

Glaucoma de pressão normal

Normal tension glaucoma

Ivan Maynard Tavares¹
Paulo Augusto de Arruda Mello²

RESUMO

O glaucoma de pressão normal é neuropatia óptica caracterizada por diminuição da camada de fibras nervosas da retina, aumento da relação escavação/disco e defeito de campo visual, porém sem evidência de aumento da pressão intra-ocular. Os pacientes com glaucoma de pressão normal constituem um grupo heterogêneo em que várias condições sistêmicas podem ser encontradas e apresentam sinais clínicos oculares somente facilmente identificados nos estágios muito avançados da doença. E seu tratamento apresenta desafios maiores do que os existentes no tratamento dos glaucomas hipertensivos. O presente texto propõe uma revisão da patogênese e do diagnóstico diferencial, discutindo os aspectos vasculares, reumáticos, neurológicos e genéticos que devem ser investigados, assim como do tratamento dessa doença. Os autores pesquisaram os bancos de dados do PubMed (MEDLINE), LILACS e Cochrane Library (CENTRAL).

Descritores: Glaucoma/diagnóstico; Glaucoma/fisiopatologia; Glaucoma/terapia; Glaucoma/complicações; Glaucoma de ângulo aberto; Técnicas de diagnóstico oftalmológico; Tonometria ocular/métodos; Diagnóstico diferencial; Revisão [tipo de literatura]

INTRODUÇÃO

O diagnóstico do glaucoma de pressão normal (GPN) nem sempre é fácil de ser feito. Mais difícil ainda é o seu diagnóstico precoce. Geralmente assintomáticos, os pacientes apresentam sinais clínicos somente facilmente identificados nos estágios muito avançados da doença. Os exames de suspeitos de GPN necessitam muitos cuidados e atenção especial. Seu tratamento apresenta desafios maiores do que os existentes no tratamento dos glaucomas hipertensivos.

Sua incidência é muito polêmica, variando muito de acordo com a raça, sexo e idade. Na literatura mundial há referências que afirmam que a incidência varia de 6,7 a 65%⁽¹⁻²⁾. No Brasil ainda não temos dados populacionais suficientes para afirmarmos qual é a sua incidência e prevalência. Apenas um estudo aponta prevalência de 1,95% de glaucoma de pressão normal numa cidade do interior do Paraná⁽³⁾.

DEFINIÇÃO

O GPN é uma neuropatia óptica caracterizada por diminuição da camada de fibras nervosas da retina (CFN), aumento da relação escavação/disco e defeito de campo visual similares ao glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), porém não sendo evidenciado um aumento da pressão intra-ocular (Po) além dos limites estatísticos de normalidade. Ainda existe grande controvérsia quanto à sua definição, natureza e relação com o GPAA.

Trabalho realizado no Setor de Glaucoma, Instituto da Visão, Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

¹ Doutor em Ciências (Oftalmologia) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo (SP). Pós-Doutorando e *Senior Clinical Fellow*, Hamilton Glaucoma Center Department of Ophthalmology, University of California, San Diego (EUA). Bolsista de Pós-Doutorado no Exterior da CAPES/MEC.

² Professor-Adjunto Doutor e Orientador do Curso de Pós-Graduação, Vice-Chefe do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP. São Paulo (SP).

Os autores não têm interesse financeiro em nenhum dos aparelhos e/ou medicações apresentadas no texto.

Endereço para correspondência: Ivan Maynard Tavares - UCSD Dept. of Ophthalmology, Hamilton Glaucoma Center, 9500 Gilman Drive - Dept. 0946 - La Jolla, CA 92093-0946, USA
E-mail: imaynard@oftalmo.epm.br

Recebido para publicação em 18.04.2005
Versão revisada recebida em 30.05.2005
Aprovação em 10.06.2005

Enquanto vários autores definem GPN e GPAA como a mesma doença, ocorrendo em extremos opostos de valores da $Po^{(4-6)}$, outros acreditam que sejam entidades totalmente independentes, alguns até sugerindo que o GPN seja, na realidade, uma neuropatia óptica hereditária, causada por uma disfunção mitocondrial⁽⁷⁾. Quigley chega a afirmar que, não sendo mais a Po critério para definição de GPAA, o termo GPN está morto⁽⁸⁾.

O GPN parece ser muito mais freqüente que o imaginado no passado. Os pacientes com GPN constituem um grupo heterogêneo em que várias condições sistêmicas podem ser encontradas, com aspectos vasculares, reumáticos, neurológicos e genéticos que devem ser investigados. O diagnóstico de GPN deve ser feito por exclusão, após extensa investigação de outras causas, através de cuidadosa coleta da história e exame ocular e sistêmico⁽⁴⁻⁶⁾.

PATOGÊNESE

A etiologia do GPN, provavelmente multifatorial, ainda não está bem definida. Possíveis mecanismos são a pressão intra-ocular e processos isquêmicos, auto-ímmunes e genéticos.

Pressão intra-ocular (Po)

Embora a definição do GPN implique uma Po que nunca ultrapassa 21 mmHg, valor estatisticamente definido como normal, as pressões desses pacientes tendem a ser maior que as de pessoas normais, estando quase sempre próximas ao limite superior da normalidade, devendo-se suspeitar de outras causas de neuropatia óptica quando as pressões se apresentam muito baixas⁽⁶⁾. Um estudo sugere que pacientes com GPN apresentem maior variação diurna da Po que a população normal⁽⁹⁾.

Um grande estudo multicêntrico sobre o GPN, o Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study (CNTGS) demonstrou um efeito benéfico da redução da Po em 30% do valor basal, diminuindo a progressão da neuropatia, através da estabilidade dos campos visuais. É importante salientar que, nesse mesmo estudo, 65% dos pacientes não tratados não mostraram progressão do defeito de campo visual e que, apesar do tratamento, 12% apresentaram piora dos campos visuais. Extrapolando-se esses resultados, podemos assumir que a progressão do GPN seja um processo lento e não totalmente dependente da Po e que uma redução de 30% da Po não seja suficiente para controlar a progressão em alguns pacientes⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Também já foi demonstrado que efeito protetor da redução pressórica só foi significativa quando os dados foram corrigidos para o efeito do desenvolvimento de catarata⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Outro estudo multicêntrico sobre o GPN, The Low Pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS), foi recentemente iniciado e teve apenas o desenho do estudo e as características dos pacientes incluídos publicadas⁽¹⁷⁾.

Mecanismos isquêmicos

Estudos epidemiológicos demonstram a concomitância de doenças vasculares sistêmicas nos pacientes com GPN, com

processos vasoespásticos e não-vasoespásticos. É relatada freqüência aumentada de cefaléia, com ou sem características de enxaqueca, de fenômeno de Raynaud, redução do fluxo sanguíneo para os dedos, especialmente em resposta ao frio; além de anormalidades hematológicas como aumento da viscosidade sanguínea, hipercoagulabilidade e hipercolesterolemia. Avaliações com ressonância nuclear magnética revelaram maior incidência de isquemia cerebral difusa nesses pacientes⁽¹⁸⁾.

Um dos achados oculares mais sugestivos de processo isquêmico é a hemorragia de disco, normalmente descrita em forma de chama-de-vela. Geralmente é acompanhada por um defeito em cunha da CFN (sinal de Hoyt) e precede o aparecimento de área de atrofia focal da rima neural, tendo sido descrita como fator de risco importante para progressão da doença⁽¹⁹⁾.

Quatro casos de GPN com hemorragia de disco e oclusão de ramo da veia central da retina concomitante no olho contralateral foram reportados, sugerindo mecanismo patogênico comum em alguns casos de GPN⁽²⁰⁾.

Também já foi reportada significativa diminuição da deformabilidade eritrocitária e aumento da agregabilidade dessas células em pacientes com GPN. Essas alterações pareceram estar inversamente correlacionadas com os níveis de cálcio intra-citosólico (também significativamente elevados) e não foram encontradas em pacientes com GPAA e controles. Esse estudo sugere possível papel das células vermelhas do sangue na patogênese do GPN⁽²¹⁾.

Recentemente dois estudos relataram que o ciclo menstrual se correlacionaria com alterações mensuráveis da cabeça do nervo óptico e com desempenho ruim no campo visual azul-no-amarelo. Os autores sugerem que se considere esse fator quando interpretando tais achados em pacientes mais jovens, podendo ser importante no diagnóstico diferencial do GPN. No primeiro estudo⁽²²⁾, através da oftalmoscopia confocal foi evidenciado que a área do disco não se altera durante o ciclo, mas a área da rima neural diminui significativamente, enquanto que a razão da área escavação-disco e a área da escavação aumentam, também de forma significativa, durante a fase lútea. O segundo estudo mostrou um decréscimo significativo na sensibilidade média na perimetria azul-no-amarelo em mulheres também durante a fase lútea⁽²³⁾.

Outro estudo avaliou a influência da terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres após a menopausa, através do estudo da viscosidade do plasma e de dopplerfluxometria, e concluiu que a TRH parece afetar de maneira benéfica a vascularização ocular, aumentando os parâmetros fluxométricos da artéria oftálmica⁽²⁴⁾. Convém, aqui, ressaltar que esses são estudos iniciais e com limitações importantes, principalmente amostras de pequeno tamanho.

Mecanismos auto-ímmunes e genéticos

Alterações da auto-ímmunidade sistêmica, sorológica e retiniana têm sido sugeridas em estudos recentes, como a descoberta de mutações no gene da optoneurina, relacionadas com o aumento da apoptose das células retinianas e ganglionares, e de alterações em auto-anticorpos anti-IgG⁽²⁵⁻²⁸⁾. Também foi

identificado o *locus* cromossômico (GLC1E 10p15-p14) do gene responsável pela forma de GPN numa família britânica com vários membros acometidos⁽²⁹⁾. História de queixas de acometimento músculo-esquelético e articular deve ser pesquisada, assim como de outras doenças auto-imunes, como as de Paget, Addison, mieloma múltiplo, hipotireoidismo e neuropatia periférica inflamatória crônica⁽⁶⁾.

Recentemente, foram demonstrados níveis elevados de anticorpos anti-fosfolipídicos, especialmente do subgrupo de anticorpos anti-fosfatidilserina (APSA), em pacientes com GPN. A surdez neurossensorial progressiva (PSHL) está associada com doenças auto-imunes e também com a presença desses anticorpos. A ocorrência concomitante de GPN, PSHL e níveis alterados de APSA em vários pacientes é mais uma evidência da associação do GPN com processos auto-imunes sistêmicos⁽³⁰⁻³¹⁾.

se aplicar para o GPN também. A idade média reportada nos estudos clínicos geralmente está na sexta década de vida, sendo incomum abaixo dos 50 anos de idade e praticamente inexistente em jovens. Alguns estudos sugerem um maior acometimento do sexo feminino, mas outros não comprovam essa afirmativa⁽⁶⁾. O GPN parece ser mais freqüente em populações asiáticas⁽³²⁾.

Acuidade visual

Nos casos típicos de GPN a visão central está comprometida somente nos estágios mais avançados da doença, em que já há danos identificados de campo visual. Uma diminuição da visão central pode indicar a presença de uma neuropatia óptica isquêmica ou compressiva⁽³³⁾.

Pressão intra-ocular (Po)

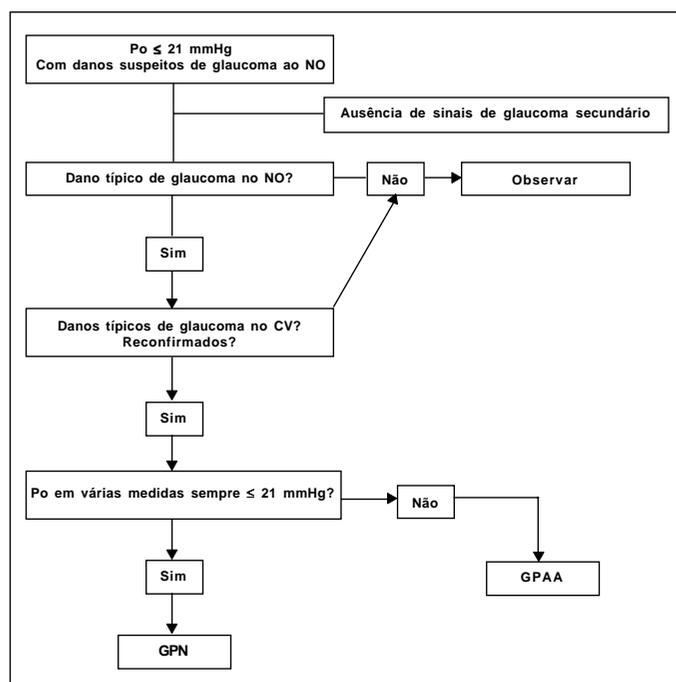
A Po encontra-se abaixo do limite estatístico de normalidade (21 mmHg), geralmente estando próxima ao limite superior e apresentando maior variação diurna que a população normal⁽⁸⁾.

É importantíssimo lembrar a influência da espessura corneal na medida da Po pela tonometria de aplanção. A paquimetria média central ultra-sônica deve ser solicitada para todo paciente suspeito de glaucoma. Seu valor é considerado normal entre 535 e 565 micra⁽³⁴⁾. Estudos, inclusive nacionais, descrevem espessura corneal reduzida nos portadores de GPN⁽³⁵⁻³⁶⁾, enquanto outros não encontraram diferença entre portadores de GPN e normais⁽³⁷⁾, mas uma espessura aumentada em hipertensos oculares⁽³⁸⁻³⁹⁾. Resumindo, baseando-se na lei de Imbert-Fick, se a Po for normal, ela poderia estar subestimada devido a uma córnea fina; e, se a Po for alta, superestimada por uma córnea com espessura aumentada⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾. Ainda não existe um algoritmo aceito para se corrigir a Po pela espessura corneal, uma vez que a relação entre essas medidas não é linear, devido a outras características da córnea, como elasticidade, curvatura etc⁽⁴²⁻⁴³⁾. Também é importante ressaltar a influência do fator raça tanto na espessura corneal, com alguns estudos mostrando que o negro americano apresenta córneas mais finas⁽⁴⁴⁾, quanto na correlação entre a espessura corneal e a Po, que foi positiva num grande estudo sobre hipertensão ocular, o Ocular Hypertension Treatment Study - OHTS^(13,39), porém negativa num estudo populacional em negros de Barbados⁽⁴⁵⁾.

A falta da paquimetria na maioria dos estudos sobre GPN, inclusive no CNTGS, leva a grandes dúvidas sobre os resultados apresentados. Talvez se esses estudos fossem repetidos, considerando-se a influência da espessura corneal na aferição da Po, revelassem-se resultados surpreendentes, que poderiam alterar as suas conclusões. Entretanto, o recém iniciado estudo multicêntrico sobre o GPN, The Low Pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS), incluiu a paquimetria e reportou que espessura corneal central teve distribuição normal e não contou para falsas medidas de baixa pressão nesses pacientes⁽¹⁷⁾.

Portanto, torna-se indispensável para o diagnóstico de GPN a realização de paquimetria ultra-sônica central e de curva tensional diária (CTD)^(35,37,46-47). A CTD clássica tem sido substituída, com sucesso, por medidas da Po, a cada duas horas, das 8h às 18h, dispensando a necessidade de internação do paciente para sua realização⁽⁴⁸⁾. É importante a utilização do tonômetro de

DIAGNÓSTICO



Quadro 1 - Organograma para diagnóstico do glaucoma de pressão normal (GPN). O paciente com pressão intra-ocular igual a 21 mmHg ou menor e sem sinais de glaucoma secundário, se não houver danos típicos do nervo óptico (NO), deve ser observado. Caso apresente dano do nervo óptico, deve ser pesquisado o campo visual (CV). Esse estando normal, devemos observar; se estiver alterado, deve ser repetido para se confirmarem os achados. Confirmando-se a alteração campimétrica, devemos nos certificar que a pressão intra-ocular esteja sempre igual a 21 mmHg ou menor. Caso seja verificada alguma medida de pressão intra-ocular maior que esse limite, teremos o diagnóstico de glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA); senão, de glaucoma de pressão normal (GPN)

A existência de história familiar de glaucoma sugere um componente genético dessa doença. Já existe evidência de que a miopia é um fator de risco para o glaucoma e isso parece

aplanção de Goldmann calibrado e de procedimentos padronizados para a realização da curva⁽⁴⁹⁾. Devem-se pesar o risco (casos de escavação avançada e ameaça à fixação no campo visual) e a necessidade de descontinuação (wash-out) da medicação em uso, previamente à realização da CTD, para se estabelecer a Po basal e a resposta real a cada medicação hipotensiva.

Biomicroscopia

Não há, geralmente, presença de alterações promovidas por processos inflamatórios, cirurgias intra-oculares ou outros sinais biomicroscópicos sugestivos de glaucomas secundários.

Gonioscopia

Os portadores de GPN não apresentam alterações à gonioscopia. A presença de anormalidades, tais como goniossinéquias, recessão de ângulo, pigmentos, entre outras, obrigamos a pesquisar, mais atentamente, diagnósticos diferenciais.

Disco óptico

Também existe controvérsia quanto a achados específicos na cabeça do nervo óptico de portadores de GPN em relação ao GPAA.

Discos ópticos maiores, com rima neural diminuída principalmente nos setores inferior e ínfero-temporal, escavação caracteristicamente com bordas mal definidas (saucerizada) e desproporção entre o tamanho aumentado da escavação e o defeito no campo visual são peculiaridades do GPN⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. Esses achados já foram, inclusive, documentados pelo tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT – Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Alemanha)⁽⁵²⁻⁵³⁾.

O achado de halos peripapilares de atrofia é mais freqüente entre os portadores de GPN (Figura 1). Todavia, também acontece em hipertensos oculares, sugerindo que os halos estejam mais correlacionados com o dano ao nervo óptico do que com a pressão intra-ocular⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾. Já foi demonstrado, por medidas com o HRT, que a área da rima e a extensão radial da zona beta são uma ferramenta a mais na diferenciação entre os discos ópticos realmente glaucomatosos e aqueles suspeitos de glaucoma⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾.

Para se determinar que a hemorragia de disco é mais freqüente no GPN que em outras formas de glaucoma seria preciso um estudo populacional que ainda não foi realizado. A presença de hemorragia do disco é sugestiva do componente isquêmico do glaucoma, parece ser mais comum em portadores de GPN e existe forte evidência de que é importante fator de risco para progressão dessa neuropatia óptica^(19,58). (Figura 2) A hemorragia geralmente precede ou vem acompanhada de defeito localizado da CFN (sinal de Hoyt) e se antecipa ao surgimento de um defeito localizado, em cunha (notch), da rima neural, com correspondente alteração no campo visual. (Figura 3)

Defeitos mais localizados na CFN, principalmente na região ínfero-temporal, têm sido demonstrados pelo analisador da camada de fibras nervosas (GDx)⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾, pelo HRT^(57, 61-62), e pela tomografia de coerência óptica (OCT)⁽⁶³⁾. Recentemente disponíveis no mercado, o Stratus OCT (Optical Coherence Tomograph, Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA), cujo ganho de definição de imagem melhorou muito a qualidade do exame⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾,

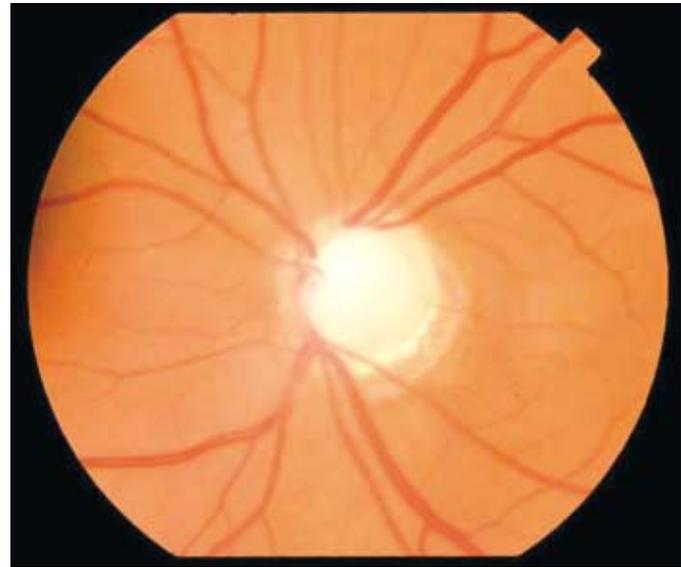


Figura 1 - Escavação avançada com atrofia peripapilar – zonas β (mais próxima ao nervo) e α (mais pigmentada)



Figura 2 - Hemorragia de disco

e o GDx com compensador variável da polarização corneal (GDx VCC, Laser Diagnostic Technologies, San Diego, Califórnia, EUA) estão permitindo um estudo mais preciso e confiável da CFN e suas alterações⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Estudo em desenvolvimento no Setor de Glaucoma da UNIFESP tem demonstrado uma excelente acurácia do Stratus OCT na identificação de defeitos localizados da CFN. Atualmente, há uma tendência de se avaliarem, em conjunto e através de análises discriminantes e redes neurais, os dados obtidos por meio de várias técnicas, para um diagnóstico mais precoce e preciso⁽⁶⁷⁾.

Apesar de todo o avanço tecnológico, até o momento, ainda a estereofotografia de papila de qualidade possibilita estudo ade-

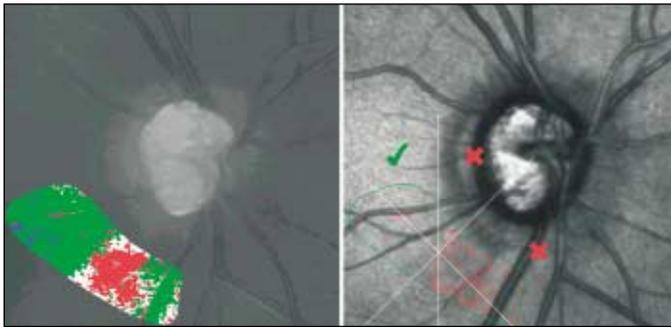


Figura 3 - Oftalmoscopia confocal de varredura a laser (HRT II) mostrando defeito localizado, em cunha, da rima neural e da camada de fibras nervosas (sinal de Hoyt) temporal inferior (cortesia do Dr. Augusto Paranhos Jr.)

quado para o acompanhamento de possíveis alterações anatômicas que os portadores de GPN possam vir a apresentar⁽⁶⁸⁾.

Defeitos de campo visual

Também no campo visual são descritas alterações peculiares ao GPN. Os escotomas presentes nesses pacientes costumam ser mais localizados, mais próximos à fóvea (eixo de fixação), mais profundos e com margens mais abruptas que aqueles encontrados em outros tipos de glaucoma⁽⁶⁹⁾. (Figuras 4 e 5)

O CNTGS identificou três fatores de risco mais importantes

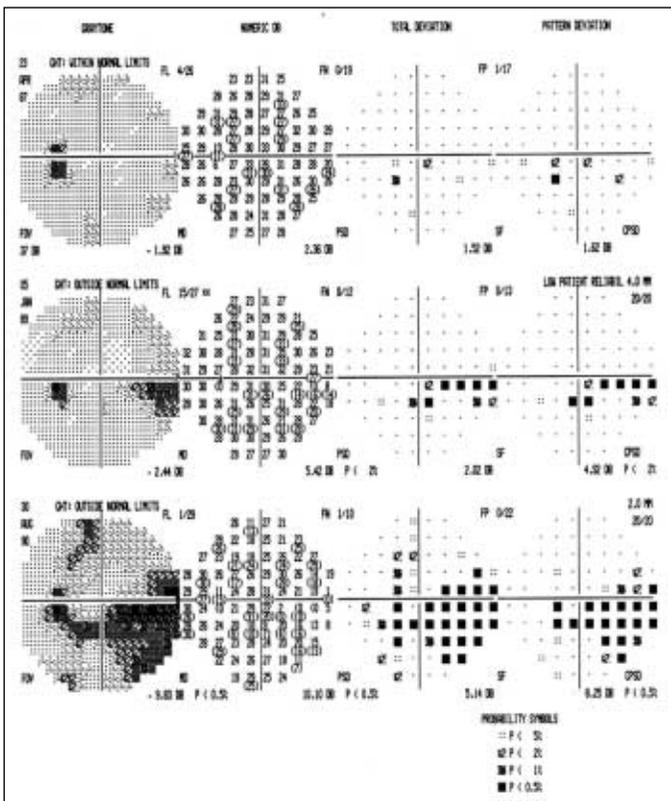


Figura 4. Impresso "Overview" da perimetria automatizada Humphrey mostrando progressão de escotoma típico de glaucoma de pressão normal, ao longo da linha média

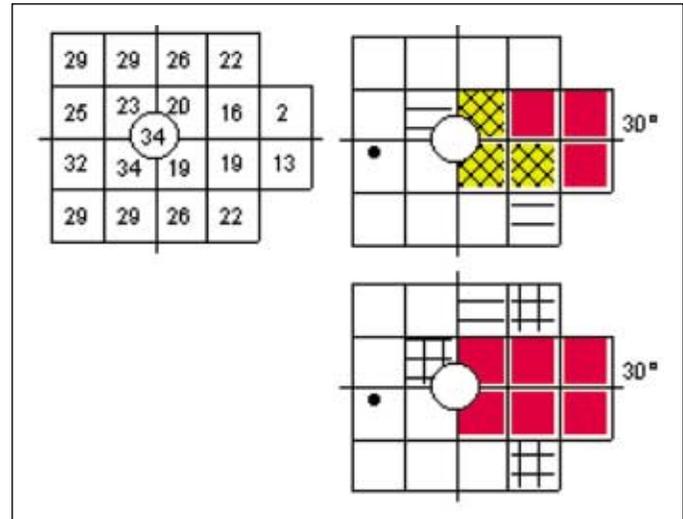


Figura 5 - Perimetria de frequência duplicada mostrando escotoma típico ao longo da linha média

para a progressão de defeitos do campo visual: sexo feminino, presença de enxaqueca e de hemorragia de disco⁽¹⁹⁾.

Relembramos aqui a importância da reprodutibilidade dos defeitos de campo visual, em exames subsequentes, para a comprovação da sua existência.

Cabe ressaltar a utilização do estudo de subpopulações ganglionares para o diagnóstico mais precoce do defeito campimétrico. A perimetria azul-no-amarelo ou de baixo comprimento de ondas (SWAP - Short-wavelength automated perimetry, Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA) estuda a via coniocelular e parece antecipar uma alteração campimétrica em três a cinco anos⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾. A perimetria de frequência duplicada (FDT - Frequency Doubling Technology, Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA) estuda a via magnocelular, mas a sua aplicação parece estar limitada para rastreamento, carecendo de comprovação da precocidade diagnóstica⁽⁷¹⁻⁷²⁾. Entretanto, recentemente foi demonstrado que anormalidades funcionais detectadas pelo FDT são preditivas da instalação e localização de defeitos campimétricos na perimetria convencional em suspeitos de glaucoma⁽⁷³⁾. Estudos com o FDT Matrix, nova versão desse aparelho, estão em fase inicial no Setor de Glaucoma da UNIFESP e renovam as esperanças de um exame perimétrico rápido e que permita diagnóstico precoce⁽⁷⁴⁾. Similar a esse último, há a perimetria flicker, que tem demonstrado resultados promissores quanto à precocidade diagnóstica⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Além de todos esses testes psicofísicos, existe também a avaliação objetiva do campo visual, pelo potencial visual evocado multifocal (mfVEP)⁽⁷⁷⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como descrito anteriormente, o diagnóstico de GPN deve ser de exclusão. Todas as outras causas de neuropatia óptica, oculares e sistêmicas, presentes ou passadas, devem ser afas-

tadas através de história e exame ocular cuidadosos. Muitas vezes uma abordagem multidisciplinar, com cardiologista, neurologista e reumatologista, torna-se necessária⁽⁵⁻⁶⁾. Seguem os diagnósticos diferenciais mais importantes:

1. GPAA com grande variação diurna da Po e/ou espessura corneal central diminuída⁽⁷⁸⁾.

2. Elevação passada da Po (burned-out glaucoma): história prévia de uso de corticosteróides, de uveíte hipertensiva, de trauma ou cirurgia ocular, sinais de síndrome de dispersão pigmentária resolvida, de fechamento angular intermitente ou de crise aguda prévia de glaucoma de ângulo fechado. É importante também ressaltar aqui o risco de pacientes portadores de alergia ou até de olho seco fazerem uso indiscriminado de corticosteróides por tempo prolongado. Essa informação deve ser exaustivamente pesquisada na história clínica. A existência concomitante de catarata cortical focal reforça essa suspeita de glaucoma corticogênico resolvido⁽³³⁾.

3. Neuropatia óptica isquêmica: história de perda súbita da acuidade visual (AV), disco óptico pequeno (crowded disc) contralateral, defeito altitudinal no campo visual, sintomas sistêmicos de arterite de células gigantes⁽⁶⁾.

4. Neuropatia óptica infecciosa ou inflamatória: edema de disco óptico, palidez desproporcional à escavação, vitreíte posterior, estrela macular ou edema de mácula, perda atípica de campo visual⁽⁶⁾.

5. Lesão compressiva do nervo óptico ou quiasma óptico: achados unilaterais, edema ou palidez desproporcional à escavação, defeitos atípicos de campo visual⁽⁶⁾.

6. Perda sangüínea importante ou episódio de choque prévio: história de transfusão sangüínea, cirurgia cardíaca e crise hipotensiva⁽⁶⁾.

7. Hipotensão sistêmica noturna: hipotensão arterial noturna parece ser um fator de risco importante para o dano glaucomatoso. Foi demonstrado que a hipotensão noturna, por reduzir o fluxo sangüíneo na cabeça do nervo óptico abaixo do nível crucial durante o sono em um nervo óptico vulnerável, deve ter papel importante na patogênese da neuropatia óptica glaucomatosa e na progressão do defeito de campo visual. Assim, podendo ser a agressão final numa situação multifatorial⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾.

Recomenda-se a aferição da pressão arterial (PA) frequentemente nos pacientes com progressão do dano glaucomatoso a despeito de Po normal ou clinicamente bem controlada⁽⁸²⁻⁸³⁾. Ainda, nesses pacientes, é fortemente recomendado que o oftalmologista converse com o cardiologista sobre os potenciais riscos de uma terapia hipotensora arterial mais agressiva, particularmente quando administrada no início da noite ou antes de dormir⁽⁸⁴⁾. Deve-se também considerar monitoração ambulatorial da PA por 24 horas (MAPA)⁽⁸⁵⁻⁸⁶⁾.

Importante, também, é estar atento ao fato de que os betabloqueadores tópicos, além de não terem efeito hipotensor ocular durante o sono, podem agravar a hipotensão arterial noturna e reduzir o débito cardíaco, e, dessa forma, tornarem-se fator de risco em potencial em pessoas susceptíveis⁽⁸⁰⁾.

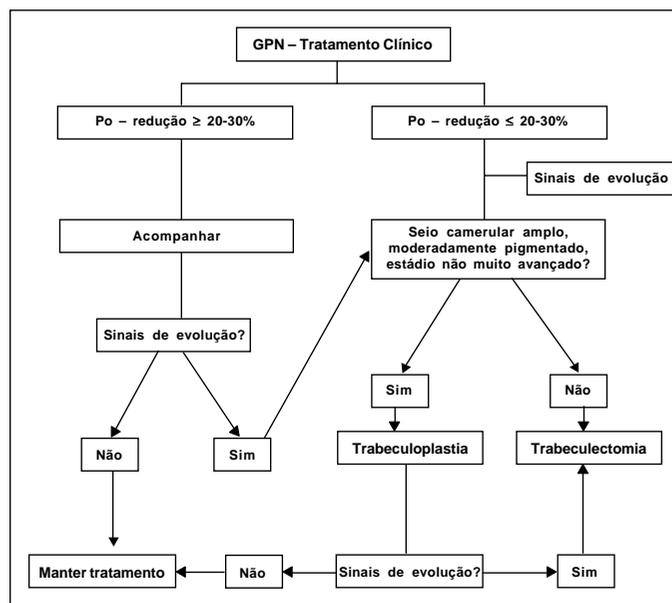
8. Doença meníngea: história de sintomas meníngeos típicos⁽⁶⁾.

9. Sinais de má perfusão do sistema nervoso central: considerar estudo ecocardiográfico com Doppler das artérias carótidas e basilares e das valvas cardíacas, para afastar estenoses e fontes de micro-êmbolos. Além disso, recentemente foi relatado que uma porcentagem significativamente elevada de pacientes com GPN apresentava compressão do nervo óptico pela artéria carótida intracraniana sem alterações patológicas, sugerindo que tal compressão possa ser fator causal ou até mesmo fator de risco para dano ao nervo óptico em alguns pacientes com GPN⁽⁸⁷⁾.

10. Esclerose múltipla: Alterações oculares sugestivas de neuropatia glaucomatosa sem hipertensão ocular foram muito mais prevalentes em pacientes com esclerose sistêmica e acreditadas serem consistentes com a hipótese vascular da patogenia do GPN⁽⁸⁸⁾.

Muito raramente, também, podemos encontrar casos de GPN associado a doenças sistêmicas ou oculares, como as mencionadas acima.

TRATAMENTO



Quadro 2. Organograma de tratamento clínico do glaucoma de pressão normal (GPN). Após instituído o tratamento clínico máximo, se houver redução da pressão intra-ocular igual a 20-30% ou maior, o paciente deve ser acompanhado. Caso não haja evolução, o tratamento deve ser mantido. Em se evidenciando evolução do dano glaucomatoso, independente da redução da pressão intra-ocular, se o seio cameral for amplo e moderadamente pigmentado e o glaucoma num estágio não muito avançado, devemos proceder a trabeculoplastia a laser. No caso de as condições anteriores não estarem presentes e/ou na constatação de evolução mesmo após a trabeculoplastia, devemos indicar trabeculectomia

Redução da pressão intra-ocular (Po)

O único tratamento cientificamente comprovado para o glaucoma de pressão normal é a redução da Po. O CNTGS demonstrou que a redução da Po basal em 30% diminui a

progressão das perdas dos campos visuais. Entretanto, nesse mesmo estudo, apesar do tratamento, 12% dos pacientes apresentaram piora dos campos visuais⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Um relato seguinte desse mesmo estudo sugeriu como fatores que predizem maior benefício da redução da Po no GPN: ausência de hemorragia de disco e presença de relação escavação/disco menor no exame inicial, sexo feminino, história familiar de glaucoma, ausência de história familiar de derrame cerebral e de história pessoal de doença cardiovascular⁽⁸⁹⁾. Mulheres com enxaqueca e GPN também se beneficiaram da redução da Po, mas o risco associado à enxaqueca não foi eliminado⁽⁸⁹⁾. Entretanto, esses achados devem ser melhor investigados⁽⁹⁰⁾.

Para se alcançar a redução pressórica proposta, devemos seguir os mesmos esquemas e princípios de tratamento do GPAA⁽⁹¹⁻⁹²⁾. A trabeculoplastia a laser de argônio possui efeito hipotensor menor em olhos com pressão normal e apresenta resultados destoantes nos estudos⁽⁶⁾. Nos casos em que se evidencia progressão da doença apesar do tratamento clínico, deve-se optar pelo tratamento cirúrgico, pela trabeculectomia com ou sem anti-metabólitos^(5,93), implante de tubo⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾ ou ciclofotocoagulação⁽⁹⁶⁾, na seqüência habitual de emprego dessas técnicas cirúrgicas.

Modulação do fluxo sanguíneo

Apesar de alguns estudos analisarem o fluxo sanguíneo ocular⁽⁹⁷⁻⁹⁸⁾, não há, até o momento, métodos precisos e reprodutíveis para avaliação da hemodinâmica retrobulbar e da cabeça do nervo óptico e da sua participação na patogenia do GPN; tampouco há comprovação científica do benefício clínico do tratamento dessas variáveis^(15, 99-100).

Vários estudos têm avaliado a aplicabilidade de algumas drogas no tratamento do GPN. O ginkgo biloba proporcionou melhora dos defeitos de campo visual durante o seu uso e parece ser responsável por uma diminuição da apoptose e do vasoespasm, além de possuir características anti-oxidantes e de redução da viscosidade e coagulabilidade sanguínea⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁾. A dosagem habitual é de 120 mg/dia, com atenção especial ao uso concomitante de aspirina e anti-coagulantes, pelo aumento do risco de hemorragia. Outra ressalva é ele ser comercializado, no Brasil, como fitoterápico, sem um controle rígido de qualidade. Também os bloqueadores de canais de cálcio, como nimodipina e nilvadipina, têm uma aplicação potencial no tratamento do GPN, pelo provável efeito benéfico sobre a hemodinâmica retrobulbar⁽¹⁰³⁻¹⁰⁴⁾. Um ensaio clínico que comparou o efeito da nimodipina versus placebo em pacientes com NTG, pela fluxometria Doppler, mostrou que essa substância aumentou o fluxo sanguíneo coroidal e da cabeça do nervo óptico e melhorou a sensibilidade ao contraste/cor⁽¹⁰⁵⁾. Entretanto, um estudo brasileiro, com Doppler colorido, não mostrou melhora dos parâmetros hemodinâmicos em pacientes com GPN em uso de nimodipina⁽¹⁰⁶⁾. A prescrição dessas substâncias sugere-se que seja participada a um neurologista.

Outros estudos demonstram um provável benefício para a hemodinâmica ocular da aplicação tópica da unoprostona,

com potencial efeito anti-endotelina-1 e conseqüente inibição da constrição arteriolar retiniana⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁸⁾; do betaxolol, com potencial ação bloqueadora de canais de cálcio; e da dorzolamida, com potencial efeito na aceleração da circulação retiniana^(99,109-110). Em estudo com as drogas beta-bloqueadoras comumente prescritas no Brasil, foi demonstrado aumento estatisticamente significativo no fluxo sanguíneo ocular com o uso de betaxolol, timolol e levobunolol, tendo sido maior com as duas últimas substâncias⁽¹¹¹⁾. Outro estudo, do mesmo grupo, mostrou que, entre as prostaglandinas, a travoprost foi a mais eficiente em aumentar o fluxo sanguíneo ocular e o volume de pulso⁽¹¹²⁾. Também utilizando o medidor do fluxo sanguíneo ocular pulsátil (POBF), constatou-se que as substâncias que proporcionaram o maior aumento no volume do pulso foram o betaxolol, a associação dorzolamida com timolol e a latanoprost⁽¹¹³⁾. Estudos laboratoriais sugerem que os inibidores da anidrase carbônica podem ter utilidade para o tratamento da isquemia coroidal e da cabeça do nervo óptico⁽¹¹⁴⁾. Entretanto o quanto esses efeitos contribuem para o diagnóstico e tratamento do glaucoma ainda não está estabelecido e, portanto, tais resultados devem ser interpretados com cautela⁽¹⁵⁾.

A utilização de alguns métodos de avaliação da circulação ocular, como angiografia fluorescência, angiografia cerebral, ultrassonografia com Doppler e fluxometria confocal a laser (HRF - Heidelberg Retinal Flowmeter) e o POBF, ainda está restrita à pesquisa, portanto não tendo aplicabilidade clínica comprovada⁽⁶⁾.

Neuroproteção

Qualquer intervenção que vise interromper a progressão da doença é neuroprotetora, inclusive a redução da Po. A neuroproteção visa interromper um processo secundário de morte auto-propagável das células ganglionares da retina (CGR), conhecido como apoptose, através do fortalecimento das células que escaparam do processo lesivo primário. Várias drogas estão sendo estudadas para esse fim. Entre elas, a brimonidina tópica e a memantina sistêmica⁽¹¹⁵⁻¹¹⁸⁾. Entretanto, ainda não há comprovação científica que permita extrapolação dos resultados sobre neuroproteção para a prática clínica⁽¹⁵⁾.

Aderência (compliance)

Assim como nas outras formas de glaucoma, a conscientização do paciente sobre a doença e necessidade de tratamento é fundamental para uma boa aderência à terapêutica instalada. No Brasil, a Associação Brasileira de Portadores de Glaucoma, seus Amigos e Familiares (ABRAG) tem conseguido preencher uma lacuna importante na área de educação e conscientização dos pacientes e da população em geral⁽¹¹⁹⁾.

SEGUIMENTO

Devemos seguir as recomendações do I Consenso sobre GPAA da Sociedade Brasileira de Glaucoma⁽⁹¹⁾. Exame oftalmológico, perimetria computadorizada e fotografia este-

reoscópica do disco, em diapositivo, com frequência a ser determinada pelo estágio e estabilidade da doença, são as ferramentas mínimas para seguimento do paciente com GPN.

Além disso, podemos lançar mão da oftalmoscopia confocal de varredura a laser com o HRT, que possui um programa de avaliação de progressão bastante interessante⁽¹²⁰⁾. Ainda para análise do disco óptico, temos a tomografia de coerência óptica (Stratus OCT). Para estudo da CFN, temos o polarímetro de varredura a laser com compensador variável de córnea (GDx VCC). Contudo, esses dois últimos aparelhos não possuem programas específicos para avaliação de progressão⁽¹²¹⁻¹²³⁾.

Finalmente, transcrevemos as conclusões de uma revisão sistemática da Cochrane, em que os autores relatam que no único estudo selecionado sobre a influência da redução da Po nos resultados de preservação do campo visual (o CNTGS) essa somente se mostrou significativa quando os dados foram corrigidos para o efeito do desenvolvimento de catarata. Os resultados para os antagonistas de cálcio são promissores, mas ensaios clínicos maiores devem ser feitos. Os estudos que focaram a redução da Po ou variáveis hemodinâmicas não foram necessariamente relevantes para seu efeito no GPN⁽¹⁵⁾.

ABSTRACT

Normal tension glaucoma is an optic neuropathy in which the retinal nerve fiber layer thickness is reduced, the optic nerve is pathologically excavated, and the visual field is disturbed, although intraocular pressure is classified as normal. Patients with normal tension glaucoma are a heterogeneous group in which many systemic pathologic conditions may be present, and presenting ocular clinical signs that are difficult to be identified in the early stages of the disease. Treatment is more challenging than in hypertensive glaucomas. The authors sought to review the pathophysiology and differential diagnosis of this condition assessing vascular, rheumatic, neurological and genetic aspects that should be studied, as well as its treatment. The sources of references are PubMed (MEDLINE), LILACS and Cochrane Library (CENTRAL) databases.

Keywords: Glaucoma/diagnosis; Glaucoma/physiopathology; Glaucoma/therapy; Glaucoma/complications; Glaucoma, open-angle; Diagnostic techniques, ophthalmological; Tonometry, ocular/methods; Diagnosis, differential; Review [publication type]

REFERÊNCIAS

1. Bankes JL, Perkins ES, Tzolakis S, Wright JE. Bedford glaucoma survey. *Br Med J*. 1968;1(595):791-6.
2. Shiose Y, Komuro K, Itoh T, Amano M, Kawase Y. New system for mass screening of glaucoma as part of automated multiphasic health testing services. *Jpn J Ophthalmol*. 1981;25(1):106-77.
3. Sakata K, Scapucin L, Sakata LM, Carvalho ACA, Selonke I, Sakata VM, et al. Projeto glaucoma: resultados parciais 2000 na região de Piraquara-PR. *Arq Bras Oftalmol*. 2002;65(3):333-7.
4. Shields MB. *Textbook of glaucoma*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
5. Werner EB. *Normal-tension of glaucoma*. 2nd ed. New York: Mosby; 1995.
6. Fechtner RD, Realini T. *Normal-tension glaucoma* [monography on the Internet]. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2004. [citado 2004 Jun 10]. Available from: <http://www.aao.org/education/courses/ntg/index.cfm>
7. Buono LM, Foroozan R, Sergott RC, Savino PJ. Is normal tension glaucoma actually an unrecognized hereditary optic neuropathy? New evidence from genetic analysis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(6):362-70.
8. Quigley HA. New paradigms in the mechanisms and management of glaucoma. *Eye* [serial on the Internet]. 2004 Oct. [cited 2004 Dez 17]. DOI:10.1038. Available from: <http://www.nature.com/eye/journal/vaop/ncurrent/full/6701746a.html>
9. Gramer E, Leydhecker W. [Glaucoma without ocular hypertension. A clinical study]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1985;186(4):262-7. German.
10. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):487-97. Erratum in: *Am J Ophthalmol* 1999;127(1):120.
11. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):498-505.
12. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M: Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2001;108(2):247-53.
13. Tavares IM, Melo Jr LAS, Fasolo LR, Moura CR, Prata Jr JA, Schor R, et al. Estudo do Glaucoma de Pressão Normal (CNTGS) e Estudo do Tratamento da Hipertensão Ocular (OHTS). In: Paranhos Jr A, Mello PAA, Reys JC, editores. *Atualidades: grandes ensaios clínicos em glaucoma*. São Paulo: Lemos; 2003. p.8-13.
14. Sommer A. Collaborative normal-tension glaucoma study. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(6):776-7.
15. Sycha T, Vass C, Findl O, Bauer P, Groke I, Schmetterer L, et al. Interventions for normal tension glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4): CD002222.
16. Caprioli J. The treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):578-81.
17. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Rosenberg LF, Ritch R, Yang JW. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 2005;112(3):376-85.
18. Stroman GA, Stewart WC, Golnik KC, Cure JK, Olinger RE. Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(2):168-72.
19. Drance S, Anderson DR, Schulzer M: Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(6): 699-708.
20. Kim SJ, Park KH. Four cases of normal-tension glaucoma with disk hemorrhage combined with branch retinal vein occlusion in the contralateral eye. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(2):357-9.
21. Vetrugno M, Cicco G, Cantatore F, Arnese L, Delle Noci N, Sborgia C. Red blood cell deformability, aggregability and cytosolic calcium concentration in normal tension glaucoma. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31(4):295-302.
22. Akar ME, Taskin O, Yucel I, Akar Y. The effect of the menstrual cycle on optic nerve head analysis in healthy women. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004; 82(6):741-5.
23. Akar Y, Yucel I, Akar ME, Taskin O, Ozer HO. Menstrual cycle-dependent changes in visual field analysis of healthy women. *Ophthalmologica*. 2005; 219(1):30-5.
24. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Volpe A, De Aloysio D. Hormone therapy and ophthalmic artery blood flow changes in women with primary open-angle glaucoma. *Menopause*. 2004;11(1):69-77.
25. Toda Y, Tang S, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Tsukahara S, et al. Mutations in the optineurin gene in Japanese patients with primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Am J Med Genet*. 2004; 125(1):1-4.
26. Grus FH, Joachim SC, Hoffmann EM, Pfeiffer N. Complex autoantibody repertoires in patients with glaucoma. *Mol Vis*. 2004;10:132-7.
27. Tomita G. The optic nerve head in normal-tension glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(2):116-20.
28. Fuse N, Takahashi K, Akiyama H, Nakazawa T, Seimiya M, Kuwahara S, et al. Molecular genetic analysis of optineurin gene for primary open-angle and normal tension glaucoma in the Japanese population. *J Glaucoma*. 2004; 13(4):299-303.

29. Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, Brice G, Desai T, Trifan OC, et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *Am J Hum Genet.* 1998;62(3):641-52.
30. Kremmer S, Kreuzfelder E, Bachor E, Jahnke K, Selbach JM, Seidahmadi S. Coincidence of normal tension glaucoma, progressive sensorineural hearing loss, and elevated antiphosphatidylserine antibodies. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(10):1259-62.
31. Bachor E, Kremmer S, Kreuzfelder E, Jahnke K, Seidahmadi S. Antiphospholipid antibodies in patients with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [serial on the Internet]. 2005 Feb; DOI: 10.1007/s00405-004-0877-y. Available from: http://www.springerlink.com/media/6EA5QHQRUQD2M1VN8Q9X/Contributions/7/G/7/8/7G78FBGEBBTNNWDG_html/fulltext.html
32. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan—a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol.* 1991;35(2):133-55.
33. Kent A. Low-tension glaucoma. In: Higginbotham E, Lee D, editors. *Clinical guide to glaucoma management.* Woburn: Elsevier; 2004. p.183.
34. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(6):714-20; discussion 829-30.
35. Sakata K, Selonke I, Schmitt A, Garndinetti A, Sakata V, Guerra DR, et al. Glaucoma de pressão normal e espessura corneana central. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(6):619-22.
36. Dave H, Kutschan A, Pauer A, Wiegand W. [Measurement of corneal thickness in glaucoma patients]. *Ophthalmologie.* 2004;101(9):919-24. German.
37. Meirelles SHS, Stohler NSF, Mariano MP, Yamane R, Yamane Y. Espessura corneana no glaucoma de pressão normal. *Rev Bras Oftalmol.* 2001;60(1):56-64.
38. Wu LL, Suzuki Y, Ideta R, Araie M. Central corneal thickness of normal tension glaucoma patients in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2000;44(6):643-7.
39. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology.* 2001; 108(10):1779-88.
40. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, Kelly SP, Kwartz J, Henson D, et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology.* 1999;106(11):2154-60.
41. Morad Y, Sharon E, Hefetz L, Nemet P. Corneal thickness and curvature in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;125(2):164-8.
42. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(2):85-9.
43. Paranhos Jr A, Paranhos FR, Prata Jr JA, Omi CA, Mello PA, Shields MB. Influence of keratometric readings on comparative intraocular pressure measurements with Goldmann, Tono-Pen, and noncontact tonometers. *J Glaucoma.* 2000;9(3):219-23.
44. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(1):23-7.
45. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC; Barbados Eye Study Group. Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(2):240-4.
46. Calixto N, Meira DM, Cronemberger S. Estudo de pacientes com suspeita diagnóstica de glaucoma de pressão normal. *Rev Bras Oftalmol.* 1997;56(11): 823-34.
47. Sakata L, Busato D, Gonzalez EW, Mucke D, Sakata V, Sakata K. Curva tensional diária no glaucoma de pressão normal - análise de 39 casos. *Rev Bras Oftalmol.* 2003;62(4):259-65.
48. Araújo MC, Katayama ME, Fontes M, Yamane R. Reprodutividade e perfil da minicurva da pressão intra-ocular em um hospital universitário. *Rev Bras Oftalmol.* 2001;60(6):402-9.
49. Tavares IM, Melo Jr LAS, Motta MM, Higa FS, Mello PA, Paranhos Jr A. Tonometria de não-contato: variação com medidas repetidas com e sem colírio anestésico. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(6):835-8.
50. Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of the optic nerve head in high- and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(8):1145-9.
51. Eid TE, Spaeth GL, Moster MR, Augsburg JJ. Quantitative differences between the optic nerve head and peripapillary retina in low-tension and high-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(6):805-13.
52. Kiriya N, Ando A, Fukui C, Nambu H, Nishikawa M, Terauchi H, et al. A comparison of optic disc topographic parameters in patients with primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241(7):541-5.
53. Borges KF. Análise esteriométrica do disco óptico com Heidelberg Retina Tomograph (HRT) em pacientes com Glaucoma de Tensão Normal (GNT). *Rev Bras Oftalmol.* 1999;58(6):459-62.
54. Ahn JK, Kang JH, Park KH. Correlation between a disc hemorrhage and peripapillary atrophy in glaucoma patients with a unilateral disc hemorrhage. *J Glaucoma.* 2004;13(1):9-14.
55. Susanna Junior R, Nicoleta MT, Fontes MLM. Atrofia peripapilar em glaucoma de pressão normal, de pressão normal, de pressão elevada e em hipertensos oculares e sua importância clínica. *Rev Bras Oftalmol.* 1992;51(6):365-70.
56. Park KH, Park SJ, Lee YJ, Kim JY, Caprioli J. Ability of peripapillary atrophy parameters to differentiate normal-tension glaucoma from glaucomalike disk. *J Glaucoma.* 2001;10(2):95-101.
57. Borges KF. Análise com Heidelberg Retina Tomograph da espessura da camada de fibras nervosas retinianas e do volume de escavação papilar em zonas alfa e beta de atrofia para-papilar em pacientes glaucomatosos. *Rev Bras Oftalmol.* 2000;59(3):204-8.
58. Anderson DR: Normal Tension Glaucoma Study. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14(2):86-90.
59. Kubota T, Khalil AK, Honda M, Ito S, Nishioka Y, Inomata H. Comparative study of retinal nerve fiber layer damage in Japanese patients with normal- and high-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 1999;8(6):363-6.
60. Medeiros FA, Dantas NC, Ginguerra MA, Susanna Junior R. Análise da camada de fibras nervosas da retina em portadores de enxaqueca com aura. *Arq Bras Oftalmol.* 2001;64(5):389-93.
61. Burk RO, Tuulonen A, Airaksinen PJ. Laser scanning tomography of localised nerve fiber layer defects. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(10):1112-7.
62. Barboza WL, Susanna Junior R. Detecção de defeitos localizados na camada de fibras nervosas retinianas pelo Heidelberg Retina Tomograph. *Rev Bras Oftalmol.* 1998;57(3):195-200.
63. Teesalu P, Tuulonen A, Airaksinen PJ. Optical coherence tomography and localized defects of the retinal nerve fiber layer. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(1):49-52.
64. Cense B, Chen TC, Park BH, Pierce MC, de Boer JF. In vivo birefringence and thickness measurements of the human retinal nerve fiber layer using polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2004; 9(1):121-5.
65. Tavares IM, Sakai VN, Takata TT, Melo Jr LAS, Prata Jr JA. Agreement between optical coherence tomography and scanning laser polarimetry measurements of the retinal nerve fiber layer thickness in glaucomatous patients [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* [serial on the Internet]. 2005[cited Feb 10];46: E-Abstract 4816. Available from: http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/46/5/4816?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=tavares&andorexactitle=and&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1119655244017_2676&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=46&resourceType=1,10&journalcode=iovsmtg
66. Ajdelsztajn T, Tavares IM, Mello PA, Tanimoto S, Lottemberg CL, Paranhos Jr A. IOP fluctuation effects on scanning laser polarimetry with variable corneal compensator, optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [serial on the Internet]. 2004 [cited Mar 19];45: E-Abstract 3337. Available from: http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/45/53337?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=tavares&andorexactitle=and&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1119655355686_2682&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=45&resourceType=1,10&journalcode=iovsmtg
67. Mello PA, Fasolo LR, Tavares IM, Melo LAS, Jr, Paranhos A, Jr, Prata JA, Jr Sensitivity and specificity of CSLO, SLP, FDT and SWAP in primary open-angle glaucoma: univariate and multivariate analyses. [abstract] *Invest Ophthalmol Vis Sci.* [serial on the Internet]. 2004 [cited 2005 Jan 12];45: E-Abstract 5528. Available from: http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/5/5/5528?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=fasolo&andorexactitle=and&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1119654846633_2664&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=45&resourceType=1,10&journalcode=iovsmtg
68. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sanchez-Galeana CA, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(7):985-93.

69. Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of visual field defects in the low-tension glaucomas with those in the high-tension glaucomas. *Am J Ophthalmol.* 1984;97(6):730-7.
70. Johnson CA, Brandt JD, Khong AM, Adams AJ. Short-wavelength automated perimetry in low-, medium-, and high-risk ocular hypertensive eyes. Initial baseline results. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(1):70-6.
71. Delgado MF, Nguyen NT, Cox TA, Singh K, Lee DA, Dueker DK, et al. Automated perimetry: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109(12):2362-74.
72. Prata TS, Pires LA, Frizon L, Magosso L, Paranhos A, Jr, Mello PA. Lack of influence of spherical correction in high ametropias on concordance of frequency doubling technology exams [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci [serial on the Internet].* 2004[cited 2005 Apr 28];45: E-Abstract 3301. Available from: http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/45/5/3301?maxto%show=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=frizon&andorexactitle=and&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1119655492281_2685&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=45&resource=1,10&journalcode=iovsmtg
73. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(5):863-71.
74. Iihama DM, Aoki MM, Melo Jr LAS, Tavares IM, Paranhos Jr A. Comparison of visual field defects using different perimetries in glaucomatous patients [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci [serial on the Internet].* 2005 [cited 2005 Jan 27];46: E-Abstract 3726. Available from: http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/46/5/3726?maxto%show=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=aoki&andorexactitle=and&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1119655594508_2691&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=46&resource=1,10&journalcode=iovsmtg
75. Landers J, Sharma A, Goldberg I, Graham S. A comparison of perimetric results with the Medmont and Humphrey perimeters. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87(6):690-4. Erratum in: *Br J Ophthalmol.* 2003;87(8):1054.
76. Aoki MM, Iihama D, Melo LAS, Jr, Mello PA, Paranhos Jr A. Glaucomatous visual field defect: a comparison between static threshold and flicker perimetries [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci [serial on the Internet].* 2004 [cited 2005 May 24];45: E-Abstract 3307. Available from: http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/45/5/3307?maxto%show=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=aoki&andorexactitle=and&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1119655712170_2694&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=45&resource=1,10&journalcode=iovsmtg
77. Hood DC, Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Winn BJ, Ohri N, Liebmann JM, et al. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(2):492-8.
78. Copt RP, Thomas R, Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(1):14-6.
79. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica.* 1999; 213(2):76-96.
80. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Beta-blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(3):301-9.
81. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;48(4):380-5.
82. Kaiser HJ, Flammer J. Systemic hypotension: a risk factor for glaucomatous damage? *Ophthalmologica.* 1991;203(3):105-8.
83. Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, Stumpf D. Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993;231(12):677-80.
84. Hayreh SS. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999;10(6):474-82.
85. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol.* 1999;43(Suppl 1):S10-6.
86. Meyer JH, Brandi-Dohrn J, Funk J. Twenty four hour blood pressure monitoring in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(10):864-7.
87. Ogata N, Imaizumi M, Kurokawa H, Arichi M, Matsumura M. Optic nerve compression by normal carotid artery in patients with normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(2):174-9.
88. Allanore Y, Parc C, Monnet D, Brezin AP, Kahan A. Increased prevalence of ocular glaucomatous abnormalities in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1276-8.
89. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(5):820-9.
90. Cantor LB. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(5):920.
91. Mabuchi F, Yamagata Z, Kashiwagi K, Tang S, Iijima H, Tsukahara S. Analysis of myocilin gene mutations in Japanese patients with normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Genet.* 2001;59(4):263-8.
92. Hoyng PF, Kitazawa Y. Medical treatment of normal tension glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2002;47 (Suppl 1):S116-24.
93. Moura CR, Mello PAA. Tratamiento quirúrgico de glaucoma. Quito: Nocion; 1999.
94. Tavares IM, Higa FS. Implantes de drenagem para glaucoma. In: Paranhos Jr A, Prata Jr JA, Melo Jr LAS, Mello PAA, editores. *Urgências em glaucoma.* 2a ed. São Paulo: Lemos; 2005. p. 111-6.
95. Higa FS, Melo Jr LAS, Tavares IM, Tito IR, Mello PAA. Resultados do implante de Susanna em glaucoma refratário. *Rev Bras Oftalmol.* 2004;63(4): 223-9.
96. Lima VCW, Mello PAA, Prata Jr JA. Ciclofotocoagulação com laser diodo em glaucoma refratário, resultado a longo prazo. *Arq Bras Oftalmol.* 2003; 66(4):449-52.
97. Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leao P, Carvalho CA. Clinical findings and hemodynamic changes associated with severe occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology.* 1997;104(12):1994-2002.
98. Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leao P, Carvalho CA. The effects of carotid endarterectomy on the retrobulbar circulation of patients with severe occlusive carotid artery disease. An investigation by color Doppler imaging. *Ophthalmology.* 1999;106(2):306-10.
99. Costa VP, Harris A, Stefansson E, Flammer J, Kriegelstein GK, Orzalesi N, et al. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(6):769-805.
100. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002; 21(4):359-93.
101. Ritch R. Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma. *Med Hypotheses.* 2000;54(2):221-35.
102. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2003;110(2):359-62, discussion 362-4.
103. Piltz JR, Bose S, Lanchoney D. The effect of nimodipine, a centrally active calcium antagonist, on visual function and muscular blood flow in patients with normal-tension glaucoma and control subjects. *J Glaucoma.* 1998;7(5): 336-42.
104. Yamamoto T, Niwa Y, Kawakami H, Kitazawa Y. The effect of nilvadipine, a calcium-channel blocker, on the hemodynamics of retrobulbar vessels in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 1998;7(5):301-5.
105. Luksch A, Rainer G, Koyuncu D, Ehrlich P, Maca T, Gschwandner ME, et al. Effect of nimodipine on ocular blood flow and colour contrast sensitivity in patients with normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(1):21-5.
106. Barboza WL, Costa VP, Molnar L, Cerri GG. Efeitos da nimodipina na circulação retrobulbar em glaucoma de pressão normal: análise por Doppler colorido. *Arq Bras Oftalmol.* 1997;60(2):170-3.
107. Okada Y, Ichikawa M, Ishii K, Hara H. Effects of topically instilled bunazosin hydrochloride and other ocular hypotensive drugs on endothelin-1-induced constriction in rabbit retinal arteries. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;48(5):465-9.
108. Wu KY, Wang HZ, Hong SJ. Inhibition of endothelin-1 and KCL-induced increase of [CA2+]i by antiglaucoma drugs in cultured A7r5 vascular smooth-muscle cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004;20(3):201-9.
109. Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, Katz LJ, Cantor LB, Martin BJ. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(2):168-75.
110. Harris A, Migliardi R, Rechtman E, Cole CN, Yee AB, Garzozzi HJ. Comparative analysis of the effects of dorzolamide and latanoprost on ocular

- hemodynamics in normal tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol.* 2003;13(1):24-31.
111. Galvão Neto P, Figueiredo CR, Suzuki Júnior ER, Figueiredo BP, Batista WD. Efeito dos beta-bloqueadores na pressão intra-ocular e fluxo sanguíneo ocular pulsátil. *Rev Bras Oftalmol.* 2003;62(11):833-40.
112. Figueiredo CR, Suzuki Júnior ER, Ribeiro BB, Figueiredo BP, Batista WD, Agostini Netto J. Efeito do Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost e Unoprotona na pressão intra-ocular e no fluxo sanguíneo ocular. *Rev Bras Oftalmol.* 2002;61(12):863-9.
113. Figueiredo CR, Figueiredo BP. Fluxo sanguíneo ocular em hipotensores oculares tópicos: estudo prospectivo. *Rev Bras Oftalmol.* 2001;60(7):471-6.
114. Stefansson E, Pedersen DB, Jensen PK, la Cour M, Kiilgaard JF, Bang K, et al. Optic nerve oxygenation. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(3):307-32.
115. Hare W, WoldeMussie E, Lai R, Ton H, Ruiz G, Feldmann B, et al. Efficacy and safety of memantine, an NMDA-type open-channel blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey. *Surv Ophthalmol.* 2001;45 (Suppl 3):S284-9, discussion S295-6.
116. Lipton SA. Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(Suppl 1):S38-46.
117. Wheeler LA, Lai R, WoldeMussie E. From the lab to the clinic: activation of an alpha-2 agonist pathway is neuroprotective in models of retinal and optic nerve injury. *Eur J Ophthalmol.* 1999;9(Suppl 1):S17-21.
118. Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R. Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(Suppl 1):S47-51.
119. Mello PAA, Melo Jr LAS. Glaucoma nos nossos dias: revendo conceitos e custos. *Rev Bras Oftalmol.* 2003;62(9):669-77.
120. Kato A, Sugiyama K, Kono Y, Uchida H, Tomita G, Yamamoto T. [Serial topographic changes at the optic disc in normal-tension glaucoma viewed with scanning laser tomography]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2003;107(10):597-601. Japanese.
121. Fasolo LR, Mello PAA, Prata Jr JA. Novos métodos propedêuticos em glaucoma. *Rev Bras Oftalmol.* 2004;63(3):197-207.
122. Tavares IM, Melo Jr LAS, Prata Jr JA, Paranhos Jr A, Mello PAA. Longitudinal changes in the anatomical and functional glaucoma evaluation tests after trabeculectomy. In: American Academy of Ophthalmology/SEO Joint Meeting; 2004 Oct 23-27; New Orleans. p. 183.
123. Tavares IM. Avaliação das alterações anatômicas e funcionais após a trabeculectomia [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2004.



Agora seus artigos científicos
para publicação nos Arquivos Brasileiros
de Oftalmologia devem ser submetidos por
via eletrônica.

Saiba mais sobre esta ferramenta fácil e moderna
de gerenciamento editorial dos ABO.

Visite o site eletrônico dos ABO

www.aboonline.com.br