



**CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS - UNICHRISTUS**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA MINIMAMENTE INVASIVA E**  
**SIMULAÇÃO NA ÁREA DE SAÚDE**

**THIAGO CARVALHO BARROS DE OLIVEIRA**

**ESTÍMULO TÉRMICO COMO UMA POSSÍVEL ABORDAGEM DE**  
**MODULAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR**

**FORTALEZA**

**2023**

**THIAGO CARVALHO BARROS DE OLIVEIRA**

**ESTÍMULO TÉRMICO COMO UMA POSSÍVEL ABORDAGEM DE  
MODULAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Mestrado Profissional em Tecnologia Minimamente Invasiva e Simulação na Área de Saúde do Centro Universitário Christus, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de concentração: Simulação no ensino da área cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. João Crispim Moraes  
Lima Ribeiro.

**FORTALEZA**

**2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Centro Universitário Christus - Unichristus  
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do  
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B277t Barros De Oliveira, Thiago.  
Thermal Stimuli as a Possible Approach to Intraocular Pressure  
Modulation / Thiago Barros De Oliveira. - 2023.  
57 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Centro Universitário Christus -  
Unichristus, Mestrado em Tecnologia Minimamente Invasiva e  
Simulação na Área de Saúde, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. João Crispim Moraes Lima Ribeiro.

Coorientação: Profa. Dra. Juliana de Lucena Martins Ferreira.

Área de concentração: Simulação no Ensino da Área Cirúrgica.

1. Glaucoma. 2. Pressão Intraocular. 3. Modulação. 4.  
Temperatura. I. Título.

CDD 610

**THIAGO CARVALHO BARROS DE OLIVEIRA**

**ESTÍMULO TÉRMICO COMO UMA POSSÍVEL ABORDAGEM DE  
MODULAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Mestrado Profissional em Tecnologia Minimamente Invasiva e Simulação na Área de Saúde do Centro Universitário Christus, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de concentração: Simulação no ensino da área cirúrgica.

Aprovada em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. João Crispim Moraes Lima Ribeiro (Orientador)  
Centro Universitário Christus (Unichristus)

---

Profa. Dra. Juliana de Lucena Martins Ferreira  
Centro Universitário Christus (Unichristus)

---

Profa. Dra. Hissa Tavares de Lima  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

**“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”**

(Arthur Schopenhauer)

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de aproveitar esta oportunidade para expressar meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho. Foram muitas as pessoas que de alguma forma contribuíram para o sucesso deste projeto, mas gostaria de destacar algumas em especial.

Primeiramente, agradeço a meu Pai por sempre me apoiar e incentivar em todos os meus projetos, e por ser um exemplo de perseverança e determinação. Seu amor e apoio incondicional foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

Gostaria também de agradecer meu orientador, Dr. João Crispim, por sua orientação e apoio ao longo de todo o processo. Seus conhecimentos e experiências foram fundamentais para o desenvolvimento do trabalho e para o meu crescimento pessoal e profissional.

Não posso deixar de agradecer à minha esposa e meus filhos, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando e encorajando em todos os momentos. Seu amor e compreensão foram fundamentais para que eu conseguisse conciliar as demandas do trabalho com as da família.

Por fim, gostaria de agradecer minha banca examinadora, Dra. Hissa e Dra. Juliana, por sua avaliação cuidadosa e crítica do trabalho, e por suas sugestões valiosas para o seu aprimoramento. Seus conhecimentos e experiências contribuíram significativamente para a qualidade do trabalho apresentado.

Mais uma vez, meu muito obrigado a todos que contribuíram para a realização deste trabalho. Espero que este seja apenas o início de uma longa jornada de aprendizado e contribuição para a ciência e a sociedade.

Atenciosamente,

## RESUMO

A pressão intraocular (PIO) é determinada por um delicado balanço entre a secreção e a drenagem de humor aquoso (HA). Tanto a secreção quanto a drenagem de HA dependem de processos mecânicos e metabólicos. Alguns estudos avaliaram a influência da temperatura na produção de humor aquoso, modificando assim a PIO. O presente estudo teve por objetivo definir a capacidade de utilizar a temperatura para modulação da PIO através de uma máscara térmica. Os objetivos específicos deste estudo foram: verificar a capacidade e reprodutibilidade da modulação da PIO e observar possíveis efeitos adversos a aplicação da máscara. Os voluntários desta pesquisa foram selecionados por meio de cálculo de amostragem prévia, incluídos e randomizados para os grupos de controle e intervenção de forma aleatória. Foram avaliados 108 voluntários com média de idade de 51 anos (variando entre 21 e 78 anos), 51,8% do sexo feminino. Foram separados em três grupos, sendo um deles com o uso de máscara hipotérmica (denominado G1), um segundo grupo com máscara normotérmica (G2) e um terceiro grupo com máscara hipertérmica (G3). O grupo da máscara normotérmica foi utilizado como grupo controle para retirar os fatores mecânicos da máscara na análise do mecanismo de redução da PIO. Os resultados demonstram que a aplicação de máscara hipotérmica por 10 minutos proporcionou uma redução média de PIO de  $2,00 \pm 0,76$  mmHg. Entre os participantes que utilizaram máscara normotérmica, não houve um padrão comum de alteração entre eles. Entre os que utilizaram máscaras hipertérmicas, foi observado um padrão de elevação na PIO de  $2,06 \pm 0,92$  mmHg. De acordo com a metodologia utilizada, foi possível observar um padrão de modulação da PIO através de modificação da temperatura utilizada na máscara térmica, favorecendo seu uso para o controle da PIO. Dessa forma, pode-se proporcionar uma nova possibilidade terapêutica para doenças oculares associadas a variação de PIO, especialmente o glaucoma.

**Palavras-chave:** temperatura; termorregulação; pressão intraocular; equipamentos e provisões; glaucoma.

## ABSTRACT

Intraocular pressure (IOP) is determined by a delicate balance between production and drainage of aqueous humor (HA). Both HA secretion and drainage depend on mechanical and metabolic processes. The present study aimed to define the ability to use temperature for IOP modulation. The main objective of this study was to verify the reproducibility of intraocular pressure modulation. We also aimed to verify the capacity to modify and to observe possible side-effects of the thermal stimulation. The volunteers in this research were chosen by means of a previous sampling calculation and randomized to the control and intervention groups at random. A total of 108 volunteers with a mean age of 51 years (ranging from 21 to 78 years) were evaluated, 51.8% were female. second group with normothermic mask (G2) and a third group with hyperthermic mask (G3). The normothermic mask group was used as a control group to remove mechanical factors from the mask in the analysis of the IOP reduction mechanism. The results demonstrate that the application of a hypothermic mask for 10 minutes resulted in a mean reduction in intraocular pressure of  $2\pm 0.76$  mmHg. Among the participants who used a normothermic mask, there was no common pattern of change among them, and among those who used hyperthermic masks, we observed a pattern of elevation in intraocular pressure of  $+2.06\pm 0.92$  mmHg. According to the methodology used, it was possible to observe a pattern of intraocular pressure modification depending on the temperature used in the thermal mask, favoring its use for IOP control and a new therapeutic possibility for glaucoma.

**Keywords:** temperature; thermoregulation; intraocular pressure; equipment and provisions; glaucoma.



## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – Fluxo inicial dos pacientes com queixas visuais até o recebimento dos colírios .....	29
<b>FIGURA 2</b> – Fluxo dos pacientes dentro do programa de glaucoma .....	29
<b>FIGURA 3</b> – Randomização e fluxo dos pacientes no estudo .....	39
<b>FIGURA 4</b> – Comparação da pressão intraocular entre os grupos antes e após a aplicação da máscara térmica .....	41
<b>FIGURA 5</b> – Comparação da variação da pressão intraocular entre os grupos após a aplicação da máscara .....	42

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> – Comparação da correlação entre a faixa etária e o risco de glaucoma na população nos anos de 2020 e 2030 .....	21
<b>TABELA 2</b> – Descritivo dos tratamentos farmacológicos para glaucoma .....	26
<b>TABELA 3</b> – Análise demográfica dos pacientes no início da pesquisa .....	40
<b>TABELA 4</b> – Detalhamento dos efeitos colaterais relatados .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAO - Academia Americana de Oftalmologia  
CBO - Conselho Brasileiro de Oftalmologia  
CCG - Camada de células ganglionares  
CV - Campo visual  
DALY – *Disability Adjusted Life Years*  
EMGT - *Early Manifest Glaucoma Trial*  
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*  
GPAA - Glaucoma primário de ângulo aberto  
HA - Humor aquoso  
HALE - *Health-adjusted life expectancy*  
HO - Hipertensão ocular  
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
ICO - Instituto Cearense de Oftalmologia  
IDH - Índice de Desenvolvimento Humano  
IOP - Intraocular pressure  
MIGS - Minimally invasive glaucoma surgeries  
NO - Nervo óptico  
OHTS - *Ocular Hypertension Study*  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
PIO - Pressão intraocular  
SUS - Sistema Único de Saúde  
TAG - Tonômetro de aplanção de Goldmann  
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TRP - *Transient receptor potential*  
TS - Tonômetro de sopro  
VS - Versus

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	14
1.1	Corpo ciliar e a produção de humor aquoso	15
1.1.1	Vasculatura do corpo ciliar	15
1.1.2	Produção do humor aquoso	16
1.1.3	Influência da temperatura na produção de humor aquoso	17
1.2	Avaliação Clínica	17
1.2.1	Acuidade Visual	17
1.2.2	Tonometria	18
1.2.3	Gonioscopia	18
1.3	Glaucoma primário de ângulo aberto	19
1.3.1	Definição	19
1.3.2	Epidemiologia	19
1.3.3	Fisiopatogenia	21
1.3.4	Apresentação clínica e diagnóstico	22
1.3.5	Tratamento	23
1.3.6	Falha terapêutica	28
1.3.7	Impacto econômico do glaucoma	30
1.4	Relevância e justificativa	31
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	33
2.1	Geral	33
2.2	Específicos	33
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b>	34
3.1	Desenho do estudo	34
3.2	População do estudo	36
3.3	Tonometria	37

3.4	Desfechos .....	37
3.5	Agrupamento .....	37
3.6	Cálculo amostral e análise estatística .....	38
4	<b>RESULTADOS</b> .....	39
4.1	Participantes do estudo .....	39
4.2	Resultados principais .....	40
4.3	Efeitos adversos .....	40
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	43
5.1	Limitações .....	45
6	<b>CONCLUSÃO</b> .....	46
7	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	47
8	<b>APÊNDICES</b> .....	59
8.1	Apêndice 1 .....	59
8.2	Apêndice 2 .....	62
8.3	Apêndice 3 .....	63

## 1 INTRODUÇÃO

A pressão intraocular (PIO) é determinada pelo equilíbrio entre a produção e drenagem do humor aquoso (HA), que, por sua vez, é determinado por diversos processos químicos e biológicos. Diversos estudos têm buscado demonstrar a modificação da PIO por meio da variação da temperatura (PURSLOW et al., 2007; FABIANI et al., 2016). A indução de hipertermia em ratos evidenciou um aumento na PIO. Medidas da PIO sugerem um aumento no fluxo de HA de 126% para um incremento de temperatura retal de 1,6°C (PURSLOW et al., 2007). Foi observada também uma ligação direta entre a temperatura da superfície corneal e o fluxo de HA. Há ainda evidências de que a diminuição da temperatura externa provoca uma redução na PIO (FABIANI et al., 2016; PURSLOW, WOLFFSON, 2005).

Diversos mecanismos foram propostos para explicar essas modificações, tais como um aumento na produção de HA, contudo, sem facilitação do fluxo de drenagem de HA, causada por modificações vasculares no segmento anterior (PURSLOW, WOLFFSON, 2005). Também se especula que tanto o estresse oxidativo quanto a estimulação das fibras nervosas simpáticas devido às flutuações de temperatura podem afetar a regulação do fluxo e produção do humor aquoso, influenciando, assim, os valores de PIO (FABIANI et al., 2016).

Máscaras térmicas podem ser aplicadas na superfície da órbita para alterar a temperatura ocular. Elas podem ser utilizadas como compressas frias para alergias ou para reduzir inflamações, bem como como compressas quentes para aliviar doenças das pálpebras, como a blefarite (BILKHU et al., 2014; MURPHY et al., 2019). No entanto, não existem evidências do uso de máscaras térmicas oculares para a modulação da PIO. Este estudo tem como objetivo definir a possibilidade de utilizar máscaras térmicas para a modulação da PIO.

## 1.1 Corpo ciliar e a produção de humor aquoso

### 1.1.1 Vasculatura do corpo ciliar

O humor aquoso (HA) é produzido nos processos ciliares, que formam um anel de projeções semelhantes a folhas, na câmara posterior, sob a raiz da íris (GOEL *et al.*, 2010). O suprimento arterial, para os processos ciliares, é derivado do círculo arterial principal da íris, alimentado, principalmente, pelas artérias ciliares posteriores longas (MORRISON e GREEN., 1988). A circulação ciliar normalmente se divide em três zonas (FUNK; ROHEN, 1990; LUTJEN-DRECOLL; ROHEN, 1994). A primeira zona está na base anterior dos processos e consiste em arteríolas e capilares que drenam para um sistema venular separado das outras zonas. Esta zona é o limite entre os capilares não fenestrados da íris e os capilares fenestrados dos processos ciliares. As fenestrações nos capilares ciliares permitem a passagem de proteínas para o estroma, o que estabelece uma pressão oncótica importante na produção do HA (BILL, 1968). A segunda zona também se origina na base anterior, mas se estende mais anteriormente nos processos e, então, drena para as vênulas marginais, que correm ao longo da borda interna dos processos ciliares, que se aglutinam em um segmento venoso eferente, que viaja posteriormente para a pars plana e para as veias vorticais. A terceira zona fornece a porção posterior dos processos principais e os processos secundários, se presentes. A morfologia dos processos ciliares, e sua vascularização associada, variam entre as espécies de mamíferos, embora todos compartilhem uma fonte arterial anterior e drenagem venosa posterior (ROHEN; FUNK, 1990).

O estudo da hemodinâmica ciliar apresenta algumas dificuldades, devido ao tamanho de sua estrutura, localização inacessível e a complexa trama vascular. No entanto, algumas suposições gerais são possíveis para a pressão de perfusão basal e o fluxo sanguíneo ciliar. As medições diretas da pressão arterial ciliar não foram feitas, mas uma estimativa razoável, para a pressão arterial fora do olho, é de 67 mmHg para humanos em uma posição vertical, com uma pressão arterial braquial normal de 100 mmHg (BILL, 1968). As veias intraoculares se comportam como resistores de Starling de tal forma que a

pressão venosa dentro do olho é definida pela pressão intraocular (PIO) (MOSES, 1963; PATTERSON, 1914).

Em animais, a pressão venosa coroidal é 1-2 mmHg maior do que a PIO, e a pressão venosa ciliar deve se comportar de maneira semelhante (MAEPEA, 1992). A pressão capilar é similarmente dependente da PIO e, aproximadamente, 8 mmHg mais alta do que a PIO nos coriocapilares de coelhos. Supondo que a hemodinâmica ciliar seja semelhante, as pressões ciliar capilar e venosa, com uma PIO normal de 15 mmHg, devem ser de aproximadamente 23 e 17 mmHg, respectivamente (KIEL, 1998). Os valores basais para o fluxo sanguíneo ciliar são escassos. A depuração plasmática do ascorbato é alta nos processos ciliares, e uma proporção típica de ascorbato aquoso/plasmático de 26,5 e a taxa de produção de HA de 2,75 ml/min em humanos fornecem uma estimativa aproximada do fluxo do plasma ciliar a 73 ml/min, ou um fluxo sanguíneo de 133 ml/min, assumindo um hematócrito normal (KIEL, 1998).

### **1.1.2 Produção de humor aquoso**

O HA é formado em três estágios: 1) distribuição convectiva de água, íons, proteínas e combustível metabólico pela circulação ciliar, 2) ultrafiltração e difusão dos capilares para o estroma conduzido pela pressão oncótica, pressão hidrostática e gradientes de concentração, e 3) transporte iônico para os espaços basolaterais entre as células epiteliais não pigmentadas, seguido pelo movimento da água pelo gradiente osmótico resultante para a câmara posterior. Devido à barreira hemato-aquosa, a relativa falta de proteína no HA estabelece um equilíbrio de Starling que se opõe ao movimento passivo do fluido através da bicamada epitelial e, portanto, a produção do HA é considerada um processo ativo que requer o gasto de energia metabólica (KIEL, 1998).

A presença de vários receptores e sistemas de segundos mensageiros no epitélio ciliar, a capacidade das drogas de inibir ou estimular a produção de HA e a variação diurna na sua produção sugerem que a taxa de produção de HA é influenciada pelo meio neuro-humoral dos processos ciliares (KIEL, 2011).



### 1.1.3 Influência da temperatura na produção de humor aquoso

Diversos estudos tentaram demonstrar a modificação da PIO através da temperatura. KRUPIM, em 1977, observou que, ao induzir hipertermia em ratos, se observava um aumento da PIO. O estudo sugeriu que há um aumento na produção de HA porém não havia facilitação do fluxo de drenagem do HA. As determinações tonográficas sugerem um aumento do fluxo do HA de 126% para um aumento na temperatura retal de 1,6°C. Estudo utilizando termografia da superfície da córnea observou ligação direta da temperatura da superfície corneana com o fluxo de HA (PURSLOW e WOLFFSOHN, 2007). Também existem evidências que a redução da temperatura externa causa redução da PIO. Especula-se que tanto o estresse oxidativo quanto a estimulação das fibras nervosas simpáticas por oscilações de temperatura podem afetar a regulação do fluxo e da produção de humor aquoso, influenciando assim os valores de PIO (FABIANI *et al.*, 2016).

## 1.2 Avaliação clínica

### 1.2.1. Acuidade visual

Apesar de sua importância crítica para nossa vida diária, a medição mais comum da função visual, a acuidade visual, é relativamente grosseira e restrita, testando apenas uma pequena parte da ampla gama de funções visuais, deixando de lado outros fatores que interferem na qualidade visual (KNIESTEDT e STAMPERS, 2003). A acuidade visual é a medida da capacidade de discriminar dois estímulos separados no espaço em alto contraste em relação ao fundo. Clinicamente, isso é medido pedindo ao sujeito para discriminar letras de ângulos visuais conhecidos. A acuidade visual é representada como o recíproco do ângulo mínimo de resolução (as letras menores resolvidas) a uma determinada distância e em alto contraste. Outras medidas de acuidade visual também existem, incluindo a acuidade visual de Vernier. As tabelas mais recentes, como a tabela sugerida pelo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), usam letras de igual dificuldade de reconhecimento e usam o

registro do ângulo mínimo de resolução. Essas tabelas têm vantagens significativas sobre as antigas do tipo Snellen (KAISER et al., 2009).

### **1.2.2 Tonometria**

A tonometria, ou a aferição da PIO, é um dos exames mais importantes na prática oftalmológica e na triagem de glaucoma (GORDON et al., 2002). O tonômetro de aplanção de Goldmann (TAG) é o tonômetro mais popular disponível. Consiste em um duplo prisma montado em uma lâmpada de fenda padrão. O TAG representa o padrão ouro para medição de PIO e é usado em todas os principais ensaios clínicos randomizados de glaucoma (GORDON et al., 2002; Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009; *European Glaucoma Society*, 2017).

O tonômetro de sopro (TS) é um método de não contato usando um sopro de ar padronizado para aplanção da córnea. Este método tem a vantagem de não necessitar da instilação de anestésico tópico e não apresentar risco de abrasão corneana. O sistema consiste na detecção da reflexão da luz e na movimentação desse reflexo após aplanção para determinar a PIO (*European Glaucoma Society*, 2017).

Apesar da maior precisão e confiabilidade da TAG, a tonometria de não contato ganha cada vez mais seu espaço em estudos populacionais devido, a sua praticidade, reprodutibilidade e confiabilidade (TONNU et al., 2005). Em pacientes normotensos, as medidas de tonometria com TAG ou TS tendem a ser convergentes (BANG et al., 2017; KUTZSCHER et al., 2019).

Para o uso dos tonômetros de não contato em estudos, é necessário considerar os padrões destes tonômetros e suas tendências a hiperestimar a PIO, não sendo estes adequados para estudos com pacientes glaucomatosos (MANSOORI; BALAKRISHNA, 2018).

### **1.2.3. Gonioscopia**

É a visualização do ângulo camerular utilizando lentes especiais, apoiadas sobre a córnea, associada a lâmpada de fenda. Permite o estudo do ângulo da câmara anterior. O exame é realizado após instilação de colírio

anestésico e é essencial na avaliação, acompanhamento e no tratamento de pacientes portadores ou suspeitos de glaucoma. Com esse exame, pode-se determinar se o ângulo do paciente é aberto, fechado ou estreito, além de demonstrar sinais de fechamento angular prévio (sinéquias) ou vasos anormais que possam indicar outras patologias associadas (ALLISSON et al., 2020).

### **1.3 Glaucoma primário de ângulo Aberto**

#### **1.3.1 Definição**

Glaucoma é uma neuropatia óptica, caracterizada pela degeneração progressiva do nervo óptico (NO), levando à deficiência visual. O glaucoma de ângulo aberto compreende a maioria dos casos nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, dos quais, o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é o tipo mais comum. Em contraste, nos países asiáticos, o glaucoma de ângulo fechado é o mais prevalente. Estas diferenças epidemiológicas ocorrem devido a modificações anatômicas dos olhos em populações específicas. Esses dois tipos de glaucoma são caracterizados com base na configuração anatômica da via de saída do HA, o ângulo camerular. A fisiopatologia do GPAA não é bem compreendida, mas é uma neuropatia óptica que se acredita estar associada a danos relacionados à PIO na cabeça do NO e à perda resultante da camada de células ganglionares da retina (CCG). O GPAA é geralmente diagnosticado durante o exame oftalmológico de rotina, que inclui avaliação fundoscópica e avaliação do campo visual (CV), usando perimetria computadorizada. O manejo do GPAA inclui terapias com medicamentos tópicos e cirurgia para reduzir a PIO, embora novas terapias visando a neuroproteção da CCG e regeneração axonal estejam em desenvolvimento (WEINREB et al., 2011).

#### **1.3.2 Epidemiologia**

O glaucoma é considerado um grande problema de saúde pública, por ser a principal etiologia de cegueira irreversível no Brasil e por ser responsável por grandes gastos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Nos dados publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de

pessoas com glaucoma no mundo era estimado em 64,3 milhões em 2013 e espera-se que aumente para 76 milhões em 2020 e 1,1 bilhão em 2040 (CASTAÑEDA DÍEZ *et al.*, 2014; THAM *et al.*, 2014; GONÇALVES *et al.*, 2013).

Em nosso país, ainda há uma grande dificuldade na obtenção de dados precisos a respeito desta enfermidade. Apesar disso, o Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO) estima que existam 985 mil portadores de glaucoma com mais de 40 anos de idade, dos quais 70% ainda permanecem sem diagnóstico (RAMALHO *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2003).

Algumas pesquisas sobre a prevalência de cegueira por glaucoma mostraram grande variabilidade na prevalência a depender do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e renda per capita da população local. Os números variaram de 0% na Suécia (KAPETANAKIS *et al.*, 2015) a 22% na África do Sul (ROTCHFORD *et al.*, 2002).

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2019), a população idosa (acima de 60 anos) deve dobrar no Brasil até o ano de 2042, na comparação com os números de 2017, quando o país tinha 28 milhões de idosos, ou 13,5% do total da população. Em dez anos, chegará a 38,5 milhões (17,4% do total de habitantes). A estrutura populacional, por grupos etários e sexo no Brasil, mantém a tendência de envelhecimento da estrutura etária no País. Em 2031, o número de idosos (43,2 milhões) vai superar, pela primeira vez, o número de crianças e adolescentes, de 0 a 14 anos (42,3 milhões).

Esses números são importantes, quando associamos ao aumento direto da prevalência de glaucoma relacionado ao avanço da idade. O risco de desenvolver o glaucoma aumenta proporcionalmente em relação à idade, durante a quarta década, pode-se observar uma prevalência de até 2% da população, e esses números chegam a triplicar a partir da 7ª década de vida (SAKATA *et al.*, 2010). A OMS acredita que, em países em desenvolvimento como o Brasil, 80% da cegueira, se detectada e tratada em tempo hábil, poderia ser prevenida ou curada. Para melhor esclarecimento, a Tabela 1 correlaciona os dados epidemiológicos ofertados por THAM *et al.*, 2014 e RAMALHO *et al.*, 2007.

**Tabela 1.** Comparação da correlação entre a faixa etária e o risco de glaucoma nos anos de 2020 e 2030.

Faixa etária	Risco	População 2020*	Prevalência 2020 **	População 2030*	Prevalência 2030**
Até 15 anos	0,062%	44.186.200	27.395	39.256.945	24.339
Entre 15-40 anos	0,15%	84.239.266	126.359	80.465.545	120.698
Entre 40-60 anos	2,4%	53.130.559	1.275.133	58.124.306	1.394.983
Acima de 60 anos	6%	30.197.077	1.811.825	41.541.763	2.492.506
Casos Totais			3.240.712		4.032.527

\* Valores absolutos da população por faixa etária

\*\* Valores absolutos da população com glaucoma por faixa etária

### 1.3.3 Fisiopatogenia

Embora a patogênese do glaucoma não seja totalmente compreendida, já se observa que o nível de PIO está relacionado, em parte, à morte da CCG. O equilíbrio entre a secreção do HA pelo epitélio não-pigmentado do corpo ciliar e sua drenagem por meio de duas vias independentes, a via trabecular e a via úveo-escleral, determina a PIO (CASTAÑEDA DÍEZ *et al.*, 2014).

O aumento da secreção ou a obstrução do fluxo de drenagem podem ambos causar hipertensão ocular (HO). No caso do glaucoma de ângulo aberto, usualmente, essa via encontra-se parcialmente pérvia, porém pode-se observar um aumento na resistência do trabeculado. Em contraste, o acesso às vias de drenagem é obstruído tipicamente pela íris em pacientes com glaucoma de ângulo fechado. A PIO pode causar estresse mecânico e tensão nas estruturas posteriores do olho, notadamente a lâmina cribrosa e tecidos adjacentes (QUIGLEY *et al.*, 1981). A esclera é perfurada, na lâmina cribrosa, por onde as fibras do NO saem do olho. A lâmina é o ponto mais fraco na parede do olho pressurizado. O estresse e a tensão, induzidos pela PIO, podem resultar em compressão, deformação e remodelação da lâmina cribrosa, com consequente dano mecânico aos axônios e interrupção da irrigação. Estudos envolvendo gatos e macacos com HO, induzida experimentalmente, demonstraram bloqueio do transporte axonal anterógrado e retrógrado no nível da lâmina cribrosa. O transporte axonal interrompido ocorre no início da patogênese do glaucoma em sistemas experimentais, resultando em

desorganização dos microtúbulos e neurofilamentos nas regiões pré-laminar e pós-laminar (QUIGLEY *et al.*, 2000).

A neuropatia óptica glaucomatosa também pode ocorrer em indivíduos com PIO dentro da normalidade. Nesses pacientes, a principal hipótese é que haja uma pressão do líquido cefalorraquidiano anormalmente baixa no espaço subaracnóideo do NO, resultando em um gradiente de pressão elevada em toda a lâmina (WANG *et al.*, 2012; REN *et al.*, 2010). Microcirculação prejudicada, imunidade alterada, excito toxicidade e estresse oxidativo também podem causar glaucoma. Os processos patológicos neurais primários podem causar neurodegeneração secundária, de outros neurônios e células da retina, na via visual central, alterando seu ambiente e aumentando a suscetibilidade a danos (ALMASIEH *et al.*, 2012).

#### **1.3.4 Apresentação clínica e diagnóstico**

Embora a PIO elevada seja um fator de risco muito consistente para a presença de glaucoma, vários estudos populacionais descobriram que a PIO estava abaixo de 22 mmHg em 25% a 50% dos indivíduos com glaucoma. Apesar da forte associação entre PIO elevada e glaucoma, números substanciais de pessoas com PIO elevada nunca desenvolvem glaucoma durante um acompanhamento prolongado (WEINREB e KHAW, 2004).

O glaucoma progride, sem causar sintomas, até que a doença esteja avançada com significativo dano neural. Quando os sintomas ocorrem, a doença resulta em perda de visão concomitante à redução na qualidade de vida e na capacidade de realizar atividades diárias, como dirigir. A intervenção precoce é essencial para retardar a progressão da doença. Com morte de CCG e perda dos axônios, ocorrem alterações características na aparência da cabeça do NO e na camada de fibras nervosas (WEINREB e KHAW, 2004). Essas alterações são o aspecto mais importante do diagnóstico de glaucoma e podem ser identificadas durante o exame de fundo de olho. A importância de conduzir um exame oftalmológico adequado do olho não pode ser subestimada com relação à detecção precoce de glaucoma.

Embora o exame do NO possa revelar sinais de perda neuronal, a ampla variabilidade de sua aparência na população saudável torna a

identificação de casos iniciais um desafio constante. A presença de defeitos característicos do CV pode confirmar o diagnóstico, mas como muitas das CCG podem ser perdidas antes que os defeitos sejam detectados por testes de CV, mesmo neste exame, o diagnóstico pode ser dado tardiamente (QUIGLEY *et al.*, 1981; HARWERTH *et al.*, 2010). Avaliação longitudinal e documentação de danos estruturais ao NO é, portanto, um componente crítico do diagnóstico da doença (MEDEIROS *et al.*, 2009).

Os médicos da atenção primária têm um papel importante no diagnóstico de glaucoma. O encaminhamento de pacientes com história familiar de glaucoma para um exame oftalmológico completo pode ser um dos fatores decisivos no prognóstico desses pacientes. Qualquer pessoa com história familiar da doença e que não tenha feito exame de fundo de olho, em midríase, nos últimos dois anos deve ser encaminhado para exame. Além disso, a avaliação do NO com oftalmoscopia direta realizada por médicos da Atenção Primária à Saúde durante uma consulta clínica de rotina pode revelar sinais suspeitos de lesão do NO que deve levar ao encaminhamento a um oftalmologista (HOLLANDS *et al.*, 2013).

### **1.3.5 Tratamento**

Retardar a progressão da doença e preservar a qualidade de vida são os principais objetivos do tratamento do glaucoma. A diminuição da qualidade de vida associada ao glaucoma pode ocorrer mais cedo do que se pensava anteriormente, ressaltando a importância do diagnóstico e tratamento precoces (MCKEAN-COWDIN *et al.*, 2008). A redução da PIO é o único método comprovado para tratar o glaucoma (BOLAND *et al.*, 2013). Os resultados de vários ensaios clínicos multicêntricos demonstraram o benefício de diminuir a PIO, em relação à prevenção do desenvolvimento e da progressão da doença (KASS *et al.*, 2002; HEIJL *et al.*, 2002; LICHTER *et al.*, 2001). O estudo *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) (KASS *et al.*, 2002) randomizou pacientes com HO (PIO alta, mas sem sinais clínicos de dano ao NO ou CV) para tratamento versus (VS) não tratamento. Ao final de cinco anos de acompanhamento, 4,4% dos pacientes no grupo de medicação VS 9,5% no

grupo não tratado desenvolveram sinais de glaucoma. O *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT) também randomizou pacientes para tratamento VS nenhum tratamento. Entretanto, todos os pacientes tiveram um diagnóstico claro de glaucoma na consulta inicial. Após um acompanhamento médio de seis anos, a progressão foi menos frequente no grupo de tratamento (45%) do que no controle (62%) (HEIJL *et al.*, 2002).

A Diretriz de gestão atual da Academia Americana de Oftalmologia (AAO) recomenda diminuir a PIO em direção a um nível-alvo, que é um valor, ou intervalo de valores, em que o médico acredita que a taxa de progressão da doença será reduzida o suficiente para evitar o comprometimento funcional da doença (PRUM *et al.*, 2016).

Os níveis-alvo de PIO, para um determinado olho, são estabelecidos a partir dos níveis de pressão pré-tratamento, que foram associados a danos na retina, a gravidade do dano, fatores de risco para progressão, expectativa de vida e potencial para efeitos adversos do tratamento. Em geral, a meta inicial visa uma redução de pressão de 20% a 50%. No entanto, a pressão alvo precisa ser continuamente reavaliada durante o acompanhamento do paciente, dependendo da evolução da doença (PRUM *et al.*, 2016). Caso haja progressão contínua da doença (alterações do NO ou perda do campo visual), apesar dos níveis de pressão no valor alvo inicial, o alvo terá de ser reduzido (PRUM *et al.*, 2016).

A PIO desejada deve ser alcançada com o mínimo possível de medicamentos, a fim de reduzir os efeitos colaterais. Várias classes diferentes de medicamentos para baixar a pressão estão disponíveis. A escolha do medicamento pode ser influenciada pelo custo, efeitos adversos e esquemas de dosagem. Em geral, os análogos da prostaglandina são a terapia de primeira linha. Esses medicamentos reduzem a PIO ao reduzir a resistência ao fluxo de saída, resultando em aumento do fluxo do HA através da via úveo-escleral (GATON *et al.*, 2001). Esses medicamentos são administrados uma vez à noite e têm poucos efeitos adversos sistêmicos. No entanto, eles podem causar efeitos adversos locais, como hiperemia conjuntival, alongamento e escurecimento dos cílios, perda de gordura orbitária (chamada periorbitopatia associada à prostaglandina), escurecimento da íris e pigmentação da pele periocular (STEWART *et al.*, 2008).



Outras classes de medicamentos tópicos são menos eficazes no controle da PIO que os análogos das prostaglandinas (STEWART *et al.*, 2008). Essas medicações são utilizadas como agentes de segunda linha ou, quando há contraindicação, ou intolerância ao uso de análogos de prostaglandina. Os análogos da prostaglandina e os inibidores da anidrase carbônica reduzem a PIO durante o dia e a noite. Outros medicamentos, como os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos e os agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, são mais eficazes durante o dia (LIU; KRIPKE; WEINREB, 2004). Alguns desses agentes, como os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, podem ter efeitos adversos sistêmicos significativos e são contraindicados em pacientes com história de doença pulmonar obstrutiva crônica, asma ou bradicardia. Para diminuir a absorção sistêmica de medicamentos tópicos, é aconselhável que os pacientes ocluam suavemente o ponto lacrimal, ou que façam o fechamento da pálpebra por dois minutos após a instilação do medicamento. Os clínicos gerais e internistas devem estar cientes de que os medicamentos tópicos usados por pacientes com glaucoma, incluindo betabloqueadores tópicos, por exemplo, podem incorrer em efeitos adversos significativos ou mesmo com risco de vida. O sucesso do tratamento pode ser aprimorado pelo reforço da importância da adesão ao regime de tratamento. Na Tabela 2, encontra-se um resumo dos colírios com seus devidos valores e posologias.

**Tabela 2.** Descritivo dos tratamentos farmacológicos para glaucoma

Substância	Classe	Nome Comercial	Posologia	Preço
Maleato de Timolol (0,1-0,5%)	Beta-Bloqueador	Timoptol® Timoptol XE® Glaucotrat® Glautimol® Tenofal® Timoneo®	12/12h	9,45-12,23R\$
Betaxolol (0,5%)	Beta-Bloqueador	Betoptic® Betoptic S® Presmin	12/12h	24,50-27R\$
Brimonidina 0,1-0,2%	Alfa-Agonista	Alphagan® Alphagan P® Alphagan Z® Glaub® Alphabrin®	12/12h	51,17-161,57R\$
Dorzolamida 2%	Inibidor da Anidrase Carbonica	Trusopt® Ocupress® Dorzal®	08/08h ou 12/12h	46,75-52,72R\$
Brinzolamida 1%	Inibidor da Anidrase Carbonica	Azopt®	08/08h ou 12/12h	55,80-80,75R\$
Latanoprost 0,005%	Prostaglandina	Xalatan®	1x/dia à Noite	140,96-170,00R\$
Travoprost 0,004%	Prostaglandina	Travatan®	1x/dia à Noite	82,95-276,50R\$
Bimatoprost 0,03%/0,001%	Prostaglandina	Lumigan® Lumigan RC®	1x/dia à Noite	84,35-201,20R\$

\*Valores relativos a Janeiro de 2021

\*\* Pesquisa realizada em duas redes de farmácia em fortaleza/CE

Esforços consideráveis têm sido feitos para desenvolver terapêuticas neuroprotetoras que previnem danos ao NO. Infelizmente, não existem terapêuticas atual com bons níveis de evidências que previnam a progressão da doença (WEINREB; KAUFMAN, 2011). Quando o tratamento medicamentoso não atinge a redução adequada da PIO com efeitos adversos

aceitáveis, cirurgias a laser ou incisionais são indicadas. O número anual de cirurgias incisionais de glaucoma realizadas nos Estados Unidos foi estimado em 274,47 / 1 milhão. Em pacientes com baixa adesão ou naqueles com doença grave, a cirurgia, às vezes, pode ser oferecida como terapia de primeira linha (PRUM *et al.*, 2016).

A trabeculoplastia a laser diminui a PIO, induzindo alterações biológicas na malha trabecular, resultando em aumento da drenagem do HA. Embora reduções substanciais da PIO possam ser alcançadas na maioria dos pacientes, o efeito diminui gradualmente ao longo do tempo, com uma taxa de falha de cerca de 10% ao ano (ODBERG; SANDVIK, 1999; SHINGLETON *et al.*, 1993).

A trabeculectomia é o procedimento cirúrgico incisional mais comumente realizado para diminuir a PIO. Consiste na excisão de uma pequena porção da malha trabecular e tecido córneo-escleral adjacente para fornecer uma rota de drenagem do HA de dentro do olho para debaixo da conjuntiva, onde é absorvido. Os agentes anticicatrizantes são frequentemente aplicados no local da cirurgia para diminuir a resposta fibroproliferativa e aumentar as taxas de sucesso da cirurgia, mas podem aumentar a taxa de complicações, como infecção e dano por PIO muito baixa. Dispositivos que drenam o humor aquoso para um reservatório externo são uma alternativa à trabeculectomia que são igualmente eficazes na redução da PIO (GEDDE *et al.*, 2012).

Várias alternativas para esses procedimentos foram propostas e estão sendo investigadas. As chamadas *Minimally Invasive Glaucoma Surgeries* (MIGS) potencialmente incorrem em menos risco de complicações que ameacem a visão (AYYALA *et al.*, 2011). Até o momento, esses procedimentos não tiveram a mesma eficácia na redução da PIO que a trabeculectomia. No entanto, eles podem ser indicados para casos selecionados para os quais as considerações de risco-benefício são mais favoráveis do que aqueles com trabeculectomia (LAVIA *et al.*, 2012).

Uma meta-análise comparando a trabeculectomia com cirurgias não penetrantes (esclerectomia profunda, viscocanalostomia e canaloplastia), concluiu que, embora a trabeculectomia fosse mais eficaz na redução da pressão, apresentava um risco maior de complicações. Além das complicações cirúrgicas, tais abordagens costumam ter alto custo e eficácia relativamente

baixa, sendo necessária a busca por novas alternativas terapêuticas (RULLI *et al.*, 2013).

### 1.3.6 Falha terapêutica

O tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto se concentra na redução dos níveis de PIO, com o objetivo de retardar a progressão da doença e abrandar ou prevenir a progressão da HO para glaucoma (KASS *et al.*, 1987). Em pacientes recém-diagnosticados com glaucoma, os oftalmologistas geralmente prescrevem um agente hipotensor ocular tópico, em um esforço para controlar os níveis de PIO. No entanto, nenhum medicamento hipotensor ocular pode fornecer controle sustentado da PIO, a menos que o paciente faça uso contínuo por tempo indeterminado. Sendo assim, a falha ou descontinuação da terapia é um dos principais fatores limitantes aos esforços dos médicos para controlar o glaucoma (VALENTE *et al.*, 2018). Estudos de coorte de base populacional, usando registros de sinistros de planos de tratamento gerenciado nos Estados Unidos, e um estudo retrospectivo de revisão de prontuários na Europa descobriram que o tempo de tratamento varia consideravelmente entre os agentes e que os pacientes tratados inicialmente com monoterapia com prostaglandinas permaneceram em terapia significativamente mais tempo do que aqueles tratados com medicamentos semelhantes. Ambos os estudos atribuíram a razão do sucesso terapêutico a posologia do uso das prostaglandinas (REARDON; SCHWARTZ; MOZAFFARI, 2003; DIESTELHORST *et al.*, 2003). No Brasil, além da quantidade e forma de uso, dados apontam para outras causas como razão de falha terapêutica, sendo os principais o valor das medicações e a dificuldade ao acesso, elevando o número de falhas terapêuticas por adesão a significativos 21,5% (CASTRO *et al.*, 2008). Atualmente a maior parte dos usuários acompanhados por glaucoma no SUS encontrava-se utilizando a combinação de pelo menos três hipotensores oculares, o que reduz ainda mais a adesão (DUTRA *et al.*, 2020). Na tentativa de melhorar a adesão, o SUS criou o programa de acompanhamento do glaucoma, onde o paciente teria a possibilidade de fazer não só o acompanhamento, como também, receber as medicações de forma programada. O programa é explicado nas Figuras 1 e 2.

Figura 1. Fluxo inicial dos pacientes com queixas visuais até recebimento dos colírios.

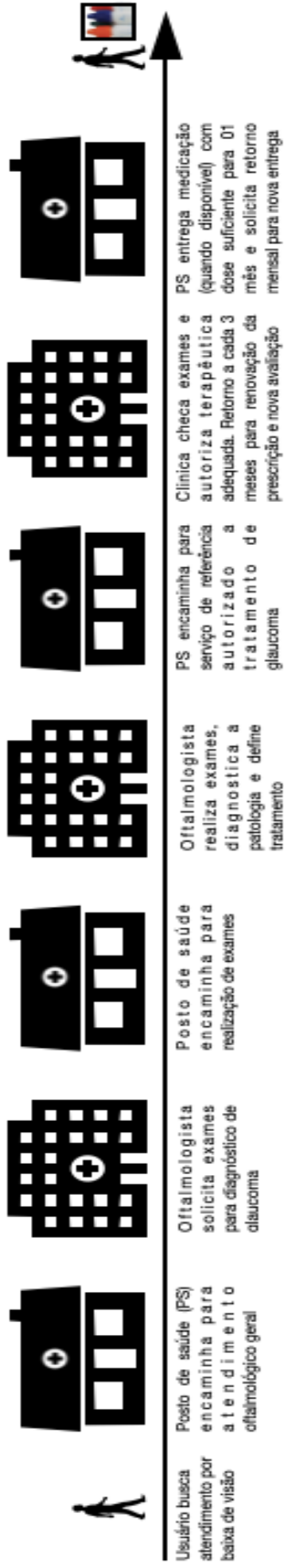
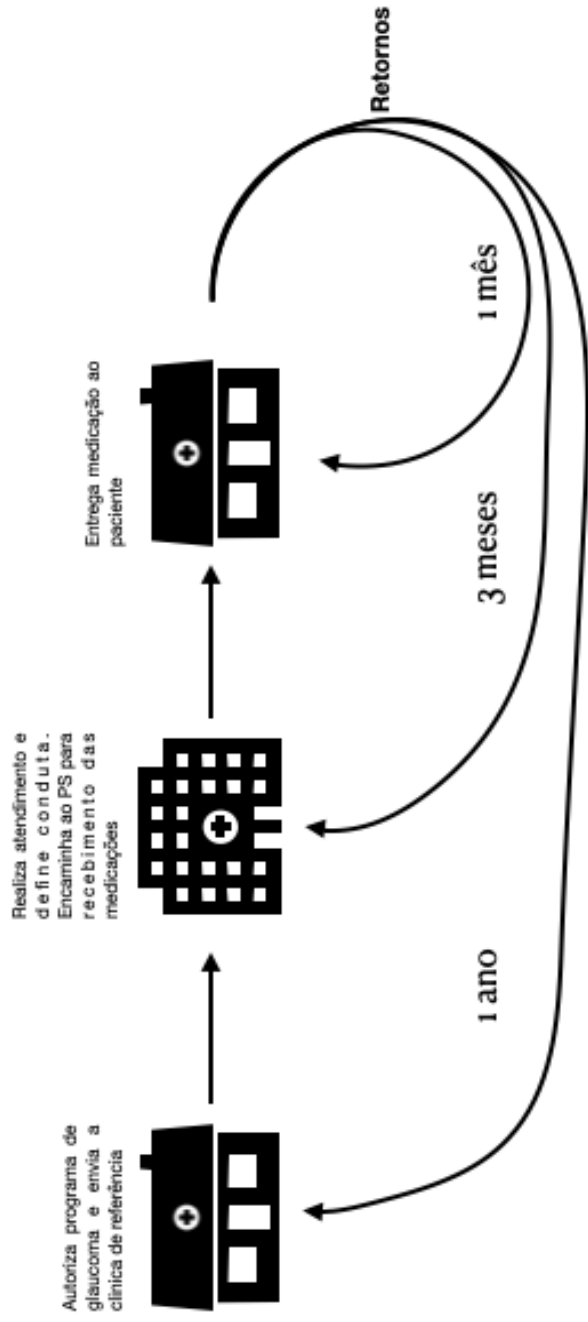


Figura 2. Fluxo dos pacientes dentro do programa do glaucoma.



### 1.3.7 Impacto econômico do glaucoma

O glaucoma representa um impacto econômico substancial, tanto na rede privada de saúde, como no SUS. O custo do tratamento do glaucoma, para beneficiários do *Medicare*, nos Estados Unidos, chegou a 748 milhões de dólares (aproximadamente 4,1 bilhões de reais) em 2009 (QUIGLEY *et al.*, 2013). De 2005 a 2021, o custo médio direto do GPAA na Austrália aumentou de AU\$ 1,9 (7,5 bilhões de reais) para estimados AU\$ 4,3 bilhões (19,3 bilhões de reais) (DIRANI *et al.*, 2011).

Concomitantemente, o glaucoma continuou levando a uma piora do estado geral de saúde com declínio na qualidade de vida, aumento dos riscos de queda e mortalidade (XU *et al.*, 2009; ABE *et al.*, 2016). Para calcular os custos do glaucoma para a saúde, a observação de diversos fatores da doença em geral foi quantificado por anos de vida ajustados por incapacidade, ou *disability-adjusted life years* (DALY), e por morte precoce, ou *healthy life expectancy at birth* (HALE), que, combinados, refletem o tempo de vida saudável perdido do início da doença até a morte e o índice de anos de atividade perdidos por incapacitação, somando-os aos anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura (GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators, 2016).

No Brasil, entre 2012 e 2017, foram oferecidos mais de 6.700.000 tratamentos farmacológicos para glaucoma, em um número crescente, sendo a principal terapêutica utilizada a combinação de três drogas hipotensoras oculares. Uma possível razão para a necessidade dessa terapêutica é a procura tardia e o difícil acesso à serviços especializados (DUTRA *et al.*, 2020).

Em 2015, foram registrados 2,2 milhões de atendimentos, entre consultas, exames e cirurgias, sendo 47% a mais que em 2012, quando foram registrados 1,5 milhão de atendimentos, com investimento aproximado de 200 milhões de reais (BOLDT, 2018). Esse valor não leva em consideração o gasto com a incapacitação de pacientes jovens, anos de vida perdidos por incapacidade, o valor gasto com benefícios e aposentadorias precoces e com internações hospitalares por glaucoma, em que tem sido observada uma crescente desde 2015 (REZENDE *et al.* 2020).

Conhecimento de tendências e variações da epidemiologia, dos custos do glaucoma e sua importância na saúde pública são necessários para o planejamento de políticas de saúde e alocação de recursos.

#### **1.4. Relevância e Justificativa**

Estima-se que cerca de 65 milhões de pessoas, em todo o mundo, já foram diagnosticadas com glaucoma (THAM *et al.*, 2014). No Brasil, esse número é considerado em torno de 1 milhão de portadores. Por ser uma doença assintomática e pela desinformação da população em geral, diversas pessoas são levadas à cegueira irreversível e, por vezes, as que conseguem ser diagnosticadas, acabam por não seguir o tratamento da maneira correta (BOLDT, 2018).

Existem diversas terapêuticas que agem no controle da PIO. Inicialmente, a opção são as medicações hipotensoras, e, em casos mais avançados, ou de difícil controle, cirurgias à laser ou incisionais podem ser realizadas. Mesmo com as diversas opções terapêuticas, a doença muitas vezes é de difícil controle e mais opções são necessárias para auxiliar no controle da PIO.

Considerando que a temperatura é um dos reguladores fundamentais do metabolismo tecidual, existe uma alta probabilidade que este seja um dos fatores modificadores da produção do HA e, por conseguinte, da PIO. Estudos recentes observaram que o estímulo externo com baixas temperaturas pode resultar em alterações na PIO (FABIANI *et al.*, 2016).

Porém, poucos estudos contribuem para definir quais os efeitos exatos que a temperatura aplicada ao globo ocular pode exercer sobre a PIO e como utilizar a temperatura de forma terapêutica.

Atualmente, máscaras faciais são utilizadas para terapêuticas não relacionadas ao glaucoma. Porém, seus efeitos na temperatura externa da córnea e na PIO ainda necessitam de mais evidências para aplicação clínica (BLACKIE *et al.*, 2013; LACROIX; LÉGER; BITTON, 2015).

A intenção desse projeto foi observar a capacidade da máscara térmica na modulação da PIO, podendo esta, no futuro, ser uma opção terapêutica adjuvante.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Determinar a capacidade de modular a PIO com o uso de máscara térmica facial.

### **2.2 Específicos**

Quantificar a modificação da PIO a depender da temperatura aplicada.

Determinar se o efeito pressórico tem relação com o efeito mecânico da máscara.

Observar possíveis efeitos adversos causados pelo uso da máscara térmica a depender do estímulo aplicado (normotérmica, hipertérmica ou hipotérmica).

### 3 MÉTODO

#### 3.1 Desenho do estudo

O presente estudo foi objeto final de uma pesquisa que respeitou os princípios éticos estabelecidos pela Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, incluindo apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Christus(Unichristus), obtendo aprovação (ANEXO 1) com um número da Certificação de Apresentação para Apreciação Ética 38671320.5.0000.5049. Todos os participantes voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) disposto no APENDICE B.

As avaliações foram realizadas no Instituto Cearense de Oftalmologia (ICO). Como metodologia, foi realizado um ensaio clínico randomizado, tripo-cego. O esquema de randomização foi estratificado com uma proporção de atribuição de 1:1:1 para o grupo de máscara hipertérmica, normotérmica ou hipotérmica. Para cada voluntário foi designado um código aleatório produzido por computador e separados em blocos para intervenção. Uma pulseira com o código pessoal era entregue aos participantes e uma ficha com este código. Após a randomização, eram encaminhados para sala de exames, onde o avaliador inicial coletava anamnese e exame físico sem ter acesso a qual grupo de intervenção o sujeito havia sido alocado. Posteriormente eram encaminhados para uma segunda sala, onde as máscaras eram aplicadas. Um segundo avaliador foi responsável pela aplicação das máscaras, sem ter acesso ao exame clínico. Após 10 minutos da aplicação das máscaras, o sujeito era submetido a nova avaliação para verificação da PIO e possíveis efeitos adversos do uso da máscara. Essa nova avaliação era realizada por um terceiro avaliador, que não tinha acesso à anamnese inicial ou grupo terapêutico. O grupo que utilizou a máscara normotérmica foi selecionado como grupo controle, para excluir a possibilidade de alterações da PIO devido ao uso da máscara e não devido a temperatura.

Na estação inicial, era realizada uma avaliação completa que incluía revisão do histórico médico, verificação da melhor acuidade visual corrigida após refração, biomicroscopia com lâmpada de fenda (TOPCOM SL-

D2), tonometria de aplanção de não-contato (TOPCOM CT-800), avaliação de fundo de olho utilizando lâmpada de fenda e lente acessória de 78D (VOLK) e goniscopia (Volk G-4). Este avaliador também era responsável por incluir ou excluir voluntários do estudo. Como o estudo não teve, em seus objetivos, a avaliação da acuidade visual, e a utiliza apenas como critério de exclusão, foi optado pelo uso da tabela de Snellen, por ser o padrão previamente utilizado no instituto onde a pesquisa foi realizada.

Após avaliação inicial, voluntários eram conduzidos a um local separado, onde um segundo avaliador ajustava suas posições e aplicava a máscara determinada inicialmente. A sala da avaliação apresentava três cadeiras distanciadas a um metro, devido ao protocolo do instituto para evitar contaminação por COVID-19, que permitiam leve inclinação para facilitar elevação do mento em 30°. A sala também tinha temperatura pré-determinada (23°C) e não foi permitido o uso de aparelhos de som no local. A máscara hipertérmica foi aquecida em micro-ondas, de acordo com os padrões do fabricante, por 30 segundos com potência máxima. A máscara normotérmica ficava reservada na mesma sala da avaliação, e a máscara hipotérmica era reservada na geladeira durante 1h, de acordo com os padrões do fabricante. As máscaras foram aplicadas, em até 20 segundos do local de armazenagem, durante 10 minutos. Após 10 minutos, as máscaras foram retiradas e encaminhadas para assepsia utilizando álcool 70%, e os pacientes encaminhados para realização de nova tonometria pelo avaliador inicial. Após verificação da PIO, eram submetidos a um pequeno questionário para avaliar efeitos colaterais. Todos os dados coletados foram registrados separadamente e posteriormente transcritos para uma planilha do Microsoft Excel® para análise estatística.

### 3.2 População do estudo

Recrutou-se adultos entre 20 e 80 anos, sem patologias oculares ou sistêmicas prévias, que vieram para avaliação geral no ICO em Fortaleza, CE, Brasil. Após aceitar participar e preencher o TCLE, o voluntário era submetido a um breve questionário, para verificar os critérios de inclusão na pesquisa. O questionário incluía questionamentos sobre traumas oculares, cirurgias oftalmológicas e patologias oculares prévias. Caso o indivíduo estivesse enquadrado nos critérios de inclusão, era submetido a exame oftalmológico completo. Durante as avaliações, eram excluídos os indivíduos que apresentassem qualquer um dos critérios pré-determinados.

Os voluntários que não apresentassem os critérios de exclusão eram submetidos à aplicação da máscara facial com temperatura pré-determinada. Apenas um olho foi coletado por indivíduo, e os investigadores optaram por padronizar o registro do olho direito.

O estudo procurou avaliar a possibilidade de modulação da PIO através da temperatura, para tanto, foi avaliado indivíduos que não apresentassem patologias que modificassem o fluxo do HA. Optou-se então, por excluir indivíduos diagnosticados com glaucoma ou catarata; acuidade visual pior que 20/30; PIO > 21 mmHg; escavação > 0,5x0,5; ângulo camerular oclusível durante avaliação oftalmológica. Voluntários que utilizassem lentes de contato no dia da avaliação também foram excluídos, devido a incerteza das alterações que pudessem decorrer do seu uso.

#### **Crítérios de inclusão**

- Ausência de patologias oculares ou sistêmicas;
- Ausência de trauma ocular prévio
- Ausência de cirurgia intraocular prévia
- Idade entre 20-80 anos.
- Ausência da alterações faciais visíveis que dificultassem a aplicação da máscara

#### **Crítérios de Exclusão**

- PIO inicial >21 mmHg
- Escavação > 0,5x0,5
- Shaffer 0/1/2
- Acuidade Visual Pior que 20/30
- Uso de Lentes de contato no dia da avaliação
- Diagnóstico de glaucoma em qualquer momento
- Diagnóstico de Catarata na avaliação inicial

### 3.3 Tonometria

O presente estudo ocorreu durante a pandemia de COVID-19 e muitas análises foram feitas para determinar qual tonômetro deveria ser utilizado nesta pesquisa. Apesar de algumas evidências terem demonstrado que o tonômetro de sopro libera aerossóis do filme lacrimal ter existido a preocupação inicial com a proliferação do vírus com o uso destes aparelhos, o filme lacrimal não demonstrou potencial de proliferação do vírus, com trabalhos demonstrando que o PCR do filme lacrimal positivava em apenas 7,5% dos casos de pacientes já confirmados, tendo sido retirada a recomendação para evitar o uso dos TS (BRITT, 1991; XIA et al., 2020).

Em nosso estudo, foram excluídos voluntários que apresentaram PIO > 21mmHg, já que o objetivo era a exclusão de indivíduos que apresentassem risco para glaucoma. Desta forma, foi optado pelo uso do tonômetro de sopro para avaliação reprodutível e estável em todos os sujeitos da pesquisa, além da maior aceitação em comparação ao TAG durante o período da pandemia.

### 3.4 Desfechos

O desfecho primário foi a modificação da PIO medida em milímetros de mercúrio, aferida em tonômetro de não contato, após 10 minutos da aplicação da máscara (denominada tonometria T2), em comparação com a PIO inicial (T1).

Os desfechos secundários pré-especificados incluíram quantificação da modificação da PIO entre os grupos. Foram feitas três medidas antes da aplicação da máscara, três medidas após a aplicação e por fim realizada a medida média entre elas, para uso no estudo. Também foram registrados, para análise dos desfechos secundários, os efeitos colaterais relatados. Foram excluídas as queixas de cervicalgia, já que estas foram relacionadas à posição do mento e não ao uso da máscara em si.

### 3.5 Agrupamento

Três grupos foram avaliados e divididos em: grupo 1 (G1), em que foi aplicado a máscara hipotérmica; grupo 2 (G2), tendo sido aplicado a máscara normotérmica; e grupo 3 (G3), o qual foi aplicado a máscara hipertérmica.

Para os propósitos deste estudo, os indivíduos do G2 foram selecionados como controle para excluir fatores mecânicos da máscara na modulação da PIO.

### 3.6 Cálculo amostral e análise estatística

Baseado na redução média da diferença entre a PIO do olho direito tratado, ou não, com uma máscara de frio (olho direito:  $10,01 \pm 1,76$  vs.  $13,3 \pm 1,25$  mmHg; olho esquerdo:  $11,33 \pm 2,11$  vs.  $14,33 \pm 3,78$  mmHg) (FABIANI *et al.*, 2016), estimou-se necessária a avaliação de cinco pacientes por grupo, considerando o olho direito, e vinte e dois pacientes por grupo, considerando o olho esquerdo, adotando 90% de poder e 95% de confiança. Tendo em vista que o tamanho amostral, ao considerar o cálculo do olho esquerdo, passa a contemplar ambas as amostras, optou-se por 36 pacientes por grupo, para contabilizar incertezas nessas premissas.

Para a análise primária pré-especificada, foi utilizado um modelo de regressão linear múltipla com a PIO pré e pós aplicação da máscara, como variável dependente, e a temperatura da máscara, como co-variante.

Os dados foram expressos em forma de média e desvio-padrão, submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e comparados por meio dos testes de Wilcoxon (análise intragrupo) e Kruskal-Wallis/Dunn (análise entre grupos).

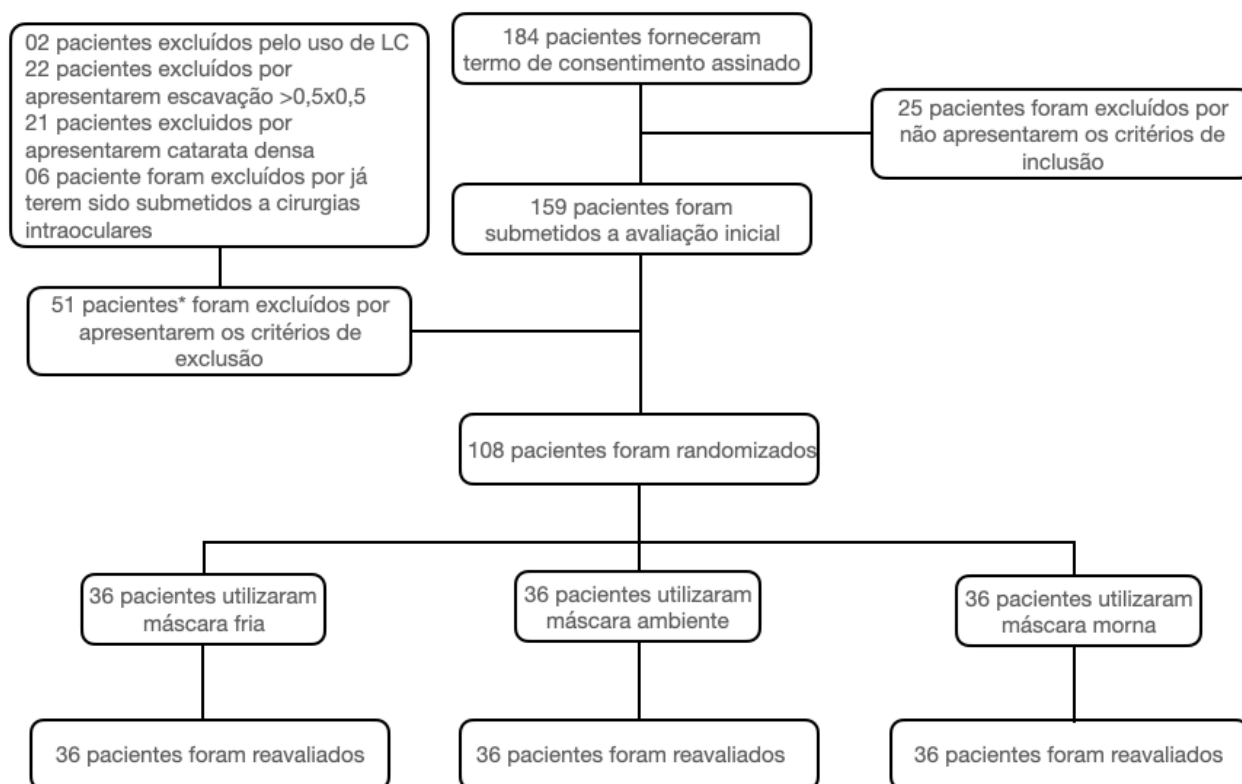
Todas as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95% no software GraphPad Prism 5.0. Na análise primária,  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Devido ao potencial de erro do tipo I, devido a múltiplas comparações, os resultados das análises dos desfechos secundários foram interpretados como exploratórios.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Participantes do estudo

De novembro de 2020 a dezembro de 2021, 184 participantes assinaram o termo de consentimento e 108 foram aleatoriamente designados para aplicação da máscara térmica e subdividas em três grupos a depender da temperatura da máscara (**Figura 3**). Os principais fatores demográficos foram semelhantes entre os grupos (**Tabela 3**).

**Figura 3.** Randomização e fluxo dos pacientes no Estudo.



**Tabela 3.** Análise demográfica dos pacientes por grupo

	Hipotérmico (N=36)	Normotérmico (N=36)	Hipertérmico (N=36)
<b>Sexo</b>			
Masculino	21	17	18
Feminino	15	19	18
<b>Idade média</b> (Variação)	51,01 (21-74)	52,2 (25-74)	51,7 (22-78)
<b>Etnia (auto-definição)</b>			
Pardo	30	29	28
Negro	04	05	05
Branco	03	02	03
<b>PIO Inicial</b>	16.97±2.59 mmHg	16.50±2.55 mmHg	16.53±2.69 mmHg
<b>Acuidade Visual*</b>	20/20	20/20	20/20

## 4.2 Resultados principais

O G1 mostrou uma redução significativa da pressão média de T1 (16.97±2.59 mmHg) para T2 (14.97±2.44 mmHg) ( $p<0.001$ ). O G2 não mostrou variação significativa de T1 (16.50±2.55 mmHg) para T2 (17.00±2.29 mmHg) ( $p=0.054$ ). Já o G3 mostrou aumento significativo de T1 (16.53±2.69 mmHg) para T2 (18.58±2.95 mmHg) ( $p<0.001$ ). Em T1 não houve diferença entre os três grupos de estudo ( $p=0.823$ ), mas em T2 os valores médios do G3 foram significativamente maiores que G1 e G2 ( $p<0.001$ ) (**Figura 4**).

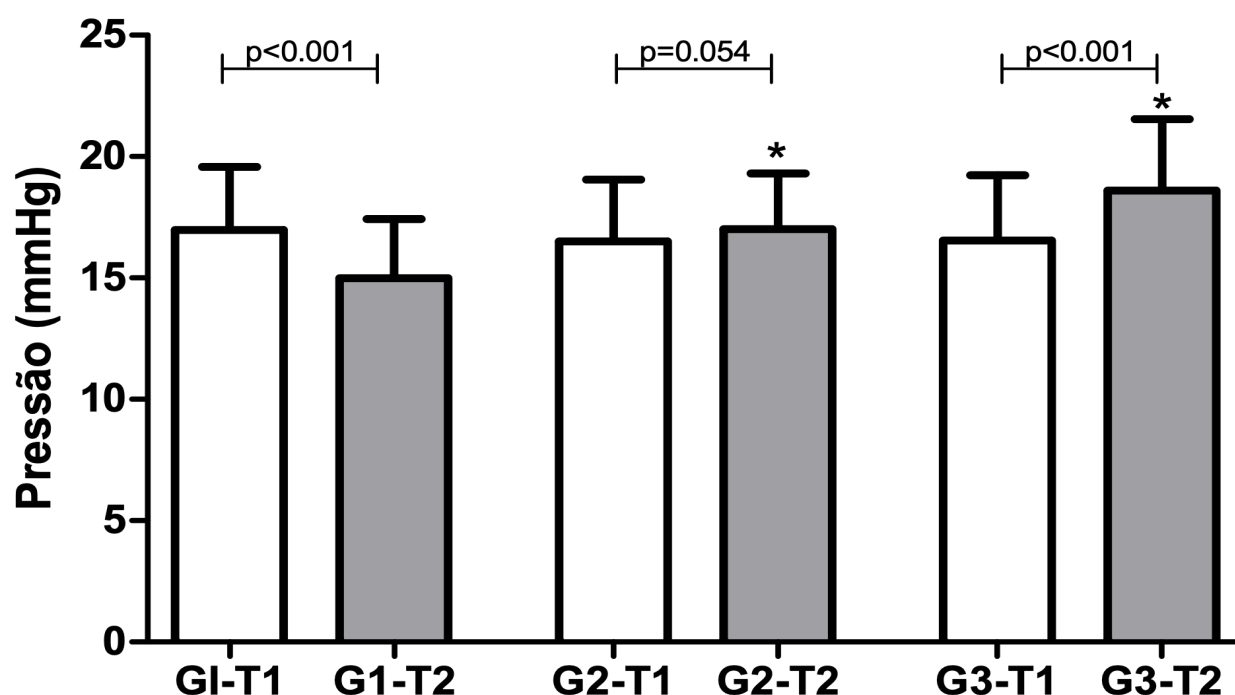
Quando comparada a variação média da pressão entre os três grupos, o G1 (-2.00±0.76 mmHg) mostrou redução significativa em comparação ao G2 (+0.50±1.46 mmHg), que por sua vez apresentou valores também significativamente menores que o G3 (+2.06±0.92 mmHg) ( $p<0.001$ ) (**Figura 5**).

## 4.3 Efeitos adversos

Os três grupos foram heterogêneos quantos as queixas. Entre os grupos, a queixa mais prevalente foi de rubor facial, que esteve presente em 20



**Figura 4.** Comparação da pressão intraocular entre os grupos antes e após a aplicação da máscara



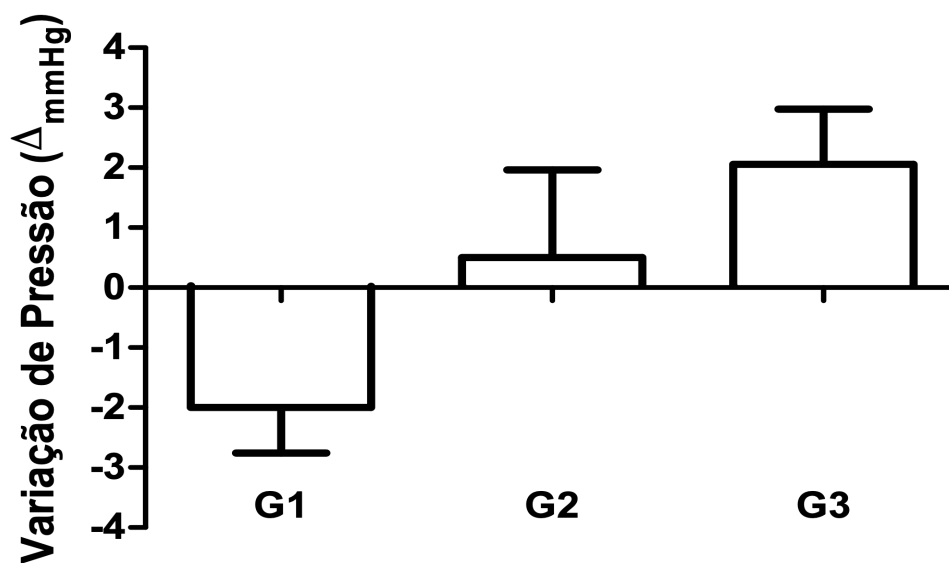
T1xT2 = teste de Wilcoxon; Média  $\pm$ DP.

sujeitos no total sendo dois deles no G1 e 18 no grupo G3. Prurido foi o segundo efeito mais comum e foi relatado em 8 participantes no total sendo três desses no G1 e cinco no G3. Dor facial discreta também foi relatada por quatro voluntários sendo dois desses no G1 e dois no G3. Nenhum paciente apresentou efeitos colaterais graves. Esses efeitos encontram-se descritos na **Tabela 4**.

**Tabela 4.** Detalhamento dos efeitos colaterais relatados.

	Hipotérmico (N=36)	Normotérmico (N=36)	Hipertérmico (N=36)
<b>Dor</b>	02	-	02
<b>Rubor Facial</b>	02	-	18
<b>Prurido</b>	03	-	05

**Figura 5.** Comparação da variação da pressão intraocular entre os grupos após a aplicação da máscara



\* $p < 0,001$ , teste Kruskal-Wallis/Dunn. Todos os grupos diferiram significativamente entre si (Média  $\pm$  DP).

## 5 DISCUSSÃO

Neste ensaio clínico randomizado, triplo cego, comparando três grupos com máscaras térmicas, de diferentes temperaturas, foi observado que o G1 mostrou uma redução média da PIO em aproximada 2 mmHg após o uso da máscara. Esta variação foi estatisticamente significativa e corresponde a redução de 15-20% na PIO inicial, sendo compatível com achados de outros autores (FABIANI *et al.*, 2016).

Diversos fatores fisiológicos parecem estar envolvidos no mecanismo de redução. Um dos fatores é a regulação da secreção e drenagem do HA (PURSLOW e WOLFFSOHN, 2005; PURSLOW e WOLFFSOHN, 2007;). O HA é sintetizado pelas células do corpo ciliar em um processo de três etapas onde a etapa inicial é dependente do fluxo sanguíneo e do gradiente de pressão entre a pressão arterial sistêmica e o interstício ciliar (SUNDERLAND e SAPRA, 2021). Ao modificarmos a temperatura no segmento anterior do olho, causamos alterações vasculares e modificações nos processos metabólicos do corpo ciliar e da córnea. No caso da hipotermia, vasoconstricção e redução dos processos metabólicos e, no caso da hipertermia, vasodilatação e aumento dos processos metabólicos. Isso pode ser observado no G3 que apresentou aumento médio de 2 mmHg na PIO entre T1 e T2. Há também a possibilidade de alteração na drenagem devido à temperatura.

Em altas temperaturas, ocorre aumento do estresse oxidativo e produção das endotelinas-1 (CHORITZ *et al.*, 2012; MATOS; GURGEL; CALLOU, 2019). As endotelinas influenciam na redução da motilidade da malha trabecular afetando assim a drenagem do humor aquoso e a regulação da PIO, especialmente pela indução de vasoconstricção local (COSTAGLIOLA *et al.*, 2020; IZZOTTI *et al.*, 2006).

O aumento súbito da produção, devido a vasodilatação e aumento metabólico, associados a redução da drenagem seriam os responsáveis pelo aumento ou redução da PIO a depender do estímulo aplicado através das máscaras térmicas (CHEN *et al.*, 2013).

Karampatzakis e Samaras propuseram um modelo físico sobre a correlação direta entre a PIO e a temperatura da córnea, evaporação do filme

lacrimal e temperatura ambiente (KARAMPATZAKIS, SAMARAS, 2010). Sua simulação numérica sugeriu que o HA responde ao aumento da temperatura da superfície, gerando vórtices que podem contribuir para as variações de PIO observadas em neste estudo.

Há também na córnea a presença de vários isótopos do canal do receptor de potencial transiente que respondem às variações de temperatura nas três camadas da córnea, podendo assim sugerir um envolvimento deste tipo de receptor também no controle da dinâmica do humor aquoso, embora o mecanismo pela qual isso ocorre ainda não esteja totalmente esclarecido (CHEN *et al.*, 2013; OKUMOS *et al.*, 2013).

O G2 não mostrou variação estatisticamente significativa de T1 ( $16.50 \pm 2.55$  mmHg) para T2 ( $17.00 \pm 2.29$  mmHg) ( $p=0.054$ ). Isto é relevante neste estudo pois foi utilizado este grupo como grupo controle para verificar a possibilidade de alterações da PIO devido a fatores mecânicos como compressão do segmento anterior ou o fechamento palpebral, e sua não variação justifica a ausência de fatores mecânicos causando alteração no uso dessas máscaras.

Ambos os grupos de intervenção, G1 e G2, apresentaram efeitos colaterais leves, como rubor facial e prurido ao uso da máscara térmica. Porém, acredita-se que isto não seja um fator que impossibilite seu uso. Os efeitos da hipertermia nos vasos da face levam a vasodilatação e rubor facial, que costumam ter início segundos após o contato e resolução em poucos minutos após a retirada da máscara (SHEARN *et al.*, 1990; DRUMMOND, LAZAROO, 2012).

A diferença da PIO em T2 do G1 para T2 do G3 é de aproximadamente 4 mmHg, o que demonstra uma correlação entre a aplicação da temperatura e a modulação da PIO.

O glaucoma é uma das principais causas de cegueira no mundo, e a PIO é o único fator de risco tratável no momento (ALLISON *et al.*, 2020; Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009; European Glaucoma Society, 2017). Neste estudo, foi verificado que a temperatura e a PIO estão correlacionadas e que, a modificação da temperatura, pode, pelo menos em curto prazo, modular essa flutuação.

O controle da temperatura e do estresse oxidativo trazem possíveis alvos adicionais para auxílio terapêutico e, em teoria, as máscaras podem modificar ambos os fatores. Este estudo é um projeto inicial para testar a eficácia e reprodutibilidade da modulação da PIO com uso da temperatura. Para isso, foram selecionados voluntários sem alterações oculares prévias. Mais estudos são necessários para comprovar o uso terapêutico dessas máscaras em doenças que apresentem alterações prévias da PIO, como o glaucoma.

No presente estudo, optou-se por realizar a verificação após 10 minutos seguindo protocolos de estudos prévios (FABIANI *et al.*, 2016) e, por esta razão, não foi possível determinar a duração dos efeitos a longo prazo.

Apesar das limitações deste estudo, o uso de máscaras de resfriamento pode ser opção terapêutica interessante, em especial, para o uso noturno quando os picos de PIO são mais esperados resultando em efeitos negativos na progressão do GPAA.

## **5.1 Limitações**

Como o presente estudo ocorreu durante a pandemia de COVID-19, não foi possível fazer a verificação da PIO utilizando tonômetro de Goldman. Durante o presente trabalho, foi estabelecido como objetivo verificar a capacidade da máscara em modular a PIO de forma reprodutível, não sido planejado observar a duração dos efeitos da máscara na PIO. Por esta razão também, o estudo selecionou apenas voluntários saudáveis excluindo inclusive sujeitos já com diagnóstico de glaucoma. Mais estudos são necessários para verificar se esses resultados são repetidos em pacientes com glaucoma e qual duração do efeito das máscaras.

## 6 CONCLUSÃO

Entre os participantes que utilizaram máscaras térmicas no G1 e G3, a modificação da PIO em T2 foi estatisticamente significativa em comparação a T1, demonstrando a reprodutibilidade do efeito de modulação da PIO com uso das máscaras. No G1 foi possível observar que o uso de hipotermia tende a reduzir a PIO e, no G3, o uso de hipertermia tende a elevar a PIO.

Quando foram comparados T2 de G1 ou G3 a T2 de G2, foi observado também uma alteração estatisticamente significativa, excluindo fatores mecânicos da modulação da PIO através do uso das máscaras.

Pode-se concluir que a temperatura é um fator modificador da PIO e que o uso das máscaras traz uma possibilidade de aplicação da temperatura de forma reprodutível e controlada para modificação da PIO.

Mais estudos são necessários para avaliar a duração desses efeitos e se esses efeitos se reproduzem em pacientes com doenças que estejam relacionadas ao descontrole da PIO.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, Ricardo Y. *et al.* The relative odds of progressing by structural and functional tests in glaucoma. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, [s. l.], v. 57, n. 9, p. 421-428, July 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.15-18940>. Disponível em: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=253601>. Acesso em: 23/08/2020.

ALLISON, Karen *et al.* Epidemiology of glaucoma: the past, present, and predictions for the future. **Cureus**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 1-9, 24 Nov. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.11686>. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/42672-epidemiology-of-glaucoma-the-past-present-and-predictions-for-the-future#!/>. Acesso em: 23/08/2020.

ALMASIEH, Mohammadali *et al.* The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. **Progress In Retinal And Eye Research**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 152-181, Mar. 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.11.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1350946211000681?via%3Dihub>. Acesso em: 23/08/2020.

AYYALA, Ramesh S. *et al.* Comparison of surgical outcomes between canaloplasty and trabeculectomy at 12 months' follow-up. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 118, n. 12, p. 2427-2433, Dez. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.05.021>. Disponível em: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(11\)00466-0/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(11)00466-0/fulltext). Acesso em: 23/08/2020.

BANG, Seung Pil *et al.* Comparison of intraocular pressure as measured by three different non-contact tonometers and goldmann applanation tonometer for non-glaucomatous subjects. **Bmc Ophthalmology**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 199-207, Nov. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-017-0593-1>. Disponível em: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-017-0593-1>. Acesso em: 23/08/2020.

BILL, Anders. A method to determine osmotically effective albumin and gammaglobulin concentrations in tissue fluids, its application to the uvea and a note on the effects of capillary "leaks" on tissue fluid dynamics. **Acta physiologica Scandinavica**, [s. l.], v. 73, n. 4, p. 511-522, Aug. 1968. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-201x.1968.tb10890.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-201X.1968.tb10890.x>. Acesso em: 23/08/2020.

BLACKIE, Caroline A.; MCMONNIES, Charles W.; KORB, Donald R. Warm compresses and the risks of elevated corneal temperature with massage. **Cornea**, [s. l.], v. 32, n. 7, p. e146-e149, July 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ico.0b013e318292a7b7>. Disponível em:

[https://journals.lww.com/corneajrnl/abstract/2013/07000/warm\\_compresses\\_and\\_the\\_risks\\_of\\_elevated\\_corneal.34.aspx](https://journals.lww.com/corneajrnl/abstract/2013/07000/warm_compresses_and_the_risks_of_elevated_corneal.34.aspx). Acesso em: 23/08/2020.

BOLAND, Michael V. *et al.* Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. preventive services task force. **Annals of internal medicine**, [s. l.], v. 158, n. 4, p. 271-279, Feb. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00008>. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00008>. Acesso em: 23/08/2020.

BOLDT, Joachim. Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit. **Critical care**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 52-59, Feb. 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc1453>. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc1453>. Acesso em: 23/08/2020.

BRITT, James M. *et al.* Microaerosol formation in noncontact 'air-puff' tonometry. **Archives of ophthalmology**, [s. l.], v. 109, n. 2, p. 225-228, Feb. 1991. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1991.01080020071046>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/638909>. Acesso em: 23/08/2020.

CASTRO, Aldemar Nemesio Brandão Vilela de; MESQUITA, Wander Araújo. Não-adesão à terapêutica medicamentosa do glaucoma. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, [s. l.], v. 71, n. 2, p. 207-214, abr. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27492008000200014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/mgt3WnkYVsR45P8RJK55Swv/?lang=pt>. Acesso em: 23/08/2020.

CHEN, Shida *et al.* Increased expression of the transient receptor potential cation channel 6 gene in patients with primary open-angle glaucoma. **Clinical & experimental ophthalmology**, [s. l.], v. 41, n. 8, p. 753-760, Apr. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ceo.12111>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ceo.12111>. Acesso em: 23/08/2020.

CHORITZ, Lars; MACHERT, Maren; THIEME, Hagen. Correlation of endothelin-1 concentration in aqueous humor with intraocular pressure in primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. **Investigative ophthalmology & visual science**, [s. l.], v. 53, n. 11, p. 7336-7342, Oct. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10216>. Disponível em: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2128088>. Acesso em: 23/08/2020.

COSTAGLIOLA, Ciro *et al.* How many aqueous humor outflow pathways are there?. **Survey of ophthalmology**, [s. l.], v. 65, n. 2, p. 144-170, Mar. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.10.002>. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.10.002>. Acesso em: 23/08/2020.  
DIESTELHORST, M. *et al.* Persistency and clinical outcomes associated with latanoprost and beta-blocker monotherapy: evidence from a european



retrospective cohort study. **European journal of ophthalmology**, [s. l.], v. 13, p. S21-S29, July 2003. Suppl. 4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/112067210301304s03>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/112067210301304S03>. Acesso em: 23/08/2020.

CASTAÑEDA DÍEZ, Rafael; JIMENEZ ROMÁN, Jesus; IRIARTE BARBOSA, Maria José. Concepto de sospecha de glaucoma de ángulo abierto: definición, diagnóstico y tratamiento. **Revista mexicana de oftalmología**, [s. l.], v. 88, n. 4, p. 153-160, Oct. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mexoft.2014.02.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187451914000304?via%3Dihub>. Acesso em: 23/08/2020.

DIRANI, Mohamed *et al.* Economic impact of primary open-angle glaucoma in Australia. **Clinical & experimental ophthalmology**, [s. l.], v. 39, n. 7, p. 623-632, June 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-9071.2011.02530.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-9071.2011.02530.x>. Acesso em: 23/08/2020.

DUTRA, Bárbara de Araújo Lima *et al.* Pharmacoepidemiology of the antiglaucoma drugs in Brazil from 2012 to 2018. **Rev Bras Oftalmol.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 2, p. 114-117, Mar. 2020. DOI: 10.5935/0034-7280.20200024. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-72802020000200114&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802020000200114&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 23 set. 2020.

DRUMMOND, Peter D.; LAZAROO, Daniel. The effect of facial blood flow on ratings of blushing and negative affect during an embarrassing task: preliminary findings. **Journal of anxiety disorders**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 305-310, Mar. 2012. DOI: 10.1016/j.janxdis.2011.12.012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887618511002180?via%3Dihub>. Acesso em: 23/08/2020.

EUROPEAN GLAUCOMA SOCIETY. **Terminology and guidelines for glaucoma**. 4th ed. Italy: PubliComm, 2017. DOI: 0.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.001. Disponível em: <https://bjo.bmj.com/content/bjophthalmol/101/4/1.full.pdf>. Acesso em: 05 May 2020.

FABIANI, Claudia *et al.* Relationship between corneal temperature and intraocular pressure in healthy individuals: a clinical thermographic analysis. **Journal of ophthalmology**, [s. l.], v. 2016, p. 1-7, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3076031>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2016/3076031/> Acesso em: 23/08/2020

FUNK, R.; ROHEN, J. W. Scanning electron microscopic study on the vasculature of the human anterior eye segment, especially with respect to the ciliary processes. **Experimental eye research**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. 651-661, Dec. 1990. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4835\(90\)90049-z](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4835(90)90049-z). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001448359090049Z?via%3Dihub>. Acesso em: 23/08/2020.

GATON, Dan D. *et al.* Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F<sub>2</sub>α-isopropyl ester treatment. **Archives of ophthalmology**, [s. l.], v. 119, n. 8, p. 1165-1170, Aug. 2001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archopht.119.8.1165>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/267599>. Acesso em: 23/08/2020.

GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. **The Lancet**, [s. l.], v. 388, n. 10053, p. 1603-1658, Oct. 2016. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31460-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31460-X). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31460-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31460-X/fulltext). Acesso em: 23/08/2020.

GEDDE, Steven J. *et al.* Treatment outcomes in the tube versus trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. **American journal of ophthalmology**, [s. l.], v. 153, n. 5, p. 789-803, May 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2011.10.026>. Disponível em: [https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(11\)00847-6/fulltext](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(11)00847-6/fulltext). Acesso em: 23/08/2020.

GOEL, Manik *et al.* Aqueous humor dynamics: a review. **The open ophthalmology journal**, [s. l.], v. 4, p. 52-59, Sept. 2010. DOI: 10.2174/1874364101004010052. Disponível em: <https://openophthalmologyjournal.com/volume/4/page/52/abstract/>. Acesso em: 23/08/2020.

GONÇALVES, Michelle Rodrigues *et al.* Análise dos fatores de risco e epidemiologia em campanha de prevenção da cegueira pelo glaucoma em João Pessoa, Paraíba. **Revista brasileira de oftalmologia**, [s. l.], v. 72, n. 6, p. 396-399, Dec. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72802013000600008>. Disponível em: [https://www.rbojournal.org/wp-content/uploads/articles\\_xml/0034-7280-rbof-S0034-72802013000600008/0034-7280-rbof-S0034-72802013000600008.pdf](https://www.rbojournal.org/wp-content/uploads/articles_xml/0034-7280-rbof-S0034-72802013000600008/0034-7280-rbof-S0034-72802013000600008.pdf). Acesso em: 23/08/2020.

GORDON, Mae O. *et al.* The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. **Archives of ophthalmology**, [s. l.], v. 120, n. 6, p. 714-720, June 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archopht.120.6.714>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/270929>. Acesso em: 23/08/2020.

HARWERTH, R. S. *et al.* Linking structure and function in glaucoma. **Progress in retinal and eye research**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 249-271, July 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.02.001>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946210000133?via%3Di> hub. Acesso em: 23/08/2020.

HEIJL, Anders *et al.* Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. **Archives of ophthalmology**, [s. l.], v. 120, n. 10, p. 1268-1279, Oct. 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archoph.120.10.1268>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/272258>. Acesso em: 23/08/2020.

HOLLANDS, Hussein *et al.* Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. **JAMA**, [s. l.], v. 309, n. 19, p. 2035-2043, May 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.5099>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1687583>. Acesso em: 23/08/2020.

IZZOTTI, Alberto; BAGNIS, Alessandro; SACCA, Sergio C. The role of oxidative stress in glaucoma. **Mutation Research**, [s. l.], v. 612, n. 2, p. 105-114, Mar. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2005.11.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574205000608?via%3Di> hub. Acesso em: 23/08/2020.

KAISER, Peter K. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). **Transactions of the American Ophthalmological Society**, [s. l.], v. 107, p. 311-324, Dec. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2814576/> Acesso em: 23/08/2020.

KAPETANAKIS, Venediktos V. *et al.* Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. **British journal of ophthalmology**, [s. l.], v. 100, n. 1, p. 86-93, Jan. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307223>. Disponível em: <https://bjo.bmj.com/content/bjophthalmol/100/1/86.full.pdf>. Acesso em: 23/08/2020.

KARAMPATZAKIS, Andreas; SAMARAS, Theodoros. Numerical model of heat transfer in the human eye with consideration of fluid dynamics of the aqueous humour. **Physics In Medicine & Biology**, [s. l.], v. 55, n. 19, p. 5653-5665, Oct. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/55/19/003>. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/55/19/003>. Acesso em: 23/08/2020.

KASS, Michael A. *et al.* Compliance with topical timolol treatment. **American Journal Of Ophthalmology**, [s. l.], v. 103, n. 2, p. 188-193, Feb. 1987. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)74225-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394(14)74225-4). Disponível em: [https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(14\)74225-4/pdf](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(14)74225-4/pdf). Acesso em: 23/08/2020.

KASS, Michael A. *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. **Archives of ophthalmology**, [s. l.], v. 120, n. 6, p. 701-713, June 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archopht.120.6.701>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/270953>. Acesso em: 23/08/2020

KIEL, J. W. *et al.* Ciliary blood flow and aqueous humor production. **Progress in retinal and eye research**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 1-17, Jan. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.08.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1350946210000546?via%3Dihub>. Acesso em: 23/08/2020.

KIEL, J. W. Physiology of the intraocular pressure. *In*: FEHER, Janos (ed.). **Glaucoma: pathophysiology of the eye**. Budapest: Akademiai Kiado, 1998. p. 109-144.

KNIESTEDT, C.; STAMPER, Robert L. Visual acuity and its measurement. **Ophthalmology clinics of North America**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 155-170, June 2003. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0896-1549\(03\)00013-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0896-1549(03)00013-0). Disponível em: [https://www.ophthalmology.theclinics.com/article/S0896-1549\(03\)00013-0/fulltext](https://www.ophthalmology.theclinics.com/article/S0896-1549(03)00013-0/fulltext). Acesso em: 23/08/2020.

KRUPIN, Theodore *et al.* The effect of hyperthermia on aqueous humor dynamics in rabbits. **American journal of ophthalmology**, [s. l.], v. 83, n. 4, p. 561-564, Apr. 1977. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(77\)90567-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(77)90567-0). Disponível em: [https://www.ajo.com/article/0002-9394\(77\)90567-0/pdf](https://www.ajo.com/article/0002-9394(77)90567-0/pdf). Acesso em: 23/08/2020.

KUTZSCHER, Anne E. *et al.* Reproducibility of 5 methods of ocular tonometry. **Ophthalmology Glaucoma**, [s. l.], v. 2, n. 6, p. 429-434, Nov./Dec. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogla.2019.07.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2589419619302480?via%3Dihub>. Acesso em: 23/08/2020.

LACROIX, Zoé; LÉGER, Stéphanie; BITTON, Ety. Ex vivo heat retention of different eyelid warming masks. **Contact lens and anterior eye**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 152-156, June 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2015.01.005>. Disponível em: [https://www.contactlensjournal.com/article/S1367-0484\(15\)00007-7/fulltext](https://www.contactlensjournal.com/article/S1367-0484(15)00007-7/fulltext). Acesso em: 23/08/2020.

LAVIA, Carlo *et al.* Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. **Plos One**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. e0183142. Aug. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183142>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0183142>. Acesso em: 23/08/2020.

LICHTER, Paul R. *et al.* Interim clinical outcomes in the collaborative initial

glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 108, n. 11, p. 1943-1953, Nov. 2001. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00873-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00873-9). Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-6420\(01\)00873-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-6420(01)00873-9). Acesso em: 23/08/2020.

LIU, John H. K.; KRIPKE, Daniel F.; WEINREB, Robert N. Comparison of the nocturnal effects of once-daily timolol and latanoprost on intraocular pressure. **American journal of ophthalmology**, [s. l.], v. 138, n. 3, p. 389-395, Sept. 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2004.04.022>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939404004039>. Acesso em: 23/08/2020.

LUTJEN-DRECOLL, E.; ROHEN, J. W. Anatomy of aqueous humor formation and drainage. In: PODOS, S. M.; YANOFF, M.(ed.). **Textbook of ophthalmology**. London: Mosby, 1994. p. 111-116.

MÄEPEA, Olav. Pressures in the anterior ciliary arteries, choroidal veins and choriocapillaris. **Experimental eye research**, [s. l.], v. 54, n. 5, p. 731-736, May 1992. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4835\(92\)90028-q](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4835(92)90028-q). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/001448359290028Q?via%3Dihub>. Acesso em: 23/08/2020.

MANSOORI, Tarannum; BALAKRISHNA, Nagalla. Effect of central corneal thickness on intraocular pressure and comparison of Topcon CT-80 non-contact tonometry with Goldmann applanation tonometry. **Clinical and experimental optometry**, [s. l.], v. 101, n. 2, p. 206-212, Mar. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cxo.12620>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1111/cxo.12620>. Acesso em: 23/08/2020.

MATOS, Alexis; GURGEL, Viviane Pinho; CALLOU, Ana Lindaura. The influence of nitric oxide on the pathophysiology of glaucomatous neuropathy. **Revista brasileira de oftalmologia**, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 70-73, Jan. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0034-7280.20190017>. Disponível em: <https://www.rbojournal.org/en/article/the-influence-of-nitric-oxide-on-the-pathophysiology-of-glaucomatous-neuropathy/>. Acesso em: 23/08/2020.

MCKEAN-COWDIN, Roberta *et al.* Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 115, n. 6, p. 941-948, June 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.08.037>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4864605/>. Acesso em: 23/08/2020.

MEDEIROS, Felipe A. *et al.* Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage. **Archives of ophthalmology**, [s. l.], v. 127, n. 10, p. 1250-1256, Oct. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.276>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/424210>. Acesso em: 23/08/2020.

MORRISON, John C.; GREEN, W. Richard. Light microscopy of the exfoliation syndrome. **Acta ophthalmologica**, [s. l.], v. 66, n. S184, p. 5-27, 1988. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1988.tb02624.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.1988.tb02624.x>. Acesso em: 23/08/2020.

MOSES, R. A. Hydrodynamic model eye. **Ophthalmologica**, [s. l.], v. 146, n. 3, p. 137-142, 1963. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000304511>. Disponível em: <https://karger.com/oph/article-abstract/146/3/137/250233/Hydrodynamic-Model-Eye?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 23/08/2020.

ODBERG, Tor; SANDVIK, Leiv. The medium and long-term efficacy of primary argon laser trabeculoplasty in avoiding topical medication in open angle glaucoma. **Acta ophthalmologica Scandinavica**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 176-181, Apr. 1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0420.1999.770212.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0420.1999.770212.x>. Acesso em: 23/08/2020.

OKUMUS, Seydi *et al.* Association transient receptor potential melastatin channel gene polymorphism with primary open angle glaucoma. **Molecular vision**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1852-1858, Aug. 2013.

OLIVEIRA, Aldery de; PARANHOS JÚNIOR, Augusto; PRATA JÚNIOR, João Antônio. Características dos pacientes atendidos pela primeira vez no Setor de Glaucoma da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, [s. l.], v. 66, n. 6, p. 785-790, dez. 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27492003000700010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/XRHhnwbnDvGpKBNs4pwL9Tr/?lang=pt>. Acesso em: 23/08/2020.

PATTERSON, S. W.; STARLING, E. H. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. **The journal of physiology**, [s. l.], v. 48, n. 5, p. 357-379, Sept. 1914. DOI: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1914.sp001669>. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.1914.sp001669>. Acesso em: 23/08/2020.

PRUM JUNIOR, Bruce E. *et al.* Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern® guidelines. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 123, n. 1, p. 41-111, Jan. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.053>. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-6420\(15\)01276-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-6420(15)01276-2). Acesso em: 23/08/2020.

PURSLOW, Christine; WOLFFSOHN, James S. Ocular surface temperature: a review. **Eye & contact lens: science & clinical practice**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 117-123, May 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.icl.0000141921.80061.17>. Disponível em:

[https://journals.lww.com/claojournal/abstract/2005/05000/ocular\\_surface\\_temperature\\_\\_a\\_review.6.aspx](https://journals.lww.com/claojournal/abstract/2005/05000/ocular_surface_temperature__a_review.6.aspx). Acesso em: 23/08/2020.

PURSLOW, Christine; WOLFFSOHN, James. The relation between physical properties of the anterior eye and ocular surface temperature. **Optometry and vision science**, [s. l.], v. 84, n. 3, p. 197-201, Mar. 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/opx.0b013e3180339f6e>. Disponível em: [https://journals.lww.com/optvissci/abstract/2007/03000/the\\_relation\\_between\\_physical\\_properties\\_of\\_the.9.aspx](https://journals.lww.com/optvissci/abstract/2007/03000/the_relation_between_physical_properties_of_the.9.aspx). Acesso em: 23/08/2020.

QUIGLEY, Harry A. *et al.* Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. **Archives of ophthalmology**, [s. l.], v. 99, n. 4, p. 635-642, Apr. 1981. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1981.03930010635009>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/633758>. Acesso em: 23/08/2020.

QUIGLEY, Harry A. *et al.* Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. **Investigative ophthalmology & visual science**, [s. l.], v. 41, n.11, p. 3460-3466, Oct. 2000. Disponível em: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123432>. Acesso em: 23/08/2020.

QUIGLEY, Harry A. *et al.* The cost of glaucoma care provided to medicare beneficiaries from 2002 to 2009. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 120, n. 11, p. 2249-2257, Nov. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.04.027>. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-6420\(13\)00408-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-6420(13)00408-9). Acesso em: 23/08/2020.

RAMALHO, Cristiana Moraes *et al.* Perfil socioeconômico dos portadores de glaucoma no serviço de oftalmologia do hospital universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - Minas Gerais - Brasil. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, [s. l.], v. 70, n. 5, p. 809-813, out. 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27492007000500015>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/bcvRkKzXbP5MQLT4nbNLJfb/?lang=pt>. Acesso em: 23/08/2020.

REARDON, G.; SCHWARTZ, G. F.; MOZAFFARI, E. Patient persistency with pharmacotherapy in the management of glaucoma. **European journal of ophthalmology**, [s. l.], v. 13, p. 44-52, July 2003. Suppl. 4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/112067210301304s05>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/112067210301304S05>. Acesso em: 23/08/2020.

REN, Ruojin *et al.* Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 117, n. 2, p. 259-266, Feb. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.06.058>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19969367/>. Acesso em: 23/08/2020.

REZENDE, Ramon William da Silva *et al.* Perfil epidemiológico de pacientes internados com glaucoma durante o período de 2015 a 2019 no Brasil. **Revista brasileira de educação em saúde**, v. 10, n. 1 p. 63-69, jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.18378/rebes.v10i1.7602>. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiGIJWViICDAxVVppUCHe04AiUQFnoECAsQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.gvaa.com.br%2Frevista%2Findex.php%2FREBES%2Farticle%2FviewFile%2F7602%2F7163&usg=AOvVaw1p1t7zgGtGdmpPj1u5hcMK&opi=89978449>. Acesso em: 23/08/2020.

ROHEN, Johannes W.; FUNK, Richard H.W. Vasculature of the anterior eye segment. **Progress in retinal and eye research**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 653-685, Jan. 1994. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/1350-9462\(94\)90026-4](http://dx.doi.org/10.1016/1350-9462(94)90026-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/1350946294900264?via%3Dihub>. Acesso em: 23/08/2020.

ROTCHFORD, Alan P. *et al.* Glaucoma in zulus: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. **Archives of ophthalmology**, [s. l.], v. 120, n. 4, p. 471-478, Apr. 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archopht.120.4.471>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/270217>. Acesso em: 23/08/2020.

RULLI, Eliana *et al.* Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. **JAMA ophthalmology**, [s. l.], v. 131, n. 12, p. 1573-1580, Dec. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.5059>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/1761560>. Acesso em: 23/08/2020.

SAKATA, Viviane Mayumi *et al.* Influência da idade no comportamento da pressão intraocular em uma população da região Sul-brasileira. **Revista brasileira de oftalmologia**, [s. l.], v. 69, n. 2, p. 94-99, abr. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72802010000200005>. Disponível em: <https://www.rbojournal.org/en/article/influence-of-age-on-intraocular-pressure-in-a-south-brazilian-population/>. Acesso em: 23/08/2020.

SHEARN, D. *et al.* Facial coloration and temperature responses in blushing. **Psychophysiology**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 687-693, Nov. 1990. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb03194.x> Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-8986.1990.tb03194.x?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 23/08/2020

SHINGLETON, Bradford J. *et al.* Long-term efficacy of argon laser trabeculoplasty. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 100, n. 9, p. 1324-1329, Sept. 1993. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(93\)31480-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31480-6). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642093314806?via%3Dihub>. Acesso em: 23/08/2020.



SOCIEDADE BRASILEIRA DE GLAUCOMA. **3º consenso brasileiro de glaucoma primário de ângulo aberto**. São Paulo: BestPoint, 2009. Disponível em: <https://www.sbglaucoma.org.br/wp-content/uploads/2020/06/consenso03-v2.pdf>. Acesso em: 23/08/2020.

STEWART, William C. *et al.* Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 115, n. 7, p. 1117-1122, July 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082886/>. Acesso em: 23/08/2020.

SUNDERLAND, Daniel K.; SAPRA, Amit. **Physiology, aqueous humor circulation**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553209/>. Acesso em: 23/08/2020.

THAM, Yih-Chung *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 121, n. 11, p. 2081-2090, Nov. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24974815/>. Acesso em: 23/08/2020.

TONNU, P-A *et al.* A comparison of four methods of tonometry: method agreement and interobserver variability. **British journal of ophthalmology**, [s. l.], v. 89, n. 7, p. 847-850, July 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2004.056614>. Disponível em: <https://bjoo.bmj.com/content/89/7/847>. Acesso em: 23/08/2020.

VALENTE, Paula Soares Mattos Carneiro. **Desenvolvimento e avaliação da usabilidade de um aplicativo para pacientes com glaucoma**. 2018. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia Minimamente Invasiva e Simulação da Área da Saúde) - Centro Universitário Christus, Fortaleza, 2018.

WANG, Ningli *et al.* Orbital cerebrospinal fluid space in glaucoma: the beijing intracranial and intraocular pressure (iCOP) study. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 119, n. 10, p. 2065-2073, Oct. 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.054>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749084/>. Acesso em: 23/08/2020.

WEINREB, Robert N.; KHAW, Peng Tee. Primary open-angle glaucoma. **The Lancet**, [s. l.], v. 363, n. 9422, p. 1711-1720, May 2004. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16257-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16257-0). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)16257-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)16257-0/fulltext). Acesso em: 23/08/2020.

WEINREB, Robert N.; KAUFMAN, Paul L. Glaucoma research community and FDA look to the future, II: NEI/FDA glaucoma clinical trial design and endpoints symposium: measures of structural change and visual function. **Investigative ophthalmology & visual science**, [s. l.], v. 52, n. 11, p. 7842-7851, Oct. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.11-7895>. Disponível em:

<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2186605>. Acesso em: 23/08/2020.

XIA, Jianhua *et al.* Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. **Journal of medical virology**, [s. l.], v. 92, n. 6, p. 589-594, June 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25725>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25725>. Acesso em: 23/08/2020.

XU, Liang *et al.* Mortality and ocular diseases: the beijing eye study. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 116, n. 4, p. 732-738, Apr. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.11.003>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/6703072>. Acesso em: 23/08/2020.

## **APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

UNICHRISTUS - CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS CEP - COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA DA UNICHRISTUS

Título do Projeto: Avaliação da temperatura externa como um fator modulador da pressão intraocular

### **TERMO DE ESCLARECIMENTO**

Você está sendo convidado(a) a participar do estudo: Avaliação do uso de máscara térmica no controle da pressão intraocular, realizado no Instituto Cearense de Oftalmologia em cooperação com o Centro Universitário Christus – Unichristus. O objetivo dessa pesquisa consiste em avaliar as alterações que ocorrem a pressão intraocular quando exposta a alterações térmicas em pacientes saudáveis.

Não será feito nenhum procedimento que lhe traga qualquer desconforto ou risco de perda visual. Não será realizado nenhum procedimento invasivo.

Você poderá obter todas as informações necessárias com um dos responsáveis pelo estudo e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo algum. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas estará contribuindo para ampliação dos conhecimentos atuais sobre glaucoma. Seu nome não será publicado.

### **TERMO DE CONSENTIMENTO, APÓS ESCLARECIMENTO**

Eu, \_\_\_\_\_, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi o propósito e a relevância deste estudo e os exames aos

quais eu serei submetido.  
Fortaleza, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20\_\_.

---

Assinatura do voluntário

---

Assinatura do orientador responsável

---

Documento de identidade

---

Assinatura do aluno pesquisador

Telefone de contato dos pesquisadores:

(85) 98186-6169 Thiago Barros de Oliveira

(85) 99924-1708 João Crispim

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você poderá entrar em contato com o

Comitê de Ética em Pesquisa da UNICHRISTUS, pelo telefone (85) 3457-5300.

## APÊNDICE B – Método de aplicação da máscara



Bolsa com Temperatura  
pré-definida

Inclinação de 30°

Aplicação por 10m

Pacientes Sentados

## APÊNDICE C – Fluxo de investigação

