



**UNICAMP**

**UNIVERSIDADE DE CAMPINAS**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**CÉSAR DE ANGELES CERQUEIRA COSTA**

Alteração dos parâmetros estruturais do disco óptico medidos pela tomografia de coerência óptica após redução medicamentosa da pressão intraocular em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto

CAMPINAS

2024

CÉSAR DE ANGELES CERQUEIRA COSTA

ALTERAÇÃO DOS PARÂMETROS ESTRUTURAIS DO DISCO ÓPTICO  
MEDIDOS PELA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA APÓS REDUÇÃO  
MEDICAMENTOSA DA PRESSÃO INTRAOCULAR EM PACIENTES COM  
GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas como parte dos  
requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em  
Ciências, Área de Concentração em Oftalmologia.

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR VITAL PAULINO COSTA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA  
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO CÉSAR DE  
ANGELES CERQUEIRA COSTA, E ORIENTADA PELO  
PROF. DR. VITAL PAULINO COSTA

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8402

C823a Costa, César de Angeles Cerqueira, 1982-  
Alteração dos parâmetros estruturais do disco óptico medidos pela tomografia de coerência óptica após redução medicamentosa da pressão intraocular em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto / César de Angeles Cerqueira Costa. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

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

1. Disco óptico. 2. Tomografia de coerência óptica. 3. Pressão intraocular.  
I. Costa, Vital Paulino, 1965-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações complementares

**Título em outro idioma:** Effect of medically-induced iop reduction on structural parameters of the optic nerve and peripapillary retinal nerve fiber layer in open angle glaucoma

**Palavras-chave em inglês:**

Optical disc

Optical coherence tomography

Intraocular pressure

**Área de concentração:** Oftalmologia

**Titulação:** Mestre em Ciências

**Banca examinadora:**

Vital Paulino Costa [Orientador]

José Paulo Cabral de Vasconcellos

Sérgio Vanetti Burnier

**Data de defesa:** 30-09-2024

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

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0003-6979-4240>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8773052016396870>

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**  
**CÉSAR DE ANGELES CERQUEIRA COSTA**

ORIENTADOR: PROF. DR. VITAL PAULINO COSTA

**MEMBROS**

1. Prof Dr Vital Paulino Costa
2. Prof Dr José Paulo Cabral de Vasconcellos
3. Prof Dr Sérgio Vanetti Burnier

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

**Data da defesa: 30/09/2024**

## **AGRADECIMENTOS**

Nesses anos de mestrado, de muito aprendizado, dedicação e empenho, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a concretização deste sonho. Por isso expresso aqui, por meio de palavras sinceras, a importância que elas tiveram nesta conquista.

Primeiramente, agradeço a meus pais César e Sonia por todo o cuidado que tiveram comigo em todas as fases de minha vida e por sempre terem priorizado os meus estudos, oferecendo a mim todas as ferramentas para atingir os meus objetivos, com determinação e muito amor. Jamais me esquecerei da frase de meu pai: “a educação é o bem mais valioso que posso lhe oferecer, e é algo que ninguém pode tomar de você!”. Personagens tão importantes quanto são meus filhos Gabriel, Sofia e Lara, pois muitas vezes sofreram com a minha ausência e cheios de compreensão, apesar da pouca idade, recarregavam as minhas energias com seus abraços. Minha tia Clari e minha avó Lola têm minha gratidão eterna por terem sido influenciadoras ao longo de toda a minha trajetória educacional, desde a base, fornecendo amparo financeiro e emocional para meus estudos.

Minha gratidão especial ao Prof. Dr. Vital Paulino Costa, meu orientador, um ser humano ímpar e com inúmeros predicados. Fonte infindável de conhecimento, sempre gerou em mim admiração e incentivo para a busca da excelência. Obrigado por ter acreditado e depositado sua confiança em mim ao longo de todos esses anos de trabalho. Sem a sua orientação e apoio nada disso seria possível.

Agradeço aos colegas de caminhada profissional Marcelo, Ana Helena, Camila, Gabriel e Larissa que estiveram envolvidos com este projeto de pesquisa. Aos pacientes participantes do estudo que cederam seu tempo e permitiram o uso dos seus dados de exames para a base do nosso estudo, meu muito obrigado! Pessoas muito importantes estiveram nos bastidores tornando possível esta conquista, como Débora, Michele, Juliana, Ricardo e Caio, vocês são muito especiais para mim.

Não posso deixar de agradecer aos membros da banca de Qualificação e Defesa de Mestrado: Dra. Mônica Alves com sua ajuda técnica e dicas precisas,

Dr Carlos Arieta por sua prestativa atenção e sugestões, Dr José Paulo por sua calma e exemplo, Dr Sérgio por ser meu primeiro incentivo a seguir a oftalmologia.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Por fim, agradeço a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, por estarem sempre comigo, guiando-me, iluminando cada passo e abençoando-me. Obrigado pela fé e força necessária para lutar contra todos os obstáculos.

## RESUMO

O presente estudo tem como objetivo investigar a influência da redução da pressão intraocular (PIO) por meio de intervenção medicamentosa em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) sobre os parâmetros estruturais do disco óptico, medidos por meio da tomografia de coerência óptica de domínio espectral (OCT).

Trinta olhos de 30 pacientes recém diagnosticados com GPAA foram submetidos ao exame de OCT, quando foram coletados os seguintes dados: espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNR), largura mínima da rima da abertura da membrana de Bruch (MRW) e área da abertura da membrana de Bruch (MRA). Após a realização do exame, foram administrados colírios para atingir uma redução da PIO em pelo menos 35% do valor medido inicialmente. Posteriormente, o OCT foi repetido e os mesmos dados foram coletados em visitas de acompanhamento após uma semana e um mês

A pressão intraocular reduziu de uma média de  $21,23 \pm 5,88$  mmHg para  $11,67 \pm 2,52$  mmHg após 7 dias e para  $11,97 \pm 2,58$  mmHg após 30 dias, resultando em uma redução final média de 43,6% ( $p < 0,01$ ). Tanto a variação na espessura global e setorial da CFNR quanto a variação do MRA não apresentaram mudanças estatisticamente significativas ao final do acompanhamento em comparação com as medidas iniciais ( $p > 0,05$ ). Em contrapartida, a medida do parâmetro MRW apresentou um aumento em sua espessura após 30 dias tanto na análise global (de  $232,89 \pm 52,94$   $\mu\text{m}$  para  $237,93 \pm 52,86$   $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,001$ ) quanto na análise por setores, com exceção do setor nasal inferior (de  $288,45 \pm 83,77$   $\mu\text{m}$  para  $293,97 \pm 84,22$   $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,061$ ). Os dados numéricos setoriais com mudança estatisticamente significativa deste parâmetro foram: nasal de  $254,31 \pm 63,54$   $\mu\text{m}$  para  $258,88 \pm 63,13$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,006$ ), nasal superior de  $268,63 \pm 66,24$   $\mu\text{m}$  para  $275,71 \pm 64,23$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,005$ ), temporal de  $164,22 \pm 34,34$   $\mu\text{m}$  para  $167,37 \pm 34,38$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,041$ ), temporal superior de  $219,58 \pm 64,47$   $\mu\text{m}$  para  $225,05 \pm 63,01$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,016$ ), temporal inferior de  $250,53 \pm 80,88$   $\mu\text{m}$  para  $258,24 \pm 82,63$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,004$ ).

Essas evidências ressaltam a importância da obtenção de novas medidas de MRW após redução significativa da PIO induzida por tratamento medicamentoso. Estes novos valores de MRW após a redução da PIO deverão servir de base para futuras avaliações da progressão glaucomatosa.

**Palavras-chave:** Disco óptico; Tomografia de Coerência Óptica; Pressão Intraocular.

## ABSTRACT

The present study aims to investigate the influence of intraocular pressure (IOP) reduction through drug intervention in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) on the structural parameters of the optic disc, measured by spectral domain optical coherence tomography (OCT).

Thirty eyes of 30 patients newly diagnosed with POAG underwent OCT measurements of: peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (RNFL), minimum rim width of the opening of Bruch's membrane (MRW), and area of the opening of Bruch's membrane (MRA). After the examination, eye drops were administered to achieve an IOP reduction of at least 35% from the initial value measured. Subsequently, OCT was repeated and the same data was collected at follow-up visits after one week and one month.

Intraocular pressure decreased from a mean of  $21,23 \pm 5,88$  mmHg to  $11,67 \pm 2,52$  mmHg after 7 days and to  $11,97 \pm 2,58$  mmHg after 30 days, resulting in IOP reduction of 43,6% ( $p < 0,01$ ). Neither the variation in global and sectorial RNFL thickness nor the variation in MRA showed statistically significant changes at the end of follow-up compared to initial measurements ( $p > 0,05$ ). In contrast, MRW increased in its thickness after 30 days both in the global analysis (from  $232,89 \pm 52,94$   $\mu\text{m}$  to  $237,93 \pm 52,86$   $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,001$ ) and in the analysis by sectors, with the exception of the lower nasal sector (from  $288,45 \pm 83,77$   $\mu\text{m}$  to  $293,97 \pm 84,22$   $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,061$ ). The sectoral numerical data with a statistically significant change in this parameter were: nasal from  $254,31 \pm 63,54$   $\mu\text{m}$  to  $258,88 \pm 63,13$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,006$ ), superior nasal from  $268,63 \pm 66,24$   $\mu\text{m}$  to  $275,71 \pm 64,23$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,005$ ), temporal from  $164,22 \pm 34,34$   $\mu\text{m}$  to  $167,37 \pm 34,38$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,041$ ), superior temporal from  $219,58 \pm 64,47$   $\mu\text{m}$  to  $225,05 \pm 63,01$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,016$ ), inferior temporal from  $250,53 \pm 80,88$   $\mu\text{m}$  to  $258,24 \pm 82,63$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0,004$ ).

Our findings highlight the importance of obtaining new MRW measurements after a significant reduction in IOP induced by drug treatment. These new MRW values after IOP reduction should serve as baseline for future evaluations of glaucomatous progression.

**Keywords:** Optical disc; Optical Coherence Tomography; Intraocular Pressure.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1: Disposição dos axônios das células ganglionares da retina.....</b>	<b>15</b>
<b>Figura 2: Anatomia da CNO no exame de OCT.....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 3: Parâmetro MRW no exame de OCT.....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 4: MRW e MRA em exame de OCT.....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 5: FoBMO.....</b>	<b>25</b>
<b>Figura 6: CFNR no exame de OCT.....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 7: Exemplo de MRW antes e após a redução da PIO.....</b>	<b>40</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1: Características demográficas e dados do exame inicial.....</b>	<b>36</b>
<b>Tabela 2: Comportamento da PIO durante o acompanhamento.....</b>	<b>37</b>
<b>Tabela 3: Médias da MRW (global e setorial) e da MRA inicial, 7 e 30 dias.....</b>	<b>38</b>
<b>Tabela 4: CFNR média inicial, 7 e 30 dias após a redução da PIO.....</b>	<b>39</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMO	Abertura da Membrana de Bruch
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CCG	Camada de Células Ganglionares da Mácula
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFNR	Camada de Fibras Nervosas da Retina Peripapilar
CNO	Cabeça do Nervo Óptico
DL	<i>Deep Learning</i>
DP	Desvio Padrão
E/D	Relação Escavação-Disco
EPR	Epitélio Pigmentar da Retina
FoBMO	Eixo traçado entre a Fóvea e o Centro da Abertura da Membrana de Bruch
GDx	Polarimetria de Varredura a Laser
GHT	<i>Glaucoma Hemifield Test</i>
GPA	Glaucoma Primário de Ângulo Aberto
HRT	Tomografia de Varredura a Laser Confocal
IA	Inteligência Artificial
IC	Intervalo de Confiança
LC	Lâmina Cribiforme
MD	<i>Mean Deviation</i>
MLI	Membrana Limitante Interna
MRA	<i>Minimum Rim Area</i>
MRW	<i>Minimum Rim Width</i>
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
PIO	Pressão Intraocular
PSD	<i>Pattern Standard Deviation</i>
SLT	Trabeculoplastia Seletiva a Laser
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TREC	Trabeculectomia

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	15
1.1	Anatomia e fisiologia do disco óptico.....	15
1.2	Glaucoma: definição e epidemiologia .....	17
2	OBJETIVOS .....	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS .....	30
3.1	Desenho .....	30
3.2	População.....	30
3.3	CrITÉRIOS de Inclusão.....	31
3.4	CrITÉRIOS de Exclusão.....	32
3.5	Protocolo do Estudo.....	32
3.5.1	Procedimento para redução medicamentosa da pressão intraocular .....	33
3.5.2	Realização do OCT .....	33
4	RESULTADOS.....	36
4.1	Redução medicamentosa na pressão intraocular.....	37
4.2	Alterações nos parâmetros estruturais do disco óptico após a redução medicamentosa.....	38
5	DISCUSSÃO .....	41
5.1	Reversão da escavação do nervo óptico.....	41
5.2	Medicamentos utilizados para redução da pressão intraocular.....	43
5.3	Efeitos da Redução Medicamentosa da PIO nos Parâmetros Estruturais do OCT.....	44
5.4	Estudos prévios sobre alterações estruturais do disco óptico após alterações na PIO.....	47
5.5	Implicações clínicas e personalização do tratamento .....	50
5.6	Considerações sobre o Tempo.....	51
5.7	Tecnologias avançadas na avaliação dos parâmetros do disco óptico e perspectivas futuras.....	52
5.8	Desafios e Limitações .....	53
6	CONCLUSÃO E CONTINUIDADE .....	56

7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	57
8	APÊNDICES .....	70
8.1	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	70
8.2	Questionário Sócio-Demográfico .....	77
9	ANEXO .....	79
	Documento de Aprovação CEP da Unicamp .....	79

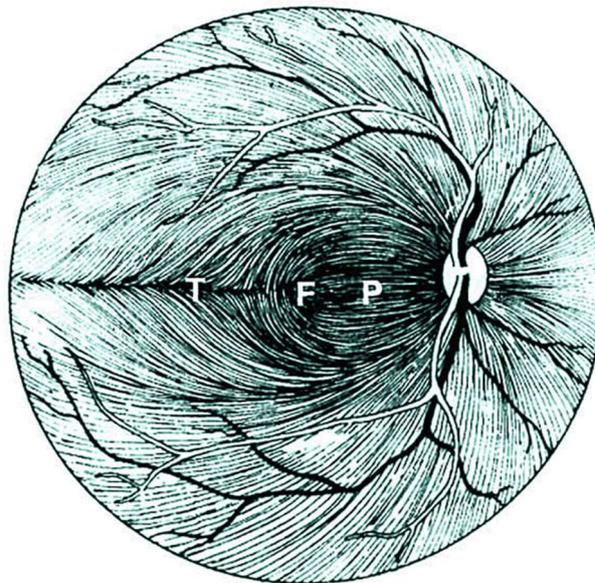
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Anatomia e fisiologia do disco óptico

O disco óptico é uma estrutura anatômica localizada na região posterior do olho, onde o nervo óptico emerge da retina e corresponde à cabeça do nervo óptico (CNO). É composto por um conjunto de fibras nervosas que se originam nas células ganglionares da retina e se agrupam para formar o feixe do nervo óptico. O disco óptico apresenta uma forma circular ou ovalada e possui características próprias, como a presença de escavação central que corresponde à área por onde os vasos sanguíneos atravessam o globo ocular para nutrir a retina. Além disso, o disco óptico é composto por uma fina lâmina de tecido conjuntivo denominada lâmina cribiforme (LC), que permite a passagem das fibras nervosas através de seus poros e constituem o feixe neural do nervo óptico. A CNO pode ser dividida em 4 regiões: camada de fibras nervosas superficial, pré-laminar, LC e retrolaminar<sup>1</sup>.

Os axônios que compõem a primeira região (CFNR) estão distribuídos na retina de acordo com um padrão proposto por Wendell em 1971 e que foi validado, posteriormente, por outros autores<sup>2,3</sup>(**Figura 1**).

**Figura 1 - Disposição dos axônios das células ganglionares da retina**



F, fóvea; P, feixe papilo-macular; T, rafe temporal

Fonte: Optic Nerve Disorders Ophthalmology Monographs No. 10. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1996:4.

De acordo com estas teorias, os neurônios têm origem em setores padronizados da retina e respeitam uma rafe mediana horizontal com as fibras nervosas dispostas em forma de arco, acima e abaixo da fóvea. Além destas fibras há a formação de um feixe papilo-macular que direciona as fibras da área central para o setor temporal do nervo óptico por um trajeto mais retilíneo. Desta forma, quando analisamos o nervo óptico, constatamos que em cada setor existem quantidades diferentes de axônios. Clinicamente, podemos observar isso por meio do exame de fundo de olho, no qual a rima neural fisiológica do nervo óptico segue a regra “ISNT”, ou seja, é mais espessa no setor inferior, e sofre um afinamento progressivo para o setor superior, nasal e é mais fina no setor temporal. Frente ao exposto, é fundamental considerar que alguns setores do nervo óptico são mais susceptíveis ao dano glaucomatoso<sup>4</sup> e, conseqüentemente, poderiam estar mais propensos à recuperação da espessura das fibras nervosas após a redução medicamentosa da PIO.

Mais profundamente à camada superficial de fibras nervosas da CNO encontra-se a região pré-laminar do nervo óptico, composta pelo tecido conjuntivo e pelo tecido glial, sendo este o seu principal constituinte. O tecido glial pré-laminar oferece suporte estrutural aos axônios das células ganglionares à medida que estes fazem a curva perpendicular da retina para formar o nervo óptico. Todas as fibras nervosas que se estendem da camada superficial de fibras nervosas para a região pré-laminar são não mielinizadas. Em direção mais distal encontra-se a região da LC. Esta é uma área altamente fenestrada (cerca de 200 a 300 orifícios) que permite a passagem dos axônios para o espaço extraocular. À medida que as fibras nervosas passam (mielinizadas por oligodendrócitos) através das fenestras da LC, elas formam uma vedação relativamente justa, a fim de proteger o tecido retrolaminar das pressões intraoculares relativamente altas. A LC apresenta superfície anterior côncava e posterior convexa<sup>1,5</sup>.

Através do conhecimento anatômico desta estrutura delicada criamos um panorama sobre como a variação da PIO pode influenciar as suas características. Sabe-se que o deslocamento da LC provocada por grandes oscilações da PIO pode acarretar dano às fibras nervosas que atravessam as fenestrações laminares<sup>5</sup>, e, por isso, buscou-se neste estudo evidências objetivas desta influência sobre a estrutura da CNO, por meio do estudo dos parâmetros estruturais da CNO e da CFNR.

A pressão intraocular elevada pode causar danos à CNO, como postulado pela teoria mecânica sobre a origem do glaucoma, resultando em estresse mecânico e tensão nas estruturas posteriores do olho, principalmente na LC e nos tecidos adjacentes<sup>6</sup>. A LC é o ponto mais frágil do globo ocular e o mais sujeito à influência da PIO, de forma que a tensão induzida pela PIO resulta em compressão, deslocamento posterior e remodelamento da lâmina, com consequente dano axonal mecânico e interrupção do transporte axonal<sup>7,8</sup>. Estudos envolvendo ratos com hipertensão ocular induzida experimentalmente demonstraram bloqueio do transporte axonal ao nível da LC<sup>9</sup>. Como também pode haver disfunção mitocondrial nas células ganglionares da retina e nos astrócitos<sup>9</sup>, fica difícil atender aos altos níveis de demanda energética durante períodos de pressão intraocular elevada, resultando no estresse metabólico das células ganglionares do nervo óptico. Essa perda de fibras nervosas tem como resultado final o aumento da escavação do disco óptico.

Existem diferentes abordagens terapêuticas para reduzir a PIO e evitar o dano ao nervo óptico. O tratamento inicial envolve, geralmente, o uso de medicamentos tópicos. Os colírios atuam diminuindo a produção de humor aquoso ou aumentando sua drenagem. Porém, nos últimos anos, a Trabeculoplastia Seletiva a Laser (SLT) tem apresentado resultados eficazes e tem sido uma opção aos medicamentos como primeira escolha em pacientes recém diagnosticados com glaucoma, revelando-se como um tratamento alternativo e seguro para GPAA no longo prazo<sup>10</sup>. No entanto, em casos mais graves ou quando os medicamentos não são eficazes, pode ser necessário recorrer às cirurgias para reduzir a PIO.

## **1.2 Glaucoma: definição e epidemiologia**

O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva, marcada pela degeneração das células ganglionares da retina e seus axônios. Esta condição resulta em alterações clínicas, incluindo o aumento da escavação do disco óptico, o aparecimento de defeitos na camada de fibras nervosas da retina e a perda gradual e irreversível do campo visual<sup>11</sup>. O fator de risco mais significativo e o único passível de tratamento é a pressão intraocular (PIO)<sup>12</sup>. Apesar de não existir cura para o

glaucoma, a detecção precoce e o tratamento adequado podem efetivamente prevenir a progressão para cegueira<sup>13</sup>. Controlar a PIO é essencial, uma vez que seu aumento é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença<sup>14</sup>. É a principal causa de cegueira irreversível do mundo, estima-se que 60,5 milhões de pessoas no mundo sofrem desta patologia, dos quais 8,4 milhões são cegos bilateralmente, demonstrando a relevância da morbidade causada por esta doença em todas as populações ao redor do planeta<sup>15-17</sup>.

A origem da neuropatia óptica glaucomatosa pode ser explicada por duas teorias principais: a mecânica e a vascular<sup>18</sup>. A teoria mecânica sugere que o aumento da PIO leva a mudanças estruturais na lâmina cribrosa, causando danos mecânicos diretos aos axônios das células ganglionares da retina. Isso enfatiza a importância da PIO como um fator chave no desenvolvimento do glaucoma<sup>19</sup>. Por outro lado, a teoria vascular associa a neuropatia a um suprimento sanguíneo insuficiente para o nervo óptico. Esta insuficiência pode ser exacerbada por outros fatores de risco, que reduzem a perfusão sanguínea ocular, sugerindo uma complexidade adicional no mecanismo subjacente desta doença<sup>20,21</sup>. Entretanto, as duas teorias não são excludentes, de forma que as alterações da perfusão sanguínea do nervo óptico pode oferecer maior susceptibilidade aos efeitos compressivos da PIO.

Além disso, o processo de envelhecimento é reconhecido como um fator de risco primordial para o desenvolvimento do Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA)<sup>22</sup>. De acordo com estudos populacionais, fica evidente que as chances de desenvolver esta condição aumentam de maneira notável à medida que as pessoas envelhecem, com um aumento significativo após os 40 anos de idade. Aos 50 anos, estima-se que aproximadamente 2% dos indivíduos de origem caucasiana são diagnosticados com GPAA. Esta proporção duplica, atingindo cerca de 4%, em indivíduos com 80 anos ou mais<sup>15,16</sup>.

Em contraste, a prevalência do GPAA na população negra apresenta números distintos: cerca de 3% aos 50 anos, disparando para 13% aos 80 anos<sup>17,23-34</sup>. Essas estatísticas ressaltam a crescente preocupação com o glaucoma, especialmente diante do aumento da expectativa de vida ao redor do mundo (“tsunami grisalho”), o que transforma essa condição em um problema de saúde pública cada vez mais relevante. É importante notar que a idade é um modificador

significativo da relação entre PIO e perda glaucomatosa na espessura da CFNR ao longo do tempo. Pacientes mais velhos podem ser mais suscetíveis à progressão glaucomatosa do que pacientes mais jovens no mesmo nível de PIO<sup>35</sup>.

### 1.3 Diagnóstico do Glaucoma

Por outro lado, a detecção precoce do GPAA assume um papel fundamental no seu tratamento, pois trata-se de uma doença com característica irreversível<sup>13</sup>. A tarefa de distinguir entre um estágio inicial do glaucoma e um estado meramente suspeito dessa condição apresenta desafios consideráveis. Nesse contexto, o papel do oftalmologista é de extrema importância, exigindo uma avaliação meticulosa e atenção aos primeiros indícios de comprometimento do disco óptico.

Esses sinais incluem, mas não se limitam, a alterações como aumento da escavação do nervo óptico, assimetria nas escavações do disco óptico, ocorrência de hemorragias peripapilares, alterações na camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNR)<sup>19</sup>. Identificar essas mudanças iniciais é uma tarefa desafiadora, realizada através da avaliação direta durante o exame oftalmológico ou por meio da análise de imagens fotográficas do disco óptico. O diagnóstico preciso nessas fases iniciais é crucial para o desenvolvimento de estratégias efetivas de tratamento, visando preservar a visão do paciente e evitar a progressão do glaucoma.

Neste contexto, os exames complementares são imprescindíveis. Historicamente, a perimetria computadorizada tem sido o método mais comum para diagnosticar e monitorizar a perda funcional causada pelo glaucoma<sup>36</sup>. Estudos indicam que uma lesão significativa do nervo óptico pode ocorrer antes que qualquer perda seja percebida por este método. Estima-se que entre 30% a 50% das células ganglionares da retina podem ser perdidas antes de um déficit ser detectável no exame de campo visual<sup>37</sup>. Os resultados deste exame são susceptíveis a flutuações por diversos fatores, como o estado de atenção do paciente, a experiência dos técnicos e flutuações de curto ou longo prazo<sup>38</sup>. Essas limitações apontam para a necessidade de métodos mais objetivos e sensíveis na detecção da progressão do glaucoma. Uma vez que estas mudanças estruturais iniciais podem levar a futuras perdas irreversíveis de campo visual, foram desenvolvidos novos exames de

imagem que avaliam a topografia da cabeça do nervo óptico (CNO) e a espessura da CFNR, visando melhorar o diagnóstico e o acompanhamento do glaucoma<sup>39</sup>.

A Tomografia de Coerência Óptica (OCT) é uma tecnologia inovadora na avaliação de alterações estruturais do disco óptico em pacientes com glaucoma. Essa técnica avançada de diagnóstico por imagem utiliza a interferometria de baixa coerência para criar imagens de secção transversal de tecidos vivos com alta resolução<sup>40</sup>. Essa técnica é amplamente utilizada na oftalmologia, principalmente para a obtenção de imagens detalhadas da retina, do disco óptico e do segmento anterior do olho<sup>40</sup>. Desde sua introdução no início dos anos 90 por Huang et al, o OCT tem se mostrado uma ferramenta inestimável, evoluindo rapidamente e incorporando novas tecnologias para melhorar a qualidade e a eficácia das imagens.

Essa técnica utiliza feixes de luz infravermelha para criar imagens tridimensionais das estruturas oculares, permitindo uma análise detalhada das características morfológicas do disco óptico através de diversos parâmetros anatômicos. O conceito desta tecnologia foi proposto em 1971 mas somente após mais de 20 anos as primeiras imagens do nervo óptico e da mácula foram captadas *in vivo*<sup>41</sup>.

Dentre as inovações mais impactantes está a evolução do OCT para o domínio espectral (*Spectral Domain* - SD)<sup>41</sup>, após o uso inicial do domínio de tempo (*Time Domain* - TD)<sup>42</sup>. A tecnologia SD OCT oferece aquisição de imagens com velocidade extraordinária, alcançando até 85.000-100.000 varreduras axiais por segundo, além de proporcionar uma resolução axial de até 3 $\mu$ m<sup>43</sup>. Tais avanços representam um salto significativo na precisão diagnóstica, reduzindo a vulnerabilidade a artefatos causados por movimentos oculares involuntários e permitindo uma avaliação mais detalhada e confiável dos tecidos oculares. Com isso, tornou-se possível detectar e monitorar as mudanças estruturais do nervo óptico por meio de medidas objetivas com precisão e reprodutibilidade, fundamental para monitorar a progressão do glaucoma e avaliar a eficácia do tratamento medicamentoso por meio de uma avaliação longitudinal<sup>44</sup>.

A tomografia de coerência óptica é uma técnica não invasiva e permite a obtenção de imagens em alta resolução das camadas do disco óptico, possibilitando a análise quantitativa de parâmetros estruturais importantes e de forma objetiva analisa a evolução do dano glaucomatoso com baixas variabilidades intra e

interobservador<sup>45</sup>. O exame fornece informações detalhadas sobre a integridade das fibras nervosas e a morfologia do disco óptico, permitindo o diagnóstico precoce e o acompanhamento da progressão do glaucoma<sup>46</sup>.

Sabemos que a perda estrutural da CFNR captada pelo OCT ocorre antes do desenvolvimento da perda funcional detectada por alterações no exame de perimetria computadorizada<sup>47</sup>, ressaltando a relevância do exame tomográfico, que permite intervenções terapêuticas mais eficazes, retardando ou interrompendo a perda de fibras nervosas da retina.

Diferentes parâmetros podem ser medidos através do OCT, como a espessura da camada de fibras nervosas, a camada de células ganglionares da região da mácula (CCG), o diâmetro da escavação do disco óptico e a relação entre o diâmetro da escavação e do disco óptico<sup>44</sup>. Esses parâmetros fornecem informações importantes sobre a integridade estrutural do disco óptico. A espessura da CFNR é um indicador direto da quantidade de fibras nervosas presentes na retina, sendo considerada um marcador sensível para a detecção precoce do glaucoma<sup>48</sup>. Entretanto, o volume da escavação do disco representa a quantidade de tecido ausente na região central do disco óptico, sendo um indicador indireto da perda de fibras nervosas<sup>49</sup>. Cada parâmetro tem características próprias e trazem informações relevantes e complementares na investigação do glaucoma.

Muitos estudos relatam boa capacidade diagnóstica de parâmetros da CNO (área do disco, área da rima neural, relação escavação-disco, volume da escavação, espessura da CFNR) e parâmetros maculares, como a espessura CCG e a espessura mínima da camada plexiforme interna para distinguir olhos glaucomatosos de olhos suspeitos de glaucoma ou olhos saudáveis<sup>50</sup>. As maiores áreas sob a curva Roc (AUC) revelam melhor desempenho quando a doença se encontra em estágio mais avançado<sup>51</sup>. Quanto maiores os valores de sensibilidade e de especificidade, maior a área abaixo da curva ROC e maior a acurácia do teste<sup>52</sup>. Evidências do desempenho relativo dos parâmetros da CNO têm sido conflitantes. Alguns estudos demonstraram o desempenho superior da espessura da CFNR em comparação com outros parâmetros da CNO, especialmente para a detecção de glaucoma pré-perimétrico<sup>50,53</sup>, enquanto outros estudos demonstraram um desempenho mais comparável<sup>53</sup>, o que pode ser atribuído a diferenças na gravidade da doença entre esses estudos.

Os últimos avanços do OCT possibilitaram a observação in vivo de características da anatomia da CNO, antes não acessíveis<sup>54</sup>. Agora, é possível identificar estruturas como o complexo da membrana de Bruch/epitélio pigmentar da retina e sua terminação na CNO<sup>55-57</sup>, o tecido da borda de Elschnig<sup>56</sup>, a abertura do canal escleral, e as superfícies anterior e posterior da lâmina cribrosa<sup>5</sup>(**Figura 2**). Com tais avanços, novos parâmetros foram criados buscando uma avaliação complementar aos parâmetros já consagrados, tanto para o diagnóstico quanto para o seguimento do glaucoma<sup>58</sup>.

**Figura 2 – Anatomia da CNO no exame de OCT**

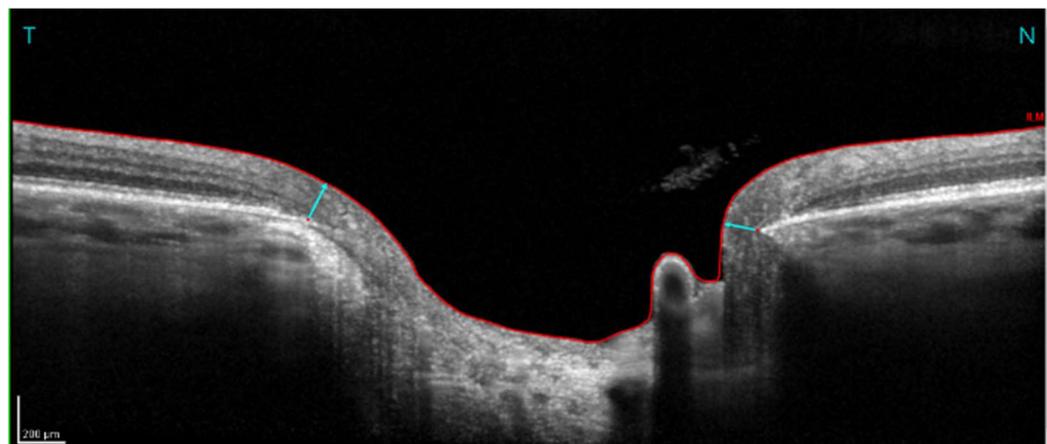


Fonte: Imagem cedida por Camila Zangalli

Até aquele momento a análise do disco óptico era feita de forma bidimensional através da biomicroscopia de fundo, fotografias e pelo HRT, que identificam a cabeça do nervo óptico, composta por axônios das células ganglionares da retina, vasos sanguíneos, células gliais e tecido conectivo, visualmente representada pela superfície do disco óptico. Contudo, Strouthidis et al em 2009 publicaram um estudo com macacos<sup>59</sup> e comprovaram que a configuração tridimensional dos tecidos da borda de Elschnig influencia a determinação da margem do disco óptico. Tal fato foi corroborado em 2012 por Reis e colaboradores em modelos humanos<sup>55</sup>. Descobriu-se que extensões da membrana de Bruch, embora clinicamente invisíveis, mas detectáveis pelo OCT, são fundamentais para

definir a margem mais interna pela qual os axônios das células ganglionares da retina passam ao sair do olho. Esse achado tem implicações significativas para a avaliação clínica do nervo óptico. Por exemplo, a presença de extensões da membrana de Bruch em um setor específico do nervo óptico pode resultar em uma interpretação errada da margem do disco e na subestimação da rima neural. Portanto, a abertura da membrana de Bruch (BMO) passou a ser considerada como um referencial anatômico mais preciso para a determinação da rima neural<sup>60,61</sup>. Desta forma, criou-se um novo parâmetro de medida da rima neural definido como a distância mínima entre a BMO e a membrana limitante interna (MRW, do inglês *minimum rim width*)<sup>62,63</sup>. Essa métrica quantifica a espessura mínima da quantidade de fibras nervosas das células ganglionares na CNO, de forma perpendicular à trajetória do tecido neural<sup>64</sup>(**Figura 3**). A aplicação clínica deste parâmetro tem papel ainda mais relevante em pacientes com disco óptico que apresentem variações anatômicas de difícil identificação da margem clínica<sup>65</sup>.

**Figura 3 – Parâmetro MRW no exame de OCT**



Seta azul indica a distância da BMO até a membrana limitante interna da retina.

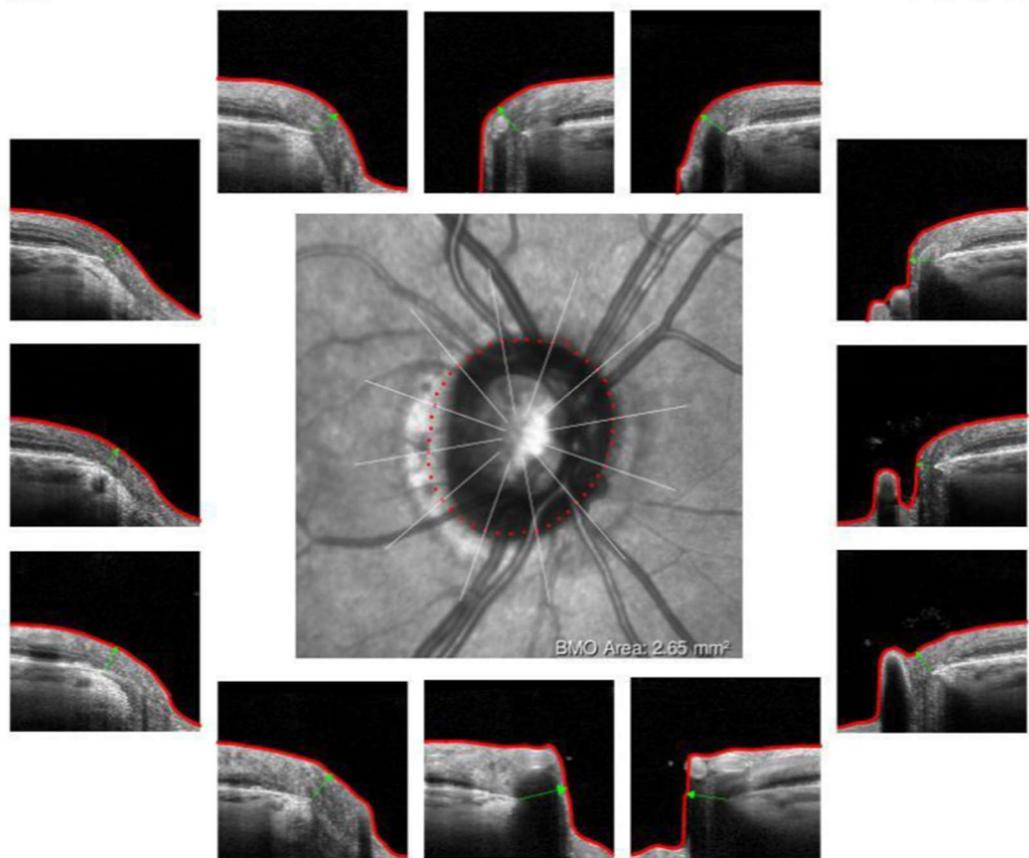
Fonte: Imagem cedida por Camila Zangalli

A medida do parâmetro MRW pode ser considerada menos sujeita a erros por usar como ponto de referência a margem anatômica verdadeira do disco óptico (BMO), bem como por levar em consideração a orientação variável dos axônios das células ganglionares na retina, eliminando os erros de medidas quando os axônios estão dispostos na posição horizontal<sup>65</sup>. O aparelho Spectralis® determina o MRW

através de 24 cortes ópticos (*B-scans*) radiais que têm como referência central a cabeça do nervo óptico (**Figura 4**). Desta maneira, a distância mínima determinada quase que perpendicularmente à orientação da maioria das fibras neurais irá formar a menor espessura da rima neuroretiniana, podendo ser considerada de forma global (360 graus) ou por setores (análise hexa-setorial).

A partir da segmentação radial do exame (24 linhas), temos a delimitação de uma área formada por 48 pontos que delimitam a BMO, tornando possível a medida da área da BMO (MRA). Este parâmetro permite a análise da morfologia da CNO de maneira objetiva e reproduzível<sup>45</sup>.

**Figura 4 – MRW e MRA em exame de OCT**

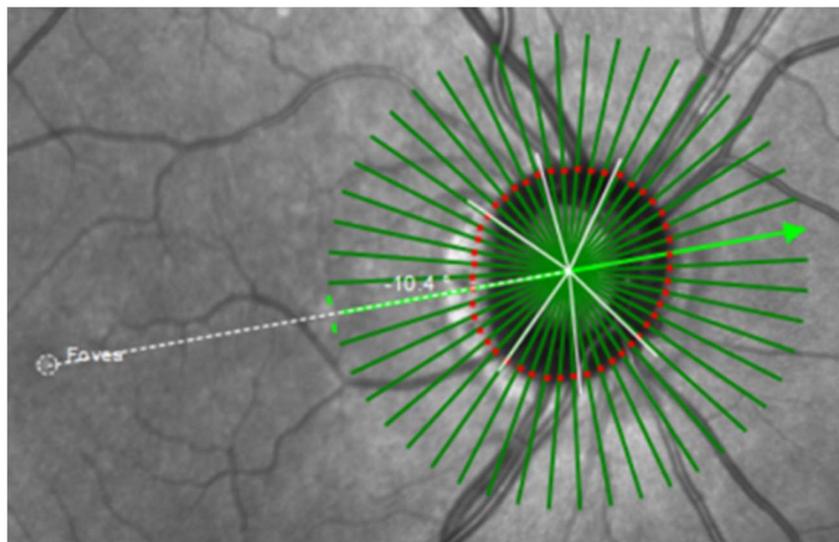


Legenda: Setas verdes indicam o MRW em cada corte óptico (linhas brancas). Os 48 pontos vermelhos identificados pelos 24 *Scans* radiais delimitam o MRA. Os *Scans* brancos na imagem central correspondem às imagens periféricas.

Fonte: Imagem de paciente do estudo

Antigamente, todas as imagens do pólo posterior da retina pelo OCT eram captadas e setorizadas em relação ao eixo fixo horizontal da imagem do aparelho. Porém, existe uma variação anatômica de até 20° no eixo entre a fóvea e o centro da BMO (FoBMO) em indivíduos normais<sup>64</sup>. Assim, foi proposto que a aquisição das imagens de todos os parâmetros seja baseada no FoBMO (**Figura 5**) e com isso a relação estrutura-função fica mais precisa<sup>66</sup>. Além disso, o uso desta referência como marco anatômico facilita a comparação dos dados da mesma região do nervo óptico intra e interindivíduos, promovendo melhora na capacidade diagnóstica e no seguimento longitudinal de pacientes para análise da progressão do glaucoma utilizando um referencial mais confiável<sup>64,65</sup>.

**Figura 5 – FoBMO**



Fonte: Imagem de paciente do estudo

As medidas de MRW demonstraram desempenho diagnóstico semelhante para detectar glaucoma em relação a outros parâmetros<sup>67</sup>. Por meio destes estudos, fica claro o caráter complementar dos parâmetros estruturais da CNO em busca de métodos ainda mais sensíveis e específicos para o diagnóstico do glaucoma. Com o uso clínico cada vez mais frequente destes novos parâmetros, entender as variáveis que possam interferir neles é de grande interesse.

No atual estudo pesquisamos a influência da redução medicamentosa da PIO sobre os seguintes parâmetros:

- CFNR
- MRW, avaliação da cabeça do nervo óptico
- MRA

#### **1.4 Efeitos da redução da PIO sobre a CFNR e MRW**

Encontramos na literatura alguns estudos que investigam como a redução da PIO afeta a estrutura do disco óptico através da visualização direta do nervo óptico documentada com estereofotografia do disco óptico<sup>68</sup>, pela análise da CFNR na polarimetria de varredura a laser (Gdx)<sup>69</sup>, pelo estudo da CNO no *Heidelberg Retina Tomograph* (HRT)<sup>70-72</sup>.

Quando se trata de avaliar a progressão do glaucoma por meio de parâmetros funcionais ou estruturais ao longo do tempo, é de fundamental importância considerar a relação entre a taxa de declínio fisiológica, a qualidade do exame, e a variabilidade das medições<sup>48-49,73-74</sup>. Esta variabilidade em medidas sucessivas mostra-se tipicamente menor quando se avaliam parâmetros estruturais em comparação com os funcionais<sup>75-77</sup>. A média das taxas de redução da CFNR, mensurada pelo OCT em pacientes com glaucoma, varia entre -0.3 a -15.0  $\mu\text{m}/\text{ano}$ <sup>75</sup>. Nesses casos, define-se progressão como uma tendência negativa e estatisticamente significativa (valor  $p < 5\%$ ) na espessura média da CFNR ao longo do tempo, independentemente da magnitude dessa alteração<sup>76</sup>. A interpretação destes resultados é uma tarefa delicada e necessita de métodos rigorosos de análise.

No tratamento do glaucoma, é fundamental detectar a evolução da doença em quaisquer de seus estágios, desde os iniciais até o mais avançado. Nos casos em que o glaucoma já foi diagnosticado, identificar sua progressão é decisivo para a adaptação imediata do tratamento<sup>19</sup>. Por outro lado, em pacientes com suspeita de glaucoma, confirmar a evolução da doença solidifica o diagnóstico e revela a importância de iniciar e manter o tratamento. A avaliação da progressão do glaucoma envolve o monitoramento das alterações nos índices de danos estruturais e funcionais ao longo do tempo<sup>7</sup>. Entre os parâmetros estruturais do OCT, destacam-

se a espessura da CFNR, a espessura da CCG na região macular, a área da rima neuroretiniana na CNO, e, mais recentemente, novos parâmetros incorporados para complementar esta análise.

No entanto, os parâmetros estruturais do disco óptico ao exame de OCT são afetados pela redução medicamentosa da PIO<sup>78,79</sup>. Diversos medicamentos estão disponíveis para reduzir a pressão intraocular em pacientes com glaucoma<sup>80</sup>. Pesquisas mostram que o tratamento do glaucoma, clínico<sup>68,69</sup> ou cirúrgico<sup>70,81-82</sup>, pode influenciar os resultados de diferentes exames que avaliam a estrutura do disco óptico, a espessura da CFNR e a área da escavação do disco óptico. Estas mudanças podem ser um indicativo da adaptação do nervo óptico à redução da PIO, embora os detalhes desse processo ainda não sejam completamente esclarecidos.

## 1.5 BLOGS

Este projeto de pesquisa representa uma parte integral do BLOGS (Brazilian Longitudinal Glaucoma Study), que engloba uma série de 9 estudos multicêntricos e prospectivos. Tal projeto é resultado da colaboração entre quatro prestigiosos centros no Brasil: o Departamento de Oftalmologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), o Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), o Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da Escola Paulista de Medicina na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), e o Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto na Universidade de São Paulo (USP). Esta colaboração interinstitucional visa enriquecer a pesquisa através do compartilhamento de recursos e informações. O sub-estudo número 7 tem um foco especial nas mudanças estruturais identificadas no exame de OCT após redução medicamentosa da PIO.

Em suma, o monitoramento preciso da progressão do glaucoma e o entendimento das mudanças estruturais e funcionais resultantes de intervenções medicamentosas são fundamentais para o manejo eficaz da doença. A identificação das alterações induzidas pela redução da PIO sobre os parâmetros topográficos do

disco óptico, principalmente os mais recentes, como o MRW e o MRA, exigem estudos adicionais.

## **1.6 Justificativa**

Frente ao exposto, existem pesquisas que investigam os efeitos da diminuição da PIO realizada por meio de procedimentos cirúrgicos, focando especialmente na influência sobre a espessura da CFNR<sup>79,84</sup>. Alguns estudos também exploram tais influências sobre a MRW<sup>78,83</sup>. Apesar disso, nota-se uma lacuna significativa no campo de pesquisa, pois até o momento, não foram realizados estudos que avaliem como a diminuição da PIO, induzida por tratamentos farmacológicos, afeta a MRW.

Identificar esses efeitos é fundamental no seguimento de pacientes com GPAA, uma vez que o tratamento farmacológico muitas vezes é a primeira opção para o controle da PIO e se essas alterações forem significativas, é provável que novos patamares de MRW devam ser estabelecidos após uma redução considerável da PIO. Este passo é importante para garantir a identificação de progressão do glaucoma com precisão e eficácia durante o monitoramento da doença de forma personalizada.

Mais pesquisas nesse campo são necessárias e devem focar na quantificação do impacto da redução da PIO sobre os parâmetros topográficos do disco óptico, especialmente aqueles medidos por MRW, proporcionando uma base mais sólida para decisões clínicas.

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo desta pesquisa é determinar as mudanças causadas pela diminuição de 35% da PIO inicial, resultante de tratamento medicamentoso, nos parâmetros estruturais do disco óptico (MRW e MRA) e na espessura da CFNR observados em exames de OCT em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Desenho

Esse é um estudo prospectivo e intervencionista de pacientes com GPAA e que necessitavam de tratamento farmacológico para reduzir a PIO. Empregou-se uma metodologia longitudinal para observar as mudanças nos parâmetros do disco óptico e da CFNR ao longo de 30 dias. Através deste monitoramento contínuo, buscou-se entender como a medicação prescrita influencia as variáveis estruturais do nervo óptico e da CFNR no exame de OCT ao longo do tempo.

Foi feita uma seleção cuidadosa dos participantes, a partir de uma busca ativa de pacientes em serviços de atendimento primário da região de Campinas que estavam aguardando encaminhamento para um serviço terciário especializado em busca de diagnóstico por suspeita de glaucoma. Ao examinar os pacientes antes do início do tratamento, pudemos obter dados sobre os efeitos imediatos e de curto prazo da medicação na PIO e nos parâmetros do OCT.

Finalmente, o caráter intervencionista do estudo ficou evidente na abordagem ativa, com a administração de medicamentos para a redução da PIO por meio do uso de colírios que diminuem a produção do humor aquoso ou aumentam a sua drenagem. Esta estratégia de tratamento do glaucoma geralmente é a primeira opção em pacientes recém diagnosticados com glaucoma e é comprovadamente eficaz na prevenção da progressão da doença<sup>19,22</sup>.

#### 3.2 População

Para o estudo clínico, foram selecionados 30 olhos de 30 pacientes diagnosticados com GPAA, os quais necessitavam de tratamento farmacológico para controle da PIO.

Os princípios de Helsinque foram respeitados durante o planejamento e execução do projeto e, por se tratar de um estudo intervencionista em seres humanos, obteve-se a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp. A numeração gerada para identificar o protocolo da pesquisa registrada foi: 02307218.6.1001.5404 (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética - CAAE) e o último parecer consubstanciado do CEP está documentado no **Anexo 1**.

Previamente à inclusão dos participantes ao estudo, foi coletado por escrito o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) de cada um deles (**Apêndice 1**). Esse processo envolveu a explicação detalhada do objetivo do estudo e dos procedimentos a serem realizados, bem como dos possíveis riscos e benefícios do tratamento medicamentoso para controle da PIO. Os participantes foram informados sobre a natureza voluntária de sua participação e assegurados quanto à confidencialidade e ao anonimato da pesquisa, garantindo a proteção de suas informações pessoais. Foi esclarecido ainda sobre a possibilidade da desistência de suas participações a qualquer momento da pesquisa, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento.

### 3.3 Critérios de Inclusão

Os participantes deviam ter mais de 40 anos e uma acuidade visual de, no mínimo, 20/40 no olho a ser estudado. Quanto à refração, foi exigido que a refração esférica estivesse no intervalo de  $\pm 6,0$  dioptrias e a refração cilíndrica dentro de  $\pm 3,0$  dioptrias no mesmo olho. Todos os pacientes tinham ângulo aberto à gonioscopia e foram submetidos aos seguintes exames complementares: paquimetria, exame fundoscópico não dilatado estipulando a E/D por um único examinador e medição do comprimento axial do olho. Os pacientes selecionados deviam ter um diagnóstico confirmado de GPAA e após instituição do tratamento deveriam ter uma redução de 35% no valor da PIO inicial.

Este diagnóstico se baseou na identificação de pelo menos dois dos seguintes sinais no disco óptico: afinamento da rima neuroretiniana, defeito na CFNR, hemorragia no disco óptico, diferença na E/D superior a 0,2 entre os 2 olhos ou E/D maior ou igual a 0,6. Quanto aos critérios para a perimetria computadorizada, os pacientes poderiam apresentar um exame normal, entrando para o grupo de glaucoma pré-perimétrico ou um exame alterado, no grupo de glaucoma perimétrico. Estas alterações foram definidas pela presença de pelo menos dois dos seguintes indicadores: um *glaucoma hemifield test* (GHT) que excede os limites normais; um conjunto de três pontos adjacentes e não periféricos na estratégia 24-2 situados em uma posição típica para glaucoma, com dois desses pontos mostrando uma probabilidade de anormalidade inferior a 5% e um com probabilidade inferior a 1% no gráfico de desvio padrão; ou um *pattern standard deviation* (PSD) inferior a 5%.

Foi estabelecido de acordo com os critérios de Hodapp-Parrish-Anderson<sup>85</sup> a classificação dos pacientes estudados quanto ao estágio do glaucoma, com o *mean deviation* (MD) do exame de perimetria computadorizada 24:2, estadiados com dano glaucomatoso leve ( $MD > -6\text{dB}$ ), moderado (MD entre  $-6$  e  $-12\text{dB}$ ) e avançado ( $MD \leq -12\text{dB}$ ).

### **3.4 Critérios de Exclusão**

Os critérios de exclusão foram cuidadosamente definidos a fim de excluir fatores que poderiam intervir ou mascarar os resultados encontrados. Pacientes que apresentavam histórico de cirurgia intraocular, com exceção de cirurgia de catarata não complicada, ou tratamentos a laser, à exceção de capsulotomias, foram excluídos. Além disso, foram desconsiderados os pacientes com causas secundárias conhecidas para a elevação da PIO, por exemplo: trauma, uveíte, dispersão pigmentar, entre outras. A presença de doenças oculares concomitantes também foi um fator de exclusão. Pacientes que não atingiram a meta de 35% de redução da PIO com tratamento medicamentoso, exames de OCT com segmentação ruim, outros tipos de glaucoma não foram incluídos no estudo. Por fim, pacientes que utilizavam medicação ou apresentavam condições sistêmicas que pudessem afetar o nervo óptico, a CFNR, a PIO ou a perimetria computadorizada não foram elegíveis para a participação no estudo.

### **3.5 Protocolo do Estudo**

Nesta pesquisa, foi implementado um protocolo com o intuito de investigar a relação entre o uso de medicação antiglaucomatosa e as alterações estruturais do nervo óptico e da CFNR. O objetivo é entender como os tratamentos farmacológicos para o glaucoma influenciam as características estruturais do nervo óptico.

Inicialmente, selecionamos 30 pacientes diagnosticados com GPAA, com necessidade de tratamento medicamentoso para a redução da PIO. Os exames de OCT foram realizados em três momentos distintos: até um dia antes da introdução da medicação, uma semana após o início do uso da medicação, e finalmente um mês após o início do tratamento.

Durante a primeira consulta foi realizado um exame oftalmológico completo, incluindo acuidade visual corrigida com exame refracional na tabela de Snellen, biomicroscopia com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção de Goldmann, gonioscopia com lente de Posner, exame fundoscópico não dilatado, medição do comprimento axial do olho (Lenstar LS900; Haag -Streit AG, Koeniz, Suíça) e perimetria computadorizada (padrão SITA 24:2 e 10:2, Humphrey Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA).

Pacientes que apresentaram intolerância a todos os colírios, não os instilaram de forma correta ou administraram de forma irregular foram excluídos do estudo, bem como aqueles que não atingiram a meta estabelecida de redução mínima da PIO em 35 % do valor inicial.

### **3.5.1 Procedimento para redução medicamentosa da pressão intraocular**

Visando atingir a redução de 35% da PIO, a escolha da medicação foi personalizada para cada paciente e os colírios foram entregues gratuitamente, em quantidade suficiente para suprir a necessidade durante o tempo do estudo. Procuramos priorizar colírios com combinação fixa por apresentarem posologias mais práticas e com menor número de instilações, a fim de estimular a aderência ao tratamento. Foram utilizadas quatro classes de drogas de administração tópica disponíveis, associadas em um único frasco ou isoladas: análogos de prostaglandinas, inibidores da anidrase carbônica, bloqueadores beta-adrenérgicos e alfa-agonistas.

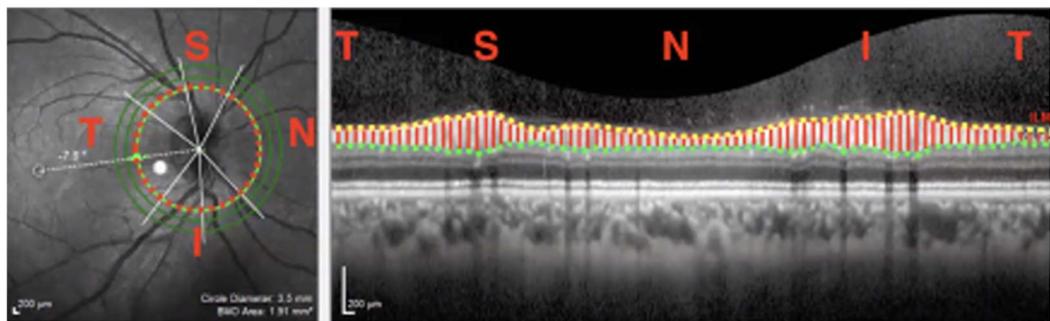
As pressões intraoculares foram medidas com o tonômetro de aplanção de Goldmann, pelo mesmo examinador, cinco minutos antes de cada exame de OCT.

### **3.5.2 Realização do OCT**

A imagem de OCT foi obtida e analisada usando o Módulo Glaucoma Premium (Spectralis, versão 6.0.10.0; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). Com o paciente fixando em um alvo, a posição da fóvea e da CNO foi determinada manualmente. Dois protocolos de aquisição foram: 24 varreduras radiais centradas no BMO e 3 varreduras peripapilares concêntricas. Ambas as

varreduras foram adquiridas em relação ao FoBMO específico do olho, que foi determinado antes da aquisição das imagens. Para as 24 varreduras radiais, as configurações foram fixadas em 15 graus, 768 *A-Scans* para cada *B-Scan*. Para as varreduras circulares, as configurações foram fixadas em diâmetros de 3,5, 4 e 4,5 mm centrados no BMO, 768 *A-Scans* para cada *B-Scan*, com cada varredura circular calculada em média 100 vezes (**Figura 6**). Apenas a varredura circular de 3.5 mm foi utilizada para a análise. Todos os participantes tiveram suas imagens obtidas pelo mesmo examinador, a fim de excluir a variabilidade interobservador.

**Figura 6 – CFNR no exame de OCT**



T, temporal; S, superior; N, nasal; I, inferior. Imagem da esquerda mostra varreduras circulares em verde centradas na BMO e a seleção do *Scan* 3,5 mm de diâmetro para cálculo da espessura da CFNR em todos os setores, imagem da direita.

Fonte: Imagem cedida por Camila Zangalli

Tanto a MRW quanto a CFNR foram medidas de forma global e por setores (nasal, superonasal, inferonasal, temporal, inferotemporal e superotemporal). Apenas exames com índice de qualidade superior a 15 foram incluídos no estudo. Dois observadores independentes verificaram a localização da membrana limitante interna (MLI), da BMO e dos limites externos e internos das segmentações automáticas da CFNR; e, quando necessário, os corrigiram manualmente. O modo de acompanhamento Spectralis foi usado para repetir as medidas exatamente no mesmo local, antes e depois da redução da PIO. Os seguintes parâmetros foram gerados automaticamente pelo software Heidelberg (versão 1.9.13.0): Ângulo do FoBMO, MRA, MRW e CFNR.

### 3.7 Análise Estatística

Nossa análise focou em três parâmetros em cada visita:

- Espessura Global e Setorial da CFNR: avalia a espessura da camada de fibras nervosas ao redor do disco óptico.
- MRW Global e Setorial: representa a menor distância da borda do disco óptico (determinada pela BMO) e a MLI da retina.
- MRA: corresponde à área do disco óptico, delimitada pelos 48 pontos que marcam a BMO.

Foi utilizado o software IBM SPSS Statistics 22.0 para a análise dos dados. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi empregado para verificar a normalidade das variáveis numéricas contínuas.

Para as análises longitudinais, observamos as variações dos parâmetros ao longo do tempo e utilizamos a regressão linear em conjunto com o teste ANOVA de medidas repetidas (rm-ANOVA). Esta abordagem é a ideal para comparar médias de um mesmo grupo em diferentes pontos no tempo, permitindo uma análise mais robusta e detalhada das tendências e mudanças ao longo do estudo. Desta forma, pode-se investigar a correlação entre a redução da pressão intraocular e as alterações nos parâmetros estruturais do disco óptico.

Embora não tenhamos realizado o cálculo amostral, a análise pós-hoc mostrou que nosso estudo tem um poder estatístico de 16,2% para CFNR e 94,2% para MRW.

Por fim, estabelecemos um valor de  $P < 0,05$  como critério para significância estatística.

#### 4 RESULTADOS

Trinta olhos de 30 pacientes foram incluídos no estudo. A distribuição dos olhos estudados de acordo com a lateralidade incluiu 18 olhos direitos e 12 olhos esquerdos. A idade média dos participantes foi  $56,93 \pm 7,74$  anos. A idade mínima registrada na amostra foi 44 anos, enquanto a idade máxima foi 73 anos. Dentre os participantes, foram selecionados 17 homens e 13 mulheres, as quais representaram 43,3% do total, demonstrando um relativo equilíbrio de gênero na amostra. Em relação ao critério racial, 16 pessoas declararam-se brancos (53,33%), 6 negros (20%) e 8 pardos (26,67%). Os exames complementares que medem a espessura central da córnea e o diâmetro axial do olho registraram o valor médio de  $518,97 \pm 36,22 \mu\text{m}$  e  $23,35 \pm 0,87 \text{ mm}$ , respectivamente.

Entre os 30 pacientes, 8 foram diagnosticados com glaucoma pré-perimétrico, enquanto 22 apresentaram defeitos de campo visual. Obtivemos com os resultados dos exames de perimetria computadorizada 24:2 e 10:2, MDs médios  $-4,04 \pm 4,77 \text{ dB}$  e  $-2,41 \pm 3,65 \text{ dB}$ , respectivamente. Dezesesseis pacientes apresentavam dano glaucomatoso leve, quatro moderado e 2 avançado.

**Tabela 1 – Características demográficas e dados do exame inicial**

	Média $\pm$ DP
Idade (anos)	$56,93 \pm 7,74$
Gênero (Homens/Mulheres)	17/13
Raça (Branca – Negra – Parda)	53,33% - 20% - 26,66%
Lateralidade (olho direito/ olho esquerdo)	18/12
Espessura Corneana( $\mu\text{m}$ )	$518,97 \pm 36,22$
Diâmetro Axial (mm)	$23,35 \pm 0,87$
PIO (mmHg)	$21,23 \pm 5,88$
MD 24-2 (dB)	$-4,04 \pm 4,77$
MD 10-2 (dB)	$-2,41 \pm 3,65$
Estágio do Glaucoma (Leve/Moderado/Grave)	24/4/2
Relação Escavação/Disco	$0,65 \pm 0,067$

DP: desvio padrão; PIO: pressão intraocular; MD: *mean deviation*

#### 4.1 Redução medicamentosa na pressão intraocular

A PIO foi significativamente reduzida após a introdução da medicação: em média de  $21,23 \pm 5,88$  mmHg para  $11,67 \pm 2,52$  mmHg (redução de 45%,  $p < 0,05$ ) após 7 dias, e para  $11,97 \pm 2,58$  mmHg (redução de 43,61%,  $p < 0,05$ ) após 30 dias. Para alcançar esse resultado, foram introduzidos em média 2,23 colírios (variação: 1 a 4). Desta forma, todos os pacientes experimentaram uma redução mínima de 35% em relação ao valor basal.

**Tabela 2: Comportamento da PIO durante o acompanhamento**

Média PIO Inicial (mmHg)	$21,23 \pm 5,88$ (95% IC: 19,03-23,43)
Média PIO após 7 dias (mmHg)	$11,67 \pm 2,52$ (95% IC: 10,72-12,61)
Média redução PIO após 7 dias (mmHg)	9,56
Média redução % PIO após 7 dias	45%
Média PIO após 30 dias (mmHg)	$11,97 \pm 2,58$ (95% IC: 10,72-12,93)
Média redução PIO após 30 dias (mmHg)	9,26
Média redução % PIO após 30 dias	43,6%

PIO: pressão intraocular; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança

O método estatístico ANOVA de medidas repetidas (mr-ANOVA) revelou um p-valor inferior a 0,05, indicando uma diferença estatisticamente significativa nas comparações entre os momentos iniciais e após 7 dias e 30 dias ( $p < 0,05$  para ambas). No entanto, entre o 7º e o 30º dia, não houve diferença significativa entre os valores de PIO ( $p = 0,402$ ), sugerindo uma estabilidade durante esse intervalo de tempo.

#### 4.2 Alterações nos parâmetros estruturais do disco óptico após a redução medicamentosa

Houve aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) em todos os parâmetros de MRW 7 dias e 30 dias após a redução da PIO, exceto no setor inferonasal após 30 dias ( $p = 0,061$ ). As médias de MRW global no início do estudo, 7 dias e 30 dias, foram de  $232,89 \pm 52,94 \mu\text{m}$ ,  $239,27 \pm 52,86 \mu\text{m}$  e  $237,93 \pm 52,86 \mu\text{m}$ , respectivamente. As médias dos índices setoriais e global de MRW e MRA durante o acompanhamento estão apresentadas na **Tabela 3**.

**Tabela 3: médias da MRW (global e setorial) e da MRA inicial, 7 e 30 dias**

	Inicial	7 dias	P#	30 dias	P##
MRW Global ( $\mu\text{m}$ )	232,89 $\pm 52,94$	239,27 $\pm 52,86$	0,001	237,93 $\pm 52,86$	0,001
MRW Nasal ( $\mu\text{m}$ )	254,31 $\pm 63,54$	260,05 $\pm 64,17$	0,001	258,88 $\pm 63,13$	0,006
MRW Nasal Superior ( $\mu\text{m}$ )	268,63 $\pm 66,24$	278,81 $\pm 66,38$	0,001	275,71 $\pm 64,23$	0,005
MRW Nasal Inferior ( $\mu\text{m}$ )	288,45 $\pm 83,77$	295,74 $\pm 84,51$	0,001	293,97 $\pm 84,22$	0,061
MRW Temporal ( $\mu\text{m}$ )	164,22 $\pm 34,34$	167,79 $\pm 34,21$	0,021	167,37 $\pm 34,38$	0,041
MRW Temporal Superior ( $\mu\text{m}$ )	219,58 $\pm 64,47$	228,34 $\pm 61,74$	0,001	225,05 $\pm 63,01$	0,016
MRW Temporal Inferior ( $\mu\text{m}$ )	250,53 $\pm 80,88$	257,72 $\pm 83,24$	0,001	258,24 $\pm 82,63$	0,004
MRA ( $\mu\text{m}^2$ )	2,24 $\pm 0,49$	2,25 $\pm 0,49$	0,559	2,24 $\pm 0,49$	0,601

MRW: espessura mínima da rima; MRA: área da abertura da membrana de Bruch; P# 7 dias vs. inicial; P## 30 dias vs. inicial;  $p < 0,05$

As espessuras médias globais da CFNR no início do estudo, 7 e 30 dias após a redução da PIO foram de  $90,13 \pm 18,49 \mu\text{m}$ ,  $91,37 \pm 17,99 \mu\text{m}$  e  $90,87 \pm 18,54 \mu\text{m}$ , respectivamente. Houve aumento estatisticamente significativo em todos os parâmetros de espessura da CFNR 7 dias após a redução da PIO ( $p < 0,05$ ), exceto nos setores nasal e nasal superior ( $p = 0,112$  e  $p = 0,105$ , respectivamente). No entanto, 30 dias após a redução da PIO, não encontramos alterações estatisticamente significativas na espessura global da CFNR para nenhum dos 6 setores analisados ( $p > 0,05$ ). A média global e dos índices setoriais da CFNR durante o acompanhamento estão listadas na **Tabela 4**.

**Tabela 4: CFNR média inicial, 7 e 30 dias após a redução da PIO**

	<b>Inicial</b>	<b>7 dias</b>	<b>P#</b>	<b>30 dias</b>	<b>P##</b>
CFNR Global ( $\mu\text{m}$ )	90,13 $\pm 18,49$	91,37 $\pm 17,99$	0,004	90,87 $\pm 18,54$	0,326
CFNR Nasal ( $\mu\text{m}$ )	74,53 $\pm 16,79$	75,63 $\pm 16,06$	0,112	75,33 $\pm 16,44$	0,278
CFNR Nasal Superior ( $\mu\text{m}$ )	115,57 $\pm 30,69$	116,80 $\pm$ 31,52	0,105	116,10 $\pm 31,36$	0,729
CFNR Nasal Inferior ( $\mu\text{m}$ )	106,13 $\pm 35,75$	107,87 $\pm$ 35,51	0,024	106,77 $\pm 35,76$	0,555
CFNR Temporal ( $\mu\text{m}$ )	64,47 $\pm 16,30$	65,13 $\pm 16,18$	0,026	65,1 $\pm 16,38$	0,219
CFNR Temporal Superior ( $\mu\text{m}$ )	112,13 $\pm 29,33$	113,60 $\pm$ 29,67	0,019	113,80 $\pm 29,88$	0,051
CFNR Temporal Inferior ( $\mu\text{m}$ )	127,27 $\pm$ 35,89	130,60 $\pm$ 35,72	0,013	128,73 $\pm 35,49$	0,344

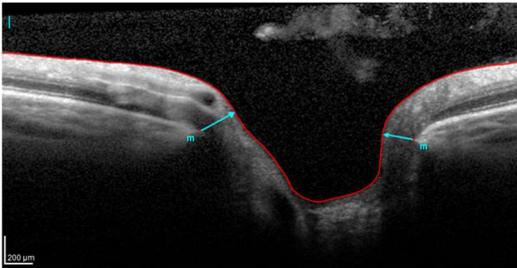
CFNR, camada de fibras nervosas da retina peripapilar; P# 7 dias vs. inicial; P## 30 dias vs. inicial;  $p < 0,05$

Houve aumento estatisticamente significativo para todos os setores de MRW após 7 dias e 30 dias ( $p < 0,05$ ), com exceção do setor nasal inferior após 30 dias de seguimento ( $p = 0,061$ ). Enquanto isso, as medidas do MRA mantiveram-se estáveis durante todo o estudo ( $p = 0,559$  e  $p = 0,601$ ), Tabela 3.

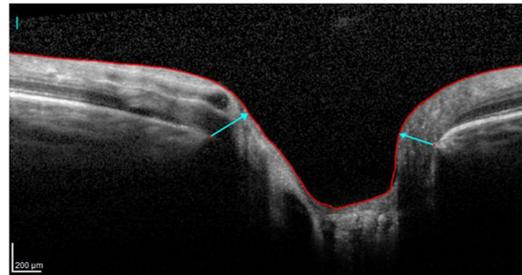
Para ilustrar este aumento do MRW, a **Figura 7** mostra o comportamento do MRW inicial e após 30 dias de redução da PIO em olho esquerdo da paciente SNF, 50 anos. Este paciente apresentou uma redução de 39% da PIO com MRW global inicial de 232,76  $\mu\text{m}$  e de 253,64  $\mu\text{m}$  após 30 dias.

**Figura 7 – Exemplo de MRW antes e após a redução da PIO**

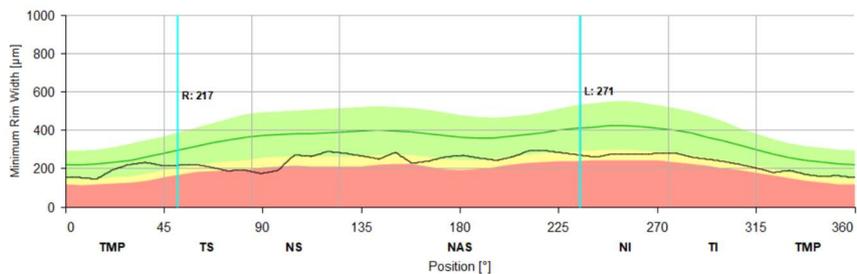
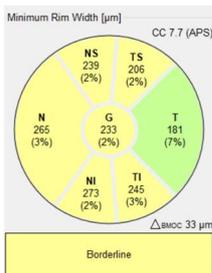
A)



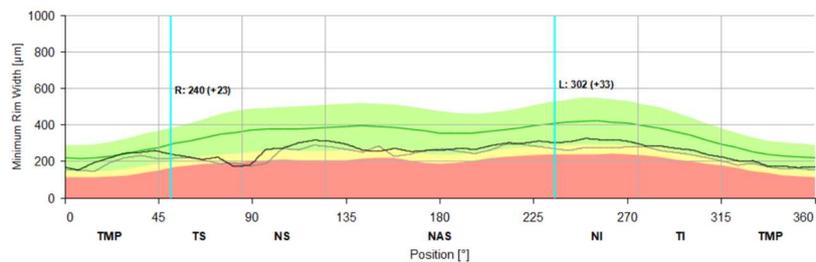
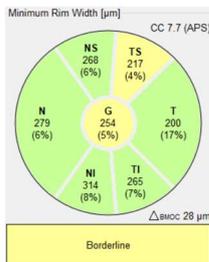
B)



C)



D)



A) Corte óptico radial mostrando através da seta azul o MRW inicial e em B) após 30 dias da redução da PIO em paciente da nossa amostra. C) Exame de OCT com resultado de MRW global e por setores inicial e em D) após 30 dias da redução da PIO.

Fonte: Imagens próprias

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Reversão da escavação do nervo óptico

A redução medicamentosa da PIO tem se mostrado uma estratégia eficaz no tratamento do glaucoma, com o objetivo de prevenir ou retardar as alterações na estrutura do disco óptico. Estudos mostram que a redução medicamentosa da PIO pode levar a alterações na morfologia do disco óptico, como diminuição da escavação e aumento da espessura da camada de fibras nervosas da retina<sup>68</sup>.

Os estudos iniciais sobre a reversão da escavação do nervo óptico datam da década de 1970<sup>86,87</sup>. Em 1976, um estudo experimental em macacos conduzido por Winckler et al demonstrou a influência da hipotonia ocular induzida no transporte axoplasmático medido através de marcadores bioquímicos, como a leucina, que foram associados a alterações anatômicas demonstradas histologicamente. Este foi o primeiro estudo que correlacionou a redução da PIO com alterações estruturais no nervo óptico<sup>86</sup>. Outros estudos experimentais em primatas foram realizados para comprovar a influência das alterações da PIO (aumento ou redução) sobre o nervo óptico<sup>88</sup>. Fortune et al demonstraram que um aumento repentino da PIO causou alterações na arquitetura da CNO logo após a primeira hora, principalmente devido à compressão do tecido pré-laminar, apontando a precocidade dessa interferência<sup>89</sup>. Por outro lado, descobriu-se que a redução aguda da PIO está associada ao reposicionamento anterior da LC, ao preenchimento parcial da escavação do disco óptico e à melhora do fluxo sanguíneo, resultando na reversão da escavação do disco óptico<sup>82,90,91</sup>.

Desde então, a reversão da escavação do disco óptico após redução da PIO, principalmente por meio da Trabeculectomia (TREC), foi descrita por vários autores<sup>68,81,92</sup>. A documentação da CNO e a quantificação da camada de células ganglionares da retina que compõem o disco óptico foram obtidas através de diferentes tecnologias, como a polarimetria de varredura a laser (GDx), a estereofotografia do nervo óptico, a tomografia de varredura a laser confocal (HRT) e, mais recentemente, o OCT.

Um estudo conduzido por Avelino et al teve como objetivo avaliar a espessura da CFNR medida pelo exame de GDx. Após a redução de 25% da PIO

induzida por medicamentos não foram observadas alterações estatisticamente significativas da espessura da CFNR após 15 e 30 dias da redução da PIO<sup>69</sup>.

Em 1996, Raitta et al usaram HRT para medir o volume da escavação do nervo óptico após a redução cirúrgica da PIO (TREC). O HRT fornece medidas objetivas da topografia da CNO. Após 6 meses da intervenção, identificou-se a redução de 30% da PIO em 6 olhos e o volume da escavação do disco óptico apresentou uma redução de mais de 30%. Este resultado manteve-se após 12 meses. No entanto, a amostra foi muito limitada, incluindo apenas 10 olhos de 9 pacientes<sup>81</sup>. Outros autores usaram este mesmo exame para confirmar esses achados, como nas pesquisas de Park et al e de Kotecha et al. No primeiro, foram analisados 13 olhos de 13 pacientes com glaucoma submetidos à TREC com redução da PIO de 25% ou mais no acompanhamento pós-operatório de 2 meses. Os resultados encontrados foram: diminuição significativa da relação escavação/disco, enquanto a área e o volume da rima neural mostraram aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ). O aumento mais expressivo da área da rima ocorreu nos quadrantes superior e inferior, especialmente no súpero-temporal e ínfero-temporal, setores que coincidem com as regiões onde ocorrem danos glaucomatosos funcionais e estruturais mais precoces<sup>70</sup>. Em busca de uma amostra maior e para avaliar o comportamento dessas alterações no longo prazo, Kotecha et al demonstraram em 1997 a reversão da escavação do disco óptico após redução da PIO por TREC 2 anos após o procedimento, confirmando a reversão sustentada a longo prazo<sup>92</sup>. Neste estudo foram analisadas imagens de 70 pacientes que sofreram uma redução média de aproximadamente 38% na pressão intraocular ao final de 2 anos. Foram identificados os seguintes resultados das variáveis coletadas pelo HRT: aumento na área e no volume da rima neural em todos os momentos após a cirurgia, mas só foi considerado estatisticamente significativo 2 anos após a cirurgia; redução da profundidade máxima da escavação no 3º mês e no 12º mês, que apresentou um ligeiro aumento 2 anos após a cirurgia, embora ainda tenha sido inferior à medida pré-operatória. Na análise por setores, identificou-se uma alteração significativa no volume das rimas nas regiões nasal, inferonasal, superonasal e superotemporal 2 anos após a cirurgia. Assim, os autores chegaram à conclusão de que a reversão da escavação do disco óptico se sustentou mesmo após 2 anos da TREC.

Além do GDx e do HRT, alguns autores usaram a estereofotografia para avaliar a influência da redução da PIO após intervenção clínica ou cirúrgica<sup>68,93</sup>. Para avaliar as mudanças ao longo do tempo no disco óptico e as alterações associadas no campo visual, Katz et al revisaram retrospectivamente por 3 especialistas, de forma mascarada, os resultados de perimetria computadorizada e de estereofotografias do disco óptico de pacientes adultos tratados clinicamente para glaucoma. Como resultado, dos 75 olhos analisados, 16 (21%) apresentaram reversão da escavação do disco óptico; 20 dos 63 campos visuais (31%) foram classificados como tendo melhorado. A frequência de melhora na aparência do disco óptico e do campo visual foi significativamente associada ao grau de redução da PIO. Em um outro estudo mais robusto e com desenho mais consistente, Parrish et al realizaram um ensaio clínico que utilizou as fotografias do disco óptico inicial e de 5 anos de 348 olhos randomizados para tratamento farmacológico ou cirúrgico de GPAA. Os exames foram avaliados por 2 leitores independentes quanto às alterações em uma comparação mascarada lado a lado, e confirmado por um comitê independente. Trezentos e três (87.1%) olhos não apresentaram mudanças, 22 (6.3%) apresentaram progressão do dano estrutural e 23 (6.6%) mostraram reversão da escavação. A incidência de progressão do disco óptico foi estatisticamente maior no grupo de tratamento medicamentoso e a incidência de reversão da escavação foi maior no grupo cirúrgico (13% contra 1%). Podemos concluir assim que a reversão está associada à maior redução da PIO e ocorreu com mais frequência no grupo cirúrgico do que no grupo de tratamento clínico.

Com o advento do OCT, que traz medidas mais objetivas e com alta resolução da CNO e da camada de células ganglionares, foram realizados diversos estudos a fim de corroborar os resultados pré-existentes da literatura de tecnologias de análise do disco óptico.

## **5.2 Medicamentos utilizados para redução da pressão intraocular**

Como dito anteriormente, a terapia medicamentosa é amplamente utilizada como primeira linha de tratamento para controlar a pressão intraocular<sup>94</sup>. Este foi o meio utilizado neste estudo para atingir a redução de no mínimo 35% da PIO inicial. O não cumprimento da PIO alvo resultou na exclusão do paciente do estudo (n=2). Visando esta meta, usamos diferentes grupos farmacológicos de

agentes hipotensores oculares, a saber: betabloqueadores, agonistas alfa-adrenérgicos, análogos das prostaglandinas e inibidores da anidrase carbônica. De acordo com a PIO alvo personalizada, foram prescritos medicamentos conforme um plano terapêutico individualizado para atingir o objetivo. Tivemos uma prescrição média de 2,23 colírios (variação de 1 a 4) com uma redução média da PIO de 43,61% após 30 dias, valor expressivo e bem acima do mínimo necessário (35%) para que a nossa investigação fosse possível.

No presente estudo adequamos as drogas de acordo com a necessidade de cada paciente e, quando necessário, foi prescrito colírio lubrificante sem conservante, oferecidos gratuitamente durante o acompanhamento. Nos pacientes que alcançaram a redução desejada da PIO, mas mantiveram-se intolerantes a um ou mais medicamentos, foi feita a troca para outro fármaco ou uma nova combinação de medicamentos. Em três pacientes foi necessário mudar os colírios devido à intolerância, mas como o nível da PIO ficou dentro do critério estabelecido com a nova combinação, estes pacientes foram mantidos na pesquisa. Por isso, ao longo do tratamento medicamentoso é fundamental monitorizar a sua eficácia e ajustar a terapia conforme necessário. Não foi necessário encaminhamento para laser ou para qualquer outra abordagem cirúrgica em nenhum paciente durante o seguimento.

Neste estudo não houve problemas com aderência por se tratar de um seguimento de curto prazo, poucos efeitos colaterais (10% tiveram que mudar a medicação) e prontamente resolvidos, medicamentos foram oferecidos gratuitamente durante todo o tratamento. É importante ressaltar que após o final dos 30 dias de seguimento, nossos pacientes foram encaminhados ao programa de gratuidade do governo para medicação de alto custo e foi garantida a continuidade do tratamento a todos.

### **5.3 Efeitos da Redução Medicamentosa da PIO nos Parâmetros Estruturais do OCT**

A relação entre a pressão intraocular elevada e as alterações estruturais do disco óptico é bem estabelecida na literatura científica. A PIO elevada está associada à perda progressiva de fibras nervosas no disco óptico, levando à redução da espessura da camada de fibras nervosas e ao aumento da escavação

do disco<sup>6,7</sup>. A redução medicamentosa da pressão intraocular é uma abordagem terapêutica comum para o tratamento do glaucoma<sup>8</sup>. No entanto, os efeitos dessa intervenção na estrutura do disco óptico ainda não são completamente compreendidos.

Até o momento, a investigação dos efeitos da redução medicamentosa da PIO nos parâmetros estruturais do disco óptico, por meio de estudos científicos, revelou uma gama de descobertas significativas. Inúmeras pesquisas têm se dedicado a compreender como as intervenções farmacológicas destinadas a reduzir a PIO podem influenciar a morfologia e a integridade do disco óptico. Alguns estudos destacam, consistentemente, uma correlação positiva entre a diminuição da PIO e alterações benéficas nos parâmetros estruturais do disco óptico<sup>68,78,81</sup>. Essas descobertas sugerem que a terapia medicamentosa pode ter um impacto positivo na preservação da integridade do disco óptico em pacientes com pressão intraocular elevada.

Essas alterações podem ser avaliadas por meio de técnicas como o exame de OCT, que permite medir parâmetros como espessura CFNR, MRW e MRA. Estudos têm mostrado que a redução medicamentosa da pressão intraocular está associada à melhora desses parâmetros estruturais, indicando uma possível recuperação do nervo óptico captada por estes parâmetros<sup>76,78,80</sup>.

Os mecanismos pelos quais a redução medicamentosa da pressão intraocular afeta os parâmetros estruturais do disco óptico ainda não estão completamente esclarecidos. No entanto, sabe-se que a diminuição da pressão intraocular pode levar à melhora do fluxo sanguíneo para o nervo óptico, reduzindo assim o estresse oxidativo e inflamatório nas células nervosas<sup>21</sup>. Além disso, a redução da pressão intraocular também pode diminuir a tensão mecânica sobre as fibras nervosas à medida que há o reposicionamento da LC, contribuindo para a preservação da sua integridade dos axônios das células ganglionares<sup>91</sup>.

Este estudo é o primeiro a sugerir que a topografia da CNO sofre modificação significativa após a redução da PIO induzida por medicamentos com base nos parâmetros MRW - um achado não observado nas medidas da espessura da CFNR e MRA. Essa discrepância foi observada de forma semelhante em outros estudos que investigaram os efeitos das alterações agudas da PIO na estrutura da

CNO e na espessura da CFNR após TREC<sup>78,95</sup>. As razões subjacentes a estas observações permanecem obscuras. No entanto, é concebível que o aumento nas medidas de MRW observado no presente estudo não seja atribuível a um aumento na quantidade de axônios de células ganglionares, mas sim a alterações conformacionais na CNO que parecem não afetar a retina peripapilar.

Neste estudo prospectivo e intervencionista, a redução da PIO induzida por medicamentos foi associada a aumentos estatisticamente significativos nas medidas de MRW 7 dias e 30 dias após a redução da PIO. Um aumento transitório nas medidas da espessura da CFNR foi detectado 7 dias após a redução da PIO, mas essas alterações não foram sustentadas após 30 dias. Nesta pesquisa, foi constatada diminuição expressiva na PIO após a aplicação do tratamento antiglaucomatoso por meios de medicamentos, resultando em redução média de 43,61% após 30 dias, que se manteve baixa ao longo de todo o seguimento.

Durante o estudo, foram identificadas variações significativas nos valores dos parâmetros estruturais realizados pelo OCT. As comparações realizadas entre os momentos inicial, após 7 dias e 30 dias mostraram diferenças estatísticas significativas na maioria dos setores analisados e de forma global. Contudo, não foram observadas diferenças significativas entre os dias 7 e 30, sugerindo que as mudanças mais impactantes nos parâmetros estruturais tendem a ocorrer apenas no início do tratamento para CNFR e para MRW nasal inferior.

Os resultados obtidos neste estudo proporcionam um avanço significativo no entendimento das respostas do nervo óptico e estruturas peridiscais ao tratamento medicamentoso do glaucoma, levando a implicações clínicas significativas, que podem contribuir para o tratamento desta doença, uma vez que pode haver melhora ou estabilização dos parâmetros estruturais do disco óptico após redução da PIO. Destaca-se a necessidade de um monitoramento contínuo e de avaliações detalhadas do OCT, facilitando a identificação de respostas terapêuticas que podem interferir nos resultados do exame e, por consequência, mascarar possíveis progressões do glaucoma. Por isso, sugerimos que um novo exame de OCT de referência deva ser realizado levando-se em consideração a redução da PIO após a introdução de medicamentos antiglaucomatosos para um manejo mais eficaz na análise de progressão do glaucoma por meio deste exame.

Apesar dos avanços proporcionados pelo OCT na avaliação dos parâmetros estruturais do disco óptico, existem algumas limitações. O OCT é uma técnica não invasiva que requer cooperação por parte do paciente para manter o olhar fixo durante o exame, o que pode ser difícil em alguns casos. Além disso, as imagens obtidas pelo OCT podem ser influenciadas por artefatos de movimento ou pela presença de opacidades de meios. Portanto, é importante considerar essas limitações ao interpretar os resultados obtidos pelo OCT, bem como buscar aprimoramentos técnicos que possam superar esses obstáculos. Este estudo desconsiderou exames de baixa qualidade técnica (nota mínima de qualidade: 15), usou a tecnologia do aparelho para compensar movimentos oculares involuntários dos pacientes e usou o FoBMO para traçar o comparativo entre os exames de cada paciente.

A variabilidade intraobservador poderia ser uma limitação, pois o mesmo examinador pode obter medidas ligeiramente diferentes dos mesmos parâmetros ao acaso<sup>45</sup>. Quando comparamos esta variação à do presente estudo constatamos que os valores dos parâmetros encontrados foram superiores à variabilidade intrínseca do exame, o que fortalece ainda mais os nossos resultados.

#### **5.4 Estudos prévios sobre alterações estruturais do disco óptico após alterações na PIO**

Estudos anteriores investigaram as alterações estruturais do disco óptico no glaucoma utilizando diferentes técnicas, inclusive o exame de OCT. Essa técnica permite uma avaliação detalhada das camadas do disco óptico e da CFNR. A literatura revela uma certa heterogeneidade nos resultados. Alguns pesquisadores encontraram variações nos efeitos da redução da PIO sobre o parâmetro da CFNR<sup>62,69,84,95</sup>, indicando que a resposta individual dos pacientes pode ser complexa e multifacetada. Essas discrepâncias podem ser atribuídas a fatores como a gravidade do glaucoma, ao mecanismo para reduzir a PIO, à duração da terapia medicamentosa, às características individuais dos pacientes, e, principalmente, à evolução da tecnologia do OCT. Além disso, existem diferenças individuais na resposta ao tratamento medicamentoso, o que pode influenciar os resultados obtidos.

Na literatura, a influência da redução da PIO na espessura da CFNR tem sido estudada há mais de duas décadas<sup>79,95,96</sup>. Embora os primeiros estudos utilizando OCT tenham documentado um aumento significativo na espessura da CFNR, muitas vezes sustentado, estudos recentes não relatam alterações significativas ou sugerem que tais alterações sejam transitórias. De maneira similar ao nosso estudo, Waisbourd et al usaram OCT para demonstrar que a redução da PIO por medicação, laser, cirurgia, paracentese ou uma combinação destes, causou a reversão do volume da escavação, sem alterações significativas na CFNR<sup>82</sup>. Podemos assumir que as discrepâncias nas descobertas ao longo do tempo podem ser devido às melhorias no hardware e software do OCT, com melhores resoluções e medidas mais reprodutíveis nos exames realizados mais recentemente. Os resultados encontrados sobre a CFNR em nosso estudo são condizentes com os trabalhos mais atuais, nos quais a influência da PIO sobre este parâmetro demonstrou-se transitória.

Mais recentemente, vários estudos sugeriram que MRW tem precisão diagnóstica comparável à do parâmetro CFNR<sup>97,98</sup>. Assim, ficou clara a necessidade de uma investigação sobre a influência que a PIO poderia causar sobre MRW. Alguns estudos já investigaram alterações de MRW após a redução da PIO<sup>78,98,99</sup>. Gietzelt et al avaliaram um grupo de 25 pacientes submetidos à TREC e relataram um aumento significativo na MRW após a primeira semana, sem um aumento correspondente na espessura da CFNR<sup>78</sup>. O mesmo grupo relatou posteriormente alterações de MRW após a implantação de dispositivos de drenagem de glaucoma<sup>99</sup>. Este mesmo estudo mostrou que MRW e MRA aumentaram significativamente até 180 dias após a cirurgia, enquanto a espessura da CFNR não foi influenciada<sup>99</sup>. Em outro estudo, Kiessling et al concluíram que MRW aumentou significativamente 6 meses após a trabeculectomia ab interno com eletroablação<sup>98</sup>.

Na literatura, encontramos pesquisas sobre os fatores associados ao aumento de MRW, identificando a idade mais jovem e a maior redução da PIO após a cirurgia como os principais associados ao aumento nos valores de MRW<sup>83</sup>. A maioria dos estudos, entretanto, avaliou os efeitos da redução da PIO após cirurgia filtrante<sup>84</sup> e não encontramos na literatura nenhum estudo correlacionando esta influência a partir da redução medicamentosa da PIO, apesar desta ser a forma de tratamento inicial do glaucoma usada com maior frequência.

É fundamental lembrar que existe uma perda significativa relacionada à idade dos parâmetros do OCT em indivíduos saudáveis<sup>100</sup> e, por isso, ajustar MRW e CFNR para a idade é importante para garantir diagnósticos corretos para glaucoma. Porém, nem o ângulo do FoBMO, nem MRA foram associados à idade ou ao comprimento axial no estudo conduzido por Chauhan et al. Tanto o MRW médio global quanto a espessura da CFNR declinaram com a idade a uma taxa de -1,34  $\mu\text{m}/\text{ano}$  e -0,21  $\mu\text{m}/\text{ano}$ , equivalente a 4,0% e 2,1% de perda por década de vida, respectivamente. Como no estudo atual o tempo de seguimento foi de apenas 30 dias, este declínio fisiológico não foi considerado nos resultados.

O grupo de pacientes analisados estava predominantemente em estágio inicial da doença, incluindo 8 pacientes com glaucoma pré-perimétrico e 16 pacientes com dano glaucomatoso leve. A inclusão de um grande número de pacientes com glaucoma avançado, com anomalias estruturais próximas do efeito chão, teria limitado a descoberta de alterações estruturais significativas. Além disso, a seleção de um único tipo de glaucoma garantiu que o estudo se concentrasse em um grupo homogêneo de pacientes, proporcionando uma base sólida para a análise subsequente.

Observamos que as medidas de MRA se mantiveram estáveis frente às variações das medidas de espessura de MRW e CFNR após a redução da PIO, revelando que diferentes parâmetros estruturais do olho podem responder de maneira diversa à redução da PIO. Esta constatação reforça a teoria de que não houve mudança no tamanho da CNO, o que poderia interferir nas medidas dos outros parâmetros.

A comparação com estudos anteriores sobre alterações estruturais do disco óptico no glaucoma é fundamental para contextualizar os achados e estabelecer relações entre os diferentes estudos realizados nessa área. São necessários estudos prospectivos de longo prazo com um grande número de participantes para confirmar os achados observados até o momento e elucidar completamente os efeitos da redução medicamentosa da pressão intraocular na estrutura do disco óptico.

## 5.5 Implicações clínicas e personalização do tratamento

A exploração das aplicações clínicas práticas dos resultados da redução medicamentosa da pressão intraocular nos parâmetros do OCT destaca implicações diretas para a prática oftalmológica. A primeira consideração envolve a incorporação dos achados na rotina clínica, de forma que, se um paciente com GPAA e PIO elevada em primeira consulta trazer um exame de OCT de glaucoma, deveremos após o controle pressórico com medicamentos solicitar um novo exame para servir de referência para o acompanhamento do paciente. Desta forma, evitamos que a redução na PIO após a instituição ou ajuste do tratamento clínico possa mascarar a espessura da CFNR na primeira semana e de MRW em um prazo maior. Portanto, a definição de uma medida de referência para exames subsequentes é o ponto de partida para um seguimento seguro e eficaz do tratamento do glaucoma.

Estes dados de referência devem ser estabelecidos em níveis de PIO dentro do alvo para cada indivíduo e destacam a importância de uma abordagem mais personalizada no tratamento do glaucoma. Assumindo essa conduta, minimizamos potenciais erros de identificação de progressão do dano glaucomatoso que poderiam estar mascarados por valores hipotimizados dos parâmetros do exame inicial.

A implementação prática desses achados também pode influenciar as discussões com os pacientes. A conscientização sobre os benefícios da redução medicamentosa da PIO na preservação dos parâmetros do disco óptico pode motivar os pacientes a aderirem ao tratamento de maneira mais consistente. Esse aspecto é crucial para otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com glaucoma. Além disso, as descobertas podem orientar as discussões com os pacientes, destacando a importância do cumprimento do tratamento para a preservação da estrutura do nervo óptico. A educação dos pacientes sobre a relação entre a redução da PIO e os parâmetros do disco óptico pode aumentar a conscientização e a adesão aos planos de tratamento, contribuindo para melhores resultados a longo prazo.

No âmbito prático, a incorporação dessas descobertas pode resultar em protocolos de tratamento mais refinados, considerando não apenas a eficácia na redução da pressão intraocular, mas também os impactos diretos que a PIO pode causar sobre o disco óptico. A individualização do tratamento envolve a escolha

cuidadosa de medicamentos, a avaliação frequente da resposta terapêutica e a adaptação das estratégias clínicas ou cirúrgicas, conforme necessário.

Assim, perfis específicos dos pacientes que influenciam a resposta aos medicamentos devem ser considerados. Características como a idade surgem como um fator relevante nas variações observadas. Wang et al revelaram os principais fatores que influenciam a espessura média global da CFNR são: idade mais jovem, rima neural maior, comprimento axial mais curto, coróide subfoveal mais espessa, disco óptico maior, menor poder de refração da lente, córnea anterior mais plana e gênero feminino<sup>101</sup>. Este estudo populacional de grande amostragem (n=3468) constatou que a CFNR diminuiu em cerca de 0,3% por ano de vida em pacientes com mais de 50 anos. Essas descobertas são de grande interesse para ajudar a diagnosticar doenças que afetam a CFNR, como o glaucoma. No estudo apresentado, a média da idade foi de 56,93 anos e determina uma população mais madura e sujeita a esta perda fisiológica dos parâmetros do OCT. Mas, especificamente em nosso estudo, esta interferência não influenciou os dados por se tratar de um tempo de seguimento curto (30 dias). Portanto, a personalização do tratamento deve considerar a idade, o sexo e o comprimento axial do olho como determinantes nas medidas da espessura da CFNR.

## **5.6 Considerações sobre o Tempo**

Estudos que abrangem diferentes períodos de acompanhamento podem oferecer dados valiosos sobre a estabilidade ou mudança nas variações dos parâmetros do OCT após a redução da PIO ao longo do tempo. A avaliação crítica da literatura destaca a necessidade de discernir entre os efeitos imediatos e a persistência das alterações. A análise temporal pode revelar nuances na eficácia da redução medicamentosa da PIO que foram evidenciadas em estudos de curto prazo, como Gietzelt et al, que mostraram que após 1 semana o aumento da espessura de MRW já foi estatisticamente significativo<sup>78</sup>, bem como no presente estudo que revelou um aumento estatisticamente significativo na espessura da CFNR na primeira semana que não foi persistente após 1 mês de seguimento. Compreender como os parâmetros do disco óptico evoluem em resposta à terapia logo nos primeiros dias ou ao longo de anos é essencial para informar as decisões clínicas e

adaptar as estratégias terapêuticas, conforme necessário. A temporalidade dos efeitos destaca a necessidade de acompanhamento constante para avaliar mudanças graduais nos parâmetros do disco óptico<sup>100</sup>.

## **5.7 Tecnologias avançadas na avaliação dos parâmetros do disco óptico e perspectivas futuras**

A integração de tecnologias avançadas na avaliação dos parâmetros do disco óptico marca um avanço revolucionário na abordagem do glaucoma, um campo em constante evolução onde a inteligência artificial (IA) e o aprendizado de máquina oferecem promissoras oportunidades de aprimorar a precisão diagnóstica e a gestão da terapia<sup>102</sup>. A pesquisa nesse domínio explora como essas tecnologias podem ser incorporadas de maneira sinérgica com métodos tradicionais.

No campo do diagnóstico e manejo do glaucoma, a IA, por meio de algoritmos de *deep learning* (DL), pode ser uma ferramenta revolucionária. Esses algoritmos são capazes de analisar imagens complexas, como as provenientes de OCT e de fotografias do fundo do olho, com um nível de precisão muitas vezes comparável ao de especialistas humanos<sup>103,104</sup>. Essa capacidade avançada de análise se deve à habilidade da IA em detectar padrões sutis e indicadores de progressão do glaucoma, incluindo alterações no disco óptico e na camada de fibras nervosas<sup>105,106</sup>.

Além disso, os algoritmos de DL podem diminuir a variabilidade e os erros comuns na avaliação humana, oferecendo um suporte confiável no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com glaucoma<sup>107</sup>. Portanto, a IA representa um avanço significativo no campo do diagnóstico e da identificação de progressão do glaucoma, promovendo uma abordagem mais eficiente e acessível no seu cuidado e prevenção.

A discussão sobre o potencial impacto dessas tecnologias na tomada de decisões terapêuticas destaca a importância de uma integração cuidadosa das informações do controle da PIO no momento da realização do exame de OCT. O papel do profissional de saúde, mesmo diante da automação fornecida pela IA, permanece fundamental na coleta dessas informações relevantes, na interpretação

dos resultados, na consideração do contexto clínico e na comunicação com os pacientes.

## 5.8 Desafios e Limitações

A discussão sobre desafios metodológicos e limitações nos estudos que investigam os efeitos da redução medicamentosa da PIO nos parâmetros estruturais do disco óptico é essencial para uma interpretação crítica das descobertas. Uma consideração inicial recai sobre a heterogeneidade nos métodos de medição utilizados nos estudos, com diferentes tecnologias disponíveis de exames de OCT, o que pode gerar discrepâncias e dificultar a comparação entre as pesquisas. Cada aparelho possui uma base de dados diferente e, portanto, não se permite comparar os seus resultados<sup>108</sup>. Além disso, diferenças nas técnicas de aquisição e a falta de padronização nos critérios de avaliação dos parâmetros do disco óptico podem influenciar as medidas e, assim, impactar a consistência e a comparabilidade dos resultados entre os estudos, limitando a generalização das conclusões. Este estudo utilizou o aparelho Spectralis da Heidelberg e para critérios de análise nesta dissertação foram selecionados preferencialmente estudos que utilizaram esta mesma tecnologia para a realização do OCT.

Existem algumas limitações neste estudo. Primeiro, não há um grupo controle, o que significa que os achados de MRW podem ser causados pela variabilidade intraobservador. Porém, em um estudo prévio, o nosso grupo investigou a reprodutibilidade das medições de MRW e CFNR em pacientes com glaucoma e indivíduos saudáveis<sup>45</sup>. A reprodutibilidade intraobservador foi estimada usando o desvio padrão dentro do sujeito (DP). O DP para valores de MRW em pacientes com glaucoma variou 2,54  $\mu\text{m}$  (intraobservador) e 4,82  $\mu\text{m}$  (interobservador). Enquanto para a espessura da CFNR nos mesmos pacientes o DP foi menor e variou 1,40  $\mu\text{m}$  (intraobservador) e 1,86  $\mu\text{m}$  (interobservador)<sup>45,76</sup>. Todos os exames no estudo atual foram realizados por um único observador, e as alterações de MRW detectadas em nossa série excederam a variabilidade intraobservador previamente investigada em todos os setores e no índice global. Em segundo lugar, as alterações observadas em MRW poderiam ter sido secundárias a alterações no tamanho do disco óptico. No entanto, observamos um aumento

significativo em MRW sem uma mudança correspondente na área de BMO, o que sugere que ocorreu um aumento real na espessura da borda, não associado a modificações no tamanho do CNO.

Uma limitação relevante na comparação com os estudos da literatura é a variabilidade nos regimes de tratamento adotados, abrangendo diferentes classes de medicamentos e diversas técnicas cirúrgicas para a redução da PIO. Essa diversidade pode obscurecer a identificação de padrões claros de resposta e tornar desafiadora a determinação dos efeitos específicos da redução da PIO nos parâmetros do disco óptico. A falta de uniformidade na metodologia de intervenção pode comprometer a interpretação dos resultados.

A presença de vieses potenciais, como o viés de seleção, deve ser minuciosamente examinada. A amostragem inadequada, incluindo a não representatividade da população-alvo, pode influenciar a validade externa dos resultados, questionando a generalização dos achados para diferentes grupos populacionais. Os pacientes desta pesquisa foram selecionados nos serviços primários de atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS) que aguardavam encaminhamento para investigação diagnóstica no serviço secundário especializado e, por isso, caracterizam uma amostra real da população. Porém, o número de participantes foi relativamente pequeno, apesar de estar dentro do mínimo estabelecido pelo protocolo do estudo BLOGS.

Outro desafio metodológico é a variação na duração e na intensidade da terapia medicamentosa entre os estudos encontrados. A divergência nos regimes de tratamento e de índices percentuais mínimos de redução da PIO podem obscurecer a compreensão dos efeitos da terapia nos parâmetros estruturais do disco óptico. O alvo desta pesquisa foi uma redução mínima robusta da PIO em 35%, mas observamos na literatura diferentes limites de redução, variando de 20 a 35%<sup>69,70,78</sup>.

Além disso, a duração do seguimento em cada estudo também é uma consideração importante. Mudanças nos parâmetros estruturais do disco óptico podem ocorrer ao longo do tempo, e a falta de um acompanhamento apropriado pode limitar a capacidade de capturar e de compreender essas mudanças de maneira abrangente. Embora neste estudo o acompanhamento tenha sido relativamente curto, outros estudos mostraram que os efeitos da redução da PIO na morfometria do CNO são sustentados em longo prazo<sup>68,83</sup>.

Outro desafio metodológico é a adesão ao tratamento, pois o método de intervenção usado requer o uso diário de medicamentos pelos pacientes para manter os níveis controlados da PIO. A inconsistência nos regimes de tratamento pode dificultar a compreensão dos efeitos da redução da PIO nos parâmetros estruturais do disco óptico. Para evitar este fator de confusão, foram oferecidos de forma gratuita a medicação para ser usada durante todo o período de acompanhamento, além de orientação clara e objetiva sobre o método de instilação dos colírios, fundamental para evitar os erros de administração das drogas. A visita intermediária com 7 dias foi importante para conferir a adesão ao tratamento.

Este estudo tem como ponto forte a amostra predominantemente em um estágio inicial da doença, incluindo 8 pacientes com glaucoma pré-perimétrico e 16 pacientes com dano glaucomatoso leve. Estes pacientes, por apresentarem maior espessura de células ganglionares em relação àqueles em estágio mais avançado da doença, são capazes de oferecer maior substrato anatômico para verificar a influência da redução da PIO sobre a CNO.

## 6 CONCLUSÃO E CONTINUIDADE

A redução da PIO em pacientes com GPAA neste estudo nos permitiu chegar às seguintes conclusões:

- **MRW:** aumento estatisticamente significativo em todos os índices (global e setoriais) após 7 dias, que se manteve significativo após 30 dias (exceto setor nasal inferior), definindo uma correlação positiva e sustentada entre a redução da PIO e o aumento deste parâmetro.

- **CFNR:** aumento estatisticamente significativo somente após 7 dias dos índices global e setorial (exceto setores nasal e nasal superior), que não se sustentou em nenhum índice após 30 dias, definindo uma influência apenas transitória da PIO sobre este parâmetro.

- **MRA:** não sofre influência pela variação da PIO.

As próximas etapas deste estudo devem ser meticulosamente planejadas, aderindo a um protocolo de pesquisa detalhado com uma amostra maior, seguimento mais prolongado e presença de um grupo controle. Isso garantirá a obtenção de dados ainda mais significativos.

As perspectivas futuras de pesquisa nessa área são promissoras. Avanços na resolução espacial e temporal das imagens obtidas pelo OCT, bem como o uso de inteligência artificial e aprendizado de máquina, têm o potencial de melhorar ainda mais a precisão e a confiabilidade das medidas estruturais do disco óptico, reduzindo a variabilidade interobservador e maximizando a confiabilidade dos resultados.

Com esses resultados, e sabendo que a MRW é um parâmetro importante que reflete a quantidade de dano ao nervo óptico no glaucoma, concluímos que novas medidas de MRW devem ser obtidas após redução significativa da PIO induzida tanto por cirurgia quanto por tratamento clínico. Estas novas medidas de MRW servirão como base para avaliação futura da progressão do glaucoma.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allingham RR, Moroi SE, Shields MB, Damji KF, Rhee DJ, Freedman SF. Shields textbook of glaucoma. 7. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2020. 55-65 p.
2. Minckler DS. The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1980 Sep;98(9):1630-6.
3. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology*. 1989 Sep;96(9):1325-8.
4. Choi JA, Shin HY, Park HL, Park CK. The Pattern of Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness Changes in Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2017;2017:6078365.
5. Agoumi Y, Sharpe GP, Hutchison DM, Nicolela MT, Artes PH, Chauhan BC. Laminar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology* 2011; 118:52-59.
6. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981 Apr;99(4):635-49.
7. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994 Jul-Aug;39(1):23-42.
8. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005 Jan;24(1):39-73.
9. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, Mitchell RS. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct;41(11):3460-6.

10. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Adeleke M, Vickerstaff V, Ambler G, Hunter R, Bunce C, Nathwani N, Barton K; LiGHT Trial Study Group. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) Trial: Six-Year Results of Primary Selective Laser Trabeculoplasty versus Eye Drops for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology*. 2023 Feb;130(2):139-151.
11. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002 Feb;86(2):238-42.
12. Lee SS, Mackey DA. Glaucoma - risk factors and current challenges in the diagnosis of a leading cause of visual impairment. *Maturitas*. 2022 Sep;163:15-22.
13. Dietze J, Blair K, Zeppieri M, Havens SJ. Glaucoma. 2024 Mar 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30855805.
14. Allingham RR, Moroi SE, Shields MB, Damji KF, Rhee DJ, Freedman SF. Shields textbook of glaucoma. 7. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2020. 24 p.
15. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996 May;80(5):389-93.
16. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar;90(3):262-7.
17. Leske MC. Open-angle glaucoma -- an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007 Jul-Aug;14(4):166-72.
18. Nakazawa T, Fukuchi T. What is glaucomatous optic neuropathy? *Jpn J Ophthalmol*. 2020 May;64(3):243-249.
19. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1901-11.
20. Infeld DA, O'Shea JG. Glaucoma: diagnosis and management. *Postgrad Med J*. 1998 Dec;74(878):709-15.

21. Costa VP, Harris A, Anderson D, Stodtmeister R, Cremasco F, Kergoat H, Lovasik J, Stalmans I, Zeitz O, Lanzl I, Gugleta K, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2014 Jun;92(4):e252-66.
22. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults-Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 12;325(2):164-174.
23. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-1504.
24. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994;101:1851-1855.
25. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:1661-1669.
26. Shen SY, Wong TY, Foster PJ, et al. The prevalence and types of glaucoma in malay people: the Singapore Malay eye study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49:3846-3851.
27. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *American journal of epidemiology* 1991;134:1102-1110.
28. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Archives of ophthalmology* 1995;113:918-924.
29. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology* 2001;108:1966-1972.
30. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1819-1826.

31. Dandona L, Dandona R, Srinivas M, et al. Open-angle glaucoma in an urban population in southern India: the Andhra Pradesh eye disease study. *Ophthalmology* 2000;107:1702-1709.
32. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004;111:1641-1648.
33. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004;111:1439-1448.
34. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *American journal of ophthalmology* 2007;144:511-519.
35. Jammal AA, Berchuck SI, Thompson AC, Costa VP, Medeiros FA. The Effect of Age on Increasing Susceptibility to Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Nov 2;61(13):8.
36. Jampel HD, Singh K, Lin SC, Chen TC, Francis BA, Hodapp E, Samples JR, Smith SD. Assessment of visual function in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):986-1002.
37. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Archives of ophthalmology* 1982;100:135-146.
38. Gardiner SK, Swanson WH, Mansberger SL. Long- and Short-Term Variability of Perimetry in Glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*. 2022 Aug 1;11(8):3.
39. Hood DC, Zemborain ZZ, Tsamis E, De Moraes CG. Improving the Detection of Glaucoma and Its Progression: A Topographical Approach. *J Glaucoma*. 2020 Aug;29(8):613-621.
40. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*

- 1991;254:1178-1181.
41. Fercher AF, Hitzenberger CK, Kamp G, El-Zaiat SY. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Optics communications* 1995; 117:43.
  42. Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Optics letters* 1988;13: 186-188.
  43. van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Progress in retinal and eye research* 2007; 26:57-77.
  44. Aref AA, Budenz DL. Spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis and management of glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41:S15-27.
  45. Reis ASC, Zangalli CES, Abe RY, Silva AL, Vianna JR, Vasconcellos JPC, Costa VP. Intra- and interobserver reproducibility of Bruch's membrane opening minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2017 Nov;95(7):e548-e555.
  46. Geevarghese A, Wollstein G, Ishikawa H, Schuman JS. Optical Coherence Tomography and Glaucoma. *Annu Rev Vis Sci.* 2021 Sep 15 ; 7 : 693 - 726.
  47. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(5):453–64.
  48. Vianna JR, Danthurebandara VM, Sharpe GP, et al. Importance of Normal Aging in Estimating the Rate of Glaucomatous Neuroretinal Rim and Retinal Nerve Fiber Layer Loss. *Ophthalmology* 2015;122:2392-2398.
  49. See JL, Nicolela MT, Chauhan BC. Rates of neuroretinal rim and peripapillary atrophy area change: a comparative study of glaucoma patients and normal controls. *Ophthalmology* 2009;116:840-847.

50. Lisboa R, Mansouri K, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Likelihood ratios for glaucoma diagnosis using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2013 Nov;156(5):918-926.e2.
51. Bussel II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol.* 2014 Jul;98 Suppl 2(Suppl 2):ii15-9.
52. Polo TCF, Miot HA. Use of ROC curves in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2020 Dec 11;19:e20200186.
53. Sung KR, Wollstein G, Kim NR, Na JH, Nevins JE, Kim CY, Schuman JS. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 2012 Dec;96(12):1452-5.
54. Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, et al. Detection of glaucoma progression with stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:5741-5748.
55. Reis AS, Sharpe GP, Yang H, Nicolela MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2012;119: 738-747.
56. Strouthidis NG, Grimm J, Williams GA, Cull GA, Wilson DJ, Burgoyne CF. A comparison of optic nerve head morphology viewed by spectral domain optical coherence tomography and by serial histology. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51: 1464-1474.
57. Srinivasan VJ, Adler DC, Chen Y, et al. Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49: 5103-5110.
58. Leung CK, Lam S, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: analysis of the retinal nerve fiber layer map for glaucoma detection. *Ophthalmology* 2010; 117:1684-1691.

59. Strouthidis NG, Yang H, Fortune B, Downs JC, Burgoyne CF. Detection of optic nerve head neural canal opening within histomorphometric and spectral domain optical coherence tomography data sets. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; 50:214-223.
60. Kabbara SW, Zangwill LM, Munda R, Hammel N, Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Belghith A. Comparing optical coherence tomography radial and cube scan patterns for measuring Bruch's membrane opening minimum rim width (BMO-MRW) in glaucoma and healthy eyes: cross-sectional and longitudinal analysis. *Br J Ophthalmol*. 2018 Mar;102(3):344-351.
61. Enders P, Adler W, Kiessling D, Weber V, Schaub F, Hermann MM, Dietlein T, Cursiefen C, Heindl LM. Evaluation of two-dimensional Bruch's membrane opening minimum rim area for glaucoma diagnostics in a large patient cohort. *Acta Ophthalmol*. 2019 Feb;97(1):60-67.
62. Chen TC. Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma: qualitative and quantitative analysis of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer (an AOS thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2009;107: 254-281.
63. Povazay B, Hofer B, Hermann B, et al. Minimum distance mapping using three-dimensional optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Journal of biomedical optics* 2007;12: 041204.
64. He L, Ren R, Yang H, Hardin C, Reyes L, Reynaud J, Gardiner SK, Fortune B, Demirel S, Burgoyne CF. Anatomic vs. acquired image frame discordance in spectral domain optical coherence tomography minimum rim measurements. *PLoS One*. 2014 Mar 18;9(3):e92225.
65. Reis AS, O'Leary N, Yang H, et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53: 1852-1860.
66. Danthurebandara VM, Sharpe GP, Hutchison DM, et al. Enhanced structure-function relationship in glaucoma with an anatomically and geometrically accurate neuroretinal rim measurement. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015; 56:98-105.

67. Gardiner SK, Ren R, Yang H, Fortune B, Burgoyne CF, Demirel S. A method to estimate the amount of neuroretinal rim tissue in glaucoma: comparison with current methods for measuring rim area. *Am J Ophthalmol.* 2014 Mar;157(3):540-9.e1-2.
68. Parrish RK 2nd, Feuer WJ, Schiffman JC, Lichter PR, Musch DC; CIGTS Optic Disc Study Group. Five-year follow-up optic disc findings of the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2009 Apr;147(4):717-724.e1.
69. Avelino RR, Luis PA, Medeiros M, Costa VP. Influência da redução medicamentosa da pressão intra-ocular na medida da espessura da camada de fibras nervosas da retina de olhos hipertensos e glaucomatosos pela polarimetria de varredura a laser [The influence of intraocular pressure reduction with medication on retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained with scanning laser polarimetry in glaucomatous and hypertensive eyes]. *Arq Bras Oftalmol.* 2006 Sep-Oct;69(5):655-9. Portuguese.
70. Park KH, Kim DM, Youn DH. Short-term change of optic nerve head topography after trabeculectomy in adult glaucoma patients as measured by Heidelberg retina tomograph. *Korean J Ophthalmol.* 1997 Jun;11(1):1-6.
71. Bowd C, Weinreb RN, Lee B, Emdadi A, Zangwill LM. Optic disk topography after medical treatment to reduce intraocular pressure. *American journal of ophthalmology* 2000;130:280-286.
72. Meredith SP, Swift L, Eke T, Broadway DC. The acute morphologic changes that occur at the optic nerve head induced by medical reduction of intraocular pressure. *J Glaucoma* 2007;16:556-561.
73. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a prospective analysis of age-related loss. *Ophthalmology* 2012;119:731-737.
74. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Yu M, Lai G, Lam DS. Impact of age-related change of retinal nerve fiber layer and macular thicknesses on evaluation of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2013;120:2485-2492.

75. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mansouri K, Weinreb RN. The structure and function relationship in glaucoma: implications for detection of progression and measurement of rates of change. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Oct 5;53(11):6939-46.
76. Enders P, Bremen A, Schaub F, Hermann MM, Diestelhorst M, Dietlein T, Cursiefen C, Heindl LM. Intraday Repeatability of Bruch's Membrane Opening-Based Neuroretinal Rim Measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Oct 1;58(12):5195-5200.
77. Lee S, Heisler M, Mackenzie PJ, Sarunic MV, Beg MF. Quantifying Variability in Longitudinal Peripapillary RNFL and Choroidal Layer Thickness Using Surface Based Registration of OCT Images. *Transl Vis Sci Technol* 2017;6:11.
78. Gietzelt C, Lüke JN, Adler W, Dietlein TS, Lappas A, Prokosch-Willing V, Roters S, Heindl LM, Cursiefen C, Enders P. Short-term changes in Bruch's membrane opening-based morphometrics during the first week after trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022 Oct;260(10):3321-3329.
79. Yamada N, Tomita G, Yamamoto T, Kitazawa Y. Changes in the nerve fiber layer thickness following a reduction of intraocular pressure after trabeculectomy. *J Glaucoma.* 2000 Oct;9(5):371-5.
80. Lo J, Mehta K, Dhillon A, Huang YK, Luo Z, Nam MH, Al Dirir I, Chang KC. Therapeutic strategies for glaucoma and optic neuropathies. *Mol Aspects Med.* 2023 Dec; 94:101219.
81. Raitta C, Tomita G, Vesti E, Harju M, Nakao H. Optic disc topography before and after trabeculectomy in advanced glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996 May;27(5):349-54. PMID: 8860600.
82. Waisbourd M, Ahmed OM, Molineaux J, Gonzalez A, Spaeth GL, Katz LJ. Reversible structural and functional changes after intraocular pressure reduction in patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016 Jun;254(6):1159-66. doi: 10.1007/s00417-016-3321-2. Epub 2016 Mar 19. PMID: 26995555.

83. Park DY, Cha SC. Factors Associated with Increased Neuroretinal Rim Thickness Measured Based on Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width after Trabeculectomy. *J Clin Med*. 2021 Aug 18;10(16):3646.
84. Koenig SF, Hirneiss CW. Changes of Neuroretinal Rim and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography After Filtration Surgery in Glaucomatous Eyes. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jun 3; 15:2335-2344.
85. Chakravarti T. Assessing Precision of Hodapp-Parrish-Anderson Criteria for Staging Early Glaucomatous Damage in an Ocular Hypertension Cohort: A Retrospective Study. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 Jan-Feb;6(1):21-27.
86. Minckler DS, Bunt AH. Axoplasmic transport in ocular hypotony and papilledema in the monkey. *Arch Ophthalmol*. 1977 Aug;95(8):1430-6.
87. Minckler DS, Tso MO, Zimmerman LE. A light microscopic, autoradiographic study of axoplasmic transport in the optic nerve head during ocular hypotony, increased intraocular pressure, and papilledema. *Am J Ophthalmol*. 1976 Nov;82(5):741-57.
88. Coleman AL, Quigley HA, Vitale S, Dunkelberger G. Displacement of the optic nerve head by acute changes in intraocular pressure in monkey eyes. *Ophthalmology*. 1991 Jan;98(1):35-40. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32345-5. PMID: 2023730.
89. Fortune B, Hardin C, Reynaud J, Cull G, Yang H, Wang L, Burgoyne CF. Comparing Optic Nerve Head Rim Width, Rim Area, and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness to Axon Count in Experimental Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9): OCT404-12.
90. Enders P, Schaub F, Adler W, Nikoluk R, Hermann MM, Heindl LM. The use of Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head for glaucoma detection in microdiscs. *Br J Ophthalmol*. 2017 Apr;101(4):530-535.

91. Reis AS, O'Leary N, Stanfield MJ, Shuba LM, Nicoleta MT, Chauhan BC. Lamellar displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Aug 24;53(9):5819-26.
92. Kotecha A, Siriwardena D, Fitzke FW, Hitchings RA, Khaw PT. Optic disc changes following trabeculectomy: longitudinal and localisation of change. *Br J Ophthalmol.* 2001 Aug;85(8):956-61.
93. Katz LJ, Spaeth GL, Cantor LB, Poryzees EM, Steinmann WC. Reversible optic disk cupping and visual field improvement in adults with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989 May 15;107(5):485-92.
94. Arbabi A, Bao X, Shalaby WS, Razeghinejad R. Systemic side effects of glaucoma medications. *Clin Exp Optom.* 2022 Mar;105(2):157-165.
95. Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Surv Ophthalmol.* 1996 Mar-Apr;40(5):369-78.
96. Sogano S, Tomita G, Kitazawa Y. Changes in retinal nerve fiber layer thickness after reduction of intraocular pressure in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1993 Aug;100(8):1253-8.
97. Seo SB, Cho HK. Deep learning classification of early normal-tension glaucoma and glaucoma suspects using Bruch's membrane opening-minimum rim width and RNFL. *Sci Rep.* 2020 Nov 4;10(1):19042.
98. Kiessling D, Christ H, Gietzelt C, Schaub F, Dietlein TS, Cursiefen C, Heindl LM, Enders P. Impact of ab-interno trabeculectomy on Bruch's membrane opening-based morphometry of the optic nerve head for glaucoma progression analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Feb;257(2):339-347.
99. Gietzelt C, von Goscinski C, Lemke J, Schaub F, Hermann MM, Dietlein TS, Cursiefen C, Heindl LM, Enders P. Dynamics of structural reversal in Bruch's membrane opening-based morphometrics after glaucoma drainage device surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Jun;258(6):1227-1236.

100. Chauhan BC, Danthurebandara VM, Sharpe GP, Demirel S, Girkin CA, Mardin CY, Scheuerle AF, Burgoyne CF. Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Normal White Population: A Multicenter Study. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1786-94.
101. Wang YX, Pan Z, Zhao L, You QS, Xu L, Jonas JB. Retinal nerve fiber layer thickness. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One*. 2013 Jun 24;8(6):e66763.
102. Ittoop SM, Jaccard N, Lanouette G, Kahook MY. The Role of Artificial Intelligence in the Diagnosis and Management of Glaucoma. *J Glaucoma*. 2022 Mar 1;31(3):137-146.
103. Silva FR, Vidotti VG, Cremasco F, Dias M, Gomi ES, Costa VP. Sensitivity and specificity of machine learning classifiers for glaucoma diagnosis using Spectral Domain OCT and standard automated perimetry. *Arq Bras Oftalmol*. 2013 May-Jun;76(3):170-4.
104. Shigueoka LS, Mariotoni EB, Thompson AC, Jammal AA, Costa VP, Medeiros FA. Predicting Age From Optical Coherence Tomography Scans With Deep Learning. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Jan 7;10(1):12.
105. Vidotti VG, Costa VP, Silva FR, Resende GM, Cremasco F, Dias M, Gomi ES. Sensitivity and specificity of machine learning classifiers and spectral domain OCT for the diagnosis of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Jun 15:0. doi: 10.5301/ejo.5000183.
106. Barella KA, Costa VP, Gonçalves Vidotti V, Silva FR, Dias M, Gomi ES. Glaucoma Diagnostic Accuracy of Machine Learning Classifiers Using Retinal Nerve Fiber Layer and Optic Nerve Data from SD-OCT. *J Ophthalmol*. 2013;2013:789129.
107. Mariotoni EB, Datta S, Shigueoka LS, Jammal AA, Tavares IM, Henao R, Carin L, Medeiros FA. Deep Learning-Assisted Detection of Glaucoma Progression in Spectral-Domain OCT. *Ophthalmol Glaucoma*. 2023 May-Jun;6(3):228-238.

108. Silverman AL, Hammel N, Khachatryan N, Sharpsten L, Medeiros FA, Girkin CA, Liebmann JM, Weinreb RN, Zangwill LM. Diagnostic Accuracy of the Spectralis and Cirrus Reference Databases in Differentiating between Healthy and Early Glaucoma Eyes. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):408-414.

## 8 APÊNDICES

### 8.1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
 SETOR DE GLAUCOMA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: **AVALIAÇÃO DO PERFIL GENÉTICO E DE PARÂMETROS ESTRUTURAIS DA RETINA E DISCO ÓPTICO EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS, SUSPEITOS DE GLAUCOMA E PACIENTES COM GLAUCOMA: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO, LONGITUDINAL, PROSPECTIVO E OBSERVACIONAL.**

Pesquisador principal: Prof. Dr. Vital Paulino Costa

Tels: (19) 3521-7396 e (19) 3521-7337

Identificação

Registro UNICAMP \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_

Responsável legal \_\_\_\_\_

Grau de parentesco \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Forneceu autorização? ( ) Sim ( ) Não

Você está sendo convidado (a) a participar de um projeto de pesquisa sobre o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA). O glaucoma é uma doença que afeta o nervo óptico e que pode levar à cegueira e tem como fatores de risco, entre outros, o aumento da pressão do olho e história de glaucoma na família.

Este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

### **OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA**

Os objetivos deste estudo são avaliar as medidas do nervo óptico e da retina ao longo do tempo em pessoas sem doença ocular, suspeitos de glaucoma e pacientes com glaucoma acompanhados em quatro hospitais de centros universitários: (1) Hospital das Clínicas da UNICAMP, (2) Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo, (3) Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, e (4) Hospital São Geraldo – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

O nervo óptico e a retina são estruturas do olho responsáveis pela visão e são afetadas no glaucoma. Conhecer o nervo óptico e a retina de indivíduos normais e de pacientes com suspeita de glaucoma ou glaucoma é importante, pois vários estudos têm comprovado que a avaliação destas estruturas ajuda a fazer o diagnóstico precoce e acompanhar os pacientes com glaucoma, evitando o desenvolvimento de cegueira.

### **PROCEDIMENTOS**

Caso aceite participar, você será avaliado pelos componentes da equipe do projeto, no respectivo centro de Oftalmologia do Hospital onde já vem sendo acompanhado. Você fará um exame visual completo (medida da visão, medida da pressão intraocular, exame de fundo de olho, fotografia do nervo óptico, campo visual, medida do tamanho do olho e medida da espessura da córnea, tomografia de coerência óptica e preenchimento de questionários), que já fazem parte da rotina do atendimento de pacientes com glaucoma.

A medida da visão é realizada através da **leitura de tabelas**. O exame de fundo de olho é feito após dilatação da pupila, com o uso da **lâmpada de fenda** e de uma **lente de magnificação**. Após isso, o fundo do olho é fotografado com um aparelho chamado **retinógrafo**; neste exame, o paciente apenas precisa olhar fixamente um ponto por alguns segundos. A medida da espessura da córnea é

realizada com um aparelho chamado **paquímetro**: após pingar uma gota de colírio anestésico em cada olho, uma parte do aparelho toca a córnea do paciente para medir a espessura da córnea. A medida do tamanho do olho é feita com um aparelho chamado **biômetro**: após colírio anestésico e, à semelhança da foto do fundo do olho, apenas necessita que o paciente olhe fixamente um ponto por alguns segundos enquanto a medida é realizada. O exame da histerese da córnea, que mede a flexibilidade da córnea, é feito com um aparelho chamado ORA e apenas requer que você fique olhando atentamente para um alvo. O exame de campo visual é realizado com o paciente sentado em um aparelho chamado **perímetro**, no qual estímulos luminosos são apresentados e o paciente responde se enxergou ou não ao estímulo apertando um botão.

A medida da pressão intraocular é a verificação da pressão do olho com um aparelho chamado **tonômetro**. Após adequada higiene do aparelho e após pingar uma gota de colírio anestésico e uma gota de colírio de fluoresceína em ambos os olhos, o paciente coloca o queixo e a testa na lâmpada de fenda e o examinador encosta a ponta do tonômetro na córnea do paciente para medir a pressão. Você precisará realizar medidas da pressão intraocular durante um dia, quando ficará internado no Hospital. As medidas de pressão serão feitas a cada 3 horas, das 9 horas da manhã de um dia até as 6 horas da manhã do dia seguinte. As medidas durante o dia serão feitas em posição sentada e durante a noite em posição deitada. Após a medida das 6 horas da manhã, você realizará um teste, chamado de **teste de sobrecarga hídrica**, onde você tomara 800 ml de água em 5 minutos e medirá sua pressão intraocular antes, 15, 30, 45 e 60 minutos depois disso.

A **tomografia de coerência óptica** tem a função de medir a quantidade das fibras nervosas dentro do olho e a espessura da retina, que é o tecido que recobre a parte interna do olho. O tomógrafo de coerência óptica já é usado em larga escala no estudo de pacientes com doenças que acometem o nervo do olho e a retina. A realização do exame não é invasiva nem desconfortável e é semelhante à realização de uma fotografia do fundo do olho, onde o paciente deverá ficar com o olhar fixo por alguns instantes para a realização da foto. Além disso, serão coletados dados através de 5 questionários, que levam cerca de 30 minutos para serem preenchidos.

O exame visual completo dura, em média, 4 horas e a frequência dos exames será a cada 4 ou 6 meses, a depender da gravidade da sua doença. As suas datas de retorno serão orientadas a cada visita. No início do estudo, alguns participantes serão convidados a comparecer em 4 visitas, em 4 semanas consecutivas para testar a reprodutibilidade da tomografia de coerência óptica, sendo a primeira visita com duração de 3 horas e as 3 subsequentes com apenas 20 minutos.

Para um dos estudos, uma amostra de sangue será colhida, geralmente de uma veia do antebraço (4 a 5 mL, o equivalente a uma colher de sopa) apenas uma vez durante o estudo.

### **RISCO E DESCONFORTO**

Os riscos do participante desta pesquisa são desprezíveis, já que serão realizados exames que fazem parte da rotina de uma consulta com médico especializado nas doenças dos olhos e todas as medidas serão tomadas para minimizar os riscos. Os dados a serem estudados serão coletados através da realização de questionários e de um exame oftalmológico completo, que inclui exames que fazem parte da rotina de pacientes com glaucoma. Durante esses exames, o desconforto será apenas o de manter o olho fixo por alguns instantes.

Um dos testes inclui tomar 800mL de água em 5 minutos, o que não traz desconforto nem riscos.

Uma coleta de 4 a 5 mL de sangue venoso será efetuada. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e manchas roxas (equimoses) no local da coleta do sangue. O desconforto será mínimo, pois se trata de uma coleta de sangue, geralmente, da veia do braço, que será realizada por profissional treinado e capacitado para realizar esse procedimento. Hospitalização não será necessária.

### **SIGILO**

Você deve entender que toda informação médica que consta em seu prontuário médico será submetida aos regulamentos do HC-UNICAMP, referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas resultarem em publicação científica, seu nome não será mencionado.

### **RESSARCIMENTO**

Os procedimentos serão realizados durante as consultas de rotina ao Hospital das Clínicas da UNICAMP. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição. Garante-se a você, participante da pesquisa, o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, segundo a resolução CNS nº 466/12.

### **BENEFÍCIOS**

Você não obterá nenhum benefício direto com a colaboração nesse estudo; seu tratamento provavelmente não será modificado, exceto nos casos em que for detectada

progressão ou desenvolvimento de glaucoma. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer benefícios para indivíduos com glaucoma ou suspeita de glaucoma, possibilitando melhor diagnóstico e tratamento adequado. Eventualmente, achados secundários ou incidentais podem ser detectados durante o estudo. Nesse caso, você tem o direito de ter conhecimento desses resultados a qualquer momento.

### **ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA**

Haverá acompanhamento e encaminhamento médico para os participantes da pesquisa nos quais for evidenciado qualquer problema de saúde não identificado previamente.

### **CONTATO E FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL**

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os seguintes pesquisadores a qualquer momento:

Prof. Dr. Vital P. Costa – Professor Associado e Chefe do Serviço de Glaucoma da Unicamp.

Telefones para contato: (19) 3521-7396/ (19) 3521-7337

E-mail: [vp.costa@uol.com.br](mailto:vp.costa@uol.com.br)

Departamento de Oftalmologia – Universidade Estadual de Campinas – Faculdade de Ciências Médicas – Endereço: Rua Vital Brasil, 251 – Bairro: Cidade Universitária “Zeferino Vaz” – CEP:13083-970- Campinas – SP – Telefones: (19) 3521-7380 / (19) 3521-7454.

Dr. Alexandre Soares C. Reis - Pesquisador Associado

Telefones para contato: (19) 3521-7396/ (19) 3521-7337

E-mail: [alexandresreis@gmail.com](mailto:alexandresreis@gmail.com)

Departamento de Oftalmologia – Universidade Estadual de Campinas – Faculdade de Ciências Médicas – Endereço: Rua Vital Brasil, 251 – Bairro: Cidade Universitária “Zeferino Vaz” – CEP:13083-970- Campinas – SP – Telefones: (19) 3521-7380 / (19) 3521-7454.

Dr. José Paulo Cabral Vasconcelos

Telefones para contato: (19) 3521-7396/ (19) 3521-7337

E-mail: [cabraljp@uol.com.br](mailto:cabraljp@uol.com.br)

Departamento de Oftalmologia – Universidade Estadual de Campinas – Faculdade de Ciências Médicas – Endereço: Rua Vital Brasil, 251 – Bairro: Cidade Universitária “Zeferino Vaz” – CEP:13083-970- Campinas – SP – Telefones: (19) 3521-7380 / (19) 3521-7454.

Em caso de recurso, denúncias, dúvidas ou reclamações sobre os aspectos éticos da pesquisa, contatar a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 8:30hs às 13:30 hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

### **RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:**

A participação é voluntária, você pode se recusar a participar ou retirar seu consentimento e interromper a participação no estudo a qualquer momento (incluindo a retirada da amostra de sangue) sem comprometer os cuidados médicos que recebe atualmente ou receberá no futuro no HC-UNICAMP. Os pesquisadores podem interromper sua participação nesse estudo a qualquer momento que julgarem apropriado, como quando houver fatores de exclusão que sejam descobertos durante a pesquisa, por exemplo, através da análise dos prontuários. Você leu e compreendeu esse termo de consentimento e está de pleno acordo em participar desse estudo.

### **COLETA DE INFORMAÇÕES CLÍNICAS (Prontuários)**

O projeto prevê o uso de dados de prontuários médicos, portanto, com o consentimento em participar da pesquisa, você autoriza a utilização dos dados de seus prontuários.

### **O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP):**

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. A CONEP desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

### **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito desse estudo. Eu discuti com o coordenador de pesquisa sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de sigilo e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo

voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes, ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta Instituição.

---

Nome do (a) participante ou responsável

---

Assinatura do (a) participante ou responsável

Data

**RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:**

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

---

Assinatura do (a) pesquisador (a)

Data

## 8.2 – Questionário Sócio-Demográfico

### FICHA SÓCIO-DEMOGRÁFICA

Nome completo: \_\_\_\_\_

Número de prontuário: \_\_\_\_\_

Data de hoje: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_

1) Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

2) Sexo: A. Masculino  
B. Feminino

3) Situação A. Empregado  
B. Desempregado  
C. Aposentado

4) Estado civil: A. Casado  
B. Solteiro  
C. Viúvo  
D. Divorciado

5) Escolaridade:  
A. Analfabeto  
B. Ensino fundamento incompleto  
C. Ensino fundamental completo  
D. Ensino médio incompleto  
E. Ensino médio completo  
F. Ensino superior incompleto  
G. Ensino superior completo

6) Raça/etnia:  
A. Branco  
B. Negro  
C. Pardo  
D. Asiático

7) O participante necessitou de ajuda para ler o questionário? A. Sim / B. Não

8) O participante tem convênio médico? A. Sim  
B. Não, sou usuário do da rede pública (SUS)  
C. Não, pago consulta particular

- 9) Renda mensal familiar: A. Até R\$1.576,00  
B. De R\$1.576,00 a R\$3.152,00  
C. De R\$3.152,01 a R\$7.880,00  
D. De R\$7.880,02 a R\$15.760,00  
E. Acima de R\$15.760,01
- 10) Data (mês e ano) em que foi descoberto o glaucoma: \_\_\_\_\_
- 11) Número de colírios para glaucoma: A. Um  
B. Dois  
C. Três  
D. Quatro
- 12) Como o participante consegue os colírios?  
A. Utiliza a farmácia de alto custo do governo para pegar os colírios.  
B. Compra nas farmácias.
- 13) Caso o participante utilize os colírios da Farmácia de Alto Custo, nos últimos 6 meses, houve falta de algum colírio, que acarretou na não utilização da medicação?
- A. Sim  
B. Não
- 14) Quem pinga o colírio? A. O próprio paciente  
B. Outra pessoa
- 15) O participante possui as seguintes doenças: A. Hipertensão arterial  
B. Diabetes  
C. Doenças da tireoide  
D. Infarto prévio  
E. AVC Prévio  
F. Câncer  
G. Asma  
H. Outras doenças (favor escrever abaixo)
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- 16) Numero de remédios via oral de uso diário: A. Um  
B. Dois  
C. Três  
D. Mais de Três.

## 9 ANEXO

### Documento de Aprovação CEP da Unicamp



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Avaliação de parâmetros estruturais da retina e disco óptico em indivíduos saudáveis, suspeitos de glaucoma e pacientes com glaucoma: Um estudo multicêntrico, longitudinal, prospectivo e observacional.

**Pesquisador:** Vital Paulino Costa

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 02307218.6.1001.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.084.342

##### Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Resumo: Trata-se de um grupo de 09 estudos multicêntricos, prospectivos e observacionais denominado BLOGS (Brazilian Longitudinal Glaucoma Study). O BLOGS contará com a participação de 4 centros: o Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), o Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), o Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da Escola Paulista de Medicina (EPM) – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e o Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP). As alterações estruturais observadas no exame de OCT (do inglês optical coherence tomography, tomografia de coerência óptica) ocorrem precocemente no processo da neuropatia óptica glaucomatosa, em muitos casos antes do aparecimento de alterações em exames funcionais. Este fato torna estas alterações altamente significativas, visto que o diagnóstico e tratamento precoces

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.084.342

são as principais estratégias para prevenir a cegueira causada pelo glaucoma. O principal objetivo destes estudos é a criação de uma coorte para avaliação longitudinal de parâmetros estruturais da cabeça do nervo óptico, da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar e da mácula com o OCT em indivíduos da população brasileira. Este estudo será conduzido em controles saudáveis, indivíduos suspeitos de glaucoma e pacientes com diagnóstico de glaucoma em vários estágios da doença e terá duração de 5 anos. Alguns subgrupos, como os pacientes com glaucoma de pressão normal e os pacientes míopes com glaucoma, também serão avaliados em estudos específicos. Além disso, inclui estudo que investigará o impacto do glaucoma e seu tratamento na qualidade de vida dos pacientes. Trata-se do primeiro estudo multicêntrico e longitudinal que se propõe a investigar diversos aspectos do glaucoma na população brasileira.

**Objetivo da Pesquisa:**

1. Avaliar a influência do tempo sobre parâmetros funcionais (perimetria automatizada acromática) e estruturais relacionados à topografia do disco óptico, CFNR peripapilar e complexo de células ganglionares da região macular em indivíduos normais.
2. Identificar, na população brasileira, fatores de risco associados à conversão para glaucoma em pacientes com hipertensão ocular ou que apresentam disco óptico suspeito.
3. Identificar, na população brasileira, fatores de risco associados à progressão do glaucoma primário de ângulo aberto em pacientes com glaucoma já estabelecido.
4. Determinar a variação teste-reteste longitudinal dos parâmetros estruturais medidos pelo OCT.
5. Avaliar transversal e longitudinalmente a qualidade de vida do paciente com glaucoma em todas as fases da doença e de indivíduos com suspeita de glaucoma, comparando-as com a de indivíduos sem glaucoma. Além disso, realizar uma análise do custo-efetividade e também da aderência ao tratamento do glaucoma.
6. Determinar a acurácia diagnóstica dos parâmetros topográficos do disco óptico, da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar, da espessura macular e da perimetria computadorizada em pacientes com glaucoma inicial. Determinar a acurácia diagnóstica da combinação de parâmetros topográficos do disco óptico, da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar, da espessura macular e da perimetria computadorizada utilizando sistemas de aprendizagem de máquina.
7. Determinar as alterações induzidas pela trabeculectomia e pela redução medicamentosa da PIO em parâmetros estruturais medidos pelo OCT de olhos de pacientes glaucomatosos ou com hipertensão ocular.
8. Avaliar longitudinalmente as alterações estruturais da CFNR e CNO de olhos míopes com e sem glaucoma. Identificar fatores de risco para progressão em pacientes míopes com glaucoma. Avaliar

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.084.342

a correlação estrutura/função de olhos míopes com e sem glaucoma por meio de OCT e campo visual.

9. Verificar o comportamento, de forma prospectiva e longitudinal, da PIO e da pressão de perfusão ocular (PPO), correlacionando-as à:

- a) Variação média e picos da PIO na curva de 24h (descrita no Estudo 2),
- b) Variação e pico de PIO no teste de sobrecarga hídrica (descrito no Estudo 2),
- c) Medidas da CNO, da CFN da região peripapilar e macular por meio da tomografia de coerência óptica (OCT),
- d) Fatores sistêmicos selecionados: mapeamento da pressão arterial de 24 horas (MAPA), ultrassonografia de carótidas e capilaroscopia ungueal,
- e) Rigidez escleral. f) Progressão do dano glaucomatoso.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo informações do pesquisador, os riscos do participante desta pesquisa são desprezíveis, já que serão realizados exames que fazem parte da rotina de uma consulta com médico especializado nas doenças dos olhos e todas as medidas serão tomadas para minimizar os riscos. Os dados a serem estudados serão coletados através da realização de questionários e de um exame oftalmológico completo, que inclui exames que fazem parte da rotina de pacientes com glaucoma. Durante esses exames, o desconforto será apenas o de manter o olho fixo por alguns instantes.

Ainda segundo informações fornecidas pelo pesquisador, não há nenhum benefício direto com a colaboração nesse estudo; o tratamento provavelmente não será modificado, exceto nos casos em que for detectada progressão ou desenvolvimento de glaucoma. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer benefícios para indivíduos com glaucoma ou suspeita de glaucoma, possibilitando melhor diagnóstico e tratamento adequado.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Esta versão é a terceira solicitação de emenda ao projeto aprovado pelo Parecer Consubstanciado CEP n.º 3.124.331 de 29 de janeiro de 2019.

O projeto original é um estudo multicêntrico, cujo centro orientador é a UNICAMP. Com orçamento de R\$54.000,00 com financiamento CNPq, para avaliação de 385 participantes com glaucoma.

Apresentou a seguinte justificativa: "Emenda para inclusão do Sr. César de Angeles Cerqueira Costa no grupo de pesquisadores, além deste pesquisador ingressante ficar, a partir da nova aprovação do CEP UNICAMP, como coordenador dos dados do subestudo número 7 deste projeto, denominado: "Efeitos da redução da pressão intraocular sobre os parâmetros estruturais medidos

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.084.342

pela tomografia de coerência óptica (OCT), que servirá de título à dissertação de Mestrado a ser desenvolvida pelo referido aluno.”

Tem cronograma com início previsto para o período entre 06/05/2019 e 28/10/2024.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram anexados os seguintes documentos:

- 1- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1556307\_E3.pdf
- 2- emendavpcavparglaucoma.pdf

**Recomendações:**

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada “ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)” publicada em 09/05/2020, referente ao item II. “Orientações para Pesquisadores”:

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.
- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID- 19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.
- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.
- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.084.342

Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto considerado aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante 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 (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. 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 e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos 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.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

**Bairro:** Barão Geraldo

**CEP:** 13.083-887

**UF:** SP

**Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3521-8936

**Fax:** (19)3521-7187

**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.084.342

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1556307_E3.pdf	13/05/2020 12:26:16		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	emendavpcavalparglaucoma.pdf	13/05/2020 12:23:02	Vital Paulino Costa	Aceito
Outros	Emendavpcunifesp.pdf	28/06/2019 09:54:45	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	14BLOGSTCLEglaucomaestudo04022019.pdf	04/02/2019 09:06:19	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	13BLOGSTCLEglaucomaestudo04022019.pdf	04/02/2019 09:06:06	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	12BLOGSTCLEcontroleestudo04022019.pdf	04/02/2019 09:05:41	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	11BLOGSTCLEestudo704022019.pdf	04/02/2019 09:05:32	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	10BLOGSTCLEglaucomaestudo604022019.pdf	04/02/2019 09:05:25	Vital Paulino Costa	Aceito

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

**Bairro:** Barão Geraldo

**CEP:** 13.083-887

**UF:** SP

**Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3521-8936

**Fax:** (19)3521-7187

**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.084.342

Ausência	10BLOGSTCLEglaucomaestudo604022019.pdf	04/02/2019 09:05:25	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	9BLOGSTCLEcontroleestudo604022019.pdf	04/02/2019 09:05:17	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	7BLOGSTCLEsuspeitoinicialestudo5.pdf	31/01/2019 22:44:43	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	6_BLOGS_TCLE_controle_estudo5.pdf	31/01/2019 22:44:27	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	5BLOGSTCLEglaucomaestudo4.pdf	31/01/2019 22:44:14	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	4BLOGSTCLEcontroleestudo4.pdf	31/01/2019 22:43:59	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	3BLOGSTCLEglaucomaestudo3.pdf	31/01/2019 22:43:43	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2BLOGSTCLEglaucomaestudo2.pdf	31/01/2019 22:43:27	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	1BLOGSTCLEcontroleestudo.pdf	31/01/2019 22:43:07	Vital Paulino Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	8_BLOGSTCLEglaucomodavest5.pdf	31/01/2019 22:26:04	Vital Paulino Costa	Aceito
Outros	CartarespostaemendaBLOGS.pdf	31/01/2019 21:44:34	Vital Paulino Costa	Aceito
Outros	CartaRespostaVPCosta.pdf	14/01/2019 19:10:59	Vital Paulino Costa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloBLOGSVPCostaV2.pdf	14/01/2019 18:58:37	Vital Paulino Costa	Aceito
Outros	Vinculoempregaticionunicampvitalpcosta.pdf	05/11/2018 13:46:28	Vital Paulino Costa	Aceito

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

**Bairro:** Barão Geraldo

**CEP:** 13.083-887

**UF:** SP

**Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3521-8936

**Fax:** (19)3521-7187

**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.084.342

Folha de Rosto	FOLHADEROSTOVPCOSTA.pdf	24/09/2018 19:45:11	Vital Paulino Costa	Aceito
----------------	-------------------------	------------------------	---------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 12 de Junho de 2020

---

**Assinado por:**  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br