

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

BRUNA GRICI CASCALDI

**Efeito dos colírios antiglaucomatosos sobre as
glândulas de Meibomius: revisão sistemática com
metanálise**

**RIBEIRÃO PRETO
2023**

BRUNA GRICI CASCALDI

Versão Corrigida

**Efeito dos colírios antiglaucomatosos sobre as
glândulas de Meibomius: revisão sistemática com
metanálise**

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

Cascaldi, Bruna Grici

Efeito dos colírios antiglaucomatosos sobre as glândulas de Meibomius: revisão sistemática com metanálise. / Bruna Grici Cascaldi; Orientador, Jayter Silva de Paula. Ribeirão Preto. 2023.

96p.: 5il.; 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. Tratamento. 3. Glândula de Meibomius. 4. Disfunção da glândula de Meibomius. 5. Doença da glândula de Meibomius. 6. Metanálise.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluna: Bruna Grici Cascaldi

Título: Efeito dos colírios antiglaucomatosos sobre as glândulas de Meibomius: revisão sistemática com metanálise.

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

À minha amada tia Madalena, minha primeira e melhor professora! Ao meu irmão pela cumplicidade e apoio e aos meus pais por seu amor incondicional.

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Dr. Jayter Silva de Paula por toda dedicação em ensinar, pela sua paciência inexorável, disponibilidade e incentivo nos momentos de dificuldade. Fez juz ao seu posto de orientador com primazia.

Agradeço ao meu coorientador, Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda, professor e estatístico que, com sua didática única, facilitou a compreensão de todo processo sistemático e viabilizou a realização deste estudo.

Agradeço aos meus pais, que foram o alicerce da minha vida, que nunca deixaram de acreditar em mim e que não mediram esforços para me ajudar a alcançar os meus sonhos. O mérito de todas as minhas conquistas também é deles.

Ao meu irmão Gabriel, por me ensinar a ser uma pessoa melhor, desde o dia em que nasceu, e por tornar os últimos quatro anos mais leves.

À minha amiga Graziela, por todo apoio, cumplicidade e amizade.

À querida Lígia, que nos últimos anos me ensinou e ajudou com tanta generosidade, toda minha gratidão.

Ao Antero, exímio residente, fellow e amigo, com quem tive o prazer de trabalhar nos últimos anos, que me auxiliou nas coletas de dados e permitiu que esse trabalho se concretizasse.

Agradeço também à Maria Cecília Onofre, que se dedicou a cuidar do programa de pós-graduação com esmero e tanto me auxiliou nos momentos de dificuldade.

Apoio Financeiro

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

Resumo

Cascaldi, BG. **Efeito dos colírios antiglaucomatosos sobre as glândulas de Meibomius: revisão sistemática com metanálise.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Objetivos: Verificar a associação entre o uso de colírios antiglaucomatosos e alterações estruturais e funcionais nas glândulas de Meibomius (GM), por meio de revisão sistemática com metanálise. **Materiais e métodos:** Foi realizada revisão sistemática dos estudos que abordavam a associação entre o uso de colírios antiglaucomatosos e alterações estruturais e funcionais das GM nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, Cochrane Central Register, Pubmed e EMBASE, até janeiro de 2023, seguindo o protocolo PRISMA, utilizando-se os descritores: “glaucoma”, “treatment”, “therapy” “meibomian gland”, “meibomian gland dysfunction”, “meibomian gland disease”. Para o desfecho primário foram avaliados parâmetros estruturais e funcionais relacionados a GM em usuários de colírios antiglaucomatosos e controles, por no mínimo seis meses. Para o desfecho secundário avaliou-se a relação entre colírios antiglaucomatosos e alterações da superfície ocular. As análises foram realizadas utilizando-se o programa OpenMeta[Analyst] e foram considerados significativos valores de $p < 0.05$. **Resultados:** Foram analisados dados de 1437 pacientes em 13 estudos. Foram incluídas para metanálise cinco variáveis relacionadas à avaliação das GM (duas estruturais: anormalidades da margem palpebral - AMP e *meiboscore*; três funcionais: *meibum score*, *meibum quality* e expressibilidade) e dois parâmetros relacionados à superfície ocular (tempo de ruptura do filme lacrimal [do inglês *tear breakup time* - TBUT] e teste de Schirmer - TS). As seguintes variáveis apresentaram valores significativamente mais alterados ($p < 0,001$) dentre os pacientes em tratamento tópico: AMP, *meiboscore*, *meibum score*, *meibum quality*, expressibilidade e TS com anestésico. Não houve diferença estatisticamente significativa no TS sem anestésico. **Conclusões:** Pacientes usuários de colírios antiglaucomatosos apresentaram alterações da superfície ocular e da estrutura e função das GM. Estes achados apontam potencial relação entre piores condições de superfície ocular em pacientes glaucomatosos usuários de colírios e a disfunção das GM.

Palavras-chave: Glaucoma. Tratamento. Glândula de Meibomius. Disfunção da glândula de Meibomius. Doença da glândula de Meibomius. Metanálise.

Abstract

Cascaldi, BG. **Topical anti-glaucoma medications effects on meibomian glands: systematic review with meta-analysis.** Thesis (Doctoral) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Objectives: To verify the association between the use of antiglaucoma eye drops and structural and functional changes in Meibomian glands (MG) through a systematic review with meta-analysis. **Materials and methods:** The systematic review of studies addressing the association between the use of antiglaucoma eye drops and MG alterations was performed in the electronic databases MEDLINE, Cochrane Central Register, Pubmed and EMBASE, up to January 2023. We adhere to the Prisma protocol, and used the keywords: “glaucoma”, “treatment”, “therapy” “meibomian gland”, “meibomian gland dysfunction”, “meibomian gland disease”. Primary outcome was the association between changes in MG and the use of topical antiglaucoma therapy for at least six months. The secondary outcome was the correlation between antiglaucoma eye drops and ocular surface disturbance. Statistical analysis was performed using the OpenMeta[Analyst] program and p values <0.05 were considered significant. **Results:** This study evaluated 1437 patients from 13 studies. Five variables related to the evaluation of the MG were included for meta-analysis [two structural: eyelid margin abnormalities (EMA) and meiboscore; and three functional: meibum score, meibum quality and expressibility], as well as two parameters related to the ocular surface [tear film break-up time (TBUT) and schirmer test (ST)]. The following variables showed more altered values in the group of patients using anti-glaucoma drugs ($p < 0,001$): EMA, meiboscore, meibum score, meibum quality expressibility and ST with anesthetic. ST without anesthetic did not show statistical significance between groups. **Conclusions:** Patients using anti-glaucoma eye drops showed alterations in the ocular surface and in the structure and function of the MG. These findings point to the potential relationship between the worst conditions of the ocular surface among glaucomatous patients who use hypotensive eye drops and MG dysfunction.

Keywords: Glaucoma. Treatment. Meibomian gland. Meibomian gland dysfunction. Meibomian gland disease. Meta-analysis.

Lista de Figuras

- Figura 1** - Comparação entre nervo óptico glaucomatoso (olho direito) e nervo óptico saudável (olho esquerdo) e perimetrias computadorizadas correspondentes. **(A)** Retinografia colorida evidenciando aumento da escavação e afinamento da rima temporal inferior do disco óptico glaucomatoso; **(B)** Na retinografia *red-free* observa-se área de redução do brilho da camada de fibras nervosas da retina temporal inferior (*hoyt*) no paciente portador de glaucoma; **(C)** Perimetria computadorizada evidenciando escotomas nasal e paracentral correspondentes aos danos glaucomatosos estruturais23
- Figura 2** - Correlação estrutura-função por meio de OCT e campo visual: Imagens do olho direito de paciente portador de glaucoma demonstrando defeito estrutural evidenciado pela OCT na CFNR com áreas de afinamento nasal superior e temporal inferior **(A)** e seus defeitos perimétricos correspondentes (escotomas nasal superior e temporal inferior) **(B)**, que refletem perda funcional27
- Figura 3** - Fotografia obtida em lâmpada de fenda sob luz azul de cobalto imediatamente após instilação de colírio de fluoresceína **(A)** e 5 minutos após aplicação do colírio **(B)** em paciente portador de olho seco. Observa-se ruptura precoce do filme lacrimal em **(B)**43
- Figura 4** - Fotografia obtida em lâmpada de fenda sob luz azul de cobalto demonstrando impregnação de fluoresceína na córnea em paciente com olho seco.....44
- Figura 5** - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na metanálise 60

Lista de Tabelas

Tabela 1-	Antiglaucomasos tópicos disponíveis no Brasil: apresentação, mecanismo de ação, posologia, eficácia, contraindicações e segurança na gestação.....	34
Tabela 2-	Compilação dos artigos utilizados para metanálise, com suas respectivas características e variáveis.....	62
Tabela 3-	Diferenças médias de cada variável dos testes analisados, número de olhos tratados e avaliação da heterogeneidade.....	63

Lista de Gráficos

Gráfico 1 -	Diferença média dos <i>scores</i> de AMP entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle	64
Gráfico 2 -	Diferença da média dos <i>scores</i> de <i>meiboscore</i> entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle	65
Gráfico 3 -	Diferença da média dos <i>scores</i> de <i>meibum score</i> entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle	65
Gráfico 4 -	Diferença da média dos <i>scores</i> de <i>meibum quality</i> entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle	66
Gráfico 5 -	Diferença da média dos <i>scores</i> de expressibilidade entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle	66
Gráfico 6 -	Diferença da média dos valores de TS com anestésico entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle.....	67
Gráfico 7 -	Diferença da média dos TBUT entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle. Estão circundados em azul, estudos com elevada heterogeneidade ($p < 0,05$).....	67
Gráfico 8 -	Diferença da média dos valores de TS sem anestésico entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle. Está circundado em azul, estudo com elevada heterogeneidade ($p < 0,05$)	68
Gráfico 9 -	Diferença dos <i>scores</i> de <i>meiboscore</i> entre o grupo de pacientes usuários de monoterapia antiglaucomatosa com análogo de prostaglandina <i>versus</i> usuários de monoterapia não prostaglandina.....	69
Gráfico 10 -	Diferença dos valores de teste de Schirmer (TS) com anestésico entre o grupo de pacientes usuários de monoterapia com prostaglandina <i>versus</i> controles.....	69
Gráfico 11 -	Diferença do TBUT entre o grupo de pacientes usuários de análogos de prostaglandina com conservantes <i>versus</i> grupo de usuários de análogos de prostaglandinas sem conservantes	69
Gráfico 12 -	Diferença dos <i>scores</i> de <i>meibum score</i> entre o grupo de usuários de monoterapia com análogos de prostaglandinas <i>versus</i> monoterapia não prostaglandina	70
Gráfico 13 -	Diferença do TBUT entre o grupo de usuários de monoterapia com análogos de prostaglandinas <i>versus</i> monoterapia não prostaglandina.....	70
Gráfico 14 -	Diferença dos valores de TS sem anestésico entre o grupo de usuários de monoterapia com análogos de prostaglandinas <i>versus</i> monoterapia não prostaglandina	70

Lista de Símbolos e Abreviaturas

AMP-	Anormalidade da margem palpebral
CB-	Cloreto de benzalcônio
CEM-	Células epiteliais meibomianas
CGR-	Células ganglionares da retina
CFNR-	Camada de fibras nervosas da retina
CNO-	Cabeça do nervo óptico
DGM-	Disfunção das glândulas de Meibomius
DPOC-	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DEQ-	<i>Dry eye questionnaire</i>
EMA-	<i>Eyelid margin abnormalities</i>
GM-	Glândula de Meibomius
GPAA-	Glaucoma primário de ângulo aberto
IC-	Intervalo de confiança
MG-	<i>Meibomian gland</i>
MIGS-	<i>Minimally invasive glaucoma surgery</i>
OCT-	<i>Optical coherence tomography</i>
OSDI-	<i>Ocular surface disease index</i>
PIO-	Pressão intraocular
ST-	<i>Schirmer test</i>
TBUT-	<i>Tear breakup time</i>
TFOS DEWS-II-	Tear Film & Ocular Surface Society International Dry Eye WorkShop II
TREC-	Trabeculectomia
TS-	Teste de Schirmer

SUMÁRIO

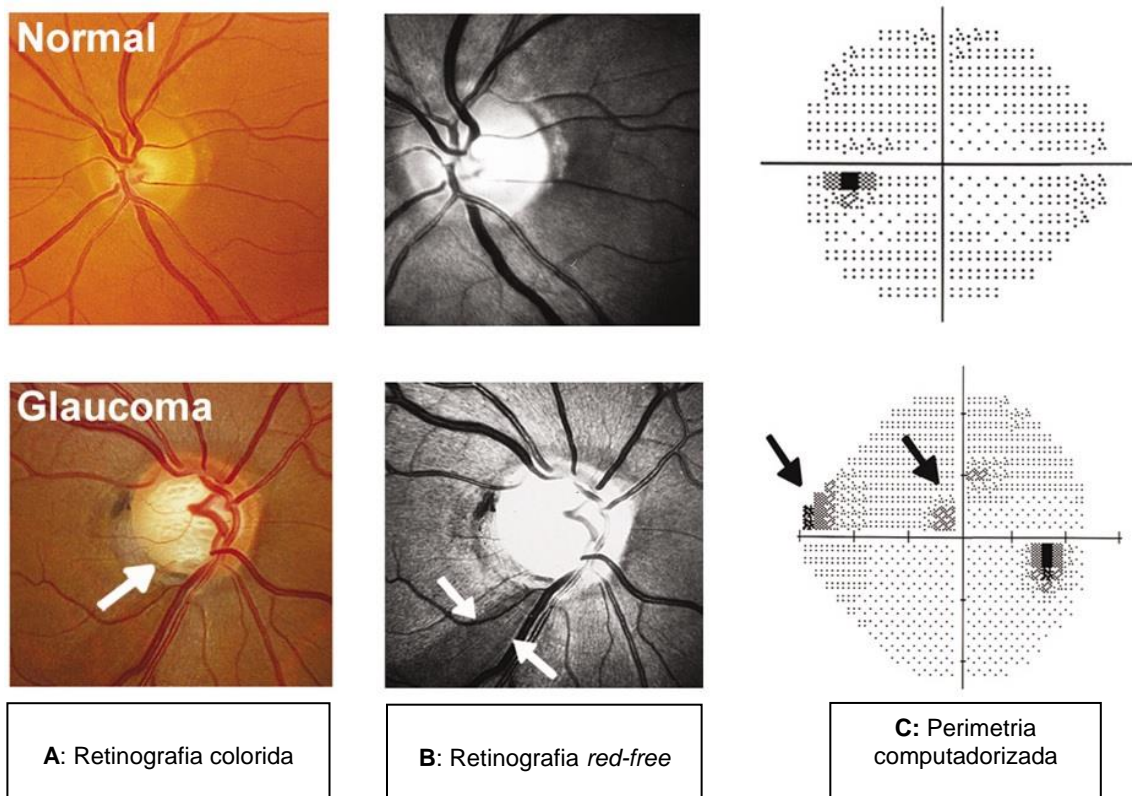
1. INTRODUÇÃO	22
1.1. Glaucoma.....	23
1.2. Exames complementares no glaucoma.....	26
1.3. Tratamento do glaucoma e o conceito de pressão alvo.....	29
1.4. Tratamento clínico do glaucoma.....	30
1.5. Tratamento a laser do glaucoma.....	35
1.6. Tratamento cirúrgico do glaucoma.....	35
1.7. Glaucoma e o impacto na qualidade de vida.....	38
1.8. Doença do olho seco.....	39
1.9. Doença do olho seco e glândulas de Meibomius.....	40
1.10. Sinais e sintomas da doença do olho seco.....	42
1.11. Olho seco e glaucoma.....	45
1.12. Metanálise.....	46
1.13. Justificativa.....	48
2. OBJETIVOS.....	50
2.1. Objetivo geral.....	51
2.2. Objetivos específicos.....	51
2.2.1. Objetivo primário.....	51
2.2.1. Objetivos secundários.....	51
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	52
3.1. Tipos de estudos.....	53
3.2. Tipos de participantes.....	53
3.3. Tipos de intervenção.....	53
3.4. Medidas de desfecho.....	53
3.4.1. Desfecho primário.....	54
3.4.2. Desfecho secundário.....	54
3.5. Estratégia de busca para seleção de estudos.....	54
3.6. Coleta de dados.....	54
3.7. Análise estatística.....	56
4. RESULTADOS.....	58
4.1. Estudos.....	59
4.1.1. Características dos estudos.....	61
4.2. Alterações funcionais e estruturais da GM.....	62
4.3. Análises de desfecho primário.....	63
4.4. Análises de subgrupo.....	68
5. DISCUSSÃO.....	71
6. CONCLUSÕES.....	77
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79

1- Introdução

1.1 Glaucoma

O glaucoma compreende um grupo de doenças nas quais ocorrem manifestações histopatológicas e clínicas decorrentes da lesão característica do nervo óptico, devido à degeneração das células ganglionares da retina (CGR) e seus axônios, culminando em defeitos campimétricos correspondentes (Figura 1) e redução progressiva e permanente da acuidade visual (Leung; Medeiros; Weinreb, 2008; Boland et al., 2013; Weinreb; Aung; Medeiros, 2014; NICE, 2017; Gedde et al., 2021).

Figura 1 - Comparação entre nervo óptico glaucomatoso (olho direito) e nervo óptico saudável (olho esquerdo) e perimetrias computadorizadas correspondentes. **(A)** Retinografia colorida evidenciando aumento da escavação e afinamento da rima temporal inferior do disco óptico glaucomatoso; **(B)** Na retinografia *red-free* observa-se área de redução do brilho da camada de fibras nervosas da retina temporal inferior (*hoyt*) no paciente portador de glaucoma; **(C)** Perimetria computadorizada evidenciando escotomas nasal e paracentral correspondentes aos danos glaucomatosos estruturais.



Fonte: Modificado de Weinreb e Khaw (2004).

Essa doença lidera como principal causa de cegueira irreversível no mundo (Friedman et al., 2004; Quigley; Broman, 2006; Vajaranant et al., 2012; McMonnies, 2017; Wiggs; Pasquale, 2017). Em 2020, a prevalência mundial de glaucoma era de cerca de 60 milhões, dentre os quais, 4,5 milhões evoluíram com deficiência visual moderada a severa e 3,2 milhões tornaram-se cegos (Quigley; Broman, 2006; Flaxman et al., 2017). Estima-se que em 2040 a prevalência da doença chegue a 112 milhões de pessoas (Tham et al., 2014; Wiggs; Pasquale, 2017).

Existem inúmeras variantes para o glaucoma e sua classificação se baseia na amplitude do ângulo iridocorneano, visualizado à gonioscopia, que pode ser aberto ou fechado, e também quanto à etiologia, categorizado como primário (no qual não são identificados fatores causais subjacentes), ou secundário (quando há presença de fatores predisponentes associados) (Kown et al., 2009; Allingham et al., 2011).

O glaucoma de ângulo aberto engloba o glaucoma pigmentar, que é secundário à síndrome de dispersão pigmentar, o glaucoma pseudoexfoliativo, decorrente da deposição de material proteináceo na câmara anterior, o glaucoma de pressão normal, no qual a elevação da pressão intraocular (PIO) não é o principal fator causal e o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) (Rolim De Moura; Paranhos Jr, Wormald, 2007), a variante de maior prevalência.

O GPAA constitui principal causa de cegueira na população afro-americana (Quigley; Vitale, 1997) e representa 94% das formas da doença em países industrializados (Maier et al., 2005; Júlvez et al., 2010). Estudos apontam aumento de 50% na prevalência mundial do GPAA nos próximos 20 anos (de 52,7 milhões em 2020 para 79,8 milhões em 2040), acompanhando o envelhecimento populacional (Tham et al., 2014). A prevalência nos afrodescendentes é cerca de seis vezes maior, tem início mais precoce e apresenta maior morbidade quando comparados aos caucasianos (Racette et al., 2003). Nessa afecção, observa-se atrofia da cabeça do nervo óptico (CNO) associada a afinamento da camada de CGR e seus axônios, além de elevação da PIO (Weinreb; Khaw, 2004; Gedde et al., 2021), que resulta da resistência ao fluxo de drenagem do humor aquoso, através da malha trabecular. Ademais, a elevação pressórica representa fator de risco de grande relevância para a doença (Weinreb; Khaw, 2004).

A fisiopatologia do glaucoma ainda não está completamente elucidada (Weinreb; Khaw, 2004), mas sabe-se que possui caráter multifatorial e, além da elevação da PIO (Leske et al., 1994; Gordon et al, 2002; Bengtsson et al., 2007), são também importantes fatores de risco para o GPAA: idade avançada, alta miopia (maior que seis dioptrias esféricas), baixa espessura corneana central, aumento da relação escavação/disco (Gordon et al, 2002), história familiar de glaucoma, etnia, redução do fluxo sanguíneo na CNO (Hollands et al., 2013; Bengtsson et al., 2007), diabetes *mellitus* tipo 2 (Gupta; Chen, 2016), baixa pressão arterial sistêmica (sistólica e diastólica) (Leske et al., 2008) e hemorragia de disco óptico (Budenz et al., 2006). Ainda, variações na espessura central da córnea podem influenciar na aferição da PIO, de forma que indivíduos com córneas mais finas podem apresentar valores pressóricos hipotimados (Shah et al., 1999; Doughty; Zaman, 2000; Gordon et al, 2002). Especula-se que esta seja uma das razões pelas quais a espessura central da córnea fina ter sido apontada como fator de risco para o GPAA (Dueker et al., 2007; Francis et al., 2008).

O glaucoma tem caráter insidioso e sua apresentação clínica é reflexo do dano estrutural do nervo óptico e da camada de CGR causado pela doença, podendo-se observar alterações características na CNO, tais como: aumento da escavação do nervo óptico, assimetria de escavação entre os olhos, afinamento da rima neural associado à escavação vertical (afinamento, principalmente nos polos superior e inferior), perda do padrão "ISNT" da rima do nervo óptico (em indivíduos normais, o anel neural é mais espesso inferiormente, seguido pelas regiões superior, nasal e, finalmente temporal) e presença de *notch* (defeito localizado na rima neural) e/ou *hojt* (região localizada de atrofia de fibras nervosas) (Jonas; Budde; Panda-Jonas, 1999; Prum et al., 2016), dentre outros.

Há alterações vasculares que, embora não sejam patognomônicas, podem estar presentes nos pacientes com glaucoma: desnudamento dos vasos circunlineares, anasalamento de vasos e presença de vasos em baioneta e/ou em passarela. Hemorragias de disco óptico são mais comuns nas regiões temporal inferior ou temporal superior da CNO (usualmente regiões de maior afinamento da rima neural), camada de fibra nervosa peripapilar, na rima neural ou lâmina crivosa. Conquanto possa aparecer em indivíduos com retinopatia diabética e hipertensiva,

sua presença pode indicar progressão do glaucoma (Jonas; Gusek; Naumann, 1988; Tuulonen; Airaksinen, 1991; Siegner; Netland, 1996; Jonas; Budde; Panda-Jonas, 1999). Vasos tortuosos e colaterais também podem estar presentes e são devidos à obstrução assintomática e crônica da veia central da retina que pode ocorrer em olhos glaucomatosos (Hitchings; Spaeth, 1976).

A lâmina crivosa frequentemente encontra-se alterada no glaucoma e é possível observar poros maiores, principalmente nas porções superiores e inferiores (regiões com menor concentração de tecido conectivo de sustentação) (Fontana et al., 1998). Além disso, pode apresentar-se com ectasia e originar uma fosseta adquirida do nervo óptico (entidade que se diferencia da fosseta congênita por se relacionar a um defeito glaucomatoso mais grave do nervo), que também pode denotar progressão do glaucoma (Radius; Maumenee; Green, 1978).

Na região peripapilar, a presença de atrofia é comum e secundária à rarefação coriocapilar adjacente ao nervo óptico. A zona beta é uma variável na qual há atrofia importante do epitélio pigmentar da retina, sendo possível visualizar os grandes vasos da coroide e esclera. É uma alteração mais extensa e frequente em pacientes portadores de glaucoma (Wilensky; Kolker, 1976). A palidez na margem neurorretiniana não é típica do glaucoma e sua presença deve suscitar investigação complementar para diagnóstico diferencial (Jonas; Budde; Panda-Jonas, 1999; Prum et al., 2016).

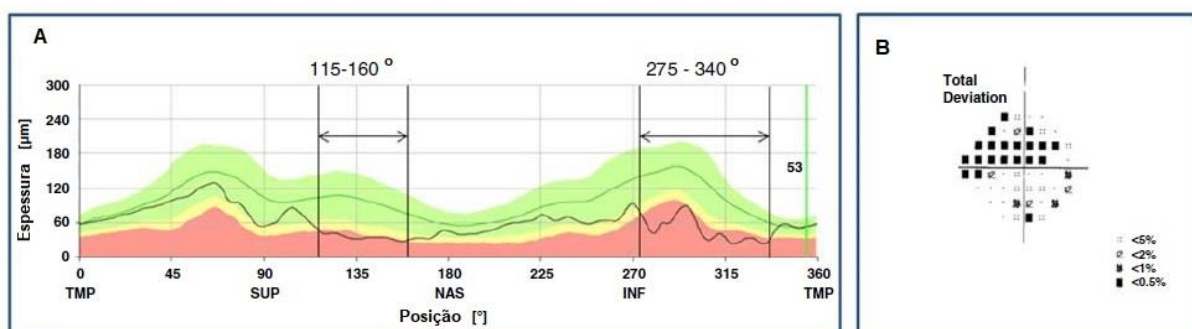
1.2. Exames complementares no glaucoma

O uso da retinografia colorida se faz importante para documentação dos achados característicos do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) de pacientes com escavação suspeita ou glaucomatosa e seu acompanhamento (Giampani, et al., 2009). Diferente de outras tecnologias, as imagens fundoscópicas têm a vantagem de não se modificarem com o passar do tempo e podem ser utilizadas para seguimento da doença (Chang; Singh, 2013). A realização de retinografia estereoscópica pode proporcionar melhor avaliação do anel neural, sendo superior à retinografia simples para seguimento do glaucoma (Morgan et al., 2005).

Com o advento do uso de métodos de imagem computadorizada, foi possível realizar avaliação ainda mais detalhada, objetiva e quantitativa da CNO, da camada de CGR e de seus axônios (Giampani, et al., 2009; Chang; Singh, 2013). A tomografia de coerência óptica (do inglês *optical coherence tomography* - OCT) é um método de imagem não invasivo que se baseia na interferometria de baixa coerência, permitindo a reprodução de secções transversais em alta resolução da retina e do nervo óptico (Huang et al., 1991), possibilitando assim detecção precoce de alterações estruturais na CNO, redução da espessura da CFNR e afinamentos na camada de CGR nos pacientes portadores de glaucoma e, por isso, é considerado exame padrão-ouro para seu diagnóstico e acompanhamento (Sayed; Margolis; Lee, 2017).

A avaliação do dano estrutural do glaucoma é feita principalmente pela OCT da CFNR que circunda a CNO (Huang et al., 1991). É particularmente importante na fase pré-perimétrica do glaucoma, em que o paciente apresenta suspeita de glaucoma sem dano funcional, uma vez que o afinamento da CFNR pode ser a única evidência de dano glaucomatoso, permitindo confirmação diagnóstica adequada e instauração de tratamento precoce. Além disso, em pacientes com campo visual glaucomatoso, a OCT permite realizar correlação estrutura-função e corroborar o diagnóstico, para determinar a PIO alvo e terapêutica adequada (Park HY; Park CK, 2013; Torres; Hatanaka, 2019).

Figura 2 - Correlação estrutura-função por meio de OCT e campo visual: Imagens do olho direito de paciente portador de glaucoma demonstrando defeito estrutural evidenciado pela OCT na CFNR com áreas de afinamento nasal superior e temporal inferior (A) e seus defeitos perimétricos correspondentes (escotomas nasal superior e temporal inferior) (B), que refletem perda funcional



Fonte: Modificado de Torres e Hatanaka (2019).

Quando o dano glaucomatoso é avançado e a perda da CFNR é expressiva, sua espessura pode estar abaixo do limiar mínimo capaz de ser analisado pela OCT, esta situação é denominada *floor effect* e o campo visual apresenta maior importância para avaliar a progressão (Lavinsky et al., 2018).

Embora a CFNR peripapilar seja uma das principais variáveis afetadas no glaucoma e, portanto, principal alvo de estudos, sabe-se que a região macular também pode ser acometida, inclusive em fases iniciais, e a análise da camada de CGR tem demonstrado importância semelhante para diagnóstico e acompanhamento do glaucoma leve e moderado; em casos de doença avançada, a avaliação da CFRN tem se mostrado superior (Rolle et al., 2016; Chua et al., 2020). A avaliação da região macular é especialmente útil em pacientes com alta miopia, nos quais a CNFR peripapilar pode estar fora da área de escaneamento ou ser inapropriada para avaliação (Chang; Singh, 2013).

As alterações funcionais do glaucoma são evidenciadas por defeitos no campo visual e, embora sucedam as alterações estruturais, também possuem grande importância no diagnóstico, estadiamento e acompanhamento da doença (Torres; Hatanaka, 2019). Atualmente, a melhor maneira para avaliação do campo visual no glaucoma é por meio da perimetria acromática (Hu et al., 2020).

As alterações perimétricas ocorrem, sobretudo, na área de Bjerrum que corresponde às fibras que emergem das regiões superior e inferior do disco óptico em padrão arqueado (Tan; Franks; Hitchings, 2002). Os defeitos localizados são mais comuns e podem se apresentar como: degrau nasal (que respeita o meridiano horizontal), escotoma paracentral, aumento da mancha cega e escotoma arqueado superior e/ou inferior. Escotoma tubular com remanescente central de visão e defeitos difusos do campo visual são indicativos de doença avançada (Diniz-Filho; Schimiti, 2018).

O programa 24-2 é amplamente utilizado e avalia a sensibilidade do limiar nos 24 graus centrais. O programa 10-2 permite melhor análise da região central, uma vez que examina os 10 graus centrais e é, sobretudo, útil quando há acometimento da área de fixação; ou para avaliar perdas precoces na região macular (Hood et al., 2013; Gedde et al., 2021). Um novo programa 24-2C incorporou 10 pontos da perimetria visual 10-2 ao 24-2, permitindo avaliar defeitos perimétricos centrais e

periféricos em um mesmo exame (Phu; Kalloniatis, 2021). Para uso no diagnóstico e análise de progressão do glaucoma, os defeitos perimétricos devem apresentar correlação com dano estrutural e é importante que os parâmetros de confiabilidade sejam atendidos e que a alteração encontrada seja reproduzível (Giampani Jr, 2022).

1.3 Tratamento do glaucoma e o conceito de pressão alvo

A elevação da PIO é o único fator de risco modificável do glaucoma, sendo assim, os pilares do tratamento se apoiam no controle adequado dos níveis pressóricos, com o objetivo de impedir a evolução do dano ao nervo óptico, retardar a progressão da doença, minimizar perdas perimétricas, e assim proteger contra a privação da função visual e cegueira (Weinreb; Khaw, 2004; Boland et al., 2013), além de reduzir a incidência do glaucoma (Heijl et al., 2002; Kass et al., 2002).

A pressão alvo deve ser individualizada para cada paciente e os valores atingidos têm de ser suficientes para retardar a progressão e bloquear a perda funcional atrelada à redução substancial da qualidade de vida promovida pelo glaucoma (Chauhan et al., 2008). Fatores importantes para definição da PIO alvo são: pressão basal que levou ao dano glaucomatoso, estágio da doença, idade do paciente, expectativa de vida, espessura corneana e taxa de progressão prévia do glaucoma (Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998; Heijl et al., 2002; Leske et al., 2003).

Preconiza-se redução inicial de 20% a 50% da PIO, contudo, é importante considerar o valor máximo individual detectado e que se mantenha avaliação periódica do indivíduo com readequação da pressão alvo, de acordo com a evolução da doença (Weinreb; Aung; Medeiros, 2014; Prum et al., 2016). Reduções pressóricas mais agressivas podem ser desejáveis em pacientes mais jovens ou com neuropatia óptica avançada, evidência de rápida progressão do glaucoma, presença de hemorragia de disco (Clement; Bhartiya; Shaarawy, 2014).

1.4 Tratamento clínico do glaucoma

A primeira linha de tratamento é usualmente constituída por medicamentos antiglaucomatosos (Tabela 1) em monoterapia, ou combinados (McKinnon et al., 2008; Li et al., 2016), que podem agir na diminuição da PIO ao reduzir a produção do humor aquoso ou elevar sua drenagem, ou ainda ao diminuir o volume intraocular (Maier et al., 2005).

Atualmente, o tratamento clínico comumente se inicia com a escolha de uma dentre as cinco classes de colírios: inibidores da anidrase carbônica, betabloqueadores, alfa-2 agonistas, colinérgicos e análogos da prostaglandina, sendo os últimos conhecidos por redução pressórica mais expressiva (Boland et al., 2013). É esperado que haja atenuação de 25% da PIO quando o paciente está sob monoterapia, 35% com terapia combinada e 40% se submetido à associação máxima de drogas (Fechtner; Realini, 2004), entretanto os diferentes mecanismos das medicações e de suas múltiplas combinações proporcionam eficácia variada na redução da PIO (Li; Huang; Zhang, 2018).

Os análogos de prostaglandinas são os colírios mais comumente utilizados para o controle pressórico devido a sua facilidade posológica (necessidade de instilação uma vez ao dia), boa tolerabilidade e maior eficácia (Stewart et al., 2008; Li et al., 2016). A redução da PIO é secundária ao incremento da drenagem do humor aquoso pela via úveo-escleral e no espaço supracoroidal (Schachtschabel; Lindsey; Weinreb, 2000). Dentre os efeitos colaterais, podem ser citados: hiperemia conjuntival, hiperpigmentação palpebral, cílios mais longos, poliose, escurecimento da íris, presença de cistos irianos, uveíte anterior e edema macular cistoide (Alm; Grierson; Shields, 2008). Atualmente, as drogas disponíveis no mercado brasileiro representando esta classe são: Bimatoprost, Latanoprost, Tafluprost e Travoprost (Giampani Jr, 2022).

Os betabloqueadores exercem sua ação hipotensora por meio da redução da produção do humor aquoso (Coakes; Brubaker, 1978) ao atuar nos receptores beta-adrenérgicos (principalmente beta-2) presentes no corpo ciliar (Wax; Molinoff, 1987) e devem ser utilizados duas vezes ao dia. Betabloqueadores não seletivos, como por exemplo, o maleato de timolol, atuam tanto nos receptores beta-1

(primordialmente cardíacos) como nos beta-2 (pulmonares). O cloridrato de betaxolol é um representante da classe de antagonistas adrenérgicos cardio-seletivos que, por sua vez, têm como alvo os receptores beta-1, o que contribui para minimizar os efeitos colaterais pulmonares (Weinreb et al., 1988).

Devido à sua eficácia, boa tolerabilidade e baixo custo, os betabloqueadores apresentaram excelentes níveis de adesão e dominaram o mercado por décadas (Castro; Mesquita, 2008; Li et al., 2016). Apesar de sua boa aceitação, essa classe de medicamentos possui uma gama de efeitos colaterais sistêmicos, tais como crises de asma, broncoespasmos, bradicardia, arritmia, bloqueio sinusal, descompensação de insuficiência cardíaca, fadiga, depressão e sonolência. Além deles, podem-se citar inúmeros efeitos relacionados à toxicidade local: alteração do filme lacrimal, ardência, hiperemia ocular, ceratite e hipoestesia corneana (Tombran-Tink; Barnstable; Shields, 2008; Allingham et al., 2011).

Os inibidores da anidrase carbônica fazem parte de outra classe de drogas antiglaucomatosas, cujo mecanismo de ação consiste em reduzir a produção do humor aquoso ao inibir a produção da enzima relacionada ao seu metabolismo e estão presentes no epitélio não pigmentado do corpo ciliar. Podem ser administrados por via tópica ou oral. Dorzolamida e Brinzolamida são os colírios representantes da classe disponíveis no mercado brasileiro atualmente, apresentam maior eficácia quando utilizados duas vezes ao dia (Allingham et al., 2011) e podem apresentar como efeitos colaterais: ceratite, edema corneano (Noecker; Herrygers; Anwaruddin, 2004), descompensação corneana irreversível em pacientes propensos (Konowal et al., 1999), embaçamento visual, hiperemia ocular, prurido, ardência ocular, gosto amargo após instilação do colírio (Sugrue, 2000; Suzuki et al., 2006). A acetazolamida é um inibidor de anidrase carbônica administrado por via oral e também utilizado no tratamento do glaucoma, apresenta efeitos adversos sistêmicos mais graves relacionados ao distúrbio hidroeletrolítico que promove, podendo-se citar: parestesia de extremidades, poliúria, acidose metabólica, diarreia, náuseas e hiporexia (Zaidi; Kinnear, 2004; Allingham et al., 2011), e por esse motivo é, geralmente, utilizado por períodos restritos.

Os Alfa-2 agonistas reduzem a produção de humor aquoso, e a brimonidina, principal representante da classe e única droga disponível no Brasil, também

promove algum aumento da drenagem do humor aquoso pela via úveo-escleral (Lee; Topper; Brubaker, 1984; Toris et al., 1995). Pode ser usada duas vezes ao dia (efeito comparável ao do timolol), ou três vezes ao dia para efeito hipotensor ocular máximo (David, 2001). Além do seu uso para tratamento crônico do glaucoma, é especialmente útil para reduzir elevações agudas da PIO após procedimentos a laser e cirurgias de catarata (Brown et al., 1988; Chen et al., 2001). O uso crônico de alfa-2 agonistas pode promover toxicidade local, como hiperemia conjuntival, prurido ocular, conjuntivite folicular e dermatite atópica palpebral (Butler et al., 1995; Camras; Toris; Tamesis, 1999; Shin et al., 1999). Seus efeitos sistêmicos são mais comuns em idosos e incluem ressecamento oral, fadiga, sonolência, cefaleia e náuseas (Novack; O'Donnell; Molloy, 2002; Allingham et al., 2011). Devido ao risco de depressão do sistema nervoso central, essa classe de antiglaucomatosos deve ser evitada em crianças com idade inferior a cinco anos (Enyedi; Freedman, 2001; Daubert, 2006).

Os colinérgicos ativam receptores muscarínicos m_3 que predominam no músculo ciliar e esfíncter da íris. Ao estimular a contração da musculatura ciliar, promovem tração do esporão escleral, modificando a disposição da malha trabecular e do canal de Schlemm, o que leva ao aumento da drenagem do humor aquoso (Kaufman; Bárány, 1976; Nietgen et al., 1999; Eglén; Choppin; Watson, 2001), além de promover redução da sua produção (Tombran-Tink; Barnstable; Shields, 2008). Pilocarpina é o agente colinérgico disponível e que foi mais utilizado no passado para tratamento do glaucoma, tem como efeitos colaterais sistêmicos: sialorreia, secreção brônquica, broncoespasmo, diaforese, diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal (Greco; Kelman, 1973; Allingham et al., 2011). Os efeitos oculares incluem lacrimejamento, miose, espasmo de acomodação (principalmente em jovens), quebra da barreira hemato-aquosa, cistos irianos, catarata, maior propensão de descolamento de retina regmatogênico em míopes e afácicos (Kass et al., 1986; Allingham et al., 2011).

Agentes hiperosmóticos podem ser administrados por via oral (por exemplo, glicerol), ou endovenosa (por exemplo, manitol), e diminuem a PIO ao reduzir o volume do humor vítreo por meio da diferença de gradiente osmótico entre o sangue e os tecidos oculares (Robbins; Galin, 1969). Seus efeitos colaterais podem ser

graves e incluem sobrecarga cardiovascular com aumento do volume endovascular, insuficiência renal, edema pulmonar, confusão mental, cefaleia, anafilaxia e diarreia. Devido aos efeitos adversos, potencialmente fatais, seu uso deve ser restrito ao tratamento de urgência do glaucoma agudo ou ao pré-operatório de cirurgias de alto risco, como nanofalmo e transplante de córnea. Devem-se evitar utilizar agentes hiperosmóticos em pacientes nefro ou cardiopatas (Grabie et al., 1981; O’Keeffe; Nabil, 1983; Allingham et al., 2011).

Tabela 1 - Antiglaucomatosos tópicos disponíveis no Brasil: apresentação, mecanismo de ação, posologia, eficácia, contraindicações e segurança na gestação

Classe	Princípio Ativo	Mecanismo de ação	Posologia	Redução da PIO	Pico de ação	Contraindicações	Segurança na gestação
Análogo de Prostaglandina	Bimatoprost 0,03% e 0,01%; Latanoprost 0,005%; Tafluprost 0,0015%; Travoprost 0,004%	Aumento da drenagem pela via úveo-escleral	1 vez ao dia	25-33%	2-4 horas	Edema macular, ceratite herpética, uveíte ativa	C
Betabloqueador	Maleato de timolol 0,25% e 0,5%; Cloridrato de betaxolol 0,25% e 0,5%	Redução da produção de humor aquoso	2 vezes por dia	20-25%	2 horas	Bradycardia, broncoespasmo, hipotensão arterial, arritmia, asma, DPOC, bloqueio de ramo cardíaco	C
Inibidor da anidrase carbônica tópico	Brinzolamida 1%; Dorzolamida 2%	Redução da produção de humor aquoso	2-3 vezes por dia	15-20%	1-2 horas	Alergia a sulfonamidas e doença falciforme	C
Inibidor da anidrase carbônica sistêmico	Acetazolamida 250 mg	Redução da produção de humor aquoso	3-4 vezes por dia	20-30%	1-2 horas	Trombocitopenia, anemia aplásica, nefrolitíase, alergia a sulfonamidas e doença falciforme	C
Alfa-2 agonista	Tartarato de Brimonidina 0,1%; 0,15% e 0,2%	Redução da produção de humor aquoso e aumento da drenagem via úveo-escleral I	2-3 vezes por dia	20-25%	30-40 minutos	Crianças, usuários de inibidores de monoamino-oxidase	B
Colinérgico	Cloridrato de pilocarpina a 1%, 2% e 4%	Aumento do escoamento pela via trabecular	2-4 vezes por dia	20-25%	1-2 horas	Predisposição a rotura de retina, uveíte, glaucoma neovascular ou glaucoma maligno	C
Hiperosmótico	Manitol 20%; Glicerol 12%	Desidratação do vítreo	Dose única	Sem dados	30-60 minutos	Insuficiência renal	C

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

Fonte: Modificada de Prum et al. (2016).

Nota-se que o uso de colírios não isenta o tratamento de efeitos adversos, que são observados, tanto localmente quanto sistemicamente (Vetruigno et al., 2008), e tais efeitos influenciam na escolha da terapia antiglaucomatosa, bem como o custo dos medicamentos e sua posologia. Nas situações em que não é possível alcançar níveis pressóricos adequados e efeitos adversos aceitáveis com o tratamento medicamentoso, indica-se terapia com laser ou cirurgia (Weinreb; Aung; Medeiros, 2014).

1.5 Tratamento a laser do glaucoma

A trabeculoplastia a laser promove alterações biológicas na malha trabecular que resultam no aumento da drenagem do humor aquoso. É um tratamento não invasivo que pode ser indicado em quadros iniciais de glaucoma como terapia isolada de primeira linha, ou associado a colírios antiglaucomatosos, para evitar ou retardar o tratamento cirúrgico. De diversas modalidades, é relativamente barata, possui elevada segurança, efeitos colaterais diminutos e pode ser realizada em âmbito ambulatorial. Na maioria dos pacientes, observa-se redução efetiva da PIO, entretanto esse efeito reduz gradualmente com o tempo e não é possível precisar sua duração, sendo frequentemente necessária a associação de colírios hipotensores (Odberg; Sandvik, 1999; Rolim De Moura; Paranhos Jr, Wormald, 2007).

1.6 Tratamento cirúrgico do glaucoma

Dentre as cirurgias incisionais, a trabeculectomia (TREC) é a mais realizada e compreende a ressecção de um pequeno segmento da malha trabecular, de maneira que o humor aquoso é drenado para o espaço subconjuntival onde será absorvido, com conseqüente redução da PIO, sem a necessidade de uso de medicações antiglaucomatosas tópicas (Gedde et al., 2012). Constitui procedimento efetivo para diminuição pressórica, com taxas de sucesso que variam de 31% a 88% (Prum et al., 2016) e está indicada quando há falha terapêutica com uso de colírios ou laser e, apenas em determinados casos, como quando há doença avançada ou

má adesão ao tratamento, pode ser utilizada como terapia primária (Musch et al., 2009; Weinreb; Aung; Medeiros, 2014).

Frequentemente, são utilizados agentes antifibróticos no intra ou pós-operatório, tais como mitomicina-C e 5-Fluouracil, para reduzir a cicatrização do leito cirúrgico e a subsequente falha do procedimento (Wilkins; Indar; Wormald, 2005). Tais fármacos elevam as taxas de sucesso cirúrgicas, porém, podem também aumentar as complicações pós-operatórias, particularmente infecção e danos decorrentes da PIO excessivamente baixa (Gedde et al., 2012).

Podem-se citar também como opções terapêuticas cirúrgicas os dispositivos de drenagem, que consistem em tubos implantados na câmara anterior que direcionam o humor aquoso para a região subconjuntival onde se localiza o prato do dispositivo. Os implantes de drenagem podem ser valvulados (para limitar o escoamento se a PIO estiver excessivamente baixa), ou não valvulados (Prum et al., 2016).

Esses dispositivos podem ser utilizados quando há falha terapêutica da TREC e não é possível controlar a PIO com colírios, ou em situações em que o sucesso da TREC é pouco provável, tais como na falência da cirurgia angular para glaucoma congênito, glaucoma secundário à uveíte, glaucoma neovascular e quando há cicatrização conjuntival decorrente de cirurgias ou patologias oculares prévias. No entanto, esses preceitos têm sido modificados e existe mais espaço na esfera terapêutica para o implante dos tubos. O sistema de seguros de saúde dos Estados Unidos demonstrou elevação de 184% no implante de dispositivos de drenagem e redução de 43% nas cirurgias de TREC, no período de 1995 a 2004 (Ramulu et al., 2007). Demonstrou-se no estudo “*Tube Versus Trabeculotomy (TVT)*” maior taxa de sucesso entre as cirurgias com implante de drenagem em comparação aos pacientes submetidos à TREC e acompanhados por cinco anos, porém ambos apresentaram redução pressórica e complicações equivalentes, necessidade de tratamento medicamentoso adjuvante e redução da acuidade visual similar (Gedde et al., 2012).

Embora a TREC e os implantes de drenagem tenham elevada eficácia em reduzir a PIO e sejam as técnicas cirúrgicas mais amplamente utilizadas para o tratamento do GPAA, apresentam ainda altas taxas de complicações (Gedde et al.,

2009), o que motivou a pesquisa de novas tecnologias cirúrgicas, levando ao desenvolvimento da cirurgia de glaucoma minimamente invasiva (do inglês *minimally invasive glaucoma surgery* - MIGS), um grupo de procedimentos que utiliza abordagem com mínima lesão dos tecidos oculares (Saheb; Ahmed, 2012). Apesar das MIGS serem menos efetivas quanto à diminuição pressórica em relação à TREC e aos dispositivos de drenagem, promovem redução modesta da PIO e parecem ser técnicas mais seguras e favoráveis a curto prazo (Ayyala et al., 2011), pois apresentam elevada eficácia, trauma mínimo e rápida recuperação do paciente, podendo reduzir a necessidade de terapia medicamentosa adjuvante (Saheb; Ahmed, 2012).

Existem na literatura, inúmeras metanálises avaliando os diferentes tipos de tratamento para o glaucoma de ângulo aberto. Lavia et al. (2017) relataram que as cirurgias minimamente invasivas se mostraram seguras e efetivas em reduzir a PIO. Uma metanálise apontou que a cirurgia incisional para glaucoma reduz a velocidade de progressão da doença e os benefícios superam os custos em aproximadamente 1,5 anos (Junoy Montolio; Müskens; Jansonius, 2019). A respeito do uso do laser como terapia para o GPAA, outra metanálise de estudos randomizados controlados verificou que a trabeculoplastia seletiva a laser possui eficácia semelhante ao uso de colírios antiglaucomatosos para redução da PIO (Wong et al., 2015), e pode ser utilizada tanto como tratamento inicial quanto como adjuvante da terapia medicamentosa (Gazzard et al., 2019). Burr et al. (2012) confrontaram intervenções cirúrgicas e medicamentosas no glaucoma de ângulo aberto e observaram que a cirurgia como tratamento primário reduz mais a PIO em comparação ao uso de colírios, porém, relaciona-se a maior desconforto ocular, e não foi encontrada diferença significativamente estatística no que diz respeito à restrição de campo visual em cinco anos de acompanhamento.

Apesar do avanço da terapia antiglaucomatosa a laser e no âmbito cirúrgico, observa-se que o uso de colírios hipotensores associados a essas terapias faz-se necessário e, devido aos seus efeitos colaterais, pode impactar a qualidade de vida dos pacientes.

1.7 Glaucoma e o impacto na qualidade de vida

Além de comprometer a acuidade visual, o glaucoma também contribui diretamente para a redução significativa da qualidade de vida (Nordmann et al., 2003; Naveen et al., 2009; Skalicky; Goldberg, 2010). Inúmeros estudos têm demonstrado piores indicadores de qualidade de vida dentre os pacientes portadores de glaucoma (Portela et al., 2018; Guarnieri et al., 2020), sendo a redução da acuidade visual relacionada a dano campimétrico, o principal fator associado (Knudtson et al., 2005; Nirmalan et al., 2005; Gracitelli et al., 2015; Abe et al., 2016; Sun et al., 2016; Takahashi et al., 2016). Além de piora das aptidões visuais, pacientes com perda bilateral de campo visual apresentam limitações funcionais, tais como redução da habilidade de leitura e da capacidade de dirigir (Ramulu, 2009), o que pode contribuir para perda da independência, dificuldade em realizar atividades que exijam boa visão (como dirigir, trabalhar, realizar atividades recreativas e praticar esportes) e levar ao isolamento social (Ramulu, 2009; Prum et al., 2016). Todos os estágios do glaucoma podem influenciar na qualidade de vida, até mesmo os mais precoces (McKean-Cowdin et al., 2007).

A necessidade de uso crônico de terapia antiglaucomatosa tópica também constitui importante fator associado a piores indicadores de qualidade de vida (Jaenen et al., 2007; Rossi et al., 2009) relacionados principalmente com a presença de sintomas de olho seco, comumente apresentado pelos pacientes usuários de colírios hipotensores. Estudos demonstram que a doença do olho seco possui prevalência elevada entre os indivíduos portadores de glaucoma (Leung; Medeiros; Weinreb, 2008) podendo chegar a mais de 70% nessa população (Ghosh et al., 2012). Skalicky, Goldberg e McCluskey (2012) encontraram maior gravidade da disfunção da superfície ocular e menores indicadores de qualidade de vida, quanto maior a severidade do glaucoma e quanto maior o número de colírios antiglaucomatosos em uso.

Além de contribuir para piora da qualidade de vida do paciente portador de glaucoma, os efeitos colaterais tópicos dos colírios hipotensores constituem uma das principais causas de baixa fidelidade terapêutica (Dimatteo et al., 2002). As taxas de não adesão ao tratamento são alarmantes e podem chegar a 80% em alguns

estudos (Olthoff et al., 2005), situação que favorece piores resultados e progressão da doença (Dimatteo et al., 2002).

1.8 Doença do olho seco

A doença do olho seco consiste na disfunção da superfície ocular caracterizada por desequilíbrio na homeostase do filme lacrimal e por sintomas oculares. Sua etiologia é multifatorial e envolve hiperosmolaridade e instabilidade da lágrima, inflamação e dano da superfície ocular, além de alterações neurossensoriais (Craig et al., 2017). O olho seco é uma causa comum de irritação ocular e motivo frequente para procurar assistência oftalmológica (Schein et al., 1997). É uma doença geralmente crônica que pode levar à redução da função visual (Holland et al., 2017).

Embora apresente hoje conceito bem definido, a doença do olho seco só foi reconhecida formalmente como doença há pouco mais de três décadas (Craig et al., 2017), sendo assim, a falta de uniformização em sua definição e a ausência de testes diagnósticos específicos para a doença podem ter subestimado sua avaliação epidemiológica no passado e hipoestimado a população realmente acometida (Hikichi et al., 1995; Akpek et al., 2019).

O relatório do TFOS DEWS – II (Tear Film & Ocular Surface Society - International Dry Eye WorkShop II) demonstrou que, a prevalência mundial da doença do olho seco varia de 5% a 50%, dependendo das características da população, da definição da doença e de outros fatores contextuais, tais como região geográfica e desenho do estudo (Stapleton et al., 2017).

O trabalho de Papas estimou uma prevalência mundial de 29,5% sendo 28,1% mulheres e 24,9% homens (Papas, 2021). A incidência da doença aumenta com a idade e mais de 16 milhões de indivíduos se apresentam com esse diagnóstico nos Estados Unidos (Farrand et al., 2017). Sua elevada prevalência justifica repercussões significativas nos âmbitos da função visual, qualidade de vida e produtividade laboral, bem como fundamenta o impacto econômico expressivo (Stapleton et al., 2017).

A fisiopatologia da doença envolve a disfunção da unidade integrada formada pelas glândulas lacrimais, pálpebras e pela superfície ocular (Stern et al., 1998). A redução da secreção e o aumento da evaporação da lágrima aumentam a osmolaridade do filme lacrimal e levam ao desequilíbrio da homeostase da superfície ocular e a processo inflamatório crônico, que é fator fundamental na patogênese do olho seco (Pflugfelder; Solomon; Stern, 2000; Solomon et al., 2001).

A disfunção da unidade integrada pode ser secundária a envelhecimento, alterações anatômicas palpebrais, doenças da superfície ocular (como, por exemplo, ceratite herpética), doenças inflamatórias/ autoimunes e cirurgia refrativa (interfere no estímulo nervoso aferente do nervo trigêmeo) (Akpek et al., 2019).

Os principais fatores de risco relacionados ao olho seco são idade avançada e sexo feminino (Moss; Klein R; Klein BE, 2000), mas foram citados também na literatura: uso contínuo de colírios que possuem conservantes (Akpek et al., 2019), tratamento crônico com hipotensores tópicos contendo cloreto de benzalcônio (CB) (Leung; Medeiros; Weinreb, 2008; Rossi et al., 2009), uso prolongado de telas (Uchino et al., 2008), tabagismo, presença de artrite reumatoide (Moss; Klein R; Klein BE, 2000), diabetes *mellitus* com descontrole clínico (Zou et al., 2018), uso de corticoides orais, ansiolíticos, antidepressivos, anti-histamínicos, retinoides sistêmicos (isotretinoína) e anticolinérgicos (Moss; Klein R; Klein BE, 2008), uso de terapia de reposição hormonal na pós-menopausa com estrógeno isolado (Schaumberg et al., 2001), aplicação de toxina botulínica periorbitária (Ozgun et al., 2012) e uso de lentes de contato (Doughty et al., 1997). Fatores ambientais também podem estar relacionados e contribuir para o agravamento dos sintomas em pacientes portadores de olho seco, tais como locais com baixa umidade e muito vento, uso de ar condicionado ou aquecedor (Akpek et al., 2019).

1.9 Doença do olho seco e glândulas de Meibomius

A classificação da doença se baseia na etiologia predominante: deficiência aquosa ou evaporativa. Embora frequentemente haja sobreposição dos mecanismos, sabe-se que o componente evaporativo é mais comum e ocorre

principalmente devido à disfunção das glândulas de Meibomius (GM) (Lemp et al., 2012; Craig et al., 2017).

As GM são glândulas exócrinas, densamente inervadas e localizadas nas placas tarsais superiores, principalmente, e inferiores. São responsáveis por sintetizar e secretar uma substância lipídica, denominada meibum, secretada na margem palpebral superior e inferior, anteriormente às junções mucocutâneas. Cada GM é composta por inúmeros meibócitos com ácinos secretores, pequenos ductos laterais, um ducto central e um ducto excretor terminal, que se abre na margem palpebral posterior e, ao contrário de outras glândulas sebáceas, não tem contato com folículos pilosos. A função das GM é regulada por estrógenos, progestágenos, andrógenos, fatores de crescimento, pelo ácido retinóico e, possivelmente, por neurotransmissores (Nichols et al., 2011; Chan et al., 2019).

Através de um processo complexo e ainda não totalmente elucidado, essas glândulas sintetizam lipídios polares e apolares que são secretados nos ductos por meio de um mecanismo holócrino, e chegam à margem palpebral através de contrações musculares durante o movimento das pálpebras. Dessa forma, o meibum irá se espalhar pela lágrima e constituir a camada lipídica, mais externa, do filme lacrimal (Nichols et al., 2011; Chan et al., 2019). Essa camada lipídica desempenha papel de suma importância ao impedir a evaporação da lágrima e manter a estabilidade do filme lacrimal e a homeostase da superfície ocular (Goto et al., 2003).

Dessa forma, a disfunção das GM (DGM) é responsável pela facilitação da ruptura da camada lipídica o que, conseqüentemente, ocasiona excesso de evaporação da lágrima, levando ao estado de hiperosmolaridade e olho seco, (Behrens et al., 2006; Chan et al., 2019).

Classifica-se a DGM de acordo com a secreção glandular, que pode estar aumentada ou reduzida. O principal fator causador de disfunção é a hiposecreção secundária à obstrução do ducto glandular (Chhadva; Goldhardt; Galor, 2017), mais comumente devida à hiperqueratinização epitelial, que leva ao acúmulo de meibum, inflamação e perda de GM (Gutgesell; Stern; Hood, 1982).

A DGM por aumento da secreção caracteriza-se por saída de um grande volume de meibum à expressão das GM e relaciona-se, na maioria das vezes, à

dermatite seborreica (McCulley; Dougherty; Deneau, 1982), mas pode ocorrer também em associação a outras doenças, como acne e rosácea, ou ainda, de forma primária e não relacionada a outras patologias. Não está bem definido na literatura se o aumento da secreção do meibum é devido a uma hipersecreção verdadeira das GM, ou secundário ao acúmulo de secreções devido à obstrução leve. Sabe-se, no entanto, que essa disfunção não se associa a processo inflamatório e tampouco a alterações estruturais das GM (Nelson et al., 2011)

A DGM do tipo hiposecretiva é a principal forma de disfunção glandular e decorre da obstrução do ducto terminal por meibum espesso, opaco e que contém restos celulares queratinizados. Ocorre secundariamente à hiperqueratinização do epitélio ductal e ao aumento da viscosidade de sua secreção. Há inúmeros fatores endógenos e exógenos que influenciam esse mecanismo obstrutivo, tais como sexo, idade, disfunções hormonais e uso de medicações tópicas. Essa obstrução promove dilatação cística intraglandular, atrofia dos meibócitos, redução da secreção e até mesmo redução do número de GM, de forma que pouco meibum fica disponível para a margem palpebral e filme lacrimal. A insuficiência lipídica secundária à obstrução glandular leva a aumento da evaporação da lágrima, hiperosmolaridade e instabilidade do filme lacrimal, além de propiciar o crescimento bacteriano na margem palpebral e contribuir para olho seco evaporativo e inflamação da superfície ocular (Nichols et al., 2011).

Assim, a DGM é uma condição que, embora seja por vezes subestimada, possui grande relevância no contexto da fisiopatologia da doença do olho seco, a qual está intimamente relacionada com a quantidade e qualidade da secreção das GM (Chan et al., 2019).

1.10 Sinais e sintomas da doença do olho seco

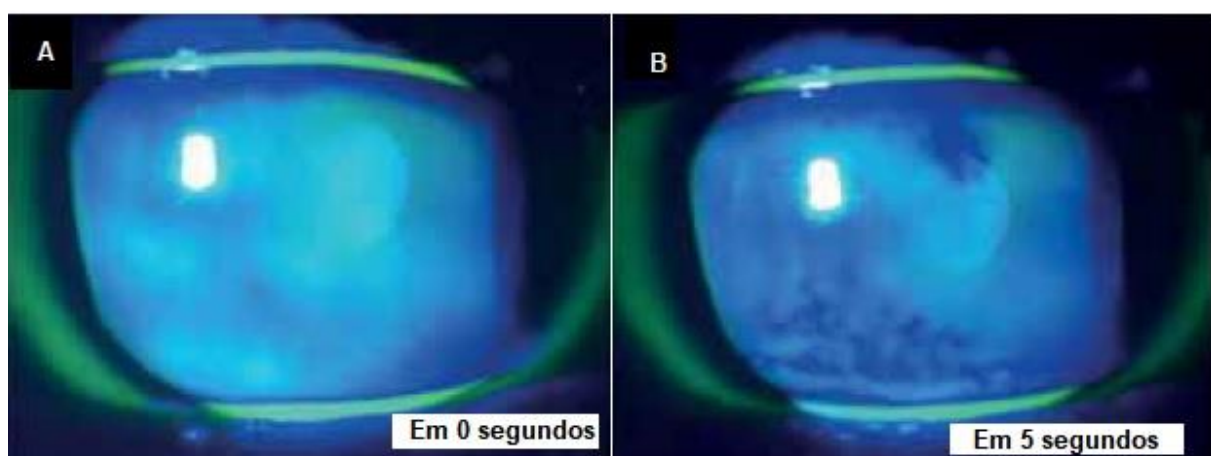
Os sintomas da doença do olho seco incluem hiperemia ocular, lacrimejamento, irritação, sensação de corpo estranho e turvação visual flutuante. Sensações como queimação ou pontadas, ou ainda episódios agudos de dor seguidos por lacrimejamento reflexo podem ocorrer devido à superfície corneana danificada que permite hiperestimulação dos nervos sensitivos da córnea (Verjee;

Brissette; Starr, 2020). A DGM pode ser evidenciada por alteração da excreção do meibum, redução do número de GM, obstrução do orifício glandular e modificações da margem palpebral (Geerling et al., 2011).

Dentre os exames adicionais que podem ser investigados ao exame oftalmológico do paciente com olho seco e DGM, pode-se citar: tempo de ruptura do filme lacrimal (do inglês *tear breakup time* - TBUT), coloração da superfície ocular, teste de Schirmer (TS), osmolaridade lacrimal (Chan et al., 2019) e avaliação da medida da altura do menisco lacrimal inferior (Wolffsohn et al., 2017).

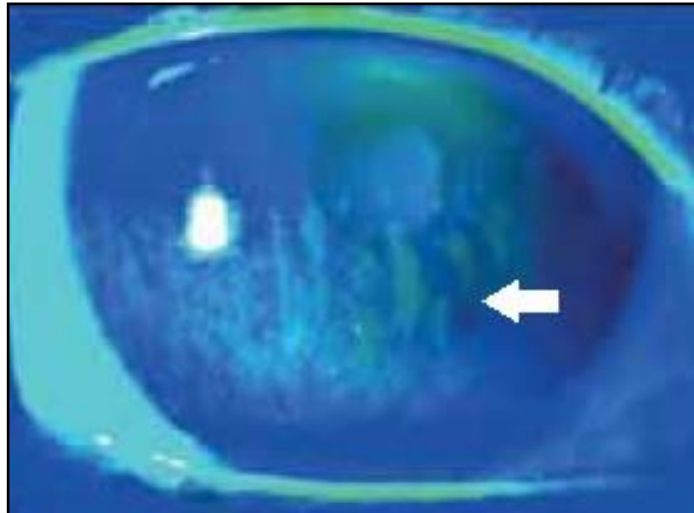
O TBUT é um exame não invasivo que consiste em contar o tempo, em segundos, demandado para haver ruptura do filme lacrimal corado por fluoresceína (Figura 3). Quando inferior a 10 segundos é considerado diagnóstico para a doença. A coloração da superfície ocular é realizada com fluoresceína para avaliar lesão epitelial da superfície ocular (particularmente corneana) (Figura 4) e lissamina verde para avaliar a conjuntiva e a margem palpebral (Wolffsohn et al., 2017).

Figura 3 - Fotografia obtida em lâmpada de fenda sob luz azul de cobalto imediatamente após instilação de colírio de fluoresceína **(A)** e 5 minutos após aplicação do colírio **(B)** em paciente portador de olho seco. Observa-se ruptura precoce do filme lacrimal em **(B)**



Fonte: Modificado de Chan et al. (2019).

Figura 4 - Fotografia obtida em lâmpada de fenda sob luz azul de cobalto demonstrando impregnação de fluoresceína na córnea em paciente com olho seco



Fonte: Imagem modificada de Chan et al. (2019).

Para a realização do TS, coloca-se uma fita de papel filtro no fórnice inferior com os olhos fechados, com ou sem instalação prévia de anestésico tópico, e mede-se a extensão úmida do papel após cinco minutos, que se for inferior a 5 mm, é indicativa de olho seco (Wu et al., 2022). A avaliação da osmolaridade lacrimal é feita com dispositivo específico e considerada sugestiva quando maior ou igual a 308 mOsm/L, ou quando houver diferença maior que 8 mOsm/L entre os olhos (Lemp et al., 2011).

A meniscometria consiste na avaliação quantitativa, em lâmpada de fenda, da altura do menisco lacrimal, o qual funciona como reservatório para a maior parte do fluido lacrimal. Em tese, é um bom exame para avaliação do volume do filme lacrimal, contudo, é um teste examinador-dependente, tem limitações importantes relacionadas à instilação da fluoresceína e ao tempo de piscar, e estudos têm demonstrado baixa reprodutibilidade na avaliação dos pacientes (Nichols; Mitchel; Zadnik, 2004).

A investigação complementar também pode incluir a administração de questionários de sintomas oculares, tais como o “*Ocular Surface Disease Index*” (OSDI) e o “*Dry Eye Questionnaire*” (DEQ-5), que são os mais amplamente utilizados nos ensaios clínicos randomizados envolvendo doença do olho seco (Nichols et al., 2011).

OSDI analisa os gatilhos ambientais, avalia a frequência dos sintomas e a qualidade de vida que se relaciona à visão. Inclui seis perguntas relacionadas a alterações visuais (visão turva ou reduzida) ou à função visual (dificuldades com relação à leitura, assistir televisão, trabalhar em frente ao computador ou dirigir à noite) (Li et al., 2012). O DEQ-5 é um teste mais curto, mas com boa capacidade discriminativa. Possui 4 perguntas relacionadas a distúrbios visuais que incluem o quanto a flutuação visual incomoda o paciente, com que frequência ocorrem as alterações visuais e quão perceptível é o distúrbio visual no período da manhã e no período da noite (Begley et al., 2002).

Devido às inúmeras alterações que promove na superfície ocular, é possível observar que a doença do olho seco ocasiona impacto considerável na função visual, na vida social e física do paciente como um todo, além de influenciar atividades cotidianas e laborais e interferir na qualidade de vida do indivíduo (Stapleton et al., 2017).

1.11 Olho seco e glaucoma

O uso prolongado de terapia antiglaucomatosa tópica relaciona-se à redução da produção e do *turnover* da lágrima (Arici et al., 2000), instabilidade do filme lacrimal (Herreras et al., 1992), disfunção do epitélio corneano (Alm; Stjernschantz, 1995) com hipoestesia da córnea (Van Buskirk, 1979), diminuição do número de células calciformes e metaplasia escamosa do epitélio conjuntival (Di Staso et al., 2018a), descamação conjuntival (Di Staso et al., 2018b), aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias (Mastropasqua et al., 2013) com consequente inflamação crônica da conjuntiva e superfície ocular (Baudouin et al., 2008), além de promover DGM (Di Staso et al., 2018b),

Estudos realizados tanto em modelos animais quanto em humanos demonstraram considerável perda das células calciformes da superfície ocular, o que pode contribuir para ocasionar inflamação, fibrose e olho seco (Di Staso et al., 2018a).

Esses efeitos podem ser precipitados pelas próprias medicações em uso ou pelos conservantes contidos nas mesmas (Arita et al., 2012a). Pesquisas têm demonstrado cada vez mais a importância do cloreto de benzalcônio (CB), na

toxicidade da superfície ocular. O CB é uma amônia quaternária com ação detergente que dissolve de maneira eficiente a parede bacteriana, sendo por esse motivo, um dos principais conservantes das soluções oftalmológicas (Baudouin et al., 2010).

Está bem estabelecido na literatura que o CB ocasiona toxicidade dose-dependente nas células epiteliais da córnea e da conjuntiva, tanto in vivo (Uematsu et al., 2010), quanto in vitro (Zhou et al., 2011), além de promover disfunção da barreira epitelial corneana e instabilidade do filme lacrimal (Georgiev et al., 2011).

Estudo demonstrou que indivíduos tratados com colírios antiglaucomatosos contendo CB apresentaram uma redução da densidade nervosa sub-basal da córnea, hipoestesia corneana e redução na produção de lágrima (Martone et al., 2009). Esses achados foram reproduzidos em pesquisa com ratos, em que observou-se neurotoxicidade corneana, com redução da densidade das fibras nervosas estromais, redução na produção aquosa da lágrima, além de aumento da inflamação local (Sarkar et al., 2012).

Isso posto, é muito comum que pacientes portadores de glaucoma apresentem queixas de irritação da superfície ocular. Cerca de 50% de indivíduos glaucomatosos cursam com doença do olho seco, sendo que 36% deles apresentam sintomas graves (Leung; Medeiros; Weinreb, 2008; Fechtner et al., 2010; Baudouin et al., 2013).

A correlação entre DGM e doença da superfície ocular e sua elevada prevalência entre pacientes com glaucoma motivou a realização de estudos que observaram conexão clínica entre DGM e uso de colírios antiglaucomatosos (Arita et al., 2012a,b; Mocan et al., 2016; Uzunozmanoglu et al., 2016), entretanto sua fisiopatologia ainda não está bem estabelecida na literatura.

1.12 Metanálise

Com o advento da medicina baseada em evidências, aumentou-se a demanda por estudos científicos precisos e de elevada qualidade metodológica, sendo as revisões sistemáticas e metanálises instrumentos de grande valia neste contexto, pois são transparentes, rigorosas, consideradas padrão-ouro para o

fornecimento de evidências científicas, o que justifica o aumento exponencial desse tipo de publicação nos últimos anos (Manchikanti, 2008). Embora apresentem elevada qualidade de evidência científica, revisões sistemáticas e metanálises podem ser suscetíveis a erros e vieses e, para minimiza-los e fornecer informações acuradas, organização e preparo cuidadosos se fazem necessários (Muka et al., 2020).

A revisão sistemática da literatura consiste em uma modalidade de pesquisa, delineada para sintetizar estudos e responder a uma questão clínica específica (Akobeng, 2005). Tendo em vista a quantidade exponencial de informações geradas na atualidade e que, muitas vezes, não são manejáveis, a revisão sistemática permite integrar o conhecimento pré-existente com o novo montante de informações, e gerar dados que auxiliam na tomada de decisões (Mulrow, 1994). Utiliza estratégias científicas que compreendem a reunião sistemática, síntese e avaliação crítica de todos os estudos sobre determinado tópico pesquisado, a fim de limitar a ocorrência de erros sistemáticos e aleatórios, na literatura atual (Wright et al., 2007). Sendo assim, sua metodologia precisa ser eficiente, objetiva, organizada e reproduzível, além disso, é importante que o pesquisador domine o assunto estudado bem como a metodologia aplicada (Cook; Sackett; Spitzer, 1995). Os mecanismos mais eficazes para reduzir os vieses são incluir o maior número possível de estudos relevantes e realizar uma descrição detalhada de suas qualidades e limitações. Na revisão sistemática a forma como o autor sintetiza as evidências é crucial (Manchikanti, 2008).

A metanálise, por outro lado, compreende uma técnica que utiliza cálculos estatísticos para combinar os achados de dois ou mais trabalhos independentes, que abordam determinada questão, após realizada revisão sistemática da literatura. Foi citada pela primeira vez pelo psicólogo Glass, em 1976, que a definiu como “uma análise estatística de grandes coleções de resultados de estudos individuais com o propósito de integrar os achados desses estudos” (Martinez, 2007). Quando bem desenhada, permite analisar a evidência mais objetivamente, fornece estimativas mais precisas de efeitos terapêuticos e pode justificar a heterogeneidade encontrada entre os resultados dos estudos (Egger et al., 1997).

As metanálises estão no topo da pirâmide no que diz respeito à qualidade de evidência científica e são importantes ferramentas para elucidar questões da literatura científica, realizar protocolos terapêuticos e identificar questões que necessitam ser estudadas (Egger et al., 1997). O viés pode ocorrer quando são incluídos estudos inapropriados ou excluídos os artigos relevantes (Egger et al., 1997). Como a metanálise confere pesos diferentes para cada estudo, produz resultados ponderados que influenciam na conclusão final. Ao combinar inúmeros estudos, observa-se aumento considerável do tamanho das amostras, o que aumenta o grau de certeza sobre as intervenções estudadas, sendo por isso substrato para a medicina baseada em evidências (Higgins et al., 2022).

1.13 Justificativa

Diante do exposto, é possível observar que inúmeros estudos evidenciaram correlação entre a DGM e alteração da superfície ocular, condição com elevada prevalência em pacientes portadores de glaucoma e que interfere em sua qualidade de vida e na adesão ao tratamento. Além disso, encontrou-se na literatura correspondência clínica entre DGM e uso de colírios antiglaucomatosos, entretanto a comprovação fisiopatológica desta relação não está bem elucidada e permanecem dúvidas quanto ao real impacto do uso de colírios antiglaucomatosos nas GM. Compreendendo melhor esses aspectos fisiopatológicos, será possível estudar maneiras de minimizar os efeitos deletérios dos colírios hipotensores sobre a superfície ocular, melhorar a qualidade de vida do paciente, adesão terapêutica e, portanto, controle do glaucoma.

Considerando-se que a metanálise é uma ferramenta que fornece informações com evidências científicas padrão-ouro, ao reunir estudos de alta qualidade metodológica e permitir a obtenção de amostragem significativa de elevado poder estatístico será possível comparar diferenças entre os diversos estudos que abordam os efeitos dos colírios hipotensores sobre a superfície ocular.

Dessa forma, este estudo se justifica pela necessidade de se fornecer, com altos níveis de evidência, conclusões acerca da associação entre a terapia antiglaucomatosa tópica e alterações funcionais e estruturais nas GM, a fim de

compreender seus mecanismos fisiopatológicos, contribuindo para solucionar a disfunção da superfície ocular nesses pacientes.

2. Objetivos

2.1 Objetivos gerais

Verificar a associação entre o uso de terapia tópica para o glaucoma e alterações das GM por meio de revisão sistemática com metanálise.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Objetivo primário

- ▶ Verificar a associação entre o uso de colírios antiglaucomatosos e alterações estruturais e funcionais nas GM por meio de revisão sistemática com metanálise da literatura atual.

2.2.2 Objetivos secundários

- ▶ Identificar alterações nas variáveis relacionadas à avaliação clínica das GM em usuários de terapia antiglaucomatosa tópica;
- ▶ Identificar mudanças nas variáveis relacionadas à superfície ocular em pacientes usuários de colírios hipotensores.

3. Materiais e Métodos

Este estudo seguiu as diretrizes de revisões sistemáticas e metanálises (PRISMA) (Shamseer et al., 2015), os critérios de inclusão estão descritos abaixo.

3.1 Tipos de estudos

Foram elegíveis para inclusão: estudos prospectivos intervencionais, ensaios clínicos randomizados controlados e estudos observacionais.

3.2 Tipos de participantes

Foram considerados elegíveis estudos que incluíram pacientes portadores de glaucoma em uso de colírios hipotensores, sem restrições com relação à idade, sexo, etnia, comorbidades sistêmicas e cirurgias prévias.

3.3 Tipos de intervenção

Foram incluídos apenas estudos em humanos que abordassem a associação entre alterações estruturais e/ou funcionais das GM e o uso de colírios antiglaucomatosos de qualquer classe (betabloqueadores, inibidores da anidrase carbônica, alfa-2-agonistas, análogos de prostaglandinas e parassimpatomiméticos), sozinhos ou em associação. Foram excluídos estudos envolvendo animais, comparações cirúrgicas, relatos de casos, *guidelines*, revisões sistemáticas, metanálises, resumos de conferências.

3.4 Medidas de desfecho

Foi realizada metanálise para cada uma das medidas de desfecho descritas a seguir, compiladas após análise de todos os estudos.

3.4.1 Desfecho primário

Verificar a associação entre uso de colírios antiglaucomatosos e alterações estruturais e funcionais nas GM, representadas pelas seguintes variáveis:

- ▶ Anormalidades da margem palpebral (AMP)
- ▶ *Meiboscore*
- ▶ *Meibum score*
- ▶ *Meibum quality*

3.4.2 Desfecho secundário

Avaliar a correlação entre terapia antiglaucomatosa tópica e alterações da superfície ocular, evidenciadas pelas seguintes variáveis:

- ▶ TS
- ▶ TBUT

3.5 Estratégia de busca para seleção de estudos

A revisão abrangeu publicações até janeiro de 2023 e foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE, *Cochrane Central Register*, Pubmed e EMBASE. Este estudo combinou os seguintes três grupos de descritores: (1) '*glaucoma*' e (2-a) '*treatment*' ou (2-b) '*therapy*' e (3-a) '*meibomian gland*' ou (3-b) '*meibomian gland dysfunction*'. Os títulos e resumos obtidos foram avaliados e os artigos completos foram selecionados para revisão, com base nos critérios de inclusão e exclusão.

3.6 Coleta de dados

Utilizando-se os padrões de qualidade da metanálise, os títulos e resumos de todos os estudos identificados na busca eletrônica foram revisados independentemente por dois autores (BGC, APCF) que usaram uma tabela *Excel* de extração de dados padronizada e, em seguida, inspecionados na íntegra e

reavaliados quanto à conformidade com a elegibilidade. Em seguida, os resultados foram compilados no *software Mendeley* (Mendeley Desktop 1.19.8, Mendeley Ltd., Londres, Reino Unido), cruzados e, em caso de dúvida quanto à extração dos dados, um terceiro autor (JSP) foi recrutado para discussão. Os seguintes dados foram coletados por meio de procedimento padronizado: nome do autor, ano de publicação do artigo, tipo de estudo e variáveis associadas à DMG e superfície ocular.

Sete diferentes variáveis relacionadas às GM foram identificadas com descrição equivalente entre todos os artigos: três relacionadas à morfologia (AMP, *meiboscore*, linha de Marx) e quatro associadas à função (*meibum score*, *meibum quality*, expressibilidade, obstrução da GM). Dois testes adicionais relacionados à superfície ocular (TBUT e TS) também puderam ser avaliados. A descrição das variáveis dos testes é detalhada a seguir, se e conforme apresentada por pelo menos um estudo:

- I) As AMP foram pontuadas de 0 a 4, de acordo com a presença de irregularidade da margem palpebral, ingurgitamento vascular, obstrução do orifício glandular e deslocamento da junção mucocutânea (Lee et al., 2018).
- II) *Meiboscore*: refere-se à perda de GM e é pontuado de acordo com a escala: grau 0 (sem perda de glândulas), grau 1 (perda < 33% da área de GM), grau 2 (perda entre 33% e 67%) e grau 3 (perda > 67% de toda a área dos GM) (Arita et al., 2012a).
- III) *Meibum quality*: qualidade da secreção da GM, graduada de 0 a 3, conforme segue: 0 - secreção líquida transparente; 1 - descarga de líquido turvo; 2 - fluido particulado turvo e 3 - secreção espessa como pasta de dente (Cho et al., 2018).
- IV) A expressibilidade corresponde ao número de glândulas espremíveis ao pressionar, com o dedo, cinco GM no terço central da pálpebra

inferior. É graduada de 0 a 3 (0: todas as 5 glândulas são espremíveis; 1: 3 a 4 glândulas são espremíveis; 2: 1 a 2 glândulas são espremíveis e 3: nenhuma glândula é espremível) (Lee et al., 2018).

V) *Meibum score*: compreende a avaliação semiquantitativa do meibum, sendo grau 0: meibum leve que descola facilmente à expressão; grau 1: meibum turvo que sai com expressão de média pressão; grau 2: meibum turvo que sai com uma expressão mais forte; grau 3: meibum não sai, mesmo com expressão intensa (Ha; Sung; Park, 2019).

VI) O TBUT consiste em avaliar em quanto tempo o filme lacrimal corado por fluoresceína apresenta ruptura após abrir os olhos. É quantificado em segundos (0 a 10) (Lee et al., 2018).

VII) O TS sem anestésico consiste em colocar uma fita (papel de filtro milimétrico) no canto lateral do olho por cinco minutos, e medir a extensão do papel úmido pela lágrima, em milímetros. O TS com anestésico é realizado cinco minutos após a instilação do colírio anestésico. Seus valores também são exibidos em milímetros (Lee et al., 2018).

3.7 Análise estatística

Os resultados das variáveis foram comparados, levando em consideração dois grupos: pacientes em uso de colírios antiglaucomatosos há pelo menos seis meses e controles (não usuários de colírios). Para análises adicionais de algumas variáveis, subgrupos de pacientes usuários de análogos de prostaglandina, com e sem conservantes foram comparados.

A unidade de análise utilizada foi o olho. Foram computados indiscriminadamente para os cálculos um olho ou dois olhos submetidos ao tratamento estudado de um mesmo paciente.

A avaliação dos resultados dos testes processados nos estudos foi realizada da seguinte forma: o TBUT, TS com anestésico e TS sem anestésico foram avaliados como variáveis contínuas. As variáveis AMP, *meiboscore*, *meibum quality*, expressibilidade e *meibum score* foram analisadas como variáveis ordinais. Para as respectivas análises estatísticas foi calculada a diferença entre as médias finais e seus respectivos desvios padrões, assim como seus intervalos de confiança (IC) de 95%. Foram consideradas significativas as diferenças das médias com valores de $p < 0,05$.

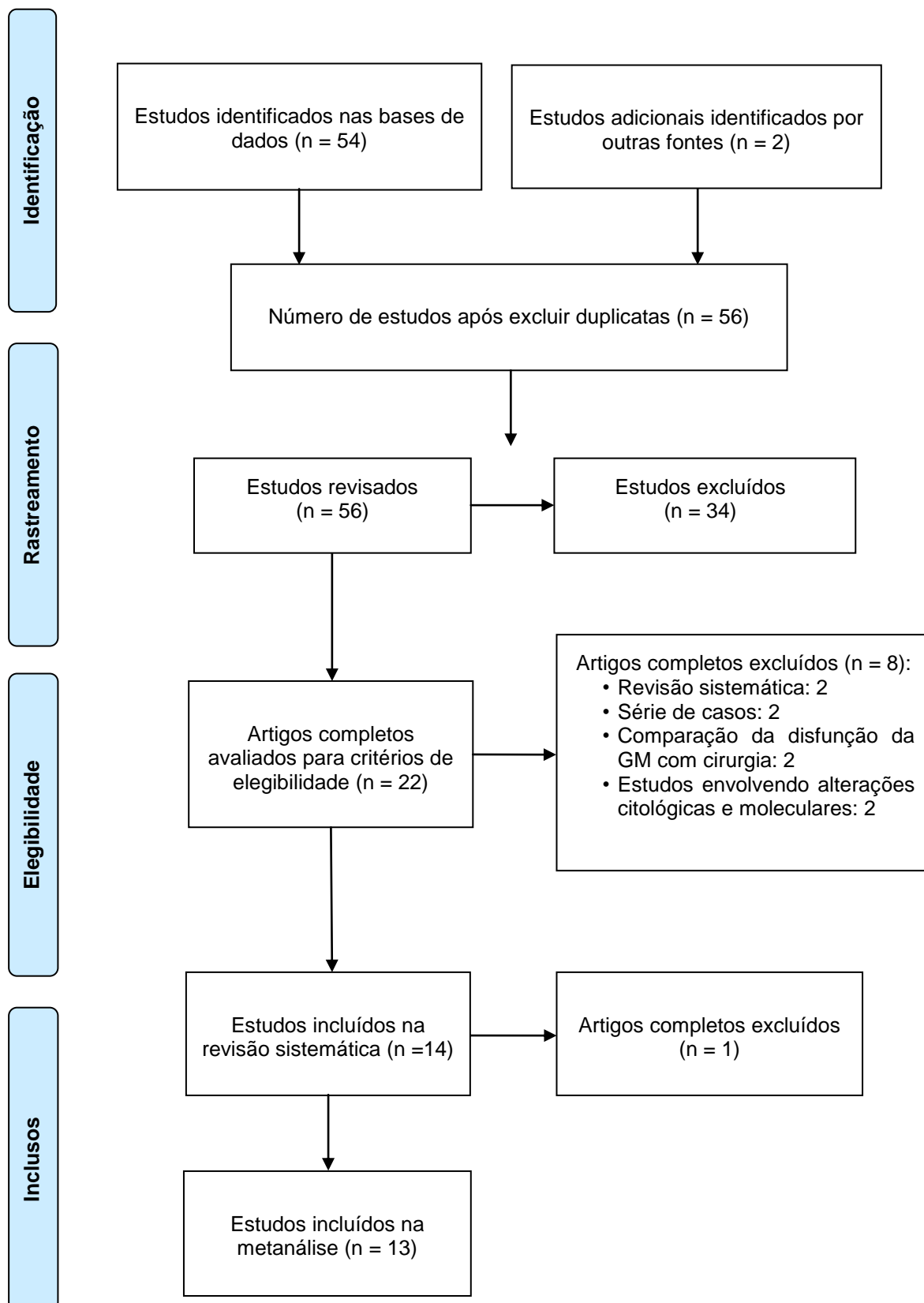
O modelo de efeitos fixos foi utilizado caso não houvesse heterogeneidade entre os estudos. Na presença de heterogeneidade, o modelo de efeitos aleatórios de Dersimonian-Laird foi aplicado, sendo a mesma classificada como aceitável com valor de $I^2 < 50\%$ e considerada significativa com $I^2 > 50\%$ e $p < 0,05$. Ainda, no caso de heterogeneidade, foi realizada análise de sensibilidade para identificar sua fonte, excluindo o estudo e avaliando a mudança no desfecho. O software *OpenMetaAnalyst* (disponível em <http://www.cebm.brown.edu/openmeta/>) foi utilizado para realizar todos os cálculos. Os resultados foram considerados significativos com valor de $p < 0,05$.

4. Resultados

4.1 Estudos

Inicialmente, 56 artigos foram identificados e 22 considerados elegíveis para a revisão inicial. Oito estudos foram excluídos, pois eram séries de caso (Cunniffe; Medel-Jiménez; González-Candial, 2011; Batra; Tailor; Mohamed, 2014), revisão sistemática (Asiedu; Abu, 2018; Mastropasqua R; Agnifili; Mastropasqua L, 2019), correlacionavam disfunção meibomiana com cirurgia antiglaucomatosa (Sagara et al., 2014; Agnifili et al., 2019), ou se tratavam de estudos avaliando alterações citológicas e moleculares nas GM (Zhang et al., 2017; Han et al., 2018). Após revisão sistemática, um estudo foi excluído, pois avaliava a prevalência de DGM e alterações do TS e TBUT em pacientes usuários de colírios antiglaucomatosos (Ghosh et al., 2012), não fornecendo informações suficientes e cabíveis para metanálise. Dessa forma, 13 estudos foram selecionados, totalizando 1.437 pacientes (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na metanálise



4.1.1 Características dos estudos

Foram identificados onze estudos transversais observacionais, um estudo retrospectivo (Ha; Sung; Park, 2019) e um prospectivo intervencional (Mylla Boso et al., 2020). O número médio de olhos avaliados nos estudos foi de 114 (variando de 57 a 232 olhos). O tempo mínimo médio de tratamento antiglaucomatoso foi de 9,5 meses (variando de 6 a 24 meses) (Tabela 2).

Foram encontradas AMP em seis estudos (Gráfico 1), o *meiboscore* foi avaliado em seis (Gráfico 2); *meibum score* foi observado em quatro (Gráfico 3); a variável *meibum quality* foi analisada em dois artigos (Gráfico 4); a expressibilidade esteve presente em dois estudos (Gráfico 5); o TS com anestésico em quatro (Gráfico 6); TBUT foi identificado em 12 artigos (Gráfico 7) e TS sem anestésico foi descrito em quatro estudos (Gráfico 8).

A variável linha de Marx foi identificada em dois estudos (Kim et al., 2018; Soriano et al., 2021), porém devido à discrepância no método de avaliação dos *scores*, não foi possível compara-los. A variável severidade da obstrução da GM foi observada em três artigos (Ghosh et al., 2012; Mocan et al., 2016; Uzunozmanoglu et al., 2016), entretanto não foi possível incluí-los nesta metanálise devido à insuficiência de dados mínimos para análise.

Tabela 2 - Compilação dos artigos utilizados para metanálise, com suas respectivas características e variáveis

Estudos	Variáveis	Ano de Publicação	Desenho do Estudo	Número de olhos	Seguimento (anos)
(1) Lee et al. (2018)	AMP, <i>meiboscore</i> , <i>meibum score</i> , TBUT, TS com anestésico	2018	Transversal	85 (45:G; 40:C)	Pelo menos 12 meses
(2) Arita et al. (2012a)	AMP, <i>meiboscore</i> , <i>meibum score</i> , TBUT, TS sem anestésico	2012	Transversal	237 (162:G; 75:C)	Pelo menos 12 meses
(3) Arita et al. (2012b)	AMP, <i>meiboscore</i> , <i>meibum score</i> , TBUT, TS sem anestésico	2012	Transversal	62 (31:G; 31:C)	Pelo menos 12 meses
(4) Kim et al. (2018)	<i>Meibum score</i> , Linha Marx, TBUT	2017	Transversal	90 (50:G; 40:C)	Pelo menos 6 meses
(5) Uzunozmanoglu et al. (2016)	TBUT, TS com anestésico	2016	Transversal	115 (70:G; 45:C)	Pelo menos 12 meses
(6) Mocan et al. (2016)	TBUT, TS com anestésico	2016	Transversal	115 (70:G; 45:C)	Pelo menos 12 meses
(11) Cho et al. (2018)	<i>Meibum quality</i> , <i>Meiboscore</i> , TBUT, TS sem anestésico	2018	Transversal	105 (85:G; 30:C)	Pelo menos 6 meses
(12) Wong et al. (2018)	AMP, <i>Meiboscore</i> , TBUT, TS com anestésico	2018	Transversal	66 (33:G; 33:C)	Pelo menos 6 meses
(13) Ha, Sung e Park (2019)	AMP, <i>Meiboscore</i> , <i>Meibum score</i> , TBUT, TS com anestésico	2019	Retrospectivo	120 (80:G; 40:C)	Pelo menos 12 meses
(15) Lee et al. (2019)	AMP, <i>Meibum quality</i> , Expressibilidade, TBUT, TS sem anestésico	2019	Transversal	152 (88:G; 64:C)	Pelo menos 6 meses
(16) Portela et al. (2018)	<i>Meiboscore</i> , TBUT	2018	Transversal	57 (30:G; 27:C)	Pelo menos 6 meses
(17) Mylla Boso et al. (2020)	<i>Meiboscore</i> , TBUT, TS sem anestésico	2020	Intervencional prospectivo	64 (32:G; 32:C)	Pelo menos 6 meses
(31) Soriano et al. (2021)	<i>Meiboscore</i> , Expressibilidade, Linha Marx	2021	Transversal	223 (131:G; 92:C)	Pelo menos 12 meses

G: Glaucoma; **C:** Controle; **AMP:** Alteração da margem palpebral; **TBUT:** Tempo de ruptura do filme lacrimal; **TS:** Teste de Schirmer.

4.2 Alterações funcionais e estruturais da GM

Os resultados de cada variável foram comparados entre os grupos usuários de colírios antiglaucomatosos *versus* controles. A Tabela 3 mostra as diferenças

médias de cada variável de teste, número de olhos tratados e avaliação da heterogeneidade.

Tabela 3 - Diferenças médias de cada variável dos testes analisados, número de olhos tratados e avaliação da heterogeneidade

Variável	Número de estudos	Olhos	Diferença média (CI95%)	Heterogeneidade
AMP	6	439	0,723 (0,502, 0,943)	$I^2=4787\%$, $p=0,088$
Meiboscore	7	238	0,942 (0,759, 1,126)	$I^2=0\%$, $p=0,830$
Meibum score	4	288	0,749 (0,528, 0,970)	$I^2=5622\%$, $p=0,077$
Meibum quality	2	173	3,991(2,623, 5,359)	$I^2=0\%$, $p=0,735$
Expressibilidade	2	375	0.624 (0,414, 0,835)	$I^2=0\%$, $p=0.655$
TBUT	12	780	-2,556 (-3,557, -1,555)	$I^2=8664\%$, $p<0,001$
TS com anestésico	4	218	-5,005 (-6,588, -3,422)	$I^2=5992\%$, $p=0,058$
TS sem anestésico	4	342	-3,384(-7,242, 0,475)	$I^2=8922\%$, $p<0,001$

AMP: Alteração da margem palpebral; **TBUT:** Tempo de ruptura do filme lacrimal; **TS:** Teste de Schirmer.

4.3 Análises de desfecho primário

Após a compilação dos resultados, observou-se que as AMP foram significativamente maiores nos pacientes em uso de colírios antiglaucomatosos (Gráfico 1) em comparação aos controles (diferença média: 0,723; IC 95%: 0,502, 0,943; $p<0,0001$). Além disso, *meiboscore* (diferença média: 0,942; IC 95%: 0,759, 1,126; $p<0,0001$), *meibum score* (diferença média: 0,749; IC 95%: 0,528, 0,970; $p<0,001$) e *meibum quality* (diferença média: 3,991; IC 95%: 2,623, 5,359; $p<0,001$) também apresentaram valores mais elevados entre pacientes em terapia antiglaucomatosa tópica (Gráficos 2, 3 e 4). A expressibilidade também se mostrou mais alterada entre os pacientes usuários de colírios (diferença média: 0,624; IC: 0,414, 0,835; $p<0,05$) (Gráfico 5). O TS com anestésico (diferença média: -5,005; IC 95% -6,588, -3,422; $p<0,001$) e o TBUT (diferença média: -2,556; IC 95% -3,557, -1,555; $p<0,001$) (Gráficos 6 e 7) apresentaram valores significativamente menores nos usuários de colírios em comparação aos controles. Na avaliação do TBUT, verificou-se heterogeneidade elevada na análise dos estudos de Uzunozmanoglu et

al. (2016) e de Mocan et al. (2016), observando-se que as descrições do TBUT não foram bem detalhadas na metodologia e, potencialmente, variações na aferição poderiam afetar os resultados. Também com heterogeneidade, o estudo de Há, Sung e Park (2019) fornecia valores de TBUT separados para os grupos de usuários de hipotensores com e sem conservantes, para incluí-lo na presente amostra, foi necessário obter-se a média do TBUT dos grupos, o que impossibilitou a utilização do desvio padrão. No estudo de Mylla Boso et al. (2020), a diferença metodológica relacionada à aferição do TBUT (avaliado após o paciente piscar três vezes, fato não relatado em outros estudos) pode também ter influenciado os resultados e levado à heterogeneidade maior.

Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação do TS sem anestésico entre os grupos (diferença média: -3,384; IC 95% -7,242, 0,475; $p=0,084$) (Gráfico 8). Para a inclusão do estudo de Arita et al. (2012a) nesta análise, como os scores foram dados para três diferentes grupos de usuários de colírios antiglaucomatosos, foi necessário obter-se a média de scores, o que impossibilitou a utilização do desvio padrão e pode ter contribuído para maior heterogeneidade na análise desse estudo (circundado em azul no Gráfico 8).

Gráfico 1 - Diferença média dos scores de AMP entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle

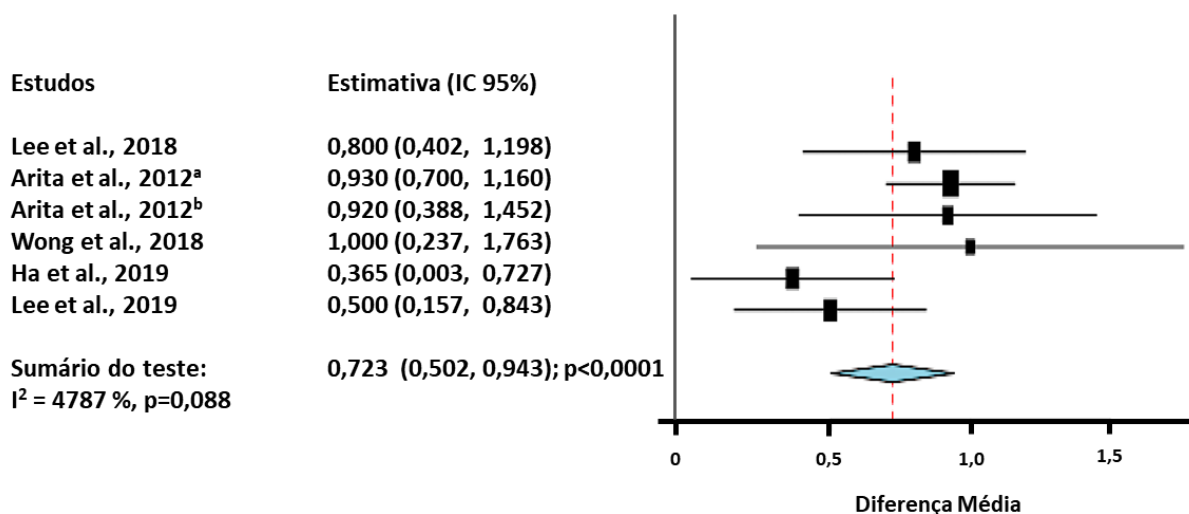


Gráfico 2 - Diferença da média dos scores de *meiboscore* entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle

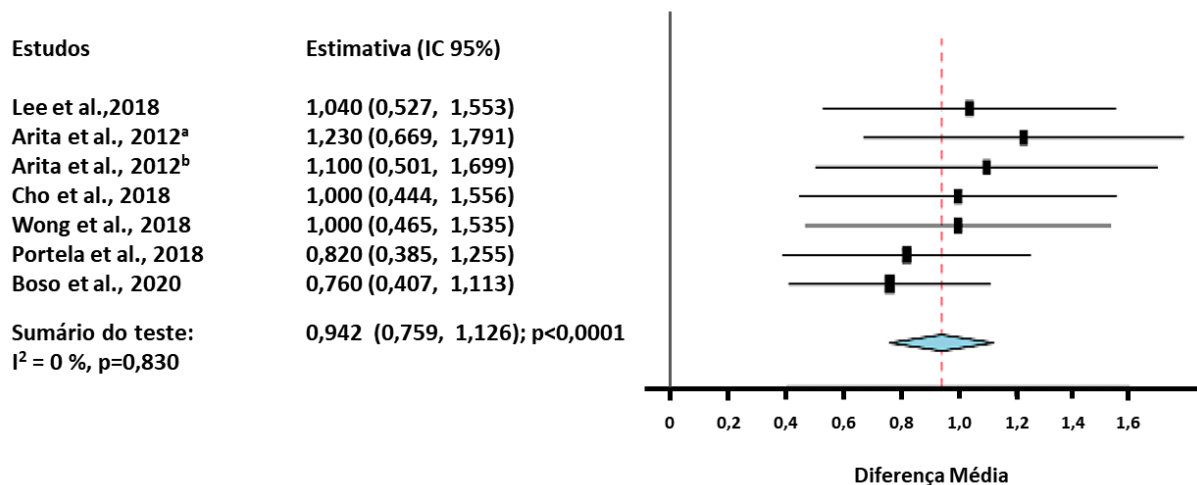


Gráfico 3 - Diferença da média dos scores de *meibum score* entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle

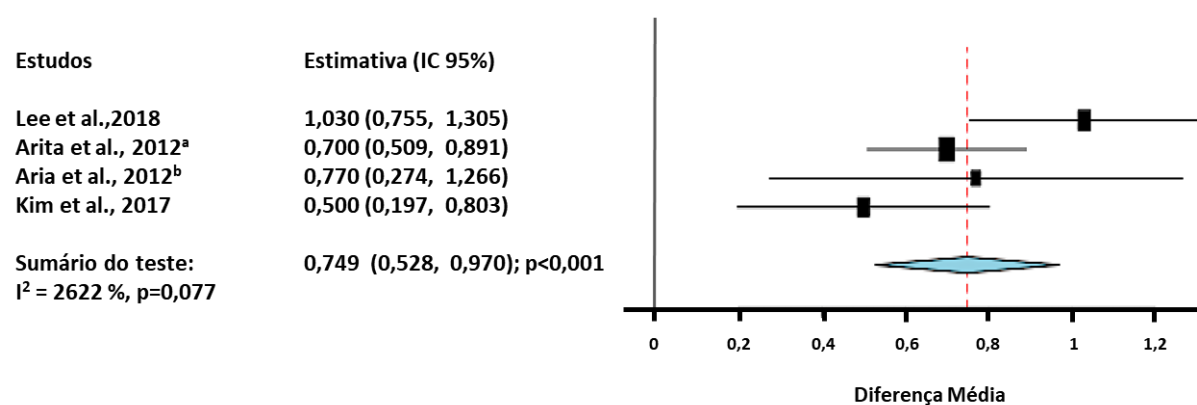


Gráfico 4 - Diferença da média dos scores de *meibum quality* entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle

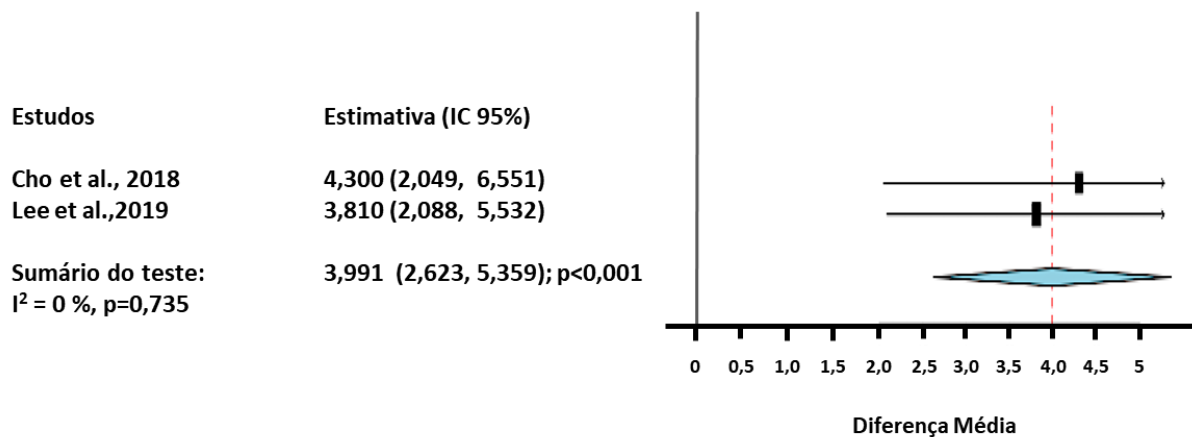


Gráfico 5 - Diferença da média dos scores de expressibilidade entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle

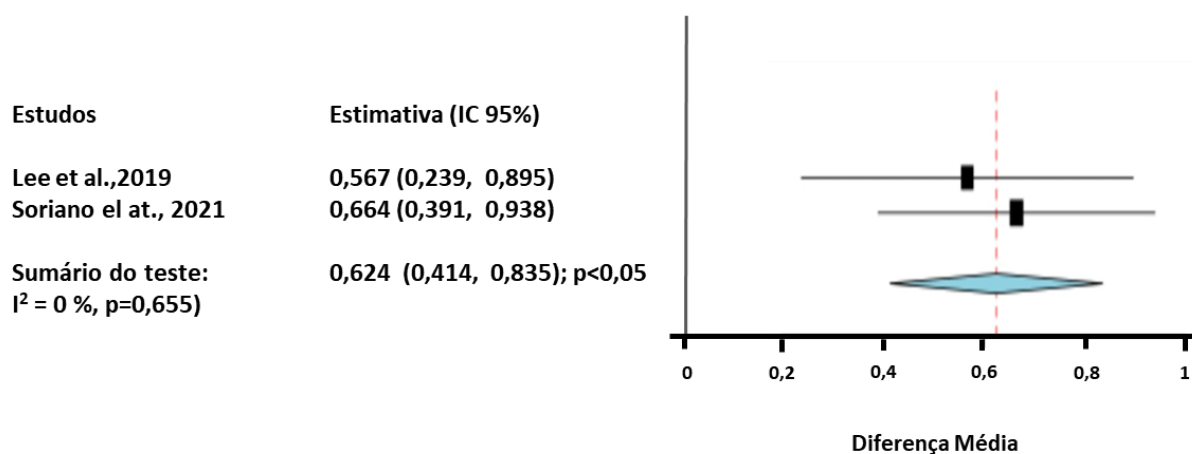


Gráfico 6 - Diferença da média dos valores de TS com anestésico entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle

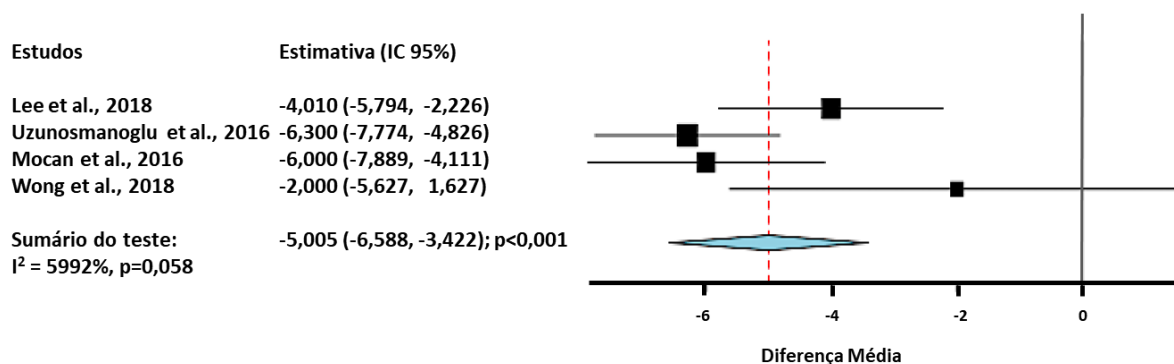


Gráfico 7 - Diferença da média dos TBUT entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle. Estão circundados em azul, estudos com elevada heterogeneidade (p<0,05)

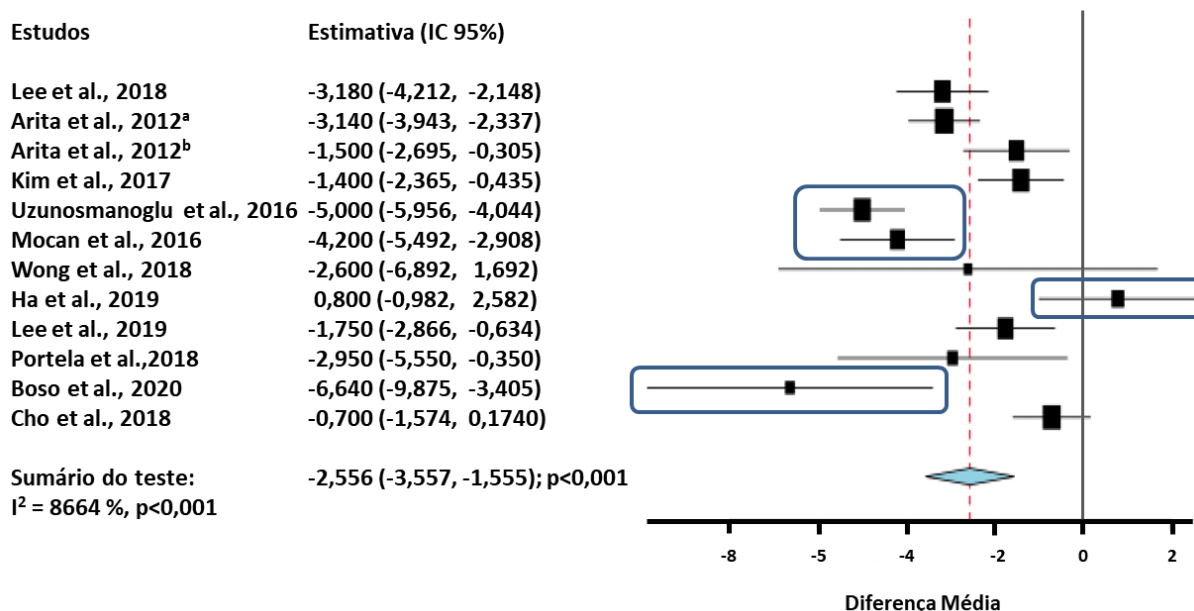
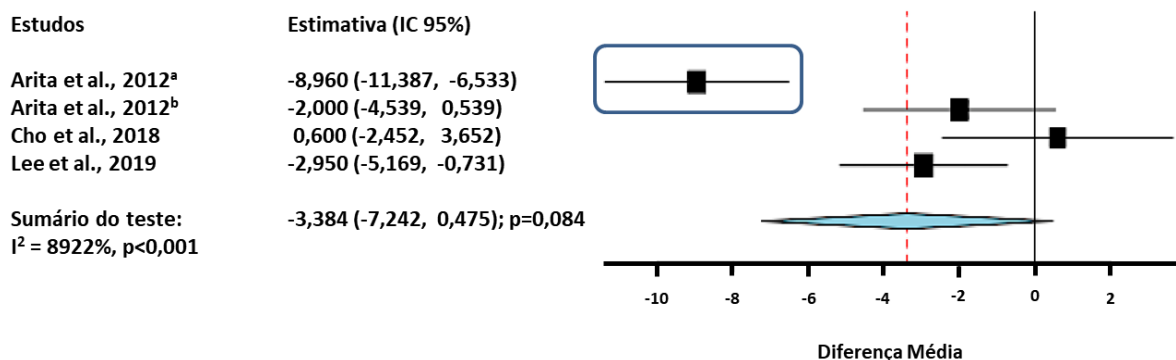


Gráfico 8 - Diferença da média dos valores de TS sem anestésico entre o grupo de usuários de colírios antiglaucomatosos e grupo controle. Está circundado em azul, estudo com elevada heterogeneidade ($p < 0,05$)



4.4 Análises de subgrupo

Também foram avaliados dados de estudos que realizaram análise de subgrupos comparando monoterapia com análogos de prostaglandina e monoterapia sem análogos de prostaglandina (com ou sem conservantes) *versus* controles (Arita et al., 2012a,b; Mocan et al., 2016; Lee et al., 2018; Wong et al., 2018; Ha et al., 2019; Lee et al., 2019).

O *meiboscore* foi significativamente maior entre os usuários de prostaglandina em comparação com pacientes em monoterapia não prostaglandina (diferença média: 1,222; IC 95% 0,046, 2,397; $p=0,042$) (Gráfico 9). O TS com anestésico mostrou resultados piores em pacientes em monoterapia com prostaglandina comparados aos controles (diferença média: -4,468; IC95% -6,398, -2,538; $p < 0,001$) (Gráfico 10). Ademais, o TBUT apresentou valores menores no grupo em uso de colírios com conservante *versus* sem conservante (diferença média -1,550 ; IC 95% -3,001, -0,098; $p=0,036$) (Gráfico 11). O *meibum score* (diferença média: 0,016; IC95% -0,382, 0,414; $p=0,939$; Gráfico 12), TBUT (diferença média: 0,164; IC95% -0,706, 1,035; $p=0,711$) (Gráfico 13) e TS sem anestésico (diferença média: -0,365; IC95% -2,396, 1,667; $p=0,725$) (Gráfico 14) não mostraram diferenças significativas entre usuários de monoterapia com prostaglandina e sem prostaglandina.

Gráfico 9 - Diferença dos scores de *meiboscore* entre o grupo de pacientes usuários de monoterapia antiglaucomatosa com análogo de prostaglandina *versus* usuários de monoterapia não prostaglandina

Estudos	Estimativa (IC 95%)
Arita et al., 2012 ^a	0,600 (-0,354, 1,544)
Arita et al., 2012 ^b	1,800 (0,957, 2,643)
Sumário do teste: I ² = 7073%, p=0,065	1,222 (0,046, 2,397); p=0,042

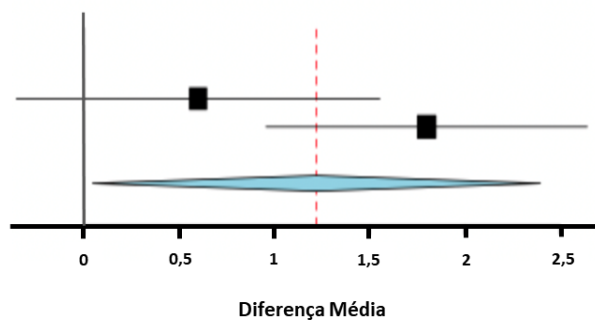


Gráfico 10 - Diferença dos valores de teste de Schirmer (TS) com anestésico entre o grupo de pacientes usuários de monoterapia com prostaglandina *versus* controles

Estudos	Estimativa (IC 95%)
Wong et al., 2018	-2,000 (-5,991, 1,991)
Lee et al., 2018	-4,010 (-5,794, -2,226)
Mocan et al., 2016	-6,000 (-7,889, -4,111)
Sumário do teste: I ² = 5179%, p=0,126	-4,468 (-6,398, -2,538); p<0,001

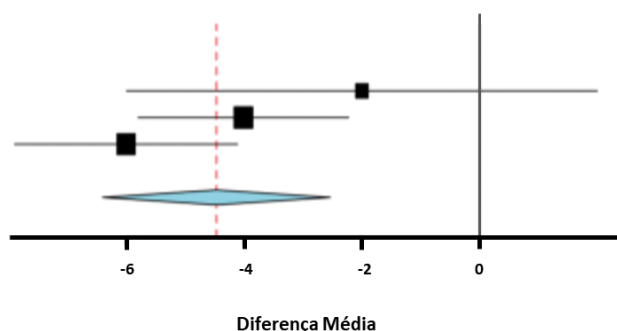


Gráfico 11 - Diferença do TBUT entre o grupo de pacientes usuários de análogos de prostaglandina com conservantes *versus* grupo de usuários de análogos de prostaglandinas sem conservantes

Estudos	Estimativa (IC 95%)
Ha et al., 2019	-0,990 (-1,761, -0,219)
Lee et al., 2018	-2,530 (-4,286, -0,774)
Sumário do teste: I ² = 5961%, p=0,116	-1,550 (-3,001, -0,098); p=0,036

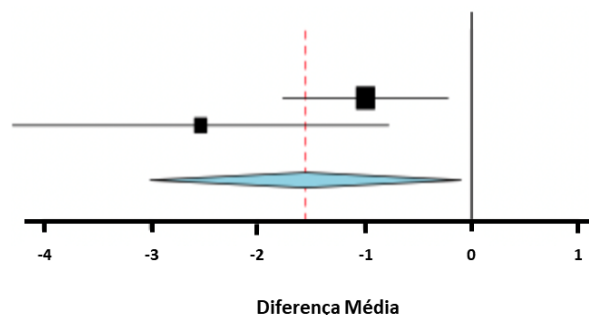


Gráfico 12 - Diferença dos scores de *meibum score* entre o grupo de usuários de monoterapia com análogos de prostaglandinas *versus* monoterapia não prostaglandina

Estudos	Estimativa (IC 95%)
Arita et al., 2012 ^a	0,000 (-0,510, 0,510)
Arita et al., 2012 ^b	0,040 (-0,597, 0,677)
Sumário do teste: I ² = 0%, p=0,923	0,016 (-0,382, 0,414); p=0,939

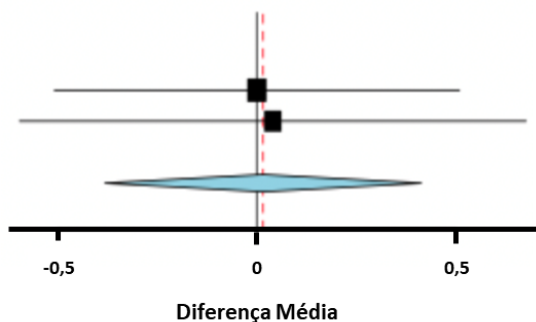


Gráfico 13 - Diferença do TBUT entre o grupo de usuários de monoterapia com análogos de prostaglandinas *versus* monoterapia não prostaglandina

Estudos	Estimativa (IC 95%)
Arita et al., 2012 ^a	0,100 (-0,882, 1,082)
Arita et al., 2012 ^b	0,400 (-1,479, 2,279)
Sumário do teste: I ² = 0%, p=0,782	0,164 (-0,706, 1,035); p=0,711

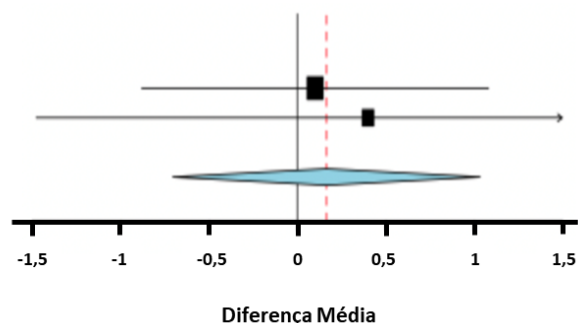
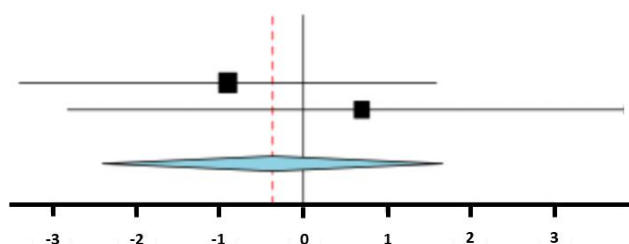


Gráfico 14 - Diferença dos valores de TS sem anestésico entre o grupo de usuários de monoterapia com análogos de prostaglandinas *versus* monoterapia não prostaglandina

Estudos	Estimativa (IC 95%)
Arita et al., 2012 ^a	-0,900 (-3,390, 1,590)
Arita et al., 2012 ^b	0,700 (-2,813, 4,213)
Sumário do teste: I ² = 0%, p=0,466	-0,365 (-2,396, 1,667); p=0,725



5. Discussão

Uma vasta literatura apoia o conceito de que a maioria dos colírios antiglaucomatosos possui efeitos tóxicos na superfície ocular, com impactos substanciais na qualidade de vida do paciente (de Jong et al., 1994; Fechtner et al., 2010; Ghosh et al., 2012; Chen et al., 2015). A DGM cursa com instabilidade do filme lacrimal e doença da superfície ocular (Nelson et al., 2011) e pode desempenhar papel adicional na sua fisiopatologia. Após realização desta metanálise, foi possível demonstrar associação entre colírios antiglaucomatosos e alterações, tanto na morfologia quanto na função das GM, corroborando achados prévios da literatura (Arita et al., 2012a; Mocan et al., 2016).

Cinco variáveis relacionadas à DGM (AMP, *meiboscore*, *meibum score*, *meibum quality* e expressibilidade) e três testes relacionados à doença da superfície ocular (TBUT, TS com anestésico e TS sem anestésico) puderam ser verificados em nossa análise. Comparados aos controles, os usuários de colírios apresentaram resultados significativamente piores em todas as variáveis avaliadas ($p < 0,05$), exceto no TS sem anestésico ($p = 0,084$).

Está bem estabelecido na literatura que a terapia antiglaucomatosa tópica, quando utilizada por longos períodos, frequentemente leva à redução da produção e do *turnover* da lágrima, instabilidade do filme lacrimal, anestesia da córnea e inflamação da conjuntiva (Van Buskirk, 1979, 1980; Sherwood et al., 1989; Herreras et al., 1992; Baudouin et al., 1994, 2008; Alm; Stjernschantz, 1995; Arici et al., 2000; Thygesen et al., 2000). Arita et al. (2012b) encontraram alterações mais expressivas das GM e piores resultados nos testes de avaliação da superfície ocular de pacientes recebendo medicamentos antiglaucomatosos do que no grupo controle. Kim et al. (2018) também observaram maior prevalência de DGM entre usuários de colírios hipotensores em comparação com pacientes do grupo controle. Esses achados reiteram os resultados encontrados nesta metanálise. Observa-se que todas essas alterações das GM podem contribuir para o surgimento de disfunção da superfície ocular e doença do olho seco, doença de elevada prevalência entre os pacientes portadores de glaucoma (Rossi et al., 2009) e que se relaciona, principalmente, com a ruptura da camada lipídica da lágrima, produzida pelas GM, culminando em excesso de evaporação da lágrima, desequilíbrio da homeostase e processo inflamatório local, ocasionando sintomas irritativos e que, frequentemente,

motivam pacientes a procurar por ajuda médica (Akpek et al., 2019) e afetam a qualidade de vida dos portadores de glaucoma, podendo culminar em baixa adesão terapêutica (Pflugfelder; Baudouin, 2011; Saade et al., 2015).

Embora o mecanismo exato que explica as alterações das GM causada pelos hipotensores ainda não esteja bem elucidado, estudos prévios demonstraram que o uso prolongado de múltiplas terapias tópicas está relacionado com a presença de processo inflamatório conjuntival subclínico, o que é reiterado pela evidência de células inflamatórias na microscopia confocal da conjuntiva palpebral encontradas em indivíduos com DGM (Sherwood et al. 1989; Brandt et al., 1991; Lopilly Park et al., 2012). Além disso, os colírios antiglaucomatosos aumentam o número de mastócitos locais (Broadway et al., 1994; Baudouin; de Lunardo, 1998), indicando possível associação com estados alérgicos subclínicos (Baudouin et al., 1994, 2008; Ishibashi; Yokoi; Kinoshita, 2003). A presença de inflamação crônica pode levar à estagnação do meibum seguida de queratinização do epitélio do ducto externo e dos orifícios das GM (Jester; Nicolaidis; Smith, 1981; Nicolaidis et al., 1989), o que pode levar a alterações da qualidade do meibum, com espessamento e aumento da viscosidade do mesmo e obstrução da GM (Arita et al., 2012a), resultando em deficiência na produção da camada lipídica e aumento da evaporação do filme lacrimal (Geerling et al., 2011; Green-Church et al., 2011). Esses achados podem explicar as alterações encontradas no presente estudo para as variáveis expressibilidade, *meibum score* e alterações de margem palpebral ao considerar a obstrução da GM como o gatilho inicial em pacientes com glaucoma sob tratamento tópico. Ademais, a queratinização dos orifícios glandulares pode contribuir para a modificação do meibum, o que poderia explicar escores mais baixos para *meibum quality* e *meibum score* nesses pacientes.

Por outro lado, alguns estudos mostraram relação entre conjuntivite alérgica e distorção da GM em pacientes em tratamento tópico prolongado (Arita et al., 2010). Dessa forma, tanto a toxicidade da inflamação crônica quanto o estado alérgico levariam à perda numérica das GM causadas por AMP e estagnação do meibum. Essa ideia poderia explicar a redução significativa do *meiboscore* entre os usuários de colírios antiglaucomatosos. Além disso, pesquisas recentes revelaram que o maleato de timolol e a pilocarpina influenciam de forma negativa a morfologia,

capacidade proliferativa e a sobrevivência das células epiteliais meibomianas (CEM) (Zhang et al., 2017). Ainda, tanto a brimonidina como a bimatoprost induzem a redução na fosforilação da fosfoinositídeo 3-quinase- proteína quinase B, que possui papel importante na sobrevivência das CEM (Kam et al., 2016; Han et al., 2018), o que também contribuiria para redução do número de GM e influenciaria nos valores de *meiboscore*.

Os análogos de prostaglandina apresentam as vantagens de possuir mínimos efeitos adversos sistêmicos e reduzir a PIO por mais de 24 horas e, por esse motivo, podem ser usados apenas uma vez ao dia, o que facilita a posologia e adesão ao tratamento e reduz o número de vezes que o paciente terá sua superfície ocular exposta aos efeitos deletérios do colírio. Porém, essa classe de hipotensores possui efeitos colaterais locais significativos que envolvem hiperemia conjuntival, crescimento dos cílios, hiperpigmentação palpebral e da íris (Schumer; Camras; Mandahl, 2002), blefarite e DGM (Cunniffe; Medel-Jiménez; González-Candial, 2011). Mocan et al. (2016) relataram prevalência de DGM muito mais elevada entre pacientes usuários de monoterapia com análogos de prostaglandinas (92%) em comparação a indivíduos usuários de colírios livres de prostaglandinas (58,3%).

O uso de análogos de prostaglandinas, em longo prazo, pode aumentar as citocinas na lágrima e contribuir para a inflamação da superfície ocular (Lopilly Park et al., 2012), o que estimula, em resposta, a produção de outras citocinas inflamatórias (tais como: interleucina-6, interferon-alfa e metaloproteinase-9) pelas células das GM, alimentando um ciclo vicioso inflamatório local (Marangoz et al., 2021).

Estudos demonstraram que o uso de análogos de prostaglandinas esteve mais relacionado à DGM do tipo obstrutiva (Mocan et al., 2016), causada pela queratinização do orifício do ducto da GM, sendo o subtipo mais comum de DGM (Nelson et al., 2011), e que difere tanto da disfunção hipersecretora da GM, principalmente relacionada à dermatite seborreica, quanto da disfunção atrófica da GM, causada pela redução do número de GM relacionada à senescência (Nelson et al., 2011). Portanto, é possível que o uso crônico de análogos de prostaglandinas tópicos induzam à queratinização do áculo da GM, além de levar à hiperpigmentação e hipertricose, provavelmente por uma via molecular semelhante (Alm; Grierson;

Shields, 2008). Isso pode explicar os níveis alterados de *meiboscore* dentre os usuários de prostaglandina. As alterações da superfície ocular causadas pela DGM devido aos análogos das prostaglandinas poderiam justificar os piores resultados do TS com anestésico nesses pacientes.

Existe forte evidência na literatura de que o uso de colírios antiglaucomatosos leva à instabilidade do filme lacrimal (Norn; Opauszki, 1977; Brandt et al., 1991; Inoue et al., 2003; Leung; Medeiros; Weinreb, 2008), o que contribui para a doença do olho seco, doença multifatorial cuja fisiopatologia envolve o distúrbio da unidade lacrimal, composta por pálpebras, glândulas lacrimais e superfície ocular (conjuntiva, córnea e GM) (Lemp et al., 2007). A disfunção dessas estruturas leva à modificação da homeostase da unidade lacrimal, alterando a taxa de evaporação e a qualidade da produção da lágrima (Mantelli et al., 2011), resultando em olho seco, comumente encontrado em pacientes com glaucoma, o que pode ser corroborado pelos valores alterados para TBUT e TS encontrados nesta metanálise.

Todas as classes de colírios antiglaucomatosos podem ocasionar, em longo prazo, doença da superfície ocular, e o CB poderia exacerbar o problema (Pflugfelder; Baudouin, 2011). Os efeitos deletérios do CB na superfície ocular e, particularmente, nas GM já foram descritos (Wilson; Duncan; Jay, 1975; Burstein, 1980; Pauly et al., 2009). Este composto promove toxicidade nas CEM (Chen et al., 2018), contribuindo para a ocorrência de hiperemia ocular e blefarite (Milla et al., 2012), reduzindo a renovação celular (Kuppens et al., 1995a,b) e levando à instabilidade do filme lacrimal (Norn; Opauszki, 1977; Burstein; 1985; Kuppens et al., 1995b; Ishibashi; Yokoi; Kinoshita, 2003), além de afetar o TBUT e os resultados do TS, reduzindo a produção da camada mucosa do filme lacrimal (Herreras et al., 1992; Milla et al., 2012). Tais achados poderiam explicar os valores do TBUT mais baixos no grupo com colírios com conservantes *versus* sem conservantes encontrados neste estudo.

Com relação às limitações deste estudo, ressalta-se a não avaliação dos efeitos das classes de todos colírios hipotensores separadamente nas GM devido à ausência de estudos suficientes para comparação. Neste aspecto, as análises complementares de subgrupos são limitadas a uma classe farmacológica apenas, especificamente os análogos de prostaglandina, assim como a comparação dos

resultados de colírios com CB. Ademais, a maioria dos estudos utilizados para metanálise foram transversais, o que limita a extrapolação dos resultados em pacientes em diferentes estágios da doença e com vários tempos de tratamento com colírios. Esta revisão também não incluiu questionários de avaliação de qualidade de vida, pois não foi o enfoque proposto neste estudo.

Deve-se salientar que esta metanálise, ao demonstrar mudanças significativas estruturais e funcionais nas variáveis relacionadas às GM em usuários de colírios hipotensores, aponta para a potencial relação entre o uso de antiglaucomatosos tópicos, especialmente aqueles contendo conservantes e análogos de prostaglandinas, e alterações das GM.

6. Conclusões

Após análise dos resultados concluiu-se que:

1. As variáveis AMP ($p < 0,0001$), *meiboscore* ($p < 0,0001$), *meibum score* ($p < 0,001$), *meibum quality* ($p < 0,001$) e expressibilidade ($p < 0,05$), relacionadas às GM, mostraram resultados significativamente piores em usuários de colírios para tratamento do glaucoma.
2. Pacientes sob tratamento com esses colírios apresentaram ainda piores achados de olho seco, especificamente nos testes de TBUT e TS com anestésico ($p < 0,001$).
3. O uso de análogos de prostaglandinas levou a piores resultados no teste de *meiboscore* ($p = 0,042$) e TS com anestésico ($p < 0,001$) e a presença de CB como conservante foi especificamente associada a alterações no TBUT ($p = 0,036$). Não foram observadas alterações significativas nas outras comparações realizadas entre os grupos.

7. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas 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.

Abe RY, et al. The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(3):552-7.

Agnifili L, et al. The ocular surface after successful glaucoma filtration surgery: a clinical, in vivo confocal microscopy, and immune-cytology study. *Sci Rep*. 2019;9(1):11299.

Akobeng AK. Understanding systematic reviews and metaanalysis. *Arch Dis Child*. 2005;90:845–8.

Akpek EK, et al. Dry eye syndrome preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2019;126(1):P286-P334.

Allingham KR, et al. *Shields Textbook of Glaucoma*. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011. 610p.

Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1743-52.

Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(Suppl1):S93-105.

Arici MK, et al. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000;28(2):113-7.

Arita R, et al. Meibomian gland duct distortion in patients with perennial allergic conjunctivitis. *Cornea*. 2010;29(8):858-60.

Arita R, et al. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea*. 2012a;31(11):1229-34.

Arita R, et al. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012b;250(8):1181-5.

Asiedu K, Abu SL. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review. *J Curr Ophthalmol*. 2018;31(1):8-15.

Ayyala RS, et al. Comparison of surgical outcomes between canaloplasty and trabeculectomy at 12 months' follow-up. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2427-33.

Batra R, Tailor R, Mohamed S. Ocular surface disease exacerbated glaucoma: optimizing the ocular surface improves intraocular pressure control. *J Glaucoma*. 2014;23(1):56-60.

Baudouin C, et al. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival

cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1994;101(3):454-60.

Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(1):39-42.

Baudouin C, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology*. 2008;115(1):109-15.

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

Baudouin C, et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(1):47-54.

Begley CG, et al. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea*. 2002;21(7):664-70.

Behrens A, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*. 2006;25(8):900-7.

Bengtsson B, et al. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(2):205-9.

Boland MV, et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):271-9.

Brandt JD, et al. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long-term topical medication. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(3):297-301.

Broadway DC, et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(11):1437-45.

Brown RH, et al. ALO 2145 reduces the intraocular pressure elevation after anterior segment laser surgery. *Ophthalmology*. 1988;95(3):378-84.

Budenz DL, et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2137-43.

Burr J, et al. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD004399.

Burstein NL. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and

chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980;19(3):308-13.

Burstein NL. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962). 1985;104(Pt 4):402-9.

Butler P, et al. Clinical experience with the long-term use of 1% apraclonidine. Incidence of allergic reactions. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):293-6.

Camras CB, Toris CB, Tamesis RR. Efficacy and adverse effects of medications used in the treatment of glaucoma. *Drugs Aging*. 1999;15(5):377-88.

Castro AN, Mesquita WA. Não-adesão à terapêutica medicamentosa do glaucoma. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(2):207-14.

Chan TCY, et al. Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction. *Hong Kong Med J*. 2019;25(1):38-47.

Chang RT, Singh K. Myopia and glaucoma: diagnostic and therapeutic challenges. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(2):96-101.

Chauhan BC, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(4):569-73.

Chen HY, et al. Association between Glaucoma Medication Usage and Dry Eye in Taiwan. *Optom Vis Sci*. 2015;92(9):e227-32.

Chen TC, et al. Brimonidine 0.2% versus apraclonidine 0.5% for prevention of intraocular pressure elevations after anterior segment laser surgery. *Ophthalmology*. 2001;108(6):1033-8.

Chen X, et al. Toxicity of cosmetic preservatives on human ocular surface and adnexal cells. *Exp Eye Res*. 2018;170:188-197.

Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian gland disease: The role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology*. 2017;124(11S):S20-S26.

Cho WH, et al. Meibomian gland performance in glaucomatous patients with long-term instillation of IOP-lowering medications. *J Glaucoma*. 2018;27(2):176-83.

Chua J, et al. Diagnostic ability of individual macular layers by spectral-domain OCT in different stages of glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020;3(5):314-26.

Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(6):615-26.

Coakes RL, Brubaker RF. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. In the normal eye. *Arch Ophthalmol*. 1978;96(11):2045-8.

Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):487-97.

Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(1):167-71.

Craig JP, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-283.

Cunniffe MG, Medel-Jiménez R, González-Candial M. Topical antiglaucoma treatment with prostaglandin analogues may precipitate meibomian gland disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2011;27(5):e128-9.

Daubert GP. Is brimonidine ophthalmic a safe therapy for infants? *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(3):289-92.

David R. Brimonidine (Alphagan): a clinical profile four years after launch. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11(Suppl 2):S72-7.

de Jong C, et al. Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994;32(4):221-4.

DiMatteo MR, et al. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care.* 2002;40(9):794-811.

Diniz-Filho A, Schimiti RB. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Glaucoma. Avaliação do Campo Visual do Glaucoma. Sociedade Brasileira de Glaucoma; 2018. 16p.

Di Staso S, et al. In Vivo Scanning Laser Confocal Microscopy of Conjunctival Goblet Cells in Medically-controlled Glaucoma. *In Vivo.* 2018a;32(2):437-443.

Di Staso S, et al. In Vivo Analysis of Prostaglandins-induced Ocular Surface and Periocular Adnexa Modifications in Patients with Glaucoma. *In Vivo.* 2018b;32(2):211-220.

Doughty MJ, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci.* 1997;74(8):624-31.

Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol.* 2000;44(5):367-408.

Dueker DK, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1779-87.

Egger M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.

Eglen RM, Choppin A, Watson N. Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(8):409-14.

Enyedi LB, Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma. *J AAPOS*. 2001;5(5):281-4.

Farrand KF, et al. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:90-98.

Fechtner RD, et al. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea*. 2010;29(6):618-21.

Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(2):132-5.

Flaxman SR, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221-e1234.

Fontana L, et al. In vivo morphometry of the lamina cribrosa and its relation to visual field loss in glaucoma. *Curr Eye Res*. 1998;17(4):363-9.

Francis BA, et al. Intraocular pressure, central corneal thickness, and prevalence of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):741-6.

Friedman DS, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):532-8.

Gazzard G, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10180):1505-16. Erratum in: *Lancet*. 2019;394(10192):e1.

Gedde SJ, et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):670-84.

Gedde SJ, et al. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):789-803.e2.

Gedde SJ, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2021;128(1):P71-P150.

Geerling G, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):2050-64.

Georgiev GA, et al. Surface chemistry study of the interactions of benzalkonium chloride with films of meibum, corneal cells lipids, and whole tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4645-54.

Ghosh S, et al. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(7):675-81.

Giampani ASB, et al. 3º Consenso Brasileiro Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. 3ª Ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Glaucoma; São Paulo: BestPoint, 2009. 100p.

Giampani Jr J. 4º Consenso de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto da Sociedade Brasileira de Glaucoma. 4ª Ed. São Paulo: AP Editora; 2022.

Gordon MO, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.

Goto E, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(2):533-9.

Grabie MT, et al. Contraindications for mannitol in aphakic glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1981;91(2):265-7.

Gracitelli CP, et al. Association between progressive retinal nerve fiber layer loss and longitudinal change in quality of life in glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):384-90.

Greco JJ, Kelman CD. Systemic pilocarpine toxicity in the treatment of angle closure glaucoma. *Ann Ophthalmol*. 1973;5(1):57-9.

Green-Church KB, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1979-93.

Guarnieri A, et al. Relationship between OSDI questionnaire and ocular surface changes in glaucomatous patients. *Int Ophthalmol*. 2020;40(3):741-751.

Gupta D, Chen PP. Glaucoma. *Am Fam Physician*. 2016;93(8):668-74.

Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol.* 1982;94(3):383-7.

Ha JY, Sung MS, Park SW. Effects of Preservative on the Meibomian Gland in Glaucoma Patients Treated with Prostaglandin Analogues. *Chonnam Med J.* 2019;55(3):156-162.

Han X, et al. Effect of brimonidine, an α_2 adrenergic agonist, on human meibomian gland epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2018;170:20-8.

Heijl A, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1268-79.

Herreras JM, et al. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology.* 1992;99(7):1082-8.

Higgins J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 6.3. 2022.

Hikichi T, et al. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995;233(9):555-8.

Hitchings RA, Spaeth GL. Chronic retinal vein occlusion in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1976;60(10):694-9.

Holland EJ, et al. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease: Results of a Phase III, randomized, double-masked, placebo-controlled trial (OPUS-3). *Ophthalmology.* 2017;124(1):53-60.

Hollands H, et al. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2013;309(19):2035-42.

Hood DC, et al. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* 2013;32:1-21.

Hu R, et al. Functional assessment of glaucoma: Uncovering progression. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(6):639-61.

Huang D, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.

Inoue K, et al. Ocular factors relevant to anti-glaucomatous eyedrop-related keratoepitheliopathy. *J Glaucoma.* 2003;12(6):480-5.

Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma.* 2003;12(6):486-90.

Jaenen N, et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(3):341-9.

Jester JV, Nicolaidis N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20(4):537-47.

Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Qualitative morphologische Charakteristika von Normal- und Glaukompapillen [Qualitative morphologic characteristics of normal and glaucomatous optic papillae]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1988;193(5):481-8.

Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(4):293-320.

Júlvez LP, et al. Methodologic quality of studies on prognostic factors for primary open-angle glaucoma progression measured by visual field deterioration. *J Glaucoma*. 2010;19(9):587-91.

Junoy Montolio FG, Müskens RPHM, Jansonius NM. Influence of glaucoma surgery on visual function: a clinical cohort study and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(2):193-199.

Kam WR, et al. Do cyclosporine A, an IL-1 receptor antagonist, uridine triphosphate, rebamipide, and/or bimatoprost regulate human Meibomian gland epithelial cells? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(10):4287-94.

Kass MA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):701-13; discussion 829-30.

Kass MA, et al. Compliance with topical pilocarpine treatment. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(5):515-23.

Kaufman PL, Bárány EH. Loss of acute pilocarpine effect on outflow facility following surgical disinsertion and retrodisplacement of the ciliary muscle from the scleral spur in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol*. 1976;15(10):793-807.

Kim JH, et al. Eyelid changes related to Meibomian gland dysfunction in early middle-aged Patients using topical glaucoma medications. *Cornea*. 2018;37(4):421-5.

Knudtson MD, et al. Age-related eye disease, quality of life, and functional activity. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(6):807-14.

Kwon YH, et al. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1113-24.

Konowal A, et al. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(4):403-6.

Kuppens EV, et al. Decreased basal tear turnover in patients with untreated primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995a;120(1):41-6.

Kuppens EV, et al. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1995b;79(4):339-42.

Lavia C, et al. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183142.

Lavinsky F, et al. Can macula and optic nerve head parameters detect glaucoma progression in eyes with advanced circumpapillary retinal nerve fiber layer damage? *Ophthalmology*. 2018;125(12):1907-1912.

Lee DA, Topper JE, Brubaker RF. Effect of clonidine on aqueous humor flow in normal human eyes. *Exp Eye Res*. 1984;38(3):239-46.

Lee SY, et al. Meibomian gland dropout rate as a method to assess meibomian gland morphologic changes during use of preservative-containing or preservative-free topical prostaglandin analogues. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218886.

Lee TH, et al. Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191398.

Lemp MA, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-92.

Lemp MA, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):792-798.e1.

Lemp MA, et al. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*. 2012;31(5):472-8.

Leske MC, et al. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(6):821-9.

Leske MC, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):48-56.

Leske MC, et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008;115(1):85-93.

Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008;17(5):350-5.

Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-

analysis. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(3):e277-e284.

Li M, et al. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5722-7.

Li T, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016;123(1):129-40.

Lopilly Park HY, et al. Effect of prostaglandin analogues on tear proteomics and expression of cytokines and matrix metalloproteinases in the conjunctiva and cornea. *Exp Eye Res.* 2012;94(1):13-21.

Maier PC, et al. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005;331(7509):134.

Manchikanti L. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management, part I: introduction and general considerations. *Pain Physician.* 2008;11(2):161-86.

Mantelli F, et al. Ocular surface damage by ophthalmic compounds. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(5):464-70.

Marangoz D, et al. The effect of androgens on proinflammatory cytokine secretion from human ocular surface epithelial cells. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(3):546-554.

Martinez EZ. Meta-analysis of randomized controlled trials: Quantitative aspects. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2007;40(2):223-35.

Martone G, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(4):725-735.

Mastropasqua R, Agnifili L, Mastropasqua L. Structural and molecular tear film changes in glaucoma. *Curr Med Chem.* 2019;26(22):4225-40.

Mastropasqua L, et al. Conjunctival modifications induced by medical and surgical therapies in patients with glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):56-64.

McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology.* 1982;89:1173-1180.

McKean-Cowdin R, et al. Severity of visual field loss and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(6):1013-23.

McKinnon SJ, et al. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care.* 2008;14(1 Suppl):S20-7.

- McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom.* 2017;10(2):71-8.
- Milla E, et al. Spanish multicenter tafluprost tolerability study. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(6):826-31.
- Mocan MC, et al. The association of chronic topical prostaglandin analog use with meibomian gland dysfunction. *J Glaucoma.* 2016;25(9):770-4.
- Morgan JE, et al. Digital imaging of the optic nerve head: monoscopic and stereoscopic analysis. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(7):879-84.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(9):1264-8.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci.* 2008;85(8):668-74.
- Muka T, et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(1):49-60.
- Musch DC, et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology.* 2009;116(2):200-7.
- Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ.* 1994;309(6954):597-9.
- Mylla Boso AL, et al. Impact of ocular surface disease treatment in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:103-11.
- Naveen B, et al. Assessing quality of life in patients with glaucoma using the glaucoma quality of life -15 (GQL-15) Questionnaire in Indian eyes. *International J Health Sci Res.* 2009;4(3):89–96.
- Nelson JD, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1930-7.
- NICE. Glaucoma: diagnosis and management - NICE guideline. 2017. 37p. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ng81. Acesso em: 06 ago. 2022.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea.* 2004;23(3):272-85.
- Nichols KK, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1922-9.

Nicolaides N, et al. Meibomian gland dysfunction. III. Meibomian gland lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(5):946-51.

Nietgen GW, et al. Muscarinic receptor functioning and distribution in the eye: molecular basis and implications for clinical diagnosis and therapy. *Eye (Lond).* 1999;13(Pt 3a):285-300.

Nirmalan PK, et al. Relationship between vision impairment and eye disease to vision-specific quality of life and function in rural India: the Aravind Comprehensive Eye Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(7):2308-12.

Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea.* 2004;23(5):490-6.

Nordmann JP, et al. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:75.

Norn MS, Opauszki A. Effects of ophthalmic vehicles on the stability of the precorneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1977;55(1):23-34.

Novack GD, O'Donnell MJ, Molloy DW. New glaucoma medications in the geriatric population: efficacy and safety. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):956-62.

O'Keeffe M, Nabil M. The use of mannitol in intraocular surgery. *Ophthalmic Surg.* 1983;14(1):55-6.

Odberg T, Sandvik L. The medium and long-term efficacy of primary argon laser trabeculoplasty in avoiding topical medication in open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77(2):176-81.

Olthoff CM, et al. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005;112(6):953-61.

Ozgun OK, et al. Dry eye syndrome due to botulinum toxin type-A injection: guideline for prevention. *Hawaii J Med Public Health.* 2012;71(5):120-3.

Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: A Bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2021;41(6):1254-1266.

Park HY, Park CK. Structure-function relationship and diagnostic value of RNFL Area Index compared with circumpapillary RNFL thickness by spectral-domain OCT. *J Glaucoma.* 2013;22(2):88-97.

Pauly A, et al. Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(4):1644-52.

Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea*. 2000;19(5):644-9.

Pflugfelder SC, Baudouin C. Challenges in the clinical measurement of ocular surface disease in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1575-83.

Phu J, Kalloniatis M. Comparison of 10-2 and 24-2C Test Grids for Identifying Central Visual Field Defects in Glaucoma and Suspect Patients. *Ophthalmology*. 2021;128(10):1405-16.

Portela RC, et al. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma: clinical parameters, self-report assessment, and keratograph analysis. *J Glaucoma*. 2018;27(9):794-801.

Prum BE Jr, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern(®) guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P41-P111.

Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(1):83-91.

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

Racette L, et al. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(3):295-313.

Radius RL, Maumenee AE, Green WR. Pit-like changes of the optic nerve head in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1978;62(6):389-93.

Ramulu PY, et al. Utilization of various glaucoma surgeries and procedures in Medicare beneficiaries from 1995 to 2004. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2265-70.

Ramulu P. Glaucoma and disability: which tasks are affected, and at what stage of disease? *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(2):92-8.

Robbins R, Galin MA. Effect of osmotic agents on the vitreous body. *Arch Ophthalmol*. 1969;82(5):694-9.

Rolim de Moura C, Paranhos A Jr, Wormald R. Laser trabeculoplasty for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(4):CD003919.

Rolle T, et al. Diagnostic Power of Macular Retinal Thickness Analysis and Structure-Function Relationship in Glaucoma Diagnosis Using SPECTRALIS OCT. *Curr Eye Res*. 2016;41(5):667-75.

Rossi GC, et al. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(4):572-9.

Saade CE, et al. Topical glaucoma therapy and ocular surface disease: a prospective, controlled cohort study. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(2):132-6.

Sagara H, et al. Meibomian gland loss due to trabeculectomy. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(4):334-41.

Saheb H, Ahmed II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):96-104.

Sarkar J, et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):1792-802.

Sayed MS, Margolis M, Lee RK. Green disease in optical coherence tomography diagnosis of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):139-53.

Schachtschabel U, Lindsey JD, Weinreb RN. The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(2):112-5.

Schaumberg DA, et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA*. 2001;286(17):2114-9.

Schein OD, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(6):723-8.

Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv Ophthalmol*. 2002;47 Suppl 1:S219.

Shah S, et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2154-60.

Shamseer L, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647. Erratum in: *BMJ*. 2016;354:i4086.

Sherwood MB, et al. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology*. 1989;96(3):327-35.

Shin DH, et al. Long-term brimonidine therapy in glaucoma patients with apraclonidine allergy. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(5):511-5.

Siegner SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. *Ophthalmology*. 1996;103(7):1014-24.

Skalicky SE, Goldberg I. Are we ready to assess quality of life routinely in our glaucoma patients? *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2010;(315):5-7.

Skalicky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in

patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):1-9.e2.

Solomon A, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(10):2283-92.

Soriano D, et al. Meibomian gland changes in open-angle glaucoma users treated with topical medication. *Optom Vis Sci.* 2021;98(10):1177-82.

Stapleton F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334-65.

Stern ME, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea.* 1998;17(6), 584-9.

Stewart WC, et al. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology.* 2008;115(7):1117-1122.e1.

Sugrue MF. Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(1):87-112.

Sun Y, et al. The Impact of Visual Field Clusters on Performance-based Measures and Vision-Related Quality of Life in Patients With Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2016;163:45-52.

Suzuki ER Jr, et al. Comparison of the efficacy and safety of travoprost with a fixed-combination of dorzolamide and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(9):1799-805.

Takahashi G, et al. Evaluation of quality of life in japanese glaucoma patients and its relationship with visual function. *J Glaucoma.* 2016;25(3):e150-6.

Tan JC, Franks WA, Hitchings RA. Interpreting glaucoma progression by white-on-white perimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240(7):585-92.

Tham YC, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology,* 2014;121(11), 2081-90.

Thygesen J, et al. Short-term effect of latanoprost and timolol eye drops on tear fluid and the ocular surface in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(1):37-44.

Tombran-Tink J, Barnstable CJ, Shields MB. Mechanisms of the glaucoma- disease process and therapeutic modalities. Humana; 2008. 781p.

Toris CB, et al. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(12):1514-7.

Torres LA, Hatanaka M. Correlating structural and functional damage in glaucoma. *J Glaucoma*. 2019;28(12):1079-1085.

Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol*. 1991;111(4):485-90.

Uematsu M, et al. Influence of alkyl chain length of benzalkonium chloride on acute corneal epithelial toxicity. *Cornea*. 2010;29(11):1296-301.

Uchino M, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1982-8.

Uzunosmanoglu E, et al. Meibomian gland dysfunction in patients receiving long-term glaucoma medications. *Cornea*. 2016;35(8):1112-6.

Vajaranant TS, et al. The changing face of primary open-angle glaucoma in the United States: demographic and geographic changes from 2011 to 2050. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):303-314.e3.

Van Buskirk EM. Corneal anesthesia after timolol maleate therapy. *Am J Ophthalmol*. 1979;88(4):739-43.

Van Buskirk EM. Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology*. 1980;87(5):447-50.

Verjee MA, Brissette AR, Starr CE. Dry eye disease: Early recognition with guidance on management and treatment for primary care family physicians. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(4):877-888.

Vetrugno M, et al. Primary open angle glaucoma: an overview on medical therapy. *Prog Brain Res*. 2008;173:181-93.

Wax MB, Molinoff PB. Distribution and properties of beta-adrenergic receptors in human iris-ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28(3):420-30.

Weinreb RN, et al. Long-term betaxolol therapy in glaucoma patients with pulmonary disease. *Am J Ophthalmol*. 1988;106(2):162-7.

Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004;363(9422):1711-20.

Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-11.

Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2017;26(R1):R21-R27.

Wilensky JT, Kolker AE. Peripapillary changes in glaucoma. *Am J Ophthalmol*.

1976;81(3):341-5.

Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(4):CD002897.

Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol*. 1975;59(11):667-9.

Wolffsohn JS, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539-574.

Wong ABC, et al. Exploring topical anti-glaucoma medication effects on the ocular surface in the context of the current understanding of dry eye. *Ocul Surf*. 2018;16(3):289-293.

Wong MO, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(1):36-50.

Wright RW, et al. How to write a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;455:23-9.

Wu Y, et al. Advances in Dry Eye Disease Examination Techniques. *Front Med*. 2022;8:1-15.

Zaidi FH, Kinneer PE. Acetazolamide, alternate carbonic anhydrase inhibitors and hypoglycaemic agents: comparing enzymatic with diuresis induced metabolic acidosis following intraocular surgery in diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(5):714-5.

Zhang Y, et al. Influence of pilocarpine and timolol on human Meibomian gland epithelial cells. *Cornea*. 2017;36(6):719-24.

Zou X, et al. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based type 2 diabetic patients: the Beixinjing eye study. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):117.

Zhou Y, et al. Modulation of the canonical Wnt pathway by Benzalkonium Chloride in corneal epithelium. *Exp Eye Res*. 2011;93(4):355-62.