostá após facoemulsificação com implante de LIO dobrável. Os pacientes foram randomizados em quatro grupos de 40 pacientes (40 olhos) que receberam latanoprostá e diclofenaco, latanoprostá e fluormetolona, placebo e diclofenaco, e placebo e fluormetolona. O uso de latanoprostá ou placebo foi iniciado dois dias antes da cirurgia e prolongado por cinco semanas de pós-operatório. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos valores médios do “flare” determinados antes da cirurgia e no primeiro dia pós-operatório nos diversos grupos. Nos dois grupos tratados com fluormetolona, a média do “flare” foi significativamente maior do que nos grupos tratados com diclofenaco no intervalo de três

dias, uma, duas e cinco semanas após a cirurgia. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à média do “flare” durante todo o estudo comparando os grupos que receberam latanoprostá e diclofenaco e placebo e diclofenaco. Entretanto, a média do “flare” foi significativamente maior nos olhos tratados com latanoprostá e fluormetolona do que nos olhos tratados com placebo e fluormetolona no intervalo de três dias, uma e duas semanas após a cirurgia ( $p < 0,05$ ). Assim, os autores concluíram que a latanoprostá levou a uma quebra da BHA e que esse efeito adverso podia ser evitado quando se instilava concomitantemente colírio anti-inflamatório não hormonal (248).

Cellini et al. investigaram 60 pacientes com GPAA randomizados para uso de latanoprostá 0,005%, travoprostá 0,004% e bimatoprostá 0,03% , uma vez ao dia, por 6 meses. A inflamação ocular foi avaliada com “laser flare meter” antes do uso do hipotensor e após 3 e 6 meses. No terceiro mês, houve aumento significativo do “flare” nos grupos da latanoprostá ( $p=0,001$ ), travoprostá ( $p=0,001$ ) e bimatoprostá ( $p=0,017$ ). No sexto mês, os valores do “flare” também foram significativamente maiores que os valores iniciais nos grupos da latanoprostá ( $p=0,001$ ), travoprostá ( $p=0,001$ ) e bimatoprostá ( $p=0,001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medidas encontradas no terceiro e no sexto mês do estudo ( $p > 0,170$ ). A média do “flare” dos pacientes tratados com latanoprostá foi significativamente maior do que nos tratados com travoprostá e com bimatoprostá tanto no terceiro ( $p < 0,014$ ) como no sexto mês ( $p=0,001$ ). Comparando travoprostá e bimatoprostá, apenas no terceiro mês a média do “flare” foi significativamente maior no grupo tratado com travoprostá ( $p=0,001$ ) (181). Esse estudo não menciona se os olhos avaliados eram fâcicos, pseudofâcicos ou afâcicos.

Arcieri et al. avaliaram os efeitos dos análogos de PG na quebra da barreira hematoaquosa e hematorretiniana em pacientes pseudofácicos ou afácicos com glaucoma. Nesse ensaio clínico observador mascarado, os pacientes foram randomizados para uso de bimatoprost (n=16), latanoprost (n=15), travoprost (n=17), unoproston (n=16) e lubrificante (n=16) por 6 meses. A média dos valores de “flare” foi estatisticamente maior nos grupos da bimatoprost, latanoprost e travoprost durante o seguimento ( $p < 0,02$ ). Os pacientes que receberam bimatoprost ( $p < 0,035$ ), latanoprost ( $p < 0,020$ ) e travoprost ( $p < 0,001$ ) apresentaram um aumento significativo do “flare” durante todo o seguimento, quando comparado aos valores iniciais. Essa alteração não foi detectada no grupo controle, tratado com lubrificante contendo CB (249).

Em outro estudo, Arcieri et al. investigaram também a influência dos análogos de PG em pacientes fáticos com GPAA ou hipertensão ocular na barreira hematoaquosa com “laser flare meter” em um estudo prospectivo, randomizado, observador mascarado e cruzado. Um total de 34 pacientes sem história de cirurgia ocular prévia foram randomizados para uso de latanoprost, travoprost e bimatoprost às 20:00 horas por um mês, seguido de 1 mês de “washout” entre cada droga. Não houve aumento estatisticamente significativo na média de valores de “flare” iniciais em todos os grupos ( $p > 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores de “flare” entre os grupos ( $p > 0,05$ ) (250).

Os valores iniciais médios de “flare” dos grupos de tratamento do presente estudo eram maiores que os valores de olhos saudáveis descritos na literatura (5,0-6,5 ph/ms) (176-179). Entretanto, os valores médios de “flare” eram comparáveis aos valores obtidos por Siriwardena et al. em pacientes submetidos a facoemulsificação com implante

de LIO ( $10,6 \pm 0,7$  ph/ms). Esse estudo comparou prospectivamente a resposta inflamatória na câmara anterior de 148 olhos após facoemulsificação e de 131 olhos após trabeculectomia com iridectomia periférica (em metade dos casos de trabeculectomia foi utilizado 5-fluorouracil). Antes da cirurgia, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores médios de “flare” entre os grupos. Após a trabeculectomia, os valores de “flare” retornaram aos níveis basais após 4 semanas de pós-operatório, enquanto os valores de “flare” permaneceram significativamente aumentados após facoemulsificação na 6ª semana de pós-operatório ( $p < 0,006$ ) e no 3º mês ( $p < 0,05$ ) (251). Os valores médios de “flare” após trabeculectomia e iridectomia eram  $9,1 \pm 0,7$  ph/ms após 6 meses e  $8,6 \pm 0,6$  ph/ms aos 12 meses (251). É interessante notar que o grupo controle do nosso estudo apresentava valores médios de “flare” maiores e com maior variação ( $30,02 \pm 15,35$  ph/ms). No entanto, os pacientes do presente estudo foram submetidos a procedimento combinado de facoemulsificação com implante de LIO e trabeculectomia com uso de mitomicina C. O grupo controle não apresentou aumento estatisticamente significativo nos valores médios de “flare” em relação aos valores iniciais em todos intervalos de seguimento. Esse resultado é compatível com o estudo desenvolvido por Arcieri et al. (249), mas discorda das análises obtidas por Miyake et al. e Stevens et al. (244,245).

Entretanto, ao contrário dos estudos realizados por Miyake et al. (244, 248), nos quais os autores concluíram que o timolol, o CB e a latanoprosta quebravam a barreira hematoaquosa em pacientes submetidos a facoemulsificação recente, todos os pacientes do presente estudo possuíam ao menos 6 meses de pós-operatório de facoemulsificação com implante de LIO ou cirurgia combinada de facoemulsificação com implante de LIO e trabeculectomia com mitomicina C.

O presente estudo não demonstrou aumento estatisticamente significativo nos valores médios de “flare” entre os grupos de combinações fixas de análogos de PG com timolol, exceto em dois intervalos de acompanhamento (no grupo CFTT no intervalo de seguimento de 1 mês e no grupo CFLT no intervalo de seguimento de 3 meses). O aumento nos valores médios de “flare” foram observados na maioria dos estudos com timolol e análogos de prostaglandinas usados isoladamente, exceto nos estudos de Martin et al. (246), Linden et al. (247)(sem definição se os pacientes eram fáticos, pseudofáticos ou afáticos) e Arcieri et al.(com pacientes fáticos) (250).

Uma limitação deste estudo foi que todos os pacientes já faziam uso de análogos de prostaglandinas e maleato de timolol antes do período de “washout” para inclusão. Este viés de seleção incluiu pacientes expostos previamente às medicações avaliadas, com provável boa tolerância e sem antecedente de efeitos colaterais graves como uveíte e edema macular cistóide. Nos estudos de Cellini et al. e Arcieri et al. (181,249) que demonstraram aumento dos níveis médios de “flare” com uso de análogos de PG, os indivíduos não haviam utilizado este hipotensor previamente. O período de “washout” de quatro semanas para prostaglandinas e timolol do presente estudo pode ter sido insuficiente para reverter uma inflamação subclínica prévia. Este período de “washout” poderia ser suficiente para reverter os efeitos hipotensores oculares, porém não se conhece o tempo para “washout” da quebra da BHA ou se este efeito é reversível.

O paciente ideal para inclusão neste estudo seria aquele virgem de tratamento para avaliação de alterações na BHA e BHR. Entretanto, as diretrizes de tratamento do GPAA orientam o uso de monoterapia como tratamento inicial e não o uso de combinação fixa de hipotensores oculares (72,82,83). Além disso, os pacientes deste

estudo faziam seguimento em um serviço terciário de referência de atendimento a glaucoma e, na maioria dos casos, chegam ao Ambulatório utilizando duas ou mais medicações.

#### **4.2-Edema macular cistóide e espessura macular central**

O EMC observado após a cirurgia de catarata foi inicialmente relatado por Irvine em 1953 e é denominado síndrome de Irvine-Gass (252). Aproximadamente 20% dos pacientes submetidos à cirurgia de catarata (facoemulsificação ou extração extracapsular) sem intercorrências desenvolvem EMC angiograficamente comprovado, porém redução clinicamente significativa da acuidade visual é observada em apenas 1% desses olhos (253). Embora a patogênese seja multifatorial, a inflamação, incluindo mediadores químicos endógenos como as prostaglandinas, parece ser o principal fator etiológico no desenvolvimento de EMC após cirurgia de catarata (116,137).

Alguns estudos retrospectivos avaliaram a associação de EMC e uso de latanoprost. Ayyala et al. revisaram os prontuários de 4 pacientes com GPAA que desenvolveram EMC após iniciar tratamento com de latanoprost. Todos os pacientes que apresentaram EMC tinham sido submetidos à cirurgia de catarata, sendo dois olhos afácicos e quatro pseudofácicos. Houve resolução do edema após interrupção do uso desse hipotensor (116). Warwar et al. revisaram os prontuários de 94 pacientes para avaliar a incidência de EMC e uveíte anterior associados a latanoprost. Dois pacientes (2,1%) apresentaram EMC durante o tratamento. Nesses casos, houve resolução do quadro após interrupção do tratamento com latanoprost (254).

Moroi et al. fizeram uma revisão dos pacientes que desenvolveram EMC associado a uso de latanoprostá para identificar diagnósticos coexistentes. O EMC foi confirmado em todos os casos por meio de AFG em sete pacientes. As condições oculares coexistentes incluíram membrana epirretiniana, história de EMC associado a dipivefrina, cirurgia de catarata complicada, história de edema macular associado a oclusão de ramo de veia central da retina, história de uveíte anterior e diabetes melitus. Em todos os casos houve resolução do EMC com a interrupção do tratamento com latanoprostá (255).

Lima et al. investigaram a incidência de EMC associado ao uso de latanoprostá em pacientes com glaucoma após cirurgia de catarata em um estudo multicêntrico e retrospectivo. Os pacientes que apresentaram redução na acuidade visual de pelo menos duas linhas na tabela de Snellen foram submetidos à AFG para verificar a presença de EMC. Três casos de EMC entre 185 pacientes pseudofácicos (n=173) ou afácicos (n=12) foram observados. Estes 3 pacientes tiveram rotura da cápsula posterior durante a cirurgia de catarata, com necessidade de realização de vitrectomia anterior. Além disso, um dos pacientes tinha apresentado episódio prévio de EMC três anos antes do início da terapia com latanoprostá (256).

Wand et al. revisaram o prontuário de três pacientes com EMC relacionados ao uso de análogos de PG. Todos os pacientes foram submetidos previamente à cirurgia de catarata e de glaucoma e apresentavam cápsula posterior rota ou ausente. Redução da acuidade visual de pelo menos duas linhas na escala de Snellen decorrente de EMC confirmado por AFG foi evidenciada em todos os três pacientes que estavam recebendo unoprostona, travoprostá e bimatoprostá, respectivamente. O EMC foi resolvido após interrupção do análogo de PG e com o início do uso de corticóide e AINH (257).

Yeh et al. analisaram retrospectivamente 162 olhos de 145 pacientes consecutivos submetidos à facoemulsificação com implante de LIO, sem complicação intraoperatória. As drogas utilizadas no pós-operatório padrão não incluíam AINH. Os casos de EMC foram diagnosticados por meio do exame fundoscópico associado à diminuição da acuidade visual. Dos doze pacientes que usavam latanoprostá, oito foram orientados a suspender o seu uso uma semana antes da cirurgia e nenhum desenvolveu EMC. Dos quatro pacientes que não interromperam o uso da latanoprostá, todos apresentaram EMC no pós-operatório, sendo a diferença estatisticamente significativa ( $p=0,003$ ). Dos pacientes que desenvolveram EMC um mês após a cirurgia de catarata, nenhum tinha diabetes mellitus, qualquer doença sistêmica ou inflamatória ocular. Todos os casos de EMC evoluíram para resolução do edema e recuperação da acuidade visual com o término do uso do análogo de PG e tratamento com cetorolaco de trometamina (258).

Watanabe et al. descreveram o desenvolvimento de EMC associado à piora da acuidade visual um mês após início do uso de latanoprostá em um olho pseudofácico com glaucoma e com cápsula posterior rota. O EMC regrediu duas semanas após interrupção desse hipotensor e uso de betametasona e diclofenaco de sódio tópicos (259). Carrillo et al. relataram um caso de EMC documentado por AFG, após a substituição de latanoprostá por bimatoprostá, nove meses após realização de cirurgia de catarata. O uso de bimatoprostá foi interrompido, sendo prescrito diclofenaco tópico. Após dois meses, houve recuperação da acuidade visual e resolução do EMC (260).

Miyake et al. avaliaram a incidência de edema macular cistóide com AFG em pacientes com GPAA, glaucoma de pressão normal ou hipertensão ocular tratados com

latanoprostá após cirurgia de catarata. Os pacientes foram randomizados em quatro grupos de 40 pacientes (40 olhos) que receberam latanoprostá e diclofenaco, latanoprostá e fluormetolona, placebo e diclofenaco, e placebo e fluormetolona. O uso de latanoprostá ou placebo foi iniciado dois dias antes da cirurgia e prolongado por cinco semanas de pós-operatório. A incidência de EMC angiográfico na quinta semana foi significativamente maior nos olhos que receberam fluormetolona do que nos olhos que receberam diclofenaco ( $p < 0,01$ ) e também foi maior nos olhos que receberam latanoprostá e fluormetolona comparado aos olhos que receberam placebo e fluormetolona ( $p < 0,01$ ). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os olhos que receberam latanoprostá e diclofenaco e placebo e diclofenaco (248).

Arcieri et al. investigaram a ocorrência de EMC com AFG antes, após 1 mês e 6 meses de tratamento com análogos de PG em pacientes pseudofácicos ou afácicos com glaucoma (249). Nesse ensaio clínico observador mascarado, os pacientes foram randomizados para uso de bimatoprostá (n=16), latanoprostá (n=15), travoprostá (n=17), unoprostona (n=16) e lubrificante (n=16) por 6 meses. Quatro olhos no grupo latanoprostá, 1 olho no grupo bimatoprostá e 1 olho no grupo travoprostá desenvolveram EMC. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de EMC entre os olhos que utilizavam latanoprostá quando comparado a bimatoprostá ( $p=0,17$ ) e travoprostá ( $p=0,16$ )(249).

Martin et al. comparam as alterações na espessura macular após 6 meses de uso de bimatoprostá 0,03% uma vez à noite ou timolol 0,5% de 12 em 12 horas em 30 olhos de 30 pacientes por grupo. Os indivíduos possuíam diagnóstico de GPAA, glaucoma pigmentar, glaucoma pseudoexfoliativo ou hipertensão ocular. O estudo foi prospectivo,

randomizado e paralelo. Os autores não detectaram diferença na espessura macular inter ou intra-grupo ( $p=0,790$ ) nos 6 meses de seguimento. Entretanto, a amostra desse estudo foi calculada para avaliar a diferença hipotensora entre as medicações, sendo insuficiente para investigar alteração na espessura macular (246).

Arcieri et al. investigaram a ocorrência de EMC e a espessura foveal com TCO em pacientes pseudofácicos após uso de latanoprostá. Os pacientes submetidos a cirurgia de catarata há pelo menos 6 meses foram randomizados para uso de lubrificante com CB ( $n=10$ ) ou latanoprostá ( $n=10$ ). Metade dos pacientes de cada grupo apresentava cápsula rota após capsulotomia com Nd: YAG laser. Após 1 mês, não houve diferença estatisticamente significante na média de espessura foveal nos pacientes que usaram placebo em relação ao valor inicial ( $p>0,0610$ ). Nos pacientes sob uso de latanoprostá, houve aumento estatisticamente significante na média de espessura foveal após 1 mês de tratamento ( $p<0,0004$ ). A espessura foveal dos pacientes tratados com latanoprostá e que apresentavam cápsula rota foi significativamente maior que os que tinham cápsula íntegra ( $p<0,0461$ ) (261).

Furuichi et al. empregaram a TCO para avaliar prospectivamente o uso de latanoprostá e a espessura foveal em pacientes com glaucoma e sem fatores de risco para EMC. Trinta e oito olhos de 38 pacientes com glaucoma e sem história de cirurgia intraocular, uveíte ou trabeculoplastia foram incluídos no estudo. Imagens de TCO foram obtidas antes do uso da medicação, após 1,3 e 6 meses de tratamento. Não houve diferença significante na média da espessura foveal durante o seguimento: antes do tratamento ( $139,6 \pm 20,0 \mu\text{m}$ ), após 1 mês ( $139,1 \pm 20,3 \mu\text{m}$ ), 3 meses ( $139,6 \pm 17,8 \mu\text{m}$ ) e 6 meses de tratamento ( $137,3 \pm 15,5 \mu\text{m}$ ) (262).

A associação de timolol e CB com EMC foi avaliada por Myiake et al. em um estudo prospectivo, randomizado e duplo mascarado. A ocorrência de EMC angiográfico foi avaliada em olhos que seriam submetidos à facoemulsificação com implante de LIO. Cento e oitenta olhos de 180 pacientes foram randomizados para 6 grupos (30 pacientes em cada grupo): timolol com CB e diclofenaco, timolol com CB e fluormetolona, veículo com CB e diclofenaco, veículo com CB e fluormetolona, veículo sem CB e diclofenaco e veículo sem CB e fluormetolona. A incidência de EMC angiográfico na quinta semana de pós-operatório foi significativamente maior nos pacientes que receberam fluormetolona que os pacientes dos grupos que usaram diclofenaco ( $p < 0,01$ ). Nos grupos que receberam fluormetalona, a incidência de EMC também foi maior nos pacientes que usaram timolol com CB e veículo com CB em relação aos pacientes que utilizaram veículo sem CB ( $p < 0,01$ ) (244).

Myiake et al. revisaram quatro estudos clínicos e laboratoriais para comparar a incidência de EMC em olhos submetidos à facoemulsificação recente que receberam latanoprostá, timolol com CB, timolol sem conservante, veículo com CB e veículo sem CB. Avaliaram também as alterações morfológicas celulares e as mudanças nos indicadores de síntese de citocinas e prostaglandinas causadas por latanoprostá, timolol e CB. Os autores não encontraram diferença na incidência de EMC entre latanoprostá, timolol com CB e veículo com CB. A incidência de EMC foi maior significativamente nos olhos que usaram timolol com CB em relação ao timolol sem conservante. Segundo os autores, o dano celular e a síntese de PG e citocinas seriam mais afetados pelo CB que pela latanoprostá ou timolol. Baseados nestes achados, os autores sugeriram que o EMC seria efeito adverso do CB (263). No entanto, o presente estudo não demonstrou diferença

estatisticamente significativa no valor da espessura macular central média em relação aos valores iniciais no grupo controle. O estudo de Arcieri et al. também não encontrou diferença significativa na espessura foveal após uso de lubrificante com CB por 1 mês. (261)

No presente estudo, a espessura macular central inicial dos olhos avaliados foi comparável à espessura macular central média em olhos sem doença retiniana medida com a TCO-DE Cirrus HD, que se situa entre  $261,31 \pm 17,67 \mu\text{m}$  (264) e  $253,92 \pm 24,18 \mu\text{m}$  (265). No intervalo de seguimento de 1 mês, os grupos de tratamento CFLT ( $p=0,0128$ ) e CFTT ( $p=0,0419$ ) apresentaram aumento estatisticamente significativo no valor de espessura macular central média em relação aos valores iniciais. De maneira similar, o estudo de Arcieri et al. (261) demonstrou aumento estatisticamente significativo na média de espessura foveal após 1 mês de tratamento com latanoprost isolada ( $p<0,004$ ).

No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios das espessuras maculares centrais no exame inicial e no sexto mês de tratamento entre os grupos. Em concordância com o nosso estudo, Martin et al. não encontraram diferença significativa no valor médio da espessura macular central após seis meses de tratamento com uso de timolol ou bimatoprost (246). Entretanto este estudo não menciona se os olhos avaliados eram fácicos, pseudofácicos ou afácicos. Furuichi et al. também não encontraram diferença estatisticamente significativa no valor médio da espessura macular central após seis meses de tratamento com uso de latanoprost, porém os olhos tratados eram fácicos (262).

Nossa amostra apresenta um poder de 99% para detectar um aumento de 10% na espessura macular central média, com nível de significância de 0,05. Uma limitação da análise da alteração da espessura macular central foi a inclusão de pacientes que foram previamente expostos a análogos de PG e timolol. Este viés de seleção pode ter recrutado pacientes com boa tolerância e sem história de efeitos adversos graves, como EMC.

### **4.3-Pressão Intraocular**

São vários os estudos que avaliam o efeito hipotensor do timolol e das diferentes prostaglandinas em combinações fixas ou apresentações separadas, mas são raros os que avaliam mais de dois produtos simultaneamente. Por isso, meta-análises e revisões sistemáticas foram publicadas para que uma comparação adequada fosse realizada.

Uma meta-análise analisou o pico de redução da PIO das medicações mais utilizadas nos pacientes com GPAA e HO, incluindo 28 ensaios clínicos randomizados. Os picos de redução da PIO foram 33% para bimatoprost, 31% para latanoprost, 31% para travoprost e 27% para timolol (131).

Quaranta et al. avaliaram, em uma revisão sistemática, estudos clínicos randomizados que comparavam timolol, bimatoprost, latanoprost e travoprost administrados isoladamente, em combinações separadas ou fixas por, no mínimo, 4 semanas. Todas as combinações fixas dos análogos de PG com timolol foram mais eficazes que timolol na redução da PIO: diferença média global (DM) com combinação

fixa de latanoprosta/timolol (DM - 2.74, IC 95%: - 3.24 a - 2.23); com travoprosta/timolol (DM - 1.93, IC 95%: - 2.98 a - 0.88) e bimatoprosta/timolol (DM - 1.49, IC 95%: - 1.86 a - 1.12). As combinações fixas dos análogos de PG com timolol apresentaram maior efeito hipotensor que seu respectivo análogo de prostaglandina isolado, com diferença de cerca de 1mmHg para latanoprosta (DM - 1.09; IC 95%: - 1.57 a - 0.60) e de 2mmHg para travoprosta (DM - 2.14; IC95%: - 3.05 to - 1.24). Essa diferença em relação a bimatoprosta é incerta. Os resultados desta revisão sistemática indicam que as associações com apresentações separadas são mais potentes que suas respectivas combinações fixas (266).

Cheng et al. realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de dados de 40 ensaios clínicos com as combinações fixas contendo timolol 0.5% em pacientes com GPAA e HO. As reduções absolutas na média diurna da PIO foram 8.85 mmHg (8.30 a 9.40) para latanoprosta/timolol; 9.09 mmHg (8.32 a 9.87) para travoprosta/timolol e 8.40 mmHg (8.13 a 8.67) para bimatoprosta/timolol. As reduções relativas na média da PIO diurna foram 34.9% para travoprosta/timolol; 34.3% para bimatoprosta/timolol e 33.9% para latanoprosta/timolol (267).

No presente estudo, a redução média da PIO após seis meses foi de 45% (10,6 mmHg) para o grupo da combinação fixa de maleato de timolol com latanoprosta, de 46% (10,8 mmHg) para o grupo da combinação fixa de maleato de timolol com bimatoprosta e de 46,3% (10,9 mmHg) para o grupo da combinação fixa de maleato de timolol com travoprosta. Uma hipótese para justificar esse achado de maior redução da PIO média que a observada no estudo de Cheng et al. é que as combinações fixas foram instiladas à noite (às 20:00) durante nossa avaliação. O pico de ação do timolol é após 2

horas da sua instilação e o vale após 12 horas (91,93). O pico de ação dos análogos das PG é após 12 horas da administração e seu vale após 24 horas (103). Na maioria dos estudos incluídos na meta-análise, as combinações fixas de análogos de PG e timolol foram utilizadas pela manhã. Como as medidas da PIO são realizadas durante o dia, o pico de ação dos análogos das PG geralmente não é medido (20:00 a 22:00 a depender da hora de instilação). Além disso, no presente estudo avaliou-se somente uma medida da PIO às 9:00 (próximo ao pico de ação) e não várias medidas diurnas da PIO. Outra explicação possível para a maior redução da PIO média é a seleção de pacientes com provável boa resposta hipotensora às medicações em estudo. Os pacientes passaram por um período de “washout” e não eram virgens de tratamento.

Este estudo não foi primariamente estruturado para comparar o efeito redutor da PIO entre as combinações fixas dos análogos de PG com timolol. Nossa amostra apresenta um poder de 70% para detectar diferenças na PIO acima de 2 mmHg entre os grupos, com nível de significância de 0,05. Os resultados demonstraram que todas as combinações fixas dos análogos das PG reduziram de forma significativa a PIO em olhos pseudofácicos com GPAA, sem diferenças estatisticamente significantes entre si ( $p=0,816$ ).



---

## 5-CONCLUSÕES



Este estudo nos permite concluir que, ao avaliar o efeito do uso de combinação fixa de maleato de timolol com análogos das protraglandinas (latanoprost, travoprost ou bimatoprost) em pacientes pseudofácicos com GPAA:

- O uso de combinações fixas de maleato de timolol com análogos de prostaglandinas não aumentou significativamente a média dos valores do “flare” após 6 meses de tratamento nesta população.
- O uso de maleato de timolol em combinação fixa com bimatoprost, latanoprost ou travoprost não induziu aparecimento de EMC ou aumento estatisticamente significativo da espessura macular central após 6 meses de tratamento nesta população.
- Todas as combinações fixas reduziram de forma significativa a PIO, com efeito hipotensor semelhante entre si.



---

## 6-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Douglas GR, Drance SM, Schulzer M. A correlation of fields and discs in open angle glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 1974; 9(4):391-8.
2. Drance SM. Correlation between optic disc changes and visual Field defects in chronic open-angle glaucoma. *Trans Sect Ophthalmol Am Acada Ophthalmol Otolaryngol*. 1976; 81(2):224-6.
3. Primrose J. Peripapillary changes in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1977; 83: 930–931.
4. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Qualitative morphologic characteristics of normal and glaucomatous optic papillae. *Klin Monatsbl Augenheilkid*. 1988; 193(5): 481–488.
5. Varma R, Spaeth GL. The optic nerve in glaucoma. J.B. Lippincott. 1993: 137–140.
6. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and the mode of their progression. *Am J Ophthalmol*. 1991; 111: 485–490.
7. Caprioli J, Sears M, Miller JM. Patterns of early visual field loss in open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1987; 103(4): 512-7
8. Birch MK, Wishart PK, O' Donnell NP. Determining progressive visual field loss in serial Humphrey visual fields. *Ophthalmology*. 1995; 102 (8): 1227–1234.
9. Chen PP. Correlation of visual field progression between eyes in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2002; 109: 2093–2099.
10. Artes PH, Chauhan BC. Longitudinal changes in the visual field and optic disc in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2005; 24: 333–354.
11. Spry PG, Johnson CA. Identification of progressive glaucomatous visual field loss. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47(2): 158–173.
12. World Health Organization. Global data on visual impairments 2010, p. 3. Disponível em: <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>.
13. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3):262–7.

14. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian Population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(11):4974-79.
15. Rudnicka AR, Mt-Issa 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; 47(10): 4254–4261.
16. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma. The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008; 115(1): 85–93.
17. David R, Zangwill L, Stone D, Yassur Y. Epidemiology of intraocular pressure in a population screened for glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1987; 71: 776–771.
18. Gohdes DM, Balamurugan A, Larsen B, Maylahn C. Age-related eye diseases: an emerging challenge for public health professionals. *Prev Chronic Dis.* 2006; 3: 1–6.
19. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(4):532-8.
20. Wadhwa SD, Higginbotham EJ. Ethnic differences in glaucoma: prevalence, management, and outcome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005; 16(2): 101–106.
21. 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; 266(3):369-74.
22. Hiller R, Kahn HA. Blindness from glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1975; 80(1):62-9.
23. Sommer A, Tielsch JM, Katz J. The nature and causes of blindness in East Baltimore: a population-based survey. *N Engl J Med.* 1991;325:1412-7.
24. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race: seven-year result. *Ophthalmology.* 1998; 105: 1146-64.
25. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2004; 111(8):1439–48.

26. Leske MC. Open-angle glaucoma - an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007; 14(4): 166–172.
27. Rosenthal AR, Perkins ES. Family studies in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1985; 69(9): 664–667.
28. Nguyen RL, Raja SC, Traboulsi EI. Screening relatives of patients with familial chronic open angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2000; 107(7): 1294–1297.
29. Leske MC, Nemesure B, He Q, et al. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology.* 2001; 108(6): 1015–1022.
30. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Family history and risk of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112(1): 69–73.
31. Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, et al. for the Barbados Eye Study Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2007; 114: 1810–1815.
32. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, et al. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: The Visual Impairment Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(9): 3783–3789.
33. Müskens RPHM, de Voogd S, Wolfs RCW, et al. Systemic antihypertensive medication and incident open angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2007; 114: 2221–2226.
34. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 714–720.
35. European Glaucoma Prevention Study Group. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2007; 114: 3–9.
36. Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology.* 2007; 114: 10–19.
37. Millar C, Kaufman PL. Aqueous humor: secretion and dynamics. In: Tasman W, Jaeger EA, Eds. *Duane's foundations of clinical ophthalmology.* Philadelphia: Lippincott-Raven 1995.

38. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. Intraocular pressure in normal human eyes. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild.* 1958; 133(5):662–70.
39. Yamane R. Biologia celular e molecular da dinâmica do humor aquoso. In: Allingham RR (org). *Shields, Tratado de glaucoma. Quinta edição.* Rio de Janeiro: Cultura médica; 2008.
40. Grant WM. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1963; 69:783–801.
41. Sugar HS. Experimental trabeculectomy in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1961; 51: 623-7.
42. Bradley J, et al. Mediation of laser trabeculoplasty-induced matrix metalloproteinase expression by IL1beta and TNFalpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:422–430.
43. Stone EM, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science.* 1997; 275:668–670.
44. Wilkinson C, et al. Tonography demonstrates reduced facility of outflow of aqueous humor in myocilin mutation carriers. *J Glaucoma.* 2003; 12:237–242.
45. Hara K, Lutjen-Drecoll E, Prestele H, Rohen JW. Structural differences between regions of the ciliary body in primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977; 16(10): 912-24.
46. Smelser GK. Electron microscopy of a typical epithelial cell and of the normal human ciliary process. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1966; 70(5): 738-54.
47. Tormey JM. The ciliary epithelium: an attempt to correlate structure and function. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1966; 70(5): 755-66.
48. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Sanjoy K. Aqueous Humor Dynamics: A Review *The Open Ophthalmology Journal.* 2010; 4, 52-59
49. Ascher KW. Veins of the aqueous humor in glaucoma. *Boll Ocul.* 1954; 33(3): 129-44.
50. Bill A, Hellsing K. Production and drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). *Invest Ophthalmol.* 1965; 4(5): 920-6.
51. Johnson M, Erickson K. Mechanisms and routes of aqueous humor drainage. In: Albert DM, Jakobiec FA, Eds. *Principles and practice of ophthalmology.* Philadelphia: WB Saunders; 2000.

52. Flocks M. The anatomy of the trabecular meshwork as seen in tangential section. *AMA Arch Ophthalmol.* 1956; 56(5): 708-18.
53. Ashton N, Brini A, Smith R. Anatomical studies of the trabecular meshwork of the normal human eye. *Br J Ophthalmol.* 1956; 40(5): 257-82.
54. Fine BS. Structure of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1966; 70(5):777-90.
55. Gong HY, Trinkaus-Randall V, Freddo TF. Ultrastructural immunocytochemical localization of elastin in normal human trabecular meshwork. *Curr Eye Res* 1989; 8(10): 1071-82.
56. Fine BS. Observations on the drainage angle in man and rhesus monkey: a concept of the pathogenesis of chronic simple glaucoma. a light and electron microscopic study. *Invest Ophthalmol.* 1964; 3: 609-46.
57. Hogan MH, Alvarado JA, Weddell JE. The limbus. In: Hogan MH, Alvarado JA, Weddell JE, Eds. *Histology of the human eye.* Philadelphia: WB Saunders 1971.
58. Gong H, Tripathi RC, Tripathi BJ. Morphology of the aqueous outflow pathway. *Microsc Res Tech.* 1996; 33(4): 336-67.
59. Bill A, Svedbergh B. Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm-an attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man. *Acta Ophthalmol.* 1972; 50(3): 295-320.
60. Johnstone MA, Grant WG. Pressure-dependent changes in structures of the aqueous outflow system of human and monkey eyes. *Am J Ophthalmol.* 1973; 75(3): 365-83.
61. Grierson I, Lee WR. Pressure effects on flow channels in the lining endothelium of Schlemm's canal. A quantitative study by transmission electron microscopy. *Acta Ophthalmol.* 1978; 56(6): 935-52.
62. Bahler C, et al. Pharmacological disruption of Schlemm's canal cells and outflow facility in anterior segments of human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45:2246–2254.
63. Johnson M, et al. Modulation of outflow resistance by the pores of the inner wall endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33(5):1670–1675.

64. Maepa O, Bill A. Pressures in the juxtacanalicular tissue and Schlemm's canal in monkeys. *Exp Eye Res.* 1992; 54:879–883.
65. Bill A, Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. *Exp Eye Res.* 1971;12:275–281.
66. Brubaker RF. Measurement of uveoscleral outflow in humans. *J Glaucoma.* 2001; 10(5 Suppl 1): S45-8.
67. Weinreb RN, Lindsey JD, Luo XX, Wang TH. Extracellular matrix of the human ciliary muscle. *J Glaucoma.* 1994 Spring;3(1):70-8.
68. Kwon YH, Caprioli J. Primary open angle glaucoma. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's clinical ophthalmology.* Philadelphia: J.B. Lippincott, 1999:1-30.
69. Alward WLM. Open angle glaucomas. In: Alward WLM, ed. *Glaucoma: the requisites in ophthalmology.* St. Louis: Mosby, 2000:128-40.
70. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med.* 2009; 360:1113–24.
71. Shaffer RN. Symposium: primary glaucomas. III. Gonioscopy, ophthalmoscopy and perimetry. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1960; 62–112.
72. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in glaucoma. 3rd ed. Savona: European Glaucoma Society, 2008.
73. Schwartz B. Slit lamp gonioscopy. In: Brockhurst FL(org). *Controversy in ophthalmology.* Philadelphia: Saunders, 1977:146.
74. 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): 701-13.
75. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120 (10): 1268-79.
76. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. 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.* 1998; 126 (4): 487-97.

77. Advanced Glaucoma Intervention Study. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130 (4): 429-40.

78. Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, Schouten JS. Pharmacological Management of Primary Open-Angle Glaucoma Second-Line Options and Beyond. *Drugs Aging.* 2008; 25 (9): 729-59.

79. Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD003167.

80. Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD004399.

81. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2005; 112 (7): 1177-85.

82. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice Pattern\_Guidelines. Primary open angle glaucoma. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology, 2010. Disponível em <http://www.aao.org/ppp>.

83. Sociedade Brasileira de Glaucoma. 3º Consenso Brasileiro Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. São Paulo: BestPoint, 2009. Disponível em <http://www.sbglaucoma.com.br/consenso.html>

84. van der Valk R, Schouten JS, Webers CA, et al. The impact of a nationwide introduction of new drugs and a treatment protocol for glaucoma on the number of glaucoma surgeries. *J Glaucoma.* 2005; 14: 239–242.

85. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma.* 2008; 17: 667–673.

86. Day DG, Schacknow PN, Sharpe ED, et al. A persistency and economic analysis of latanoprost, bimatoprost, or beta-blockers in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004; 20: 383–392.

87. Li N, Chen XM, Zhou Y, Wei ML, Yao X. Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006; 34: 755–764.
88. Vogel R, Crick RP, Mills KB, et al. Effect of timolol versus pilocarpine on visual field progression in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1992; 99: 1505–1511.
89. Loon SC, Liew G, Fung A, Reid SE, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing timolol with brimonidine in the treatment of glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008; 36: 281–289.
90. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: a beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1977; 95 (4): 601-4.
91. Wilson RP, Kanal N, Spaeth GL. Timolol: its effectiveness in different types of glaucoma. *Ophthalmology*. 1979; 86 (1): 43-50.
92. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course: glaucoma, section 10. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology, 2006: 157-77.
93. Coakes RL, Brubaker RF. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol*. 1978; 96 (11): 2045-8.
94. Topper JE, Brubaker RF. Effects of timolol, epinephrine, and acetazolamide on aqueous flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985; 26 (10): 1315-9.
95. Steinert RF, Thomas JV, Boger 3rd WP. Long-term drift and continued efficacy after multiyear timolol therapy. *Arch Ophthalmol*. 1981; 99(1): 100-3.
96. Boger 3rd WP. Short-term 'escape' and long-term 'drift': the dissipation effects of the beta adrenergic blocking agents. *Surv Ophthalmol*. 1983; 28: 235-42.
97. Schuman JS. Effects of systemic beta-blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol: Brimonidine Study Groups 1 and 2. *Ophthalmology*. 2000; 107 (6): 1171-7.
98. Coakes RL, Mackie IA, Seal DV. Effects of long-term treatment with timolol on lacrimal gland function, *Br J Ophthalmol*. 1981; 65 (9): 603-5.

99. McMahon CD, Shaffer RN, Hoskins HDJ. Adverse effects experienced by patients taking timolol. *Am J Ophthalmol.* 1979; 88 (4): 736-8.
100. Van Buskirk EM. Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology.* 1980; 87 (5): 447-50.
101. Fraunfelder FT. Interim report: national registry of possible drug-induced ocular side effects. *Ophthalmology.* 1980; 87 (2): 87-90.
102. Mishima HK, Kiuchi V, Takamatsu M. Circadian intraocular pressure management with latanoprost: diurnal and nocturnal intraocular pressure reduction and increased uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol.* 1997; 41 Suppl. 2: S139-44.
103. Hylton C, Robin AL. Update on prostaglandin analogs. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14 (2): 65-9.
104. Crawford K, Kaufman PL. Pilocarpine antagonizes prostaglandin F2 alpha-induced ocular hypotension in monkeys: evidence for enhancement of uveoscleral outflow by prostaglandin F2 alpha. *Arch Ophthalmol.* 1987; 105 (8): 1112-6.
105. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135 (5): 688-703.
106. Camras CB. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. *Ophthalmology.* 1996; 103 (I): 138-47.
107. Fellman RL, Sutlivan EK, Ratliff M. Comparison of travoprost 0.0015% and 0,004% with timolol 0,5% in patients with elevated IOP: a six-month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology.* 2002; 109 (5): 998-1008.
108. Sherwood M, Brandl J. Six-month comparison of bimatoprost q.d. and b.i.d. with timolol b.i.d. in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 (4):S361-8.
109. O'Donoghue EP. A comparison of latanoprost and dorzolamide in patients with glaucoma and ocular hypertension: a 3-month randomized study. Ireland Latanoprost Study Group. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84 (6): 579-82.
110. Dubiner HB, Mroz M, Shapiro AM. A comparison of the efficacy and tolerability of brimonidine and latanoprost in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension:

a three-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group trial. *Clin Ther.* 2001; 23 (12): 1969-83.

111. Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T. Effect of timolol, latanoprost and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(9): 2566-73.

112. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0,005% latanoprost applied once daily, evening or morning: a comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology.* 1995; 102: 1743.

113. Netland PA, Lundry T, Sullivan EK. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132 (4): 472-84.

114. Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ. Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126 (1): 37-41.

115. Dios Castro E, Maquet Dusart JA, Latanoprost-associated recurrent herpes simplex keratitis. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2000; 75 (11): 775-8.

116. Ayyala RS, Cruz DA, Margo CE. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126 (4): 602-4.

117. Calhman D, Fellman RL, Savage JA. Latanoprost-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126 (I): 134-5.

118. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology,* 2001; 108: 1943–1953.

119. Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, Webers CA. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005; 112:953–961.

120. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26:233–236.

121. Sleath B, Robin AL, Covert D, Byrd JE, Tudor G. Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. *Ophthalmology.* 2006; 113:431–436.

122. Baudouin C, Labbe´ A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29 (4): 312-34.

123. Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, et al. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42:642–652.
124. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40:619–630.
125. Tonjum AM. Effects of benzalkonium chloride upon the corneal epithelium studied with scanning electron microscopy. *Acta Ophthalmol.* 1975; 53:358–366.
126. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53 Suppl.1: 57-68.
127. Robin AL, Novack GD, Covert DW, et al. Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144 (4): 533-40.
128. Taylor SA, Galbraith SM, Mills RP. Causes of noncompliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002; 18 (5): 401-9.
129. Higginbotham EJ, Hansen J, Davis EJ, et al. Glaucoma medication persistence with a fixed combination versus multiple bottles. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (10):2543-7.
130. Schwartz GF, Pate VD, Burk C, et al. Patient persistency with topical glaucoma therapy is higher with fixed dose brimonidine/timolol than with two-bottle combinations [abstract no. 185; plus poster A408]. Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2010 May 2-6; FortLauderdale (FL).
131. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2005; 112 (7): 1177-85.
132. Bron AM. Additive IOP-reducing effect of latanoprost in patients insufficiently controlled on timolol. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79 (3) 289-93 .
133. Petounis A. Comparison of the additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost and dorzolamide when added to timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized, openlabel, multicenter study in Greece. *J Glaucoma* 2001; 10 (4): 316-24.

134. Tabet R, Stewart WC, Feldman R, Konstas AG. A review of additivity to prostaglandin analogs: fixed and unfixed combinations. *Surv. Ophthalmol.* 2008; 53 Suppl1:85–92.
135. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e45079.
136. Brandt JD, Cantor LB, Katz LJ, Batoosingh AL. Bimatoprost/timolol fixed combination combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J. Glaucoma.* 2008; 17:211–216.
137. Sears ML. Aphakic cystoid macular edema. *The pharmacology of ocular trauma. Surv Ophthalmol.* 1984; 28: 525-34.
138. Duker JS.; Welter JJ. Ocular Circulation. In: Tasman W; Jaeger EA, eds. *Duane's Ophthalmology, 1998 CD-ROM Edition.* Hagerstown: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
139. Cunha-Vaz J. The blooderetinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. *Exp. Eye Res.* 2004; 78: 715-721.
140. Tripathi RC, Millard CB, Tripathi BJ. Protein composition of human aqueous humor: analysis of surgical and post-mortem samples. *Exp. Eye Res.* 1989; 48: 117-130.
141. Raviola G. The structural basis of the bloodocular barriers. *Exp. Eye Res.* 1977; 25: 27-64.
142. Bill A. The bloodaqueous barrier. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 1986; 105: 149-155.
143. Ozanics V, Jakobiec FA. Prenatal development of the eye and its adnexa. In: Duane TD, Jaeger EA, Eds. *Biomedical foundations of ophthalmology.* Philadelphia: Harper and Row. 1982; 1-35.
144. Raviola G, Raviola E. Intercellular junctions in the ciliary epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978 Oct;17(10):958-81.
145. Krause U, Raunio V. The proteins of the pathologic human aqueous humour. An in vivo investigation. *Ophthalmologica.* 1970; 160: 280-7.
146. Freddo TF, Bartels, SP, Barsotti MF, Kamm RD. The source of proteins in the aqueous humor of the normal rabbit. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1990; 31: 125-137.

147. Barsotti MF, Bartels SP, Freddo TF, Kamm RD. The source of protein in the aqueous humor of the normal monkey eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992; 33: 581-595.
148. McLaren J, Ziai N, Brubaker R. A simple three-compartment model of anterior segment kinetics. *Exp. Eye Res.* 1993; 56: 355-366.
149. Freddo TF. A contemporary concept of the blood-aqueous barrier. *Prog Retin Eye Res.* 2013; 32:181-95.
150. Anjou CI. Physiological variations of the aqueous flare density in normal human eyes. *Acta Ophthalmol.* 1961; 39: 525-539.
151. Anjou CI. Influence of light on the 24-hour variation in aqueous flare density and intra-ocular pressure in normal rabbits' eyes. *Acta Ophthalmol.* 1961; 39: 852-873.
152. Oshika T, Araie M, Masuda K. Diurnal variation of aqueous flare in normal human eyes measured with laser flare-cell meter. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1988; 32: 143-150.
153. McLaren JW, Trocme SD, Relf S, Brubaker RF. Rate of flow of aqueous humor determined from measurements of aqueous flare. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1990; 31: 339-346.
154. Zhou LX, Liu JHK. Circadian variation of mouse aqueous humor protein. *Mol. Vis.* 2006; 12: 639-643.
155. Takahashi T, Inamochi K, Masuda K, Sawa M.. Circadian rhythms in aqueous protein concentration and intraocular pressure in rabbits. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1995; 39: 49-54.
156. Millar C, Kaufman PL. Aqueous humor: Secretion and Dynamics. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Ophthalmology*, 1998 CD-ROM Edition. Hagerstown: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
157. Freddo TF. Intercellular junctions of the ciliary epithelium in anterior uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987; 28: 320-329.
158. Freddo TF, Sacks-Wilner R. Interendothelial junctions of the iris vasculature in anterior uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; 30: 1104-1111
159. Eakins KE. Prostaglandin and non-prostaglandin mediated breakdown of the blood-aqueous barrier. *Exp Eye Res.* 1977; 25: 483-98.

160. van Haeringen NJ, Glasius E, Oosterhuis JA, van Delft JL. Drug prevention of blood-aqueous barrier disruption. *Ophthalmic Res.* 1983; 15: 180-4.
161. Sanders DR, Kraff M. Steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents. Effect on postsurgical inflammation and blood-aqueous humor barrier breakdown. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 1453-6.
162. Tessler HH. Uveitis. In: Peyman GA; Sanders DR. *Principles and Practice of Ophthalmology.* Philadelphia: WB Saunders, 1980; 1554-62.
163. Jampol LM, Neufeld AH; Sears ML. Pathways for the response of the eye to injury. *Invest Ophthalmol.* 1975; 14: 184-9.
164. Caprioli J. The ciliary epithelia and aqueous humor. In: Hart JR, W.M. Adler's *Physiology of The Eye*, 9th ed, St. Louis: Mosby Year-Book, 1992; 228-47.
165. Oshika T, Nishi M, Mochizuki M, Nakamura M. Quantitative assessment of aqueous flare and cells in uveitis. *Jpn J Ophthalmol.* 1989; 33: 279-87.
166. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1959; 47:155–170.
167. Spalton DJ. Ocular fluorophotometry. *Br J Ophthalmol.* 1990; 74:431–432.
168. Johnstone McLean NS, Ward DA, Hendrix DV. The effect of a single dose of topical 0.005% latanoprost and 2% dorzolamide/0.5% timolol combination on the blood–aqueous barrier in dogs: a pilot study. *Vet Ophthalmol.* 2008; 11:158–161.
169. Waterbury LD, Flach AJ. Comparison of ketorolac tromethamine, diclofenac sodium, and loteprednol etabonate in an animal model of ocular inflammation. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006; 22:155–159.
170. Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H. New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol.* 1988; 32: 132–142.
171. Tugal-Tutkun I, Herbort CP. Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation. *Int Ophthalmol.* 2010;30(5):453-64.
172. Shah SM, Spalton DJ, Taylor JC; Correlations between laser flare measurements and anterior chamber protein concentrations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33: 2878–2884.

173. el-Maghraby A, Marzouki A, Matheen TM, Soucek J, Van Der Karr M. Reproducibility and validity of laser flare/cell meter measurement as an objective method of assessing intraocular inflammation. *Arch Ophthalmol*. 1992; 110:960–962.
174. el-Harazi SM, Feldman RM, Chuang AZ, Ruiz RS, Villanueva G. Reproducibility of the laser flare meter and laser cell counter in assessing anterior chamber inflammation following cataract surgery. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998; 29:380–384.
175. Rodinger ML, Hessemer V, Schmitt K, Schickel B. Reproducibility of in vivo determination of protein and particle concentration with the laser flare-cell photometer. *Ophthalmology*. 1993; 90:742–745.
176. Shah SM, Spalton DJ, Smith SE. Measurement of aqueous cells and flare in normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75:348–352.
177. Onodera T, Gimbel HV, DeBroff BM. Aqueous flare and cell number in healthy eyes of Caucasians. *Jpn J Ophthalmol*. 1993; 37:445–451.
178. Guillen-Monterrubio OM, Hartikainen J, Taskinen K, Saari KM. Quantitative determination of aqueous flare and cells in healthy eyes. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75:58–62.
179. el-Harazi SM, Ruiz RS, Feldman RM, Chuang AZ, Villanueva G. Quantitative assessment of aqueous flare: the effect of age and pupillary dilation. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002; 33:379–382.
180. Oshika T, Kato S. Changes in aqueous flare and cells after mydriasis. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 3:271–278.
181. Cellini M, Caramazza R, Bonsanto D, Bernabini B, Campos EC. Prostaglandin analogs and blood–aqueous barrier integrity: a flare cell meter study. *Ophthalmologica*. 2004; 218:312–317.
182. Ladas JG, Wheeler NC, Morhun PJ, Rimmer SO, Holland GN. Laser flare-cell photometry: methodology and clinical applications. *Surv Ophthalmol*. 2005; 50:27–47.
183. Oshika T, Araie M. Time course of changes in aqueous protein concentration and flow rate after oral acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990; 31:527–534.
184. Miyake K, Miyake Y, Maekubo K. Increased aqueous flare as a result of a therapeutic dose of mannitol in humans. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230:115–118.

185. Mori M, Araie M. Effect of apraclonidine on blood–aqueous barrier permeability to plasma protein in men. *Exp Eye Res.* 1992; 54:555–559.
186. Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol.* 1979; 23: 279-96.
187. Cunha-Vaz J. The blood-retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. *Exp. Eye Res.* 2004; 78, 715-721.
188. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur. J. Ophthalmol.* 2011; 21 (6): 3-9.
189. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res.* 2008; 27(6):622-47.
190. Klaassen I, van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res.* 2013; 34:19-48.
191. Ashton N. The blood–retinal barrier and vaso-glial relationships in retinal disease. *Trans. Ophthalm. Soc. UK.* 1965; 85: 199–230.
192. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P. Muller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007; 245: 627–636.
193. Grammas P, Riden M. Retinal endothelial cells are more susceptible to oxidative stress and increased permeability than brain-derived endothelial cells. *Microvasc. Res.* 2003; 65: 18–23.
194. Viores SA, Derevjanik NL, Ozaki H, Okamoto N, Campochiaro PA. Cellular mechanisms of blood–retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc. Ophthalmol.* 1999. 97: 217–228.
195. Hofman P, Blaauwgeers HG, Tolentino MJ, Adamis AP. VEGF-A induced hyperpermeability of blood–retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. *Vascular endothelial growth factor-A. Curr. Eye Res.* 2000; 21: 637–645.
196. Sagatys MJ, Raviola G, Schaeffer S, Miller C. The structural basis of the inner blood-retina barrier in the eye of *Macaca mulatta*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987; 28: 2000–2014.

197. Wang YL, Hui YN, Guo B, Ma JX. Strengthening tight junctions of retinal microvascular endothelial cells by pericytes under normoxia and hypoxia involving angiopoietin-1 signal way. *Eye*. 2007; 21: 1501–1510.
198. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns IV. Diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol*. 1961; 66: 366–378.
199. Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns VI. Mural cells of the retinal capillaries. *Arch. Ophthalmol*. 1963; 69: 492–502.
200. Sakagami K, Wu DM, Puro DG. Physiology of rat retinal pericytes: modulation of ion channel activity by serum-derived molecules. *J. Physiol*. 1999; 521:637–650.
201. Tretiach M, Madigan MC, Wen L, Gillies MC. Effect of Muller cell coculture on in vitro permeability of bovine retinal vascular endothelium in normoxic and hypoxic conditions. *Neurosci. Lett*. 2005; 378: 160–165.
202. Eichler W, Kuhrt H, Hoffmann S, Wiedemann P, Reichenbach A. VEGF release by retinal glia depends on both oxygen and glucose supply. *Neuroreport*. 2000; 11: 3533–3537.
203. Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS. Early response of neurons and glial cells to hypoxia in the retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006; 47, 1126–1141.
204. Gardner TW. Histamine, ZO-1 and blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 1995; 93: 583–621.
205. Chan-Ling T, Stone J. Degeneration of astrocytes in feline retinopathy of prematurity causes failure of the blood–retinal barrier. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1992; 33: 2148–2159.
206. Gardner TW, Lieth E, Khin SA, Barber AJ, Bonsall, DJ, et al. Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1997; 38: 2423–2427.
207. Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000; 41: 1971–1980.
208. Rodriguez-Boulan E, Nelson WJ. Morphogenesis of the polarized epithelial cell phenotype. *Science*. 1989; 245: 718–725.
209. Rizzolo IJ. Polarity and the development of the outer blood–retinal barrier. *Histol. Histopathol*. 1997; 12: 1057–1067.

210. Eaton S, Simons K. Apical basal and lateral cues for epithelial polarization. *Cell*. 1995; 82: 5–8.
211. Drubin DG, Nelson WJ. Origins of cell polarity. *Cell*. 1996; 84: 335–344.
212. Balda MS, Gonzalez-Mariscal L, Contreras RG, et al. Assembly and sealing of tight junctions: possible participation of G-proteins, phospholipase C, protein kinase C and calmodulin. *J. Membr. Biol.* 1991; 122: 193–202.
213. Guex-Crosier Y. The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases. *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 297–309.
214. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica*. 2010; 224(1): 8-15
215. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2004; 49: 470–490.
216. Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol* 2008; 2: 919–930.
217. Finkelstein D. Ischemic macular edema: recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1992; 110: 1427–1434.
218. Jousseaume AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 2007; 39: 1–12.
219. Schatz H. Fluorescein angiography: basic principles and interpretation. In: Ryan, SJ ed. *Retina*. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1994
220. Fu A, Ahmed I, Ai E. Cystoid macular edema. In: Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. 2nd edition. St. Louis: Mosby; 2004.
221. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 2000;107(3):593-9
222. Jittpoonkuson T, Garcia PM, Rosen RB. Correlation between fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in the diagnosis of cystoid macular edema. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(9):1197-200.
223. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog. Ret. Eye Res*. 2008; 27: 45–88.

224. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. In: *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*, second ed. Slack Inc. 2004.
225. Fercher AF, Mengedoh K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett*. 1988; 13(3):186-188.
226. Michelson AA. *Studies in Optics*. Editora Dover, Mineola, NY, 1995.
227. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med* 2001; 7(4):502-7.
228. Bracewell, R. *The Fourier Transform and its Applications*, 3rd. ed. New York: McGraw-Hill, 2000; Cap. 2, pp. 5 e 6.
229. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(1):18-31.
230. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and the mode of their progression. *Am J Ophthalmol*, 1991; 111: 485–490
231. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Qualitative morphologic characteristics of normal and glaucomatous optic papillae. *Klin Monatsbl Augenheilkid*, 1988; 193(5): 481–488.
232. Susanna R Jr, Drance SM, Douglas GR. Disk hemorrhages in patients with elevated intraocular pressure. Occurrence with and without field changes. *Arch Ophthalmol*, 1979; 97(2): 284–285
233. Anderson DR, Patella VM. *Automated Static Perimetry*. St Louis: Mosby, 1999.
234. Heijl A, Krakau CET. An automated perimeter: design and pilot study. *Acta Ophthalmol*, 1975; 53: 293–310
235. Katz J, Sommer A, Witt K. Reliability of visual field results over repeated testing. *Ophthalmology*, 1991; 98: 70–75.
236. Birt CM, Shin DH, Samudrala V et al. Analysis of reliability indices from Humphrey visual field tests in a urban glaucoma population. *Ophthalmology*, 1997; 104: 1126–1130

237. Bengtsson B, Heijl A. False-positive responses in glaucoma perimetry: indicators of patient performance or test reliability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 41: 2201–2204.
238. Newkirk MR, Gardiner SK, Demirel S, Johnson CA. Assessment of false positives with the Humphrey Field Analyzer II perimeter with the SITA Algorithm. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Oct;47(10):4632-7.
239. Airaksinen PJ, Alanko HI. Vascular effects of timolol and pilocarpine in the iris. A simultaneous bilateral fluorescein angiographic study. *Acta Ophthalmol* 1983; 61(2):195-205.
240. Beardsley TL, Shields MB. Effect of timolol on aqueous humor protein concentration in humans. *Am J Ophthalmol*. 1983;95(4):448-50.
241. Stur M, Grabner G, Dorda W, Zehetbauer G. The effect of timolol on the concentrations of albumin and IgG in the aqueous humor of the human eye. Stur M, Grabner G, Dorda W, Zehetbauer G. *Am J Ophthalmol*. 1983; 96(6):726-9.
242. Stur M, Grabner G, Huber-Spitzky V, Schreiner J, Haddad R. Effect of timolol on aqueous humor protein concentration in the human eye. *Arch Ophthalmol*. 1986; 104(6):899-900.
243. Mori M, Sakurai M, Araie M. Topical timolol and blood-aqueous barrier permeability to protein in human eyes. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1992; 96(11):1418-22.
244. Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, et al. Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(3):387-94.
245. Stevens AM, Kestelyn PA, De Bacquer D, Kestelyn PG. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90(3): 221-4.
246. Martin E, Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Troyano J, Larrosa JM, Garcia-Sanchez J. A 6-month assessment of bimatoprost 0.03% vs timolol maleate 0.5%: hypotensive efficacy, macular thickness and flare in ocularhypertensive and glaucoma patients, *Eye* (2007) 21, 164–168.

247. Linden C, Nuija E, Alm A. Effects on IOP restoration and blood-aqueous barrier after long-term treatment with latanoprost in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81: 370-2.
248. Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 34-40.
249. Arcieri ES, Santana A, Rocha FN, Guapo GL, Costa VP. Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: a 6-month randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(2):186-92.
250. Arcieri ES, Pierre Filho PT, Wakamatsu TH, Costa VP. The effects of prostaglandin analogues on the blood aqueous barrier and corneal thickness of phakic patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Eye (Lond).* 2008; 22(2):179-83.
251. Siriwardena D, Kotecha A, Minassian D, Dart JKG, Khaw PT. Anterior chamber flare after trabeculectomy and after phacoemulsification *Br J Ophthalmol.* 2000; 84(9):1056-7.
252. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery, interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous. *Am J Ophthalmol.* 1953; 36:599-619.
253. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49(5):470-90.
254. Warwar RE, Bullock JD; Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology.* 1998; 105: 263-8.
255. Moroi SE, Gottfredsdottir MS, Schteingart MT, Elnor SG, Lee CM, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 1999; 106: 1024-9.
256. Lima MC, Paranhos júnior, A, Salim S, Honkanen R, Devgan L, Wand M, et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J Glaucoma.* 2000; 9: 317-21.

257. Wand M, Gaudio AR. Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133: 403-5.
258. Yeh PC, Ramanathan S. Latanoprost and clinically significant cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification with intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2002; 28: 1814-8.
259. Watanabe K, Hayasaka S, Hayasaka Y, Nagaki Y, Watanabe K. Cystoid macular edema associated with latanoprost use in a pseudophakic eye with a history of surgical complications. *Jpn J Ophthalmol.* 2003; 47: 110-2.
260. Carrillo MM, Nicolela MT. Cystoid macular edema in a low-risk patient after switching from latanoprost to bimatoprost. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 966-8.
261. Arcieri ES, Mendonça CN, Barra DB, Corrêa T, Arcieri RS. Influence of topical latanoprost on foveal thickness in eyes that underwent uneventful cataract surgery. *Arq Bras Oftalmol.* 2008; 71(5):629-34.
262. Furuichi M, Chiba T, Abe K, Kogure S, Tijima H, Tsukahara S, et al. Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier. *J Glaucoma.* 2001; 10(3):233-6.
263. Miyake K, Ibaraki N, Goto Y, Oogiya S, Ishigaki J, et al. Pseudophakic preservative maculopathy. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29(9):1800-10.
264. Solé González L, Abreu González R, Alonso Plasencia M, Abreu Reyes P. Normal macular thickness and volume using spectral domain optical coherence tomography in a reference population. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013 Sep;88(9):352-358.
265. Song WK, Lee SC, Lee ES, Kim CY, Kim SS. Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain-optical coherence tomography study.. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(8):3913-8.
266. Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Rulli E, Poli D, Katsanos A, et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013; 29(4):382-9.

267. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012; 7(9):e45079.



---

## 7-ANEXO



## ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ ÉTICA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 28/06/10  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** N° 424/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
**CAAE:** 0319.0.146.000-10

### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: “EFEITOS DA COMBINAÇÃO FIXA DE MALEATO DE TIMOLOL-ANÁLOGOS DA PROSTAGLANDINA SOBRE A BARREIRA HEMATO-AQUOSA E BARREIRA HEMATO-RETINIANA DE PACIENTES GLAUCOMATOSOS PSEUDOFÁMICOS OU AFÁMICOS”.**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Alana Mendonça de Santana

**INSTITUIÇÃO:** Hospital das Clínicas/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 11/05/2010

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 28/06/11 (O formulário encontra-se no *site* acima)

### II - OBJETIVOS

Avaliar efeitos das combinações fixas de maleato de timolol-análogos da prostaglandina sobre a barreira hemato-aquosa e hemato-retiniana de pacientes glaucomatosos pseudofácicos ou afácicos.

### III - SUMÁRIO

Como todos os medicamentos, os análogos da prostaglandina podem provocar efeitos adversos, entre os mais sérios estão a quebra da barreira hemato-aquosa e desenvolvimento de edema macular cistóide. Há vários relatos de casos de indivíduos glaucomatosos pseudofácicos ou afácicos que desenvolveram uveíte anterior e/ou EMC (edema macular sistóide) após o uso desses medicamentos. Em estudos clínicos a integridade da barreira Hemato-retiniana pode ser avaliada de maneira objetiva pela medida da espessura macular por meio da Tomografia de Coerência Óptica.

Apesar da grande prescrição de combinação fixa de maleato de timolol e análogos de prostaglandinas, não existem estudo longitudinais que avaliem a quebra da barreira hemato-aquosa e hemato-retiniana em pacientes pseudofácicos e afácicos com o uso desta apresentação de hipotensores oculares.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### V - PARECER DO CEP

---

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3521-7187  
cep@fcm.unicamp.br



O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

#### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

#### VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de maio de 2010.

  
**Profa. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo**  
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

---

## 8-APÊNDICES

- APÊNDICE 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
- APÊNDICE 2 IDENTIFICAÇÃO, IDADE, SEXO, ACUIDADE VISUAL (SNELLEN), OLHO, “STATUS” DA CÁPSULA POSTERIOR E GRUPO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO
- APÊNDICE 3 VALORES DO FLARE (ph/ms) NO HUMOR AQUOSO DOS INDIVÍDUOS TRATADOS DURANTE O ESTUDO
- APÊNDICE 4 VALORES DA ESPESSURA MACULAR CENTRAL ( $\mu\text{m}$ ) DOS INDIVÍDUOS TRATADOS DURANTE O ESTUDO
- APÊNDICE 5 VALORES DA PRESSÃO INTRAOCULAR (mmHg) DOS INDIVÍDUOS TRATADOS DURANTE O ESTUDO

## APÊNDICE 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### **Termo de consentimento livre e esclarecido Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP**

#### **INFORMAÇÃO AO PACIENTE**

#### **Estudo “EFEITOS DA COMBINAÇÃO FIXA DOS ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINA COM MALEATO DE TIMOLOL SOBRE A BARREIRA HEMATOQUOSA E A BARREIRA HEMATORRETINIANA DE PACIENTES PSEUDOFÁCICOS COM GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO”**

O glaucoma é uma doença ocular que em geral se acompanha de aumento da pressão do olho de forma anormal. Se não tratada, esta pressão aumentada poderá afetar sua visão até causar cegueira.

Muitos pacientes com pressão do olho aumentada (ou glaucoma) podem ter essa pressão controlada com o auxílio de alguns tipos de colírios que contém uma única substância ativa. No entanto, o uso destes colírios pode eventualmente não controlar a pressão intraocular adequadamente, sendo necessária a utilização de colírios que contenham mais de uma substância ativa em sua formulação. O colírios que serão avaliados neste estudo são o Duo-travatan (maleato de timolol 0,5% e travoprost 0,004%), Ganfort (maleato de timolol 0,5% e bimatoprost 0,03%) e Xalacom (maleato de timolol 0,5% e latanoprost 0,005%).

Como todos os medicamentos, estes podem provocar efeitos adversos. O efeito colateral mais comum associado ao uso desses medicamentos é o surgimento de vermelhidão ocular.

Outros efeitos colaterais oculares associados ao uso destas medicações são escurecimento da pele periocular, crescimento dos cílios, coceira, ardor, sensação de corpo estranho, dor, irritação ocular, vista cansada, conjuntivite alérgica, lacrimejamento, sensibilidade à luz, olho seco, turvação visual e queimação.

Em relação a efeitos colaterais sistêmicos, podem provocar efeitos adversos leves a moderados incluindo náusea, dor abdominal, tontura, cansaço, ondas de calor, sudorese, ansiedade, cefaléia. Há relatos raros de dor no peito, hipertensão arterial e taquicardia.

A participação no estudo não faz aumentar o risco do seu tratamento. A possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais está relacionada às alterações já conhecidas e que constam na bula do produto. Estes eventos colaterais são pouco intensos, passageiros e geralmente ocorrem no início do tratamento. Caso eles ocorram de forma acentuada ou de forma

persistente, o médico poderá interromper ou substituir o seu tratamento. A decisão sobre qual medicação cada paciente irá receber será aleatória.

Estes produtos são aprovados para comercialização no Brasil, tendo eficácia amplamente reconhecida pela classe médica. O objetivo deste estudo é avaliar a intensidade da inflamação ocular como efeito adverso destas medicações. A avaliação do estudo será feita durante um período de 6 meses.

Suas visitas relativas ao estudo ocorrerão no dia do exame inicial e após 7 e 15 dias, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 meses de tratamento. Em todas visitas, será submetido exame oftalmológico completo. O exame de TCO Cirrus HD será realizado para investigar a ocorrência de EMC antes do início do estudo, após um mês e após seis meses de acompanhamento, ou se algum paciente apresentar redução da acuidade visual durante o seguimento.

Os pacientes que se enquadrarem nos critérios de inclusão para participarem do estudo, mas que estiverem utilizando qualquer medicação antiglaucomatosa serão orientados a suspender a terapia hipotensora. O período de washout (período sem medicação) será estipulado em quatro semanas. Após 15 dias, os pacientes serão avaliados com acuidade visual, tonometria e fundoscopia. Se algum participante apresentar PIO considerada propensa a provocar algum dano pelo investigador, o mesmo será excluído do estudo.

Este estudo incluirá pacientes que alcançaram controle cirúrgico da PIO há pelo menos quatro meses do início do estudo, sem necessidade de terapia adicional (grupo controle). Estes pacientes usarão um colírio de lubrificante que alivia a sensação de corpo estranho. Além disso, receberão seguimento clínico freqüente e contribuirão para formação de conhecimento científico.

Sua participação é voluntária. Não haverá compensação econômica ou financeira por sua participação nesse estudo, mas você não terá gastos extras. Você receberá o medicamento para o tratamento do glaucoma pelo período de 6 meses. Durante o estudo você deverá comparecer às visitas de acompanhamento, conforme instruído pelo seu médico. Você não poderá usar nenhuma outra medicação ocular sem antes consultar seu médico. Você pode abandonar o estudo quando quiser. Se decidir abandonar sua participação nesse estudo, isso não trará nenhuma consequência no tratamento que está fazendo com a equipe médica. Os resultados do estudo poderão ser divulgados para profissionais médicos, porém seu nome e sua identidade nunca serão revelados, de forma que você não poderá ser identificado e sua identidade será mantida em sigilo.

#### **CONSENTIMENTO INFORMADO**

Concordo em participar do projeto de pesquisa **“EFEITOS DA COMBINAÇÃO FIXA DE MALEATO DE TIMOLOL-ANÁLOGOS DA PROSTAGLANDINA SOBRE A BARREIRA HEMATO-AQUOSA E BARREIRA HEMATO-RETINIANA DE PACIENTES GLAUCOMATOSOS PSEUDOFÁMICOS OU AFÁMICOS”**. Compreendo que minha participação no estudo é completamente voluntária. Li as informações do estudo no texto “Informação ao Paciente” que me foi fornecido e seus

objetivos e procedimentos foram completamente elucidados e entendidos. Tentarei completar o período de estudo, mas sei que estou livre para abandonar a minha participação no estudo em qualquer momento. Concordo que os dados deste estudo, sem mencionarem meu nome, poderão ser acessados para avaliação, arquivamento e processamento eletrônico.

---

Nome do Paciente

---

Data

---

Assinatura

---

Alana Mendonça de  
Santana

Telefone de contato: 19-3232-6444

---

Data

---

Assinatura

---

Vital Paulino Costa

Telefone de contato – 11-3211-2000

---

Data

---

Assinatura

Comitê de Ética e Pesquisa

Telefone de contato- 19-3521-8936

APÊNDICE 2: IDENTIFICAÇÃO, IDADE, SEXO, ACUIDADE VISUAL (SNELLEN), OLHO, “STATUS” DA CÁPSULA POSTERIOR E GRUPO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

N	Identificação	Idade (anos)	Sexo	AV (Snellen)	Olho	Cápsula	Grupo
1	APS	74	M	0,7	E	ÍNTEGRA	CFLT
2	IRZ	75	F	0,5	E	ROTA	CFLT
3	GCA	93	F	0,7	E	ROTA	CFLT
4	JAP	85	M	0,6	D	ÍNTEGRA	CFLT
5	NP	81	M	0,8	E	ÍNTEGRA	CFLT
6	JIL	90	M	0,9	E	ÍNTEGRA	CFLT
7	AP	83	M	0,8	D	ÍNTEGRA	CFLT
8	TCS	63	F	1,0	D	ÍNTEGRA	CFLT
9	LCC	77	F	0,9	E	ÍNTEGRA	CFLT
10	LCM	81	M	0,7	E	ROTA	CFLT
11	MML	77	M	0,8	D	ROTA	CFLT
12	AB	80	M	0,7	E	ÍNTEGRA	CFLT
13	CAZ	68	M	0,5	E	ÍNTEGRA	CFLT
14	BJG	75	F	0,7	E	ROTA	CFLT
15	FAA	75	F	0,9	E	ROTA	CFLT
16	BDD	89	M	0,8	E	ÍNTEGRA	CFLT
17	MAS	78	F	0,7	D	ROTA	CFBT
18	CF	62	M	0,7	E	ÍNTEGRA	CFBT
19	JB	75	M	0,6	D	ROTA	CFBT
20	FB	80	M	0,3	E	ROTA	CFBT
21	JF	65	M	1,0	E	ÍNTEGRA	CFBT
22	SAL	76	M	0,6	D	ÍNTEGRA	CFBT
23	URD	71	F	0,3	D	ROTA	CFBT
24	JSP	80	M	0,4	D	ÍNTEGRA	CFBT
25	AAF	72	M	0,5	E	ÍNTEGRA	CFBT
26	MSN	76	M	0,4	D	ÍNTEGRA	CFBT
27	MLG	81	F	0,9	D	ROTA	CFBT
28	MVS	64	F	0,3	E	ÍNTEGRA	CFBT
29	ES	85	F	0,9	E	ÍNTEGRA	CFBT
30	MSP	74	F	0,2	D	ROTA	CFBT
31	AVP	74	M	0,2	E	ROTA	CFBT

N	Identificação	Idade (anos)	Sexo	AV (Snellen)	Olho	Cápsula	Grupo
32	DRS	79	M	0,7	E	ÍNTEGRA	CFTT
33	JRN	74	M	0,5	E	ÍNTEGRA	CFTT
34	APS	66	M	0,9	E	ÍNTEGRA	CFTT
35	ABA	89	M	0,6	D	ÍNTEGRA	CFTT
36	FAC	77	F	0,8	D	ROTA	CFTT
37	JMR	84	M	1,0	D	ÍNTEGRA	CFTT
38	ETP	82	F	0,5	D	ÍNTEGRA	CFTT
39	MJS	82	F	0,4	E	ÍNTEGRA	CFTT
40	MCV	85	F	0,4	E	ÍNTEGRA	CFTT
41	RGL	76	F	0,9	E	ÍNTEGRA	CFTT
42	MRF	74	F	0,2	E	ROTA	CFTT
43	LAP	66	F	1,0	D	ÍNTEGRA	CFTT
44	JRO	63	M	0,3	D	ÍNTEGRA	CFTT
45	ESP	67	F	0,8	D	ÍNTEGRA	CFTT
46	VAS	76	M	0,6	E	ÍNTEGRA	CFTT
47	ARP	79	F	0,4	D	ÍNTEGRA	CONTROLE
48	RC	70	F	0,9	E	ROTA	CONTROLE
49	ROT	80	F	0,2	E	ÍNTEGRA	CONTROLE
50	GCP	57	M	0,4	E	ÍNTEGRA	CONTROLE
51	MRS	75	F	0,7	D	ÍNTEGRA	CONTROLE
52	ALG	92	F	0,6	E	ÍNTEGRA	CONTROLE
53	NBC	86	F	0,6	E	ÍNTEGRA	CONTROLE
54	ASF	71	M	1,0	D	ÍNTEGRA	CONTROLE
55	LGM	79	F	0,8	E	ÍNTEGRA	CONTROLE
56	MLJ	87	F	0,8	E	ÍNTEGRA	CONTROLE
57	EB	61	M	0,7	D	ÍNTEGRA	CONTROLE
58	HCB	67	F	0,8	E	ÍNTEGRA	CONTROLE
59	MLC	74	F	1,0	D	ÍNTEGRA	CONTROLE
60	MJS	82	F	0,8	D	ÍNTEGRA	CONTROLE
61	LPL	82	M	0,7	E	ROTA	CONTROLE

N = número; M = masculino; F = feminino; D = direito; E = esquerdo; CFLT = combinação fixa de Timolol+Latanoprostá; CFBT = combinação fixa de Timolol+Bimatoprostá; CFTT = combinação fixa de Timolol+Travoprostá.

APÊNDICE 3: VALORES DO FLARE (ph/ms) NO HUMOR AQUOSO DOS INDIVÍDUOS TRATADOS DURANTE O ESTUDO

GRUPO: COMBINAÇÃO FIXA LATANOPROSTA+TIMOLOL

Id	inicial	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
APS	10,5	16,0	13,1	12,9	30,3	13,9	12,5	8,4
IRZ	4,9	13,2	5,9	12,1	25,8	4,3	2,2	8,4
GCA	10,8	18,4	17,2	8,1	11,3	6,8	6,9	7,2
JAP	15,5	21,1	23,0	23,4	26,5	19,5	24,2	31,2
NP	11,1	14,0	18,5	14,3	15,8	38,1	26,6	10,1
JIL	3,8	11,0	5,2	5,6	7,1	14,8	24,9	5,3
AP	3,2	9,3	11,5	30,5	10,4	12,9	10,0	11,7
TCS	6,3	6,2	5,8	5,5	11,0	5,4	5,6	8,6
LCC	9,3	32,1	14,9	13,1	15,7	10,4	11,0	10,9
LCM	25,5	31,4	18,6	20,2	29,0	17,1	11,5	34,7
MML	7,3	256,0	96,0	15,1	16,9	15,6	16,3	13,6
AB	11,1	24,7	17,9	13,7	15,5	13,2	13,0	14,1
CAZ	9,4	8,8	9,1	11,2	5,7	12,8	15,2	7,0
BJG	4,9	14,2	6,3	46,1	9,5	6,7	4,2	29,4
FAA	28,1	15,4	27,6	11,5	13,2	6,2	3,8	193,1
BDD	3,9	12,0	5,0	4,1	4,7	3,5	6,9	5,0

GRUPO: COMBINAÇÃO FIXA BIMATOPROSTA+TIMOLOL

Id	inicial	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
MAS	8,1	10,4	7,3	10,8	6,7	8,0	12,8	7,5
CF	10,2	5,3	19,4	12,3	8,5	11,6	8,6	9,0
JB	20,4	184,5	173,7	7,8	62,3	10,0	21,1	12,9
FB	10,6	13,4	5,5	8,9	18,2	12,0	63,5	49,2
JF	15,6	196,0	13,2	18,1	38,2	6,9	16,0	42,7
SAL	24,0	38,1	13,6	13,0	12,1	7,3	13,5	93,6
URD	60,0	66,8	66,0	119,5	28,6	6,8	21,0	34,2
JSP	13,6	6,9	7,6	8,9	13,4	20,6	15,7	5,9
AAF	2,8	8,6	8,2	20,2	5,1	7,3	10,4	5,6
MSN	21,3	4,2	5,5	22,8	6,2	20,9	17,2	16,2
MLG	13,2	13,8	20,4	20,8	17,9	9,4	30,2	7,0
MVS	6,7	15,4	7,7	4,7	6,3	6,2	9,1	5,8
ES	11,5	6,9	8,2	8,0	7,2	7,3	10,3	6,5
MSP	27,3	15,3	24,1	11,6	17,0	22,5	16,9	12,1
AVP	2,6	9,9	18,0	4,2	5,0	3,1	4,9	13,7

GRUPO: COMBINAÇÃO FIXA TRAVOPROSTA+TIMOLOL

Id	inicial	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
DRS	3,4	17,2	24,9	47,3	9,1	9,7	12,9	14,0
JRN	4,4	6,5	6,5	10,4	17,0	7,8	10,3	9,5
APS	7,8	11,6	6,5	9,1	10,9	8,6	6,7	15,6
ABA	8,9	64,9	22,2	187,4	36,8	8,7	34,7	59,5
FAC	7,9	24,1	73,2	5,5	3,5	10,3	12,7	4,0
JMR	8,2	5,4	30,9	6,8	12,4	33,0	7,9	5,7
ETP	11,7	26,6	15,0	10,9	12,5	4,2	9,3	10,6
MJS	7,0	7,6	7,6	7,4	9,1	11,8	8,4	7,3
MCV	25,7	59,2	14,0	8,3	11,6	4,6	18,7	17,8
RGL	6,5	7,9	8,2	27,1	95,3	4,9	5,8	5,3
MRF	5,9	9,0	4,9	4,2	4,8	5,4	5,8	4,8
LAP	6,7	17,4	7,7	16,5	5,0	9,7	6,0	6,2
JRO	10,9	8,5	18,8	22,1	8,6	18,4	17,9	10,3
ESP	7,2	11,2	7,6	10,8	6,0	6,5	5,7	7,5
VAS	9,7	8,6	9,4	7,8	9,5	7,6	8,2	8,3

GRUPO: CONTROLE

Id	inicial	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
ARP	10,6	8,6	7,2	52,5	31,1	3,0	8,0	8,7
RC	19,1	67,9	15,1	87,5	38,7	27,5	23,9	32,1
ROT	3,7	33,6	13,5	39,3	4,3	12,5	7,0	7,9
GCP	16,6	11,8	14,1	13,1	15,8	13,6	13,6	13,7
MRS	6,2	8,8	5,6	4,9	3,5	9,7	17,6	6,3
ALG	6,1	9,4	16,2	6,2	31,4	4,7	5,2	4,0
NBC	21,3	83,5	115,5	15,1	25,3	77,1	10,6	52,7
ASF	8,8	13,0	9,9	16,1	11,7	8,3	38,4	6,7
LGM	22,1	107,2	8,6	7,0	15,7	8,6	6,2	7,2
MLJ	21,3	55,4	24,3	58,1	38,7	101,8	11,9	73,1
EB	44,1	36,8	36,3	7,0	31,3	7,7	7,3	6,5
HCB	47,6	78,5	11,9	14,0	7,9	9,1	10,9	8,2
MLC	14,4	25,4	32,8	10,2	5,1	12,1	5,3	6,1
MJS	9,3	49,4	24,1	43,6	19,0	19,6	26,4	24,4
LPL	7,2	20,2	21,3	80,5	35,0	30,4	25,6	25,8

Id = identificação; ph/ms = fótons por milissegundos.

APÊNDICE 4: VALORES DA ESPESSURA MACULAR CENTRAL ( $\mu\text{m}$ ) DOS INDIVÍDUOS TRATADOS DURANTE O ESTUDO

Grupo	Identificação	Inicial	1 mês	6 meses
CFLT	APS	262	262	265
CFLT	IRZ	268	265	262
CFLT	GCA	235	237	239
CFLT	JAP	239	239	239
CFLT	NP	285	289	291
CFLT	JIL	253	253	258
CFLT	AP	244	248	243
CFLT	TCS	295	298	297
CFLT	LCC	251	252	252
CFLT	LCM	246	246	253
CFLT	MML	238	239	240
CFLT	AB	249	249	248
CFLT	CAZ	232	232	227
CFLT	BJG	294	296	296
CFLT	FAA	285	290	306
CFLT	BDD	250	251	250
CFBT	MAS	255	254	255
CFBT	CF	210	210	209
CFBT	JB	270	270	269
CFBT	FB	291	287	278
CFBT	JF	230	232	237
CFBT	SAL	279	292	288
CFBT	URD	272	273	274
CFBT	JSP	221	223	220
CFBT	AAF	254	257	260
CFBT	MSN	239	242	239
CFBT	MLG	273	276	281
CFBT	MVS	232	228	232
CFBT	ES	245	249	249
CFBT	MSP	242	240	242
CFBT	AVP	279	287	280

Grupo	Identificação	Inicial	1 mês	6 meses
CFTT	DRS	264	270	269
CFTT	JRN	232	235	231
CFTT	APS	268	272	265
CFTT	ABA	256	257	258
CFTT	FAC	236	285	288
CFTT	JMR	251	262	266
CFTT	ETP	237	248	238
CFTT	MJS	228	230	230
CFTT	MCV	238	233	234
CFTT	RGL	251	251	253
CFTT	MRF	235	234	233
CFTT	LAP	262	261	261
CFTT	JRO	212	225	221
CFTT	ESP	268	268	275
CFTT	VAS	241	241	240
CONTROLE	ARP	247	248	250
CONTROLE	RC	262	265	257
CONTROLE	ROT	260	260	264
CONTROLE	GCP	185	193	197
CONTROLE	MRS	260	261	264
CONTROLE	ALG	220	217	218
CONTROLE	NBC	256	260	260
CONTROLE	ASF	247	252	244
CONTROLE	LGM	235	240	242
CONTROLE	MLJ	246	244	251
CONTROLE	EB	275	272	272
CONTROLE	HCB	229	228	229
CONTROLE	MLC	248	251	253
CONTROLE	MJS	235	235	237
CONTROLE	LPL	268	268	266

CFLT = combinação fixa de Timolol+Latanoprostá; CFBT = combinação fixa de Timolol+Bimatoprostá; CFTT = combinação fixa de Timolol+Travoprostá;  $\mu\text{m}$ = micrômetro.

APÊNDICE 5: VALORES DA PRESSÃO INTRAOCULAR(mmHg) DOS INDIVÍDUOS TRATADOS DURANTE O ESTUDO

GRUPO: COMBINAÇÃO FIXA LATANOPROSTA+TIMOLOL

Id	inicial	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
APS	25	18	15	14	15	16	15	15
IRZ	27	18	16	16	18	12	16	18
GCA	26	14	12	16	14	14	14	15
JAP	23	12	13	10	10	14	14	12
NP	23	11	12	12	14	10	12	12
JIL	24	12	13	10	12	10	11	12
AP	22	12	14	11	15	12	14	12
TCS	22	14	10	13	12	10	12	14
LCC	26	14	14	12	11	10	12	12
LCM	22	12	13	12	11	10	12	12
MML	22	10	10	12	11	10	12	11
AB	23	10	12	10	12	12	11	14
CAZ	24	12	13	12	12	10	13	12
BJG	23	15	16	15	16	18	16	16
FAA	24	12	10	10	12	12	12	10
BDD	22	10	10	12	10	12	11	11

GRUPO: COMBINAÇÃO FIXA BIMATOPROSTA+TIMOLOL

Id	inicial	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
MAS	23	15	12	10	14	12	15	12
CF	23	15	12	12	11	10	12	15
JB	25	16	17	15	13	13	15	12
FB	23	14	14	12	14	15	16	12
JF	22	10	10	11	10	12	10	10
SAL	26	18	11	12	18	18	12	16
URD	22	16	10	10	11	14	12	12
JSP	23	10	12	10	13	14	12	12
AAF	24	15	16	18	15	16	14	16
MSN	23	10	12	11	15	10	12	12
MLG	22	12	14	12	10	12	12	10
MVS	24	10	10	10	12	11	10	12
ES	23	18	15	12	12	12	15	12
MSP	24	14	14	10	12	14	12	10
AVP	24	12	14	10	12	13	14	14

GRUPO: COMBINAÇÃO FIXA TRAVOPROSTA+TIMOLOL

Id	inicial	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
DRS	23	17	14	14	15	16	16	15
JRN	22	16	14	14	12	14	14	15
APS	23	16	12	12	14	10	12	12
ABA	24	14	16	14	15	14	16	15
FAC	22	12	14	13	12	15	14	14
JMR	22	14	12	10	10	10	14	12
ETP	22	12	10	12	10	10	12	12
MJS	25	15	13	10	12	10	11	12
MCV	22	14	12	12	14	12	14	14
RGL	24	10	12	12	10	11	10	12
MRF	26	15	12	12	12	10	12	10
LAP	24	14	12	10	10	12	10	12
JRO	23	14	12	10	12	12	10	14
ESP	23	14	12	11	12	12	14	12
VAS	25	14	14	15	12	15	14	15

GRUPO: CONTROLE

Id	inicial	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
ARP	13	10	12	12	13	12	10	12
RC	10	12	10	10	12	14	11	12
ROT	12	10	10	11	12	10	12	10
GCP	12	10	11	12	08	12	10	10
MRS	12	10	14	12	10	10	11	12
ALG	12	10	13	10	11	12	12	10
NBC	14	12	10	12	15	10	12	12
ASF	10	12	11	12	10	12	10	11
LGM	12	10	10	12	10	10	11	10
MLJ	10	10	10	11	10	12	10	11
EB	10	14	12	10	10	10	11	10
HCB	12	16	15	12	15	14	12	12
MLC	12	11	10	12	10	11	10	10
MJS	12	13	13	10	12	10	14	12
LPL	08	09	08	08	10	10	08	10

Id = identificação