



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

PLÍNIO ANGELO BOIN FILHO

**ANÁLISE DA ESPESSURA DA COROIDE PERIPAPILAR EM
PACIENTES PORTADORES DE GLAUCOMA DE PRESSÃO
NORMAL**

Londrina
2018

PLÍNIO ANGELO BOIN FILHO

**ANÁLISE DA ESPESSURA DA COROIDE PERIPAPILAR EM
PACIENTES PORTADORES DE GLAUCOMA DE PRESSÃO
NORMAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Marcelo Barbante
Casella

Coorientador: Dr. Fábio Lavinsky

Londrina
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Boin Filho, Plínio Ângelo.

Análise da espessura da coroide peripapilar em pacientes portadores de glaucoma de pressão normal / Plínio Ângelo Boin Filho. - Londrina, 2018.
58 f. : il.

Orientador: Antônio Marcelo Barbante Casella.

Coorientador: Fábio Lavinsky.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2018.
Inclui bibliografia.

1. Glaucoma de pressão normal - Tese. I. Barbante Casella, Antônio Marcelo . II. Lavinsky, Fábio . III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

PLÍNIO ANGELO BOIN FILHO

**ANÁLISE DA ESPESSURA DA COROIDE PERIPAPILAR EM
PACIENTES PORTADORES DE GLAUCOMA DE PRESSÃO NORMAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Antônio Marcelo Barbante
Casella
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Ana Paula Miyagusko Taba Oguido
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 13 de dezembro de 2018.

À minha esposa, Maria Fernanda, pelo amor, companheirismo, suporte e compreensão, fundamentais para a finalização deste projeto.

À Clara, minha amada filha, que me inspira e motiva meus esforços pela busca constante do conhecimento.

Aos meus pais, Plínio e Aurea, que com amor e sabedoria me ensinaram o valor da dedicação e persistência.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antônio Marcelo Barbante Casella, meu orientador neste programa de mestrado, exemplo de conduta, dedicação ao paciente e à docência, minha eterna gratidão desde a época da residência médica em oftalmologia.

Ao Dr. Fábio Lavinsky, meu agradecimento por toda paciência e ensinamentos.

Ao Dr. Francisco Eugênio Campiolo e a todos do Centro de Olhos Londrina pela valiosa ajuda neste estudo.

Aos docentes e funcionários do programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde pelos ensinamentos e incentivo.

Aos meus colegas pós-graduandos pela amizade, companheirismo e união.

À Adriana Arlete Santana e Davila Cristina Morales pela ajuda, paciência e disponibilidade para realização dos exames oftalmológicos nos paciente deste estudo.

Aos pacientes e seus familiares envolvidos nesta pesquisa, que nos confiaram seus olhos para participar deste estudo.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para que eu conseguisse chegar até aqui, agradeço com muito carinho.

BOIN FILHO, Plínio Angelo. **Análise da espessura da coroide peripapilar em pacientes portadores de glaucoma de pressão normal**. 2018. 58 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

RESUMO

Introdução: Com o advento de novas tecnologias como a Tomografia de Coerência Óptica swept-source é possível avaliar in vivo a coroide, o que traz novas perspectivas para entendermos a patogênese do glaucoma de pressão normal. **Objetivo:** Comparar a espessura da coroide peripapilar entre pacientes controle e pacientes portadores de glaucoma de pressão normal utilizando a Tomografia de Coerência Óptica swept-source. **Métodos:** Foi realizado um estudo caso-controle envolvendo 90 olhos de 45 pacientes com glaucoma de pressão normal e 52 olhos de 27 pacientes controle. As imagens foram obtidas da cabeça do nervo óptico utilizando a tomografia de 1,050nm, após obtido B-scan de 3,4mm centrado na cabeça do nervo óptico foi realizada a segmentação automática da coroide definida como a distância entre a membrana de Bruch e a interface esclerocoroidal. **Resultados:** Não havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos para idade, gênero e equivalente esférico. Os grupos eram diferentes estatisticamente para espessura da camada de fibras nervosas, espessura corneana central e mean deviation do campo visual computadorizado. A espessura da coroide peripapilar era mais fina no grupo de glaucoma de pressão normal em todos os quadrantes avaliados: superior (109,8 vs 141 μm , $P=0.034$), temporal (104,5 vs 130,4 μm , $P=0.040$), inferior (77,2 vs 106,9 μm , $P=0.006$) e nasal (95,9 vs 125,1 μm , $P=0.014$). **Conclusão:** Este estudo demonstrou que a espessura da coroide peripapilar da região superior, temporal, inferior e nasal foi significativamente mais fina em olhos com glaucoma de pressão normal quando comparados com indivíduos saudáveis. A Tomografia de Coerência Óptica swept-source introduz uma nova geração de tomógrafo e o primeiro sistema que pode automaticamente mensurar a espessura da coroide e obter imagens de estruturas oculares mais profundas com qualidade.

Palavras-chave: Glaucoma de baixa tensão. Coroide. Nervo óptico. Tomografia de coerência óptica. Lasers.

BOIN FILHO, Plínio Angelo. **Analysis of peripapillary choroidal thickness in normal tension glaucoma**. 2018. 58 p. Dissertation (Master in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Introduction: With the advent of new technologies such as swept-source Optical Coherence Tomography it is possible to evaluate in vivo the choroid, which brings new information to better understand the pathogenesis of normal pressure glaucoma. **Objective:** To compare the peripapillary choroidal thickness between normal and normal tension glaucoma eyes using swept-source optical coherence tomography. **Methods:** This was a case-control study including 90 eyes of 45 patients with normal tension glaucoma, and 52 eyes of 27 healthy subjects, optical coherence tomography images were obtained from the optic nerve heads using a 1,050 nm optical coherence tomography, after obtaining B-scans of 3,4mm diameter circle centered on the optic disk we utilized the built-in choroidal segmentation tool to automatically define the borders of the choroid and measured choroidal thickness between the lines indicating Bruch's membrane and the choroidoscleral boundary. **Results:** There were no statistically significant differences in age, gender or spherical equivalent between the two groups. With regard to retinal nerve fiber layer average thickness, central corneal thickness and mean deviation of the perimetry, there were statistically significant differences among the control and normal tension glaucoma eyes. Peripapillary choroidal thickness of superior (109,8 vs 141 μm , $P=0.034$), temporal (104,5 vs 130,4 μm , $P=0.040$), inferior (77,2 vs 106,9 μm , $P=0.006$) or nasal (95,9 vs 125,1 μm , $P=0.014$) regions were significantly thinner in the normal tension glaucoma group when compared to healthy subjects. **Conclusions:** Our study demonstrated that the peripapillary choroidal thickness of the superior, temporal, inferior and nasal were significantly thinner in the normal tension glaucoma eyes when compared to healthy subjects. The swept-source optical coherence tomography introduced the new generation of Optical Coherence Tomography and the first system available that can automatically measure choroidal Thickness and obtain high quality images of deep ocular structures such as the choroid.

Key words: Low tension glaucoma. Choroid. Optic nerve. Tomography optical coherence. Lasers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

DISSERTAÇÃO

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Suprimento vascular da cabeça do nervo óptico | 16 |
| Figura 2 - Campo visual do olho direito de paciente com defeito arqueado superior | 22 |
| Figura 3 - História natural do glaucoma | 23 |
| Figura 4 - Desenho esquemático da SS-OCT | 26 |

ARTIGO

| | |
|---|----|
| Figure 1 - (A) The location of the scan used and the 360 ⁰ image of the peripapillary scan. (B) Delimited peripapillary thickness (between the 2 green lines) between the outer border of the retinal pigment epithelium and the inner border of the sclera. | 35 |
| Figure 2 - (A) Nerve fiber layer and visual field of a patient in the control group. (B) Nerve fiber layer and visual field of a patient in the glaucoma group | 36 |
| Figure 3 - Relationship between peripapillary choroidal thickness and age in control eyes ($R^2=0,063$, Slope:-1.873 $\mu\text{m}/\text{year}$ $P=0.034$) and NTG eyes ($R^2=0,116$, Slope:-1.606 $\mu\text{m}/\text{year}$ $P=0.025$) | 37 |

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

| | |
|--|----|
| Table 1 – Demographic data and clinical characteristics | 36 |
| Table 2 – Peripapillary choroidal thickness | 37 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| CFN | Camada de fibras nervosas |
| CNTGS | Collaborative Normal Tension Glaucoma Study |
| CV | Campo visual computadorizado |
| EDI | Enhanced depth imaging |
| GDx VCC | Polarimetria de varredura a laser |
| GPAA | Glaucoma primário de ângulo aberto |
| GPN | Glaucoma de pressão normal |
| HRT | Oftalmoscopia confocal a laser |
| MD | Mean Deviation |
| OCT | Tomografia de Coerência Óptica |
| PIO | Pressão intraocular |
| PSD | Pattern Standard Deviation |
| SD-OCT | Tomografia de Coerência Óptica de domínio espectral |
| SS-OCT | Tomografia de Coerência Óptica swept-source |
| TD-OCT | Tomografia de Coerência Óptica de domínio de tempo |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 | REFERENCIAL TEÓRICO | 14 |
| 2.1 | ANATOMIA | 14 |
| 2.1.1 | Coroide | 16 |
| 2.2 | DEFINIÇÃO E FISIOPATOGENIA | 17 |
| 2.2.1 | Baixa Tolerância à Pressão Intraocular | 18 |
| 2.2.2 | Mecanismos Isquêmicos | 18 |
| 2.2.3 | Gradiente de Pressão Intralaminar | 19 |
| 2.2.4 | Alterações Genéticas | 19 |
| 2.2.5 | Alterações Auto-Imunes | 20 |
| 2.3 | EPIDEMIOLOGIA | 20 |
| 2.4 | O DANO GLAUCOMATOSO E SUA AVALIAÇÃO | 20 |
| 2.5 | TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA | 24 |
| 3 | OBJETIVOS | 27 |
| 3.1 | OBJETIVOS DO ESTUDOS | 27 |
| 4 | DESENHO DO ESTUDO, PACIENTES E MÉTODOS | 28 |
| 4.1 | DELINEAMENTO | 28 |
| 4.2 | POPULAÇÃO E AMOSTRA | 28 |
| 4.3 | EXAME CLÍNICO | 28 |
| 4.4 | INDIVÍDUOS NORMAIS | 29 |
| 4.5 | PACIENTES COM GLAUCOMA DE PRESSÃO NORMAL | 29 |
| 4.6 | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 29 |
| 4.7 | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 29 |
| 4.8 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 30 |
| 4.9 | TERMOS TÉCNICOS | 30 |
| 5 | ARTIGO CIENTÍFICO | 31 |
| 6 | CONCLUSÃO | 42 |
| | REFERÊNCIAS | 43 |

| | | |
|--|-------|----|
| ANEXOS | | 51 |
| ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | | 52 |
| ANEXO B – Parecer do Hospital Universitário Norte do Paraná | | 54 |
| ANEXO C – Aprovação do Projeto Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) /Plataforma Brasil..... | | 55 |

1 INTRODUÇÃO

A detecção das alterações no nervo óptico e na camada de fibras nervosas da retina (CFN) é fundamental para o diagnóstico precoce do glaucoma, uma vez que os danos nessas estruturas estão presentes antes do aparecimento dos defeitos no campo visual^{1,2}. O desenvolvimento de métodos diagnósticos de imagem torna a avaliação cada vez mais objetiva e menos invasiva, isto contribui para o diagnóstico, seguimento e prevenção da perda visual que ocorre na evolução da doença³.

Os métodos necessitam ainda de maior acurácia no glaucoma de pressão normal (GPN), casos em que observamos todas as alterações anatômicas e funcionais causadas pelo glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), porém sem o aumento da pressão intraocular (PIO)^{4,5}. O paciente apresenta-se normalmente assintomático, sendo o diagnóstico muitas vezes realizado em fases avançadas da doença.

Nesse sentido, a etiologia do GPN permanece incerta com possíveis mecanismos relacionados à pressão intraocular, processos isquêmicos e genéticos⁶⁻⁸. Alguns autores acreditam que o GPN e o GPAA sejam espectro da mesma doença, outros, porém, acreditam que o GPN seja uma entidade completamente independente^{9,10}.

Especialmente no GPN, fatores hemodinâmicos e vasculares são fortemente correlacionados com a progressão do glaucoma¹⁰. Na patogênese do GPN, as principais alterações causadas são mudanças na lâmina cribiforme e na vascularização do nervo óptico. Os estudos histológicos desta região são escassos devido à limitação na preparação e fixação das lâminas dos tecidos em olhos de cadáveres ou dos modelos experimentais animais¹¹⁻¹³; sendo assim, diversas tecnologias relacionadas à tomografia de Coerência Óptica (OCT) surgiram com o intuito de auxiliar no diagnóstico do glaucoma *in vivo*.

A OCT baseia-se no princípio da interferometria de baixa coerência. Um feixe de luz de baixa coerência é direcionado ao tecido de interesse, e refletido pelas microestruturas de acordo com a espessura, distância e refletividade. A amplitude e o atraso desse feixe refletido são determinados por um interferômetro^{14,15}. Simplificadamente, a OCT utiliza um princípio que se assemelha à ultrassonografia, sendo luz no lugar de som¹⁶.

Novas tecnologias incluem a OCT swept-source (SS-OCT) que foi introduzida na prática clínica oftalmológica em 2012 e possui maior comprimento de onda, conseqüentemente, tem maior penetração nas estruturas oculares do que a tomografia de domínio spectral (SD-OCT). A SS-OCT possibilita a visualização da coroide com detalhes, mesmo na presença de artefatos como pigmento e sangue¹⁷⁻¹⁹.

Com o foco nos mecanismos vasculares do dano glaucomatoso e a busca por novos métodos diagnósticos para a avaliação estrutural do olho, o presente estudo utilizou a SS-OCT para a avaliação da coroide nos olhos de pacientes com glaucoma de pressão normal.

Assim, o propósito específico deste estudo foi comparar as diferenças na espessura da coroide peripapilar entre pacientes com GPN e indivíduos normais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ANATOMIA

O nervo óptico é o sítio das alterações estruturais encontradas no glaucoma. A cabeça do nervo óptico é definido como a porção distal do nervo que se estende da superfície da retina até a porção mielinizada do nervo, se inicia logo atrás da esclera e posteriormente à lâmina cribiforme. Na oftalmoscopia, a porção visível da cabeça do nervo óptico é descrita com os termos disco óptico e papila²⁰.

A cabeça do nervo óptico é composta pelas fibras da camada de células ganglionares da retina provenientes de todas as regiões do fundo de olho. Os axônios das células ganglionares são agrupados na cabeça do nervo óptico em aproximadamente 1000 fascículos ou feixes que se curvam em ângulo agudo para saírem do globo por meio de um canal escleral fenestrado, denominado lâmina cribiforme.

O diâmetro da cabeça do nervo óptico é variável, estudos demonstram valores de 0,85 a 2,86mm^{21,22} ou média de 1,88mm no diâmetro vertical e 1,77mm no diâmetro horizontal⁴. O diâmetro do nervo aproximadamente dobra logo atrás da esclera, após a mielinização dos neurônios, e atinge cerca de 3mm. A área do disco óptico, então, possui variações significativas e as definições dos limites dependem dos métodos das medidas utilizadas²³⁻²⁷.

A cabeça do nervo óptico é o local de entrada e saída dos vasos retinianos que irrigam alguns feixes de fibras, embora a irrigação sanguínea predominante nessa região tenha a sua origem na circulação ciliar.

A cabeça do nervo óptico pode ser dividida em quatro regiões anteroposteriormente:

- **CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS:** A porção mais anterior do nervo óptico e é composta predominantemente de fibras nervosas contínuas com a camada de fibras nervosas da retina²⁸;
- **PRÉ-LAMINAR:** Região anterior à lâmina cribiforme, e ao lado da coroide. As estruturas predominantes nesta região são as fibras nervosas e astrócitos²⁹;
- **LAMINAR:** Porção que contém a lâmina cribiforme e é contínua à esclera, permite o trânsito das fibras nervosas. A lâmina cribiforme é uma estrutura fenestrada e fibrosa que se estende através do forame escleral e permite a passagem dos axônios do nervo e dos vasos centrais da retina por uma série de aberturas ovais. Provavelmente, é o principal sítio do dano glaucomatoso juntamente com a região pré-laminar²⁹;
- **RETROLAMINAR:** Região caracterizada pelo início da mielinização axonal e está rodeada pelas leptomeninges. Os feixes de axônios são revestidos por septos de tecido conjuntivo³⁰.

A circulação das artérias ciliares posteriores é a principal fonte de irrigação sanguínea para a cabeça do nervo óptico³¹, exceto para a camada de fibras nervosas que é irrigada pela circulação retiniana.

A irrigação sanguínea da cabeça do nervo óptico apresenta uma distribuição setorial³¹, sendo que as quatro divisões da cabeça do nervo óptico apresentam uma correlação aproximada com as quatro partes da irrigação vascular.

A camada superficial de fibras nervosas é irrigada principalmente pelos ramos arteriolares da artéria central da retina, os quais se anastomosam com os vasos da região pré-laminar e continuam com os capilares peripapilares radiais longos e os retinianos peripapilares^{28,31,32}. Outros vasos podem contribuir para a irrigação e incluem a artéria ciliar posterior longa e a artéria ciliarretiniana³³.

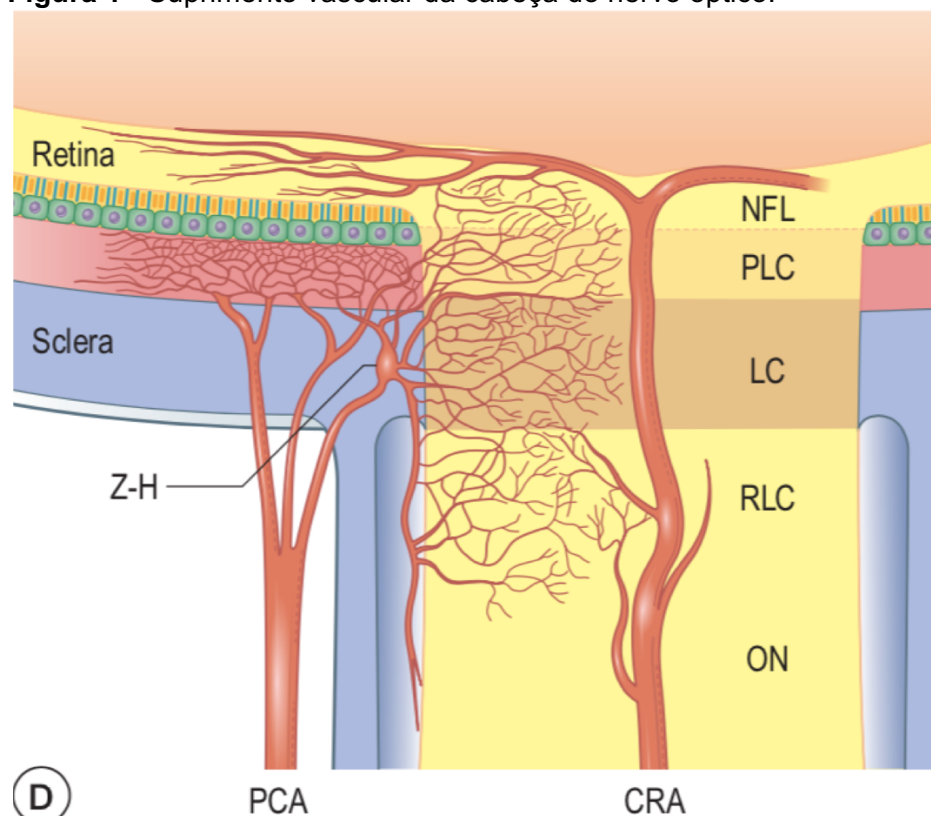
As regiões pré-laminar e laminar são irrigadas primariamente pelas artérias ciliares posteriores curtas que formam uma anastomose circular arterial, perineural, no nível da esclera, chamado círculo anastomótico arterial de Zinn-Haller^{30,31}. Pequenos ramos do círculo de Zinn-Haller entram na coroide antes de suprir a região pré-laminar. O círculo não está presente em todos os olhos, sendo, nesses casos, a irrigação proveniente das artérias ciliares posteriores curtas e em menor grau, a coroide peripapilar também contribui para a irrigação da porção anterior do nervo óptico^{30,31}.

A região retrolaminar é irrigada por ambas as circulações, ciliar e retiniana. O suprimento ocorre pelas artérias piais, vasos longitudinais ocasionais de origem pial, artérias ciliares posteriores curtas esclerais recorrentes, ramos diretos das artérias coroidais e ramos intraneurais da artéria central da retina³⁴.

Os capilares da cabeça do nervo óptico se anastomosam com os capilares retinianos e da porção mais posterior do nervo óptico formando uma extensa rede capilar contínua e separada da coriocapilar.

A drenagem venosa da cabeça do nervo óptico é realizada quase que inteiramente pela veia central da retina e um pequeno percentual, pela rede coroidal³¹.

Figura 1 - Suprimento vascular da cabeça do nervo óptico.



CRA: Artéria central da retina. PCA: artérias ciliares posteriores curtas. Z-H: círculo de Zinn-Haller. LC: lâmina cribriforme. ON: nervo óptico. PLC: pré-laminar. RLC: retrolaminar. NFL: camada de fibras nervosas.

Fonte: Sharaarawy TM, Sherwoodi Mark B, Hitchings RA, Crowston. Glaucoma. 2th ed. London: Elsevier; 2015.

2.1.1 Coroide

A coroide é uma túnica vascular do olho e está situada entre a esclera e a retina, corresponde à parte posterior do trato uveal, estendendo-se da ora serrata até à emergência do nervo óptico.

A coroide recebe, aproximadamente, 70% do fluxo sanguíneo ocular, cerca de 20 a 30 vezes maior que a retina, sendo o maior fluxo sanguíneo em relação à unidade de peso dos tecidos do corpo^{35,36}.

A coroide supre de oxigênio e metabólitos a porção externa da retina, o epitélio pigmentar da retina, a fóvea avascular, possivelmente a porção pré-laminar e laminar do nervo óptico³⁷ e serve como modulador de calor³⁸.

A espessura média da coroide é de 0,20mm³⁹ e consiste em 3 camadas de vasos: coriocapilar, camada dos médios vasos e camada dos grandes vasos. A coriocapilar está em contato direto com a membrana de Bruch, que é a membrana que separa a coroide do epitélio pigmentar da retina. A camada dos médios vasos é conhecida como camada Sattler e a dos grandes vasos, camada Haller. A perfusão da coroide vem das artérias ciliares posteriores

curtas e longas e a drenagem venosa ocorre através das veias vorticosas⁴⁰. A vitalidade da coriocapilar inclui a presença de fenestrações e é mantida em parte pela secreção consecutiva de fatores de crescimento do endotélio pelo epitélio pigmentar da retina.

Um estudo demonstrou que a espessura da coroide é correlacionada com o diâmetro dos vasos coroidais. De acordo com a circulação hemodinâmica, a resistência dos vasos é inversamente proporcional ao raio do vaso elevado à quarta potência. Assim, pode-se propor que a espessura da coroide peripapilar possa ser influenciada pela perfusão da coroide e do nervo óptico⁴¹.

2.2 DEFINIÇÃO E FISIOPATOGENIA

O GPN é uma neuropatia óptica caracterizada por perda das fibras nervosas com repercussões características no campo visual (CV), similares ao glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), porém sem aumento da PIO⁴. O GPN foi reconhecido como uma entidade diferente do glaucoma primário de ângulo aberto em 1986⁴².

O glaucoma envolve alterações fisiopatológicas nos axônios das células ganglionares da retina⁴³ com perda do tecido neural na área da lâmina cribiforme e alterações típicas no tecido conectivo que permeia a cabeça do nervo óptico. Em decorrência do dano, o glaucoma apresenta um aumento da relação escavação/disco, redução da rima neural, principalmente nos pólos superior e inferior.

Se no GPAA sua fisiopatologia parece envolver o aumento da pressão intraocular e conseqüentemente uma diminuição no fluxo axoplasmático, devido à força de cisalhamento justamente na região da lâmina cribiforme, que leva a um quadro de apoptose celular⁴⁴⁻⁴⁶, a explicação que buscamos é o porquê no GPN temos morte neuronal sem aumento da pressão intraocular.

A patogênese do GPN é incerta, e talvez o desenvolvimento da doença seja conseqüência de uma interação complexa de diversos fatores sistêmicos e oculares.

Diversas teorias foram desenvolvidas durante o tempo:

- Algumas pessoas são mais sensíveis do que as outras com relação à PIO;
- O GPN é causado por uma desregulação vascular local ou generalizada;
- O GPN é causado por um gradiente de pressão maior que o normal na lâmina cribiforme devido ao líquido cerebroespinal;
- Predisposição genética causando morte celular;
- Uma possível participação auto-imune.

De fato nenhuma das teorias citadas acima foi conclusiva para explicação do GPN, o que parece é que o GPN é uma síndrome complexa, multifatorial, com grande envolvimento hemodinâmico.

2.2.1 Baixa Tolerância à Pressão Intraocular

Estudos em diferentes populações demonstram tolerância variável da PIO no aparecimento do glaucoma, com maior incidência de GPN na Ásia, quando comparado com caucasianos. Isso sugere um componente genético do GPN e uma variabilidade de ação da PIO em diferentes populações e indivíduos⁴⁷⁻⁴⁹. O Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS) demonstrou que mesmo com uma redução da PIO em 30% no tratamento de pacientes com glaucoma ainda assim ocorria a progressão da doença em determinados casos⁴⁸. Sendo assim, a pressão isolada não consegue explicar a degeneração que ocorre no nervo óptico. Alguns estudos sugerem uma alteração anatômica no nervo óptico, com discos mais largos e escavação mais profunda nos pacientes com GPN⁴⁹⁻⁵².

Outro conceito mecânico na fisiopatologia do glaucoma foca na lâmina cribriforme, uma estrutura crucial na saída dos axônios intraoculares para a região intraorbital. A nutrição dos axônios depende do oxigênio proveniente da irrigação dos capilares da lâmina cribriforme. Acredita-se que os danos aos axônios, capilares e astrócitos, sejam causados por deformação estrutural, estresse e tensão relacionados à PIO dentro da lâmina cribriforme^{53,54}.

A espessura corneana também tem sido apontada como um fator de risco no GPN. Diversos estudos demonstram uma córnea mais fina nos pacientes com GPN, quando comparados aos pacientes com GPAA e hipertensos oculares⁵⁵⁻⁵⁷. Além disso, a paquimetria corneana é um fator que influencia na medida da PIO. A PIO pode ser subestimada em pacientes com uma córnea fina⁵⁸⁻⁵⁹.

2.2.2 Mecanismos Isquêmicos

Von Jaeger⁶⁰ descreveu a teoria vascular do dano glaucomatoso, sugerindo que o dano ocorre devido a uma isquemia na cabeça do nervo óptico ao invés de uma compressão extrínseca devido à PIO nas fibras nervosas. Diversos estudos demonstraram que a insuficiência ou desregulação vascular leva à apoptose das células da camada de fibras nervosas⁶¹⁻⁶³.

A hipotensão arterial sistêmica, principalmente no período noturno, parece ser mais frequente em pacientes com GPN^{64,65}. Uma meta-análise sobre o envolvimento das variações circadianas da pressão arterial e a neuropatia óptica glaucomatosa demonstrou que uma queda noturna em mais de 10% na pressão arterial sistêmica sistólica ou diastólica foi um fator de risco para perda no campo visual⁶⁶. A correlação entre a queda da pressão arterial durante o sono e o dano glaucomatoso pode ser explicado pela redução na pressão de perfusão na cabeça do nervo óptico levando à isquemia.

A inabilidade da cabeça do nervo óptico em manter o suprimento sanguíneo constante, nas variações da perfusão, provavelmente é o principal fator na fisiopatologia da neuropatia óptica glaucomatosa no GPN⁶⁶, demonstrado pelo fato que pacientes que apresentam síndromes vasoespásticas, doenças vasculares endoteliais e enxaqueca⁶⁷⁻⁷⁰ são pacientes com fatores de risco para GPN. Outra causa de alteração na perfusão ocular que pode levar à neuropatia óptica glaucomatosa é a apneia obstrutiva do sono, pacientes que apresentam esta doença têm uma prevalência aumentada de GPN⁷¹. A severidade da doença foi inversamente proporcional à espessura da camada de fibras nervosas da retina⁷².

Outras condições sistêmicas que cursam com baixo fluxo sanguíneo, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, diabetes melito e desordens circulatórias, podem contribuir para a hipoperfusão no nervo óptico⁷³⁻⁷⁵.

2.2.3 Gradiente de Pressão Intralaminar

A lâmina cribiforme separa dois compartimentos: o olho e o espaço subaracnoide orbitário. Enquanto a PIO exerce uma pressão, o fluido cerebrospinal exerce uma contrapressão. Não é necessário que a pressão intraocular esteja elevada para que se tenha uma força de cisalhamento na lâmina cribiforme, caso a pressão cerebrospinal esteja baixa, teremos uma força anterógrada. Estudos prévios demonstraram que a pressão do fluido cerebrospinal está reduzida no GPAA e no GPN em relação ao grupo controle e há uma redução maior nos pacientes GPN⁷⁶⁻⁸⁰.

Uma metanálise demonstrou uma diferença de pressão translaminar duas vezes maior quando comparados com pacientes não glaucomatosos⁷⁸. Apesar da pressão translaminar parecer ser um fator de risco para o GPN, algumas considerações devem ser feitas. A pressão do fluido cerebrospinal não é medida através da lâmina cribiforme, e sim da punção lombar, e não sabemos se há comunicação plena entre o fluido cerebrospinal e a lâmina cribiforme, fora isso as pressões sofrem flutuações durante o dia e deveriam ser medidas simultaneamente, tanto a PIO quanto a pressão no líquido⁸¹.

2.2.4 Alterações Genéticas

Alterações genéticas estão relacionadas com o GPN e o GPAA, já foram identificados mais de 20 loci nos cromossomos causando mutações na optoneurina e na TANK-binding kinase 1⁸²⁻⁸⁵, ambas proteínas envolvidas em processos intracelulares com o acúmulo de proteínas e organelas que não são eliminadas e causam morte celular.

2.2.5 Alterações Auto-Imunes

Uma maior incidência de anticorpos anti-fosfolipídicos está presente, principalmente anticorpos anticardiolipina, em pacientes com GPN em relação a pacientes controle e GPAA, o que sugere uma evidência da associação do GPN com processos auto-imunes⁸⁶. Além disso foram encontrados níveis elevados de anticorpos para a rodopsina em pacientes com GPN. A rodopsina é uma proteína retiniana imunorreativa abundante, e auto-anticorpos contra esta proteína pode resultar em danos às células ganglionares da retina^{87,88}.

2.3 EPIDEMIOLOGIA

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível⁸⁹ e afeta mais de 66 milhões de pessoas no mundo⁹⁰. Estima-se que a prevalência do glaucoma em pessoas acima de 40 anos é de 0,7 a 2 %. A incidência é muito variada, oscilando de acordo com a raça e a idade. A prevalência aumenta com a idade, sendo que um estudo demonstrou uma prevalência na faixa etária dos 40 a 49 anos na população branca e negra de 0,92% e 1,23%, respectivamente, enquanto que na faixa etária acima de 89 anos demonstrou 11,23% e 2,16%, respectivamente⁹¹.

No Brasil, estimou-se que em 2009 a prevalência de glaucoma era de 1 a 2% da população⁹². Um estudo no Paraná encontrou uma prevalência de 3,4% em uma amostra de 1636 indivíduos com mais de 40 anos, e 90% não tinham conhecimento da doença. Entre os 3,4% dos pacientes com glaucoma, a maioria (1,95%) era de GPN⁹³.

No Japão, 92% dos pacientes com glaucoma de ângulo aberto são portadores de GPN⁹⁴; na África do Sul, demonstrou que 57,1% dos glaucomas primários de ângulo aberto apresentavam a PIO dentro da faixa de normalidade⁹⁵. Outros estudos com a população caucasiana mostraram uma proporção de 30% a 38,9% de GPN⁹⁶⁻⁹⁸. No ensaio clínico Early Manifest Glaucoma Trial, a pressão intraocular basal era menor que 21mmHg em 53,5% dos pacientes no grupo que fora tratado e em 50% dos pacientes no grupo controle⁹⁹.

Devido à dificuldade diagnóstica e por ser uma doença insidiosa com o comprometimento da visão central e com sintomas apenas nas fases avançadas da doença, estima-se que mais de 50% dos pacientes portadores de glaucoma desconhecem que têm a doença⁹⁸⁻¹⁰⁰. O diagnóstico tardio demonstra uma associação com maior chance de cegueira nos anos seguintes ao diagnóstico¹⁰¹.

2.4 O DANO GLAUCOMATOSO E SUA AVALIAÇÃO

O diagnóstico do glaucoma baseia-se na observação de alterações estruturais típicas

na CFN e na cabeça do nervo óptico por métodos objetivos, associados a defeitos funcionais correspondentes no campo visual¹⁰². A propedêutica do paciente suspeito de GPN é a mesma dos pacientes com GPAA, apesar de algumas particularidades específicas do GPN.

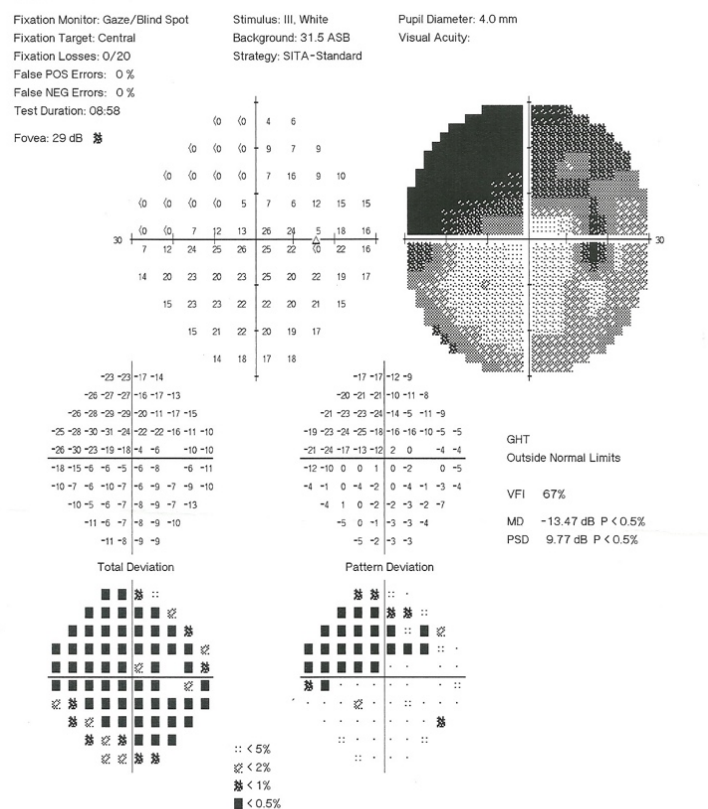
A avaliação do dano funcional é realizada pela perimetria automatizada acromática, ela envolve a determinação da luminância mínima necessária para que um paciente detecte um estímulo luminoso; ela é o padrão-ouro na avaliação funcional para o diagnóstico e acompanhamento do paciente com glaucoma. O exame perimétrico apresenta dados normativos (STAPAC) e pacotes estatísticos (SITA)¹⁰³, capazes de medir a confiabilidade do exame, avaliar a progressão e comparar com os valores da normalidade.

Para o diagnóstico de glaucoma, utilizamos os critérios de Anderson¹⁰⁴, o paciente deve ter um campo visual confiável e preencher pelo menos um dos critérios abaixo:

- Glaucoma Hemifield Test (GHT) fora dos limites da normalidade;
- Pattern Standard Deviation (PSD) < 5%;
- 3 pontos contínuos não periféricos no pattern deviation com probabilidade <5% com pelo menos 1 ponto <1%.

Os principais defeitos campimétricos identificados no campo visual automatizado nas fases iniciais são o degrau nasal e escotomas paracentrais, com a progressão da doença ocorre uma diminuição da sensibilidade luminosa e o aumento dos defeitos, surgindo então os escotomas arqueados incompletos seguidos dos escotomas arqueados completos, e nas fases finais, antes da cegueira, o campo visual tubular e a ilha temporal de visão.

Figura 2 – Campo visual do olho direito de paciente com defeito arqueado superior.



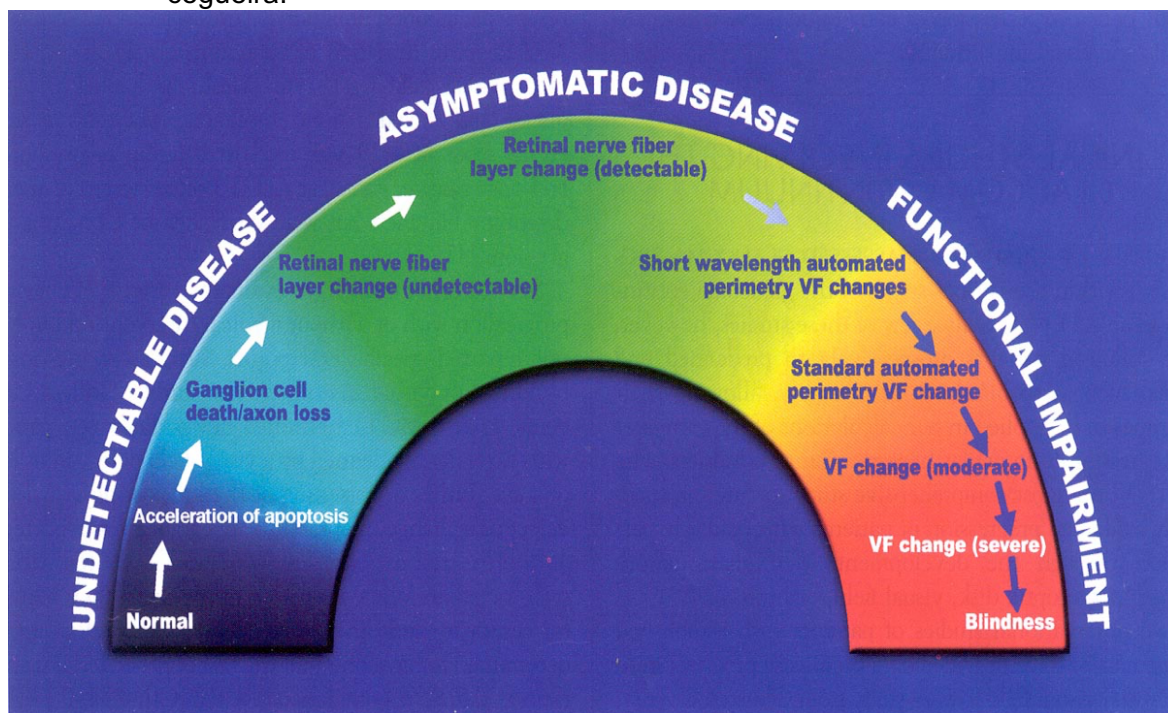
Fonte: Próprio autor.

Quando comparamos alterações campimétricas entre os pacientes com GPAA e GPN, observamos que os pacientes com GPN apresentam escotomas mais profundos e mais próximos da fixação (visão central)^{105,106}.

O CNTGS demonstrou 3 fatores de riscos importantes para a progressão de defeitos do campo visual no GPN: presença de enxaqueca, sexo feminino e hemorragia de disco⁴⁸.

Há evidências de que a perimetria apresenta uma baixa sensibilidade para detecção de glaucoma, devido ao fato de que são necessárias lesões de um número grande de células ganglionares para que haja um defeito campimétrico evidente no exame. Foi demonstrado que as alterações do nervo óptico e da camada de fibras nervosas precedem a alteração campimétrica. Com o progresso nos métodos de avaliação estrutural do nervo óptico e camadas de fibras nervosas¹⁰⁷, observou-se que é possível diagnosticar o glaucoma antes do dano funcional aparecer no campo visual¹⁰⁸.

Figura 3 - História natural do glaucoma: início das primeiras alterações celulares até a cegueira.



VF: Visual Field.

Fonte: Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, Cioffi GA, Coleman AL, Girkin CA, et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3): 458-67.

O exame do paciente com GPN consiste na avaliação estrutural do nervo óptico e da CFN. O dano às estruturas pode ser observado através do exame oftalmológico na lâmpada de fenda, com documentação em forma de desenhos, documentação fotográfica pela retinografia utilizando filtros (red-free) para melhor visualização das camadas de fibras nervosas, além de instrumentos e *softwares* para uma avaliação quantitativa do disco óptico e CFN.

Há evidência na prática clínica de que os oftalmologistas não examinam de forma adequada ou documentam o aspecto do nervo óptico rotineiramente¹⁰⁹. Quando os exames são realizados, apresentam alta variabilidade interobservador e baixa reprodutibilidade¹¹⁰.

Os exames de imagem por meio de fotografia digital podem documentar o nervo óptico e a camada de fibras nervosas, e são úteis para comparações na avaliação e seguimento do paciente. As imagens apresentam, porém, diversos inconvenientes: a qualidade depende do grau de cooperação do paciente, ausência de opacidade de meios, fotógrafo treinado na obtenção das imagens e capacidade técnica da avaliação do oftalmologista para identificar alterações qualitativas no nervo óptico¹¹¹.

Diversos aparelhos foram desenvolvidos durante o passar dos anos com o objetivo de mensurar de forma objetiva e reprodutível o nervo óptico e a camada de fibras nervosas. Inicialmente, foram introduzidas no mercado a polarimetria de varredura a laser (GDx VCC) e

a oftalmoscopia confocal a laser (HRT), porém ambos os exames possuem limitações na velocidade da aquisição, na qualidade da imagem e reprodutibilidade no seguimento do paciente.

A GDx mede a espessura da camada de fibras nervosas baseando-se nas propriedades birrefringentes da CFN¹¹², ou seja, a CFN apresenta dois índices de refração diferentes de acordo com a direção da propagação da luz, possibilitando a identificação da sua espessura.

A HRT usa um laser de diodo de 670nm e produz imagens de 384 x 384 pixels, a imagem é formada através de um feixe de luz que passa através de um orifício e vai iluminar um ponto do objeto de interesse, a luz é refletida e identificada¹¹³. Com a HRT, é possível imagens tridimensionais do nervo óptico e da CFN peripapilar.

Com a evolução dos instrumentos para a avaliação da retina e do nervo óptico, surgiu a OCT com capacidade de imagens de alta resolução e reprodutíveis.

2.5 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A Tomografia de Coerência Óptica foi descrita pela primeira vez em 1991¹¹⁴, é um exame de alta resolução, que se utiliza da reflexão da luz baseado no princípio da interferometria¹¹⁵. Um feixe de luz é dirigido ao tecido, e uma pequena porção desta luz refletida abaixo da superfície do tecido é coletada, a coerência óptica é utilizada para gravar o comprimento do percurso óptico dos fótons recebidos, em que o tempo de atraso é usado para medir a profundidade da estrutura analisada, para obter imagens transversais da retina, nervo óptico e CFN¹¹⁴. A construção da imagem é análoga à ultrassonografia, porém utiliza-se da luz ao invés de som, e permite praticamente um corte histológico *in vivo*.

A resolução axial pode variar de acordo com a geração da OCT, as primeiras gerações apresentavam 10µm até cerca de 5µm nos aparelhos atuais. A fonte de luz emite um comprimento de onda na faixa do infravermelho (800-1310nm), tem uma baixa potência e uma baixa coerência.

A luz emitida pela fonte se divide em dois feixes por um acoplador de fibra óptica. O primeiro feixe é dirigido a um espelho de referência que se move e refletido novamente de volta a esse mesmo acoplador que é o scan de profundidade, o segundo feixe é também refletido de volta para o mesmo acoplador que é o scan lateral. Esses dois feixes são recombinados num mesmo feixe no acoplador e redirecionados a um detector¹¹⁵. Os sinais elétricos são posteriormente analisados num A-scan e, conforme a progressão do exame, obtém-se múltiplos A-scans laterais que são sintetizados numa imagem seccional e bi-dimensional, ou B-scan. Com a conjugação dos scans, obtém-se uma imagem *in vivo* da amostra analisada¹¹⁴. O maior número de A-scans num mesmo comprimento de B-scan

permite uma alta densidade de pixelização e imagens com melhor definição.

Temos 3 gerações de OCT: a de domínio temporal (TD-OCT), a de domínio spectral (SD-OCT) e mais recentemente a tomografia swept-source (SS-OCT).

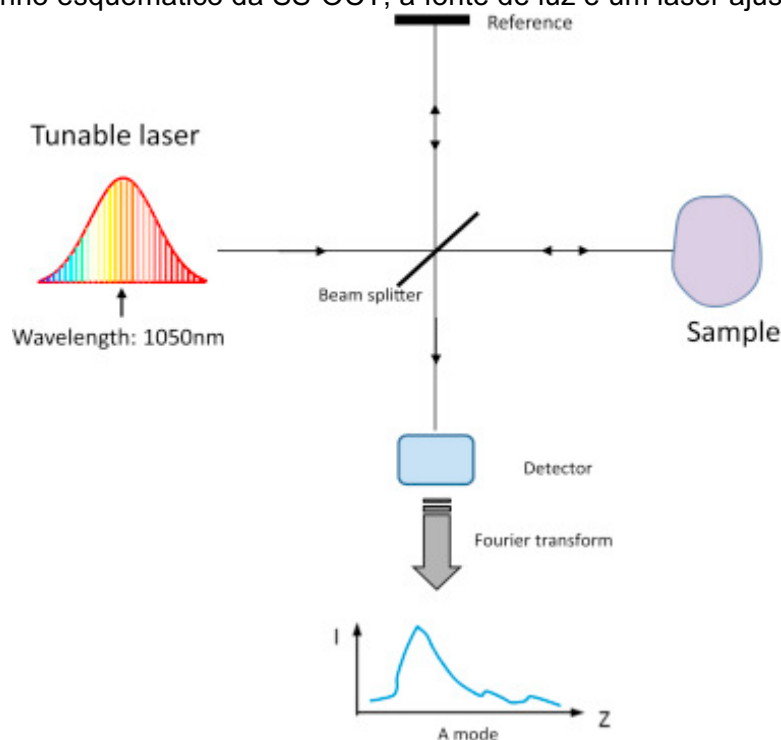
A TD-OCT utiliza uma fonte de luz de baixa coerência de diodo de 820nm que é acoplada ao interferômetro. A taxa de escaneamento na TD-OCT chega a 400 A-scans por segundo com resolução axial de 8-10 μ m no tecido.

A SD-OCT é capaz de captar os scans sem que o espelho de referência se mova e o comprimento de onda é maior (840nm), o que diminuiu o tempo de aquisição das imagens, cerca de 18.000 a 68.000 scans axiais por segundo, que são analisados de modo simultâneo¹¹⁶, em uma velocidade 100 vezes superior ao TD-OCT. Essa maior capacidade de captação de um número maior de scans, em menor espaço de tempo, gera imagens de alta resolução, aproximando-se ao máximo possível da verdadeira histologia ocular. Além disso, pode-se fazer uma segmentação das camadas da retina e repetir medidas de exames subsequentes, aumentando a reprodutibilidade do exame. A limitação da SD-OCT é a visualização de camadas mais profundas do olho, além da retina.

A fim de melhorar a visualização de estruturas mais profundas foi desenvolvido o modo Enhanced depth Imaging (EDI) da SD-OCT; ele coloca automaticamente o plano de referências da OCT em direção mais inferior e o zero delay é colocado na parte posterior, o que possibilita a visualização da coroide sem que a imagem esteja invertida¹¹⁷.

A SS-OCT utiliza um laser de varredura de cavidade curta de frequência variável com um comprimento de onda central mais longo de 1050nm, resolução axial de cerca de 5 μ m e uma taxa de varredura axial nos modelos comerciais de 100.000 A-scans/s, podendo atingir acima de 400.000 A-scans/s em modelos protótipos¹¹⁸. Com o uso de um comprimento de onda maior, a SS-OCT possibilitou uma maior penetração e uma menor difusão pelo epitélio pigmentar da retina, o que permitiu a visualização de estruturas mais profundas do olho com maiores detalhes. Os scans de varredura permitem a visualização simultânea da coroide, mácula e cabeça do nervo óptico. Outra vantagem deste método é a melhora da qualidade das imagens, mesmo em meios menos transparentes¹¹⁹, e a frequência elevada permite a exploração de áreas maiores e a reconstrução tridimensional de todo o polo posterior.

Figura 4 - Desenho esquemático da SS-OCT, a fonte de luz é um laser ajustável.



Fonte: Kishi S. Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol.* 2016; 6(2): 58-68.

A propriedade da SS-OCT de detectar imagens rapidamente e com grande definição possibilita a visualização não invasiva do fluxo sanguíneo sem utilização de contraste, esse modo é chamado angiografia por OCT^{120,121}. As imagens dos vasos são detectadas através da variação da intensidade dos sinais da OCT medidos em B-scan repetidos com o movimento das hemácias¹²². A SD-OCT já apresentava essa tecnologia, porém não tão acurado quanto com o uso da SS-OCT¹²³. Atualmente com a angiografia por SS-OCT é possível visualizar os vasos da coroide e a vascularização ao redor da cabeça do nervo óptico, inclusive o círculo de Zinn-Haller, principal estrutura vascular que irriga a região laminar e pré-laminar da cabeça do nervo óptico.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS DO ESTUDO

- a. Comparar a espessura da coroide peripapilar entre pacientes controle e pacientes portadores de glaucoma de pressão normal, utilizando a Tomografia de Coerência Óptica swept-source.
- b. Correlacionar a espessura da coroide peripapilar com a idade.

4 DESENHO DO ESTUDO, PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo caso-controle. A coleta dos dados dos participantes foi autorizada com a assinatura dos termos de consentimento livre e esclarecido (Anexo A) e conduzida de acordo com a declaração de Helsinki. Este projeto foi aprovado pelo parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos/Plataforma Brasil, sob o número 1.424.632, em 25/02/2016 e pelo Comitê de Ética Institucional (Anexos B e C). O projeto encontra-se disponível para consulta na Plataforma Brasil sob o número CAAE 53125115.00000.5231.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Pacientes selecionados para este estudo foram recrutados no ambulatório de oftalmologia da Universidade Estadual de Londrina. A amostra foi por conveniência de tempo, de Agosto de 2016 a Fevereiro de 2017, e a população do estudo foi composta por 90 olhos de 45 indivíduos com GPN e 52 olhos de 27 indivíduos normais.

4.3 EXAME CLÍNICO

Cada participante foi submetido a uma avaliação oftalmológica completa, incluindo a medida da melhor acuidade visual corrigida, biomicroscopia em lâmpada de fenda, tonometria de aplanção de Goldmann, gonioscopia, mapeamento de retina e avaliação do nervo óptico sob midríase ocular utilizando lente asférica Volk 78 dioptrias, paquimetria ultrassônica (ultrasound pachymeter, DGH Technology, Exton, PA), retinografia colorida e red-free (EOS D60 digital camera; Canon, Japão), campimetria acromática 24-2 Swedish Interactive Threshold Program (Carl Zeiss-Meditec Inc, Dublin, CA) e a Tomografia de Coerência Óptica utilizando a Tomografia de Coerência Óptica swept-source (DRI TRITON, Topcon, Japão).

A Tomografia de Coerência Óptica swept-source foi realizada pelo mesmo operador em todos os indivíduos do estudo, sempre no período da manhã, utilizando o DRI TRITON OCT (Topcon, Japão). Após obter o B-scan de 3,4mm de diâmetro centrado no nervo óptico, foi utilizada a segmentação automatizada do próprio tomógrafo para definir os limites da coroide e realizar a medida da sua espessura. Foram avaliados scans com qualidade superior a ≥ 40 e caso alguma medida da coroide peripapilar estivesse incorreta pela linha da interface esclerocoroidal ou da membrana de Bruch era realizada a correção manual.

4.4 INDIVÍDUOS NORMAIS

Todos os indivíduos normais deveriam apresentar pressão intraocular menor ou igual a 21mmHg e resultados normais nos testes de campo visual. Campo visual normal foi definido com Mean Deviation (MD) e Pattern Standard Deviation (PSD) dentro dos limites normais, isto é, dentro do intervalo de confiança de 95% da normalidade, e resultado normal no Glaucoma Hemifield Test (GHT). Olhos normais também deveriam apresentar aspecto normal do disco óptico e da CFN, de acordo com o exame fundoscópico e a Tomografia de Coerência Óptica.

4.5 PACIENTES COM GLAUCOMA DE PRESSÃO NORMAL

Os pacientes com glaucoma de pressão normal deveriam apresentar pressão intraocular menor ou igual a 21mmHg no momento do diagnóstico, e foi definido como uma neuropatia óptica glaucomatosa pela presença de nervo óptico glaucomatoso (afinamento focal ou difuso da rima neural), campo visual confiável e alterado e um ângulo iridocorneano aberto a gonioscopia. A perda do campo visual foi expressa em MD, o campo visual glaucomatoso foi definido como fora dos limites normais no GHT; ou 3 pontos não periféricos com $p < 5\%$ sendo 1 deles com $p < 1\%$ no pattern deviation; ou pattern deviation $< 5\%$.

4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Melhor acuidade visual corrigida 20/40 ou melhor;
- Amplitude do equivalente esférico do erro refracional de -6.0D a +3.0D, correção do cilindro menor que -3.0D;
- Campo visual confiável (perda de fixação $\leq 20\%$, falso-positivo e falso-negativo $\leq 33\%$).

4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Doença intraocular ou neurológica que alterem o campo visual;
- História de trauma ocular ou uveíte
- Cirurgia ocular prévia complicada;
- Doenças da retina que alterem a OCT;
- Atrofia peripapilar importante com ausência de tecido coroidiano que englobava o scan de 3,4mm da Tomografia de Coerência Óptica.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas serão realizadas utilizando o programa SPSS (versão 22; SPSS Inc., Chicago, IL). Para as variáveis categóricas, tais como sexo e presença de hipertensão arterial sistêmica, serão descritas em proporção, e para comparar os grupos e variáveis categóricas será utilizado o teste exato de Fischer. Para as variáveis contínuas, tais como pressão intraocular, acuidade visual, refração, paquimetria, mean deviation no campo visual, espessura da camada de fibras nervosas e da espessura da coróide peripapilar, serão descritas em média e desvio-padrão.

A fim de realizar as comparações dos grupos levando em consideração o efeito de medidas repetidas (cluster), utilizamos a técnica de equação estimativa generalizada (GEE) na qual também será realizada para o ajuste do impacto da idade. Para esse estudo, será considerado significativo $p < 0,05$.

4.9 TERMOS TÉCNICOS

Optou-se por não se traduzirem algumas palavras (*swept-source, Glaucoma Hemifield Test, Mean Deviation, Pattern Standard Deviation, red-free, software, Total Deviation, Collaborative Normal Tension Glaucoma Study, TANK-binding kinase 1, scans, Enhanced Depth Imaging, zero delay*) e abreviaturas (GHT, MD, OCT, OHTS, PSD, STAPAC, SITA, GDx VCC, HRT, TD-OCT, SD-OCT, SS-OCT) originalmente grafadas em inglês, quando não foi encontrada tradução ou quando elas designavam termos universalmente aceitos, cuja versão para o português nada acrescentaria ao leitor, além de dificultar a leitura e interpretação do texto.

5 ARTIGO CIENTÍFICO**ANALYSIS OF PERIPAPILLARY CHOROIDAL THICKNESS IN PATIENTS WITH
NORMAL TENSION GLAUCOMA**

Plínio Angelo Boin Filho^a, Ana Paula Miyagusko Taba Oguido^b, Fabio Lavinsky^c, Antonio
Marcelo Barbante Casella^b

^aPostgraduate Program in Public Health, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brazil

^bDepartment of Ophthalmology, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brazil

^cDepartment of Ophthalmology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author:

Plínio Angelo Boin Filho
Rua Ernani Lacerda de Athayde, 930, apto 401
CEP: 86055-630
Londrina, PR, Brazil
Telephone: + 55 43 991919779
E-mail: plinioboin@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: With the advent of new technologies such as swept-source optical coherence tomography (SS-OCT), it is possible to evaluate new structural parameters in vivo including the choroid, which provides new information to better understand the pathogenesis of normal tension glaucoma (NTG). **Objective:** To compare peripapillary choroidal thickness between control patients and patients with NTG using SS-OCT. **Materials and Methods:** A case-control study was conducted involving 90 eyes of 45 patients with NTG and 52 eyes of 27 control patients. Images were obtained from the optic nerve head using 1050-nm tomography, and after a 3.4-mm B-scan centered on the optic nerve head, there was an automatic segmentation of the choroid, defined as the distance between Bruch's membrane and the sclerochoroidal interface. **Results:** There was no statistically significant difference in age between the groups: 67.9 ± 8.8 years for the NTG group and 66.6 ± 7.9 years for the control group. The thickness of the peripapillary choroid was decreased in the NTG group in all quadrants evaluated: total (96.83 vs. 125.86 μm , $P=0.015$), superior (109.8 vs. 141 μm , $P=0.034$), temporal (104.5 vs. 130.4 μm , $P=0.04$), inferior (77.2 vs. 106.9 μm , $P=0.006$) and nasal (95.9 vs. 125.1 μm , $P=0.014$). **Conclusion:** SS-OCT introduces a new generation of tomography capable of automatically measuring choroidal thickness. This study demonstrated that the peripapillary choroid of the superior, temporal, inferior and nasal regions was significantly thinner in eyes with NTG compared with healthy individuals, and therefore, choroidal thickness is a potential parameter for diagnosing this glaucoma subtype and determining its progression.

Keywords: Low-Tension glaucoma. Choroid. Optic nerve. Tomography. Optical coherence. Lasers.

INTRODUCTION

Glaucoma is an optic neuropathy that leads to typical changes in the nerve fiber layer and the optic nerve head associated with irreversible visual field loss^{1,2}. The pathophysiology of glaucomatous damage remains uncertain, especially that in normal tension glaucoma (NTG). There is a theory in which a vascular abnormality in the optic nerve head is believed to lead to cell death^{3,4}.

The choroid is a vascular layer that is posterior to the retina and is responsible for most of the blood supply of the eye, specifically in the peripapillary region together with the short posterior ciliary arteries and their anastomoses (Zinn-Haller circle), and it supplies the pre-laminar region of the optic nerve head^{5,6}. This region is where the primary glaucomatous damage occurs. It has been shown that there is a correlation between the thickness of the choroid and the diameter of its vessels⁷, inferring that choroidal thickness is related to perfusion of the optic nerve head.

Optical coherence tomography (OCT) is one of the most used diagnostic devices in ophthalmology⁸, where through laser scanning, it is possible to visualize the optic nerve head and the nerve fiber layer for diagnosis and follow-up of glaucoma. Spectral domain OCT (SD-OCT), due to its wavelength, has a limited ability to obtain more posterior images of the eye because of decreased sensitivity due to artifacts (pigment and blood). Enhanced depth imaging (EDI) mode, described by Spaide et al, was able to show these structures with SD-OCT⁹. With the advent of a new generation of optical coherence tomography, such as swept-source OCT (SS-OCT), with a wavelength of 1050 nm, it is possible to visualize in vivo and with precision deeper structures of the eye, such as the choroid, and to take measurements even in the presence of artifacts and blood¹⁰⁻¹².

The aim of the present study was to compare peripapillary choroidal thickness between normal individuals and those with NTG.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a case-control study at the State University of Londrina (UEL), which was approved by the research ethics committee of UEL and carried out according to the Helsinki Declaration. Signed informed consent was obtained from each participant in the study.

SUBJECTS

Patients with NTG were included, matched by age and sex with a control group of healthy individuals. All study participants were recruited at the ophthalmology clinic of UEL.

Each participant underwent a complete ophthalmologic examination, including determination of best corrected visual acuity, slit-lamp biomicroscopy, applanation tonometry, gonioscopy, retinal mapping and evaluation of the optic nerve under mydriasis, ultrasound pachymetry (Ultrasound pachymeter, DGH (EOS D60 digital camera, Canon, Japan), standard automated perimetry 24-2 Swedish Interactive Threshold program Standard (Carl Zeiss-Meditec Inc., Dublin, CA, USA) and SS-OCT (DRI TRITON, Topcon, Japan).

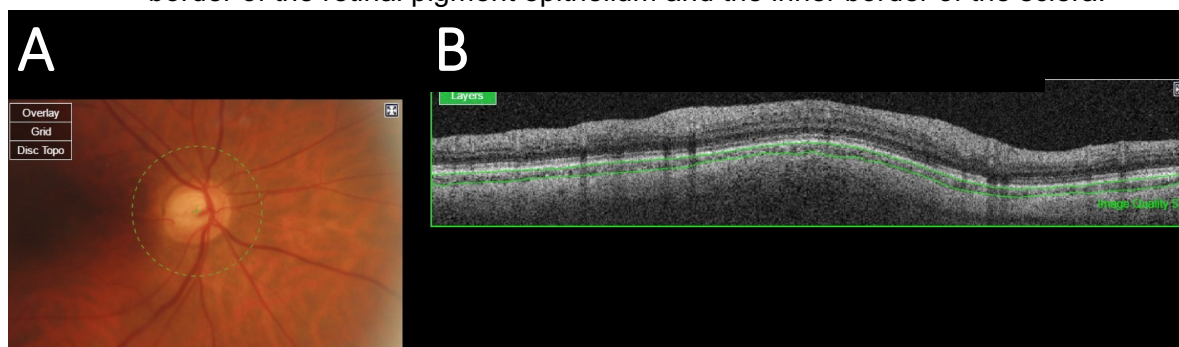
NTG was defined as glaucomatous optic neuropathy by the presence of glaucomatous optic nerve (focal or diffuse thinning of neural rim), altered visual field, intraocular pressure ≤ 21 mmHg in at least 3 measurements before starting treatment and open iridocorneal angle on gonioscopy¹³. The control group had an intraocular pressure ≤ 21 mmHg, with no history of increased intraocular pressure, healthy optic disc and visual field in the normal range. Visual field loss was expressed as mean deviation (MD), and glaucomatous visual field was defined as outside the normal limits in the glaucoma hemifield test or 3 points non-peripheral with $P < 5\%$, with 1 of them with $P < 1\%$ pattern deviation or $P < 5\%$ pattern deviation. Only reliable visual fields (loss of fixation $\leq 20\%$, false-positive and false-negative $\leq 33\%$) were considered for analysis.

Inclusion criteria were best corrected visual acuity of 20/40 or better, spherical equivalent amplitude of the refractive error of -6.0D to + 3.0D, cylinder correction less than - 3.0D, reliable visual field. Exclusion criteria were intraocular or neurological disease that alters the visual field, history of ocular trauma or uveitis, complicated prior eye surgery or substantial peripapillary atrophy with OCT scan at 3.4 mm.

SS-OCT

SS-OCT was performed by the same operator with all study subjects using the DRI TRITON OCT, and all measurements were performed in the morning; this system uses a light source with a wavelength of 1050 nm and 100 MHz with an axial resolution of 5 μm . After obtaining the 3.4-mm diameter B-scan centered on the optic nerve, automated segmentation of the tomograph was used to define the limits of the choroid and measure its thickness. If any measurement of the peripapillary choroid was incorrect according to the sclerochoroidal interface or Bruch's membrane line, manual correction was performed, and poor quality scans were excluded from the study (Fig. 1).

Figure 1 – (A) The location of the scan used and the 360° image of the peripapillary scan. (B) Delimited peripapillary thickness (between the 2 green lines) between the outer border of the retinal pigment epithelium and the inner border of the sclera.



STATISTICAL ANALYSIS

The categorical variables, such as sex and the presence of high blood pressure were described as proportions, and Fischer's exact test was used to compare groups and categorical variables. The continuous variables intraocular pressure, visual acuity, refraction, pachymetry, mean deviation in the visual fields, nerve fiber layer thickness and peripapillary choroidal thickness were given as mean and standard deviation. To compare the groups taking into account the effect of repeated measures (cluster), we used the generalized estimating equation (GEE) method, which was also used to account for the effect of age. $P < 0.05$ was considered significant, and statistical analyses were performed using the SPSS program, version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

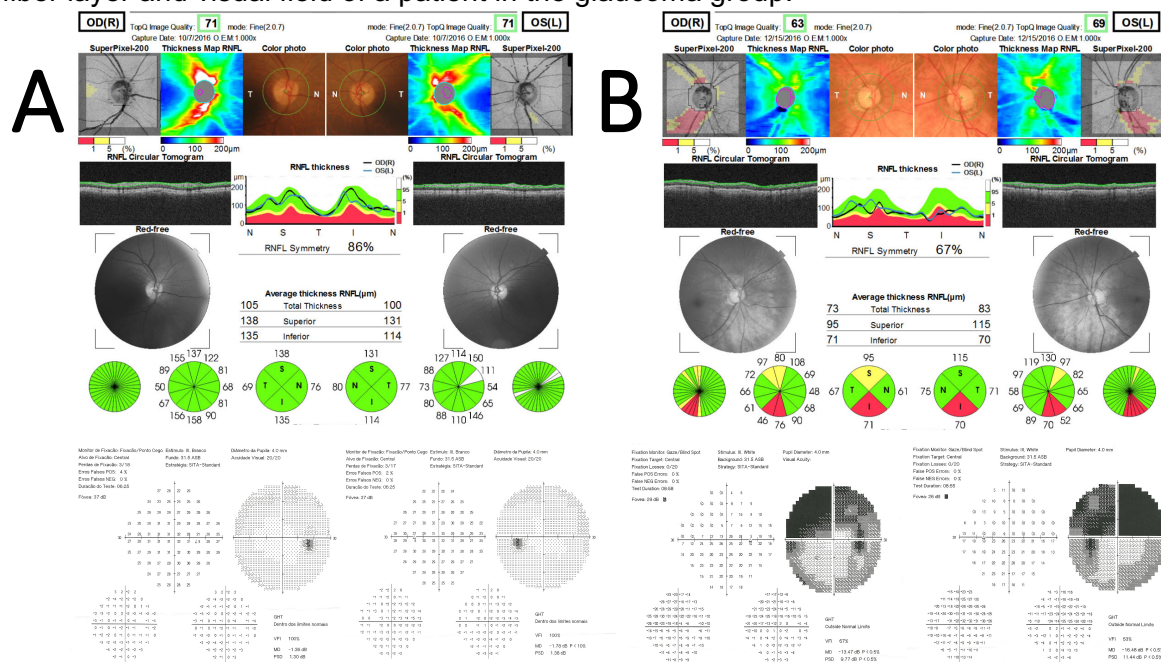
RESULTS

A total of 90 eyes of 45 individuals with NTG and 52 eyes of 27 normal subjects, meeting the eligibility criteria, were included in the study. There was no statistically significant difference between the NTG and normal individuals with regard to age (67.9 vs. 66.6 years, $P = 0.533$), female gender (66.7 vs. 77.8%, $P = 0.309$), high blood pressure (42.2 vs. 44.4%, $P = 0.854$), spherical equivalent (0.17 vs. 0.22, $P = 0.841$) and intraocular pressure (13.79 vs. 14.29, $P = 0.506$). However, central corneal thickness (515.41 vs. 531.62 μm , $P < 0.001$) and the thickness of the nerve fiber layer (81.91 vs. 102.39 μm , $P < 0.001$) were lower in NTG subjects, as was mean deviation of the visual field (Table 1).

Table 1 - Demographic data and clinical characteristics

| | NTG | Control | <i>P</i> |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Age – Mean (SD) | 67.9 (±8.8) | 66.6 (±7.9) | 0.533 |
| Range | 50.0 - 89.0 | 51.0 - 84.0 | |
| Gender – N (%) | | | 0.309 |
| Male | 15 (33.3%) | 6 (22.2%) | |
| Female | 30 (66.7%) | 21 (77.8%) | |
| HBP – N (%) | 19 (42.2%) | 12 (44.4%) | 0.854 |
| Spherical equivalent – Mean (SD) | 0.17 (±1.46) | 0.22 (±1.38) | 0.841 |
| CCT – Mean (SD) | 515.41 (±31.29) | 531.62 (±23.58) | <0.001 |
| RNFL – Mean (DP) | 81.91 (±16.26) | 102.39 (±10.48) | <0.001 |
| Mean deviation – Mean (DP) | -7.57 (±6.63) | -1.89 (±1.77) | <0.001 |
| Intraocular pressure – Mean (SD) | 13.79 (±3.16) | 14.29 (±1.96) | 0.506 |

NTG, normal tension glaucoma; SD, standard deviation; HBP, high blood pressure; CCT, central corneal thickness; RNFL, thickness of retinal nerve fiber layer.

Figure 2. (A) Nerve fiber layer and visual field of a patient in the control group. (B) Nerve fiber layer and visual field of a patient in the glaucoma group.

Mean peripapillary choroidal thickness was 96.83 ± 41 and 125.86 ± 58.30 μm in the NTG and control groups, respectively, with $P=0.015$ in the GEE comparison and $P=0.021$ adjusted for age using an identity link. In all quadrants tested, there was a statistically significant difference between the NTG and control groups (Table 2).

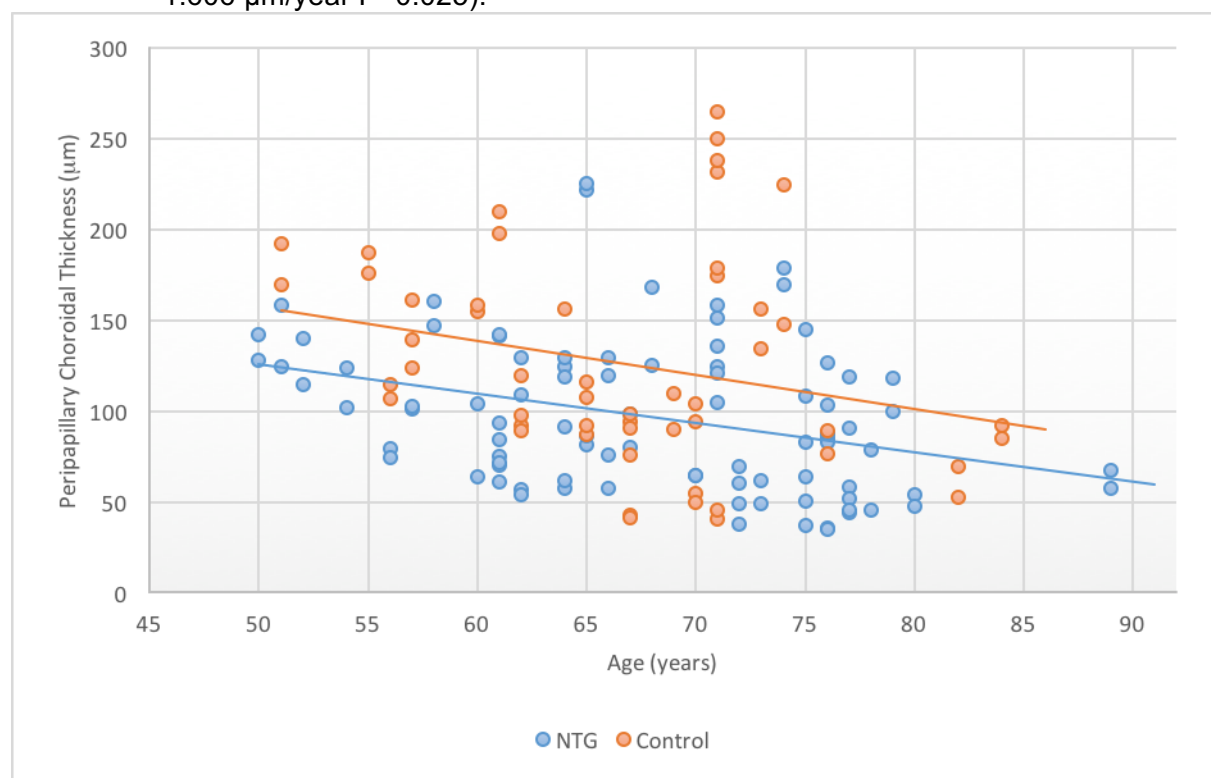
Table 2 – Peripapillary choroidal thickness

| | Choroidal thickness (μm) | | <i>P</i> |
|----------|---------------------------------------|------------------------|----------|
| | NTG | Control | |
| Superior | 109.8 (± 49.1) | 141.0 (± 72.8) | 0.034 |
| Temporal | 104.5 (± 47.4) | 130.4 (± 60.4) | 0.040 |
| Inferior | 77.2 (± 35.4) | 106.9 (± 53.3) | 0.006 |
| Nasal | 95.9 (± 46.0) | 125.1 (± 57.0) | 0.014 |
| Total | 96.83 (± 41.0) | 125.86 (± 58.30) | 0.015 |

NTG, normal tension glaucoma

The sample of all subjects in the study showed a negative correlation between age and mean peripapillary choroidal thickness, with a decrease of 1.689 $\mu\text{m}/\text{year}$: 1.606 $\mu\text{m}/\text{year}$ in the NTG group and 1.873 $\mu\text{m}/\text{year}$ in the control group (Fig. 3).

Figure 3 – Relationship between peripapillary choroidal thickness and age in control eyes ($R^2=0,063$, Slope: $-1.873 \mu\text{m}/\text{year}$ $P=0.034$) and NTG eyes ($R^2=0,116$, Slope: $-1.606 \mu\text{m}/\text{year}$ $P=0.025$).



NTG, normal tension glaucoma

DISCUSSION

The present study demonstrated that the peripapillary choroid in subjects with NTG was significantly thinner compared to normal individuals in all quadrants tested. The inferior quadrant showed the thinnest peripapillary choroid in both control subjects and individuals with

NTG. Also demonstrated was a negative correlation between age and peripapillary choroidal thickness.

Prior to the availability of OCT, a histological study demonstrated the thinning of the peripapillary choroid in patients with glaucoma¹⁴. but another study could not reproduce this finding¹⁵. This was probably due to difficulty in preparing, fixing and analyzing the postmortem tissue studied.

With the advent of new technologies such as SD-OCT, it was possible to visualize ocular structures, mainly the retina, in great detail, but still with little precision for the deeper structures of the eye, such as the choroid. New methods were then developed to obtain choroidal images up to the sclerochoroidal border, such as the EDI mode of SD-OCT^{9,16,17} and SS-OCT, with the latter being the more current mode, which even makes it possible to perform automatic evaluation of choroidal thickness.

Previous studies using SD-OCT EDI are conflicting in the literature regarding choroidal thickness in patients with glaucoma. Mwanza et al¹⁸, Maul et al¹⁹, Ehrlich et al²⁰, Mundae et al²¹ and Li et al²² found no association between glaucoma and thinning of the peripapillary choroid, whereas Hirooka et al²³, Roberts et al²⁴, Park et al²⁵ and Sacconi et al²⁶ demonstrated thinning of the peripapillary choroid in glaucoma patients. With the exception of Mundae et al²¹ all other studies used a manual segmentation of the boundaries of the choroid, and the studies of Hirooka et al²³ and Park et al²⁵ evaluated the NTG population and found thinning of peripapillary choroid.

The introduction of SS-OCT with more detailed visualization of the choroid allows a more precise evaluation of this vascular layer with fewer artifacts and with automated measurements. Recent studies with SS-OCT have demonstrated a thinning of the peripapillary choroid in patients with glaucoma, as seen in our study²⁷⁻²⁹. With SS-OCT, it is also possible to perform OCT-angiography, allowing the visualization of the vascular density of the choroid, being another parameter to evaluate vascularization around the optic nerve.

We used a 3.4-mm circle around the optic nerve to evaluate choroidal thickness, since it is the same as that used for evaluation of the nerve fiber layer in glaucoma damage. It is a key region for the evaluation of glaucomatous damage.

In our study of individuals with NTG in whom the pathophysiology seems to be more related to hemodynamic changes due to vascular insufficiency leading to cell death rather than involving intraocular pressure itself, we demonstrated agreement with previous studies with the same glaucoma subtype, most of these studies being from Eastern countries, where there is a high prevalence of NTG^{23,29}.

In agreement with previous studies, we demonstrated a thinning of the choroidal thickness with aging, where this loss of thickness varies from 0.72 to 2.18 $\mu\text{m}/\text{year}$ ^{21,30-33}.

There are some limitations in this study, where one was that the choroid can vary in

thickness during the day³⁴, so to minimize this effect, we performed all evaluations in the same period of the morning. Another limitation was that high blood pressure may affect choroidal thickness at the time of SS-OCT scan acquisition³⁵, but there was no difference in the presence of systemic arterial hypertension or use of antihypertensive medications between the groups.

In conclusion, we observed a peripapillary choroid thinning in patients with SS-OCT-based NTG in vivo, suggesting that alterations in vascularization in the optic nerve head may be an important aspect in the pathophysiology of NTG. New longitudinal studies evaluating the progression of this parameter should be useful in elucidating the pathophysiology of NTG.

REFERENCES

1. Weinreb RN and Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004; 363: 1711-1720.
2. Weinreb RN, Aung T and Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014; 311: 1901-1911.
3. Jaeger E. Über Glaucom: seine Heilung durch Iridectomie. *Ztschr Ges Aerzte Wien* 1858; 14: 465-474.
4. Yamamoto T and Kitazawa Y. Vascular pathogenesis of normal-tension glaucoma: a possible pathogenetic factor, other than intraocular pressure, of glaucomatous optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17: 127-143.
5. Weigelin E. [The blood circulation of the retina and the uvea]. *Adv Ophthalmol* 1972; 25: 2-27.
6. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 721-748.
7. Kubota T, Jonas JB and Naumann GO. Decreased choroidal thickness in eyes with secondary angle closure glaucoma. An aetiological factor for deep retinal changes in glaucoma? *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 430-432.
8. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
9. Spaide RF, Koizumi H and Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 496-500.
10. Yasuno Y, Hong Y, Makita S, et al. In vivo high-contrast imaging of deep posterior eye by 1-microm swept source optical coherence tomography and scattering optical coherence angiography. *Opt Express* 2007; 15: 6121-6139.
11. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, et al. Imaging retrobulbar subarachnoid space around optic nerve by swept-source optical coherence tomography in eyes with pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 9644-9650.

12. Ohno-Matsui K, Akiba M, Ishibashi T, et al. Observations of vascular structures within and posterior to sclera in eyes with pathologic myopia by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 7290-7298.
13. Anderson DR. Normal tension glaucoma study. In: Kertes PJ, Conway MD, eds. *Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998; chap 20.
14. Yin ZQ, Vaegan, Millar TJ, et al. Widespread choroidal insufficiency in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997; 6: 23-32.
15. Spraul CW, Lang GE, Lang GK, et al. Morphometric changes of the choriocapillaris and the choroidal vasculature in eyes with advanced glaucomatous changes. *Vision Res* 2002; 42: 923-932.
16. Yeoh J, Rahman W, Chen F, et al. Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1719-1728.
17. Margolis R and Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 811-815.
18. Mwanza JC, Hochberg JT, Banitt MR, et al. Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth-imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 3430-3435.
19. Maul EA, Friedman DS, Chang DS, et al. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. *Ophthalmology* 2011; 118: 1571-1579.
20. Ehrlich JR, Peterson J, Parlitsis G, et al. Peripapillary choroidal thickness in glaucoma measured with optical coherence tomography. *Exp Eye Res* 2011; 92: 189-194.
21. Munda RS, Zangwill LM, Kabbara SW, et al. A Longitudinal Analysis of Peripapillary Choroidal Thinning in Healthy and Glaucoma Subjects. *Am J Ophthalmol* 2018; 186: 89-95.
22. Li L, Bian A, Zhou Q, et al. Peripapillary choroidal thickness in both eyes of glaucoma patients with unilateral visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 1277-1284 e1271.
23. Hirooka K, Tenkumo K, Fujiwara A, et al. Evaluation of peripapillary choroidal thickness in patients with normal-tension glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2012; 12: 29.
24. Roberts KF, Artes PH, O'Leary N, et al. Peripapillary choroidal thickness in healthy controls and patients with focal, diffuse, and sclerotic glaucomatous optic disc damage. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 980-986.
25. Park HY, Lee NY, Shin HY, et al. Analysis of macular and peripapillary choroidal thickness in glaucoma patients by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2014; 23: 225-231.
26. Sacconi R, Deotto N, Merz T, et al. SD-OCT Choroidal Thickness in Advanced Primary Open-Angle Glaucoma. *J Glaucoma* 2017; 26: 523-527.

27. Song YJ, Kim YK, Jeoung JW, et al. Assessment of Open-Angle Glaucoma Peripapillary and Macular Choroidal Thickness Using Swept-Source Optical Coherence Tomography (SS-OCT). *PLoS One* 2016; 11: e0157333.
28. Pablo LE, Cameo B, Bambo MP, et al. Peripapillary Choroidal Thickness Analysis Using Swept-Source Optical Coherence Tomography in Glaucoma Patients: A Broader Approach. *Ophthalmic Res* 2018; 59: 7-13.
29. Lee KM, Lee EJ and Kim TW. Juxtapapillary choroid is thinner in normal-tension glaucoma than in healthy eyes. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: e697-e708.
30. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 445-450.
31. Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 801-810.
32. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, et al. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 2173-2176.
33. Zhang C, Tatham AJ, Medeiros FA, et al. Assessment of choroidal thickness in healthy and glaucomatous eyes using swept source optical coherence tomography. *PloS one* 2014; 9: e109683.
34. Brown JS, Flitcroft DI, Ying GS, et al. In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5-12.
35. Kim M, Kim SS, Kwon HJ, et al. Association between choroidal thickness and ocular perfusion pressure in young, healthy subjects: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 7710-7717.

6 CONCLUSÃO

Com o foco nas possíveis alterações vasculares em pacientes com GPN e nos exames mais acurados para a avaliação das estruturas intraoculares, este estudo demonstrou em exames da SS-OCT que a coroide peripapilar é mais fina em todos os quadrantes nos pacientes portadores de GPN quando comparados com o grupo controle. Além disso, confirma os dados da literatura de que a coroide torna-se mais delgada com o envelhecimento. Diante das novas perspectivas torna-se cada vez mais viável a elucidação da patogênese e o diagnóstico precoce do glaucoma com o uso destes novos parâmetros para a detecção e acompanhamento da progressão do GPN.

REFERÊNCIAS

1. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1113-24.
2. Magacho L, Marcondes AM, Costa VP. Correlation between optic disc topography and retinal nerve fibre layer measurements in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:322-7.
3. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995;6(2):89-95.
4. Werner EB. Normal-tension glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T. *The Glaucomas*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1996. p. 769-97.
5. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet* 2011;377(9774):1367-77.
6. Chen FK, Yeoh J, Rahman W, Patel PJ, Tufail A, Da Cruz L. Topographic variation and interocular symmetry of macular choroidal thickness using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(2):975-85.
7. Horecky J, Baciak L, Kasparova S, Pacheco G, Aliev G, Vancová O. Minimally invasive surgical approach for three-vessel occlusion as a model of vascular dementia in the rat-brain bioenergetics assay. *J Neurol Sci*. 2009; 283(1-2):178-81.
8. Pabst F, Miekisch W, Fuchs P, Kischkel S, Schubert JK. Monitoring of oxidative and metabolic stress during cardiac surgery by means of breath bio- markers: an observational study. *J Cardiothorac Surg*. 2007;2:37.
9. Buono LM, Foroozan R, Sergott RC, Savino PJ. Is normal tension glaucoma actually an unrecognized hereditary optic neuropathy? New evidence from genetic analysis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(6):362-70.
10. Fechtner RD, Realini T. Normal-tension glaucoma. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2004.
11. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983;95(5):673-91.
12. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(8):2660-5.
13. Spraul CW, Lang GE, Lang GK, et al. Morphometric changes of the choriocapillaris and the choroidal vasculature in eyes with advanced glaucomatous changes. *Vision Res*. 2002;42(7):923-32.
14. Baumal CR. Clinical applications of optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(3):182-8.
15. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci*. 2000;77(7):347-56.
16. Weinreb RN. Laser scanning tomography to diagnose and monitor glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1993;4(2):3-6.

17. Yasuno Y, Hong Y, Makita S, Yamanari M, Akiba M, Miura M et al. In vivo high-contrast imaging of deep posterior eye by 1- μ m swept source optical coherence tomography and scattering optical coherence angiography. *Opt Express* 2007; 15(10): 6121-39.
18. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T, Tokoro T, Spaide RF. Imaging retrobulbar subarachnoid space around optic nerve by swept-source optical coherence tomography in eyes with pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(13): 9644-50.
19. Ohno-Matsui K, Akiba M, Ishibashi T, Moriyama M. Observations of vascular structures within and posterior to sclera in eyes with pathologic myopia by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(11): 7290-8.
20. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(4):293-320.
21. Kronfeld PC. Normal variations of the optic disc as observed by conventional ophthalmoscopy and their anatomic correlations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;81(2):214-6.
22. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Size of the optic nerve scleral canal and comparison with intravital determination of optic disc dimensions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(3):213-5.
23. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(1):51-7.
24. Hellstrom A, Svensson E. Optic disc size and retinal vessel characteristics in healthy children. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(3):260-7.
25. Wolfs RC, Ramrattan RS, Hofman A, de Jong PT. Cup-to-disc ratio: ophthalmoscopy versus automated measurement in a general population the Rotterdam study. *Ophthalmology*. 1999; 106(8):1597-601.
26. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster P, Fitzke F, Hitchings R. Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. *Br J Ophthalmol* 1998;82(6):643-9.
27. Meyer T, Howland HC. How large is the optic disc? Systematic errors in fundus cameras and topographers. *Ophthalmic Physiol* 2001;21 (2):139-50.
28. Minckler DS, McLean IW, Tso MO. Distribution of axonal and glial elements in the rhesus optic nerve head studied by electron microscopy. *Am J Ophthalmol*. 1976; 82(2):179-87.
29. Anderson DR. Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1969; 82(6):800-14.
30. Hayreh SS. Anatomy and physiology of the optic nerve head. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1974;78(2):240-54.
31. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(1):92-102.
32. Lieberman MF, Maumenee AE, Green WR. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1976;82(3):405-23.
33. Anderson DR, Braverman S. Reevaluation of the optic disk vasculature. *Am J Ophthalmol*. 1976;82(2):165-74.

34. Nicolela MT. Fluxo sanguíneo ocular em glaucoma: métodos de avaliação e importância. *Arq. Bras. Oftalmol.* 1997;60(6):639-49.
35. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca Irus*): a study with radioactively labeled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res.* 1973;15(1):15-29.
36. Parver LM, Auker C, Carpenter DO. Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(5):641-6.
37. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it — myth and reality. *Prog Retina Eye Res.* 2001;20(5):563-93.
38. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retina Eye Res.* 2010;29(2):144-68.
39. Ho J, Branchini L, Regatieri C, Krishnan C, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of normal peripapillary choroidal thickness via spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2011; 118(10):2001-7.
40. Dantas AM. Anatomia funcional do olho e seus anexos. 2a ed. Rio de Janeiro: Colina editora; 2002.
41. Kubota T, Jonas JB, Naumann GO. Decreased choroidal thickness in eyes with secondary angle closure glaucoma. An aetiological factor for deep retinal changes in glaucoma? *Br J Ophthalmol.* 1993; 77(7): 430-2.
42. Grewe R. [The history of glaucoma]. *Klin Mon Augenheilkd.* 1986;188:167-9.
43. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994;39(1):23-42.
44. Quigley H, Anderson DR. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *Invest Ophthalmol.* 1976;15(8):606-16.
45. 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;99(4):635-49.
46. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16(5):426-41.
47. Cho HK, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(4):434-47.
48. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):498-505.
49. Chen Y, Hughes G, Chen X, Qian S, Cao W, Wang L et al. Genetic variants associated with different risks for high tension glaucoma and normal tension glaucoma in a chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(4):2595-600.
50. Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of the optic nerve head in high- and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(8):1145-9.

51. Eid TE, Spaeth GL, Moster MR, Augsburger JJ. Quantitative differences between the optic nerve head and peripapillary retina in low-tension and high-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(6):805-13.
52. Adlina AR, Alisa-Victoria K, Shatriah I, Liza-Sharmini AT, Ahmad MS. Optic disc topography in Malay patients with normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol (Auckl, NZ)*. 2014;8:2533-9.
53. 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;24(1):39-73.
54. Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011;93(2):120-32.
55. Copt RP, Thomas R, Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(1):14-6.
56. Emara BY, Tingey DP, Probst LE, Motolko MA. Central corneal thickness in low-tension glaucoma. *Can J Ophthalmol J Can d'ophtalmologie*. 1999;34(6):319-24.
57. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, Kelly SP, Kwartz J, Henson D, McLeod D. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2154-60.
58. Brusini P, Miani F, Tosoni C. Corneal thickness in glaucoma: an important parameter? *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2000(232):41-2.
59. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779-88.
60. Von Jaeger E. Ueber Glaucom und seine Heilung durch Iridectomie. *Z Ges der Aerzte zu Wien* 1858;14:465.
61. Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(3):287-95.
62. Katai N, Yoshimura N. Apoptotic retinal neuronal death by ischemia-reperfusion is executed by two distinct caspase family proteases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(11):2697-705.
63. Cioffi GA, Sullivan P. The effect of chronic ischemia on the primate optic nerve. *Eur J Ophthalmol*. 1999;9:S34-6.
64. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(5):603-24.
65. Meyer JH, Brandi-Dohrn J, Funk J. Twenty four hour blood pressure monitoring in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(10):864-7.
66. Bowe A, Grunig M, Schubert J, Demir M, Hoffman V, Kutting F, et al. Circadian variation in arterial blood pressure and glaucomatous optic neuropathy a systematic review and meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28(9):1077-82.

67. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994;38Suppl: S3-6.
68. Buckley C, Hadoke PW, Henry E, O'Brien C. Systemic vascular endothelial cell dysfunction in normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):227-32.
69. Gasser P, Flammer J, Guthauser U, Mahler F. Do vasospasms provoke ocular diseases? *Angiology*. 1990;41(3):213-20.
70. Pache M, Dubler B, Flammer J. Peripheral vasospasm and nocturnal blood pressure dipping--two distinct risk factors for glaucomatous damage? *Eur J Ophthalmol*. 2003;13(3):260-5.
71. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106(5):1009-12.
72. Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Wilson M, Lin MC. Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *J Glaucoma*. 2011;20(9):553-8.
73. Cecchi E, Liotta AA, Gori AM, Valente S, Giglioli C, Lazzeri C, et al. Comparison of hemorheological variables in ST-elevation myocardial infarction versus those in non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2008;102(2):125-8.
74. Velcheva I, Antonova N, Titianova E, Damianov P, Dimitrov N, Dimitrova V. Hemorheological disturbances in cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;39(1-4): 391-6.
75. Khodabandehlou T, Le Devehat C. Hemorheological disturbances as a marker of diabetic foot syndrome deterioration. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;30(3-4):219-23.
76. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010;117(2):259-66.
77. Ren R, Wang N, Zhang X, Cui T, Jonas JB. Trans-lamina cribrosa pressure difference correlated with neuroretinal rim area in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(7):1057-63.
78. Siaudvytyte L, Januleviciene I, Daveckaitė A, Ragauskas A, Bartusis L, Kucinoviene J, et al. Literature review and meta-analysis of translaminar pressure difference in open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2015;29(10):1242-50.
79. Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham RR. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5412-8.
80. Jonas JB, Wang N, Yang D. Translamina cribrosa pressure difference as potential element in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2016;5(1):5-10.
81. Kille H, Pricher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye*. 2018;32(5):924-30.
82. Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2017;160:62-84.
83. Fingert JH, Robin AL, Stone JL, Roos BR, Davis LK, Scheetz TE, et al. Copy number

- variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2011;20(12):2482–94.
84. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science.* 2002;295(5557):1077–9.
 85. Awadalla MS, Fingert JH, Roos BE, Chen S, Holmes R, Graham SL, et al. Copy number variations of TBK1 in Australian patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(1):124–30.
 86. Kremmer S, Kreuzfelder E, Klein R, et al. Antiphosphatidylserine antibodies are elevated in normal tension glaucoma. *Clin Exp Immunol* 2001;125:211-5.
 87. Romano C, Li Z, Arendt A, et al. Epitope mapping of anti-rhodopsin antibodies from patients with normal pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40: 1275-80.
 88. Romano C, Barrett DA, Li Z, et al. Anti-Rhodopsin antibodies in sera from patients with normal pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1968-75.
 89. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82(11):844-51.
 90. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
 91. Tielsch JM, Katz J, Singh K, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol.* 1991;134(10):1102-10.
 92. Taleb A, Ávila M, Moreira H. As condições de saúde ocular no Brasil-2009. São Paulo: International Standard Book; 2009.
 93. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(11):4974-9.
 94. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi study. *Ophthalmology* 2004;111(9):1641-8.
 95. Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulus: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(4):471-8.
 96. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* 1998;105(2):209-15.
 97. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99(10):1499-504.
 98. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(8):1090-5.
 99. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. Results from the Early Manifest

- Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
100. 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(11):1851-5.
 101. Chen PP. Risk and risk factors for blindness from glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(2):107-11.
 102. 3th Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de ângulo aberto; Ago; São Paulo.
 103. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzén H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol. Scand*. 1997; 75(4):368-75.
 104. Anderson DR, Patella VM. *Automated Static Perimetry*. 2nd ed. St. Louis: Mosby and Co; 1999. p. 152-53.
 105. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):48-56.
 106. Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y, Onda E, Shinohara H, Park KH. The associations of optic disc hemorrhage with retinal nerve fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1926-33.
 107. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):741-8.
 108. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Ritcher RC, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109(1):77-83.
 109. Hertzog LH, Albrecht KG, Labree L, Lee PP. Glaucoma care and conformance with preferred practice patterns. Examination of the private, community-based ophthalmologist. *Ophthalmology*. 1996;103(7):1009-13.
 110. Vessani, RM, Moritz R, Batis L, Zagui RB, Bernardoni S, Susanna R. Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologists to differentiate normal from glaucomatous eyes. *J Glaucoma*. 2009;18(3):253-61.
 111. Quigley HA. Examination of the retinal nerve fiber layer in the recognition of early glaucoma damage. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:920-66.
 112. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(4):557-60.
 113. Dreher AW, Weinreb RN. Accuracy of topographic measurements in a model eye with the laser tomographic scanner. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991;32(11):2992-6.
 114. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035): 1178-81.
 115. Takada K, Yokohama I, Chida K, Noda J. New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on an interferometric technique. *Appl Opt*, 1987; 26(9):1603-6.

116. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:426-58.
117. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(4):496–500.
118. Yang Z, Tatham AJ, Zangwill LM, Weinreb RN, Zhang C, Medeiros FA. Diagnostic ability of retinal nerve fiber layer imaging by swept-source optical coherence tomography in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(1):193-201.
119. Postaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Shchuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050 nm swept source/fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express.* 2010;18(19):20029-48.
120. De Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrra D, Baumal CR, et al. Spectraldomain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1228-38.
121. Kuehlewein L, Tepelus TC, An L, Durbin MK, Srinvas S, Sadda SR. Noninvasive visualization and analysis of the human parafoveal capillary network using swept source OCT optic microangiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(6):3984-8.
122. Mahmud MS, Cadotte DW, Vuong B, Sun C, Luk TW, Mariampillai A, et al. Review of speckle and phase variance optical coherence tomography to visualize microvascular networks. *J Biomed Opt.* 2013;18(5):50901.
123. Novais EA, Adhi M, Moulton EM, Louzada RN, Cole ED, Husvogt L, et al. Choroidal neovascularization analyzes on ultrahigh-speed swept-source optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016 ;164:80-8.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**Análise da espessura da lâmina crivosa e da coróide peripapilar em pacientes portadores de glaucoma de pressão normal**

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **Análise da espessura da lâmina crivosa e da coróide peripapilar em pacientes portadores de glaucoma de pressão normal**, a ser realizada no ambulatório de oftalmologia da Universidade Estadual de Londrina. O objetivo da pesquisa é avaliar as mudanças que ocorrem nos olhos de pessoas com glaucoma. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: na sua avaliação serão realizados procedimentos rotineiros do exame oftalmológico, tais como: medida da acuidade visual, medida da refração ("grau" da visão), medida da pressão intra-ocular, e a paquimetria estes 2 últimos após anestesia do olho por colírio. Serão feitos, ainda, os testes de campo visual computadorizado e, após dilatação das pupilas com o colírio, o mapeamento de retina e o exame de tomografia de coerência óptica.

Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.

Esclarecemos ainda, que o(a) senhor(a) não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação.

Os benefícios esperados são entender melhor as causas e evoluções dos pacientes portadores de glaucoma. Quanto aos riscos, apesar de raros, estão relacionado aos possíveis efeitos colaterais da dilatação da pupila com tropicamida que são: boca seca, visão borrada, incômodo com a luz, dor de cabeça e reações alérgicas. Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar Plínio Ângelo Boin Filho, que pode ser encontrado no ambulatório de oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina localizado na Rodovia Celso

2

Garcia Cid Km 380, pelo telefone (43) 33755300 / (43) 91919779, pelo e-mail plinioboin@gmail.com ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor(a).

Londrina, ____ de _____ de 201_.

*Termo de Consentimento Livre Esclarecido apresentado, atendendo, conforme normas da Resolução 466/2012 de 12 de dezembro de 2012.

Pesquisador Responsável

RG: _____

_____, tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

ANEXO B – Parecer do Hospital Universitário Norte do Paraná



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DIRETORIA SUPERINTENDENTE
PARECER Nº129
PROCESSO 15203.2015.19

Ao Pesquisador
Plínio Angelo Boin Filho

Considerando o Projeto de Pesquisa com o título “ANÁLISE DA ESPESSURA DA LÂMINA CRIVOSA E DA CORÓIDE PERIPAPILAR EM PACIENTES PORTADORES DE GLAUCOMA DE PRESSÃO NORMAL” apresentado a esse Hospital Universitário, estando vinculado ao Departamento de Fisioterapia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual Londrina;

Considerando o parecer favorável apresentado nas instâncias administrativas que envolvem a realização do estudo.

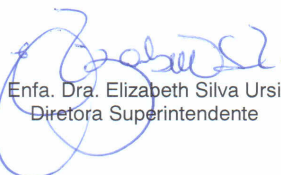
Informamos que o nosso **parecer é favorável** à realização do projeto acima nominado, resguardando-se o atendimento da legislação vigente.

Atendendo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde o projeto deverá ser analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEL (CEP/UEL) para posterior operacionalização.

Conforme **Ofício Circular da Diretoria Superintendente do HU nº 214/2015**, a cópia do parecer de aprovação do CEP/UEL deverá ser apresentado à Chefia e/ou Gerente das unidades envolvidas antes do início da coleta de dados.

Solicitamos que, tão logo o Comitê de Ética emita parecer, essa Diretoria Superintendente seja notificada, para os procedimentos cabíveis relacionados à documentação da pesquisa.

Solicitamos também que, uma vez realizado o estudo, uma cópia seja apresentada a esta Diretoria, para ciência e divulgação.


Enfa. Dra. Elizabeth Silva Ursi
Diretora Superintendente

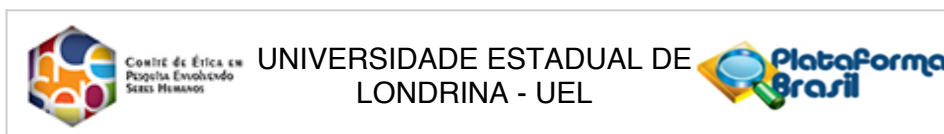
Em 08/10/2015

Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa Científica (CAPEC) do HU
Fone: (43)3371-2301
e-mail: pesquisahu@uel.br

Campus Universitário: Rodovia Celso Garcia Cid (PR 445), Km 380-Fone (43) 3371-4000 -PABX – Fax 328-4440 – Caixa Postal 6001 – CEP 86051-990 – www.uel.br
Hospital Universitário/Centro de Ciências da Saúde: Av. Robert Koch, 60 -V.Operária – Fone (43) 3371-2000 PABX- Fax 3337-7495-CEP 86038-440- www.hu.uel.br

LONDRINA – PARANÁ – BRASIL

ANEXO C – Aprovação do Projeto Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) /Plataforma Brasil



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da espessura da lâmina crívosa e da coróide peripapilar em pacientes portadores de glaucoma de pressão normal

Pesquisador: PLINIO ANGELO BOIN FILHO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53125115.0.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Clínica Cirúrgica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.424.632

Apresentação do Projeto:

Com o advento de novas tecnologias como Enhanced Depth Imaging da tomografia de coerência óptica é possível avaliar in vivo a lâmina crívosa e a coróide, o que traz novas informações para melhor entendermos a patogênese do glaucoma de pressão normal. Trata-se de um estudo transversal, cujo objetivo é analisar a espessura da lâmina crívosa e a espessura da coróide peripapilar em pacientes portadores de glaucoma de pressão normal e a comparação com indivíduos normais. ,em que serão incluídos 60 indivíduos, sendo estes 30 indivíduos normais e 30 indivíduos com diagnóstico de glaucoma de pressão normal. O recrutamento dos pacientes será por meio de avaliação clínica no Ambulatório de Oftalmologia da Universidade Estadual de Londrina seguindo os seguintes critérios de inclusão - grupo dos indivíduos normais: pressão intraocular igual a 21 mm Hg ou menor, camada de fibras nervosas da retina normal sem alterações patológicas; disco óptico com relação escavação/disco igual 0,3 ou menor, sem afinamento patológico da rima neural, notching ou hemorragia de disco; perimetria automatizada dentro dos limites da normalidade. Ausência de história familiar (parentes em primeiro grau) de glaucoma. Os critérios de inclusão do grupo de glaucoma de pressão normal serão pacientes com diagnóstico de glaucoma de pressão normal firmado com base em níveis de pressão intra-ocular igual a 21 mmHg ou menor, sem medicação hipotensora; disco óptico com relação

Endereço: LABESC - Sala 14

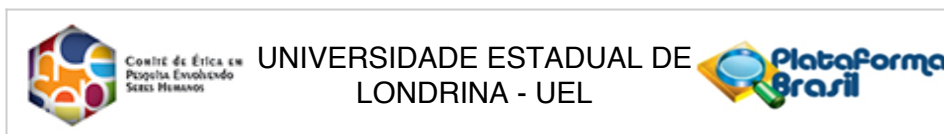
Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR **Município:** LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.424.632

escavação/disco maior que 0,3, e/ou afinamento patológico da rima neural e/ou notching e/ou hemorragia de disco; e/ou qualquer alteração estrutural típica de glaucoma, perimetria automatizada mostrando defeito característico e compatível no exame de campo visual, ângulo da câmara anterior aberto ao exame de gonioscopia. Os participantes realizarão exame oftalmológico, revisão do histórico médico e os seguintes exames: Refração, tonometria, biomicroscopia, perimetria estática automatizada e tomografia de coerência óptica do nervo óptico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Comparar as diferenças na espessura da lâmina crívosa e da coróide peripapilar entre pacientes com glaucoma de pressão normal e indivíduos normais. Objetivo Secundário: Correlacionar no grupo de glaucoma de pressão normal e as alterações no campo visual com a espessura da lâmina crívosa e da coróide.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Efeitos Colaterais da midríase farmacológica pela tropicamida: aumento da pressão intra-ocular, ardor passageiro, boca seca, visão borrada, fotofobia, cefaléia e reações alérgicas. Benefícios: Avaliação da coróide peripapilar e lâmina crívosa in vivo com a utilização de um equipamento não invasivo para a melhor compreensão da fisiopatologia do glaucoma.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é uma neuropatia óptica crônica progressiva, caracterizada por alterações típicas da cabeça do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina (CFN), com repercussões características no campo visual. O aumento da pressão intra-ocular é o principal fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma. Entretanto os mecanismos que envolvem as mudanças causadas pelo glaucoma não são completamente elucidadas.

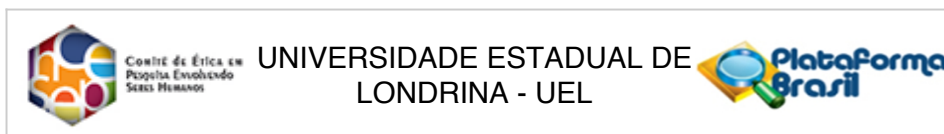
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto; Declaração de entidade coparticipante; TCLE e TSC estão em conformidade com as exigências do CEP/UJEL

Recomendações:

Não há.

Endereço: LABESC - Sala 14
 Bairro: Campus Universitário
 UF: PR Município: LONDRINA CEP: 86.057-970
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.424.632

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|--------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_543931.pdf | 20/01/2016 00:34:38 | | Aceito |
| Outros | ParecerPlinioAngeloBoinFilho.pdf | 20/01/2016 00:29:00 | PLINIO ANGELO BOIN FILHO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLENovo.doc | 20/01/2016 00:27:24 | PLINIO ANGELO BOIN FILHO | Aceito |
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_543931.pdf | 16/07/2015 08:05:37 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto EDI-OCT.docx | 16/07/2015 08:04:48 | | Aceito |
| Outros | termo de sigilo.jpg | 16/07/2015 08:04:10 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.docx | 16/07/2015 08:03:35 | | Aceito |
| Folha de Rosto | capa trabalho.pdf | 16/07/2015 08:03:15 | | Aceito |

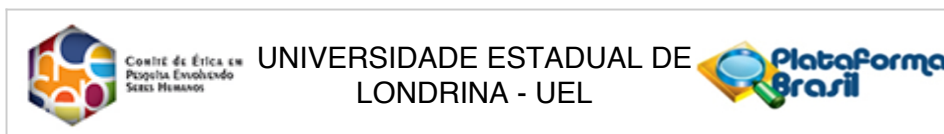
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: LABESC - Sala 14
 Bairro: Campus Universitário CEP: 86.057-970
 UF: PR Município: LONDRINA
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.424.632

LONDRINA, 25 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Otávio Goes de Andrade
(Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário
UF: PR **Município:** LONDRINA **CEP:** 86.057-970
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br