



GLAUCOMA: SEGUIMENTO CLÍNICO E EXAMES COMPLEMENTARES

Autores: Bruno L. B. Esporcatte
Nikias Alves da Silva

Coordenação: Christiane Rolim de Moura





Wilma Lelis Barboza
CRM-SP: 69.998
Presidente da SBG 2017-2019



Lisandro M. Sakata
CRM-PR: 18.418
Diretor científico da
SBG 2017-2019



Bruno L. B. Esporcatte
CRM-RJ: 52.85412-3



Nikias Alves da Silva
CRM-MG: 40.128



Christiane Rolim de Moura
CRM-SP: 75.498

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE GLAUCOMA SEGUIMENTO CLÍNICO E EXAMES COMPLEMENTARES

Coordenadora: Christiane Rolim de Moura

Autores principais: Bruno L. B. Esporcatte e Nikias Alves da Silva

Introdução

O seguimento de pacientes com suspeita de glaucoma e de portadores dessa enfermidade é um ato imprescindível e desafiador. Exame oftalmológico completo e indicação consciente dos exames complementares disponíveis são muito importantes para a definição diagnóstica de glaucoma em indivíduos com tal suspeita e a detecção da progressão em doentes. Às vezes, esse diagnóstico não é claro nem imediato, obrigando o paciente a permanecer em seguimento regular com o oftalmologista.

A periodicidade das consultas e dos exames complementares do paciente portador de glaucoma baseia-se principalmente na gravidade da doença e na expectativa de progressão desta. O texto a seguir tem o objetivo de fornecer recomendações baseadas na literatura e nos principais consensos disponíveis para um adequado seguimento clínico e por meio de exames complementares para indivíduos com tal suspeita ou portadores de neuropatia óptica glaucomatosa, levando-se em consideração as características da população brasileira.

Métodos

A pesquisa na base de dados do PubMed foi encerrada em 15 de fevereiro de 2018 e restringiu-se a artigos publicados em inglês a partir de 2000. Além disso, foram consultados consensos sobre glaucoma das Sociedades Americana, Europeia e Brasileira. Os autores avaliaram os títulos e resumos dos artigos encontrados, dentre os quais foram selecionados os 150 que mais se correlacionaram ao tema proposto. A integridade desses artigos foi obtida do próprio PubMed ou por meio do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/Ministério da Educação. Dentre os artigos escolhidos, foram selecionados os 56 mais relevantes que se tornaram o alicerce deste texto.

Anamnese e exame clínico

Na primeira abordagem do paciente, anamnese completa deve ser realizada, considerando-se eventuais queixas visuais do indivíduo e a história

da doença atual. É fundamental coletar todos os antecedentes pessoais, atentando a possíveis doenças sistêmicas crônicas, uso de medicamentos sistêmicos ou oculares e cirurgias oftalmológicas prévias. Deve-se arguir sobre a existência de casos de glaucoma ou cegueira na família.

O exame oftalmológico deve ser completo, envolvendo medida da acuidade visual, refração e avaliação dos reflexos pupilares. A biomicroscopia do segmento anterior, do seio cameralar (gonioscopia) e do polo posterior (fundoscopia) deve ser minuciosa. Além disso, a aferição da pressão intraocular (PIO), ou seja, tonometria, deve ser feita com tonômetro adequadamente calibrado.

Alguns fatores de risco detectados na anamnese e no exame oftalmológico para o diagnóstico de glaucoma (conversão de suspeito para glaucomatoso) serão também relevantes para estimar o risco de progressão. Desta forma, tais dados devem ser coletados nas primeiras consultas para serem considerados durante o seguimento. Fatores de risco para progressão de suspeito de glaucoma (especificamente de hipertensos oculares) para glaucomatoso, detectados na anamnese e no exame oftalmológico, incluem idade avançada, presença de hemorragia de disco, aumento da relação escavação-disco e PIO elevada (para cada 1 mmHg acima da PIO basal média, o risco foi de 10% de conversão em seis anos). Outros fatores relacionados ao risco de progressão serão detectados nos exames complementares: espessura da córnea inferior ou igual a 555 µm e aumento do desvio padrão (*pattern standard deviation* [PSD]) na perimetria visual.¹

Tonometria

A PIO é o principal fator de risco para o desenvolvimento e a progressão do glaucoma e o único sobre o qual se pode atuar com eficácia. Diante disso, a medida adequada da PIO é uma peça fundamental na semiologia do glaucoma, tanto no auxílio ao diagnóstico da doença quanto na avaliação da efetividade do tratamento implementado. O tonômetro de aplanção de Goldmann (TAG), utilizado em todos os estudos multicêntricos e prospectivos que norteiam a conduta perante os casos de glaucoma, ainda é considerado o padrão-ouro para medir e monitorar a PIO no seguimento do glaucoma.

Os tonômetros de não contato ou de sopro fornecem valores pouco acurados quando a medida da PIO de um paciente encontra-se distante dos valores médios e, desta forma, recomenda-se que sejam usados exclusivamente como métodos de triagem. Perante valores alterados ou com suspeita de glaucoma, PIO deve ser confirmada com TAG.

Em algumas situações especiais, outros tonômetros podem ser utilizados, embora apresentem fraca concordância clínica com as medidas obtidas pelo Goldmann,² como os portáteis (Tono-Pen®, Reichert Technologies, Depew, N. Y., EUA, Perkins®, Haag-Streit, Koeniz, Suíça, ou Icare®, Tiolat Oy, Helsinki, Finlândia), que permitem medidas em posição supina, e os tonômetros de contorno dinâmico (Pascal®, SMT Swiss Microtechnology AG, Port, Suíça) e o ORA® (Ocular Response Analyzer, Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY), que parecem levar em consideração as propriedades biomecânicas da córnea, podendo ser úteis na medida da PIO em casos de ectasias corneanas, pós-transplante ou pós-cirurgia refrativa.^{3,4}

Avaliar a variação da PIO ao longo do dia pode ser útil para investigar possíveis picos pressóricos não observados por meio de medidas isoladas adquiridas em dias diferentes. Há evidências consistentes na literatura de que o pico de PIO é um importante fator de risco para a progressão do glaucoma.⁵ Além disso, sua magnitude deve ser levada em consideração para modificar um tratamento e/ou alertar sobre a necessidade de acompanhamento mais rigoroso do paciente.⁶ Em contrapartida, a flutuação da PIO não foi um fator de risco independente para a progressão da doença em estudos prospectivos.⁷ A maneira de avaliar a variação da PIO é a curva tensional diária de 24 horas, que é pouco prática na rotina dos médicos e dos pacientes, já que exige internação hospitalar.

A medida da PIO a cada três horas, iniciando às oito e terminando às 17 horas (minicurva), não detecta o pico pressórico em mais de 50% dos casos.⁸ Um método alternativo para investigar o pico da PIO é por meio do teste de sobrecarga hídrica que parece simular tal pico da curva tensional de 24 horas e, desta forma, prever a progressão do campo visual,⁹ embora haja estudos que questionem tal informação.¹⁰

Na prática clínica, o tonômetro de Goldmann é o padrão-ouro para aferir a PIO de pacientes suspeitos ou glaucomatosos.

Biomicroscopia de papila

A biomicroscopia de papila é uma etapa essencial da investigação e do acompanhamento do glaucoma e, preferencialmente, deve ser realizada sob midríase. É importante estar atento aos sinais típicos de lesão glaucomatosa do disco óptico, como aumento da relação escavação/disco, perda do padrão ISNT e visualização dos poros ou estriações da lâmina cribiforme. Observação e descrição de alterações vasculares no disco óptico, como anasalamento dos vasos, desnudamento do vaso circunliñar, vaso em passarela ou em baioneta, também devem ser realizadas. Essa avaliação minuciosa deve ser igualmente feita na região peridiscal à procura de áreas de atrofia de zona beta, afinamentos da camada de fibras nervosas localizados (sinal de Hoyt) ou difusos e presença de hemorragias do nervo óptico.

Gonioscopia

A avaliação cuidadosa das características do seio camerular pela gonioscopia é uma ferramenta essencial para realizar diagnóstico adequado e instaurar terapêutica mais apropriada. A classificação do ângulo deve ser baseada nas estruturas visíveis ao exame gonioscópico, sendo sua documentação efetuada de forma descritiva. O exame deve ser realizado sobretudo em olhos com suspeita de fechamento angular, com o auxílio de lentes que permitam a indentação corneana. É importante procurar detalhes, como grau da pigmentação trabecular, presença de neovasos, embriotoxon posterior, sinéquias ou *imprints*.

Em relação ao seguimento com esse método de exame, a literatura sugere que em olhos fâcicos a amplitude do seio camerular diminui com a idade e que tal achado pode se correlacionar com a progressão do glaucoma, o que aparentemente não ocorre em olhos pseudofâcicos.¹¹ Segundo os consensos da Sociedade Brasileira de Glaucoma (SBG) a respeito do manejo do glaucoma primário de ângulo aberto, recomenda-se que a gonioscopia seja realizada, anualmente, em todos os portadores de glaucoma, devendo-se repeti-la em um prazo mais curto em algumas situações. Pacientes submetidos a intervenções como iridectomia, iridoplastia e trabeculoplastia necessitam de nova gonioscopia após o procedimento.

Indivíduos com suspeita de fechamento angular não submetidos à iridectomia devem ser avaliados com gonioscopia cuidadosa pelo menos uma vez ao ano, para a pesquisa de sinais de fechamento angular ativo (sinéquias ou *imprints*). Pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa ou oclusão de veia central da retina também devem ser avaliados por gonioscopia com mais frequência (mensalmente, nos primeiros três meses, após a ocorrência do evento isquêmico e, posteriormente, de maneira mais espaçada), em razão do risco de surgimento de neovasos ou fechamento sinequial do ângulo.

Nos glaucomas pigmentares, recomenda-se atenção ao grau da concavidade posterior da íris e à quantidade de pigmento na parede do ângulo, devendo tais parâmetros ser acompanhados longitudinalmente (a cada semestre até os 30 anos de idade ou enquanto a convexidade posterior da íris persistir).

A gonioscopia é parte fundamental do exame oftalmológico. O seio camerular pode sofrer alterações ao longo do tempo, o que justifica a repetição da avaliação gonioscópica sempre que necessário.

Exames complementares

Paquimetria

A espessura corneana influencia a medida da PIO aferida pela maioria dos tonômetros, inclusive pelo TAG, devendo tal exame ser realizado em todos os pacientes suspeitos ou glaucomatosos. A espessura corneana abaixo da média da população foi demonstrada não só como fator de risco para conversão de indivíduos hipertensos em glaucomatosos,¹ mas também de progressão naqueles indivíduos já doentes.¹²

Embora não seja necessário repetir a paquimetria anualmente, em alguns casos tal repetição se faz necessária, como assimetria das medidas entre os dois olhos, ocorrência de edema de córnea ou após cirurgias refrativas com ablação do estroma corneano.

Portanto, a espessura central da córnea influencia o valor da medida da PIO, devendo ser realizada em todos os pacientes suspeitos ou glaucomatosos.

Documentação fotográfica da retina e do polo posterior

A observação da progressão com retinografia colocada lado a lado é subjetiva e com reprodutibilidade apenas moderada.¹³ Qualquer documentação fotográfica sofre influência do posicionamento do paciente e da iluminação, que podem variar entre os exames, bem como da transparência das estruturas oculares. Desta forma, em pacientes com opacidade de meios, pode ser difícil visibilizar todos os detalhes do nervo óptico, o que pode comprometer a interpretação da progressão da lesão glaucomatosa ao longo do tempo. A despeito das limitações citadas anteriormente, a retinografia é uma tecnologia estável, com baixo custo, relativamente confortável ao paciente, além de se encontrar disponível na maioria dos consultórios e clínicas. Trata-se de um exame eficaz em detectar a progressão do glaucoma e mudanças estruturais, seja na camada de fibras nervosas da retina (CFNR), seja no disco óptico.

Programas que executam a sobreposição sequencial de imagens (*flicker*) podem facilitar a detecção de eventuais modificações.¹⁴ Classificações que buscam padronizar a descrição dos defeitos do disco óptico e da região peripapilar, como a de Armaly, o DDLS e o ODDSS,^{15,16} podem ser aplicadas a retinografias, auxiliando a detectar a progressão da neuropatia.

A documentação fotográfica do disco óptico é uma avaliação estrutural fundamental. Por meio dela, é possível detectar sinais sugestivos de progressão da neuropatia, como a presença de hemorragia de disco.

Perimetria visual computadorizada

Até o presente momento, o padrão-ouro para acompanhamento do dano visual provocado pelo glaucoma é a perimetria visual computadorizada padrão branco no branco.

Para o seguimento da função visual por meio da perimetria, é muito importante que os exames tenham bons índices de confiabilidade (respostas falso-negativas < 33%, falso-positivas < 15% e perdas de fixação < 20%). Frequentemente, os exames iniciais apresentam índices de confiabilidade ruins, sendo necessário repetir o teste até que o exame seja

considerado confiável (efeito aprendido). Para confirmar a existência de alguma alteração no campo visual, o mesmo defeito deve se repetir em pelo menos dois exames consecutivos. Desta forma, para estabelecer uma linha de base adequada, deve-se obter, no mínimo, dois exames confiáveis com intervalo curto de tempo.

Cada perímetro automático calcula o limiar de sensibilidade dos pontos testados com algoritmos distintos e em topografias variadas, o que não permite a comparação entre impressos dos diferentes aparelhos disponíveis no mercado brasileiro. Recomenda-se usar sempre a mesma marca de equipamento, preferencialmente aparelhos dotados de programas para análise de progressão. Neste sentido, o custo é um importante limitador, uma vez que tais equipamentos são mais caros e não estão presentes em todos os grandes centros do país.

A análise subjetiva com a comparação sequencial de campos visuais é uma tarefa árdua e sujeita à influência de diversos fatores. O valor do limiar de sensibilidade de cada ponto pode sofrer flutuações em um mesmo teste ou ocorrer em exames subsequentes. Tais flutuações são fisiológicas e influenciadas pelo estado de alerta do paciente, diâmetro pupilar, uso de medicamentos e alterações hormonais. Entretanto, quando a deterioração passa a ser reprodutível e/ou mais profunda, confirma-se a progressão funcional, que sempre deve ser correlacionada com toda a clínica de cada paciente.

A progressão de um defeito perimétrico pode ser notada pelo surgimento de alterações em uma área previamente sadia, pelo aprofundamento de um defeito já estabelecido ou pelo aumento em extensão de uma área já alterada. É necessário realizar perimetria com estratégia padrão e cobertura de pelo menos 24 graus centrais. Além disso, qualquer eventual alteração deve ser confirmada em exames subsequentes, para excluir flutuações fisiológicas. Para tal, os campímetros disponibilizam um *software* específico destinado à avaliação da progressão, que, no caso do Humphrey®, chama-se *guided progression analysis* (GPA) e, no caso das versões mais recentes do Octopus®, essa análise de progressão é feita pelo *Eyesuite*.

Ambos os aparelhos possuem algoritmos para avaliar a progressão, seja por eventos, seja pela tendência, os quais se mostram úteis à análise ao

longo do tempo. Na análise por evento, o aparelho compara ponto a ponto os exames subsequentes e os de base, indicando a localização dos pontos com possível decréscimo do limiar de sensibilidade. Já na avaliação por tendência, o aparelho faz uma análise de regressão linear de alguns índices, como MD ou VFI (*visual field index*), dos diversos exames efetuados ao longo do tempo e, dessa maneira, estima-se a velocidade de progressão. Todavia, tais ferramentas necessitam de pelo menos cinco exames do paciente (dois exames de base e três de seguimento) para confirmar a ocorrência de piora do campo visual. No caso das versões mais antigas dos campímetros, as quais não disponibilizam um *software* específico para avaliar a progressão, o médico-assistente pode fazer uma comparação subjetiva ponto a ponto entre os exames subsequentes e os de base.

A Associação Mundial de Glaucoma sugere que pacientes classificados como de baixo risco realizem dois campos visuais confiáveis nos primeiros seis meses de acompanhamento, para a formação de exames de linha de base, e dois exames nos 18 meses subsequentes. Já pacientes com alto risco de progressão devem realizar três exames no primeiro semestre, seguidos de pelo menos mais três exames até completar dois anos de acompanhamento.

Do ponto de vista prático, tal conduta é difícil de ser seguida em razão do tempo consumido, do desconforto do paciente e do aumento do custo para acompanhamento.

Recentemente, Wu et al. avaliaram o impacto da frequência anual de campos visuais no tempo para detectar progressão do defeito campimétrico em pacientes com glaucomas iniciais com MD variando de - 4,55 a - 0,50 dB. Segundo esse estudo, o ganho em termos de tempo para detectar piora do campo visual ao aumentar o número de exames de dois para três testes durante o ano foi pequeno, o que não justificaria realizar perimetria mais de duas vezes nesse período.¹⁷

Dessa forma, fazem parte das diretrizes da SBG as seguintes orientações: pacientes com suspeita de progressão lenta podem ser submetidos a exame de campo visual, uma a duas vezes ao ano. Porém, aqueles com suspeita de progressão moderada ou rápida (- 1 a - 2 dB/ano) devem ser testados com mais frequência (dois a três exames ao ano).

Se a progressão é confirmada, deve-se repetir o teste com menor intervalo, para avaliar se a alteração terapêutica foi suficiente para controlar a doença.

Até então, os programas destinados ao acompanhamento do glaucoma pelo campo visual abordavam os 24 ou os 30 graus centrais, sendo os programas mais centrais (10-2) utilizados somente em casos terminais com campos tubulares. Mais recentemente, os programas centrais vêm adquirindo um papel mais relevante no diagnóstico precoce do glaucoma,¹⁸ embora uma das grandes limitações, até o presente momento, seja a ausência de pacotes estatísticos para a análise de progressão, o que obriga o examinador a fazer uma comparação numérica ponto a ponto.

Evidências de benefício da utilização de programas centrais para diagnóstico precoce e seguimento do glaucoma, mesmo em estágios mais iniciais da doença, são bastante recentes, portanto ainda não existe um consenso quanto à frequência deles. A realização de mais de um teste com estratégias diferentes, como 24-2 e 10-2 em uma mesma visita, pode ter aplicabilidade limitada em razão do longo tempo dos exames, levando o paciente à fadiga (idosos em sua maioria) e diminuindo a confiabilidade do teste.

Perimetrias seletivas, azul-amarelo ou perimetria de frequência dupla (FDT), que avaliam subpopulações das células ganglionares, não se mostraram eficazes nem mesmo superiores à perimetria branco-branco no diagnóstico precoce do glaucoma, além de não possuírem um pacote estatístico para a análise de progressão, o que torna seu uso ainda mais restrito.

Em pacientes com defeitos perimétricos muito avançados, sem detecção do limiar de sensibilidade fora dos 10 graus centrais, a pesquisa de progressão fica comprometida. Nessa situação, pode-se utilizar estratégias de pesquisa com foco na região próxima à fixação, como a 10-2 disponível no perímetro Humphrey® ou o programa M1 do Octopus®.

Uma opção de acompanhamento de pacientes com glaucoma avançado é a troca do tamanho do estímulo luminoso de III (4 mm²) para a mira V de Goldmann (64 mm²), aumentando a sensibilidade de detecção de áreas com limiar de sensibilidade muito reduzido.

A perimetria é um exame complementar fundamental na investigação de indivíduos suspeitos e no seguimento de pacientes com diagnóstico confirmado de glaucoma.

Tomografia de coerência óptica (TCO)

TCO é uma ferramenta que fornece informações qualitativas e quantitativas sobre o disco óptico e a espessura da camada de fibras nervosas peripapilar, sendo seu uso justificado principalmente nos casos de glaucomas iniciais a moderados. Por se tratar de um aparelho que utiliza uma fonte luminosa e princípios da interferometria, qualquer tipo de opacidade de meios pode prejudicar a aquisição das imagens, o que compromete a análise quantitativa do exame e pode prejudicar a interpretação de modificações ao longo do tempo.

Outros fatores que podem interferir na qualidade das imagens obtidas ou gerar artefatos com possíveis falso-negativos ou falso-positivos são retinocoroidose miópica, cicatrizes coriorretinianas e outras doenças vitreoretinianas.¹⁹ Antes de levar em consideração o resultado do exame na interpretação de progressão, é necessário verificar se os exames considerados atendem aos critérios mínimos de qualidade da imagem e se estão correlacionados com o exame clínico.

Além dos fatores de risco clássicos envolvidos na conversão dos indivíduos suspeitos em glaucomatosos, como aumento da PIO, idade avançada, história familiar e outros citados anteriormente, estudos foram capazes de prever o surgimento de glaucoma utilizando alguns parâmetros obtidos pelo TCO. Redução de 10 μm na espessura global da CFNR ou no quadrante inferior se associa a aumento do risco de conversão em glaucoma de 58% e 41%, respectivamente.²⁰

TCO pode ser utilizada como método complementar ao exame clínico para detectar progressão do defeito estrutural na camada de fibras nervosas peripapilar e na cabeça do nervo óptico. Padrões de progressão específicos foram detectados por essa técnica. Ao utilizarem o mapa de espessura da camada de fibras nervosas peripapilar do aparelho Cirrus® (Carl Zeiss Meditec, Califórnia, EUA), Leung et al. observaram que o aumento do defeito localizado dessa camada foi o padrão mais comum (85,7%). Os outros dois padrões de progressão observados foram o sur-

gimento de novas áreas alteradas (17,9%) e o aprofundamento de defeitos já existentes (7,1%). Além disso, os autores detectaram que o local mais comum de ocorrência de progressão foi a região temporal inferior.²¹

Apesar de trabalhos na literatura terem mostrado boa reprodutibilidade das medidas de camada de fibras nervosas peripapilar,^{22,23} na prática clínica é necessário ter cautela e estar atento a possíveis variações que podem induzir diagnóstico de progressão sem que, de fato, este tenha ocorrido. Em um estudo com Cirrus®, a variabilidade intravisita reportada foi de 5,12 μm para valores de espessura média da camada de fibras nervosas e 15,02 μm para a espessura segmentar (11 h).²⁴

Versões mais modernas permitem a aquisição de imagem sempre na mesma localização (sistema de *eye tracking*) ao longo do tempo, o que possibilita detectar a progressão da doença com essa tecnologia. Tais informações coletadas tornam TCO uma ferramenta muito importante no seguimento de pacientes glaucomatosos, principalmente aqueles que se encontram nas fases mais iniciais da doença e com campos visuais dentro da normalidade (glaucomas pré-perimétricos). A SBG recomenda que nos casos de indivíduos hipertensos oculares ou com papilas suspeitas e glaucomas iniciais, TCO seja solicitada anualmente e, nos casos moderados e avançados, a cada oito meses.

Ainda não há um consenso sobre os critérios para determinar a progressão do defeito anatômico avaliado pela TCO. O principal parâmetro utilizado para essa finalidade é a espessura média da camada de fibras nervosas peripapilar. Em um trabalho que avaliou pacientes que apresentaram progressão do defeito campimétrico, Sung et al., ao utilizarem o aparelho Cirrus®, detectaram taxa de afinamento médio da camada de fibras nervosas peripapilar de $-2,08 \pm 2,85 \mu\text{m}/\text{ano}$, enquanto indivíduos que não progrediram pelo campo visual apresentaram afinamento de $-0,90 \pm 2,45 \mu\text{m}/\text{ano}$.²⁵

Em um protocolo semelhante, porém com o uso do aparelho Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha), Wessel et al. relataram taxa de afinamento significativamente maior em pacientes com glaucoma em progressão quando comparados àqueles com glaucoma sem progressão e indivíduos normais ($2,12 \mu\text{m}/\text{ano}$ versus $1,18 \mu\text{m}/\text{ano}$ versus $0,60 \mu\text{m}/\text{ano}$, respectivamente).²⁶

Uma grande dificuldade de estabelecer valores normativos para determinar a taxa de progressão do defeito glaucomatoso pela TCO é a influência da idade e a respectiva perda fisiológica que ocorre com o tempo. Tal diminuição foi observada por Leung et al., tendo sido - 0,52 $\mu\text{m}/\text{ano}$ na espessura média da camada de fibras nervosas peripapilar e mais marcante na região superior (- 1,35 $\mu\text{m}/\text{ano}$) e na inferior (- 1,25 $\mu\text{m}/\text{ano}$).²⁷

Já em pacientes com glaucoma avançado, a avaliação de progressão pela TCO apresenta importantes limitações. A partir de determinada espessura da camada de fibras nervosas peripapilar, a TCO não consegue detectar com precisão pequenas quantidades de fibras ainda presentes, embora os pacientes apresentem pontos com limiar de sensibilidade detectável por perimetria visual. Essa medida residual chamada *floor* é composta de um complexo residual que contém células gliais, astrócitos, células de Müller e capilares.²⁸ Os valores abaixo dos quais não há progressão detectável pela TCO variam conforme o aparelho, sendo de 57,0 \pm 1,3 μm no Cirrus®, 49,2 \pm 1,6 μm no Spectralis® e 64,7 \pm 1,4 μm no RTVue® (Optovue Inc., Califórnia, EUA).²⁹ Alguns trabalhos recentes vêm destacando a análise da região macular, que se pode encontrar menos deteriorada que a região peripapilar, como de possível utilidade no seguimento desses indivíduos.³⁰

Existem outros importantes fatores de limitação para o uso dessa tecnologia, como o elevado custo do equipamento e do exame, a falta de padronização dos dados para determinar piora e a ausência de um algoritmo que confirme a progressão.³¹ Além disso, informações adquiridas por diferentes equipamentos não são intercambiáveis, o que é um importante limitador na prática clínica. Desta forma, mesmo com potenciais vantagens técnicas sobre a retinografia, a TCO não a substitui, devendo, sempre que possível, complementá-la.

TCO é recomendável na análise estrutural do glaucoma e há evidências científicas suficientes para seu uso no diagnóstico e seguimento da doença.

Para analisar a progressão do glaucoma por meio da TCO, há que se utilizar o mesmo equipamento, verificar se os critérios mínimos de qualidade de imagem foram atendidos, a ausência de artefatos e correlacionar os dados do exame com os achados clínicos.

Estadiamento

A orientação para seguimento clínico de pacientes com glaucoma é baseada no estadiamento da doença, de acordo com critérios funcionais e/ou estruturais. O estadiamento funcional mais utilizado é o Bascom Palmer Glaucoma Staging System (GSS), introduzido por Hodapp, Parrish e Anderson em 1993, o qual foi modificado nos últimos anos para se adaptar a todo o espectro de evolução da doença.³² Tal sistema utiliza parâmetros retirados da perimetria visual computadorizada padrão para classificar a gravidade do defeito campimétrico.

Pelo critério de Hodapp-Parrish-Anderson simplificado (HODAPP simplificado), utilizando o perímetro Humphrey® (Carl Zeiss Meditec, Califórnia, EUA), defeito inicial é aquele em que o parâmetro *mean deviation* (MD) é melhor que ou igual a - 6 decibéis (dB), defeito moderado quando o MD se encontra entre - 6,01 dB e - 12,00 dB, defeito avançado quando o MD está entre - 12,01 dB e -20,00 dB e defeito severo quando o MD é pior que - 20,00.³³

De maneira semelhante, com perímetro Octopus® (Haag-Streit, Berna, Suíça), também é possível estadiar a doença utilizando o parâmetro *mean defect*, que corresponde ao MD do perímetro Humphrey. Com base nesse dado, é classificado como defeito inicial o exame que apresenta *mean defect* melhor que ou igual a 4,4 dB, defeito moderado quando esse parâmetro está entre 4,5 dB e 9,5 dB, avançado, entre 9,5 dB e 15,3 dB, severo, entre 15,4 dB e 23,1 dB, e terminal quando o *mean defect* é maior que ou igual a 23,2 dB.³⁴

O estadiamento estrutural pode ser feito por meio de alterações no disco óptico observadas à fundoscopia, de acordo com diferentes métodos de escala e também, mais recentemente, pelos achados na TCO.^{35,36}

No entanto, tais métodos de estadiamento estrutural não são tão úteis na prática clínica como os métodos funcionais. Um dos motivos se deve à grande experiência com o uso do estadiamento funcional, tanto no dia a dia do oftalmologista quanto em estudos multicêntricos. Em segundo lugar, alguns métodos de estadiamento estrutural são complexos para aplicação na prática diária, tendo em vista a enorme variabilidade anatômica do disco óptico na população (Tabela 1).

Tabela 1. Estadiamento funcional do glaucoma baseado nos perímetros Humphrey® e Octopus®

	Humphrey® MD	Octopus® MD
Inicial	MD ≥ - 6,00 dB	MD ≤ 4,4 dB
Moderado	- 6,01 dB ≥ MD > - 12,00 dB	4,5 dB ≤ MD < 9,5 dB
Avançado	- 12,01 dB ≥ MD > - 20,00 dB	9,5 dB ≤ MD ≤ 15,3 dB
Severo	- 20,00 dB ≥ MD	15,4 dB ≤ MD ≤ 23,1 dB
Terminal	Não se aplica	23,2 dB ≤ MD

Humphrey® MD: *mean deviation*; Octopus® MD: *mean defect*.

Não se deve estadiar o glaucoma exclusivamente pelo tamanho da escavação, visto que a presença de escavações amplas não significa necessariamente dano glaucomatoso, assim como escavações pequenas nem sempre o descartam.

PIO-alvo e orientação do tratamento

Uma vez optado pelo início do tratamento, espera-se atingir a pressão intraocular alvo (PIO-alvo), seja com terapia medicamentosa, a *laser*, seja cirurgicamente.

A PIO-alvo é a estimativa de pressão para que não ocorra progressão do defeito anatômico nem funcional^{37,38} ou que reduza a velocidade de progressão suficientemente para o paciente não ter prejuízo na qualidade de vida.³⁹ A PIO-alvo deve ser individualizada de acordo com a pressão inicial do paciente, sua expectativa de vida, a gravidade da neuropatia óptica e do defeito campimétrico em ambos os olhos, além da presença de fatores de risco para a progressão da neuropatia óptica glaucomatosa.⁴⁰ Por vezes, é necessário ajustar a PIO-alvo durante o curso da doença, e, se mesmo assim, houver algum prejuízo à qualidade de vida do paciente, outras estratégias de tratamento deverão ser encontradas.

Segundo grandes estudos multicêntricos, prospectivos e randomizados, para não ocorrer progressão da neuropatia óptica glaucomatosa, PIO

basal deverá ser reduzida entre 20% e 38%.⁴¹⁻⁴⁴ A Academia Americana de Oftalmologia preconiza como PIO-alvo aquela em que houve redução de 25% em relação à PIO basal.⁴⁰

Segundo o consenso sobre glaucoma primário de ângulo aberto da Sociedade Brasileira de Glaucoma, caso a redução da PIO, após o início do tratamento medicamentoso em monoterapia, tenha sido inferior a 10% de seu valor basal, a medicação deverá ser trocada por outro fármaco de classe diferente. Em reduções maiores que 10%, porém sem o alcance da PIO-alvo, pode-se acrescentar uma nova medicação cujo princípio ativo seja diferente do daquela utilizada pelo paciente.⁴⁵

Na prática clínica, o paciente pode comparecer à consulta já em uso de colírios, não sendo possível determinar nesse momento qual sua PIO basal nem o efeito hipotensor de cada medicamento utilizado. Em pacientes hipertensos oculares ou portadores de glaucoma inicial, é possível retirar todas as medicações e aferir a PIO após o período mínimo necessário para a ausência de efeito hipotensor de cada fármaco. Em casos moderados a avançados ou que apresentem risco acentuado de progressão, a medicação pode ser retirada de maneira paulatina e com mais cautela, ou, eventualmente, mantida, a critério do médico responsável. Na avaliação da PIO-alvo, deve-se levar em consideração as informações e os valores encontrados nos principais estudos multicêntricos conforme o estadiamento da doença.

Ao prescrever uma medicação, o médico deve orientar o paciente quanto aos efeitos colaterais e eventuais desconfortos que possam advir de seu uso. Após o início do tratamento medicamentoso, o paciente deverá ser reavaliado em três a quatro semanas para aferir a PIO e verificar a ocorrência de efeitos colaterais oculares ou sistêmicos. É fundamental avisar às pacientes em idade reprodutiva que as medicações antiglaucomasas podem oferecer algum risco ao feto e há poucos estudos sobre a segurança de uso desses fármacos.⁴⁶ Caso manifestem intenção de engravidar, pode-se optar pela indicação de trabeculoplastia a laser ou cirurgias fistulizantes.

O conceito de PIO-alvo é primordial no seguimento clínico do glaucoma. Baseia-se no estadiamento da doença, na presença de fatores de risco associados, além da PIO basal, quando é possível obtê-la.

PIO-alvo é um conceito dinâmico e deve ser reavaliada ao longo do curso da doença. Estratégias de tratamento diferentes devem ser utilizadas para atingir tal objetivo caso seja detectada progressão.

Adesão ao tratamento

É fundamental avaliar a aderência do paciente ao tratamento. Dados da literatura sugerem que a não aderência pode oscilar de 30% a 80%.⁴⁷ As barreiras para adequada fidelidade ao tratamento podem variar de acordo com o paciente, porém as principais são o esquecimento da aplicação, a falta de coordenação motora para a instilação e o pouco conhecimento sobre a doença.⁴⁸ É necessário explicar ao paciente o risco de piora irreversível da visão, caso o tratamento não seja realizado, e, portanto, o uso da medicação não deve ser interrompido. O custo do tratamento pode ter impacto no orçamento mensal de pacientes com baixa renda. Assim, torna-se importante questionar se a medicação pode ser comprada e informar que alguns programas de governo permitem adquirir os colírios de forma gratuita.

Nas consultas de retorno, deve-se questionar sobre a aquisição adequada das medicações e a presença de efeitos colaterais oculares ou sistêmicos tardios. Além disso, é importante averiguar se os pacientes estão conseguindo pingar o colírio e se apresentam alguma dificuldade motora que os impeça de instilar a medicação. Não é incomum pacientes idosos necessitem

de ajuda para se lembrar do horário da medicação ou mesmo de auxílio para aplicar o colírio. Em situações com suspeita de progressão, os pacientes devem ser questionados sobre a aderência à terapia, antes de o tratamento ser modificado ou mesmo substituído por uma abordagem cirúrgica.

Por ser uma doença com prevalência diretamente proporcional ao envelhecimento da população, o glaucoma pode cursar com outras enfermidades com comprometimento retiniano e conseqüente impacto na acuidade visual, como retinopatia diabética, retinopatia hipertensiva e degeneração macular relacionada à idade. O oftalmologista-assistente não deve se deter apenas à avaliação do glaucoma, mas também estar atento às demais causas de perda crônica de visão. Eventualmente, tais patologias podem provocar alterações na perimetria visual e na TCO, confundido o diagnóstico da doença com sua progressão. Os defeitos verificados nesses exames devem ser compatíveis com o dano glaucomatoso observado à fundoscopia.

A adesão do paciente ao tratamento proposto é fundamental no manejo do glaucoma e a conscientização sobre a doença reduz o risco de falência do tratamento medicamentoso.

Periodicidade

Após atingir o alvo pressórico, o paciente deve ser monitorado quanto à possibilidade de progressão do dano glaucomatoso. A literatura carece de dados precisos sobre a periodicidade necessária das consultas e dos exames complementares para determinar o controle ou não da doença. Tal definição de conduta deve ser individualizada, baseada principalmente na expectativa de progressão da doença.

Diversos são os fatores de risco para progressão descritos na literatura, entre eles idade do paciente (quanto maior a faixa etária no diagnóstico, maior o risco de progressão),⁴⁹ PIO elevada (basal e pós-tratamento; para cada 1 mmHg acima da PIO basal média, houve um aumento de 10% no risco de progressão),⁵ presença de hemorragia de disco,⁵⁰ relação escavação-disco aumentada,⁵¹ presença de atrofia peripapilar de zona beta,⁵² espessura corneana central fina,⁵³ baixa pressão de perfusão,⁵⁴ presença de pseudoesfoliação,⁴⁹ pouca aderência ao tratamento⁵⁵ e MD menor que ou igual a - 4 dB.⁵⁶

No 2º e 3º Consensos Brasileiros – Glaucoma de Ângulo Aberto, elaborados pela SBG, recomendou-se que as consultas e os exames sejam repetidos conforme o esquema exposto na tabela 2.

A expectativa de progressão da doença modulará a periodicidade das consultas e a frequência de realização dos exames complementares para cada indivíduo. Alguns fatores podem interferir na periodicidade recomendada pela tabela 2, como:

- paciente com olho único funcional;
- deterioração rápida do defeito campimétrico já documentada;
- controle inadequado da PIO;
- suspeita de progressão do defeito anatômico;
- estadiamento do glaucoma;
- presença de fatores de risco para progressão;
- fidelidade ao tratamento;
- doença comprovadamente estável por alguns anos.

Eventualmente, exames complementares necessitam ser repetidos para confirmar as alterações observadas, visto que um erro diagnóstico de progressão tem forte impacto na vida do paciente. Desta forma, tanto a perimetria visual quanto a TCO podem apresentar artefatos que simulam a piora do defeito observado. Na ausência de clara correlação com a

clínica do paciente, é recomendável que o exame seja repetido, mesmo que em um prazo mais curto que o recomendado pela tabela 2.

Dessa forma, não será estabelecida periodicidade estrita para seguimento dos pacientes com exames clínicos e complementares, mas sim, com base nos consensos anteriores, sugere-se adequar a periodicidade e a repetição dos exames a critério do oftalmologista.

Considerações finais

A avaliação da progressão do glaucoma é um grande desafio. Sua pesquisa deve ser feita mediante repetição sistemática de exames que avaliam a anatomia do nervo óptico e a camada de fibras nervosas, além da função visual por meio de perimetria computadorizada. É importante que o oftalmologista-assistente esteja atento ao controle da PIO e aos demais fatores de risco para a ocorrência de progressão do dano glaucomatoso, assim como à gravidade da doença, tentando evitar ao máximo um grande impacto na qualidade de vida do paciente.

Desta maneira, o presente manuscrito procura padronizar a conduta no seguimento do glaucoma, levando em consideração os fatores de risco e a gravidade da doença. Todavia, em razão da grande variabilidade de apresentações do glaucoma, a impressão clínica individualizada pelo médico-assistente jamais deve ser dispensada.

Tabela 2. Periodicidade

	Hipertensão ocular	Glaucoma inicial	Glaucoma moderado	Glaucoma avançado
Exame oftalmológico*	6 a 12 meses	6 meses	4 meses	4 meses
Campo visual	Anual	6 a 12 meses	6 meses	4 meses
Documentação do disco óptico	Anual	Anual	Anual	8 meses
Camada de fibras nervosas	Anual	Anual	8 meses	8 meses
Gonioscopia	Anual	Anual	Anual	Anual

* É imprescindível realizar medida da acuidade visual, aferição da PIO e avaliação biomicroscópica do disco óptico.

Referências bibliográficas

1. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.
2. Patel KJ, Jain SP, Kapadia PR, et al. Can higher end tonometers be used interchangeably in routine clinical practice? *Indian J Ophthalmol* 2016;64(2):132-5.
3. Broman AT, Congdon NG, Bandeen-Roche K, et al. Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2007;16(7):581-8.
4. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma*. 2005;14(5):344-50.
5. De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):562-8.
6. Drance SM. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1963;70:302-11.
7. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, et al. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(2):205-9.
8. Wilensky JT. The role of diurnal pressure measurements in the management of open angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(2):90-2.
9. De Moraes CG, Susanna R Jr, Sakata LM, et al. Predictive value of the water drinking test and the risk of glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma*. 2017;26(9):767-73.
10. Medina FM, Rodrigues FK, Filho PT, et al. Reproducibility of water drinking test performed at different times of the day. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(3):283-90.
11. Pan Z, Furuya T, Kashiwagi K. Longitudinal changes in anterior chamber configuration in eyes with open-angle glaucoma and associated factors. *J Glaucoma*. 2012;21(5):296-301.
12. Chan TCW, Bala C, Siu A, et al. Risk factors for rapid glaucoma disease progression. *Am J Ophthalmol*. 2017;180:151-7.
13. Jampel HD, Friedman D, Quigley H, et al. Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(1):39-44 e1.
14. Syed ZA, Radcliffe NM, De Moraes CG, et al. Detection of progressive glaucomatous optic neuropathy using automated alternation flicker with stereophotography. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(4):521-2.
15. Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol*. 1967;78(1):35-43.
16. Spaeth GL, Lopes JF, Junk AK, et al. Systems for staging the amount of optic nerve damage in glaucoma: a critical review and new material. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(4):293-315.
17. Wu Z, Saunders LJ, Daga FB, et al. Frequency of testing to detect visual field progression derived using a longitudinal cohort of glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2017;124(6):786-92.
18. Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, et al. Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10 degrees of the visual field. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(3):291-7.
19. Hwang YH, Kim YY. Effect of peripapillary vitreous opacity on retinal nerve fiber layer thickness measurement using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(6):789-92.
20. Zhang X, Loewen N, Tan O, et al. Predicting development of glaucomatous visual field conversion using baseline fourier domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2016;163:29-37.

21. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: patterns of retinal nerve fiber layer progression. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1858-66.
22. Lee SH, Kim SH, Kim TW, et al. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the test-retest function of spectral OCT/SLO in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma*. 2010;19(9):637-42.
23. Pierro L, Gagliardi M, Iuliano L, et al. Retinal nerve fiber layer thickness reproducibility using seven different OCT instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5912-20.
24. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1257-63, 63 e1-2.
25. Sung KR, Sun JH, Na JH, et al. Progression detection capability of macular thickness in advanced glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2012;119(2):308-13.
26. Wessel JM, Horn FK, Tornow RP, et al. Longitudinal analysis of progression in glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3613-20.
27. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a prospective analysis of age-related loss. *Ophthalmology*. 2012;119(4):731-7.
28. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(5):807-14.
29. Mwanza JC, Kim HY, Budenz DL, et al. Residual and dynamic range of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma: comparison of three OCT platforms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6344-51.
30. Shin JW, Sung KR, Lee GC, et al. Ganglion cell-inner plexiform layer change detected by optical coherence tomography indicates progression in advanced glaucoma. *Ophthalmology*. 2017;124(10):1466-74.
31. Tatham AJ, Medeiros FA. Detecting structural progression in glaucoma with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2017;124(12S):S57-S65.
32. Hodapp E, Parrish RK 2nd, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*: St. Louis: Mosby, 1993.
33. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol* 2006;141(1):24-30.
34. Zeyen T, Roche M, Brigatti L, et al. Formulas for conversion between Octopus and Humphrey threshold values and indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(10):627-34.
35. Spaeth GL, Henderer J, Liu C, et al. The disc damage likelihood scale: reproducibility of a new method of estimating the amount of optic nerve damage caused by glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:181-5; discussion 5-6.
36. Brusini P. OCT Glaucoma Staging System: a new method for retinal nerve fiber layer damage classification using spectral-domain OCT. *Eye (Lond)* 2018;32(1):113-9.
37. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma. Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(6):130-95.
38. Jampel HD. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma*. 1997;6(2):133-8.
39. Weinreb RN, Brandt JD, Garway-Heath D, et al. *Intraocular pressure*. Vol. 4: Kugler, 2007.
40. Prum BE Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern® guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P41-P111.
41. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429-40.
42. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268-79.

43. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701-13; discussion 829-30.
44. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108(11):1943-53.
45. Mello P, Mandia-Junior C. *II Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto.* São Paulo: PlanMark, 2005. p. 36-46.
46. Sethi HS, Naik M, Gupta VS. Management of glaucoma in pregnancy: risks or choices, a dilemma? *Int J Ophthalmol.* 2016;9(11):1684-90.
47. Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, et al. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology* 2005;112(6):953-61.
48. Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, et al. The most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross-sectional survey. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1308-16.
49. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007;114(11):1965-72.
50. Suh MH, Park KH, Kim H, et al. Glaucoma progression after the first-detected optic disc hemorrhage by optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2012;21(6):358-66.
51. Tezel G, Siegmund KD, Trinkaus K, et al. Clinical factors associated with progression of glaucomatous optic disc damage in treated patients. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(6):813-8.
52. Martus P, Stroux A, Budde WM, et al. Predictive factors for progressive optic nerve damage in various types of chronic open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(6):999-1009.
53. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, et al. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(5):805-13.
54. Charlson ME, de Moraes CG, Link A, et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology.* 2014;121(10):2004-12.
55. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, et al. Do adherence rates and glaucomatous visual field progression correlate? *Eur J Ophthalmol* 2011;21(4):410-4.
56. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):48-56.



Apoio:

