

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**ALEX TELES VASCONCELOS**

**Efeito do aumento da pressão intraocular sobre  
variáveis relacionadas a tecidos vasculares e nervosos  
da retina e nervo óptico no glaucoma**

**RIBEIRÃO PRETO  
2023**

**ALEX TELES VASCONCELOS**

**Versão Corrigida**

**Efeito do aumento da pressão intraocular sobre  
variáveis relacionadas a tecidos vasculares e nervosos  
da retina e nervo óptico no glaucoma**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para  
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos  
Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-  
Vestibular.

**Orientador: Prof. Dr. Jayter Silva de  
Paula**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2023**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Vasconcelos, Alex Teles

Efeito do aumento da pressão intraocular sobre variáveis relacionadas a tecidos vasculares e nervosos da retina e nervo óptico no glaucoma. / Alex Teles Vasconcelos; Orientador, Jayter Silva de Paula. Ribeirão Preto. 2023.

103p.: 19il.; 30 cm

Tese (Doutorado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

1. Glaucoma. 2. Angiografia por tomografia de coerência óptica. 3. Densidade vascular. 4. Pressão intraocular. 5. Oftalmodinamômetro

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Aluno:** Alex Teles Vasconcelos

**Título:** Efeito do aumento da pressão intraocular sobre variáveis relacionadas a tecidos vasculares e nervosos da retina e nervo óptico no glaucoma.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## **Dedicatória**

*Dedico essa tese aos meus pais,*

*À minha mãe, **Ana Lúcia Teles Vasconcelos**, exemplo de luta, amor incondicional, dedicação à família e perseverança. Muito obrigado por tudo que fez por mim e pela educação que me ensinou.*

*Ao meu pai, **Antonio Anselmo de Vasconcelos**, que sempre me apoiou em todos os momentos importantes, desde a minha infância. Exemplo de homem e ser humano. Obrigado por todos os momentos que passamos juntos e todos os ensinamentos.*

*Dedico também à minha querida e amada esposa, **Anna Teresa Abreu Naice**, que sempre esteve ao meu lado nessa longa e árdua caminhada, e por sonhar junto comigo todas as nossas conquistas. Obrigado por tudo!*

*À minha querida e amada filha, **Celina Naice Vasconcelos**, que ganhei de presente exatamente no final deste trabalho. Quanta alegria e quanto amor já sinto por você. Te amo eternamente!*

*À minha querida irmã, **Alessandra Teles Vasconcelos**, por servir de espelho em toda minha caminhada de vida. Obrigado por todo apoio e pela amizade!*

*Aos meus queridos sobrinhos, **Yasmin Vasconcelos Ayres de Melo, Elias Ayres de Melo Neto e Nicolás Naice Rodrigues**, por serem exemplos de crianças maravilhosas. Que vocês consigam trilhar caminhos tão felizes quanto os meus.*

*Por fim, dedico essa tese ao **Prof. Dr. Jayter Silva de Paula**, grande mestre, professor e amigo, que com seu fascínio pela pesquisa me inspirou a ingressar nessa jornada da pós-graduação. Serei eternamente grato pelos conhecimentos adquiridos e pela paciência.*

## ***Agradecimentos***

À **Denise Cristina de Oliveira Fabbris**, pela constante ajuda e disponibilidade para realizar os exames e auxiliar no recrutamento dos participantes do estudo.

Ao **Denny Marcos Garcia**, pelo apoio nas análises das imagens e dos dados, bem como nos cálculos estatísticos.

Ao **Prof. George Cunha Cardoso**, pelo auxílio e ajuda na construção de algoritmos para a análise das imagens.

Ao **André Albinati Vítor**, que auxiliou na construção do primeiro protocolo de análise das imagens utilizadas.

À **Maria Cecília Onofre**, secretária da pós-graduação, que sempre esteve presente quando solicitada e pelo seu suporte na formatação e ajustes finais da tese.

Aos colegas **Ligia Issa de Fendi, Vítor Joaquim Barreto Fontes e Lucas Alvarez Rosa**, pela ajuda na seleção e realização dos protocolos de exames.

A todos os **pacientes e controles**, pela participação voluntária neste projeto. Agradeço a confiança no nosso trabalho e por tornarem possíveis os aprendizados e resultados desta pesquisa.

A todos os **professores, médicos assistentes, colegas oftalmologistas, residentes e funcionários da Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**, que foram responsáveis pela minha formação e que contribuíram de alguma forma para que este projeto se concretizasse.

A **todos os meus amigos e familiares** que fizeram parte desta jornada e que são minha estrutura e meu suporte sempre.

## ***Apoio Financeiro***

Agradeço à **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio para a realização deste estudo.

Agradeço à **FAPESP** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), pelo suporte financeiro.

## ***Epígrafe***

*“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.*

(Isaac Newton)



***Resumo***

---

---

Vasconcelos AT. **Efeito do aumento da pressão intraocular sobre variáveis relacionadas a tecidos vasculares e nervosos da retina e nervo óptico no glaucoma.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

**Objetivos:** Investigar os fatores potencialmente relacionados à diminuição da densidade vascular (DV) observados no glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) relacionados aos movimentos horizontais do olho e ao aumento agudo da pressão intraocular (PIO). **Casuística e Métodos:** oitenta e quatro olhos de 42 participantes (22 controles saudáveis e 20 pacientes com GPAA, idade  $63 \pm 8$  anos) foram avaliados. Os participantes foram submetidos ao exame de angiografia por tomografia de coerência óptica (ATCO) para medir a DV nas regiões peripapilar e macular em duas situações: (1) antes e durante o aumento da PIO induzido pela compressão dos olhos com óculos de natação (ON) modificado; (2) antes e durante a adução ocular de  $25^\circ$ , tanto sem quanto com o aumento da PIO induzido pela compressão ocular com um oftalmodinamômetro (OFD) calibrado. Relações individuais entre os níveis de PIO e alterações na DV superficial foram avaliadas após processamento da imagem e exclusão dos grandes vasos da retina. Foi realizada análise de regressão multivariada para averiguar fatores associados a diferenças na DV induzidas pelo aumento da PIO. **Resultados:** Observou-se aumento significativo da PIO com a compressão pelo ON (média $\pm$ DP: controle  $+10,5 \pm 8,0$  e GPAA:  $+13,8 \pm 13,7$  mmHg) e pelo OFD durante a adução (média $\pm$ DP: controle  $+13,8 \pm 2,8$  e GPAA:  $+13,4 \pm 2,1$  mmHg). Durante a compressão pelo OFD em adução, notou-se redução significativa na DV em ambos os grupos (GPAA,  $p=0,008$ ; controle,  $p=0,002$ ). A PIO basal ( $p=0,022$ ), PIO máxima ( $p=0,003$ ) e a rigidez escleral ( $p=0,029$ ) foram significativamente associadas com a redução na DV em olhos com GPAA. Nenhuma mudança foi observada na DV durante a adução exclusiva. **Conclusões:** A elevação aguda da PIO induzida, tanto pelo ON quanto pela compressão com o OFD, mas não a adução isolada, diminuiu a DV peripapilar nas imagens de ATCO. Os níveis de PIO e a rigidez escleral foram associados à redução da DV em pacientes com GPAA. Portanto, a elevada rigidez escleral pode diminuir a habilidade do globo ocular em amortecer os efeitos da flutuação da PIO presentes no desenvolvimento e na progressão do glaucoma.

**Palavras-chave:** Glaucoma. Angiografia por tomografia de coerência óptica. Densidade vascular. Pressão intraocular. Oftalmodinamômetro.

***Abstract***

---

Vasconcelos AT. **Effect of intraocular pressure elevation on factors related to vascular and neural tissues of retina and optic disc in glaucoma.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

**Purpose:** To investigate the factors potentially related to decrease in vessel density (VD) observed in primary open-angle glaucoma (POAG), due to horizontal movements of eye and an acute increase of intraocular pressure (IOP). **Casuistic and Methods:** Eighty-four eyes of 42 participants (22 Controls and 20 POAG patients, aged  $63\pm 8$  years) were evaluated. Participants underwent optical coherence tomography angiography (OCTA) to assess VD in the peripapillary and macular regions in two examination sets: (1) before and under IOP elevation induced by a modified swim goggle (SG); (2) before and under 25-degree adduction without and during IOP elevation caused by compression of a calibrated ophthalmodynamometer (OPD). Individual relationships between IOP levels and changes in the superficial VD were evaluated after image processing and exclusion of large retinal vessels. Multivariable regression analysis was used to verify factors associated with differences in VD induced by IOP elevation. **Results:** A significant increase in IOP was induced by SG (mean $\pm$ SD, Control:  $+10.5\pm 8.0$  mmHg; POAG:  $+13.8\pm 13.7$  mmHg) and OPD compression during adduction (mean $\pm$ SD, Control:  $+13.8\pm 2.8$ ; POAG:  $+13.4\pm 2.1$  mmHg). Only during adduction and IOP elevation with OPD, a significant VD decrease was observed both in POAG eyes ( $p=0.008$ ) and controls ( $p=0.022$ ). Baseline IOP ( $p=0.022$ ), maximum IOP ( $p=0.003$ ), and scleral rigidity ( $p=0.029$ ) were significantly associated with VD decreases in eyes with POAG. No changes were observed in VD during adduction gaze exclusively. **Conclusions:** Acute IOP elevation induced by both SG and OPD, but not adduction gaze isolated, decreased peripapillary VD measured with OCTA imaging. IOP levels and scleral rigidity significantly affected VD reduction in POAG patients. Thus, high scleral rigidity may decrease the ability of the globe to dampen the well-known effects of IOP fluctuation on glaucoma onset and progression.

**Keywords:** Glaucoma. Optical coherence tomography angiography. Vessel density. Intraocular pressure. Ophthalmodynamometer.

## ***Lista de Figuras***

---

<b>Figura 1 -</b>	Correlação entre a DV pela ATCO e os achados perimétricos em olhos saudáveis e pacientes com diferentes estágios de GPAA. Observa-se redução na DV (setas amarelas) com a correspondente perda no CV (elipse amarela). Conforme a DV reduz em outras áreas (setas laranjas), novos defeitos correspondentes surgem no CV (circunferência laranja).....	31
<b>Figura 2 -</b>	Imagem de RNM mostrando a tração da porção temporal da região escleral da CNO (setas amarelas) em adução .....	33
<b>Figura 3 -</b>	Desenho esquematizado do olho esquerdo comparando o grau de tortuosidade do nervo óptico em diferentes posições do olhar, entre olhos sadios e com glaucoma. PPO: posição primária do olhar .....	34
<b>Figura 4 -</b>	Tonômetro de Schiötz .....	43
<b>Figura 5 -</b>	Exemplo de imagem da TCO da CFNR peripapilar. <b>(A)</b> imagem infravermelho; <b>(B)</b> B-scan circular de 12° em volta da CNO, demonstrando as camadas da retina peripapilar; <b>(C)</b> divisão em setores para aferição da média por setor e a média global; <b>(D)</b> gráfico comparativo da espessura de CFNR peripapilar do paciente com os percentis de normalidade, com base no banco de dados europeu de 2009 .....	46
<b>Figura 6 -</b>	Exame de ATCO em adução de 25° e com a compressão pelo OFD .....	48
<b>Figura 7 -</b>	Exame de ATCO com a compressão do olho esquerdo pelo ON.....	48
<b>Figura 8 -</b>	Método do cálculo do desvio das arcadas temporais utilizado no estudo. <b>(A)</b> medida do eixo disco-fóvea (DF); <b>(B)</b> confecção de uma circunferência com raio de curvatura igual a metade do tamanho do eixo DF; <b>(C)</b> delimitação do ângulo de abertura dos maiores troncos vasculares das regiões temporal inferior e superior; <b>(D)</b> realizada mesma medida com os mesmos pontos em adução.....	50
<b>Figura 9 -</b>	<b>(A)</b> Imagem <i>en face</i> (quadrado azul) evidenciando o complexo vascular superficial (CVS) de um paciente com glaucoma. Em plano de fundo (quadrado vermelho), uma imagem infravermelha gerada por <i>laser</i> confocal do aparelho; <b>(B)</b> Imagem <i>en face</i> do mesmo paciente gerada por meio dos dados de ATCO do equipamento. Esta imagem foi utilizada para realizar as medidas de DV .....	51

- 
- Figura 10** - Segmentação da camada do CVS (linhas pontilhadas em vermelho) de um dos 512 cortes transversais utilizados na reconstrução da imagem *en face*. As linhas delimitantes da camada de interesse foram previamente utilizadas, quando necessário, para correções de imperfeições..... 51
- Figura 11** - Exemplo de imagem de ATCO de paciente com glaucoma, demonstrando a máscara gerada para "exclusão" dos grandes vasos da retina, visando a análise complementar da densidade vascular ..... 53
- Figura 12** - Comparação das medidas de angulação das grandes arcadas temporais, entre os grupos controle e glaucoma, PPO e adução de 25°. Foi significativa apenas a diferença entre os grupos controle e glaucoma em PPO, porém sem diferenças significativas com a adução proposta de 25° em relação à PPO, em ambos os grupos. PPO= posição primária do olhar. \*:  $p < 0,05$ ..... 57
- Figura 13** - Comparação das medidas de contraste da camada do CVS, realizada pelo cálculo da proporção normalizada de *pixels*, entre os grupos controle e glaucoma. **(A)** Sem a exclusão dos grandes vasos; **(B)** com o emprego da máscara para exclusão dos grandes vasos. Foram significativas as diferenças entre as situações experimentais apenas no grupo glaucoma. \*:  $p < 0,05$ ..... 59
- Figura 14** - Imagens *en face* de ATCO (camada do CVS) nas situações basais de um indivíduo do grupo controle e outro do grupo glaucoma **(A e C, respectivamente)**. Nota-se diminuição global da densidade vascular, notória em microcapilares e pequenos vasos com o aumento da PIO, decorrente do uso de óculos de natação nos grupos controle e glaucoma **(B e D, respectivamente)** ..... 60
- Figura 15** - Comparação das medidas de contraste do CVS, pelo cálculo da proporção normalizada de *pixels*, entre os grupos controle e glaucoma, sem (gráfico A) e com (gráfico B) o emprego da máscara para exclusão dos grandes vasos. Foram significativas as diferenças entre as condições PPO e adução, e PPO e OFD em ambos os grupos. PPO: posição primária do olhar; OFD: adução de 25° com compressão pelo oftalmodinamômetro ..... 63
- Figura 16** - Comparação das medidas de contraste do PVCFN, pelo cálculo da proporção normalizada de *pixels*, entre os grupos controle e glaucoma, sem (A) e com (B) o emprego da máscara para exclusão dos grandes vasos. Foram significativas apenas as diferenças entre todos os momentos do grupo controle (vide tabela 3 para detalhes dos resultados). PPO: posição primária do olhar; OFT: adução de 25° com compressão pelo oftalmodinamômetro ..... 64

- Figura 17-** Comparação das medidas de contraste do PVS, pelo cálculo da proporção normalizada de *pixels*, entre os grupos controle e glaucoma, sem **(A)** e com **(B)** o emprego da máscara para exclusão dos grandes vasos. PPO: posição primária do olhar; OFT: adução de 25° com compressão pelo oftalmodinamômetro ..... 65
- Figura 18 -** Mapa de calor de um paciente com GPAA entre as condições PPO e AOFD. Observa-se que as áreas de maior diferença de contraste correspondem às áreas conhecidamente de maior vulnerabilidade para o glaucoma..... 66
- Figura 19 -** Retinografia grande angular em midríase do olho direito de participante voluntário, tomada durante a aplicação do OFD na região perilimbar temporal inferior (imagem já invertida). Nota-se elipse vermelha em região esperada de protrusão dada pela compressão do aparelho, sem alterações visíveis..... 72



## ***Lista de Tabelas***

---

---

<b>Tabela 1 -</b>	Dados clínicos dos indivíduos incluídos no estudo .....	56
<b>Tabela 2 -</b>	Comparação da proporção de <i>pixels</i> brancos, indicativa da densidade vascular da camada do CVS, obtida pelas imagens <i>en face</i> de ATCO de olhos dos grupos controle e com GPAA submetidos ao aumento da PIO induzido pelo ON.....	60
<b>Tabela 3-</b>	Comparação da proporção de <i>pixels</i> , indicativa da DV da camada do CVS obtida pelas imagens <i>en face</i> de ATCO de olhos dos grupos controle e GPAA, em posição primária do olhar e adução, submetidos ao aumento da PIO induzido pelo oftalmodinamômetro .....	62
<b>Tabela 4 -</b>	Associação dos resultados da diferença de DV no PVS obtidos pelas imagens de ATCO entre PPO e adução (A-PPO) e PPO e adução com OFD (AOFD-PPO), de olhos dos grupos controle e com GPAA, com os diversos cofatores estudados.....	67
<b>Tabela 5 -</b>	Associação dos resultados da diferença de DV das camadas do PVCFN obtidos pelas imagens de ATCO entre os momentos PPO e adução (A-PPO) e entre PPO e adução com o OFD (AOFD-PPO), de olhos dos grupos controle e com GPAA, com os diversos cofatores estudados .....	67
<b>Tabela 6 -</b>	Resultados da regressão multivariada da associação entre a diferença na DV da ATCO nas camadas superficiais e a associação significativa dos cofatores entre os olhos dos grupos GPAA e controle .....	68

## ***Lista de Símbolos e Abreviaturas***

---

<b>µm-</b>	Micrômetro
<b>AOFD-</b>	Adução com a compressão pelo oftalmodinamômetro
<b>ATCO-</b>	Angiografia por tomografia de coerência óptica
<b>AXL-</b>	Comprimento axial do olho
<b>bpm-</b>	Batimentos por minutos
<b>CCA-</b>	Coefficiente de correlação aprimorada
<b>CFNR-</b>	Camada de fibras nervosas da retina
<b>CGR-</b>	Células ganglionares da retina
<b>CNO-</b>	Cabeça do nervo óptico
<b>CV-</b>	Campo visual
<b>CVS-</b>	Complexo vascular superficial
<b>dB-</b>	Decibéis
<b>DF-</b>	Disco-fóvea
<b>DO-</b>	Disco óptico
<b>DV-</b>	Densidade vascular
<b>EE-</b>	Equivalente esférico
<b>FC-</b>	Frequência cardíaca
<b>F<sub>el</sub>-</b>	Força elástica
<b>FSADA-</b>	Do inglês, <i>Full Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography</i>
<b>GHT-</b>	Do inglês, <i>Glaucoma Hemifield Test</i>
<b>GMPE-</b>	Do inglês, <i>Glaucoma Module Premium Edition</i>
<b>GPAA-</b>	Glaucoma primário de ângulo aberto
<b>HCFMRP-USP-</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>ISNT-</b>	Inferior, superior, nasal e temporal

<b>k-</b>	constante
<b>L-</b>	Alongamento linear
<b>LC-</b>	Lâmina crivosa
<b>MD-</b>	Do inglês, <i>Mean deviation</i>
<b>mmHg-</b>	Milímetros de mercúrio
<b>NO-</b>	Nervo óptico
<b>OCTA-</b>	Do inglês, <i>optical coherence tomography angiography</i>
<b>OFD-</b>	Oftalmodinamômetro
<b>ON-</b>	Óculos de natação
<b>PA-</b>	Pressão arterial
<b>PAM-</b>	Pressão arterial média
<b>PIO-</b>	Pressão intraocular
<b>PPA-</b>	Perimetria padrão automatizada
<b>PPO-</b>	Posição primária do olhar
<b>PPOM-</b>	Pressão de perfusão ocular média
<b>PSD-</b>	Do inglês, <i>Pattern standard deviation</i>
<b>PVCFN-</b>	Plexo vascular da camada de fibras nervosas
<b>PVS-</b>	Plexo vascular superficial
<b>RNM-</b>	Ressonância nuclear magnética
<b>SITA-</b>	Do inglês, <i>Swedish Interactive thresholding algorithm</i>
<b>SSADA-</b>	Do inglês, <i>Split Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography</i>
<b>TCLE-</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TCO-</b>	Tomografia de coerência óptica

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>25</b>
2.1. Teorias da patogênese do glaucoma.....	27
2.1.1. Teoria vascular do dano glaucomatoso .....	27
2.2. Medida do fluxo vascular .....	28
2.3. Angiografia por tomografia de coerência óptica .....	29
2.3.1. Angiografia por tomografia de coerência óptica e glaucoma .....	30
2.3.2. Reprodutibilidade .....	30
2.3.3. Relação entre medidas de ATCO e perimetria visual.....	30
2.4. Teorias sobre tração do nervo óptico na CNO .....	31
2.5. Teorias sobre a biomecânica escleral .....	34
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>36</b>
3.1. Objetivo geral.....	37
3.2. Objetivos específicos.....	37
<b>4. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
4.1. Desenho do estudo e considerações éticas.....	39
4.2. Amostra .....	39
4.2.1. Participantes do grupo GPAA.....	39
4.2.2. Participantes do grupo controle .....	41
4.2.3. Critérios de exclusão .....	41
4.3. Protocolo de exames .....	42
4.3.1. Tonometria de depressão (indentação).....	42
4.3.2. Tonometria de aplanção de Goldmann .....	43
4.3.3. Medida do comprimento axial.....	44
4.3.4. Análise perimétrica .....	44
4.3.5. Tomografia de coerência óptica .....	45
4.3.6. Angiografia por tomografia de coerência óptica .....	46
4.4. Análise das imagens.....	50
4.4.1. Determinação da densidade vascular .....	51
4.5. Análise dos dados e estatística .....	53
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
5.1. Dados clínicos .....	56
5.2. Desvio das arcadas temporais em adução de 25° .....	56
5.3. Diferenças de medidas da espessura das rimas neurais em adução de 25°.....	57
5.4. Reprodutibilidade dos Exames.....	57
5.5. Mudança na densidade vascular com ON.....	58
5.6. Mudança na densidade vascular com adução e oftalmodinamômetro .....	61
5.7. Associação de fatores relacionados a mudanças na densidade vascular .....	66
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>69</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>75</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>77</b>
<b>9. ANEXO .....</b>	<b>85</b>
<b>10. APÊNDICE .....</b>	<b>90</b>

## ***1- Introdução***

---

O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é uma neuropatia óptica multifatorial cuja principal característica é a degeneração de células ganglionares da retina (CGR) e seus axônios, que causam perda da função visual e até cegueira irreversível (1-5). O principal fator de risco para o desenvolvimento e a progressão da doença é o aumento da pressão intraocular (PIO), porém outros fatores são relevantes para o aparecimento e a progressão do glaucoma, como história familiar positiva, miopia e até mesmo etnia (5,6).

Apesar da PIO elevada ser considerada o principal fator de risco, a verdadeira fisiopatogenia da doença ainda permanece questionada. Existem dois principais grupos de teorias que justificam o aparecimento do glaucoma: a teoria mecânica, que provavelmente é a mais aceita, e a vascular, que tem ganhado força ao longo dos anos, embasada em estudos beneficiados com o aparecimento de novas tecnologias diagnósticas (7-11).

Em relação à hipótese mecânica, estudos têm surgido sobre a influência da biomecânica escleral na fisiopatogenia da doença, bem como o efeito de modificações mecânicas na lâmina crivosa (LC) em diferentes posições do olhar (12,13). Já as alterações vasculares no glaucoma são sabidamente conhecidas pelos achados das variações no fluxo vascular em vasos que irrigam as regiões de interesse. Nesse aspecto, estudos têm demonstrado que a isquemia do nervo óptico (NO) e a redução do fluxo sanguíneo ocular foram associadas ao desenvolvimento e à progressão da doença (7-11). Contudo, esse efeito de causalidade ainda não está bem estabelecido até hoje. Afinal, não se sabe quem surge primeiro: o defeito vascular gerador de lesões glaucomatosas ou a perda tecidual do glaucoma com subsequente perda vascular (14).

Nesse contexto, novos estudos que buscam compreender a fisiopatologia da perda axonal das CGR, assim como as alterações microvasculares e funcionais da retina e da cabeça do nervo óptico (CNO) poderão colaborar no diagnóstico e na detecção de progressão precoces, além de novas propostas de tratamento para o glaucoma. Recentemente, diversos fatores foram correlacionados à deformação da CNO, LC e tecidos peripapilares, como o aumento da PIO e, recentemente, os movimentos horizontais do olho (15-20). Além disso, estudos recentes mostraram



aumento transitório da PIO durante o uso de óculos de natação (ON), que pode resultar na compressão do sistema vascular orbital, além de outras estruturas (21-23).

Com isso, o advento da angiografia por tomografia de coerência óptica (ATCO) tem permitido a visualização da microcirculação da retina e da CNO e sua relação com todas as camadas retinianas. Estudos com ATCO têm mostrado redução na densidade vascular (DV) em algumas doenças da retina, incluindo achados de diminuição da perfusão microvascular superficial e profunda da CNO em pacientes com glaucoma (24,25), sendo o setor temporal mais atingido (redução em cerca de 57%) em relação ao restante do disco óptico (DO) (redução em 35%) (26).

Diante disso, justifica-se este estudo comparativo sobre a correlação de variáveis neurovasculares e funcionais da retina e do NO entre pacientes saudáveis e com glaucoma por meio da avaliação da microvasculatura retiniana pela ATCO, devido a hipótese de que o aumento da PIO e mudanças na posição do olhar podem levar a alterações da microperfusão nas camadas da retina e a região peripapilar. Com isso, este estudo foi capaz de avaliar com maior precisão os fatores relacionados às lesões microvasculares e funcionais da retina e do NO, por meio dos movimentos horizontais oculares e aumento transitório da PIO.

## ***2. Revisão de Literatura***

---

O glaucoma é uma das principais causas de cegueira no mundo, sendo a primeira causa irreversível. Trata-se de uma neuropatia óptica multifatorial progressiva, caracterizada pela degeneração das CGR e seus axônios, com consequente dano estrutural característico na CNO e alterações correspondentes no campo visual (CV) (1-5,27).

O diagnóstico desta doença é realizado após exame oftalmológico detalhado, com biomicroscopia do segmento anterior (incluindo a gonioscopia) e do polo posterior (com a análise minusciosa da CNO e escavação) (28,29), bem como com a tonometria, uma vez que o aumento da PIO é considerado o principal fator de risco na doença glaucomatosa (5,30,31). A elevação da PIO está associada a alterações no fluxo axoplasmático e diminuição do fluxo sanguíneo para o NO e para a camada de fibras nervosas da retina (CFNR) (32,33). Por isso, ainda hoje, o tratamento do glaucoma visa primariamente a diminuição da PIO por meio de medicação tópica ou sistêmica, ou ainda com procedimentos a laser e cirúrgicos quando o controle clínico é insatisfatório. A medicação tópica tem o objetivo de diminuir a PIO pela redução na produção de humor aquoso ou pelo aumento de sua drenagem (32-35).

Além disso, é fundamental para maior acurácia diagnóstica a realização de exames complementares, incluindo: avaliação da espessura central da córnea perimetria padrão automatizada (PPA) e registro e análise da CNO e da CFNR por meio de estereofotografia colorida do NO e aparelhos analisadores automatizados (5,29). Atualmente, essa análise estrutural é realizada principalmente pelo exame de tomografia de coerência óptica (TCO). Os exames eletrorretinográficos (eletrorretinogramas e potencial visual evocado), dentre outros, também podem ser realizados em casos específicos de investigação da doença (36).

Apesar desses exames poderem evidenciar alterações consideradas características de glaucoma, os achados iniciais positivos necessitam, em geral, ser confirmados com a repetição de testes e devem estar correlacionados (28,29). Mesmo assim, os casos iniciais podem ser desafiadores e, muitas vezes, difíceis de serem diagnosticados com uma única avaliação. Para a confirmação, são necessários investigação dos fatores de risco e, muitas vezes, acompanhamento longitudinal da CNO (aumento da escavação ou relação escavação-disco) e da CFNR (diminuição localizada ou difusa de sua espessura) (37,38).

Isso ocorre porque, com a progressão da doença, diversos sinais típicos na CNO podem se desenvolver, com repercussão no CV do paciente. Por exemplo, o “*notch*” se caracteriza por um defeito localizado no anel neuroretiniano do NO, representando grande redução ou até ausência de fibras nervosas em uma pequena e circunscrita área. Está mais presente nos quadrantes temporal inferior e temporal superior do NO (29,39). Ainda, o sinal de *Hoyt* é outro indício de gravidade da doença, caracterizado por perda localizada na CFNR, em forma de cunha, sendo importante para diagnóstico e estadiamento do glaucoma (29,40).

## **2.1 Teorias da patogênese do glaucoma**

Diversas teorias têm sido propostas para explicar a fisiopatogenia da morte celular no glaucoma (41). Uma das hipóteses mais aceitas é que o aumento do gradiente de pressão leva a alterações biomecânicas e estruturais ao nível da LC, que culminam com a redução no transporte axoplasmático, diminuição de fatores neurotróficos e consequente degeneração axonal das CGR (31,42). Porém, se sabe que esse aumento da PIO também ocasiona diminuição do fluxo sanguíneo para o NO (43) e para a CFNR, levando à isquemia e consequente aparecimento de escavação glaucomatosa (29,35,44), bem como ao desenvolvimento e à progressão da doença (8-11,45). Curiosamente, alguns estudos realizados em pacientes com glaucoma de pressão normal e perda assimétrica entre os olhos mostraram que em alguns casos não houve correlação entre a PIO elevada e o dano glaucomatoso (46), sugerindo outro mecanismo que não fosse o dano mecânico na fisiopatogenia do glaucoma (47).

### **2.1.1 Teoria vascular do dano glaucomatoso**

Evidências de que a disfunção vascular tivesse efeito na patogênese do glaucoma surgiram há anos, porém sempre com o mesmo questionamento de quem surge primeiro. Uma das evidências se deve à associação do fluxo sanguíneo retrobulbar com a progressão funcional da doença utilizando imagens de *Doppler* colorido. Nesses estudos, evidenciou-se que o fluxo reduzido ao fim da diástole na

artéria oftálmica se relacionou com a deterioração do CV em pacientes com GPAA (11,48,49). Outros estudos também mostraram redução do fluxo sanguíneo nas artérias ciliares curtas em olhos que apresentavam GPAA em progressão, e que a piora do fluxo foi associada à piora da função (10,50,51). Contudo, esse efeito de causalidade é questionado até os dias de hoje e postula-se que há algum papel da alteração microvascular no dano glaucomatoso.

## 2.2 Medida do fluxo vascular

O suprimento vascular para a CFNR é proveniente principalmente da artéria central da retina e, quando presente, da artéria ciliarretiniana (52). Essa rede capilar não contém anastomoses com outros vasos que irrigam o globo ocular, sendo uma irrigação vascular terminal para essa região. Já a vascularização das porções pré-laminar e laminar da CNO são provenientes das artérias ciliares posteriores curtas, formando uma rede vascular em volta do nervo óptico, conhecida como anel vascular de Zinn-Haller (7).

A medida do fluxo vascular em qualquer organismo é uma função direta da pressão de perfusão e inversa da resistência local. A pressão de perfusão ocular média (PPOM), por sua vez, pode ser calculada como  $2/3$  da diferença entre a pressão arterial média (PAM) menos a PIO (53).

Um estudo em ratos sobre a importância da PIO na irrigação sanguínea ocular mostrou diferenças na variação do fluxo sanguíneo retiniano e da coroide com o aumento da PIO. Na retina, pequenos aumentos na PIO levaram à redução no fluxo vascular, ao contrário da coroide, na qual só houve modificações no fluxo vascular quando a PIO passou de 60 mmHg (54). A resistência vascular ocular, por sua vez, é controlada diretamente pelo diâmetro dos vasos oculares e depende, por sua vez, da necessidade tecidual, a fim de manter o fluxo sanguíneo constante.

Numerosas tecnologias foram desenvolvidas para documentar as alterações na microvasculatura retiniana no glaucoma, porém muitas delas foram incapazes de fazer medidas reprodutíveis, acuradas e quantitativas (9). O *Doppler* por TCO, por exemplo, é uma ferramenta que permite avaliação do fluxo sanguíneo nos vasos retinianos de maiores calibres ao redor do DO, porém a microcirculação não pode ser avaliada

devido à baixa velocidade de fluxo nos vasos menores, incapaz de serem detectados pelo equipamento (50,55). Logo, fez-se necessário o desenvolvimento de uma nova tecnologia mais simples, não invasiva e reprodutível de avaliação do fluxo sanguíneo vascular na retina, e com isso foi lançada a ATCO.

### **2.3 Angiografia por tomografia de coerência óptica**

A ATCO é uma técnica recente, não invasiva e rápida que permite a visualização da microvascularização da CNO e retina, por meio da obtenção de angiogramas *en face* tridimensionais, sem necessidade de venopunção e do uso de contraste exógeno, como nas angiografias fluoresceínicas ou com indocianina verde. Com isso, a avaliação e medida de grandes e pequenos vasos da retina e CNO podem ser realizadas desde o ponto mais superficial até as camadas mais profundas como a coriocapilar e coroide, e em alguns casos a LC (56-60). Para isso, o equipamento realiza múltiplas varreduras de TCO na mesma região de interesse e identifica os vasos sanguíneos por meio do movimento das células sanguíneas no seu interior, que causam alta variância no sinal de TCO detectado.

Vários algoritmos foram desenvolvidos para interpretar essa variância entre os sinais de TCO. A *split spectrum amplitude-decorrelation angiography* (SSADA) utiliza a variação na intensidade do sinal para delimitar os vasos sanguíneos (26,61). Já a *full spectrum amplitude-decorrelation angiography* (FSADA) utiliza a variação do espectro completo dos sinais de TCO para delimitar os vasos sanguíneos; e a *OCTA ratio analysis* é outro algoritmo que utiliza o espectro completo de sinais de TCO para delimitação da vasculatura retiniana, preservando a resolução axial. A microangiografia óptica, por sua vez, utiliza a variação na intensidade do sinal bem como a diferença de fase dos sinais de TCO para realizar essa delimitação. Além de realizar a delimitação da vasculatura retiniana, esses algoritmos são capazes de reduzir os artefatos relacionados à movimentação e aos ruídos causados pela pulsação ocular (62).

A quantificação da microcirculação ocular pode ser feita por meio de dois parâmetros (63): medida de fluxo e DV. A medida de fluxo se refere aos valores de correlação médio calculados em determinada área. Já a DV, que é o parâmetro mais

utilizado e o escolhido para este estudo, é definida como a porcentagem de determinada área ocupada pela rede capilar (26).

### **2.3.1 Angiografia por tomografia de coerência óptica e glaucoma**

Os primeiros estudos comparando achados da ATCO entre controles saudáveis e pacientes com glaucoma mostraram que a redução na perfusão da retina peripapilar em olhos com glaucoma pode ser vista como um defeito focal e quantificada pelo índice de fluxo peripapilar e DV peripapilar (64). Além disso, outros estudos mostraram redução microvascular superficial e profunda da CNO em doentes com glaucoma precoce (24-26), sendo o setor temporal o mais atingido (redução em cerca de 57%) em relação ao restante da CNO (redução em 35%) (26).

### **2.3.2 Reprodutibilidade**

Um dos motivos para se usar tanto a TCO quanto a ATCO no diagnóstico e segmento do glaucoma é sua reprodutibilidade. Diversos estudos têm mostrado boa reprodutibilidade dos exames de ATCO, tanto entre olhos sadios quanto em glaucomatosos. A reprodutibilidade intravisitas, entre populações, entre visitas e intraoperador foram satisfatórias, principalmente em relação à DV peripapilar (64,65). Porém, observou-se que as varreduras de maior área (6 x 6 mm) apresentaram menor reprodutibilidade que as de menor área (3 x 3 mm) (66).

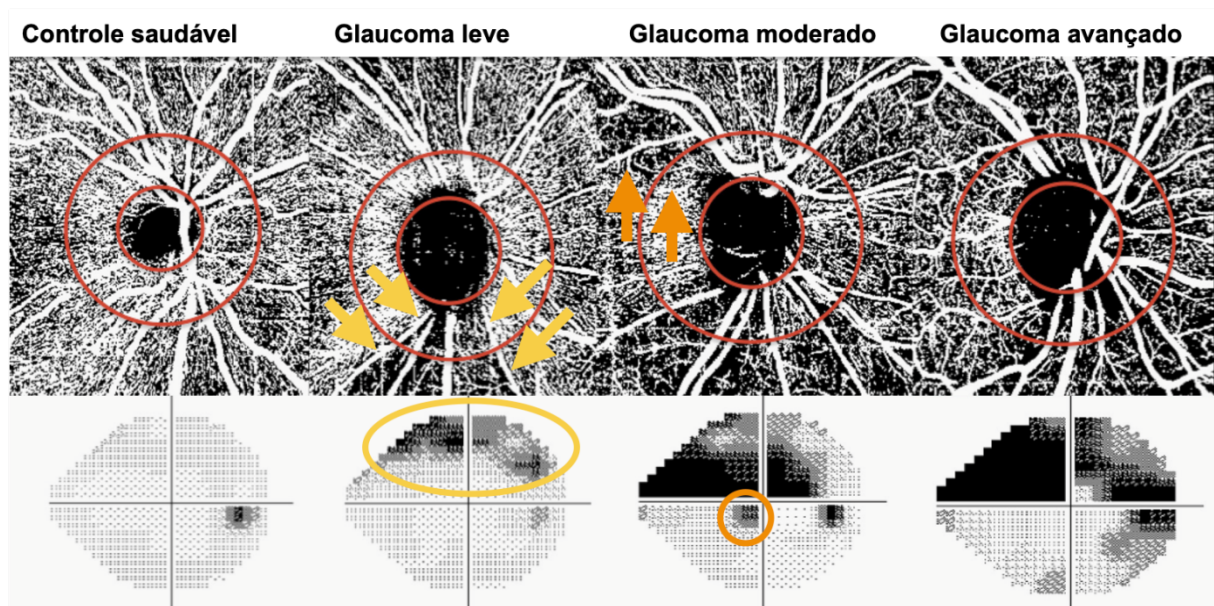
### **2.3.3 Relação entre medidas de ATCO e perimetria visual**

Os defeitos de CV no glaucoma são geralmente correspondentes aos defeitos na CNO e às lesões na CFNR, associando-se a perdas frequentemente observadas nos quadrantes superiores e inferiores da CNO, provavelmente devido à fragilidade da LC nesses setores. As perdas iniciais no CV são descritas como perdas periféricas, pouco específicas, enquanto os defeitos focais, descritos quase concomitantemente, constituem a evidência mais clara e definitiva de perda visual por glaucoma (67-73). As lesões paracentrais, por sua vez, estão envolvidas quando as áreas próximas à

inserção do feixe papilomacular na CNO são afetadas. Essas lesões causam prejuízo às atividades diárias das pessoas e podem ocorrer tanto em glaucomas avançados quanto em estágios iniciais da doença (74,75).

Desde o surgimento da ATCO, muitos estudos têm demonstrado a correlação entre a estrutura vascular e a função das células ganglionares por meio do CV (Figura 1). O estudo de Yarmohammadi *et al.* mostrou que, comparado a olhos normais, olhos com glaucoma apresentaram uma rede microvascular menos densa, e que a piora da DV estava relacionada a perdas progressivas no CV, numa razão de para cada 1% de redução na DV, o *mean deviation* (MD) diminuía cerca de 0,65 decibel (dB) pela análise multivariada (76).

**Figura 1** - Correlação entre a DV pela ATCO e os achados perimétricos em olhos saudáveis e pacientes com diferentes estágios de GPAA. Observa-se redução na DV (setas amarelas) com a correspondente perda no CV (elipse amarela). Conforme a DV reduz em outras áreas (setas laranjas), novos defeitos correspondentes surgem no CV (circunferência laranja)



Fonte: Adaptado de Yarmohammadi et al. (76).

## 2.4 Teorias sobre tração do nervo óptico na CNO

Uma pessoa saudável executa aproximadamente 150 mil movimentos sacádicos por dia e bilhões durante toda a vida (77,78). Utilizando a TCO, estudos mostraram que movimentos horizontais oculares poderiam induzir deformações na

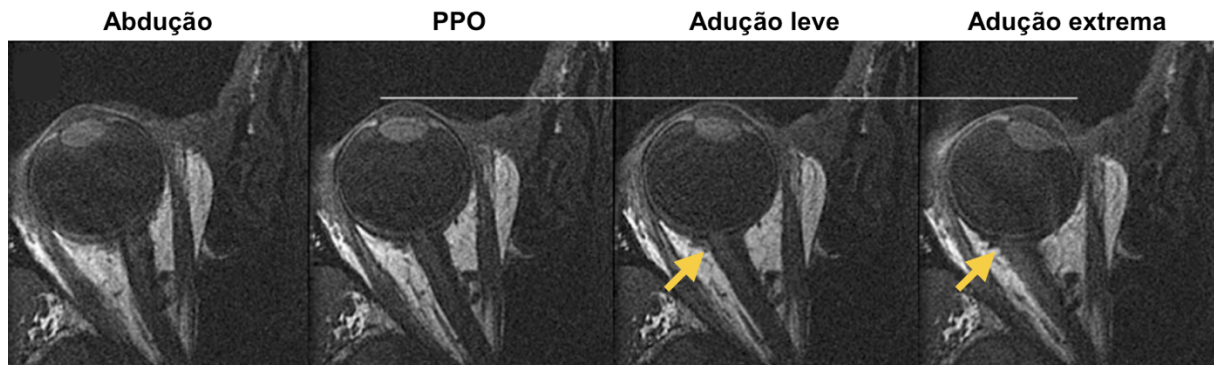


CNO e nos tecidos peripapilares e contribuir para a lesão axonal. Sibony et al. (70) especularam, a partir de dados de um paciente com drusas de papila, que movimentos horizontais oculares poderiam contribuir, por meio de forças de cisalhamento, para perda axonal progressiva e complicações vasculares (70).

Os movimentos horizontais oculares poderiam induzir deformações na CNO e nos tecidos peripapilares e contribuir para lesão axonal e microvascular por isquemia relativa (70,77,78). O impacto funcional desses movimentos em um olho saudável é desconhecido.

Na neuropatia glaucomatosa, sabe-se que a principal porção afetada do NO é a temporal, especialmente as regiões temporais inferiores e superiores. Diante disso, inúmeras teorias foram propostas para explicar o motivo desses achados. Uma das hipóteses é de que uma possível tração nessa região pode ocorrer em alguns movimentos horizontais dos olhos. Imagens de ressonância nuclear magnética (RNM) e de TCO mostraram que, em adução, o NO traciona, na sua inserção, a porção posterior da esclera (77), podendo até levar à retração do globo ocular, e que essa tração seria ainda maior em olhos míopes (15). Observou-se que uma tração entre 22° e 26° foi o suficiente para tracionar a porção posterior da esclera, à qual está inserido o NO (Figura 2). Pacientes com drusas de NO, utilizando morfometria geométrica com os dados de TCO, apresentaram significativa deformação e deslocamento posterior da porção escleral em adução de 10° e 15°, e que forças de cisalhamento são mais danosas ao tecido neural que forças compressivas ou de tensão (15-17,70-78). Esse grau de estiramento sofre variação relacionada ao comprimento axial do olho (AXL), como relatado por Lee et al. (18).

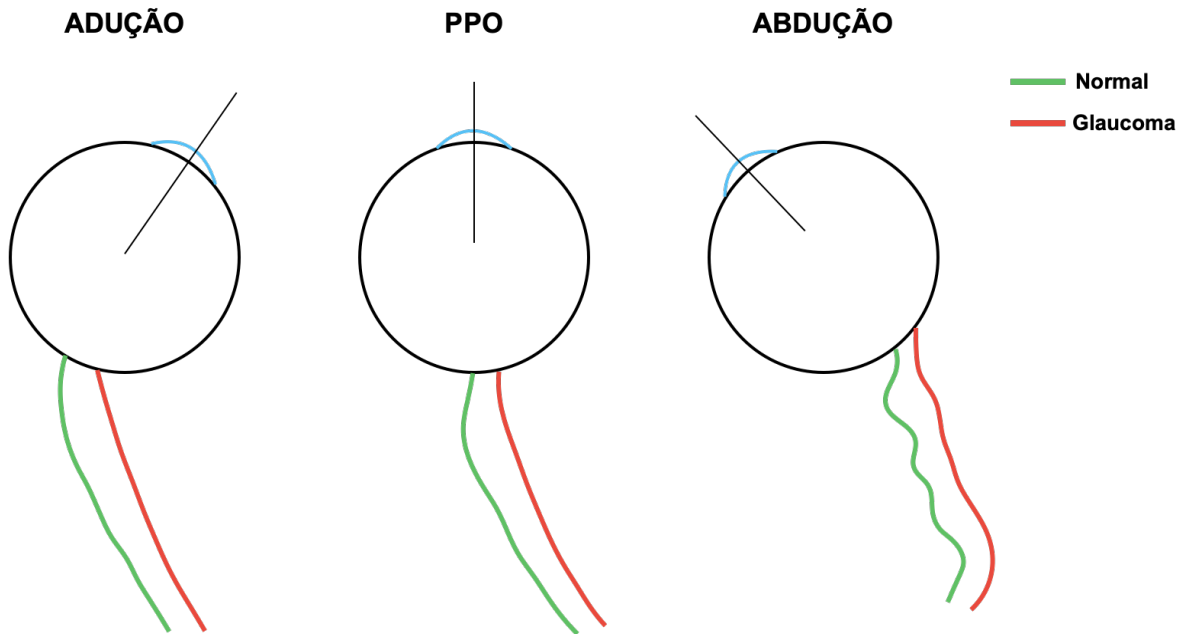
**Figura 2** - Imagem de RNM mostrando a tração da porção temporal da região escleral da CNO (setas amarelas) em adução.



Fonte: Demer (15).

Em relação à influência vascular nos movimentos horizontais do globo ocular, observou-se que a adução causa deformação da CNO e vasculatura peripapilar, e esse efeito é maior em jovens, quando comparado a idosos (19). Além disso, em adução, a porção temporal da membrana de Bruch se desloca posteriormente, e a porção nasal anteriormente (15,17,20,70,77). Com isso, surgiu uma importante questão: os olhos com glaucoma teriam o NO mais tenso que os olhos de pessoas saudáveis? Para responder esse questionamento, um estudo mostrou, por meio de imagens por RNM, que olhos com glaucoma têm o NO menos tortuoso, ou seja, menos distorcido; e o globo ocular mais protruso que olhos saudáveis ( $p=0,046$ ), sugerindo que os com glaucoma sofressem maior tensão posterior em adução quando comparados com olhos saudáveis (79) (Figura 3).

**Figura 3** - Desenho esquematizado do olho esquerdo comparando o grau de tortuosidade do nervo óptico em diferentes posições do olhar, entre olhos saudáveis e com glaucoma. PPO: posição primária do olhar



Fonte: Adaptado de Wang et al. (79).

Já a PIO não mostrou influência na retração da retina durante a adução, porém aduções foram associadas com retrações anormais do globo ocular em pacientes com GPAA (20).

## 2.5 Teorias sobre a biomecânica escleral

Como se sabe, outro fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma é a miopia. Estudos sobre as propriedades biomecânicas da esclera e LC mostram que a parede escleral é mais fina em pacientes alto míopes, e isso leva a alterações nas propriedades biomecânicas da CNO (6,12,80,81). O deslocamento do tronco vascular em direção nasal, com o crescimento axial dos olhos míopes, pode explicar o aumento dos poros e dos defeitos focais no lado temporal da LC, área de maior vulnerabilidade para o desenvolvimento do glaucoma. Nesses casos, a ATCO também mostrou redução da DV peripapilar em olhos míopes (13).

Olhos que desviam significativamente de um coeficiente “médio” de rigidez escleral apresentam medidas falsas de PIO. Um coeficiente de rigidez escleral

elevado aumenta a medida desta pressão e um coeficiente artificialmente baixo a reduz (82). Para determinar o coeficiente de rigidez escleral, Friedenwald (83), desenvolveu o conceito de tonometria diferencial, usando duas leituras tonométricas com pesos diferentes. Já Calixto (84) realizou estudo de determinação do coeficiente de rigidez escleral por meio de um método misto, utilizando o tonômetro de Schiötz e o de aplanção de Goldmann.

Mais estudos acerca do papel da biomecânica escleral serão necessários para estabelecer seu papel na absorção das flutuações da PIO, bem com sua influência no fluxo vascular

### ***3. Objetivos***

---

### **3.1. Objetivo geral**

Avaliar mudanças na microperfusão peripapilar retiniana entre controles saudáveis e pacientes com GPAA, por meio da ATCO, induzidas pelo aumento agudo da PIO e mudança no posicionamento ocular.

### **3.2 Objetivos específicos**

1. Comparar os desvios das arcadas temporais obtidos na PPO e adução de 25°, por meio de imagens de fundo de olho de pacientes com GPAA e controles saudáveis.
2. Avaliar eventuais diferenças de medidas da espessura da CFNR peripapilar das regiões temporal, nasal, superior e inferior nos mesmos participantes, por meio de análises obtidas pela TCO.
3. Comparar eventuais diferenças de DV na região macular e peripapilar, obtidas pela ATCO, antes e durante o uso de ON modificados entre pacientes com GPAA e controles saudáveis.
4. Comparar eventuais diferenças de DV na região macular e peripapilar, obtidas pela ATCO, nas situações de PPO, adução de 25° e a mesma adução com a compressão pelo oftalmodinamômetro (OFD) entre pacientes com GPAA e controles saudáveis.

## ***4. Casuística e Métodos***

---

#### 4.1 Desenho do estudo e considerações éticas

Foi realizado estudo transversal analítico, baseado em amostra de voluntários sadios e portadores de GPAA, de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e com aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Parecer nº 3.365.208 (Anexo). Considerando os resultados de Kromer et al. (85), relativos à diferença de densidade vascular superficial (DVS), medida pela ATCO na mácula de pacientes com GPAA (-5,5%), com desvio padrão de 5,0%, nível de significância de 5% (bicaudal), poder de teste de 80% e acréscimo por perda de dados de 20%, o número amostral de 36 participantes seria necessário para o estudo.

O presente estudo foi realizado com todos os sujeitos submetidos aos exames desta pesquisa, após amplas e detalhadas explicações sobre todos os acontecimentos relacionados, seus potenciais benefícios e complicações, além da leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice).

#### 4.2 Amostra

Foram considerados dois grupos com participantes de ambos os sexos e todas as etnias, sem nenhuma comorbidade sistêmica, advindos da Divisão de Oftalmologia do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

##### 4.2.1 Participantes do grupo GPAA

Os participantes do grupo com GPAA foram recrutados do Ambulatório de Glaucoma do HCFMRP-USP e estavam em adequado tratamento clínico, obedecendo os seguintes **critérios de inclusão**:

1. indivíduos com idade maior ou igual a 40 anos;
2. seio camerular aberto, devendo ser visível pelo menos o esporão escleral nos quatro quadrantes, sem manobra de indentação, no exame de gonioscopia sem midríase em condições escotópicas;



3. evidência de neuropatia óptica glaucomatosa, como a presença de pelo menos dois sinais localizatórios relacionados ao glaucoma (Hoyt, notch, assimetria de escavação/disco  $\geq 0,2$ , hemorragia de disco, alteração do padrão ISNT [inferior, superior, nasal e temporal], atrofia peripapilar, fosseta adquirida de NO, vasos em passarela, baioneta, anasalados ou colaterais, aumento das estrias da LC e escavação nasal), ou relação escavação/disco  $\geq 0,7$  avaliada pela biomicroscopia de fundo de olho em lâmpada de fenda;
4. acuidade visual corrigida igual ou melhor a 20/40;
5. erro de refração de até  $\pm 5,0$  dioptrias esféricas e  $\pm 3,0$  dioptrias cilíndricas no seu eixo de maior ametropia;
6. AXL menor que 27 milímetros (mm) (IOLMaster 500, Carl Zeiss Meditec, Germany);
7. exame de PPA confiável e anormal, definido como três ou mais pontos adjacentes com  $p < 5\%$  no gráfico de *pattern deviation*, sendo pelo menos um desses pontos com  $p < 1\%$ , MD (do inglês *Mean Deviation*) entre -6 e -12 dB, PSD (do inglês *Pattern Standard Deviation*) fora dos limites de 95% da normalidade e GHT (do inglês *Glaucoma Hemifield Test*) fora dos limites normais;
8. PIO basal aferida menor que 21 mmHg no dia do exame, com histórico de pelo menos duas medidas documentadas maiores que 21 mmHg;
9. espessura da CFNR peripapilar fora dos 95% de normalidade global ou em pelo menos um dos segmentos medida pela TCO (Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany);
10. boa colaboração para realizar os exames.

#### 4.2.2 Participantes do grupo controle

O grupo controle foi formado por voluntários sadios, principalmente por funcionários do hospital e acompanhantes de pacientes com idades equivalentes aos participantes do grupo glaucoma, obedecendo os seguintes critérios de inclusão:

1. indivíduo com idade maior ou igual a 40 anos;
2. acuidade visual corrigida igual ou melhor a 20/40;
3. erro de refração de até  $\pm 5,0$  dioptrias esféricas e  $\pm 3,0$  dioptrias cilíndricas no seu eixo de maior ametropia;
4. AXL menor que 27 mm;
5. exame de PPA confiável e normal definido como MD e PSD dentro dos 95% da normalidade e GHT dentro dos limites normais;
6. exame de fundo de olho normal;
7. PIO aferida menor que 21 mmHg e sem histórico de PIO maior que 21 mmHg;
8. espessura da CFNR peripapilar dentro dos 95% de normalidade global e em todos os segmentos medida pela TCO;
9. boa colaboração para realizar os exames.

#### 4.2.3 Critérios de exclusão

Foram eliminados do estudo pacientes que apresentaram melhor acuidade visual corrigida que impossibilitou a realização dos exames protocolados e que apresentaram outras doenças oculares que poderiam afetar o CV ou as medidas da DV e da espessura da CFNR, como doenças da retina ou outras doenças do NO. Também foram excluídos pacientes submetidos a qualquer cirurgia ocular, exceto cirurgia de catarata não complicada realizada há menos de três meses ou que apresentaram ainda outras doenças sistêmicas que impossibilitaram a realização dos exames preconizados, como mal de Parkinson e tremores.

### **4.3 Protocolo de exames**

Todos os participantes incluídos no estudo foram submetidos a exame oftalmológico completo, incluindo: acuidade visual para longe com a melhor correção óptica, exame da motilidade ocular, refração, biomicroscopia do segmento anterior e do fundo de olho, gonioscopia e tonometria de depressão (indentação - Schiötz) e de aplanção (Goldmann). Simultaneamente à medida da PIO basal, foi aferida a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA) sistêmica com esfigmomanômetro digital (Omron - Hem-7122).

#### **4.3.1 Tonometria de depressão (indentação)**

O tonômetro de Schiötz é um instrumento que mede a tensão ocular, indicando a facilidade com que a córnea é deprimida (Figura 4). O corpo do tonômetro tem uma placa-base, que entra em contato com a córnea. Um êmbolo se move livremente dentro de uma coluna na placa-base, e o grau de indentação na córnea é indicado pelo movimento do ponteiro em uma escala. Para aferição, as medidas foram realizadas com o participante em posição supina utilizando um peso padronizado de 7,5 g, colocado no êmbolo (82). Com esse tipo de tonômetro, foi possível determinar valores de PIO obtidas por indentação e, utilizando os valores individuais da PIO basal obtidas na tonometria de aplanção de Goldmann, calculou-se o coeficiente de rigidez escleral para cada olho, por meio dos cálculos de Calixto (84).

**Figura 4 - Tonômetro de Schiötz**

#### 4.3.2 Tonometria de aplanção de Goldman

A medida da PIO com o tonômetro de aplanção de Goldman foi realizada da seguinte maneira: a córnea foi anestesiada com uma gota de colírio anestésico tópico (proximetacaína 5 mg/ml) e o filme lacrimal corado com fluoresceína tópica; iluminando-se com a luz de cobalto da lâmpada de fenda, o bi-prisma foi levado a um suave contato com a córnea e, visualizando os semicírculos fluorescentes através do bi-prisma, a força contra a córnea foi ajustada até que os bordos internos estivessem sobrepostos. A medida da PIO foi então registrada. Foram realizadas medidas da PIO nas seguintes condições sucessivas:

1. Em PPO de ambos os olhos, que foi denominada “PIO basal”.
2. No olho direito, com a compressão ocular pelo OFD e seu êmbolo posicionado entre os terços lateral e médio da palpebral inferior, a fim de

se aumentar a PIO em valor maior ou igual a 10 mmHg da PIO basal, contanto que essa medida fosse maior que o valor de 26 mmHg (85). O valor individual da compressão aplicada pelo OFD necessário para alcançar esses limites foram anotados e usados durante o exame de ATCO subsequente.

3. Por fim, no olho esquerdo, com o participante utilizando um ON modificado (marca Nabaiji, B-fast, tamanho único, fabricado na China), após colocá-lo no rosto, segundos antes da aferição (21-23).

O ON utilizado teve as partes centrais das lentes retiradas, possibilitando o seu uso durante a realização do exame de ATCO. A aferição da circunferência da cabeça foi feita com uma fita métrica posicionada ao nível dos olhos e passando logo acima das orelhas, para que a força elástica ( $F_{el}$ ) exercida fosse calculada individualmente. A força de compressão elástica do ON foi calculada usando a lei de Hooke, onde  $F_{el} = K \times 2L$ ,  $K = 436\text{N/m}$  e  $L$  é o alongamento linear do material multiplicado por dois (devido à fita dupla de borracha). A circunferência do ON foi mensurada e padronizada em 47 cm para todos os participantes. As diferenças observadas nas medidas individuais da circunferência da cabeça foram consideradas como uma variável  $L$  (alongamento linear).

#### **4.3.3 Medida do comprimento axial**

O AXL dos participantes foi medido com um biômetro óptico (IOLMaster 500, Carl Zeiss Meditec, Germany) da própria instituição logo após o exame oftalmológico.

#### **4.3.4 Análise Perimétrica**

Os participantes do estudo foram submetidos a exame de PPA (*Humphrey Field Analyzer 750*, Carl Zeiss, Dublin, California) da própria instituição, utilizando a estratégia SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*) Fast, branco no branco, com a melhor correção visual para perto, no programa 24-2. Este programa utiliza o protocolo padrão para testar 54 pontos separados por  $6^\circ$  nos  $24^\circ$  centrais de visão do

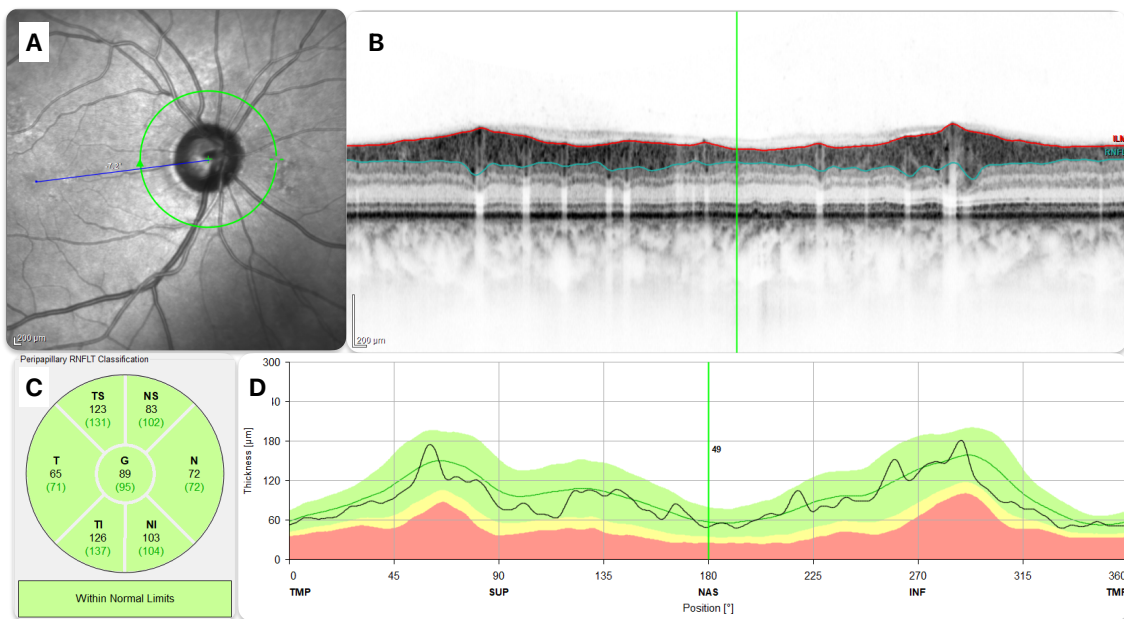
paciente, com extensão até o 30° grau no quadrante nasal. Foram considerados exames válidos quando os pacientes obtiveram bons índices de confiabilidade em seus exames com valores de perdas de fixação menores que 30%, e falsos positivo e negativo menores que 20%.

#### **4.3.5 Tomografia de coerência óptica**

A TCO foi realizada em todos os participantes do estudo utilizando um equipamento de domínio espectral (*Spectralis, software v5.2.0.3, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany*) no modo de alta velocidade (*High Speed*), na qual a aquisição de imagens ocorre em até 40.000 A-scans/s. A varredura da imagem foi realizada pelo *laser* com ângulo de abertura de 30°, delimitando uma área de aproximadamente 6 x 6 mm de tamanho (Figura 5A). Foram consideradas apenas imagens com índice de qualidade igual ou superior a 25.

As medidas da espessura da CFNR peripapilar foram feitas pelo *software* do próprio equipamento (versão GMPE - *Glaucoma Module Premium Edition*) utilizando uma varredura circunferencial de 12° de abertura, com aproximadamente 3,5 mm de diâmetro (para olhos com AXL médio) em volta da CNO, com seus centros coincidentes. Esse equipamento dispõe de um sistema de rastreamento denominado *TruTrack™*, que realiza o monitoramento contínuo do alinhamento ocular durante o exame. Com isso, o exame pode ser realizado como o mínimo de artefatos de movimentação. A medida da espessura da CFNR peripapilar foi calculada por setores (divididos em seis porções) e globalmente, conforme demonstrado na Figura 5C. As medidas da espessura foram calculadas em micrômetros ( $\mu\text{m}$ ) e todas as imagens foram revisadas em busca de artefatos de segmentação.

**Figura 5** - Exemplo de imagem da TCO da CFNR peripapilar. **(A)** imagem infravermelho; **(B)** B-scan circular de 12° em volta da CNO, demonstrando as camadas da retina peripapilar; **(C)** divisão em setores para aferição da média por setor e a média global; **(D)** gráfico comparativo da espessura de CFNR peripapilar do paciente com os percentis de normalidade, com base no banco de dados europeu de 2009



A espessura da CFNR peripapilar foi medida em duas situações consecutivas: (1) em PPO; (2) em adução de 25°. As espessuras global e por setores foram comparadas nas diferentes condições experimentais. Para análise das medidas da espessura da CFNR, foram utilizados os valores obtidos pela medida padrão do aparelho de TCO para o círculo de varredura de 3,5 mm, observados nos setores de Garway-Heath, nos momentos em PPO e em adução de 25°. A fim de se obterem melhor alinhamento e comparação dos dados, as imagens foram adquiridas no modo *follow-up* do *software* do equipamento, e foram realizadas comparações setoriais da espessura da CFNR.

#### 4.3.6 Angiografia por tomografia de coerência óptica

Foram realizados exames de avaliação da estrutura retiniana e do NO por meio da ATCO de domínio espectral e quantificação indireta da perfusão da cabeça do DO e da retina. A ATCO é uma técnica recente, não invasiva, rápida, que viabiliza a

obtenção de angiogramas *en face* tridimensionais, sem a necessidade de venóclise e do uso de contraste exógeno.

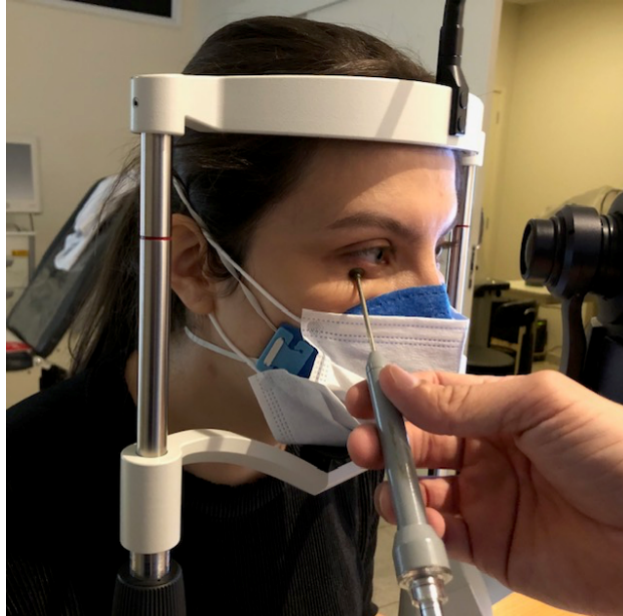
O aparelho emite um feixe de luz *laser* no espectro da radiação infravermelha, que ao atingir a retina, é refletida e detectada de volta. O sinal é processado por *software*. Cada imagem obtida por camada é denominada *A-scan*. Estas são compiladas para obter um *B-scan*, que são conjuntos de *A-scans* contíguos e com significado tridimensional. Um conjunto de *B-scan* é dissecado em forma sequenciada para aquisição de uma imagem volumétrica (tridimensional). Assumindo que as únicas estruturas móveis no fundo de olho são as células sanguíneas, a ATCO, ao gerar imagens a partir da detecção deste movimento celular, permite o estudo do fluxo endovascular. O seu funcionamento se baseia na análise da correlação das amplitudes dos sinais emitidos e refletidos que, com a aplicação do SSADA, gera aumento da razão do *signal-to-noise* (potencializa a resolução da imagem com menor número de artefatos) (61).

Para assegurar a confiabilidade do exame, foi realizado um teste de reprodutibilidade entre voluntários normais, com seis exames consecutivos e feita a comparação entre as imagens *en face* de ATCO.

Optou-se por avaliar o olho direito com a medida de PIO e realização da ATCO nas seguintes situações: PPO, adução de 25° (A), e adução de 25° com compressão pelo OFD milimetricamente calibrado (AOFD), comprimindo o olho com a mesma força empregada para elevar a PIO, conforme já descrito (Figura 6). Para realizar os exames em adução, o braço da câmera do equipamento foi rotacionado para o ângulo descrito, medido com o auxílio de um transferidor eletrônico posicionado no topo da cabeça do participante, que foi orientado a visualizar o alvo de fixação da câmera do aparelho. Essas medidas angulares foram baseadas em posições rotacionais da cabeça (60).

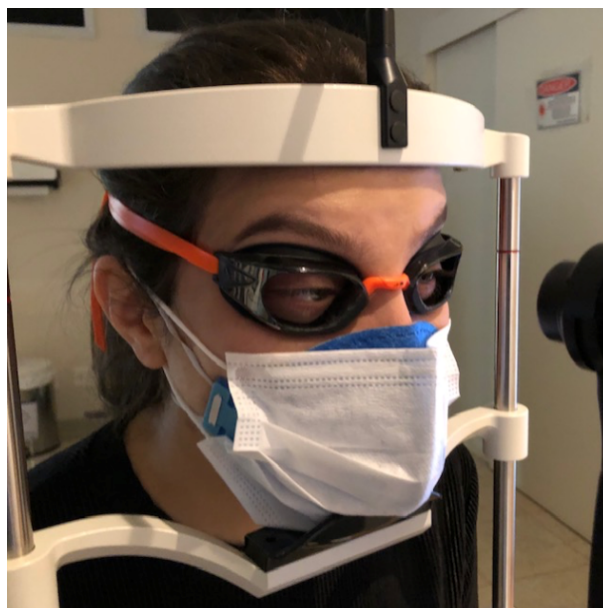


**Figura 6** - Exame de ATCO em adução de 25° e com a compressão pelo OFD



Já no olho esquerdo, foi realizado o exame de ATCO em PPO antes e durante o uso do ON por dois minutos (Figura 7).

**Figura 7** - Exame de ATCO com a compressão do olho esquerdo pelo ON

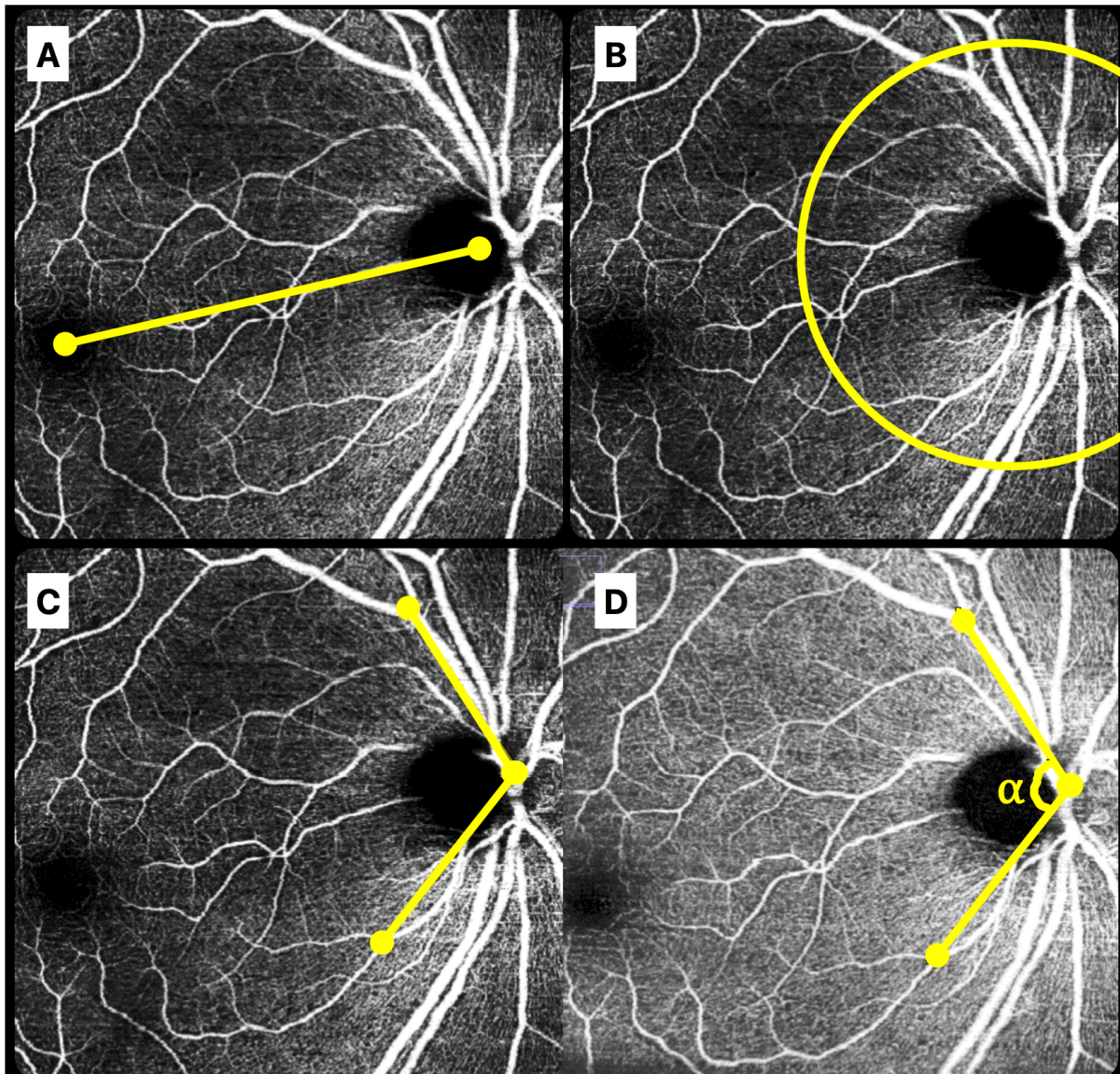


Em ambos os olhos, esses exames foram realizados após midríase com uma gota de tropicamida a 1%.

Para o cálculo do desvio das arcadas temporais, foi utilizado o *software* ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <https://imagej.nih.gov/ij/>, 1997-2018) e um protocolo desenvolvido por nossa equipe, usando imagens *en face* da ATCO, conforme descrito abaixo:

1. Primeiro, foi determinado o eixo disco-fóvea (DF) e centro da CNO (Figura 8A);
2. Em seguida, foi confeccionada uma circunferência com seu centro coincidente ao da CNO e raio igual à metade da distância do eixo DF calculada (Figura 8B);
3. Foram definidos os setores temporais superiores e inferiores pela delimitação angular, a partir do eixo DF, considerando os ângulos  $45^\circ$  a  $90^\circ$  e  $-45^\circ$  a  $-90^\circ$ , respectivamente;
4. Determinaram-se os pontos de intersecção dos maiores troncos arteriais dentro das áreas delimitadas pela circunferência e os setores definidos anteriormente (Figura 8C) (73);
5. Por fim, com os segmentos de reta entre os pontos de intersecção e o centro da CNO, foi aferido o ângulo de abertura das arcadas temporais (ferramenta “*angle*” - Image J);
6. Todos os procedimentos descritos foram tomados também em adução para cada participante (imagem 8D).

**Figura 8** - Método do cálculo do desvio das arcadas temporais utilizado no estudo. **(A)** medida do eixo disco-fóvea (DF); **(B)** confecção de uma circunferência com raio de curvatura igual a metade do tamanho do eixo DF; **(C)** delimitação do ângulo de abertura dos maiores troncos vasculares das regiões temporal inferior e superior; **(D)** realizada mesma medida com os mesmos pontos em adução.



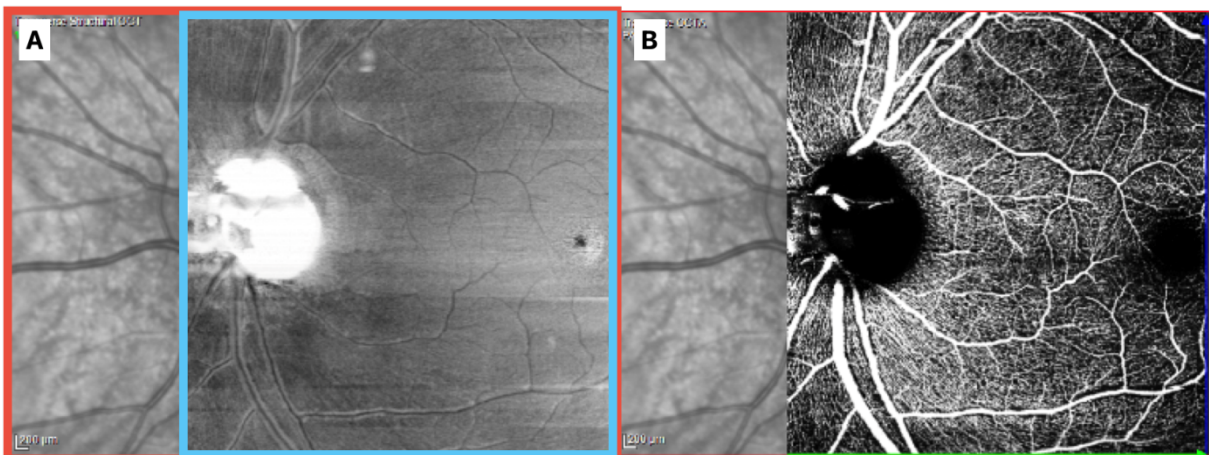
#### 4.4 Análise das imagens

O cálculo da densidade de vasos sanguíneos (tomada como medida indireta da perfusão microvascular superficial e profunda peripapilar) foi realizado com modificações descritas abaixo.

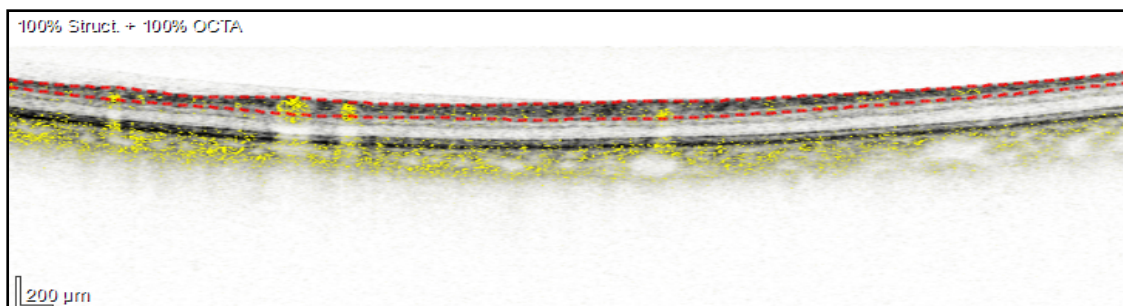
#### 4.4.1 Determinação da densidade vascular

Quinhentos e doze conjuntos de *A-scans* transversais foram obtidos e processados pelo próprio aparelho a fim de gerar duas imagens *en face*, uma estrutural (Figura 9A) e outra com os correspondentes dados da ATCO (Figura 9B), e esta última foi, posteriormente, utilizada para análise da DV das camadas mais superficiais da retina. Cada um dos segmentos transversais (Figura 10) foi analisado individualmente em busca de eventuais erros na segmentação, e se encontrados, foram manualmente corrigidos.

**Figura 9 - (A)** Imagem *en face* (quadrado azul) evidenciando o complexo vascular superficial (CVS) de um paciente com glaucoma. Em plano de fundo (quadrado vermelho), uma imagem infravermelha gerada por *laser* confocal do aparelho; **(B)** Imagem *en face* do mesmo paciente gerada por meio dos dados de ATCO do equipamento. Esta imagem foi utilizada para realizar as medidas de DV.



**Figura 10 -** Segmentação da camada do CVS (linhas pontilhadas em vermelho) de um dos 512 cortes transversais utilizados na reconstrução da imagem *en face*. As linhas delimitantes da camada de interesse foram previamente utilizadas, quando necessário, para correções de imperfeições.



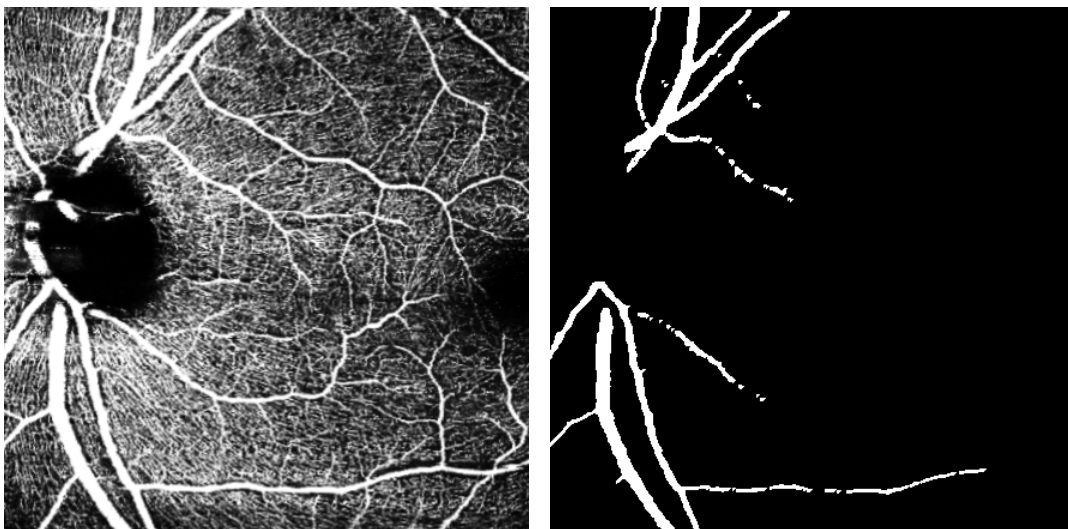
A comparação entre as situações experimentais exige que as imagens estejam perfeitamente alinhadas e com as mesmas dimensões no campo de análise. Para atender essa necessidade, todas as imagens em face de ATCO foram exportadas em alta resolução (padrão PNG), e um algoritmo escrito em *Python* (versão 3.8.3) foi desenvolvido com o auxílio da Biblioteca para Processamento de Imagens OpenCV (versão 4.5.1.48).

O primeiro passo foi estabelecer um critério de alinhamento das imagens. Neste estudo, empregou-se a maximização do Coeficiente de Correlação Aprimorada (CCA). O algoritmo buscou, então, a partir de várias modificações de translação e rotação, a maximização do CCA e retornou uma matriz de rotação. A partir dessa matriz, a transformação (rotação e translação) da imagem B, em função de A, foi obtida pelo método euclidiano. No passo seguinte, ambas as imagens foram recortadas para eliminar sobras da imagem produzidas pela rotação e translação. Após correção de artefatos e alinhamento dos pares de imagens de cada participante, uma segunda análise foi proposta para dimensionar eventuais reduções na DV. Um algoritmo foi desenvolvido para alinhamento, recorte, análise de *pixels* (proporção de *pixels* "brancos" com "cut-off" variável, normalizado por olho) e exclusão de grandes vasos da retina, como descrito abaixo.

A DV foi inferida por este segundo método, utilizando a proporção de *pixels* mais ou menos brancos dentro do histograma de tons de cinza (imagem 8 bits, valores de 0 a 255). Em análises preliminares, 18 valores de limite de corte nesta escala foram testados (20-190), sendo os valores superiores a cada corte considerados como "brancos" (indicativos de "maior DV") e os menores com "não brancos" (indicativos de "menor DV"). Assim, foi calculada a proporção do número de *pixels* acima desses cortes sobre o total de *pixels* (valores maiores representando proporções maiores de *pixels* "mais brancos", indicativos de maior DV). Na sequência, considerando as diferenças iniciais já apresentadas por alguns pacientes do grupo glaucoma, optou-se por utilizar limites de cortes variáveis fornecidos pela média de intensidade individual inicial, de forma a se normalizar as análises por olho. Adicionalmente, foram realizadas comparações dos resultados entre os momentos experimentais com as imagens originais preparadas e após a exclusão dos grandes vasos da retina.

Para tal análise adicional da DV sem os grandes vasos da retina, um algoritmo foi desenvolvido para "exclusão" dos principais ramos das arcadas vasculares, a partir da proposição de um *cut-off* de diâmetro vascular de 40  $\mu\text{m}$ . Tal algoritmo foi implementado seguindo os passos: (1) "*threshold*" com valor de corte de 250 (imagem de 8 bits, valores de 0 a 255); (2) eliminação dos elementos conectados com área menor que 200 *pixels*; (3) operação morfológica de erosão com kernel; (4) operação morfológica de dilatação com kernel. O resultado foi armazenado em disco como uma máscara (0: sem edição; 1: com exclusão dos vasos automatizada) (Figura 11).

**Figura 11** - Exemplo de imagem de ATCO de paciente com glaucoma, demonstrando a máscara gerada para "exclusão" dos grandes vasos da retina, visando a análise complementar da densidade vascular



Além disso, foram realizadas análises comparativas individuais do tipo "mapas de calor", entre as condições experimentais PPO e adução com a compressão pelo OFD, por meio da subtração do valor de cada *pixel* utilizando o método de Kernel Gaussiano, e foi construída uma escala colorida na qual a cor vermelha representou maiores diferenças e a cor azul, poucas diferenças.

#### 4.5 Análise dos dados e estatística

As relações entre PPOM e rigidez escleral foram comparadas com os dados da DV na camada do CVS obtida pela ATCO, por meio de análises comparativas entre

as várias situações experimentais, visando a determinação dos fatores diretamente envolvidos com as mudanças na PIO e com as alterações topográficas na microvasculatura da retina e CNO, observadas na ATCO em paciente com glaucoma.

As análises foram compostas por parâmetros estatísticos descritivos, incluindo médias, medianas, índices de dispersão dos dados, assim como distribuições de frequência e percentagens para as variáveis categóricas. Testes de inferências com ou sem análise de variância, paramétricos ou não, foram aplicados para comparação dos grupos, dependendo da amostragem e da distribuição dos resultados. Análises de regressão múltipla foram utilizadas na determinação dos fatores relacionados às mudanças topográficas na microvasculatura (DV como variável dependente), truncadas pelos resultados individuais de aumento da PIO. Após exclusão de colinearidade, as seguintes variáveis independentes foram consideradas: idade, PIO máxima, diferença entre as PIOs inicial e com a compressão pelo OFD, ECC, AXL, equivalente esférico (EE), PPOM e rigidez escleral. Valores de  $p < 0,05$  foram definidos como estatisticamente significativos (STATA, versão 14.2; StataCorp LP, College Station, TX).

## ***5. Resultados***

---



## 5.1 Dados clínicos

Foram estudados 88 olhos de 44 participantes, e dois desses foram excluídos (por PIO elevada ou baixa qualidade dos exames de ATCO) e os demais 42 foram incluídos. Os dados demográficos dos indivíduos estão demonstrados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Dados clínicos dos indivíduos incluídos no estudo

Características	Controle (N=22)	Glaucoma (N=20)	Valor de p
Idade, anos	60,6 ± 8,1	64,0 ± 7,7	0,090
Gênero	10/12	7/13	0,358
Equivalente esférico, D	0,38 ± 1,76	-0,52 ± 2,36	0,495
Comprimento axial, mm	23,53 ± 1,38	23,80 ± 1,00	0,144
PAM, mmHg	93,1 ± 11,3	95,6 ± 11,4	0,285
PPOM, mmHg	53,1 ± 7,7	54,3 ± 7,7	0,557
FC, bpm	72,6 ± 12,0	74,2 ± 13,2	0,692
CFNRpp, µm	102,2 ± 10,5	84,6 ± 17,6	<b>&lt;0,001</b>

**PAM:** pressão arterial média; **PPOM:** pressão de perfusão ocular média; **FC=** frequência cardíaca; **bpm:** batimentos por minuto; **CFNRpp=** espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (4,5 mm de diâmetro) na TCO; **µm:** micrômetro.

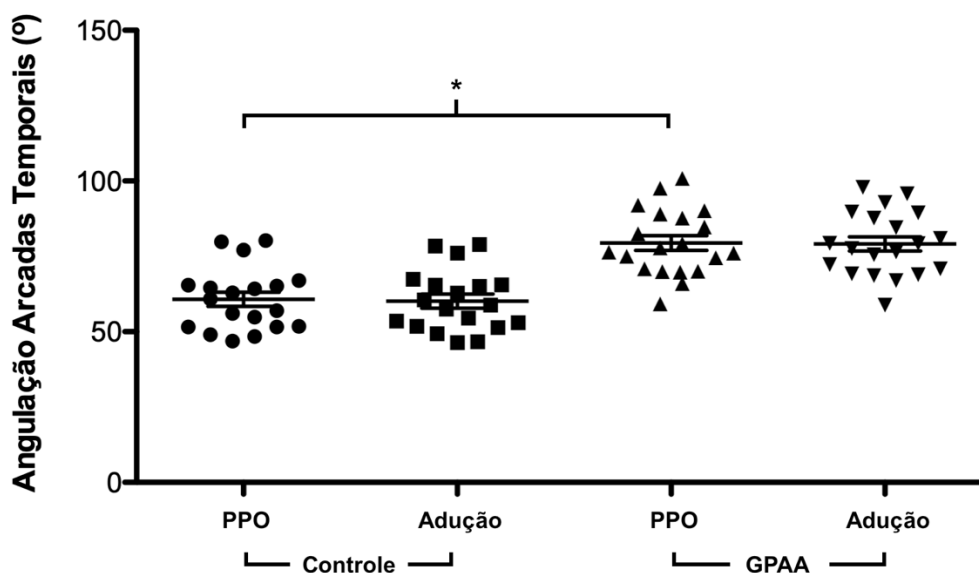
Valores são mostrados como média ± desvio padrão para todas as variáveis (comparações realizadas pelo teste t de Student com correção de Welch), exceto gênero, que é mostrado como relação masculino/feminino.

Valor de P em negrito indica um valor estatisticamente significativo, definido como  $p < 0,05$ .

## 5.2 Desvio das arcadas temporais em adução de 25°

Comparando os valores obtidos pelo método já descrito, observou-se diferença significativa entre os ângulos de abertura entre olhos de pacientes com GPAA e controles em PPO ( $79,5 \pm 10,6^\circ$  e  $60,8 \pm 10,3^\circ$ , respectivamente;  $p < 0,001$ ; teste t não pareado). Não houve diferença significativa na comparação entre os momentos em PPO e em adução de 25°, tanto em olhos controles quanto naqueles de portadores de GPAA (Figura 12).

**Figura 12** - Comparação das medidas de angulação das grandes arcadas temporais, entre os grupos controle e glaucoma, PPO e adução de 25°. Foi significativa apenas a diferença entre os grupos controle e glaucoma em PPO, porém sem diferenças significativas com a adução proposta de 25° em relação à PPO, em ambos os grupos. PPO= posição primária do olhar. \*:  $p < 0,05$



### 5.3 Diferenças de medidas da espessura das rimas neurais em adução de 25°

Os olhos com GPAA apresentaram espessura global média da CFNR significativamente menor que os controles ( $87,2 \pm 16,3$  e  $97,6 \pm 10,0$   $\mu\text{m}$  respectivamente,  $p < 0,001$ ). Porém, não foi observada diferença significativa nas comparações dos momentos PPO e adução, tanto em olhos controles quanto naqueles portadores de GPAA, em todos os setores.

### 5.4 Reprodutibilidade dos Exames

As medidas de contraste para avaliação da DV da camada do plexo vascular da camada de fibras nervosas (PVCFN) do indivíduo-teste (6 repetições; IC95%) variaram entre 0,145 e 0,298, com média de  $0,233 \pm 0,067$ . Já a camada do plexo vascular superficial (PVS) apresentou variação entre 0,153 e 0,282, com média de  $0,216 \pm 0,051$ , enquanto o complexo vascular superficial (CVS) variou entre 0,082 e 0,286, com média de  $0,167 \pm 0,083$ . Em análises preliminares, a camada do CVS se mostrou com maior capacidade discriminatória entre as situações experimentais,

inclusive em termos de reprodutibilidade. A análise de variância por postos de Friedman, realizada a partir de seis medidas repetidas de um mesmo paciente com cinco níveis diferentes de contraste (1:2 a 1:6), mostrou melhor reprodutibilidade com a camada do CVS ( $p=0,2085$ ), sendo esta a utilizada nas análises subsequentes.

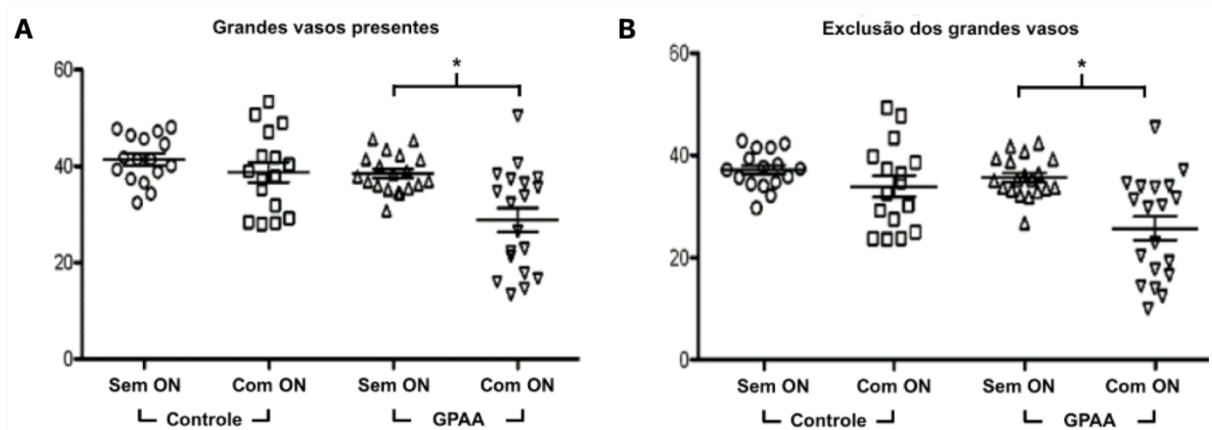
Ainda, a reprodutibilidade entre as condições experimentais foi muito boa, como observado em mais três participantes que realizaram quatro medidas repetidas em cada um dos momentos experimentais citados (12 imagens para cada camada/participante). O coeficiente de variabilidade médio para as camadas dos PVCFN e PVS (com exclusão dos grandes vasos da retina) foi de 0,080 e 0,076, respectivamente ( $p<0,001$ , *Intraclass Correlation test*).

### **5.5 Mudança na densidade vascular com ON**

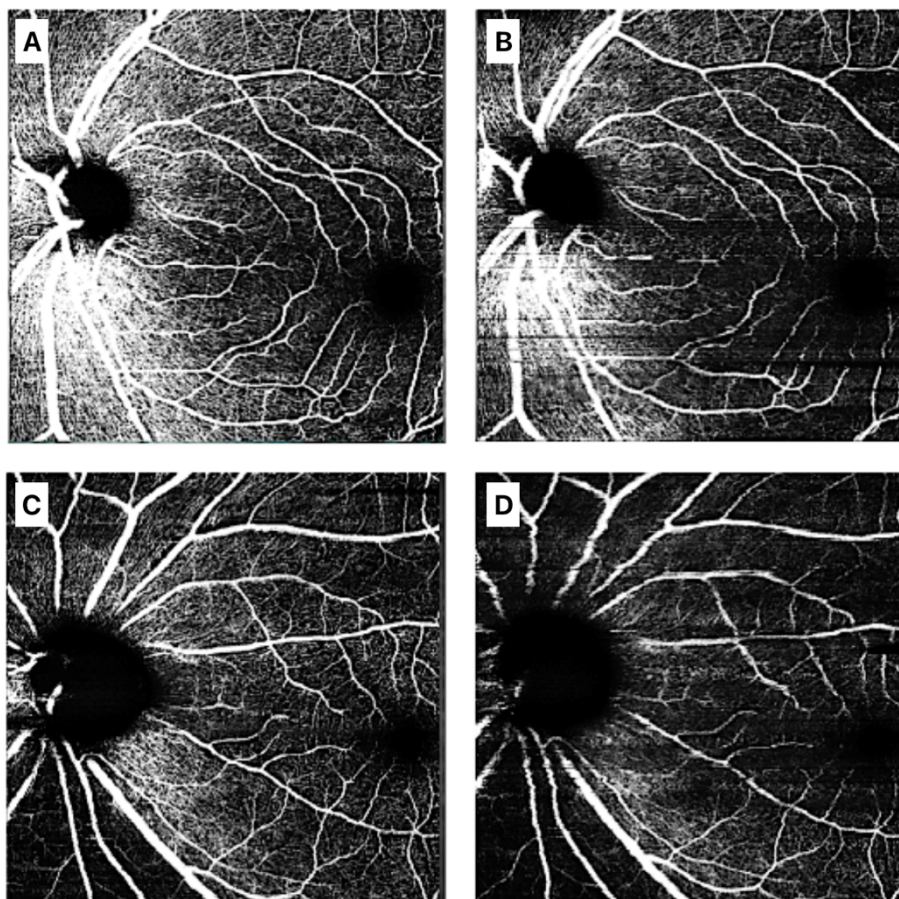
A avaliação qualitativa evidenciou que olhos do grupo glaucoma apresentavam áreas com menor DV, comparativamente aos do grupo controle, em que o uso do ON levou à redução generalizada ou localizada da DV peripapilar, comparada com a situação inicial. Ressalta-se que um paciente do grupo glaucoma foi excluído da análise quantitativa da DV por apresentar distorções de imagem, sem possibilidade de melhora com os ajustes citados. As análises realizadas com o cálculo da proporção de *pixels* brancos normalizada mostraram-se superiores na detecção das diferenças observadas nas situações experimentais.

Sem a exclusão dos grandes vasos, observou-se diminuição significativa da DV da camada do CVS entre as situações experimentais dos pacientes com GPAA (IC 95% da diferença = 4,41 a 14,85,  $p=0,001$  - Teste t de Student pareado) (Figura 13A). Com o emprego da máscara para exclusão dos grandes vasos, observaram-se resultados semelhantes com diminuição significativa da DV com o uso do ON nos pacientes do grupo glaucoma (IC 95% da diferença = 4,86 a 15,09;  $p=0,001$ ) (Figura 13B). A Figura 14 exemplifica casos de diminuição global da DV em dois participantes do estudo e a Tabela 2 apresenta todas as comparações de DV entre os grupos.

**Figura 13** - Comparação das medidas de contraste da camada do CVS, realizada pelo cálculo da proporção normalizada de *pixels*, entre os grupos controle e glaucoma. **(A)** Sem a exclusão dos grandes vasos; **(B)** com o emprego da máscara para exclusão dos grandes vasos. Foram significativas as diferenças entre as situações experimentais apenas no grupo glaucoma. \*:  $p < 0,05$



**Figura 14 -** Imagens *en face* de ATCO (camada do CVS) nas situações basais de um indivíduo do grupo controle e outro do grupo glaucoma (**A e C**, respectivamente). Nota-se diminuição global da densidade vascular, notória em microcapilares e pequenos vasos com o aumento da PIO, decorrente do uso de óculos de natação nos grupos controle e glaucoma (**B e D**, respectivamente).



**Tabela 2 -** Comparação da proporção de *pixels* brancos, indicativa da densidade vascular da camada do CVS, obtida pelas imagens *en face* de ATCO de olhos dos grupos controle e com GPAA submetidos ao aumento da PIO induzido pelo ON

Condição Experimental	Densidade Vascular (Grandes vasos presentes)		Densidade Vascular (Exclusão dos grandes vasos)	
	IC 95% da diferença	Valor de P*	IC 95% da diferença	Valor de P*
Óculos de Natação				
Controle sem vs com ON	-2,85 a 8,26	0,316	-2,22 a 8,66	0,226
GPAA sem vs com ON	4,41 a 14,85	<b>0,001</b>	4,86 a 15,09	<b>0,001</b>

**IC 95%:** Intervalo de confiança ao nível de 95%; **GPAA:** glaucoma primário de ângulo aberto; \* Test t de Student pareado.

## **5.6 Mudança na densidade vascular com adução e oftalmodinamômetro**

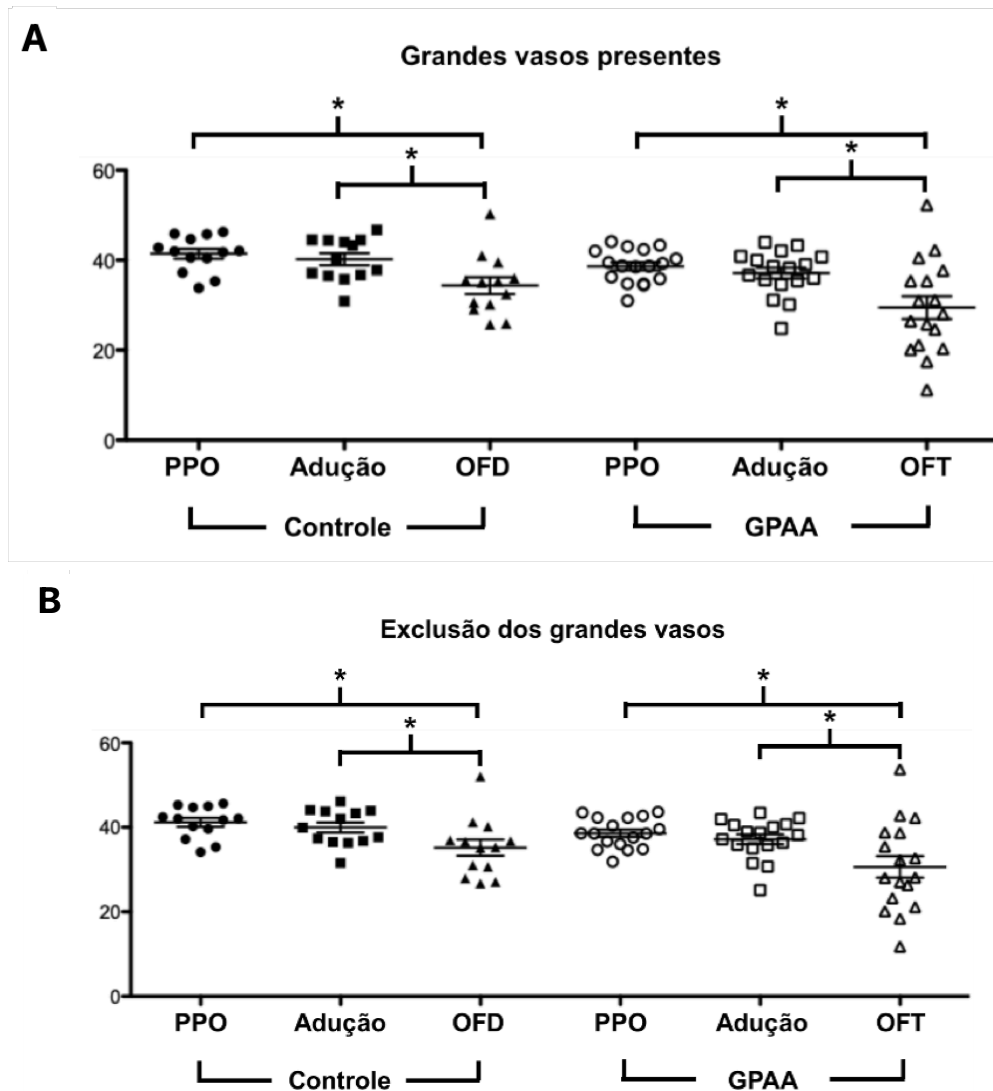
De forma semelhante ao ocorrido com ON, observou-se que olhos com GPAA apresentavam áreas com menor DV na camada do CVS, comparativamente aos do grupo controle, e que a aplicação do OFD levou à redução generalizada ou localizada da DV peripapilar, comparada com a situação inicial (PPO) e com os olhos em adução. Sem a exclusão dos grandes vasos, verificou-se diminuição significativa da DV entre os momentos PPO e AOFD e entre os momentos A e AOFD, tanto para os pacientes com GPAA, quanto controles, antes e após emprego da máscara para exclusão dos grandes vasos da retina (Tabela 3 e Figura 15).

**Tabela 3** - Comparação da proporção de *pixels*, indicativa da DV da camada do CVS obtida pelas imagens em face de ATCO de olhos dos grupos controle e GPAA, em posição primária do olhar e adução, submetidos ao aumento da PIO induzido pelo oftalmodinamômetro

Condição Experimental	Densidade Vascular (Grandes vasos presentes)		Densidade Vascular (Exclusão dos grandes vasos)		
	CVS	IC 95% da diferença	Valor de P*	IC 95% da diferença	Valor de P*
Controle PPO vs A		-0,59 a 3,04	0,167	-0,57 a 3,01	0,164
Controle PPO vs AOFT		2,30 a 11,84	<b>0,007</b>	1,04 a 10,94	<b>0,022</b>
Controle A vs AOFD		1,78 a 9,92	<b>0,009</b>	0,63 a 8,90	<b>0,027</b>
GPAA PPO vs A		-0,48 a 3,51	0,127	-0,51 a 3,33	0,139
GPAA PPO vs AOFT		3,79 a 14,59	<b>0,002</b>	2,31 a 13,63	<b>0,008</b>
GPAA A vs AOFD		3,11 a 12,23	<b>0,003</b>	1,84 a 11,27	<b>0,009</b>
<b>PVCFN</b>					
Controle PPO vs A		0,08 a 1,87	<b>0,034</b>	0,01 a 1,61	<b>0,046</b>
Controle PPO vs AOFD		3,00 a 9,99	<b>0,001</b>	1,99 a 8,60	<b>0,004</b>
Controle A vs AOFD		2,19 a 8,85	<b>0,003</b>	1,29 a 7,68	<b>0,009</b>
GPAA PPO vs A		-1,17 a 1,38	0,859	-0,84 a 1,28	0,668
GPAA PPO vs AOFD		-1,17 a 7,88	0,134	-2,26 a 6,68	0,307
GPAA A vs AOFD		-0,73 a 7,23	0,102	-2,02 a 6,01	0,305
<b>PVS</b>					
Controle PPO vs A		0,15 a 3,60	<b>0,035</b>	0,09 a 3,53	<b>0,041</b>
Controle PPO vs AOFD		7,09 a 16,50	<b>&lt; 0,001</b>	5,85 a 15,42	<b>&lt; 0,001</b>
Controle A vs AOFD		5,74 a 14,10	<b>&lt; 0,001</b>	4,58 a 13,07	<b>&lt; 0,001</b>
GPAA PPO vs A		-0,58 a 3,21	0,159	-0,66 a 3,05	0,188
GPAA PPO vs AOFD		4,46 a 15,51	<b>0,002</b>	2,34 a 14,08	<b>0,009</b>
GPAA A vs AOFD		3,49 a 13,85	<b>0,003</b>	1,72 a 12,31	<b>0,013</b>

**IC 95%:** Intervalo de confiança ao nível de 95%; **GPAA:** glaucoma primário de ângulo aberto; \*: Test t de Student pareado. **PPO:** posição primária do olhar; **A:** adução; **AOFD:** adução com a compressão pelo oftalmodinamômetro.

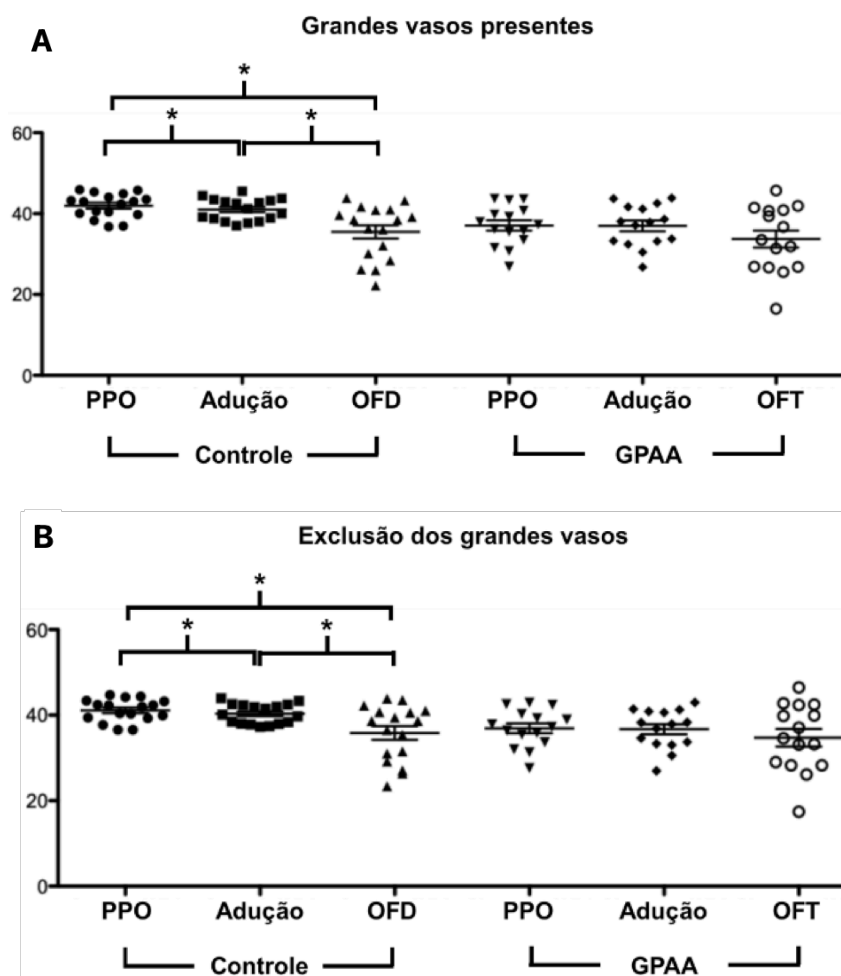
**Figura 15** - Comparação das medidas de contraste do CVS, pelo cálculo da proporção normalizada de *pixels*, entre os grupos controle e glaucoma, sem (gráfico A) e com (gráfico B) o emprego da máscara para exclusão dos grandes vasos. Foram significativas as diferenças entre as condições PPO e adução, e PPO e OFD em ambos os grupos. PPO: posição primária do olhar; OFD: adução de 25° com compressão pelo oftalmodinamômetro



A análise do PVCFN mostrou que apenas olhos do grupo controle apresentaram diminuição significativa da DV nos resultados obtidos com e sem exclusão dos grandes vasos, na comparação de todos os momentos experimentais. Olhos de pacientes com GPAA não mostraram diferenças significativas em nenhuma das comparações relativas ao PVCFN (Figura 16 e Tabela 3).

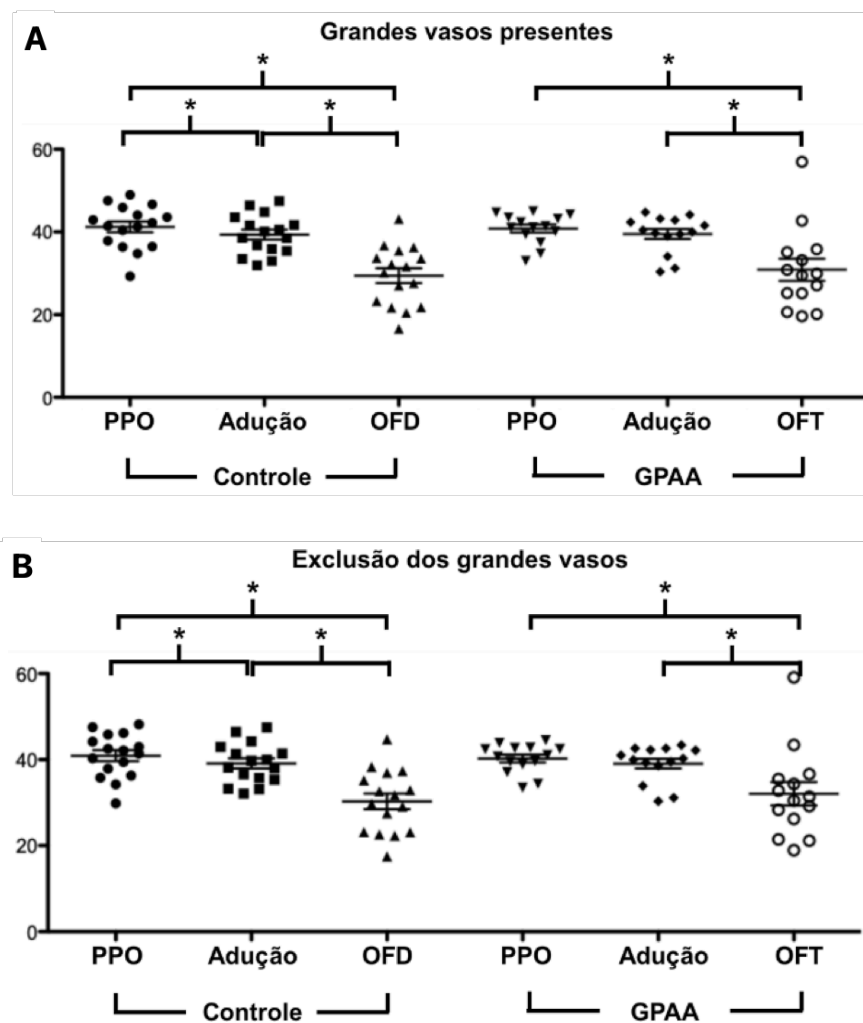


**Figura 16** - Comparação das medidas de contraste do PVCFN, pelo cálculo da proporção normalizada de *pixels*, entre os grupos controle e glaucoma, sem (A) e com (B) o emprego da máscara para exclusão dos grandes vasos. Foram significativas apenas as diferenças entre todos os momentos do grupo controle (vide tabela 3 para detalhes dos resultados). PPO: posição primária do olhar; OFT: adução de 25° com compressão pelo oftalmodinamômetro



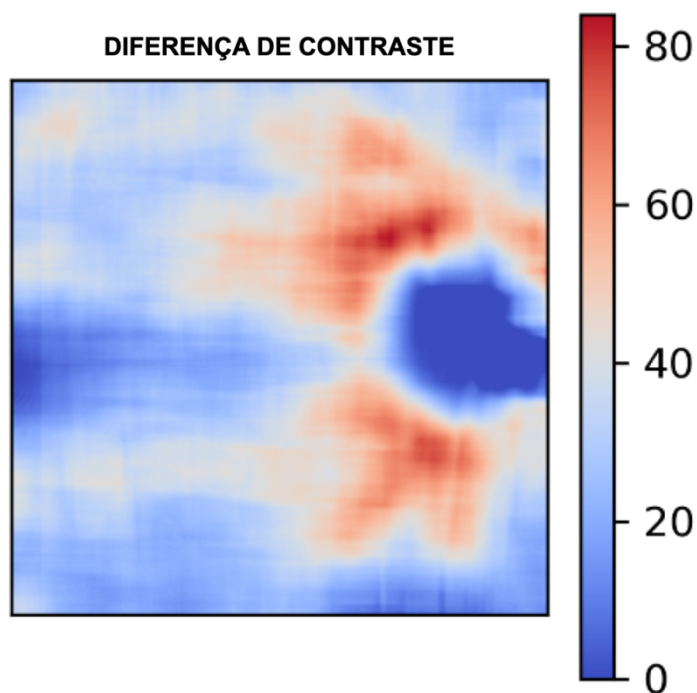
Os resultados da análise da DV do PVS foram, em parte, semelhantes aos observados no CVS, mostrando diminuição significativa com adução e indução do aumento da PIO com OFD em olhos de pacientes com GPAA (entre os momentos PPO e adução com compressão pelo OFD e entre adução sem e com a compressão pelo OFD, com ou sem exclusão dos grandes vasos). Olhos do grupo controle mostraram diminuição significativa da DV nos resultados obtidos com e sem exclusão dos grandes vasos, na comparação de todos os momentos experimentais (Figura 17 e Tabela 3).

**Figura 17** - Comparação das medidas de contraste do PVS, pelo cálculo da proporção normalizada de *pixels*, entre os grupos controle e glaucoma, sem **(A)** e com **(B)** o emprego da máscara para exclusão dos grandes vasos. PPO: posição primária do olhar; OFT: adução de 25° com compressão pelo oftalmodinamômetro



Estes achados de alterações na DV com aumento da PIO induzido pela compressão com o OFD são facilmente evidentes nos mapas de calor contruídos para cada situação (Figura 18).

**Figura 18** - Mapa de calor de um paciente com GPAA entre as condições PPO e AOFD. Observa-se que as áreas de maior diferença de contraste correspondem às áreas conhecidamente de maior vulnerabilidade para o glaucoma



### 5.7 Associação de fatores relacionados a mudanças na densidade vascular

A diferença nas medidas de DV nas camadas do PVS e PVCFN entre as condições PPO e adução e entre PPO e adução com a compressão pelo OFD foi considerada variável dependente para teste de associação com os diversos cofatores descritos anteriormente. Após regressão multivariada (Forward Stepwise Regression, valor de  $p$  entre 0,25 e 0,10), observou-se associação significativa da diferença de DV do PVS entre os momentos PPO e adução apenas com as medidas da PIO de base nos olhos de pacientes com GPAA ( $p=0,009$ ). De modo semelhante, houve associações significativas com a PIO basal entre os momentos PPO e adução com a compressão pelo OFD em todos os participantes ( $p=0,033$ ), mas também especificamente em olhos com GPAA ( $p=0,031$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4** - Associação dos resultados da diferença de DV no PVS obtidos pelas imagens de ATCO entre PPO e adução (A-PPO) e PPO e adução com OFD (AOFD-PPO), de olhos dos grupos controle e com GPAA, com os diversos cofatores estudados

A-PPO	TODOS			CONTROLE			GPAA		
	Estimativa	Erro Padrão	Valor de P	Estimativa	Erro Padrão	Valor de P	Estimativa	Erro Padrão	Valor de P
Pio basal	Não significativo			Não significativo			0,83	0,23	0,009
<b>AOFD-PPO</b>									
Pio basal	1,26	0,56	0,033	Não significativo			1,84	0,75	0,031

**GPAA:** glaucoma primário de ângulo aberto; **A-PPO:** Diferença nos resultados de DV medidos entre os momentos A (adução) e PPO; **AOFD-PPO:** Diferença nos resultados de DV medidos entre os momentos de adução com a compressão pelo OFD (adução e uso do oftalmodinamômetro) e PPO; **PIO:** pressão intraocular; **PPO:** posição primária do olhar; **DV:** densidade vascular; **A:** adução.

Com relação à camada do PVCFN, observou-se associação significativa da diferença da DV entre os momentos PPO e adução, considerando todos os participantes, com o EE ( $p=0,029$ ) e AXL do globo ocular ( $p=0,003$ ), e com a PIO basal de olhos de pacientes com GPAA ( $p=0,001$ ) (Tabela 5). Ainda, conforme descrito nas Tabelas 5 e 6, houve associação significativa com a rigidez escleral ( $p=0,033$ ) e PIO máxima (induzida pelo OFD;  $p=0,002$ ).

**Tabela 5**- Associação dos resultados da diferença de DV das camadas do PVCFN obtidos pelas imagens de ATCO entre os momentos PPO e adução (A-PPO) e entre PPO e adução com o OFD (AOFD-PPO), de olhos dos grupos controle e com GPAA, com os diversos cofatores estudados

A-PPO	TODOS			CONTROLE			GPAA		
	Estimativa	Erro Padrão	Valor de P	Estimativa	Erro Padrão	Valor de P	Estimativa	Erro Padrão	Valor de P
EE	-0,42	0,18	0,029	Não significativo			Não significativo		
AXL	1,15	0,35	0,003	Não significativo			Não significativo		
AOFD-PPO	Estimativa	Erro Padrão	Valor de P	Estimativa	Erro Padrão	Valor de P	Estimativa	Erro Padrão	Valor de P
Rigidez escleral	Não significativo			Não significativo			640	250	0,033
PIO máxima	Não significativo			Não significativo			2,79	0,63	0,002

**GPAA:** glaucoma primário de ângulo aberto; **A-PPO:** Diferença nos resultados de DV medidos entre os momentos A (adução) e PPO; **AOFD-PPO:** Diferença nos resultados de DV medidos entre os momentos AOFD (adução e compressão pelo OFD) e PPO. **EE:** equivalente esférico; **AXL:** comprimento axial do olho.

**Tabela 6** - Resultados da regressão multivariada da associação entre a diferença na DV da ATCO nas camadas superficiais e a associação significativa dos cofatores entre os olhos dos grupos GPAA e controle

Camada da ATCO	Controle			GPAA		
	CVS	Estimativa	Valor de P	Estimativa	Valor de P	Valor de P
		Erro padrão			Erro padrão	
PIO basal		Não-significativo		1,65	0,53	0,022
PIO máxima	1,81	0,66	0,039	2,16	0,59	0,003
Rigidez escleral		Não-significativo		420	140	0,029
<b>PVS</b>						
PIO basal		Não-significativo		1.84	0.75	0.031
<b>PVCFN</b>						
Rigidez escleral		Não-significativo		640	250	0,033
PIO máxima		Não-significativo		2,79	0,63	0,002

**ATCO:** angiografia por tomografia de coerência óptica; **GPAA:** glaucoma primário de ângulo aberto; **PIO:** pressão intraocular; **CVS:** complexo vascular superficial; **PVS:** plexo vascular superficial; **PVCFN:** plexo vascular da camada de fibras nervosas da retina.

## **6. *Discussão***

---

Os resultados do presente estudo mostraram que há significativa relação inversa entre a DV e o aumento da PIO. Qualitativamente, o aumento da PIO, tanto induzido pelo ON quanto pelo OFD, ocasionou aguda redução na DV em voluntários saudáveis e em pacientes com GPAA. Porém, essa redução foi mais significativa no grupo com glaucoma. Quantitativamente, a análise multivariada mostrou correlação positiva entre a rigidez escleral e a variação da PIO com as mudanças na DV.

Vale ressaltar que, conforme já explicado anteriormente, a medida da DV nas camadas superficiais da retina não é uma quantificação direta do fluxo vascular, uma vez que esta é uma função direta da velocidade com que as hemácias percorrem determinado espaço no interior de um vaso sanguíneo. Porém, se o fluxo é reduzido o suficiente para impossibilitar a detecção pela ATCO em olhos doentes, pode-se inferir que a baixa DV pode ser indicadora da redução do fluxo sanguíneo nas regiões acometidas. Estudos futuros serão necessários para comparar essas medidas de DV na ATCO com o fluxo sanguíneo medido pelo *Doppler*, por exemplo.

No presente estudo foram utilizados dois métodos diferentes (ON e OFD) para provocar a elevação da PIO nos olhos avaliados. Além disso, comparou-se o efeito da adução do globo ocular na DV nas camadas superficiais da retina utilizando a ATCO. De modo geral, os dois dispositivos usados para gerar aumento da PIO produziram redução significativa da DV das camadas superficiais da retina peripapilar (87). Além disso, avaliações preliminares não mostraram alterações na DV em camadas mais profundas com a elevação da PIO induzida por ambos os métodos.

A elevação da PIO com o OFD provoca anteriorização da LC em glaucomas avançados, observada em imagens de TCO (88). Além disso, usando teste provocativo em quarto escuro, a elevação da PIO em pacientes com glaucoma primário de ângulo fechado causa maior movimentação dos poros da LC no plano frontal, sendo maior quanto mais elevada a PIO e mais profunda a escavação (89). Esses mecanismos de alteração na LC podem ser similares ao observado no neste estudo, já que as fibras esclerais profundas da região peripapilar e a LC formam o tecido conectivo da CNO (12). Isso pode justificar a redução no contraste das imagens submetidas ao aumento da PIO, representando indiretamente a redução do fluxo vascular nas camadas mais superficiais da retina. Além disso, as medidas de contraste durante a adução foram menores, porém não significativas, em comparação

com as imagens em PPO, apontando que a tração da bainha do NO na região peripapilar temporal pode não ser suficiente para levar à diminuição do fluxo vascular na região tracionada. Apenas quando os olhos estavam em adução e com a PIO elevada detectou-se diminuição da DV global (18,20). Os dois modelos (ON e OFD) se mostraram adequados à proposta experimental levantada, porém os dados obtidos com os ONs foram mais variáveis, com dispersão de resultados, inclusive na variação da PIO. Ademais, com os dados finalizados, observou-se que a exclusão dos grandes vasos da retina com algoritmo automatizado transcorreu com mínimas diferenças nas análises, tanto com o uso do modelo do ON quanto do OFD. Além disso, este estudo apresentou resultados semelhantes a estudos prévios (90,91), mostrando que a DV foi significativamente menor nas camadas mais superficiais da retina.

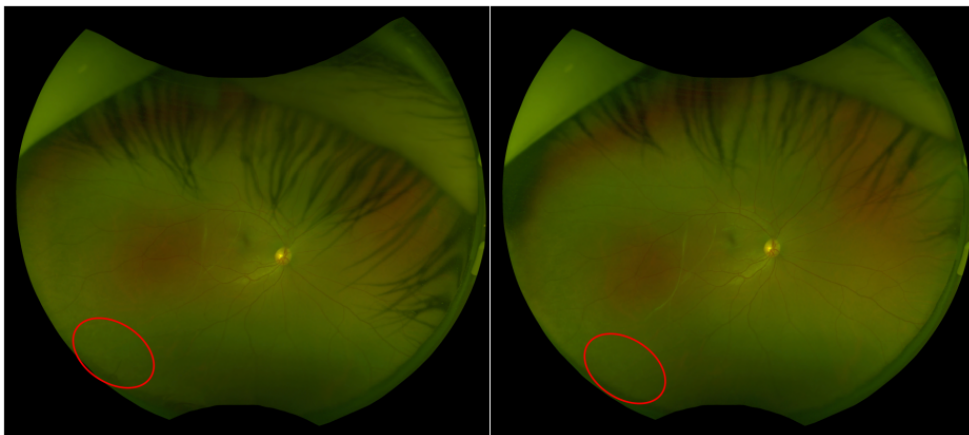
As análises das camadas que compõem o CVS foram importantes para tentar esclarecer os achados apresentados inicialmente. Os resultados da camada do PVS parecem ser os principais contribuintes dos achados observados em conjunto na camada do CVS, ou seja, diminuição significativa da DV média apenas quando houve elevação induzida da PIO, não sendo evidenciada diferença significativa induzida isoladamente pela adução no grupo de olhos com GPAA. Especula-se que as diferenças encontradas na adução, isoladamente, no grupo controle, tanto no PVS quanto no PVCFN, em conjunto com a não diferença de DV observada na camada do PVCFN, possam decorrer da presença de uma rede vascular de base mais íntegra em olhos sadios, tornando mais sensível a verificação de pequenas diferenças induzidas apenas pela adução exclusiva, principalmente na camada mais superficial (PVCFN). Infelizmente, pela limitação da área de análise do algoritmo do aparelho de ATCO utilizado, não foi possível avaliar a retina nasal ao NO. Assim, futuros estudos serão necessários com a utilização de aparelhos com maiores áreas de análise de ATCO ou com adaptações em seus protocolos de captura.

Além disso, as imagens em adução não sofreram alterações de alinhamento, uma vez que o eixo do aparelho de ATCO foi deslocado a fim de ficar paralelo ao eixo visual, como nos exames em PPO. Porém, pode-se notar que a adução pode gerar tração dos tecidos, em particular os feixes vasculares da retina, fonte possível de artefatos. Acredita-se que esse efeito foi minimizado por conta da não detecção de diferença significativa na DV PPO e adução. Resultados semelhantes, de pouca



diferença em relação à adução, foram encontrados em outros estudos (5,27). A análise de reprodutibilidade mostrou ainda níveis baixos e aceitáveis de coeficiente de variabilidade nas análises processadas com exclusão de grandes vasos em ambas as camadas ( $p < 0,001$ ), denotando consistência nas análises das imagens processadas. Ainda, não foi observada distorção gerada pela aplicação de força externa pelos ON, nem mesmo pelo OFD, conforme verificado em foto de retina grande angular obtida durante sua aplicação em um paciente voluntário (Figura 19).

**Figura 19 -** Retinografia grande angular em midríase do olho direito de participante voluntário, tomada durante a aplicação do OFD na região perilimbar temporal inferior (imagem já invertida). Nota-se elipse vermelha em região esperada de protrusão dada pela compressão do aparelho, sem alterações visíveis.



A proposta do modelo baseado na observação de alterações estruturais induzidas pelo movimento de adução ocular, como descrito por alguns autores (3,23), não mostrou diferenças significativas no posicionamento das principais arcadas vasculares, estudadas em projeções das zonas de vulnerabilidade do glaucoma, assim como não se observou diferenças na espessura da CFNR, nos valores obtidos nos diversos setores de Garway-Heath. Interessante foi a evidência de diferenças significativas no posicionamento das arcadas arteriais temporais, com maior ângulo de abertura em olhos com glaucoma, podendo indicar anasalamento dos troncos vasculares decorrentes de perda de sustentação e mudanças de posicionamento com evolução do dano glaucomatoso nesses setores.

O estudo de regressão entre as diferenças na DV induzidas pela adução e elevação da PIO com o uso do OFD e potenciais fatores associados apontou interessantes resultados que podem ajudar na compreensão da doença. Durante a adução, observou-se associação significativa entre os níveis iniciais da PIO e diferenças na DV em ambas as camadas superficiais com a adução ocular realizada em olhos com glaucoma, que pode indicar que pacientes com níveis mais elevados da PIO podem apresentar diminuição de perfusão quando em adução ocular prolongada. Ainda, quando analisados todos os participantes (controles e com GPAA), houve associação significativa com o EE e AXL na camada do PVCFN. Tal fato complementa os achados prévios de aumento de tensão em tecidos superficiais (internos da retina) com a adução, com compressão da rede vascular da coroide (29).

Durante a indução de aumento da PIO em adução, os resultados encontrados apontaram também associação significativa entre a diferença de DV e os níveis iniciais da PIO na camada do PVS, tanto na análise do conjunto de todos os participantes quanto na análise isolada de olhos com GPAA. Interessante notar que, tal situação experimental levou à associação significativa com a rigidez escleral e níveis finais de PIO na camada do PVCFN, exclusivamente em olhos com glaucoma. Especula-se, assim, que níveis mais altos de PIO levariam também a maior compressão dos capilares da rede vascular, como esperado, e que a maior rigidez escleral seria um fator de menor complacência do leito escleral, dificultando o "amortecimento" das regiões sob pressão, com possibilidade de surgimento de áreas localizadas e variadas de isquemia tecidual. A elevação crônica da PIO foi associada ao aumento da rigidez escleral e correlações entre o enrijecimento da esclera, alterações vasculares e glaucoma já foram relatadas anteriormente (26,30). Ainda, áreas peripapilares têm sido associadas à perda tecidual axonal no glaucoma, além da LC (24-26).

Quanto às limitações do estudo, além da possível tração vascular quando o olho em adução, pode-se citar o caráter transversal de avaliação dos indivíduos. Além disso, podem haver limitações do próprio aparelho de ATCO (incluindo impossibilidade de aumento da área de estudo para envolver regiões peripapilares nasais) e na qualidade das imagens, bem como o aparecimento de artefatos relacionados a movimentos oculares finos e ao ato de piscar (92). Outros artefatos, descritos previamente, foram corrigidos com o desenvolvimento dos algoritmos para

alinhamento e recorte, além do trabalho de correção de segmentação e contraste automático. Também a escolha de um dos olhos para estudo com ON e outro para adução e OFD, se deu pelo tempo alto gasto em cada paciente. Priorizou-se a realização do experimento em um único dia e a não interferência de qualquer compressão ocular prévia, diferente do proposto no protocolo, no olho a ser estudado, por motivos de mudança transitória na PIO e mecanismos autorregulatórios nos vasos da retina. Também, diferenças de DV medidas pela ATCO não representam diretamente isquemia tecidual, que tem conceito mais amplo e denota sofrimento de tecidos-alvo por falta de perfusão sanguínea.

Outro ponto a se considerar é a diferença previamente observada na média de idade entre os grupos. Ressalta-se que a inclusão de novos participantes em ambos os grupos e exclusão de casos com baixa qualidade de imagem levaram ao melhor pareamento etário.

Os achados do presente estudo puderam demonstrar diferenças significativas na DV em camadas superficiais da retina, decorrentes de adução ocular e aumento abrupto da PIO em dois modelos de compressão ocular. Houve associação significativa dessas diferenças com níveis da PIO em pacientes com GPAA, além de maior rigidez escleral, com diferenças na DV observadas particularmente no PVCFN. No entanto, outros fatores considerados importantes fatores de risco no glaucoma, como os níveis de PA e PPOM, não se associaram significativamente nestes modelos agudos de elevação da PIO. Especula-se, ainda, que a adução isoladamente não levaria à diminuição da DV em olhos com GPAA, em nenhuma das camadas superficiais, pelo fato de que potencial ação isquêmica deletéria se apresentaria em olhos sem nenhuma deficiência vascular nas camadas superficiais, tais como pacientes controles ou aqueles em fases fisiopatológicas iniciais da doença. Estudos futuros poderão corroborar o conjunto de resultados deste estudo.

## **7. Conclusões**

---

Após análise dos resultados, concluiu-se que:

1. Pacientes com GPAA apresentaram maior ângulo de abertura das arcadas temporais quando comparados com controles saudáveis, porém não foi observada diferença significativa entre o desvio das arcadas temporais em adução nos dois grupos.
2. Não foi observada diferença significativa na espessura da CFNR entre adução e PPO, tanto nos controles saudáveis quanto em pacientes com GPAA.
3. Houve maior redução da DV com aumento da PIO induzido pelo ON no grupo glaucoma apenas na camada do PVCFN.
4. Houve redução significativa da DV com aumento da PIO induzido pela compressão com o OFD em todas as camadas superficiais do grupo controle, e nas camadas do PVS e CVS do grupo glaucoma. A análise multivariada mostrou correlação positiva entre a rigidez escleral e a variação da PIO com as mudanças na DV.

## ***8. Referências Bibliográficas<sup>1</sup>***

---

---

<sup>1</sup>Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

1. Resnikoff S, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82(11):844-51.
2. Quigley H, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-7.
3. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol.* 2011 Dec;
4. Caprioli J. Correlation of visual function with optic nerve and nerve fiber layer structure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1989;33(Suppl):319-30.
5. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet.* 2004;363(9422):1711-20.
6. Leske MC, et al. Risk Factors for Open-angle Glaucoma: The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(7):918-24.
7. Weinreb RN, Harris A. *Ocular blood flow in glaucoma.* 1<sup>st</sup> Ed. Amsterdam: Klugler Publication; 2009. 175p.
8. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - Relevance for glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011;93(2):141-55.
9. Flammer J, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(4):359-93.
10. Zeitz O, et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(10):1245-8.
11. Moore NA, et al. Baseline retrobulbar blood flow is associated with both functional and structural glaucomatous progression after 4 years. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(3):305-8.
12. Boote C, et al. Scleral structure and biomechanics. *Prog Retin Eye Res.* 2020;74:100773.
13. Lee KM, et al. Positional change of optic nerve head vasculature during axial elongation as evidence of lamina cribrosa shifting: Boramae Myopia Cohort Study Report 2. *Ophthalmology.* 2018;125(8):1224-33.
14. Schuman JS. Measuring blood flow so what? *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(9):1052-3.
15. Demer JL. Optic nerve sheath as a novel mechanical load on the globe in ocular ductation. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4):1826-38.

16. Sibony PA, Kupersmith MJ, Kardon RH. Optical coherence tomography neuro-toolbox for the diagnosis and management of papilledema, optic disc edema, and pseudopapilledema. *J Neuroophthalmol*. 2021;41(1):77-92.
17. Sibony PA. Gaze evoked deformations of the peripapillary retina in papilledema and ischemic optic neuropathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(11):4979-87.
18. Lee WJ, et al. Changes in the optic nerve head induced by horizontal eye movements. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204069.
19. Le A, et al. Age-dependent deformation of the optic nerve head and peripapillary retina by horizontal duction. *Am J Ophthalmol*. 2020;209:107-16.
20. Demer JL, et al. Optic nerve traction during adduction in open angle glaucoma with normal versus elevated intraocular pressure. *Curr Eye Res*. 2020;45(2):199-210.
21. Ma KT, et al. The effect of swimming goggles on intraocular pressure and blood flow within the optic nerve head. *Yonsei Med J*. 2007;48(5):807-9.
22. Starr CE, Radcliffe NM. Swimming goggles and elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(5):700.
23. Paula APB, et al. Effects of swimming goggles wearing on intraocular pressure, ocular perfusion pressure, and ocular pulse amplitude. *J Glaucoma*. 2016;25(10):860-4.
24. Mansouri K. Optical coherence tomography angiography and glaucoma: searching for the missing link. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(10):879-80.
25. Jia Y, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1322-32.
26. Jia Y, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 2012;3(12):3127-37.
27. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(18):1901-11.
28. Allingham RR, et al. *Shields Textbook of Glaucoma*, 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 656p.
29. Prum BE, et al. Primary open-angle glaucoma suspect preferred practice pattern® guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P112-51.
30. Leske MC, et al. Factors for progression and glaucoma treatment: The early manifest glaucoma trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(2):102-6.



31. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(2):186.
32. Gaasterland DE, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race: Seven-year results. *Ophthalmology.* 1998;105(7):1146-64.
33. Gaasterland DE, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-40.
34. Ederer F, et al. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 9. Comparison of glaucoma outcomes in black and white patients within treatment groups. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):311-20.
35. Nouri-Mahdavi K, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology.* 2004;111(9):1627-35.
36. Senger C, et al. Electrophysiology in glaucoma. *J Glaucoma.* 2020;29(2):147-53.
37. Foster PJ, et al. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2):238-42.
38. Paranhos Jr. A et al. 3º Consenso Brasileiro De Glaucoma Primário De Ângulo Aberto. 3ª Ed. Sociedade Brasileira de Glaucoma. São Paulo: BestPoint, 2009. 100p.
39. Spaeth GL, et al. Systems for staging the amount of optic nerve damage in glaucoma: A critical review and new material. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(4):293-315.
40. Hoyt WF, Newman NM. The earliest observable defect in glaucoma? *Lancet.* 1972;1(7752):692-3.
41. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994;39(1):23-42.
42. Quigley HA. Open-angle glaucoma. *N Engl J Med.* 1993;328(15):1097-106.
43. Arend O, et al. Pathogenetic aspects of the glaucomatous optic neuropathy: Fluorescein angiographic findings in patients with primary open angle glaucoma. *Brain Res Bull.* 2004;62(6):517-24.
44. Quigley HA, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3460-6.

45. Weinreb RN. Ocular blood flow in glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):281-3.
46. Haefliger IO, Hitchings RA. Relationship between asymmetry of visual field defects and intraocular pressure difference in an untreated normal (low) tension glaucoma population. *Acta Ophthalmol*. 1990;68(5):564-7.
47. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994;38(Suppl.):S3-6.
48. Rankin S, et al. Visual field correlations with color Doppler studies in open angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1996;5(1):15-21.
49. Piltz-Seymour JR, et al. Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(1):63-9.
50. Galassi F, et al. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: A color doppler imaging study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1711-5.
51. Sato EA, et al. Decreased blood flow at neuroretinal rim of optic nerve head corresponds with visual field deficit in eyes with normal tension glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(7):795-801.
52. Venkataraman ST, Flanagan JG, Hudson C. Vascular reactivity of optic nerve head and retinal blood vessels in glaucoma-A review. *Microcirculation*. 2010;17(7):568-81.
53. Weinreb RN, et al. The role of ocular perfusion pressure in glaucoma. *New York: Eye Net Mag*; 2016. 12p.
54. Zhi Z, et al. Impact of intraocular pressure on changes of blood flow in the retina, choroid, and optic nerve head in rats investigated by optical microangiography. *Biomed Opt Express*. 2012;3(9):2220-33.
55. Wang YM, et al. Retinal blood flow detection in diabetic patients by doppler fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2009;17(5):4061-73.
56. de Carlo TE, et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015;1:5.
57. Koustenis A, et al. Optical coherence tomography angiography: An overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):16-20.
58. Morgan JIW. The fundus photo has met its match: Optical coherence tomography and adaptive optics ophthalmoscopy are here to stay. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36(3):218-39.

59. Rodrigues JPDSO. Angiografia por tomografia de coerência ótica - da estrutura à função. Dissertação (Mestrado). Universidade de Lisboa. Lisboa. 2017.
60. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques*. 2005;39(6 Suppl):S6-13.
61. Jia Y, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710-25.
62. Werner AC, Shen LQ. A Review of OCT Angiography in Glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(4):279-286.
63. Rao HL, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2020;29(4):312-21.
64. Liu L, et al. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(9):1045-52.
65. Carpineto P, et al. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(5):671-6.
66. Lim HB, et al. The difference in repeatability of automated superficial retinal vessel density according to the measurement area using OCT angiography. *J Ophthalmol*. 2020;2020:5686894.
67. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(1):137-43.
68. Radius RL, Gonzales M. Anatomy of the lamina cribrosa in human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(12):2159-62.
69. Boden C, et al. The structure-function relationship in eyes with glaucomatous visual field loss that crosses the horizontal meridian. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(7):907-12.
70. Sibony PA, Wei J, Sigal IA. Gaze-evoked deformations in optic nerve head drusen: repetitive shearing as a potential factor in the visual and vascular complications. *Ophthalmology*. 2018;125(6):929-37.
71. Sigal IA, Flanagan JG, Ethier CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(11):4189-99.
72. Burgoyne CF, et al. 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.

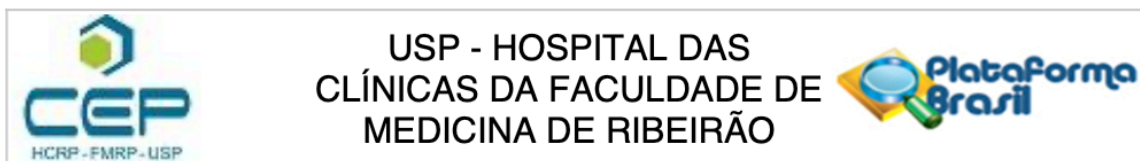
73. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(8):2660-5.
74. Fujita K, et al. Reading performance in patients with central visual field disturbance due to glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2006;110(11):914-8.
75. Coeckelbergh TRM. The effect of visual field defects on driving performance. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(11):1509-16.
76. Yarmohammadi A, et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2498-508.
77. Chang MY, et al. Deformation of optic nerve head and peripapillary tissues by horizontal duction. *Am J Ophthalmol*. 2017;174:85-94.
78. Wang X, et al. In vivo 3-dimensional strain mapping confirms large optic nerve head deformations following horizontal eye movements. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5825-33.
79. Wang X, et al. Optic nerve tortuosity and globe proptosis in normal and glaucoma subjects. *J Glaucoma*. 2019;28(8):691-6.
80. Kimura Y, et al. Retinal nerve fiber layer defects in highly myopic eyes with early glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6472-8.
81. Akil H, et al. Optical coherence tomography angiography of the optic disc; an overview. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12(1):98-105.
82. Lauretti CR, Lauretti Filho A. Glaucomas. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1997;30:56-65.
83. Goldmann H, Schmidt T. Der rigiditätskoeffizient. (Friedenwald) Friedenwald's rigidity coefficient. *Ophthalmologica*. 1957;133(4-5):330-5; discussion, 335-6.
84. Calixto N. Tonometry (applanation versus impression) and the scleral rigidity coefficient. *Rev Bras Oftalmol*. 1961;20:49-72.
85. Kromer R, et al. Optical coherence tomography-based scattering properties of retinal vessels in glaucoma patients. *Curr Eye Res*. 2018;43(4):503-10.
86. Tun TA, et al. Shape changes of the anterior lamina cribrosa in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes following acute intraocular pressure elevation. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(11):4869-77.

87. Lim S, et al. Optical coherence tomography angiography demonstrates strain and volume effects on optic disk and peripapillary vasculature caused by horizontal duction. *Curr Eye Res.* 2023;48(5):518-27.
88. Gizzi C, Cellini M, Campos EC. In vivo assessment of changes in corneal hysteresis and lamina cribrosa position during acute intraocular pressure elevation in eyes with markedly asymmetrical glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:481-92.
89. Wang YX, et al. Lamina cribrosa pore movement during acute intraocular pressure rise. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(6):800-6.
90. Liu L, et al. Projection-resolved optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2019;207:99-109.
91. Takusagawa HL, et al. Projection-resolved optical coherence tomography angiography of macular retinal circulation in glaucoma. *Ophthalmology.* 2017;124(11):1589-99.
92. Enders C, et al. Quantity and quality of image artifacts in optical coherence tomography angiography. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210505.

## ***9. Anexo***

---

## COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Correlação de Variáveis Relacionadas a Tecidos Vasculares e Nervosos da Retina e Nervo Óptico no Glaucoma

**Pesquisador:** Jayter Silva de Paula

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 11397319.0.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.365.208

#### Apresentação do Projeto:

O advento da tomografia de coerência óptica (OCT) com angiografia (OCTA) permitiu a visualização da microcirculação da retina e da cabeça do nervo óptico (CNO) e sua relação com todas camadas retinianas. Estudos com OCTA têm mostrado uma redução na densidade vascular em algumas doenças da retina, incluindo achados de diminuição da perfusão em pacientes com glaucoma. Diversos fatores foram correlacionados à deformação da CNO, lâmina crivosa e tecidos peripapilares, incluindo o aumento da pressão intraocular e, recentemente, os movimentos horizontais do olho. Considerando que a microvasculatura retiniana possa sofrer alterações decorrentes de fatores mecânicos locais, este estudo busca correlacionar as possíveis alterações vasculares e na camada de fibras nervosas da retina, detectadas por meio da OCT e OCTA, em pacientes saudáveis e glaucomatosos, em situações normais e durante movimentos horizontais do olhar e aumento da pressão intraocular. Os achados deste trabalho trarão novos conhecimentos a cerca da relação fisiopatológica entre eventos mecânicos e perda axonal no glaucoma. Os resultados obtidos também propiciarão publicações em revistas arbitradas de alta indexação internacional. Além disso, este projeto envolverá a preparação de recursos humanos, de graduação e pós-graduação, tanto para o desenvolvimento de pesquisa como para pensamento científico crítico.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO

**Bairro:** MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.048-900

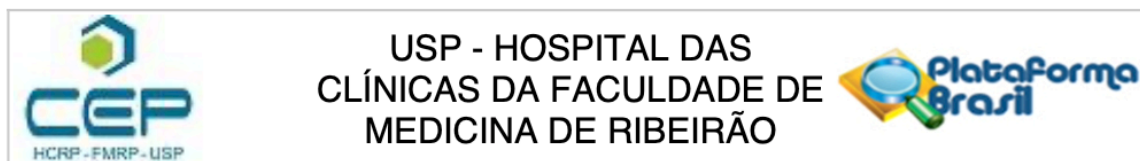
**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3602-2228

**Fax:** (16)3633-1144

**E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.365.208

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

1. Comparar as medidas de desvios das arcadas temporais entre a PPO, adução de 15 graus e abdução de 30 graus em imagens de fundo de olho de pacientes com GPAA e controles saudáveis.

Objetivo Secundário:

- a) Avaliar eventuais diferenças de medidas da espessura das rimas temporal, nasal, superior, inferior nos mesmos participantes, por meio de análises obtidas pela OCT e;
- b) Comparar eventuais diferenças de densidade vascular da região macular e peripapilar, obtidas pelo OCT-A, antes e durante o uso de óculos de natação modificados entres pacientes com GPAA e controles saudáveis.

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

Riscos:

Considerando que não haverá intervenções ou procedimentos invasivos, uma vez que serão usados apenas dispositivos diagnóstico com níveis de segurança aprovados, não há riscos diretos inerentes a este estudo. O desconforto potencial pode ocorrer pela colocação dos óculos de natação, porém o mesmo é comercialmente disponível para prática desportiva e será colocado por aproximadamente 10-15 minutos apenas.

Benefícios:

Os desdobramentos deste estudo poderão oferecer perspectivas de inovação tecnológica na área de terapêutica ocular, os quais servirão de fonte para futuras abordagens com novos fármacos ou protocolos de exames de pacientes, levando em consideração as possíveis alterações vasculares do glaucoma.

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

O projeto está bem escrito, tem metodologia pertinente e responde aos objetivos propostos.

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

Todos apresentados e de acordo com as normas vigentes.

#### **Recomendações:**

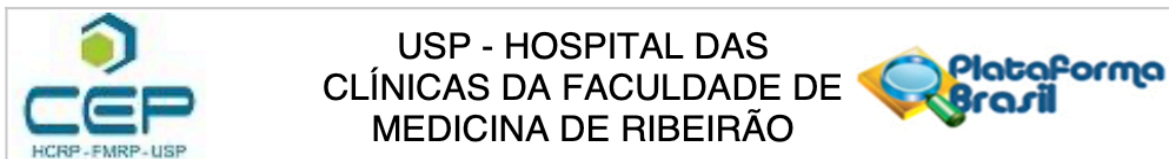
Não se aplica.

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

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido VERSÃO 3.2019, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br





Continuação do Parecer: 3.365.208

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

1. Comparar as medidas de desvios das arcadas temporais entre a PPO, adução de 15 graus e abdução de 30 graus em imagens de fundo de olho de pacientes com GPAA e controles saudáveis.

Objetivo Secundário:

- a) Avaliar eventuais diferenças de medidas da espessura das rimas temporal, nasal, superior, inferior nos mesmos participantes, por meio de análises obtidas pela OCT e;
- b) Comparar eventuais diferenças de densidade vascular da região macular e peripapilar, obtidas pelo OCT-A, antes e durante o uso de óculos de natação modificados entres pacientes com GPAA e controles saudáveis.

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

Riscos:

Considerando que não haverá intervenções ou procedimentos invasivos, uma vez que serão usados apenas dispositivos diagnóstico com níveis de segurança aprovados, não há riscos diretos inerentes a este estudo. O desconforto potencial pode ocorrer pela colocação dos óculos de natação, porém o mesmo é comercialmente disponível para prática desportiva e será colocado por aproximadamente 10-15 minutos apenas.

Benefícios:

Os desdobramentos deste estudo poderão oferecer perspectivas de inovação tecnológica na área de terapêutica ocular, os quais servirão de fonte para futuras abordagens com novos fármacos ou protocolos de exames de pacientes, levando em consideração as possíveis alterações vasculares do glaucoma.

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

O projeto está bem escrito, tem metodologia pertinente e responde aos objetivos propostos.

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

Todos apresentados e de acordo com as normas vigentes.

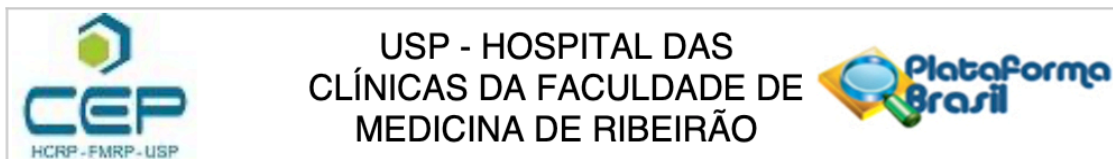
#### **Recomendações:**

Não se aplica.

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

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido VERSÃO 3.2019, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.365.208

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1270029.pdf	20/05/2019 23:31:13		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_parecer_jsp_20_05_2019.docx	20/05/2019 23:30:10	RICARDO OKADA NAKAGHI	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3276401.pdf	20/05/2019 23:28:20	RICARDO OKADA NAKAGHI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_OCTA_controle_versao1.docx	20/05/2019 23:27:34	RICARDO OKADA NAKAGHI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_OCTA_doente_versao3.docx	20/05/2019 23:27:17	RICARDO OKADA NAKAGHI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_OCTA.docx	08/04/2019 20:38:19	RICARDO OKADA NAKAGHI	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	08/04/2019 20:38:09	RICARDO OKADA NAKAGHI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Final_OCTA_CEP.docx	08/04/2019 20:37:50	RICARDO OKADA NAKAGHI	Aceito
Folha de Rosto	FR_OCTA_Jayter.pdf	08/04/2019 20:33:53	RICARDO OKADA NAKAGHI	Aceito
Outros	Formulario_UPC.jpeg	06/02/2019 22:53:14	RICARDO OKADA NAKAGHI	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	06/02/2019 22:52:27	RICARDO OKADA NAKAGHI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

## ***10. Apêndice***

---

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Grupo com GPAA)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**(Participante com Glaucoma)**

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa:

CORRELAÇÃO DE VARIÁVEIS RELACIONADAS A TECIDOS VASCULARES E NERVOSOS DA RETINA E NERVO ÓPTICO NO GLAUCOMA.

**Pesquisadores:**

Alex Teles Vasconcelos

Carlos G. de Moraes

Igor Henrique Oliveira Matos

Jayter Silva de Paula

Lucas Alvarez Rosa

Ricardo Okada Nakaghi

Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável.

**Explicação da Justificativa e Objetivos do Estudo**

O glaucoma é uma doença dos olhos que em geral ocorre por aumento da pressão do olho (pressão intraocular). Quando não tratada, esta pressão aumentada afeta a visão até causar cegueira.

Segundo trabalhos da Organização Mundial da Saúde (OMS), o glaucoma é a segunda maior causa de cegueira no mundo, tendo grande repercussão socioeconômica.

A doença leva a morte prematura de células do fundo do olho que formam a retina e nervo óptico e, assim, afeta a visão progressivamente até a perda total da capacidade de enxergar. É uma doença que normalmente não apresenta sintomas.

Essa pesquisa se justifica pela possibilidade de se alcançar um maior conhecimento sobre a doença e como ela se apresenta com discrepâncias em vários exames oftalmológicos nas fases iniciais. Buscaremos meios de realizar um diagnóstico mais precoce, levando em consideração diferenças nos vasos sanguíneos do fundo do olho.

#### **Explicando a participação no estudo**

Sua participação é voluntária. Não haverá compensação econômica ou financeira por sua participação nesse estudo, ou seja, não há previsão de nenhum ressarcimento de gastos referentes a transporte, alimentação e demais custos com despesas relacionados à sua participação. Mas você não terá gastos com os procedimentos, exames e consultas médicas realizadas nesse estudo.

Caso haja algum efeito adverso na realização do exame oftalmológico e complementares, toda assistência médica será prestada pela equipe deste estudo. Caso eventuais danos decorrentes desta pesquisa ocorrerem, você tem o direito e poderá procurar obter ressarcimentos, conforme resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

Durante o estudo você deverá comparecer às visitas de acompanhamento, conforme instruído pelo seu médico. Você poderá informar seu médico caso venha a mudar qualquer medicação em uso.

Você pode abandonar o estudo quando quiser. Se decidir abandonar sua participação, isso não trará nenhuma consequência no tratamento que está fazendo com a equipe médica nesta instituição.

#### **Explicando quanto a prováveis benefícios**

Este estudo é direcionado a pacientes portadores de glaucoma em tratamento e a pacientes não glaucomatosos (grupo controle), que realizarão diferentes exames oftalmológicos para que se possa estudar as possíveis alterações relacionadas a essa doença, fazendo novas

correlações com as diferenças anatômicas individuais, permitindo exames mais individualizada e de acordo com as características próprias de cada paciente.

Procura-se desta forma conhecer melhor essas diferenças nos principais exames realizados nos pacientes com glaucoma, incluindo novas formas de se avaliar os vasos do fundo do olho em condições nas quais os olhos estão virados para as laterais (direita e esquerda) e também quando do uso de óculos de natação (que pode em alguns casos promover um aumento transitório da pressão intraocular).

Assim, acreditamos que será possível indicar exames mais específicos de acordo com as características anatômicas, visando o diagnóstico e tratamento mais precoces, além de um acompanhamento com exames mais precisos.

Sua participação neste estudo poderá ainda contribuir para o diagnóstico mais precoce de alterações relacionadas ao glaucoma, em seus exames oculares, os quais poderão nortear mudanças e/ou orientações de cuidados médicos diferentes daqueles prestados ao você até então. Assim, poderá haver benefício em termos de redução da chance de progressão de sua doença.

#### **Procedimentos: O que acontecerá se eu decidir participar?**

**Você deverá ler com calma este documento e ter todas suas dúvidas respondidas pelos pesquisadores, podendo assinar esse termo de consentimento livre e esclarecido apenas se concordar em participar do estudo. Caso aceite com os termos e concorde em participar, uma cópia será entregue a você e você deverá responder algumas perguntas sobre os medicamentos que utiliza atualmente e sobre os medicamentos que você já utilizou para tratar o glaucoma. Além disso, o médico irá questioná-lo sobre sua saúde e doenças que já foram tratadas. De posse destas respostas e após um exame clínico oftalmológico, o médico irá informar se você pode ou não pode participar do estudo. Assim que o médico autorizar a sua participação no estudo, ele irá realizar alguns exames em seus olhos.**

Os procedimentos de exame ocorrerão no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no campus da USP, Ribeirão Preto, São Paulo.

Projeto: Correlação de variáveis relacionadas a tecidos vasculares e nervosos da retina e nervo óptico no Glaucoma. VERSÃO 3.2019. Doente. 24/04/2019.

### - Explicando o acompanhamento e os exames oftalmológicos

Os participantes realizarão os exames que se seguem, todos não invasivos, não dolorosos e sem risco para sua saúde ocular ou do organismo como um todo.

O exame oftalmológico constará de: medida da acuidade visual, avaliação das alterações biomicroscópicas, medida da pressão intraocular (tonometria de indentação e aplanção) e avaliação do nervo óptico. Também serão realizados exames computadorizados: perimetria computadorizada, tomografia de coerência óptica (OCT) e angiografia por OCT.

Veja a seguir a explicação de como eles são realizados, esclarecendo que deverão ser realizados neste mesmo hospital e que são exames realizados de rotina neste serviço e em outros em todo o mundo. Também, apesar de não apresentarem riscos consideráveis de prejuízo a sua visão dada a raridade de sua ocorrência, descrevemos os mesmos para cada exame.

Acuidade Visual: é uma medida da visão feita através da leitura de letras em uma tabela a uma determinada distância. Não há riscos descritos na literatura para este exame;

Biomicroscopia: é um exame da parte da frente dos olhos, com um aparelho composto por luzes e lentes. Não há riscos descritos na literatura para este exame;

Tonometria de indentação: é a medida da rigidez escleral, feita com um pequeno aparelho de Schiotz, que tocará sua córnea após a administração de 1 gota de colírio anestésico tópico em cada olho. Devido ao uso de anestésico tópico para a tonometria (medida da pressão e rigidez ocular) podem ocorrer raramente alergia ou irritação nos olhos, em pacientes susceptíveis, tais como: dermatite de contato alérgica, erosão corneal, inflamação da córnea, sensibilidade a luz, visão turva, desconforto ocular e lacrimejamento temporariamente, com melhora em geral espontânea em 24 horas;

Tonometria de aplanção: é a medida da pressão dos olhos, feita com um pequeno aparelho, que tocará sua córnea, após a administração de 1 gota de colírio anestésico tópico em cada olho. Devido ao uso de anestésico tópico para a tonometria (medida da pressão e rigidez ocular) podem ocorrer raramente alergia ou irritação nos olhos, em pacientes susceptíveis, tais como: dermatite de contato alérgica, erosão corneal, inflamação da córnea, sensibilidade a luz,

visão turva, desconforto ocular e lacrimejamento temporariamente, com melhora em geral espontânea em 24 horas;

Fundoscopia: é o exame da retina (parte interna do fundo do olho), feito através de uma luz e uma lente, sem contato direto com o olho. Não há riscos descritos na literatura para este exame;

Perimetria ou Campo Visual: é um exame que testa a visão através da apresentação de vários pontos luminosos dentro de uma cúpula, no qual o paciente aciona um botão do aparelho quando enxerga tais pontos. Não há riscos descritos na literatura para este exame;

Tomografia de coerência óptica e angiografia por OCT: são exames obtidos por imagens a laser do fundo do olho, sem necessidade de contraste injetáveis. Não há riscos descritos na literatura para este exame.

Deve-se ressaltar que o uso do óculos de natação pode levar a um aumento transitório da pressão ocular, que cede totalmente e imediatamente após sua retirada, sem dores ou prejuízos a visão.

#### **- Liberdade de Recusa e Garantia de Esclarecimentos e Sigilo**

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar.

Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária (não sendo obrigado a participar) e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios, nem mesmo mudança no seu seguimento ou tratamento neste serviço.

**Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados serão demonstrados a você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação, texto, aula ou apresentação teórica que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Divisão de Oftalmologia (setor de glaucoma) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e outra será fornecida a você.**



Assim, sua participação nesta pesquisa é **VOLUNTÁRIA** e seu nome vai ficar em segredo (através de codificação numérica) e anonimato; não aparecerá nos resultados da pesquisa, não havendo, assim, possibilidade de ser identificado (mantendo total privacidade). Além disso, se for de sua vontade, nos comprometemos a prestar informações ou esclarecimentos atualizados durante todas as fases do estudo (inclusive dos seus resultados pessoais), mesmo que esses possam afetar a sua vontade de continuar participando. Caso concorde em participar, poderá também desistir em qualquer momento, sem qualquer prejuízo para o seu tratamento ou para o acompanhamento clínico durante e após a conclusão do trabalho.

Se, por acaso, durante ou após a realização deste estudo for identificada alguma alteração nos exames oftalmológicos e/ou quaisquer outros exames e testes complementares do olho que forem feitos:

Eu não gostaria de ser comunicado;

Eu gostaria de ser comunicado.

Tal comunicação será eventualmente feita, quando optada, por um dos médicos responsáveis pelo projeto, o qual poderá me orientar sobre o significado dessas alterações e as providências a serem tomadas caso haja necessidade de tratamento, além de me encaminhar se necessário para um especialista e também prestar esclarecimentos sobre os possíveis riscos das alterações encontradas em meu olho.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE:

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e tive todas minhas dúvidas esclarecidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. Os pesquisadores certificam que todos os dados desta pesquisa serão estritamente confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei contatar a equipe através do telefone (16) 3602-2523 (horário comercial) ou (16) 3605-3769 (24 horas, e em caso de urgência). Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Paciente e RG: \_\_\_\_\_

Ribeirão Preto, SP, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

**Pesquisador Principal:**

**- Prof. Dr. Jayter Silva de Paula**

Contato: (16) 3602-2523

**Pesquisadores Colaboradores:**

**- Dr. Alex Teles Vasconcelos**

Contato: (16) 99731-1819

**- Dr. Carlos G. de Moraes**

Contato: (16) 3602-2499

**- Dr. Igor Henrique Oliveira Matos**

Contato: (16) 3602-2323

**- Lucas Alvarez Rosa**

Contato: (16) 3602-2499

**- Dr. Ricardo Okada Nakaghi**

Contato: (16) 3602-2323

Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é localizado no subsolo do hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 17:00hs, telefone de contato (016) 3602-2228.

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Grupo controle)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Grupo controle)

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa:

CORRELAÇÃO DE VARIÁVEIS RELACIONADAS A TECIDOS VASCULARES E NERVOSOS DA RETINA E NERVO ÓPTICO NO GLAUCOMA.

#### **Pesquisadores:**

Alex Teles Vasconcelos

Carlos G. de Moraes

Igor Henrique Oliveira Matos

Jayter Silva de Paula

Lucas Alvarez Rosa

Ricardo Okada Nakachi

Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável.

#### **Explicação da Justificativa e Objetivos do Estudo**

O glaucoma é uma doença dos olhos que em geral ocorre por aumento da pressão do olho (pressão intraocular). Quando não tratada, esta pressão aumentada afeta a visão até causar cegueira.

Segundo trabalhos da Organização Mundial da Saúde (OMS), o glaucoma é responsável pela segunda maior causa de cegueira no mundo, tendo grande repercussão socioeconômica.

A doença leva a morte prematura de células do fundo do olho que formam a retina e nervo óptico e, assim, afeta a visão progressivamente até a perda total da capacidade de enxergar. É uma doença que normalmente não apresenta sintomas.

Projeto: Correlação de variáveis relacionadas a tecidos vasculares e nervosos da retina e nervo óptico no Glaucoma. VERSÃO 2.2019. 28/03/2019.

Essa pesquisa se justifica pela possibilidade de se alcançar um maior conhecimento sobre a doença e como ela se apresenta com discrepâncias em vários exames oftalmológicos nas fases iniciais, buscaremos meios de realizar um diagnóstico mais precoce, levando em consideração diferenças nos vasos sanguíneos do fundo do olho..

#### **Explicando a participação no estudo**

Sua participação é voluntária. Não haverá compensação econômica ou financeira por sua participação nesse estudo, ou seja, não há previsão de nenhum ressarcimento de gastos referentes a transporte, alimentação e demais custos com despesas relacionados à sua participação, mas também você não terá gastos com os procedimentos, exames e consultas médicas.

Durante o estudo você deverá comparecer às visitas de acompanhamento, conforme instruído pelo seu médico. Você poderá informar seu médico caso venha a mudar qualquer medicação em uso.

Você pode abandonar o estudo quando quiser. Se decidir abandonar sua participação nesse estudo, isso não trará nenhuma consequência no tratamento que está fazendo com a equipe médica nesta instituição.

#### **Explicando quanto a prováveis benefícios**

Este estudo é direcionado a pacientes portadores de glaucoma em tratamento e realizará diferentes exames oftalmológicos para que se possa estudar as possíveis alterações relacionadas a essa doença, fazendo novas correlações com as diferenças anatômicas individuais, permitindo exames mais individualizada e de acordo com as características próprias de cada paciente.

Procura-se desta forma conhecer melhor essas diferenças nos principais exames realizados nos pacientes com glaucoma, incluindo novas formas de se avaliar os vasos do fundo do olho em condições nas quais os olhos estão virados para as laterais (direita e esquerda) e também quando do uso de óculos de natação (que pode em alguns casos promover um aumento transitório da pressão intraocular). Assim, acreditamos que será

possível indicar exames mais específicos de acordo com as características anatômicas, com visando o diagnóstico e tratamento mais precoces, além de um acompanhamento com exames mais precisos.

**Procedimentos: O que acontecerá se eu decidir participar?**

**Você deverá ler com calma este documento e ter todas suas dúvidas respondidas pelos pesquisadores, podendo assinar esse termo de consentimento livre e esclarecido apenas se concordar em participar deste estudo. Caso aceite com os termos e concorde em participar, uma cópia será entregue a você e você deverá responder algumas perguntas sobre os medicamentos que utiliza atualmente e sobre os medicamentos que você já utilizou para tratar o glaucoma. Além disso, o médico irá questioná-lo sobre sua saúde e doenças que já foram tratadas. De posse destas respostas e após um exame clínico oftalmológico, o médico irá informar se você pode ou não pode participar do estudo. Assim que o médico autorizar a sua participação no estudo, ele irá realizar alguns exames em seus olhos.**

Os procedimentos de exame ocorrerão no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no campus da USP, Ribeirão Preto, São Paulo.

**- Explicando o acompanhamento e os exames oftalmológicos**

Os participantes realizarão os exames que se seguem, todos não invasivos, não dolorosos e sem risco para sua saúde ocular ou do organismo como um todo.

O exame oftalmológico constará de: medida da acuidade visual, avaliação das alterações bimicroscópicas, medida da pressão intraocular (tonometria de indentação e aplanção) e avaliação do nervo óptico. Também serão realizados exames computadorizados: perimetria computadorizada, tomografia de coerência óptica (OCT) e angiografia por OCT.

Veja a seguir a explicação de como eles são realizados, esclarecendo que deverão ser realizados neste mesmo hospital e que são exames realizados de rotina neste serviço e em outros em todo o mundo, sem riscos de prejuízo a sua visão.

Projeto: Correlação de variáveis relacionadas a tecidos vasculares e nervosos da retina e nervo óptico no Glaucoma. VERSÃO 2.2019. 28/03/2019.

Acuidade Visual: é uma medida da visão feita através da leitura de letras em uma tabela a uma determinada distância;

Biomicroscopia: é um exame da parte da frente dos olhos, com um aparelho composto por luzes e lentes;

Tonometria de indentação: é a medida da rigidez escleral, feita com um pequeno aparelho de Schiotz, que tocará sua córnea após a administração de 1 gota de colírio anestésico tópico em cada olho;

Tonometria de aplanção: é a medida da pressão dos olhos, feita com um pequeno aparelho, que tocará sua córnea, após a administração de 1 gota de colírio anestésico tópico em cada olho;

Fundoscopia: é o exame da retina (parte interna do fundo do olho), feito através de uma luz e uma lente;

Perimetria ou Campo Visual: é um exame que testa a visão através da apresentação de vários pontos luminosos dentro de uma cúpula, no qual o paciente aciona um botão do aparelho quando enxerga tais pontos.

Tomografia de coerência óptica e angiografia por OCT: são exames obtidos por imagens a laser do fundo do olho, sem necessidade de contraste injetáveis.

#### **- Liberdade de Recusa e Garantia de Esclarecimentos e Sigilo**

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar.

Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária (não sendo obrigado a participar) e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios, nem mesmo mudança no seu seguimento ou tratamento neste serviço.

**Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados serão demonstrados a você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação, texto, aula ou**

**apresentação teórica que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Divisão de Oftalmologia (setor de glaucoma) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e outra será fornecida a você.**

Assim, sua participação nesta pesquisa é **VOLUNTÁRIA** e seu nome vai ficar em segredo (através de codificação numérica) e anonimato; não aparecerá nos resultados da pesquisa, não havendo, assim, possibilidade de ser identificado (mantendo total privacidade). Além disso, se for de sua vontade, nos comprometemos a prestar informações ou esclarecimentos atualizados durante todas as fases do estudo (inclusive dos seus resultados pessoais), mesmo que esses possam afetar a sua vontade de continuar participando. Caso concorde em participar, poderá também desistir em qualquer momento, sem qualquer prejuízo para o seu tratamento ou para o acompanhamento clínico durante e após a conclusão do trabalho.

Por acaso, se no decorrer do estudo for identificada alguma alteração nos exames oftalmológicos e/ou nos testes laboratoriais que forem feitos eu:

( ) Gostaria de ser comunicado

( ) Não gostaria de ser ~~comunicado~~ por um dos médicos responsáveis pelo projeto e que poderá me orientar sobre o significado dessas alterações e de quais providências deverão ser tomadas caso haja necessidade de tratamento, além de me encaminhar se necessário para um especialista e também prestar esclarecimentos sobre os possíveis riscos das alterações.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE:

**Eu, \_\_\_\_\_ fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e tive todas minhas dúvidas esclarecidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. Os pesquisadores certificam que todos os dados desta pesquisa serão estritamente confidenciais.**

**Em caso de dúvidas poderei contatar a equipe através do telefone (16) 3602-2523. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.**

Paciente e RG: \_\_\_\_\_

Ribeirão Preto, SP, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

**Pesquisador Principal:**

**- Prof. Dr. Jayter Silva de Paula**

Contato: (16) 3602-2523

**Pesquisadores Colaboradores:**

**- Dr. Alex Teles Vasconcelos**

Contato: (16) 3602-2323

**- Dr. Carlos G. de Moraes**

Contato: (16) 3602-2499

**- Dr. Igor Henrique Oliveira Matos**

Contato: (16) 3602-2323

**- Lucas Alvarez Rosa**

Contato: (16) 3602-2499

**- Dr. Ricardo Okada Nakaghi**

Contato: (16) 3602-2323

Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é localizado no subsolo do hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 17:00hs, telefone de contato (016) 3602-2228.

Projeto: Correlação de variáveis relacionadas a tecidos vasculares e nervosos da retina e nervo óptico no Glaucoma. VERSÃO 2.2019. 28/03/2019.