

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

MARCELO PEREIRA DE MACEDO

**Avaliação das propriedades biomecânicas da córnea e
da pressão intraocular biomecanicamente corrigida,
sob diferentes níveis de pressão intraocular, em indivíduos
sadios e portadores de glaucoma primário de ângulo aberto**

São Paulo

2024

MARCELO PEREIRA DE MACEDO

**Avaliação das propriedades biomecânicas da córnea e
da pressão intraocular biomecanicamente corrigida,
sob diferentes níveis de pressão intraocular, em indivíduos
sadios e portadores de glaucoma primário de ângulo aberto**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Hatanaka

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Macedo, Marcelo Pereira de

Avaliação das propriedades biomecânicas da córnea e da pressão intraocular biomecanicamente corrigida, sob diferentes níveis de pressão intraocular, em indivíduos sadios e portadores de glaucoma primário de ângulo aberto / Marcelo Pereira de Macedo; Marcelo Hatanaka, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) - Programa de Oftalmologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Glaucoma 2. Pressão intraocular 3. Teste de sobrecarga hídrica 4. Tonometria de aplanção de Goldmann 5. Corvis ST 6. Índice SP-A1 7. Rigidez corneana 8. Tonometria ocular 9. Propriedades biomecânicas. I. Hatanaka, Marcelo, orient. II. Título

USP/FM/DBD-044/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Deócles Pereira de Macedo** (*in memoriam*) e **Maria Antonieta Frisina Macedo**, por serem os meus maiores exemplos de vida e me incentivarem a nunca desistir dos meus sonhos.

Aos meus irmãos e cunhado, **Eduardo Macedo**, **Erika Macedo**, **Marcio Macedo** e **Marcos Alonso Garcia**, por me apoiarem sempre a seguir em frente, em toda a ajuda que tive durante minha graduação e formação de vida. Obrigado por fazerem parte desse grande sonho que pude realizar.

À minha mulher **Laura Pires da Cunha** e meus filhos, **Gabriel Cunha Macedo** e **Cecília Cunha Macedo**, por me ensinarem o verdadeiro amor de uma família. Obrigado, Laura, por me dar os maiores presentes que poderia ter nessa vida que são meus filhos. Seu apoio e presença foram essenciais para eu percorrer todo esse caminho. Amo vocês!!

Aos meus sogros, **Marcelo Cunha** (*in memoriam*) e **Rosana Pires da Cunha**, pelo incentivo e ensinamentos.

Aos queridos **Osmar Murata** e **Kazuco Murata**, por terem me recebido e cuidado de mim como um filho durante anos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Hatanaka**, pela paciência, confiança, orientações desta tese e todos os outros ensinamentos.

Ao **Prof. Dr. Remo Susanna Jr.**, pelo apoio e ensinamentos ao longo desses anos.

Ao **Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, pela oportunidade e incentivo da pós-graduação da Universidade de São Paulo.

Ao **Prof. Dr. Renato Ambrósio Jr.**, por todo o suporte e ensinamentos fundamentais para a conclusão desta tese de doutorado.

Aos Doutores **Dra. Wilma L. Barbosa, Dr. Marcio Mendes, Dr. Renato Germano, Dra. Josenalva Cassiano, Dr. Ricardo Suzuki e Dra. Luciana Alencar**, pelos ensinamentos durante minha formação e, de alguma forma, no caminho da confecção dessa tese.

Ao **Dr. Alexandre Omino**, por ter sido meu mentor e me incentivado a seguir esse caminho da minha profissão.

A todos meus chefes que tive durante minha formação e meus alunos, que me motivam cada dia mais a seguir esse caminho.

À **Universidade de São Paulo**, pelo apoio a todos meus ensinamentos e por fornecerem todos os recursos necessários para que esta tese se tornasse possível.

À **Regina Ferreira de Almeida**, muito obrigado pelas inúmeras conversas e ajuda durante esses anos de pós-graduação. Seu carinho e dedicação foram fundamentais para todo esse percurso.

Ao **Enrico Nitschke, Sven Reisdorf e Letícia Satsiê** pelo apoio em todas as análises e publicações durante esses anos de doutorado com o Corvis ST.

“A persistência é o caminho do êxito”.

Charles Chaplin

RESUMO

Macedo MP. Avaliação das propriedades biomecânicas da córnea e da pressão intraocular biomecanicamente corrigida, sob diferentes níveis de pressão intraocular, em indivíduos saudáveis e portadores de glaucoma primário de ângulo aberto [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: As propriedades biomecânicas da córnea influenciam a medição da pressão intraocular (PIO) pelo tonômetro de aplanção de Goldmann (TAG) ⁽¹⁾. O Corvis ST (CST), da OCULUS (Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany), é um tonômetro que, por meio de uma câmera Scheimpflug de alta velocidade, registra a deformação corneana para calcular a PIO biomecanicamente corrigida (bIOP) e diversos parâmetros biomecânicos ⁽²⁾. É crucial compreender se uma mesma córnea, em diferentes níveis de PIO, pode gerar distintos parâmetros biomecânicos, o que poderia comprometer o cálculo da bIOP. **Objetivo:** Avaliar as variações das pressões intraoculares (PIOs) e dos parâmetros biomecânicos da córnea, utilizando o dispositivo CST, em pacientes saudáveis e com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), sob diferentes níveis de PIO induzidos pelo Teste de Sobrecarga Hídrica (TSH). O método de TAG foi empregado como referência para a comparação das PIOs analisadas. **Métodos:** Estudo longitudinal e prospectivo com 59 participantes, incluindo voluntários saudáveis e portadores de GPAA. O TSH foi empregado para induzir variações na PIO, medida pelo TAG e CST. Parâmetros biomecânicos da córnea, como comprimento de aplanção 1 e 2 (A1T e A2T), velocidade 1 e 2 (A1V e A2V), amplitude de deformação (DA), índice de tensão-deformação (SSI) e parâmetro de rigidez corneana na primeira aplanção (SP-A1), foram analisados. **Resultados:** A PIO aumentou significativamente após o TSH em todos os grupos. Entre os pacientes saudáveis e com GPAA (59 pacientes), o TAG mostrou um aumento de $18,51 \pm 5,03$ mmHg para $23,0 \pm 6,77$ mmHg ($p < 0,0001$), a PIO não corrigida pelo CST (IOPnct) de $18,95 \pm 4,47$ mmHg para $23,52 \pm 6,91$ mmHg ($p < 0,0001$), e a bIOP de $17,64 \pm 4,07$ mmHg para $21,90 \pm 6,06$ mmHg ($p < 0,0001$). Nos pacientes saudáveis, houve um aumento da TAG de $14,10 \pm 3,08$ mmHg para $17,03 \pm 3,97$ mmHg ($p < 0,0001$), da IOPnct de $14,84 \pm 2,82$ mmHg para $17,52 \pm 4,15$ mmHg ($p < 0,0001$), e da bIOP de $14,13 \pm 2,51$ mmHg para $16,72 \pm 3,75$ mmHg ($p < 0,0001$). Para os pacientes com GPAA, a TAG aumentou de $22,77 \pm 1,83$ mmHg para $28,77 \pm 2,56$ mmHg ($p < 0,0001$), a IOPnct de $22,92 \pm 2,04$ mmHg para $29,31 \pm 2,90$ mmHg ($p < 0,0001$), e a bIOP de $21,03 \pm 1,69$ mmHg para $26,92 \pm 2,63$ mmHg ($p < 0,0001$). Observou-se concordância entre TAG, IOPnct e bIOP, pelo método de Bland-Altman. A maioria dos parâmetros biomecânicos apresentou alterações significativas durante o TSH, evidenciando a influência da PIO sobre a rigidez corneana. A análise de correlação de Pearson ressaltou uma relação positiva e estatisticamente significativa entre

o aumento da PIO induzido pelo TSH e as medidas de rigidez corneana pelo CST, com valores de $p < 0,0001$. Ao analisar os dados de forma agregada para todos os pacientes incluídos no estudo, as velocidades A1V diminuíram de $0,21 \text{ m/s} \pm 0,05$ para $0,12 \text{ m/s} \pm 0,02$, as velocidades A2V de $-0,37 \text{ m/s} \pm 0,08$ para $-0,23 \text{ m/s} \pm 0,03$, e a DA de $1,07 \text{ mm} \pm 0,12$ para $0,98 \text{ mm} \pm 0,13$. O SP-A1 aumentou de $106,5 \pm 191,8$ para $116,9 \pm 220,6$ (todos $p < 0,0001$). Para os pacientes sadios, as mudanças nos parâmetros biomecânicos após o TSH foram similares, com A1V diminuindo de $0,22 \text{ m/s} \pm 0,05$ no basal para $0,13 \text{ m/s} \pm 0,02$ no pico, A2V de $-0,37 \text{ m/s} \pm 0,08$ para $-0,24 \text{ m/s} \pm 0,04$, e DA de $1,07 \text{ mm} \pm 0,12$ para $0,99 \text{ mm} \pm 0,13$. O SP-A1 aumentou de $106,49 \pm 191,8$ para $116,89 \pm 220,6$ (todos $p < 0,0001$). No grupo de pacientes com GPAA, A1V reduziu de $0,11 \text{ m/s} \pm 0,01$ para $0,09 \text{ m/s} \pm 0,01$, A2V de $-0,21 \text{ m/s} \pm 0,04$ para $-0,15 \text{ m/s} \pm 0,03$, e DA de $0,88 \text{ mm} \pm 0,07$ para $0,74 \text{ mm} \pm 0,08$. O SP-A1 aumentou de $129,7 \pm 217,5$ para $139,8 \pm 225,8$ (todos $p < 0,0001$). O índice SP-A1 do CST destacou-se na avaliação da rigidez corneana em relação à PIO elevada. **Conclusão:** O CST apresentou resultados consistentes com aqueles obtidos pela TAG em diferentes níveis de PIO. Além disso, foi estabelecida uma correlação significativa entre as PIOs induzidas pelo TSH e a rigidez corneana, com variações nos parâmetros A1V, A2V, DA e SP-A1, especialmente em condições de PIO elevada.

Palavras-chave: Glaucoma. Pressão intraocular. Teste de sobrecarga hídrica. Tonometria de aplanção de Goldmann. Corvis ST. Índice SP-A1. Rigidez corneana. Tonometria ocular. Propriedades biomecânicas.

ABSTRACT

Macedo MP. Evaluation of corneal biomechanical properties and biomechanically corrected intraocular pressure under different intraocular pressure levels in healthy individuals and primary open-angle glaucoma patients [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

Introduction: The biomechanical properties of the cornea influence the measurement of intraocular pressure (IOP) by the Goldmann applanation tonometer (GAT) ⁽¹⁾. The Corvis ST (CST) by OCULUS (Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) is a tonometer that uses a high-speed Scheimpflug camera to record corneal deformation to calculate the biomechanically corrected IOP (bIOP) and various biomechanical parameters ⁽²⁾. It is crucial to understand whether the same cornea, at different IOP levels, can generate different biomechanical parameters, which could compromise the calculation of bIOP. **Objective:** To evaluate the variations of intraocular pressures (IOPs) and corneal biomechanical parameters using the CST device in healthy individuals and patients with primary open-angle glaucoma (POAG), under different IOP levels induced by the Water Drinking Test (WDT). The GAT method was used as a reference for the comparison of the analyzed IOPs. **Methods:** A longitudinal and prospective study was conducted with 59 participants, including healthy volunteers and patients with POAG. The WDT was employed to induce variations in IOP, measured by GAT and CST. Corneal biomechanical parameters such as applanation lengths 1 and 2 (A1T and A2T), velocities 1 and 2 (A1V and A2V), deformation amplitude (DA), strain-stress index (SSI), and corneal stiffness parameter at first applanation (SP-A1) were analyzed. **Results:** IOP significantly increased after the WDT in all groups. Among healthy subjects and patients with POAG (59 patients in total), GAT demonstrated an increase from 18.51 ± 5.03 mmHg to 23.0 ± 6.77 mmHg ($p < 0.0001$), the uncorrected IOP by CST (IOPnct) from 18.95 ± 4.47 mmHg to 23.52 ± 6.91 mmHg ($p < 0.0001$), and bIOP from 17.64 ± 4.07 mmHg to 21.90 ± 6.06 mmHg ($p < 0.0001$). In healthy patients, there was an increase in GAT from 14.10 ± 3.08 mmHg to 17.03 ± 3.97 mmHg ($p < 0.0001$), in IOPnct from 14.84 ± 2.82 mmHg to 17.52 ± 4.15 mmHg ($p < 0.0001$), and in bIOP from 14.13 ± 2.51 mmHg to 16.72 ± 3.75 mmHg ($p < 0.0001$). For patients with POAG, GAT increased from 22.77 ± 1.83 mmHg to 28.77 ± 2.56 mmHg ($p < 0.0001$), IOPnct from 22.92 ± 2.04 mmHg to 29.31 ± 2.90 mmHg ($p < 0.0001$), and bIOP from 21.03 ± 1.69 mmHg to 26.92 ± 2.63 mmHg ($p < 0.0001$). Consistency was observed between GAT, IOPnct, and bIOP using the Bland-Altman method. Most biomechanical parameters showed significant changes during the WDT, highlighting the influence of IOP on corneal stiffness. Pearson's correlation analysis emphasized a positive and statistically significant relationship between the increase in IOP induced by the WDT and the corneal stiffness measurements by CST, with p-values

<0.0001. When analyzing the data aggregated for all patients included in the study, the A1V velocities decreased from $0.21 \text{ m/s} \pm 0.05$ to $0.12 \text{ m/s} \pm 0.02$, A2V velocities from $-0.37 \text{ m/s} \pm 0.08$ to $-0.23 \text{ m/s} \pm 0.03$, and the DA from $1.07 \text{ mm} \pm 0.12$ to $0.98 \text{ mm} \pm 0.13$. The SP-A1 increased from 106.5 ± 191.8 to 116.9 ± 220.6 (all $p < 0.0001$). For healthy patients, the changes in biomechanical parameters after the WDT were similar, with A1V decreasing from $0.22 \text{ m/s} \pm 0.05$ at baseline to $0.13 \text{ m/s} \pm 0.02$ at peak, A2V from $-0.37 \text{ m/s} \pm 0.08$ to $-0.24 \text{ m/s} \pm 0.04$, and DA from $1.07 \text{ mm} \pm 0.12$ to $0.99 \text{ mm} \pm 0.13$. The SP-A1 increased from 106.49 ± 191.8 to 116.89 ± 220.6 (all $p < 0.0001$). In the group of patients with POAG, A1V reduced from $0.11 \text{ m/s} \pm 0.01$ to $0.09 \text{ m/s} \pm 0.01$, A2V from $-0.21 \text{ m/s} \pm 0.04$ to $-0.15 \text{ m/s} \pm 0.03$, and DA from $0.88 \text{ mm} \pm 0.07$ to $0.74 \text{ mm} \pm 0.08$. The SP-A1 increased from 129.7 ± 217.5 to 139.8 ± 225.8 (all $p < 0.0001$). The CST SP-A1 index was highlighted in the assessment of corneal stiffness in relation to elevated IOP. **Conclusion:** The CST demonstrated consistent results with those obtained by GAT at varying levels of IOP. Furthermore, a significant correlation was established between TSH-induced IOPs and corneal stiffness, with notable variations in the A1V, A2V, DA, and SP-A1 parameters, particularly under elevated IOP conditions.

Keywords: Glaucoma. Intraocular pressure. Water drinking test. Goldmann applanation tonometry. Corvis ST. SP-A1 index. Corneal stiffness. Ocular tonometry. Biomechanical properties.

LISTAS

FIGURAS

- Figura 1 -** Os possíveis mecanismos para a influência das propriedades estruturais e materiais da córnea na medição da PIO pela tonometria de aplanção. As dimensões da curvatura da córnea foram exageradas para ilustração. Modificado de Liu J, Roberts CJ. *Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: Quantitative analysis. J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):146–5532
- Figura 2 -** Curva tensão/deformação para um material elástico e viscoelástico. 2a. Um material elástico retornará à sua configuração normal assim que a tensão externa for removida, revertendo pelo mesmo caminho de tensão/deformação. 2b. Um material viscoelástico também retornará à configuração normal, mas por um caminho diferente. A área entre as duas curvas representa a energia dissipada pelo material e é denominada histerese34
- Figura 3 -** Orientação preferencial das fibrilas de colágeno no estroma posterior. As fibrilas têm um arranjo limbo a limbo ordenado, correndo preferencialmente nos meridianos inferior-superior e medial-lateral, entrelaçando-se circunferencialmente com as fibrilas de colágeno esclerais no limbo. Modificado de *Survey of Ophthalmology volume 52 supplement 2 – November 2007*36
- Figura 4 -** No ORA, a pressão do ar externo aumenta até a córnea aplanar na pressão P1. A pressão do ar continua aumentando até um pico (Pmax) e depois diminui gradualmente, passando por um segundo evento de aplanção na pressão do ar, P2. Modificado de Luce DA. *Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1).....39
- Figura 5 -** CST na tela de resposta dinâmica corneana, apresentando diversos parâmetros biomecânicos, ECC, PIO e imagens de Scheimpflug da córnea em diferentes momentos de aplanção43

TABELAS

Tabela 1 -	CST – Parâmetros biomecânicos disponíveis no aparelho e suas descrições	42
Tabela 2 -	Dados descritivos dos participantes sadios e com GPAA ..	63
Tabela 3 -	Pressão intraocular dos pacientes sadios e com GPAA avaliada pelo TAG e CST antes (basal) e após a TSH (pico).....	64
Tabela 4 -	Avaliação dos parâmetros biomecânicos da córnea dos pacientes sadios e com GPAA avaliados pelo CST antes (basal) e após a TSH (pico)	66
Tabela 5 -	Dados descritivos dos participantes sadios	75
Tabela 6 -	Pressão intraocular dos pacientes sadios avaliada pelo TAG e CST antes (basal) e após a TSH (pico) (n=29)	76
Tabela 7 -	Avaliação dos parâmetros biomecânicos da córnea dos pacientes sadios avaliados pelo CST antes (basal) e após a TSH (pico).....	78
Tabela 8 -	Dados descritivos dos participantes com GPAA	87
Tabela 9 -	Pressão intraocular dos pacientes com GPAA avaliada pelo TAG e CST antes (basal) e após a TSH (pico)	88
Tabela 10 -	Avaliação dos parâmetros biomecânicos da córnea dos pacientes com GPAA avaliados pelo CST antes (basal) e após a TSH (pico)	90

GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Histograma de frequência com a distribuição das medidas da ECC dos pacientes sadios e com GPAA.....63
- Gráfico 2** - Comparação entre as PIOs medidas antes (basal) e após (pico) o TSH, utilizando TAG e CST (IOPnct e bIOP). A análise estatística das medições basais e dos picos pressóricos não identificou diferenças significativas entre as técnicas (Basal: TAG vs. IOPnct, $p=0,99$; TAG vs. bIOP, $p=0,96$; IOPnct vs. bIOP, $p=0,81$; Pico: TAG vs. IOPnct, $p=0,99$; TAG vs. bIOP, $p=0,90$; IOPnct vs. bIOP, $p=0,63$)65
- Gráfico 3** - Representação gráfica da correlação entre os picos pressóricos após TSH. Os valores expressos em mmHg obtidos pelo TAG foram comparados com IOPnct e bIOP. r = coeficiente de correlação de Pearson67
- Gráfico 4** - Bland-Altman entre a TAG basal e a IOPnct basal dos pacientes sadios e com GPAA68
- Gráfico 5** - Bland-Altman entre a TAG basal e a bIOP basal dos pacientes sadios e com GPAA69
- Gráfico 6** - Bland-Altman entre a IOPnct basal e a bIOP basal dos pacientes sadios e com GPAA70
- Gráfico 7** - Bland-Altman entre a TAG pico e a IOPnct pico dos pacientes sadios e com GPAA71
- Gráfico 8** - Bland-Altman entre a TAG pico e a bIOP pico dos pacientes sadios e com GPAA72
- Gráfico 9** - Bland-Altman entre a IOPnct pico e a bIOP pico dos pacientes sadios e com GPAA73
- Gráfico 10** - Histograma de frequência com a distribuição das medidas de ECC no grupo dos pacientes sadios75
- Gráfico 11** - Comparação entre as PIOs medidas antes (basal) e após (pico) o TSH, utilizando TAG e CST (IOPnct e bIOP). A análise estatística das medições basais e dos picos pressóricos não identificou diferenças significativas entre as técnicas (TAG Basal x IOPnct Basal $p=0,96$; TAG Basal x bIOP Basal $p=0,99$; e IOPnct Basal x bIOP Basal $p=0,96$; TAG Pico x IOPnct Pico $p=0,99$; TAG Pico x bIOP Pico $p=0,99$; e IOPnct Pico x bIOP Pico $p=0,94$).....77

Gráfico 12 - Representação gráfica da correlação entre os picos pressóricos após TSH. Os valores expressos em mmHg obtidos pelo TAG foram comparados com IOPnct e bIOP. r= coeficiente de correlação de Pearson	79
Gráfico 13 - Bland-Altman entre a TAG basal e a IOPnct basal dos pacientes sadios	80
Gráfico 14 - Bland-Altman entre a TAG basal e a bIOP basal dos pacientes sadios	81
Gráfico 15 - Bland-Altman entre a IOPnct basal e a bIOP basal dos pacientes sadios	82
Gráfico 16 - Bland-Altman entre a TAG pico e a IOPnct pico dos pacientes sadios	83
Gráfico 17 - Bland-Altman entre a TAG pico e a bIOP pico dos pacientes sadios	84
Gráfico 18 - Bland-Altman entre a IOPnct pico e a bIOP pico dos pacientes sadios	85
Gráfico 19 - Histograma de frequência com a distribuição das medidas de espessura central da córnea no grupo com GPAA.	87
Gráfico 20 - Comparação entre as PIOs medidas antes (basal) e após (pico) o TSH, utilizando TAG e CST (IOPnct e bIOP). * diferença significativa entre os grupos, $p < 0,05$	89
Gráfico 21 - Representação gráfica da correlação entre os picos pressóricos após TSH. Os valores expressos em mmHg obtidos por TAG foram comparados com IOPnct e bIOP. r= coeficiente de correlação de Pearson	91
Gráfico 22 - Bland-Altman entre a TAG basal e a IOPnct basal dos pacientes com GPAA	92
Gráfico 23 - Bland-Altman entre a TAG basal e a bIOP basal dos pacientes com GPAA	93
Gráfico 24 - Bland-Altman entre a IOPnct basal e a bIOP basal dos pacientes com GPAA	94
Gráfico 25 - Bland-Altman entre a TAG pico e a IOPnct pico dos pacientes com GPAA	95
Gráfico 26 - Bland-Altman entre a TAG pico e a bIOP pico dos pacientes com GPAA	96
Gráfico 27 - Bland-Altman entre a IOPnct pico e a bIOP pico dos pacientes com GPAA	97

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A1 DefIAmp	Amplitude de deflexão da córnea
AV	Acuidade visual
bIOP	Pressão corrigida biomecanicamente, do Inglês, <i>biomechanical corrected intraocular pressure</i>
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
Comprimento A1T	Comprimento da primeira aplanção
Comprimento A2T	Duração da segunda aplanção
CST	<i>Corvis Scheimpflug Technology</i>
Corvis ST	<i>Corneal Visualization Scheimpflug Technology</i>
CV	Campo visual
DA	Amplitude máxima de deformação, do Inglês, <i>maximum deformation amplitude</i>
DefIA 2 mm	Razão de amplitude de deflexão em 2 mm, do inglês <i>deflection amplitude ratio at 2 mm</i>
ECC	Espessura central da córnea
EGPS	European Glaucoma Prevention Study
EMGT	Early Manifest Glaucoma Trial
ETDRS	Estudo do tratamento precoce da retinopatia diabética
FRC	Fator de resistência corneana
GAA	Glaucoma de ângulo aberto
GAF	Glaucoma de ângulo fechado
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
GPN	Glaucoma de pressão normal
HC	Concavidade corneana, do inglês <i>highest concavity</i>
HC	Histerese corneana
HC radius	Radius of corneal peaks at the moment of its highest concavity
HCDefIArea	Área de deflexão da córnea, do Inglês, <i>highest concavity deflection area</i>
HCdArcLength	Comprimento do arco delta da concavidade corneana, do Inglês, <i>highest concavity delta arc length</i>

HCDefIAmp	Amplitude de deflexão da córnea, do Inglês, <i>corneal deflection amplitude at the moment the highest concavity</i>
HO	Hipertenso ocular
IOPcc	Pressão intraocular compensada da córnea, do Inglês, <i>intraocular pressure corneal - compensated</i>
IOPg	Pressão intraocular equivalente à de Goldmann, do Inglês, <i>intraocular pressure Goldmann</i>
IOPnct	Pressão intraocular não corrigida, do Inglês <i>uncorrected IOP</i>
InvRadMax	Raio inverso máximo, do Inglês <i>maximum inverse radius</i>
LogMAR	Logaritmo do ângulo mínimo de resolução
Mpa	Mega Pascais
MPM	Mesmo profissional médico
OCT	Tomografia de coerência óptica
OHTS	<i>Ocular Hypertension Treatment Study</i>
ORA	Analisador de resposta ocular, do Inglês, <i>Ocular response analyser</i>
PD	Distância entre os picos, do Inglês, <i>distance peak</i>
PIO	Pressão intraocular
PIOs	Pressões intraoculares
Pmax	Pico máximo de concavidade da córnea
P1	Primeiro momento de aplanção da córnea
P2	Segundo momento de aplanção da córnea
Raio HC	Raio de curvatura corneana em sua maior concavidade, do Inglês, <i>radius of cornea curvature during the moment of its highest concavity</i>
Relação DA 2 mm	Razão de amplitude de deformação em 2 mm
SP	Rigidez corneana, do Inglês, <i>stiffness parameter</i>
SP-A1	Rigidez corneana na primeira aplanção da córnea, do Inglês, <i>stiffness parameter A1</i>
SP-HC	Rigidez corneana na deflexão máxima da córnea, do Inglês, <i>stiffness parameter HC</i>
SSI	Índice tensão-deformação, do inglês, <i>Strain Stress Index</i>
TAG	Tonometria de aplanção de Goldmann

Tempo A2	Tempo da segunda aplanção
Tempo HC	Tempo de ocorrência de maior concavidade corneana, do Inglês, <i>time from the measurement beginning to the moment of reaching the highest concavity</i>
TSH	Teste de sobrecarga hídrica
Velocidade A1V	Velocidade do ápice corneano
Velocidade A2V	Velocidade da segunda aplanção
WEMmax	Movimento máximo do olho inteiro, do Inglês, <i>maximum whole eye movement</i>
%	Por cento
mg/ml	Miligrama por mililitro
mm	Milímetro
mm²	Milímetro quadrado
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	Milissegundo
ms⁻¹	Um metro por segundo
µm	Micrômetro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	25
3 REVISÃO DA LITERATURA	27
3.1 PIO e sua relação com a ECC	28
3.2 Propriedades biomecânicas da córnea e glaucoma	31
3.3 ORA e CST	38
4 MÉTODOS	52
4.1 Critérios de Inclusão – indivíduos sadios.....	56
4.2 Critérios de Exclusão - indivíduos sadios.....	57
4.3 Critérios de Inclusão - indivíduos com glaucoma	57
4.4 Critérios de Exclusão - indivíduos com glaucoma	58
4.5 Desenho do Estudo	59
4.6 Tamanho da Amostra	60
4.7 Análise Estatística	60
5 RESULTADOS	62
6 DISCUSSÃO	99
7 CONCLUSÕES	116
8 ANEXOS	118
Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética.....	119
Anexo 2 – Publicação. Rev Bras Oftalmol. 2022.....	122
Anexo 3 – Publicação. Scientific Reports 2023.....	131
Anexo 4 – Publicação. ECOphthalmology 2024	138
9 REFERÊNCIAS	149

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O glaucoma, principal causa de cegueira irreversível globalmente ^(3,4), afeta atualmente mais de 70 milhões de pessoas e projeta-se que esse número salte para 111,8 milhões até 2040, particularmente na Ásia e África ⁽⁴⁾. Caracteristicamente assintomático em suas fases iniciais, muitas pessoas podem não estar cientes sobre a doença. Pesquisas populacionais sugerem que apenas 10% a 50% dos afetados têm conhecimento de seu diagnóstico ⁽⁵⁻⁷⁾.

A patologia em questão agrupa distúrbios oculares distintos sob uma neuropatia óptica comum, manifestada por alterações progressivas no nervo óptico, caracterizadas pelo afinamento da borda neuroretiniana e pela ampliação da escavação ⁽⁸⁾, reflexos da degeneração das células ganglionares da retina. O aumento da pressão intraocular (PIO) se destaca como o principal fator de risco modificável, na ausência de causas secundárias ^(9,10).

Os glaucomas são classicamente categorizados em glaucoma de ângulo aberto (GAA) e glaucoma de ângulo fechado (GAF), com o GAA predominando nos Estados Unidos em mais de 80% dos casos. O GAF, embora menos prevalente, é frequentemente associado à perda visual severa ^(11,12). Além das formas primárias, o glaucoma secundário pode surgir de traumas, uso de medicamentos (como corticosteroides), inflamação,

tumores, ou condições específicas como dispersão de pigmento e pseudo-exfoliação ⁽¹⁰⁾.

O glaucoma impõe custos significativos, tanto em termos econômicos quanto em termos de qualidade de vida, acarretando custos diretos com tratamentos, procedimentos cirúrgicos e acompanhamento clínico contínuo, bem como custos indiretos relacionados à perda de produtividade e impacto na qualidade de vida dos pacientes ⁽¹³⁾. A progressão da doença amplifica esses custos, tornando imperativa a gestão eficiente do glaucoma para atenuar seus impactos econômicos e sociais ^(14–16).

A evidência científica estabeleceu de forma robusta os fatores de risco para o desenvolvimento da doença, entre eles o aumento da PIO, idade avançada, histórico familiar de glaucoma, espessura corneana reduzida, propriedades biomecânicas da córnea e ocorrência de hemorragia de disco óptico. Fatores raciais e étnicos também desempenham um papel relevante. Populações afro-americanas, asiáticas e hispânicas/latinas apresentam uma maior prevalência da doença. Essa disparidade pode ser influenciada por diferenças genéticas, socioeconômicas e culturais, assim como por variações no acesso e na utilização dos serviços de saúde. Além disso, a presença de comorbidades psiquiátricas pode exacerbar o curso da doença devido a desafios adicionais relacionados à adesão ao tratamento e ao manejo do estresse, que é um fator conhecido por afetar a PIO e a saúde ocular ^(17,18).

A redução da PIO é a única abordagem terapêutica, baseada em evidências, atualmente aplicável a todos os tipos de glaucoma ⁽⁸⁾. A

definição convencional de normalidade para a PIO tem como limite superior adotado o valor de 21 mmHg, contudo, a neuropatia glaucomatosa e o comprometimento do campo visual (CV) podem ocorrer mesmo em níveis inferiores a essa margem, caracterizando o glaucoma de pressão normal (GPN). Por outro lado, nem todos os indivíduos com PIO acima desse limiar, conhecidos como hipertensos oculares (HO), evoluem para o quadro glaucomatoso ^(19,20).

A Tonometria de Aplanção de Goldmann (TAG), adotada desde 1957, é reconhecida como o método de referência para a medição da PIO ⁽²¹⁾. Essa técnica é baseada no princípio de Imbert-Fick, o qual estabelece que a pressão interna de uma esfera cheia de fluidos é diretamente proporcional à força necessária para aplanar sua parede externa, desde que a superfície seja perfeitamente elástica, seca, esférica e infinita ⁽²²⁾. No entanto, é importante ressaltar que todas essas características não se aplicam perfeitamente ao globo ocular, o que já foi reconhecido pelo próprio Goldmann e Schmidt, quando introduziram o método, em 1957. Para atenuar essas limitações, os pesquisadores fizeram duas suposições: a primeira é que a córnea sadia apresenta uma espessura pouco variável, em torno de 500 µm; a segunda é que os efeitos da rigidez da córnea seriam equilibrados pela tensão de superfície do menisco lacrimal em contato com a ponta do instrumento, ao aplanar uma área circular com diâmetro fixo de 3,06 mm ⁽²³⁾. Contudo, reconhece-se que a acurácia da TAG é afetada por uma série de variáveis, incluindo a espessura central da córnea (ECC), sua curvatura, rigidez e a idade do paciente ⁽²⁴⁾.

Durante a medição da PIO por meio de métodos de tonometria, uma série de eventos físicos e fisiológicos complexos ocorrem. Recentemente, a compreensão desses processos ganhou novas dimensões com a descoberta de que a rigidez corneana — a capacidade de a córnea resistir à deformação quando submetida a uma força durante a tonometria — pode introduzir variações significativas nas medições da PIO, independentemente da ECC⁽²⁵⁾.

Recentes estudos *in vivo* têm implicado várias propriedades biomecânicas da córnea como fatores relevantes na patogênese do glaucoma^(26–28). Uma das primeiras propriedades biomecânicas apresentadas foi a histerese corneana (HC), a qual é medida pelo analisador de resposta ocular (ORA - *Reichert Ophthalmic Instruments*, Buffalo, NY). Sugere-se que a HC esteja mais fortemente correlacionada com o glaucoma do que a ECC, enquanto uma HC reduzida é associada como um marcador de susceptibilidade para o desenvolvimento e progressão da doença^(1,29,30). No contexto das propriedades biomecânicas, outro parâmetro de interesse é a rigidez corneana, que reflete a capacidade da córnea de resistir a deformações e pode ter um impacto significativo na avaliação da PIO, sendo, portanto, crucial no diagnóstico e manejo do glaucoma. Entretanto, a rigidez corneana não pode ser calculada diretamente a partir da HC, pois requer a estimativa da diferença de pressão entre as aplanções interna e externa. Além disso, a HC não permite o cálculo direto da rigidez corneana, pois reflete a pressão diferencial entre as aplanções e não oferece medidas isoladas da elasticidade ou viscosidade corneana⁽³¹⁾.

O analisador dinâmico de Scheimpflug Corvis ST (CST, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemanha) emergiu como um tonômetro de sopro sem contato, capturando imagens de alta velocidade da resposta corneana à deformação induzida por um jato de ar^(32,33). Uma das principais vantagens desse dispositivo é a sua capacidade de fornecer medidas quantitativas de parâmetros biomecânicos específicos, tais como forma (raio) e dimensões (amplitude, comprimento e área) da deformação corneana. Essa abordagem permite uma análise independente e detalhada dos fatores biomecânicos envolvidos no processo de deformação da córnea⁽³⁴⁾.

Diversas pesquisas documentaram distinções importantes nos parâmetros biomecânicos corneanos medidos pelo CST entre olhos saudáveis e aqueles acometidos por glaucoma⁽³⁵⁻³⁸⁾.

A obtenção de estimativas precisas das propriedades biomecânicas da córnea *in vivo* é complexa, dada a dificuldade em discernir os efeitos da PIO dos estímulos mecânicos aplicados durante os exames. Portanto, é um desafio obter medições precisas da PIO que não sejam afetadas pela biomecânica da córnea. De maneira semelhante, determinar a biomecânica do tecido independente do impacto da PIO também representa um grande desafio⁽³⁹⁾.

Diante da complexa interação entre propriedades biomecânicas da córnea e a medida da PIO pelo TAG e, considerando-se que estas propriedades podem ser aferidas pelo CST, questionamos se uma relação inversa poderia ser verdadeira, ou seja: se diferentes níveis de PIO, no

mesmo olho, poderiam influenciar os parâmetros avaliados pelo dispositivo. Este aspecto, ainda inexplorado na literatura, abre um novo campo de investigação sobre como variações intraoculares podem afetar a biomecânica corneana em um único olho.

Em nosso estudo, avaliamos a córnea do mesmo olho em diferentes níveis de pressão, utilizando o teste de sobrecarga hídrica (TSH). O TSH é uma ferramenta proposta para avaliar indiretamente a reserva de facilidade do escoamento do humor aquoso do olho, além de estimar o pico pressórico ocular que normalmente acontece durante o dia ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

O objetivo deste estudo foi investigar o comportamento das medidas das pressões intraoculares (PIOs) e dos parâmetros biomecânicos da córnea, obtidos através da utilização do dispositivo CST, em diferentes níveis de PIO induzidos pelo TSH. O método de TAG foi empregado como referência para a comparação das PIOs analisadas.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O presente estudo tem os seguintes objetivos:

- 2.1 Avaliar o comportamento das PIOs obtidas pelo dispositivo CST, em diferentes níveis de PIO induzidos pelo TSH, utilizando a TAG como referência.
- 2.2 Avaliar os parâmetros biomecânicos da córnea, fornecidos pelo dispositivo CST em diferentes níveis de PIO, induzidos pelo TSH.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 PIO E SUA RELAÇÃO COM A ECC

O estudo *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) de 2002 estabeleceu uma correlação entre a ECC e o risco de glaucoma em indivíduos HO^(24,43), achado corroborado pelo *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS)⁽⁴⁴⁾. O *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT) reforçou a ECC como um preditor da progressão do glaucoma em casos de PIO elevada⁽⁴⁵⁾, embora os *Barbados Eye Study* de Leske *et al.*^(25,39,46,47) não tenham observado tal relação. Posteriormente, um seguimento de 11 anos do OHTS evidenciou o papel da ECC na transição para glaucoma em casos de PIO elevada, mas não entre aqueles com PIO baixa⁽⁴³⁾.

Os avanços nos estudos evidenciam a relevância da paquimetria ultrassônica para aferir a ECC em pacientes com glaucoma, considerando sua interferência potencial nas medidas tonométricas da PIO. Modelos matemáticos sugerem que a correlação entre a ECC e a PIO é complexa e não linear⁽³⁹⁾, sendo menos pronunciada em pressões mais baixas⁽⁴⁸⁾. Além da ECC, a precisão da TAG pode ser afetada por outros fatores, como a curvatura corneana e o comprimento axial do olho^(25,39,46). Atualmente, não existem técnicas tradicionais de tonometria capazes de determinar com precisão a PIO real do paciente⁽⁴⁹⁻⁵²⁾.

Ehlers e colaboradores ⁽⁵³⁾ evidenciaram uma correlação entre a precisão das medições tonométricas e a espessura corneana. Constatou-se que as leituras da TAG se aproximam do valor real da PIO quando a ECC está em torno de 520 micra. Observou-se que variações de 100 micra nesse padrão implicam em alterações de até 7 mmHg na PIO medida, indicando superestimação em córneas espessas e subestimação em córneas finas. Essa dinâmica pode lançar luz sobre o fenômeno de córneas mais espessas em indivíduos com HO, comparativamente à média populacional e pacientes com glaucoma diagnosticado ^(39,54).

A ECC exibe variações intrínsecas associadas a fatores como raça, sexo, idade e influências ambientais, o que introduz complexidades na correlação com o glaucoma. Estudos indicam que indivíduos de origem africana possuem uma ECC média de 518 a 533 micra ^(55,56), enquanto a população japonesa apresenta uma variação de 517 a 532 micra ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾, ambas mais finas em comparação aos caucasianos, que têm valores de 542 a 558 micra ^(55,59,60). Essa distinção racial na ECC é fundamental na interpretação da PIO e pode estar ligada à prevalência diferenciada de glaucoma em determinados grupos étnicos. A importância dessa variação é particularmente evidenciada por Wang *et al.* ⁽⁶¹⁾, os quais apontam que até 29,4% do risco elevado de glaucoma em afro-americanos pode ser explicado pela variação na ECC, conforme observado em estudo com uma população multiétnica no norte da Califórnia.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que existem diferenças de espessura corneana entre os gêneros, com homens geralmente exibindo

córneas mais espessas do que mulheres^(62,63). A idade também influencia a ECC, embora de forma leve, com uma tendência de redução de 2 a 10 micra a cada década, como mostrado em estudos transversais e confirmado por dados longitudinais do OHTS que apontam para uma diminuição média de 6 micra a cada dez anos^(60,62,64). Portanto, pode levar cerca de duas décadas para que as mudanças na ECC devidas à idade sejam clinicamente significativas e justifiquem uma nova medição⁽²⁴⁾.

Fatores ambientais adicionais, como síndrome do olho seco e uso prolongado de lentes de contato, também têm sido associados a variações na espessura corneana, geralmente resultando em uma redução da ECC^(65,66). Tais variáveis devem ser cuidadosamente ponderadas ao avaliar a ECC em contextos glaucomatosos, dada a sua potencial influência nas medições da PIO.

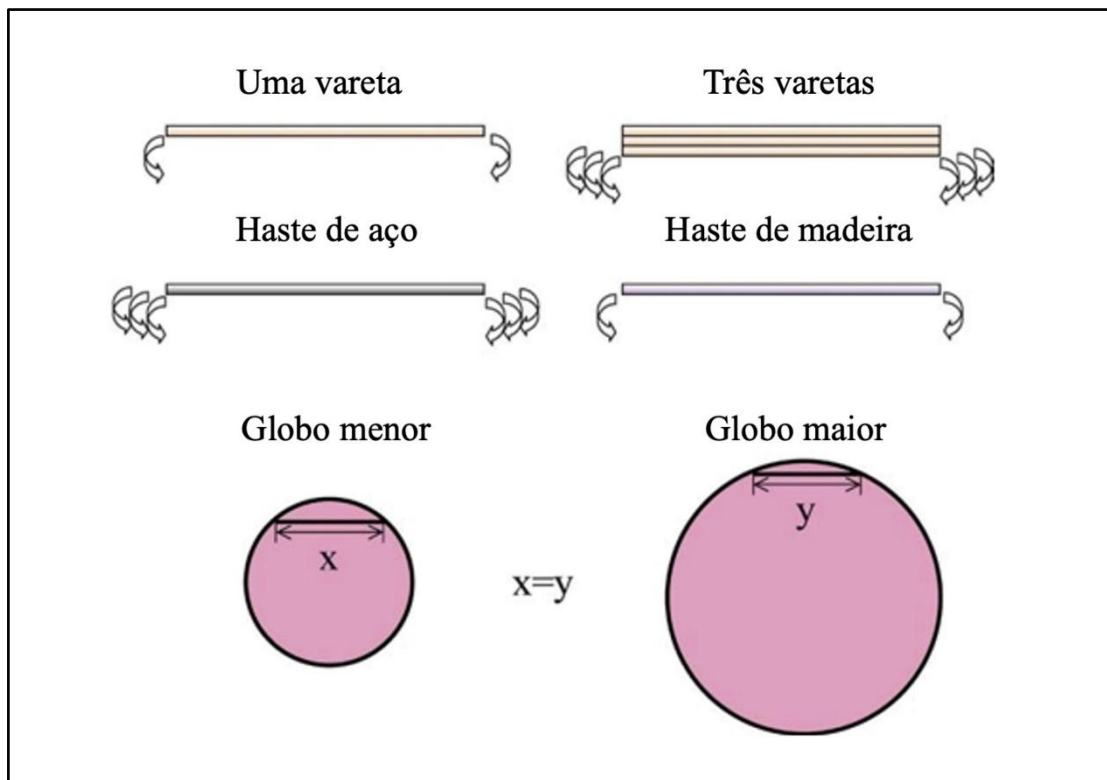
Em 2023, publicamos o estudo "A influência do anestésico tópico e da fluoresceína nas medições de tonometria sem contato, utilizando Scheimpflug dinâmico de alta velocidade". A pesquisa destacou que o uso da fluoresceína provoca um aumento na ECC, o que pode influenciar as medidas da PIO, dependendo do método utilizado. Os resultados indicaram que esse aumento da ECC não é acompanhado por alterações nas propriedades biomecânicas corneanas, fornecendo dados importantes para a avaliação oftalmológica e manejo do glaucoma⁽⁶⁷⁾. Este artigo é parte integrante da tese, disponível no Anexo 3, e serve como fundamento para a seção subsequente que aborda a biomecânica da córnea.

3.2 PROPRIEDADES BIOMECÂNICAS DA CÓRNEA E GLAUCOMA

Embora a ECC tenha um papel reconhecidamente influente nas medições da PIO⁽⁴³⁻⁴⁵⁾, as propriedades biomecânicas intrínsecas da córnea representam um espectro de variabilidade que ganharam grande interesse nos últimos anos^(28,30). Estudos recentes destacam essa complexa interação, revelando que, além da ECC, a resistência corneana à deformação — um reflexo de sua elasticidade e viscoelasticidade — contribui significativamente para as leituras da PIO^(39,68,69).

A resistência da córnea à deformação é determinada tanto pela pressão externa aplicada quanto por suas características intrínsecas. O entendimento dos fatores estruturais e materiais que influenciam a deformabilidade corneana é essencial. Um exemplo ilustrativo é a comparação com a flexão de varetas (Figura 1, linha superior): enquanto dobrar uma única vareta pode ser simples, flexionar três simultaneamente aumenta consideravelmente a dificuldade, evidenciando o impacto cumulativo das propriedades materiais⁽³⁹⁾.

Figura 1 - Os possíveis mecanismos para a influência das propriedades estruturais e materiais da córnea na medição da PIO pela tonometria de aplanação. As dimensões da curvatura da córnea foram exageradas para ilustração



FONTE: Modificado de Liu J, Roberts CJ. *Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: Quantitative analysis*. J Cataract Refract Surg. 2005;31(1):146–55.

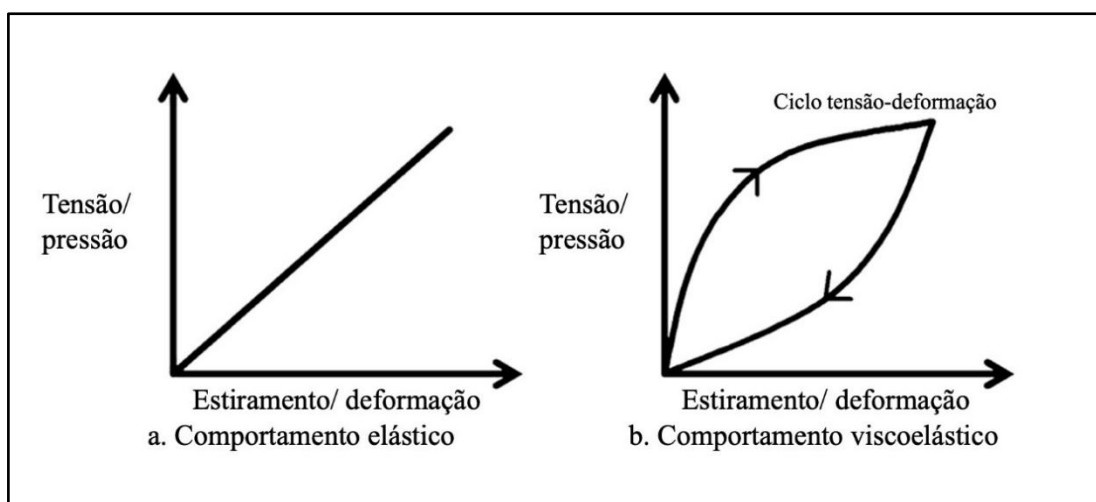
Analogamente, a deformação corneana, induzida por técnicas de aplanção ou indentação, é sensível à sua espessura: córneas mais delgadas tendem a apresentar maior deformação sob uma força padronizada, influenciando a subestimação da PIO ⁽⁷⁰⁾. Inversamente, córneas mais espessas exigem maior pressão para serem aplanadas ou indentadas, o que pode resultar na superestimação da PIO, revelando a necessidade de considerar a espessura corneana nas avaliações tonométricas ⁽⁷¹⁾.

De maneira similar, a flexão de uma barra de aço demanda uma força substancialmente superior à necessária para curvar uma barra de madeira de dimensões idênticas (Figura 1, linha do meio). A diferença reside nas propriedades elásticas do material, especialmente no módulo de Young. Esse módulo, também conhecido como módulo de elasticidade, é definido como a relação entre a tensão (área de carga por unidade) e a deformação (deslocamento por unidade de comprimento) (Figura 2a). De acordo com o modelo proposto por Liu e Roberts, o módulo de Young da córnea, relacionado às suas propriedades biomecânicas, exerce uma influência independente e mais significativa do que a espessura e a curvatura da córnea ⁽³⁹⁾. Materiais viscoelásticos possuem características de viscosidade e elasticidade, resultando na dissipação de energia quando uma tensão é aplicada. A HC se refere à energia perdida durante o ciclo de tensão-deformação (Figura 2b) ⁽³⁹⁾.

Este modelo reforça a significância da elasticidade corneana na precisão da medição da PIO, estabelecendo uma interdependência com a ECC. Com um módulo de Young de 0,19 MPa, prevê-se que um aumento de 10% na ECC induza uma variação de 0,87 mmHg na PIO, enquanto um módulo de Young mais elevado, de 0,58 MPa, com mesma ECC, amplia essa variação para 2,63 mmHg. Assim, fica patente o impacto substancial das propriedades biomecânicas no erro associado à medição da PIO. Este entendimento é crucial para a interpretação das medições da PIO pós-cirurgia refrativa ⁽⁷²⁾, onde alterações biomecânicas corneanas exigem

ajustes na estimativa da PIO para uma variação correspondente na ECC, considerando as modificações nas propriedades elásticas da córnea.

Figura 2 - Curva tensão/deformação para um material elástico e viscoelástico. **2a.** Um material elástico retornará à sua configuração normal assim que a tensão externa for removida, revertendo pelo mesmo caminho de tensão/deformação. **2b.** Um material viscoelástico também retornará à configuração normal, mas por um caminho diferente. A área entre as duas curvas representa a energia dissipada pelo material e é denominada histerese



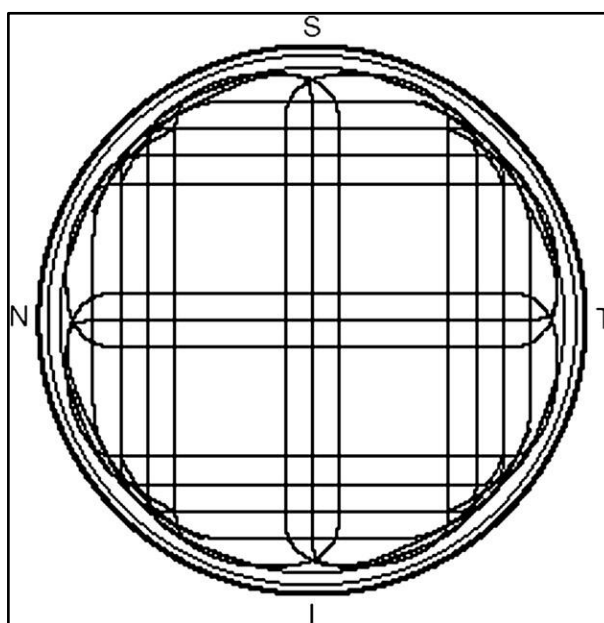
A curvatura da córnea surge como uma variável adicional na acurácia da aferição da PIO, possivelmente devido à variação no volume do fluido deslocado quando uma determinada área é achatada, devido à diferença no volume original do olho, ou ambos. Olhos menores, caracterizados por córneas mais curvas, tendem a possuir um volume intraocular reduzido. Em contrapartida, córneas mais curvas podem induzir o deslocamento de um volume maior de fluido ao serem aplanadas, o que interfere diretamente na leitura da PIO ^(39,73) (Figura 1, linha inferior).

As variações ilustradas exemplificam como características específicas da córnea, como a curvatura, podem influenciar as medições da PIO. Conforme o modelo proposto, um incremento de 10% no raio de curvatura da córnea (de 7,80 para 8,58 micra) resulta em uma redução de 0,72 mmHg nas leituras da PIO, enquanto uma diminuição de 10% no raio (de 7,80 para 7,02 micra) acarreta um aumento de 0,97 mmHg. Isso significa que uma maior curvatura corneana exerce um efeito mais pronunciado na precisão da PIO que uma menor curvatura. Tal entendimento é crucial, especialmente ao considerar as alterações biomecânicas pós-cirurgia refrativa e seu impacto nas medições da PIO ⁽³⁹⁾.

A heterogeneidade estrutural da córnea, decorrente da variação na composição do estroma, como fibrilas de colágeno, glicosaminoglicanos e proteoglicanos, induz uma diversidade biomecânica entre indivíduos ^(22,74). As lamelas do estroma anterior seguem um curso oblíquo e aleatório pela córnea, geralmente começando no limbo e terminando na camada de Bowman, onde se entrelaçam com o colágeno presente na membrana de Bowman ⁽⁷⁵⁾. Em contraste, as lamelas posteriores são mais espessas, mais largas e têm um padrão de arranjo mais ordenado do limbo ao limbo, seguindo preferencialmente as regiões inferior-superior e medial-lateral dos meridianos ^(76,77). No limbo, as lamelas do estroma corneano se interconectam com o colágeno escleral em um padrão circular, e acredita-se que esse colágeno seja responsável pelo aumento do espessamento do tecido nessa região ⁽⁷⁷⁾ (Figura 3). As mudanças biomecânicas, incluindo o aumento do diâmetro das fibrilas de colágeno ⁽⁷⁸⁾ e a diminuição do

espaçamento inter-fibrilar ^(39,79), levam ao enrijecimento corneano, um fenômeno que é exacerbado pelo processo de envelhecimento, resultando na redução da viscoelasticidade corneana ⁽¹⁾.

Figura 3 - Orientação preferencial das fibrilas de colágeno no estroma posterior. As fibrilas têm um arranjo limbo a limbo ordenado, correndo preferencialmente nos meridianos inferior-superior e medial-lateral, entrelaçando-se circunferencialmente com as fibrilas de colágeno esclerais no limbo



FONTE: Modificado de *Survey of Ophthalmology volume 52 supplement 2 – November 2007*.

Experimentos *ex vivo* elucidaram as modificações que incrementam a rigidez corneana, essenciais para a compreensão da biomecânica ⁽⁸⁰⁾. Para estimar os parâmetros biomecânicos, é necessário aplicar forças mecânicas controladas à córnea por meio de contato. Isso pode ser feito através de uma força mecânica ao longo de um eixo na extensimetria ⁽⁸¹⁾ ou através de uma força mecânica radial que aumenta e diminui a PIO usando técnicas

de inflação ⁽⁸²⁾. Todavia, essas abordagens, por serem invasivas, não replicam perfeitamente o ambiente fisiológico do olho, resultando em uma considerável variação nos valores relatados do módulo de elasticidade corneana, que pode variar de 0,1 a 57 MPa na literatura ⁽⁸³⁾.

A córnea humana, dotada de formas específicas que incluem astigmatismo e outras irregularidades superficiais ⁽⁸⁴⁾, constitui-se como uma estrutura multifacetada cujas propriedades variam em termos de direção — uma característica conhecida como anisotropia ⁽⁸⁵⁾. Esta heterogeneidade decorre da interação entre as fibrilas de colágeno e a matriz extracelular, entre outros elementos ⁽⁸⁶⁾. Portanto, as diferentes propriedades biomecânicas da córnea estão relacionadas à tensão aplicada em diferentes direções e seguem as características típicas dos tecidos moles. A córnea é também um material viscoelástico que apresenta um comportamento elástico não linear e manifesta uma complexa relação tensão-deformação que varia conforme a taxa e velocidade de aplicação da carga, bem como o tempo de aplicação ^(87,88).

Avanços recentes enfatizam o papel das propriedades biomecânicas corneanas como fatores de risco significativos no desenvolvimento do glaucoma ^(28,37). Uma hipótese subjacente é que a biomecânica corneana pode influenciar a acurácia da mensuração da PIO, reconhecida como um fator de risco independente para a doença ⁽⁸⁹⁾. Erros na avaliação da PIO podem culminar em intervenções inadequadas, potencializando a progressão do glaucoma ⁽⁹⁰⁾. Além disso, as propriedades biomecânicas medidas na córnea estão correlacionadas com a parte posterior do olho, que

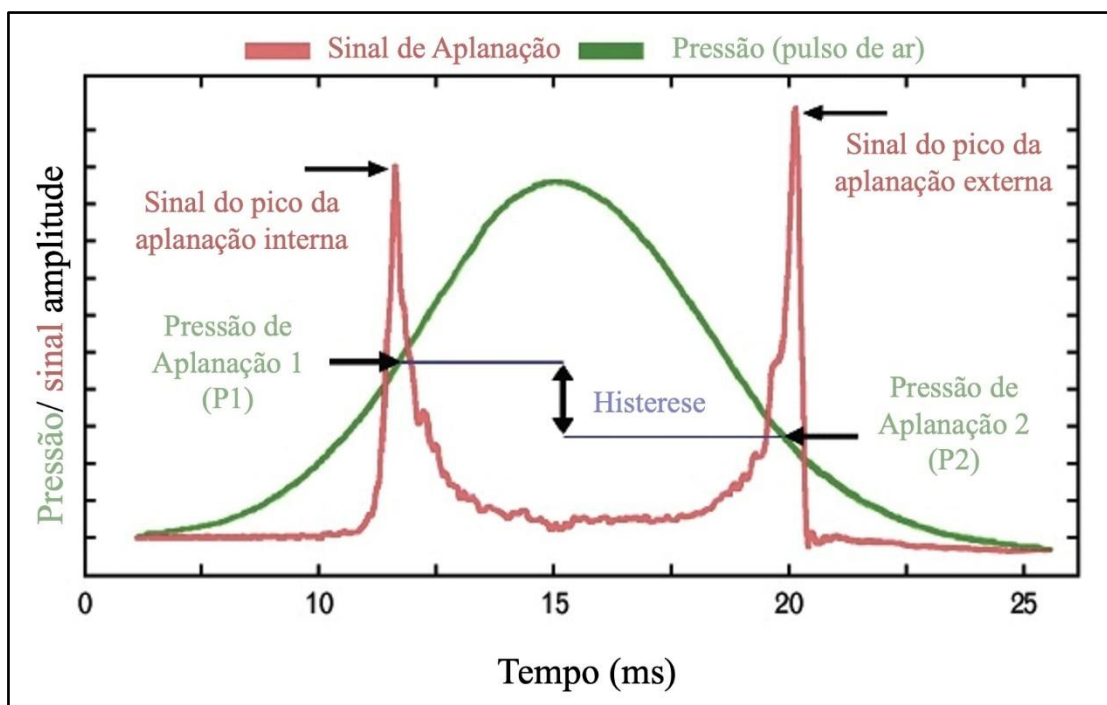
está em continuidade estrutural com o tecido corneano e escleral. Essa interconexão da biomecânica da córnea com o globo ocular foi demonstrada por Nguyen *et al.* ⁽⁹¹⁾, que observaram, em olhos *ex vivo*, que a aplicação de tensão radial à esclera resultou em mudanças dinâmicas na resposta biomecânica da córnea à deformação causada por um jato de ar na córnea.

3.3 ORA e CST

Em 1973, um estudo pioneiro investigou a relação entre a PIO e a biomecânica da córnea *in vivo*. Utilizando um micrômetro, foi possível medir a deformação local de uma córnea humana submetida a uma determinada PIO, revelando sua resposta viscoelástica ⁽⁹²⁾.

Avançando para 2005, o advento do *Ocular Response Analyzer* (ORA) permitiu uma avaliação *in vivo* mais refinada dessa correlação ⁽¹⁾. Desenvolvido pela Reichert Ophthalmic Instruments, de Depew, NY, o ORA é um tonômetro sem contato que, além da PIO, mede a HC e o fator de resistência corneana (FRC), enriquecendo o entendimento das propriedades biomecânicas da córnea. A deformação da superfície corneana é desencadeada por um pulso de ar, resultando em um primeiro momento de aplanção (P1) identificado por um pico no reflexo da córnea. Após esse momento, a córnea ainda é submetida à pressão do pulso de ar até ficar ligeiramente côncava (Pmax) e, então, retorna ao seu estado original, passando por um segundo momento de aplanção (P2) (Figura 4).

Figura 4 - No ORA, a pressão do ar externo aumenta até a córnea aplanar na pressão P1. A pressão do ar continua aumentando até um pico (Pmax) e depois diminui gradualmente, passando por um segundo evento de aplanção na pressão do ar, P2



FONTE: Modificado de Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. J Cataract Refract Surg. 2005;31(1).

A avaliação das propriedades biomecânicas corneanas, refletida pelo comportamento da córnea durante o teste, incorpora a diferença entre as pressões registradas nas aplanções inicial e final. A diferença é indicativa da HC, uma representação da capacidade viscoelástica da córnea de absorver e dissipar energia. O instrumento mede as pressões nos pontos de aplanção P1 e P2, fornecendo duas métricas de PIO: a PIO compensada pela córnea (IOPcc), isenta da influência dos parâmetros biomecânicos, e a PIO equivalente àquela mensurada pela TAG (IOPg)⁽⁹³⁾. Estudos clínicos confirmaram que a IOPcc não está associada à HC, mas relataram uma

associação estatisticamente significativa com o aumento da idade ^(94,95), que é conhecido por causar o enrijecimento da córnea ⁽⁹⁵⁾.

Adicionalmente, estudos têm estabelecido uma associação entre baixa HC e ECC reduzida, e estes fatores foram correlacionados com um risco aumentado de progressão do glaucoma ^(30,68). Por outro lado, uma HC mais elevada tem sido associada a uma gama de patologias corneanas ⁽⁹⁶⁾.

Apesar de sua relevância, alguns estudos apontam que os parâmetros biomecânicos gerados pelo ORA podem não capturar integralmente a complexidade da biomecânica corneana, uma vez que são medidas indiretas e influenciadas por diversos fatores, como a PIO, a ECC, a curvatura corneana e erros refrativos ⁽⁶⁹⁾. Pesquisas em pacientes glaucomatosos indicam que o ORA tende a superestimar a PIO em comparação ao TAG, e essa superestimação é impactada pela ECC ⁽⁹⁷⁾. Além disso, o sinal fornecido pelo ORA é baseado em mudanças na intensidade da luz capturada por um fotodetector, não fornecendo uma medição direta da deformação da córnea após a aplanção. Devido à natureza indireta das medidas, a sensibilidade do ORA para detectar alterações em parâmetros associados à HC, tanto em córneas normais quanto em casos de ceratocone, tem sido questionada ^(1,98,99).

O dispositivo Corvis ST (CST), desenvolvido pela OCULUS (Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany), emergiu como uma ferramenta avançada, fornecendo uma análise detalhada *in vivo* da biomecânica corneana. Capaz de registrar vídeos e capturar uma sequência de imagens da resposta corneana à deformação, o CST avalia a PIO, a ECC, e mais de

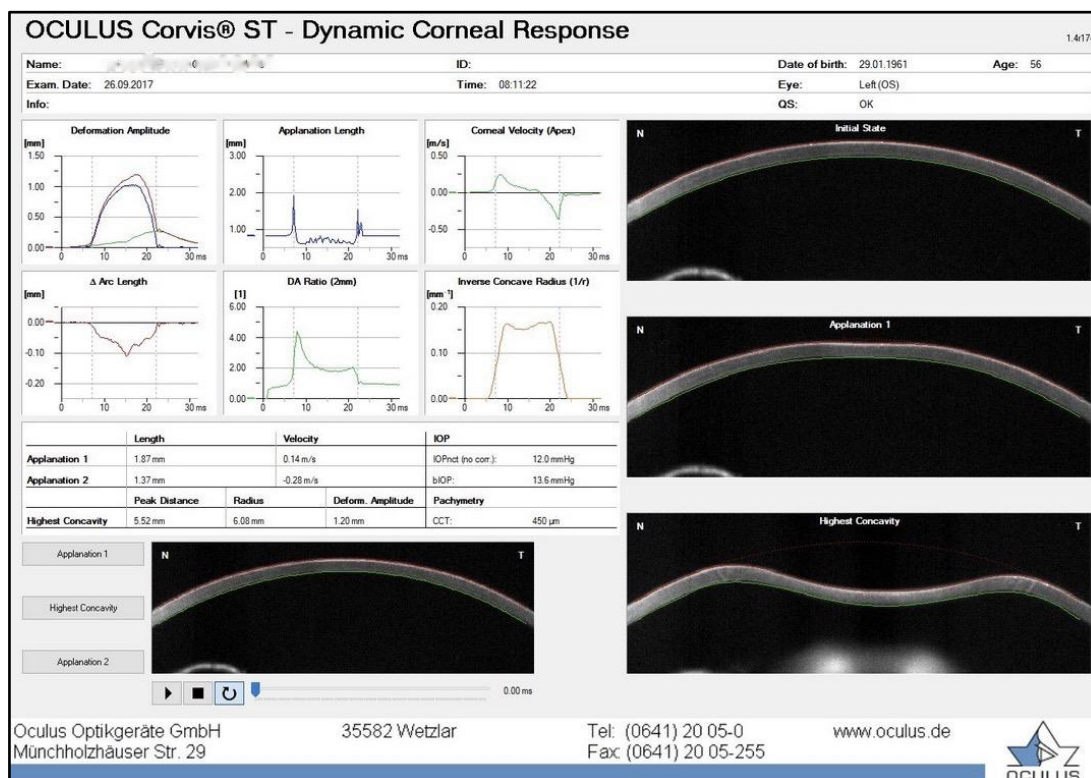
dez parâmetros biomecânicos por meio de análise direta ⁽²⁾. Utilizando um jato de ar como meio de deformação e uma câmera de alta velocidade baseada na tecnologia Scheimpflug, o CST captura o meridiano horizontal da córnea a uma taxa superior a 4.300 quadros por segundo, compilando 140 imagens num intervalo de 30 milissegundos, proporcionando uma perspectiva ampla e detalhada da dinâmica corneana ⁽¹⁰⁰⁾.

Os parâmetros obtidos por meio do dispositivo permitem descrever os momentos característicos do processo de deformação da córnea, incluindo os instantes de primeira e segunda aplanção (tempo de ocorrência e comprimento), o momento em que a córnea atinge sua concavidade máxima, a amplitude de deformação (todos os parâmetros estão listados na Tabela 1) e os gráficos que ilustram as variações na velocidade da córnea durante todo o exame ⁽¹⁰⁰⁾ (Figura 5).

Tabela 1 - CST – Parâmetros biomecânicos disponíveis no aparelho e suas descrições

Parâmetros	Descrição
A1 <i>length</i> (mm)	Comprimento da córnea achatada na primeira aplanção
A1 <i>velocity</i> (mm ms ⁻¹)	Velocidade do ápice da córnea durante a primeira aplanção
A1 <i>time</i> (ms)	Tempo desde o início da medição até o momento da primeira aplanção
A1 DeflAmp (mm)	Amplitude da deflexão da córnea durante a primeira aplanção, determinado como o deslocamento do ápice da córnea em relação o estado inicial sem todo o movimento dos olhos.
DA <i>ratio</i> (2 mm)	Taxa da amplitude de deformação em 2 mm
DeflA <i>ratio</i> (2 mm)	Taxa de amplitude de deflexão em 2 mm
SP-A1	Parâmetro de rigidez A1
SP-HC	Parâmetro de rigidez HC
DA (mm)	Amplitude máxima de deformação (medida no momento da maior concavidade da córnea). É a soma real da córnea (amplitude de deflexão e o movimento total dos olhos).
HC <i>time</i> (ms)	Tempo desde o início da medição até o momento de atingir a maior concavidade
HCDeflAmp (mm)	Amplitude de deflexão da córnea no momento da maior concavidade
HCDeflArea (mm ²)	Área de deflexão de concavidade mais alta
HCdArclength (mm)	Maior comprimento de arco delta de concavidade
<i>Peak distance</i> (mm)	Distância entre os picos da córnea no momento da maior concavidade da córnea
HC <i>radius</i> (mm)	Raio de curvatura da córnea durante o momento de sua maior concavidade
InvRadMax (mm ⁻¹)	Raio inverso máximo
IOPnct	Pressão intraocular não corrigida biomecanicamente
bIOP	Pressão intraocular corrigida biomecanicamente
WEMmax (mm)	Máximo movimento total dos olhos
A2 <i>length</i> (mm)	Comprimento da córnea achatada na segunda aplanção
A2 <i>velocity</i> (mm ms ⁻¹)	Velocidade do ápice da córnea durante a segunda Aplanção
A2 <i>time</i> (ms)	Tempo desde o início da medição até a segunda aplanção momento

Figura 5 - CST na tela de resposta dinâmica corneana, apresentando diversos parâmetros biomecânicos, ECC, PIO e imagens de Scheimpflug da córnea em diferentes momentos de aplanação



A PIO biomecânica corrigida (bIOP) foi desenvolvida levando em consideração o impacto da ECC e as propriedades do material, por meio de um algoritmo baseado em simulações numéricas de deformação dinâmica da córnea. O modelo do globo ocular, desenvolvido usando o método dos elementos finitos, permite simular as propriedades biomecânicas mais relevantes da córnea e do olho como um todo, incluindo asfericidade, ECC, alterações na rigidez da córnea relacionadas à idade e diversos outros parâmetros (52,101).

Após a medição do estado inicial da ECC, segue-se a primeira fase de aplanação, caracterizada por quatro parâmetros: comprimento da

primeira aplanção (A1 comprimento), velocidade do ápice corneano (A1 velocidade), tempo de aplanção (A1 tempo) e amplitude de deflexão da córnea (A1 DeflAmp). É importante ressaltar que há uma diferença significativa entre a amplitude de deflexão e o parâmetro já conhecido da amplitude de deformação (DA). A amplitude de deflexão da córnea refere-se ao deslocamento do ápice da córnea em relação ao estado inicial, excluindo-se o movimento do globo ocular, ou seja, apenas o movimento da córnea. Por outro lado, a DA é uma combinação do deslocamento da córnea e do movimento total do globo ocular. Após a primeira aplanção, um novo parâmetro é medido: a razão da amplitude de deformação em 2 mm (relação DA 2 mm). Essa razão representa a deformação do ápice da córnea em relação à média das amplitudes de deformações medidas em ambos os lados a 2 mm do centro da córnea. O próximo fator, denominado razão de amplitude de deflexão em 2 mm (relação DeflA 2 mm), é medido da mesma maneira, porém isenta da influência do movimento do globo ocular ⁽¹⁰²⁾.

A rigidez corneana (SPs) (do inglês, *stiffness parameter*) é uma medida da resposta viscoelástica da córnea diante de uma força aplicada, refletindo sua resistência à deformação até atingir a máxima concavidade. Dividido em SP-A1 e SP-HC, o SP-A1 calcula o deslocamento desde o ápice corneano no início do teste até o ponto de primeira aplanção, enquanto o SP-HC avalia a distância entre a primeira aplanção e a máxima concavidade corneana. A força que ocasiona tal deslocamento é determinada pela pressão de ar do CST, ajustada pela BIOP. Assim, é esperada uma relação direta entre a PIO e os parâmetros de rigidez, visto

que a bIOP é integral ao cálculo dessas métricas ^(103–105). Um estudo realizado por Ayub Qassim *et.al.* ⁽¹⁰⁶⁾ revelou que olhos com suspeita de glaucoma, exibindo SPs elevados e ECC reduzida, sugerindo córneas mais rígidas e finas, estão associados à degeneração mais rápida da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), o que indica o SP-A1 como um possível marcador de risco para a progressão do glaucoma.

O Índice tensão-deformação (SSI) (do inglês, *Strain Stress Index*), outro parâmetro crucial para avaliar a rigidez corneana, decorre da análise da curva tensão-deformação específica do tecido corneano. Este índice reflete as alterações biomecânicas decorrentes do envelhecimento, mas, interessante, não exibe correlação direta com a PIO. Na metodologia padrão, o SSI de uma córnea de um indivíduo de 50 anos é estabelecido como a unidade de referência (SSI=1,0). Assim, um valor de SSI superior a 1,0 sinaliza uma córnea com rigidez aumentada, enquanto um valor inferior indica uma rigidez reduzida. Essa distinção é essencial para compreender as variações individuais na biomecânica corneana e suas implicações clínicas ⁽¹⁰⁷⁾.

Esse parâmetro é útil para estimar o comportamento do tecido corneano saudável e auxiliar na otimização de procedimentos que interferem mecanicamente com a córnea, sendo uma ferramenta valiosa no diagnóstico de ceratocone e na avaliação do risco de ectasia pós-operatória em procedimentos refrativos. Além disso, o SSI desempenha um papel significativo na monitorização de mudanças biomecânicas pós-crosslinking corneano ⁽¹⁰⁸⁾ e na gestão do glaucoma, facilitando uma avaliação mais

apurada da biomecânica corneana que não é afetada pelas variações da PIO⁽¹⁰⁹⁾.

A rigidez mecânica do tecido corneano é um dos fatores que influenciam a precisão da medição da PIO. Portanto, quantificar a rigidez usando o algoritmo SSI pode levar a melhorias na medição da PIO e, potencialmente, a resultados melhores no tratamento do glaucoma⁽³⁹⁾.

Durante a fase de maior concavidade corneana, também denominada fase de oscilação devido às significativas oscilações corneanas observadas, são registrados parâmetros vitais que refletem a resposta biomecânica da córnea. Nessa etapa, são identificados os seguintes parâmetros: tempo em que ocorre a maior concavidade corneana (tempo HC), DA máxima, distância entre dois picos corneanos (distância do pico), raio de curvatura corneana no ponto de maior concavidade (raio HC) e o valor máximo do raio inverso da curvatura corneana (InvRadMax). O último parâmetro indica o valor máximo do raio inverso da curvatura corneana durante o momento de maior concavidade da córnea.

Os parâmetros associados à própria deflexão da córnea, medidos durante o tempo de HC, incluem a deflexão da córnea (HCDeflAmp), a área de deflexão da córnea (HCDeflArea) e o comprimento do arco delta da HC (HCdArcLength). Os dois últimos parâmetros representam, respectivamente, a área entre a borda externa da córnea no início do exame e a borda externa da córnea no momento de sua maior concavidade (após subtrair o movimento ocular), e o HCdArcLength é a diferença no comprimento do arco da borda externa da córnea entre o estado inicial da córnea e o tempo de

HC, medido em ambos os lados, no plano horizontal, a uma distância de 3,5 mm do ápice ⁽¹⁰⁵⁾.

Durante o retorno da córnea ao seu estado original, uma vez interrompido o sopro de ar, é possível observar e medir a segunda fase de aplanção, que é caracterizada por parâmetros como o comprimento da segunda aplanção (comprimento A2), o tempo (tempo A2) e a velocidade (velocidade A2) da córnea durante essa fase. É importante ressaltar que a avaliação da PIO com o dispositivo CST permite a visualização não apenas da deformação corneana, mas também do movimento global do olho, graças às imagens de Scheimpflug. O valor máximo desse deslocamento é representado pelo parâmetro chamado movimento máximo do olho inteiro (WEMmax), que é medido durante o retorno da córnea à sua forma natural, próximo ao segundo momento de aplanção ^(34,102,105).

A revisão de literatura sobre as tecnologias de avaliação da biomecânica corneana, como ORA e CST, culminou na elaboração do artigo "Biomecânica corneana e glaucoma além do impacto bidirecional da pressão intraocular e da resposta da deformação corneana". Este artigo, publicado na Revista Brasileira de Oftalmologia em 2022, oferece uma análise aprofundada da relação entre as propriedades biomecânicas da córnea e o glaucoma. Enfatizando a importância da tonometria *in vivo*, o estudo proporciona *insights* valiosos para o diagnóstico e manejo do glaucoma, destacando-se como um complemento essencial à pesquisa apresentada nesta tese e está incluído como Anexo 2 ⁽¹¹⁰⁾.

As medidas biomecânicas da córnea obtidas pelo CST são fundamentais para a compreensão detalhada das propriedades estruturais da córnea, contudo, é essencial reconhecer que os resultados adquiridos pelo dispositivo são distintos daqueles obtidos pelo ORA. A avaliação da biomecânica da córnea pelo ORA é influenciada pela HC, que representa a perda de energia durante a deformação da córnea e não está diretamente ligada à sua rigidez ⁽¹¹¹⁾. Estudos, como os de Bak-Nielsen *et al.* ⁽²⁾ apontam para uma correlação modesta entre os parâmetros biomecânicos medidos pelo CST e as variáveis de HC e FRC do ORA. Pesquisas como a de Tejwani *et al.* ⁽¹¹²⁾ destacam diferenças estatísticas significativas entre os dados biomecânicos fornecidos pelo CST e pelo ORA, reforçando a singularidade de cada método de avaliação. Além disso, pesquisas recentes têm revelado alterações significativas nas características biomecânicas da córnea avaliadas pelo CST em uma gama de condições oculares, incluindo ceratocone, olho seco, miopia, glaucoma e após procedimentos cirúrgicos, sublinhando a relevância do dispositivo na investigação e gestão dessas condições ^(38,113–115).

A interpretação inadequada da PIO devido a medições incorretas com o TAG e a presença de fatores confundidores relacionados à córnea podem comprometer a precisão da medição da PIO. Astigmatismo, curvatura, ECC, cicatrizes, cirurgias prévias e diversas características biomecânicas são aspectos que podem influenciar tanto o diagnóstico de pacientes suspeitos de glaucoma quanto o controle adequado dos que já estão em tratamento.

A compreensão aprofundada das alterações biomecânicas associadas ao glaucoma é fundamental para o avanço na detecção e prognóstico da doença. A obtenção de medições quantitativas da deformação corneana, que refletem as propriedades biomecânicas dos olhos afetados por glaucoma, é essencial para aprimorar os biomarcadores diagnósticos e preditivos. Com o intuito de melhorar a precisão na medição da PIO, novos dispositivos estão sendo desenvolvidos para integrar dados estruturais, geométricos e biomecânicos da córnea, oferecendo assim uma avaliação mais exata e confiável no manejo do glaucoma.

Na busca por uma avaliação mais precisa da PIO, este estudo propõe uma análise comparativa das medições de PIO — tanto não corrigida (IOPnct) quanto biomecanicamente corrigida (bIOP) pelo dispositivo CST — com as obtidas pela TAG. O estudo também se dedica a avaliar os principais parâmetros biomecânicos da córnea, os quais têm se destacado em pesquisas sobre glaucoma, por meio das análises fornecidas pelo CST em resposta a variações de PIO.

Para atingir esse objetivo, o TSH foi utilizado como meio para gerar, no mesmo olho, diferentes níveis de PIO. Habitualmente, o TSH é instrumento de avaliação da capacidade do olho em gerenciar elevações transitórias na PIO e dos picos pressóricos induzidos pelo teste. Estes picos estão fortemente correlacionados com flutuações diurnas da PIO ⁽¹¹⁶⁾ e se destacaram como fatores de risco independentes para a evolução de defeitos campimétricos em pacientes com Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA) ⁽⁴¹⁾. Um estudo demonstrou que olhos com lesões

glaucomatosas assimétricas e maiores defeitos campimétricos exibiram picos pressóricos mais elevados durante o TSH, o que aponta para um impacto significativo dessas variações na progressão da doença ⁽⁴⁰⁾.

O pico da PIO, gerado pelo TSH, pode ser um marcador significativo da propensão à progressão do glaucoma ^(40,41) além de servir como uma ferramenta para avaliar a eficácia de tratamentos hipotensores ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾. Notavelmente, observa-se que pacientes com glaucoma controlados farmacologicamente exibem um incremento maior na PIO durante o TSH em comparação com aqueles que passaram por procedimentos cirúrgicos de filtração, mesmo quando suas PIOs basais são comparáveis ^(120,121).

A reprodutibilidade dos picos da PIO, detectados através do TSH, realizado com intervalos de 24 horas em pacientes com HO não tratada, demonstrou uma excelente consistência ^(122,123). No entanto, em ambos os estudos, a flutuação da PIO apresentou apenas uma reprodutibilidade moderada.

O TSH inicia com a determinação da PIO basal em pacientes que se mantêm em jejum hídrico por 2 horas. Posteriormente, o paciente ingere entre 800 ml (quantidade mais usual) a 1 litro de água em até 5 minutos. Aferições da PIO são realizadas 3 a 4 vezes em intervalos de 15 minutos após a ingestão. O valor mais alto registrado nessas medições é designado como o pico da PIO induzido pelo TSH ⁽¹¹⁶⁾.

Dessa maneira, na presente investigação, o TSH foi empregado não com o propósito de caracterizar o perfil pressórico, mas como um instrumento para induzir distintas condições clínicas. Tal estratégia permitiu

a geração de variados níveis de PIO no mesmo olho, facilitando o estudo comparativo com o CST. Esta metodologia foi crucial para uma análise detalhada da PIO correlacionada aos parâmetros biomecânicos corneanos capturados pelo dispositivo, sob diferentes pressões induzidas. A TAG serviu como o padrão de referência para os valores de PIO.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

Neste estudo prospectivo e observacional de caráter longitudinal, avaliamos 59 olhos de 59 pacientes, com faixa etária entre 43 e 86 anos, sendo 39 olhos direitos e 20 olhos esquerdos. O foco primordial da pesquisa consistiu em investigar as variações das PIOs medidas pelo CST, bem como as propriedades biomecânicas da córnea sob diferentes níveis de PIO, em um grupo composto tanto por indivíduos sadios quanto por pacientes com GPAA.

A condução deste estudo obedeceu às normas estabelecidas para pesquisa em seres humanos, seguindo o parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), registrado sob o número 2.571.141. Antes da participação, cada paciente forneceu um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O Anexo 1 contém a aprovação do estudo pelo comitê de ética da instituição.

Os participantes deste estudo foram submetidos a uma série completa de exames oftalmológicos, que abrangeram a coleta minuciosa de histórico pessoal, oftalmológico e familiar. Os procedimentos diagnósticos incluíram biomicroscopia com lâmpada de fenda, medição da PIO, gonioscopia, exame do fundo do olho sob dilatação pupilar utilizando uma lente de 78 dioptrias sem contato, fotografia estereoscópica do disco óptico, perimetria computadorizada para avaliação de CV e tomografia de coerência óptica (OCT). Adicionalmente, a melhor acuidade visual (AV) foi aferida usando a

tabela do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), com os resultados expressos em logaritmo do ângulo mínimo de resolução (logMAR), considerando a melhor correção para cada paciente.

Para o diagnóstico de glaucoma, foram considerados dois ou mais testes consecutivos de CV que evidenciaram defeitos característicos da doença. Estes incluíram um desvio padrão médio (PSD) com significância estatística ($P < 0,05$) e/ou testes de hemicampo de glaucoma (GHT) que excediam os limites da normalidade. A presença de neuropatia óptica glaucomatosa foi corroborada por meio de avaliação de fotografias estereoscópicas do disco óptico. Um diagnóstico de glaucoma foi estabelecido na constatação de danos no nervo óptico e correspondentes alterações no CV, em ao menos um dos olhos examinados.

Os exames de CV foram conduzidos de forma monocular no perímetro Humphrey II 750 (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, EUA), empregando a estratégia ou algoritmo limiar interativo sueco (SITA) e o programa 24-2. Com o intuito de assegurar a exclusão de pacientes com potencial perda de CFNR devido a danos glaucomatosos ou outras patologias oculares, foram realizadas OCT com o dispositivo CIRRUS 6000 (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, EUA).

Na composição da amostra deste estudo, um total de 59 indivíduos foram selecionados. Destes, 29 foram categorizados no grupo controle, após uma avaliação clínica que confirmou a ausência de sinais clínicos de alterações glaucomatosas, além de não estarem sob regime de nenhum colírio durante o período de realização dos exames utilizando o TSH. Os

outros 30 pacientes foram classificados como pertencentes ao grupo de pacientes com glaucoma, ou seja, foram diagnosticados com GPAA. Dentro desse grupo, aqueles que estavam em tratamento com medicamentos passaram por um período de *washout*, no qual os colírios foram descontinuados antes da realização dos exames com o TSH. Os pacientes recém-diagnosticados, que ainda não faziam uso de medicação, foram submetidos inicialmente aos exames com o TSH e, em seguida, foram encaminhados para o tratamento clínico adequado.

Todos os indivíduos enquadrados no grupo de pacientes sadios selecionados para este estudo exibiam, além da ausência de lesões caracterizadas como glaucomatosas, uma PIO inferior a 21 mmHg. Em contraste, os participantes diagnosticados com GPAA, quer estivessem passando pelo período de *washout* ou ainda não tivessem iniciado o tratamento, registraram uma PIO superior a 21 mmHg. Esta condição foi uniformemente observada em todos os indivíduos do grupo de glaucoma antes da realização dos exames com o TSH.

O presente estudo foi estruturado em duas fases metodologicamente distintas, visando uma avaliação comparativa e analítica dos dados coletados:

Fase 1: Avaliação Conjunta - Nesta etapa, todos os pacientes, sem distinção entre sadios e aqueles diagnosticados com GPAA, foram submetidos a exames utilizando o TAG e CST. A intenção desta fase foi avaliar as PIOs e

os parâmetros biomecânicos da córnea de maneira abrangente, proporcionando uma visão global dos indicadores clínicos.

Fase 2: Análise Segmentada - Nesta segunda fase, procedeu-se a análise comparativa dos grupos: na Fase 2A, foi realizada uma análise detalhada dos pacientes sadios, e na Fase 2B, a atenção foi voltada para os pacientes com GPAA.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO – INDIVÍDUOS SADIOS

- Todas as raças/etnias;
- Todos os gêneros;
- Pacientes com no mínimo 40 anos de idade;
- Ausência de alterações oculares que possam comprometer a medida da PIO ou realização das medidas dos parâmetros da biomecânica corneana pelo CST, conforme analisados neste estudo;
- PIOs menores que 21 mmHg e ausência de alterações glaucomatosas do nervo óptico e/ou comprometimento de CV;
- Ausência de histórico de PIO elevada;
- Acuidade Visual (ETDRS) de 20/60 ou melhor em cada olho;
- Ausência de contraindicações sistêmicas para ingestão de água;
- Aumento de pelo menos 2 mmHg durante o TSH;
- TCLE assinado espontaneamente antes do início de qualquer atividade relacionada ao estudo.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO – INDIVÍDUOS SADIOS

- Mulheres com potencial de gestação;
- Gestantes;
- Histórico de qualquer procedimento a laser;
- Qualquer histórico de doença retiniana coexistente, uveíte ou neuropatia óptica não glaucomatosa;
- Qualquer evento adverso sistêmico ou ocular que possa ser considerado ameaçador para a saúde ocular ou sistêmica.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO – INDIVÍDUOS COM GLAUCOMA

- Todas as raças/etnias;
- Todos os gêneros;
- Pacientes com no mínimo 40 anos de idade;
- Ausência de alterações oculares que possam comprometer a medida da PIO ou realização das medidas dos parâmetros da biomecânica corneana pelo CST, conforme analisados neste estudo;
- GPAA baseado no aspecto do nervo óptico e/ou comprometimento campimétrico reprodutível e compatível com defeito glaucomatoso, com ou sem tratamento clínico;
- Perimetria computadorizada 24-2 com GHT fora dos limites da normalidade ou PSD com $P < 0,05$ em dois exames consecutivos;

- Confiabilidade definida pela presença de resultados falsos negativos $\leq 33\%$, falsos positivos $\leq 15\%$ e perdas de fixação $\leq 33\%$;
- PIOs acima de 21 mmHg (com *washout* ou sem tratamento);
- Ângulo aberto à gonioscopia;
- Acuidade Visual (ETDRS) de 20/60 ou melhor em cada olho;
- Ausência de contraindicações sistêmicas para ingestão de água;
- Aumento de pelo menos 2 mmHg durante o TSH;
- TCLE assinado espontaneamente antes do início de qualquer atividade relacionada ao estudo.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO – INDIVÍDUOS COM GLAUCOMA

- Mulheres com potencial de gestação;
- Gestantes;
- Histórico de qualquer procedimento a laser;
- Histórico de cirurgia filtrante prévia (qualquer técnica);
- Qualquer histórico de cirurgia ocular para glaucoma;
- Qualquer histórico de uveíte;
- Outras doenças além do glaucoma, como as hemianopsias;
- Glaucoma avançado (campo visual com MD maior que - 12 decibéis);
- Qualquer evento adverso sistêmico ou ocular que possa ser considerado ameaçador a sua saúde ocular ou sistêmica.

4.5 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo foi conduzido pelo mesmo profissional médico (MPM), devidamente treinado e capacitado para o manuseio dos aparelhos, na clínica de olhos Dr. Moacir Cunha, uma instituição privada. Todos os dispositivos utilizados foram padronizados e submetidos a procedimentos de calibração rigorosos para assegurar a consistência e a precisão das medições.

Em preparação para os testes, os pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram orientados a não ingerir líquidos por pelo menos duas horas antes da avaliação. A sequência de exames foi cuidadosamente padronizada para todos os participantes: iniciou-se com a utilização do CST para a obtenção de medidas como a paquimetria, IOPnct, bIOP, e uma série de parâmetros biomecânicos da córnea relevantes ao estudo: o Tempo de Aplanção 1 (A1T) e 2 (A2T), Velocidade de Aplanção 1 (A1V) e 2 (A2V), Amplitude de deformação (DA), *Stress-Strain Index* (SSI), e o parâmetro de rigidez corneana SP-A. Posteriormente, a PIO foi aferida com o TAG, após a aplicação tópica de uma gota de colírio anestésico (Anestalcon®, Alcon, Brasil) seguida por uma gota de fluoresceína sódica a 1% (10 mg/ml, Allergan, Brasil). A ordem dos exames foi uniformemente iniciada pelo olho direito e subsequente avaliação do olho esquerdo.

As medições basais da PIO foram coletadas antes da administração de qualquer líquido aos participantes (medida zero ou basal). Seguindo a obtenção destas medidas iniciais, os participantes foram solicitados a ingerir

800 ml de água em temperatura ambiente e novas medições da PIO foram realizadas em intervalos subsequentes de 15, 30 e 45 minutos, mantendo-se a inalterabilidade da sequência de procedimentos. O olho do paciente com o pico pressórico mais elevado, observado na TAG, foi selecionado como o olho de referência no estudo.

4.6 TAMANHO DA AMOSTRA

No decorrer do intervalo entre a aprovação deste protocolo de pesquisa e o final do ano de 2022, selecionou-se um total de 59 pacientes para a amostra do estudo. Dado o ineditismo da pesquisa e a consequente ausência de dados prévios com o dispositivo CST, adotou-se uma estratégia de amostragem por conveniência. Este método, não probabilístico e não aleatório, foi escolhido por sua adequação ao contexto clínico e à disponibilidade dos indivíduos que atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos pela pesquisa.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos obtidos neste estudo foram submetidos a uma análise estatística rigorosa. As medidas de tendência central e de dispersão foram aplicadas, utilizando a média e o desvio-padrão, respectivamente, para sintetizar e descrever as características da amostra. Para as análises estatísticas, foi selecionado o olho de cada paciente que demonstrou o maior

pico de PIO durante o TSH. As comparações intragrupo de variáveis foram realizadas empregando o teste t pareado, enquanto as comparações intergrupos foram conduzidas utilizando o teste de ANOVA One-Way para múltiplas comparações. Foi estabelecido um nível de significância estatística de 0,05. Em situações em que múltiplos testes t foram necessários para a análise das variáveis biomecânicas, a correção de Bonferroni foi aplicada para ajustar o nível de significância. O processamento e análise dos dados foram efetuados por meio do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0 e GraphPad Prism versão 8.0.1.

5 RESULTADOS

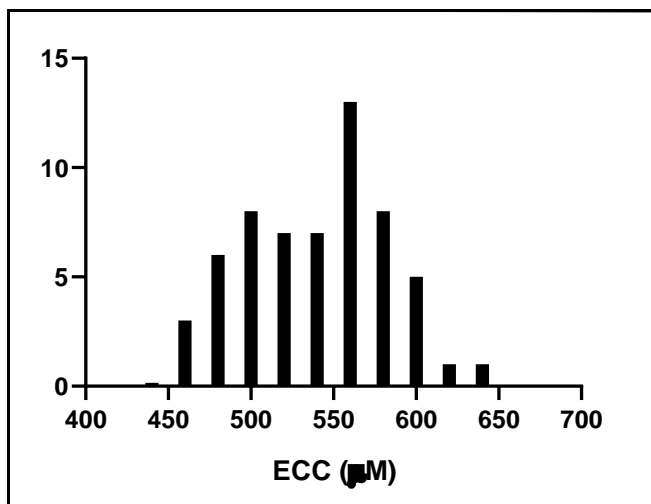
5 RESULTADOS

Na fase inicial do estudo, foram incluídos os 59 pacientes, sendo 29 indivíduos saudáveis, com PIO inferior a 21 mmHg, e 30 pacientes com GPAA, com PIO superior a 21 mmHg, segundo o TAG. A média de idade dos participantes foi de $59,97 \pm 11,17$ anos, variando de 43 a 86 anos. Do total, 35 participantes (59,32%) eram do sexo feminino. A ECC média situou-se em $540,2 \pm 43,19$ micras, conforme ilustrado na Tabela 2. O Gráfico 1 exibe a distribuição normal da ECC na amostra estudada.

Tabela 2 - Dados descritivos dos participantes saudáveis e com GPAA

Descrição	
Número de participantes	59
Olho (direito/esquerdo)	39 (66,01%) / 20 (33,89%)
Gênero (feminino/masculino)	35 (59,32%) / 24 (40,67%)
Idade (anos)	$59,97 \pm 11,17$
Paquimetria (μm)	$540,2 \pm 43,19$

Gráfico 1 - Histograma de frequência com a distribuição das medidas da ECC dos pacientes saudáveis e com GPAA



No que diz respeito ao pico de PIO, tanto nos pacientes sadios quanto naqueles GPAA não submetidos a tratamento, foi notado um aumento estatisticamente significativo em relação à pressão basal em todos os grupos medidos: TAG, IOPnct, e bIOP, conforme apresentado na Tabela 3. Os valores de pico em cada grupo foram respectivamente: TAG com $23 \pm 6,77$ mmHg versus basal de $18,51 \pm 5,03$ mmHg ($p < 0,0001$), IOPnct com $23,52 \pm 6,91$ mmHg versus basal de $18,95 \pm 4,47$ mmHg ($p < 0,0001$), e bIOP com $21,90 \pm 6,06$ mmHg versus basal de $17,64 \pm 4,074$ mmHg ($p < 0,00001$) (Tabela 3).

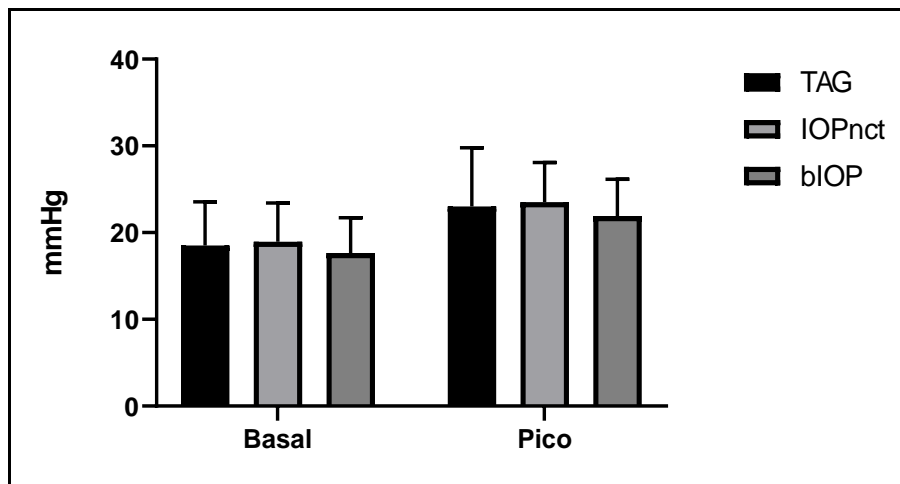
Tabela 3 - Pressão intraocular dos pacientes sadios e com GPAA avaliada pelo TAG e CST antes (basal) e após a TSH (pico)

Pressão	PIO basal (mmHg)	Pico (mmHg)	Diferença (mmHg)	Significância
TAG	$18,51 \pm 5,03$	$23,0 \pm 6,77$	4,49	$P < 0,0001$
IOPnct	$18,95 \pm 4,47$	$23,52 \pm 6,91$	4,57	$P < 0,0001$
bIOP	$17,64 \pm 4,07$	$21,90 \pm 6,06$	4,26	$P < 0,0001$

TAG = Tonômetro de aplanção de Goldmann; IOPnct = PIO aferida pelo CST, não corrigida biomecanicamente; bIOP = PIO aferida pelo CST, corrigida biomecanicamente. Teste t pareado, $p < 0,05$ considerado significativo.

A análise comparativa das PIOs aferidas por diferentes técnicas, conforme ilustrado no Gráfico 2, revelou uma consistência nas medições. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre as técnicas utilizadas, seja para as medidas basais (TAG Basal x IOPnct Basal $p=0,99$; TAG Basal x bIOP Basal $p=0,96$; e IOPnct Basal x bIOP Basal $p=0,81$), quanto para os picos pressóricos (TAG Pico x IOPnct Pico $p=0,99$; TAG Pico x bIOP Pico $p=0,90$; e IOPnct Pico x bIOP Pico $p=0,63$).

Gráfico 2 - Comparação entre as PIOs medidas antes (basal) e após (pico) o TSH utilizando TAG e CST (IOPnct e bIOP). A análise estatística das medições basais e dos picos pressóricos não identificou diferenças significativas entre as técnicas (Basal: TAG vs. IOPnct, $p=0,99$; TAG vs. bIOP, $p=0,96$; IOPnct vs. bIOP, $p=0,81$; Pico: TAG vs. IOPnct, $p=0,99$; TAG vs. bIOP, $p=0,90$; IOPnct vs. bIOP, $p=0,63$)



Na avaliação dos parâmetros biomecânicos corneanos, constatou-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre A1T e A2T, com valores de $p=0,76$ e $p=0,53$, respectivamente. No entanto, as velocidades do ápice da córnea (A1V e A2V) e a amplitude de deformação

(DA) mostraram mudanças estatisticamente significativas ($p < 0,0001$). Especificamente, a média de A1V diminuiu de $0,16 \text{ m/s} \pm 0,06$ no basal para $0,11 \text{ m/s} \pm 0,02$ no pico ($p < 0,0001$). Da mesma forma, A2V reduziu de $-0,29 \text{ m/s} \pm 0,10$ no basal para $-0,19 \text{ m/s} \pm 0,05$ no pico ($p < 0,0001$). Uma diminuição também foi observada em DA, passando de $0,97 \text{ mm} \pm 0,13$ no basal para $0,86 \text{ mm} \pm 0,16$ no pico ($p < 0,0001$).

Quanto aos indicadores de rigidez corneana, o SSI não variou de forma significativa entre o basal e o pico ($1,33 \pm 0,33$ e $1,33 \pm 0,36$, respectivamente; $p = 0,61$). Contudo, o índice SP-A1, aumentou significativamente do valor basal de $118,3 \pm 23,48$ para $128,5 \pm 24,96$ no pico ($p < 0,0001$) Tabela 4.

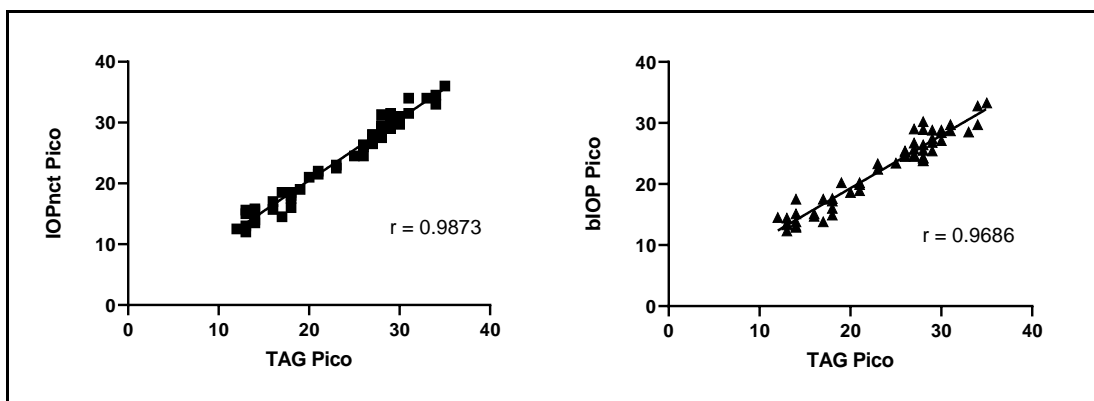
Tabela 4 - Avaliação dos parâmetros biomecânicos da córnea dos pacientes saudáveis e com GPAA avaliados pelo CST antes (basal) e após a TSH (pico)

Parâmetro	Basal	Pico	Diferença	Significância*
A1 (mm)	$2,37 \pm 0,34$	$2,38 \pm 0,31$	0,01	$p = 0,76$
A2 (mm)	$2,19 \pm 0,41$	$2,22 \pm 0,42$	0,03	$p = 0,53$
V1 (m/s)	$0,16 \pm 0,06$	$0,11 \pm 0,02$	0,05	$p < 0,0001$
V2 (m/s)	$-0,29 \pm 0,10$	$-0,19 \pm 0,05$	0,06	$p < 0,0001$
DA (mm)	$0,97 \pm 0,13$	$0,86 \pm 0,16$	0,11	$p < 0,0001$
SSI	$1,33 \pm 0,33$	$1,33 \pm 0,36$	0,009	$P = 0,61$
SP-A1	$118,3 \pm 23,48$	$128,5 \pm 24,96$	10,21	$p < 0,0001$

Teste t pareado consecutivos. *Valor de p corrigido (correção de Bonferroni) considerado $p < 0,0071$ significante.

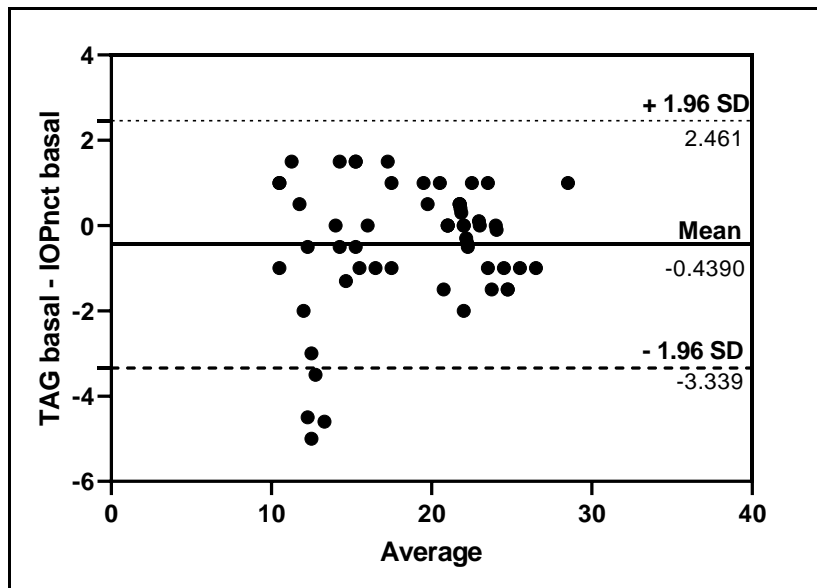
Para avaliar se as alterações na PIO induzidas pelo TSH estavam associadas às medições realizadas pelo CST, procedeu-se com uma análise de correlação de Pearson. Os resultados revelaram uma associação positiva e estatisticamente significativa entre o aumento da PIO medido pelo TAG e os valores medidos pela IOPnct e pela bIOP através do CST. Esta correlação foi robusta, com um valor de $p < 0,0001$ em ambas as variáveis, detalhado no Gráfico 3.

Gráfico 3 - Representação gráfica da correlação entre os picos pressóricos após TSH. Os valores expressos em mmHg obtidos pelo TAG foram comparados com IOPnct e bIOP. $r =$ coeficiente de correlação de Pearson



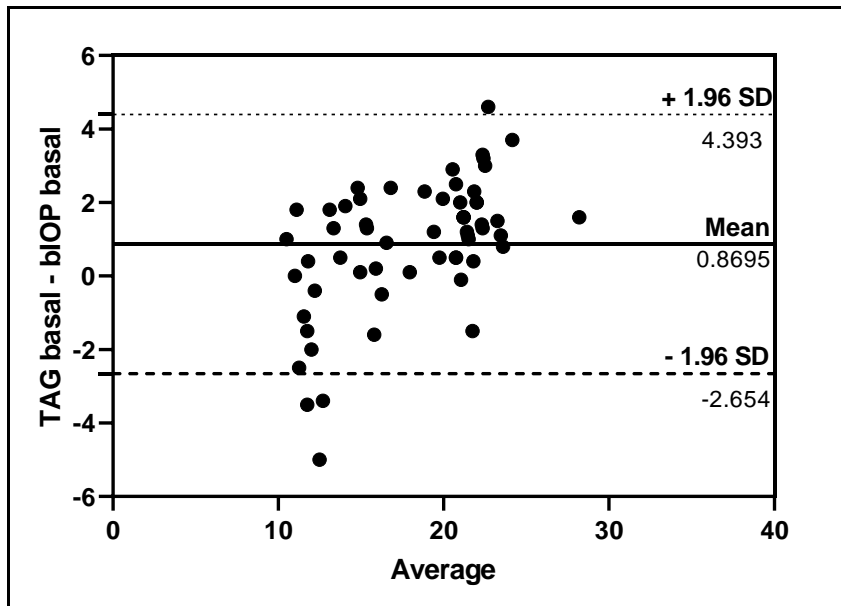
Para aprofundar nossa análise de concordância entre os diferentes métodos de medição da PIO, aplicamos o método de Bland-Altman. Esta análise foi conduzida tanto para as medidas basais quanto para os picos pressóricos. Através deste método, é possível quantificar a concordância entre duas técnicas de medição, avaliando se elas podem ser usadas de forma intercambiável. Os gráficos resultantes desta análise oferecem uma representação visual da concordância entre os três métodos estudados, detalhados a seguir:

Gráfico 4 - Bland-Altman entre a TAG basal a IOPnct basal dos pacientes sadios e com GPAA



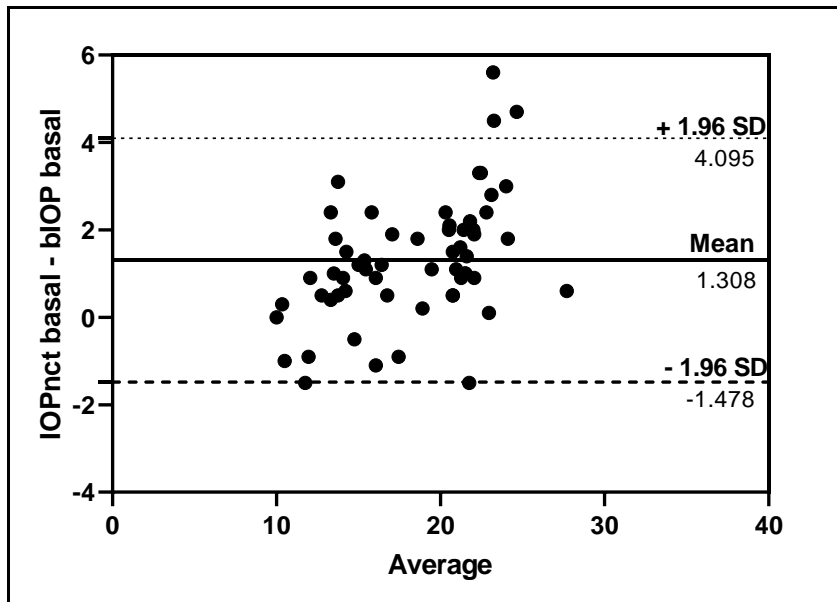
Na avaliação da concordância entre as medições de PIO feitas pelo TAG e as medidas da IOPnct, a análise de Bland-Altman (Gráfico 4) indicou uma discrepância média de $-0,43 \pm 1,48$ mmHg. Essa diferença sugere que o TAG tende a registrar valores ligeiramente menores em comparação à IOPnct. Contudo, a maior parte dos pacientes (83%) teve diferenças que se situaram dentro de um intervalo aceitável de -1 a 1 mmHg. Ampliando esse intervalo para -2 a 2 mmHg, a concordância aumenta para 91% dos pacientes. Apenas uma minoria dos pacientes (6,7%) apresentou variações além do limite de confiança de 95%, com diferenças mais marcantes, oscilando entre -5 e -3,5 mmHg.

Gráfico 5 - Bland-Altman entre a TAG basal e a bIOP basal dos pacientes sadios e com GPAA



Em relação à comparação das medidas basais de PIO entre o TAG e a bIOP, a análise de Bland-Altman indicou uma diferença média de $-0,51 \pm 1,10$ mmHg. Uma proporção substancial de pacientes, correspondendo a 74,5%, teve diferenças que ficaram dentro de um intervalo estreito de -1 a 1 mmHg, refletindo uma concordância significativa entre os métodos. A concordância se mostrou ainda mais expressiva ao se considerar um intervalo de -2 a 2 mmHg, o qual incluiu 89,8% dos pacientes. Por outro lado, uma minoria de 6,7% dos pacientes apresentou variações que excederam o intervalo de confiança de 95%, com discrepâncias específicas de -3,3, -3,0, -2,0 e 2,5 mmHg, conforme detalhado no Gráfico 5.

Gráfico 6 - Bland-Altman entre a IOPnct basal e a bIOP basal dos pacientes sadios e com GPAA

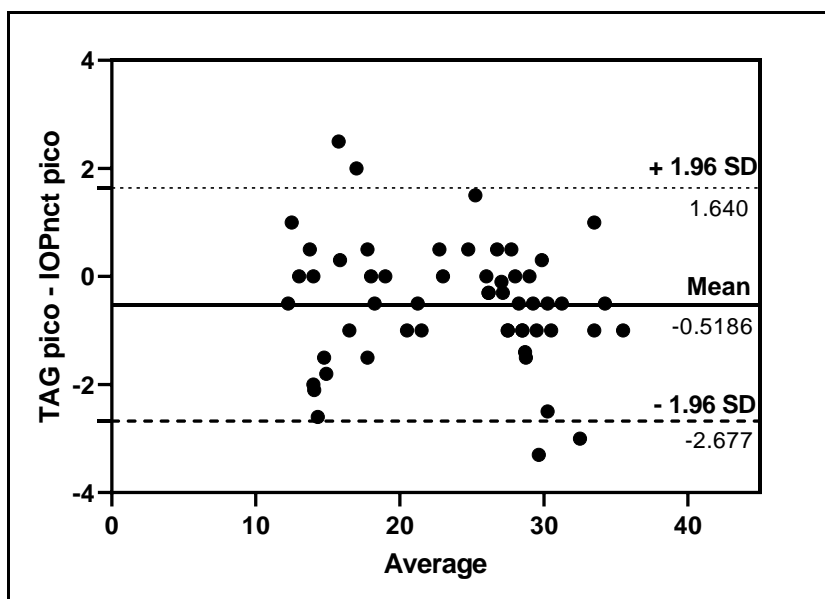


Na comparação das medições de PIO entre a bIOP e a IOPnct, os dados analisados pelo método de Bland-Altman (Gráfico 6) mostraram uma diferença média de $1,09 \pm 1,76$ mmHg. Observou-se que 67,8% dos pacientes tinham variações dentro de um intervalo de -2 a 2 mmHg, o que indica uma concordância razoável entre os métodos. Um subgrupo de 32,2% dos pacientes apresentou variações ainda menores, dentro do intervalo de -1 a 1 mmHg, denotando uma concordância mais próxima. Entretanto, é importante destacar que 3,4% dos pacientes tiveram variações que superaram o intervalo de confiança de 95%, com discrepâncias específicas entre as médias de -3,5 e -2,5 mmHg.

Em seguida realizamos as mesmas 3 análises, porém no pico da PIO.

Os resultados se encontram abaixo:

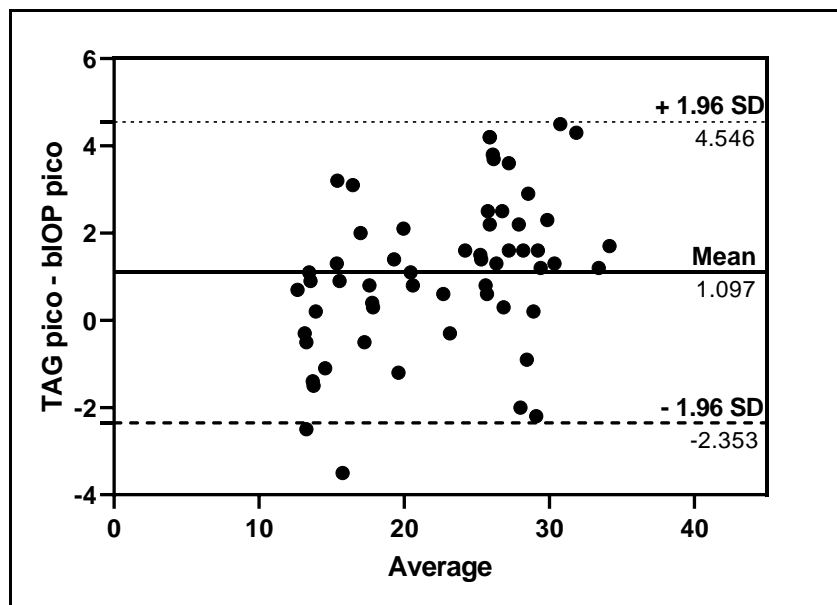
Gráfico 7 - Bland-Altman entre a TAG pico e a IOPnct pico dos pacientes sadios e com GPAA



Analisando os picos de PIO, a diferença média entre as medidas da IOPnct e o TAG foi de $-0,51 \pm 1,10$ mmHg, onde 74,5% dos pacientes apresentaram variações dentro de um estreito intervalo de -1 a 1 mmHg, demonstrando uma concordância substancial entre as técnicas de medição. A concordância se estendeu a 89,8% dos pacientes quando o intervalo foi ampliado para -2 a 2 mmHg.

Contudo, um pequeno grupo de pacientes, representando 6,7%, teve variações além do intervalo de confiança de 95%, com diferenças entre as médias de -3,3, -3,0, -2,0 e 2,5 mmHg.

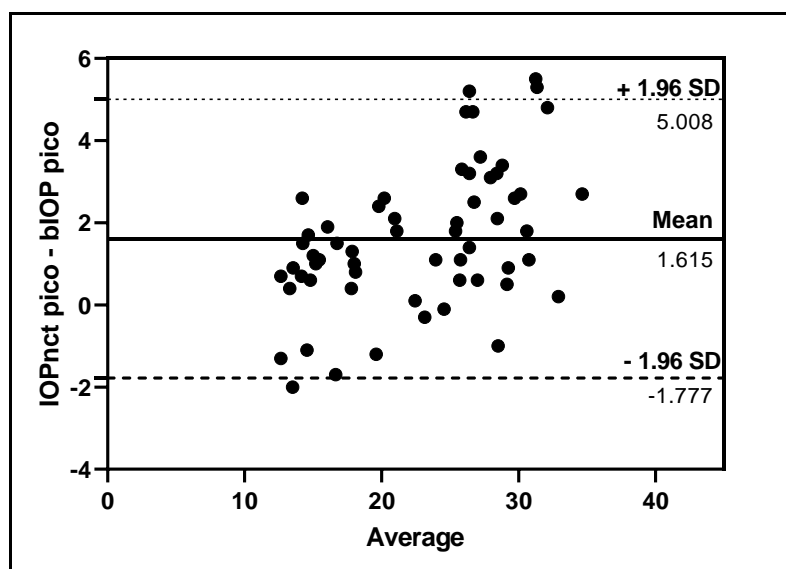
Gráfico 8 - Bland-Altman entre a TAG pico e a bIOP pico dos pacientes sadios e com GPAA



Quando avaliamos a concordância no pico das medidas entre a bIOP e o TAG, encontramos uma média de diferenças de $1,09 \pm 1,76$ mmHg. Embora apenas 32,2% dos pacientes apresentassem variações dentro do intervalo mais estreito de -1 a 1 mmHg, indicando uma concordância restrita entre os métodos de medição, a análise se torna mais promissora ao considerarmos um intervalo ampliado. Dentro do espectro de -2 a 2 mmHg, 67,8% dos pacientes se enquadraram, revelando uma concordância adequada para a maioria dos casos. Este nível de concordância, dentro de um intervalo ligeiramente mais largo, pode ser considerado aceitável para fins clínicos, sugerindo que as medições de bIOP e TAG são razoavelmente alinhadas em uma gama mais ampla de valores.

Cabe destacar que um pequeno contingente de 3,4% dos pacientes teve variações que excederam o limite de confiança de 95%, com discrepâncias individuais de -3,5 e -2,5 mmHg entre as medições.

Gráfico 9 - Bland-Altman entre a IOPnct pico e a bIOP pico dos pacientes sadios e com GPAA



Na avaliação final, que comparou os picos da bIOP com a IOPnct, encontramos uma diferença média de $1,61 \pm 1,73$ mmHg. A concordância dentro de um intervalo de -1 a 1 mmHg foi observada em 30,5% dos pacientes, evidenciando uma concordância restrita entre as medições. No entanto, ao expandir o intervalo de análise para -2 a 2 mmHg, a proporção de pacientes com resultados concordantes aumentou para 64,4%, indicando uma compatibilidade satisfatória para uma maioria significativa dos participantes.

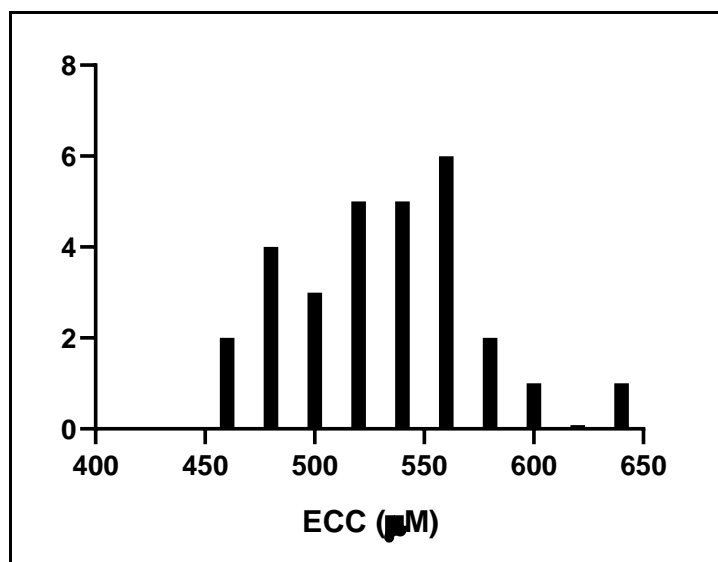
Importante notar que um grupo menor, representando 6,7% dos pacientes, teve variações que ultrapassaram o limite de confiança de 95%. As variações nesse grupo foram mais pronunciadas, com discrepâncias de -2,0 mmHg até discrepâncias positivas de 5,2, 5,3 e 5,5 mmHg.

Na segunda etapa da análise, os participantes foram divididos em dois subgrupos: o grupo 2A, constituído por pacientes sadios com PIOs inferiores a 21 mmHg, e o grupo 2B, formado por pacientes com GPAA, com PIOs superiores a 21 mmHg.

Para o grupo 2A, 29 olhos de 29 pacientes foram selecionados, todos com PIOs inferiores a 21 mmHg no TAG e que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. A média de idade dos participantes foi de $58,96 \pm 11,94$ anos, variando de 40 a 86 anos. Uma predominância do sexo feminino foi observada, com 21 pacientes (72,4%) sendo mulheres. A ECC média foi de $531,0 \pm 40,5$ micras, conforme apresentado na Tabela 5. O Gráfico 10 ilustra a distribuição normal da ECC na amostra estudada.

Tabela 5 - Dados descritivos dos participantes sadios

Descrição	
Número de participantes	29
Olho (direito/esquerdo)	21 (72,42%) / 8 (27,58%)
Gênero (feminino/masculino)	21 (72,42%) / 8 (27,58%)
Idade (anos)	5897 ± 11,94
Paquimetria (μm)	531,2 ± 40,56

Gráfico 10 - Histograma de frequência com a distribuição das medidas de ECC no grupo dos pacientes sadios

Na comparação dos picos de PIO em relação aos valores basais utilizando o TAG, IOPnct e a bIOP, apresentada na Tabela 6, todos os grupos exibiram um aumento estatisticamente significativo do pico pressórico em comparação com a PIO basal: no TAG, de $17,0 \pm 3,0$ mmHg para $14,1 \pm 3,1$ mmHg ($p < 0,00001$); no IOPnct, de $17,4 \pm 4,2$ mmHg para $14,8 \pm 2,8$ mmHg ($p < 0,0001$); e na bIOP, de $16,7 \pm 3,8$ mmHg para $14,1 \pm 2,5$ mmHg ($p < 0,0001$). Além disso, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao pico da PIO ($p = 0,27$, One-Way ANOVA) ou aos valores basais da PIO ($p = 0,63$, One-Way ANOVA), indicando uma consistência nas medições entre os métodos testados.

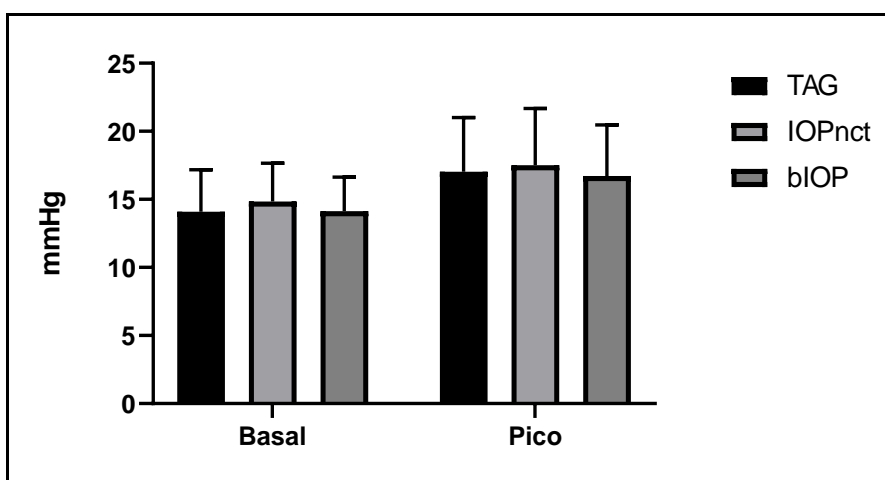
Tabela 6 - Pressão intraocular dos pacientes sadios avaliada pelo TAG e CST antes (basal) e após a TSH (pico) (n=29)

Pressão	PIO basal (mmHg)	Pico (mmHg)	Diferença (mmHg)	Significância
TAG	$14,10 \pm 3,08$	$17,03 \pm 3,97$	2,93	$P < 0,0001$
IOPnct	$14,84 \pm 2,82$	$17,52 \pm 4,15$	2,68	$P < 0,0001$
bIOP	$14,13 \pm 2,51$	$16,72 \pm 3,75$	2,58	$P < 0,0001$

*TAG = Tonômetro de aplanção de Goldmann; Corvis nct = PIO aferida pelo Corvis-ST, não corrigida biomecanicamente; bIOP = PIO aferida pelo Corvis-ST, corrigida biomecanicamente. ** teste *t* pareado.

A análise comparativa das PIOs medidas utilizando diferentes técnicas, como ilustrado no Gráfico 11, indicou uniformidade nos resultados. Não se detectaram discrepâncias estatisticamente significativas entre os grupos, seja nas medidas basais (TAG Basal x IOPnct Basal $p=0,96$; TAG Basal x bIOP Basal $p=0,99$; e IOPnct Basal x bIOP Basal $p=0,96$) ou nos picos de PIO (TAG Pico x IOPnct Pico $p=0,99$; TAG Pico x bPIO Pico $p=0,99$; e IOPnct Pico x bIOP Pico $p=0,94$) após o TSH. Este achado reforça a confiabilidade das técnicas empregadas para a medição da PIO em diferentes condições.

Gráfico 11 - Comparação entre as PIOs medidas antes (basal) e após (pico) o TSH utilizando TAG e CST (IOPnct e bIOP). A análise estatística das medições basais e dos picos pressóricos não identificou diferenças significativas entre as técnicas (TAG Basal x IOPnct Basal $p=0,96$; TAG Basal x bIOP Basal $p=0,99$; e IOPnct Basal x bIOP Basal $p=0,96$; TAG Pico x IOPnct Pico $p=0,99$; TAG Pico x bPIO Pico $p=0,99$; e IOPnct Pico x bIOP Pico $p=0,94$)



Os parâmetros biomecânicos foram analisados utilizando os dados fornecidos pelo CST. Realizamos uma comparação detalhada desses parâmetros entre os momentos basal e após o pico induzido pelo TSH, no mesmo grupo de pacientes. Os dados coletados estão detalhadamente tabulados na Tabela 7.

Tabela 7 - Avaliação dos parâmetros biomecânicos da córnea dos pacientes sadios avaliados pelo CST antes (basal) e após a TSH (pico)

Parâmetro	Basal	Pico	Diferença	Significância*
A1 (mm)	2,23± 0,34	2,31 ± 0,25	0,07	p=0,32
A2 (mm)	1,98 ± 0,36	2,04 ± 0,32	0,06	p=0,44
V1 (m/s)	0,21± 0,05	0,12 ± 0,02	-0,09	p<0,0001
V2 (m/s)	-0,37 ± 0,08	-0,23 ± 0,03	0,13	p<0,0001
DA (mm)	1,07 ± 0,12	0,98 ± 0,13	-0,08	p<0,0001
SSI	1,21 ± 0,17	1,24 ± 0,17	0,03	p<0,0001
SP-A1	106,5 ± 19,18	116,9 ± 22,06	10,39	p<0,0001

Teste t pareado consecutivos. *Valor de p corrigido (correção de Bonferroni) considerado $p < 0,0071$ significante.

Após aplicar a correção de Bonferroni para controle do erro tipo I, estabelecemos um valor de p ajustado de 0,0071 para significância estatística. Na análise dos tempos de resposta de A1T e A2T, não se encontrou diferenças significativas ($p=0,32$ e $p=0,44$, respectivamente). Contudo, houve mudanças estatisticamente significativas nos demais parâmetros biomecânicos avaliados (A1V, A2V, DA, SSI e SP-A1), com todos apresentando $p<0,0001$.

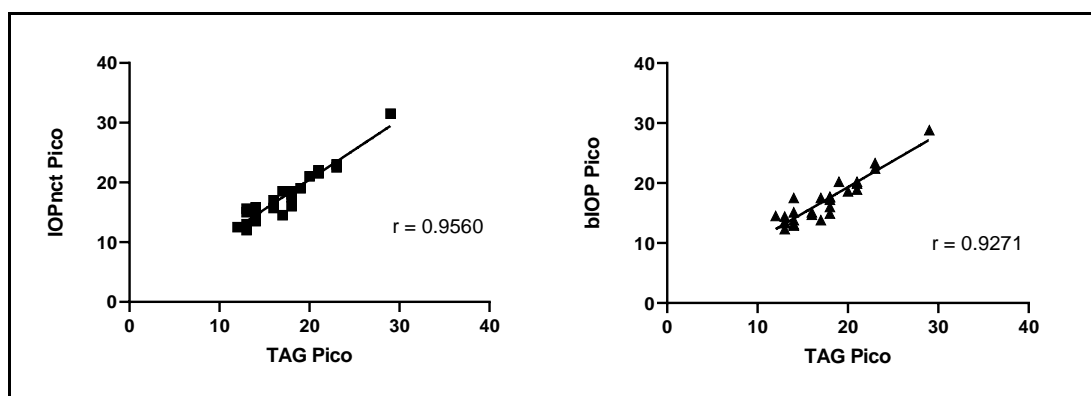
Especificamente, notou-se uma redução na velocidade média de A1V, passando de $0,22 \text{ m/s} \pm 0,05$ no basal para $0,13 \text{ m/s} \pm 0,02$ no pico. Um

padrão similar foi observado em A2V, com o basal de $-0,37 \text{ m/s} \pm 0,08$ e o pico de $-0,24 \text{ m/s} \pm 0,04$. A DA também diminuiu, de $1,07 \text{ mm} \pm 0,12$ no basal para $0,99 \text{ mm} \pm 0,13$ no pico.

Quanto aos parâmetros de rigidez, o SSI manteve-se relativamente estável, variando de $1,21 \pm 0,17$ no basal para $1,24 \pm 0,17$ no pico. Notavelmente, o índice SP-A1 aumentou de $106,49 \pm 19,18$ na medida basal para $116,89 \pm 22,06$ no pico.

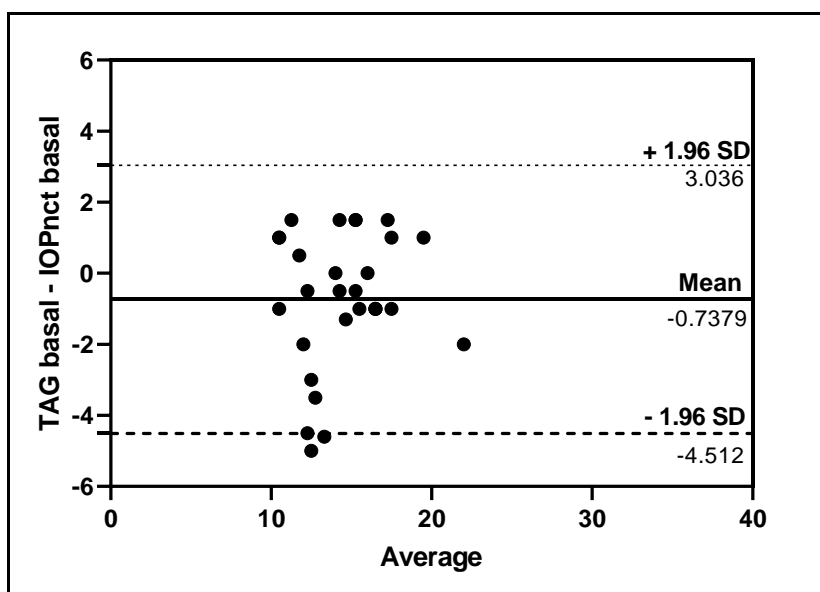
Prosseguindo com a análise dos pacientes sadios, aplicamos a correlação de Pearson para examinar a relação entre o aumento da PIO, conforme avaliado pelo TAG, e as medições realizadas pelo CST. Encontramos uma relação positiva e fortemente significativa tanto para a IOPnct quanto para a bIOP, com ambos demonstrando um valor de p menor que 0,0001, conforme detalhado no Gráfico 12. Esse resultado indica uma consistência importante entre os aumentos de PIO medidos pelo TAG e os valores registrados pelas técnicas do CST.

Gráfico 12 - Representação gráfica da correlação entre os picos pressóricos após TSH. Os valores expressos em mmHg obtidos pelo TAG foram comparados com IOPnct e bIOP. r = coeficiente de correlação de Pearson



Aplicando o método de Bland-Altman aos pacientes sadios, buscamos verificar a concordância das medidas de PIO, tanto em condições basais como após o pico induzido pelo TSH. A seguir, são apresentados os gráficos e resultados desta análise, destacando a consistência entre as técnicas de medição da PIO neste subgrupo específico.

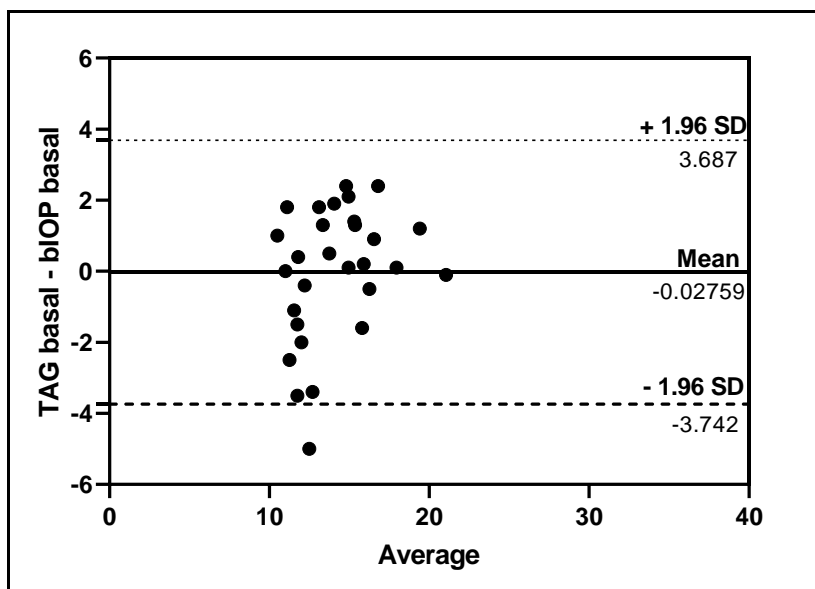
Gráfico 13 - Bland-Altman entre a TAG basal e a IOPnct basal nos pacientes sadios



A avaliação da concordância entre as medidas de PIO basal obtidas pelo TAG e pela IOPnct revelou uma média de diferenças de $-0,43 \pm 1,48$ mmHg. A análise mostrou que 55,1% dos indivíduos tiveram diferenças dentro de um intervalo de -1 a 1 mmHg e 82,7% dentro do intervalo de -2 a 2 mmHg, indicando uma concordância geralmente satisfatória entre as duas técnicas de medição para pacientes saudáveis.

No entanto, foi notado que uma minoria dos pacientes, correspondendo a 6,9%, apresentou variações além do intervalo de confiança de 95%. Nesses casos, as diferenças nos valores de medição da PIO variaram de -5 a -4,6 mmHg.

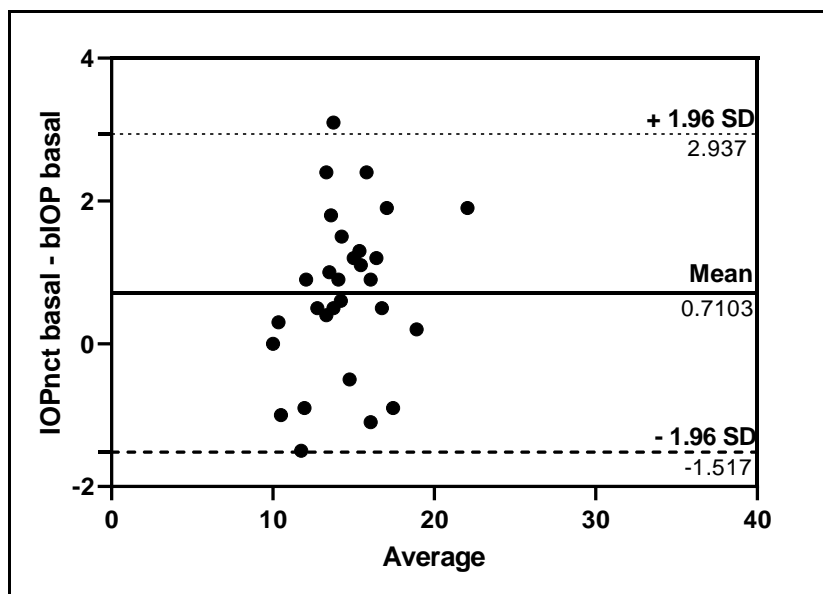
Gráfico 14 - Bland-Altman entre a TAG basal e a bIOP basal nos pacientes saudáveis



A concordância entre as medidas basais de PIO obtidas pelo TAG e pela bIOP foi notavelmente alta, com uma média de diferenças de apenas $-0,51 \pm 1,10$ mmHg. Este resultado aponta para uma excelente concordância entre os dois métodos de medição da PIO.

Uma inspeção mais detalhada dos dados indica que a maioria dos pacientes teve diferenças dentro de um intervalo considerado clinicamente aceitável. Especificamente, 37,9% dos indivíduos estavam dentro de um intervalo de -1 a 1 mmHg e 76,8% dentro de -2 a 2 mmHg. Apenas um paciente (3,4%) apresentou uma diferença que excedeu o intervalo de confiança de 95%, destacando a precisão dos métodos de medição para a grande maioria dos casos analisados.

Gráfico 15 - Bland-Altman entre a IOPnct basal e a bIOP basal nos pacientes sadios

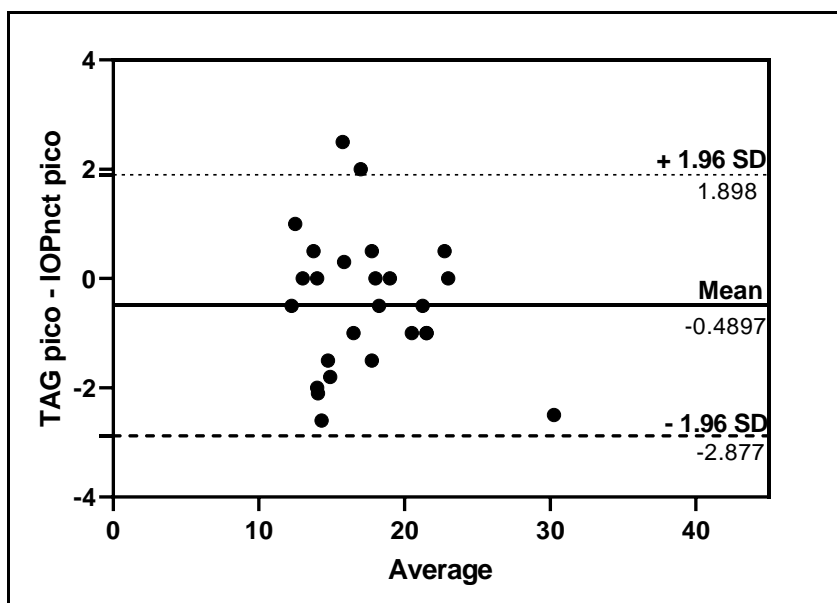


A comparação entre as medidas basais de IOPnct e bIOP resultou em uma média de diferenças de $0,71 \text{ mmHg} \pm 1,76 \text{ mmHg}$, revelando uma discrepância leve, mas dentro dos limites de aceitabilidade clínica, entre os dois métodos de medição da PIO. Em termos de concordância, 46,4% dos pacientes ficaram dentro de um intervalo de -1 a 1 mmHg , e uma proporção ainda mais significativa, 89,6%, esteve dentro do intervalo de -2 a 2 mmHg .

Destaca-se que somente um paciente (3,4%) excedeu o intervalo de confiança de 95%, com uma discrepância específica de $3,1 \text{ mmHg}$ entre as medições.

Quando observados os picos da PIO neste grupo, através do TSH, pela análise do Bland-Altman, podemos destacar os resultados abaixo:

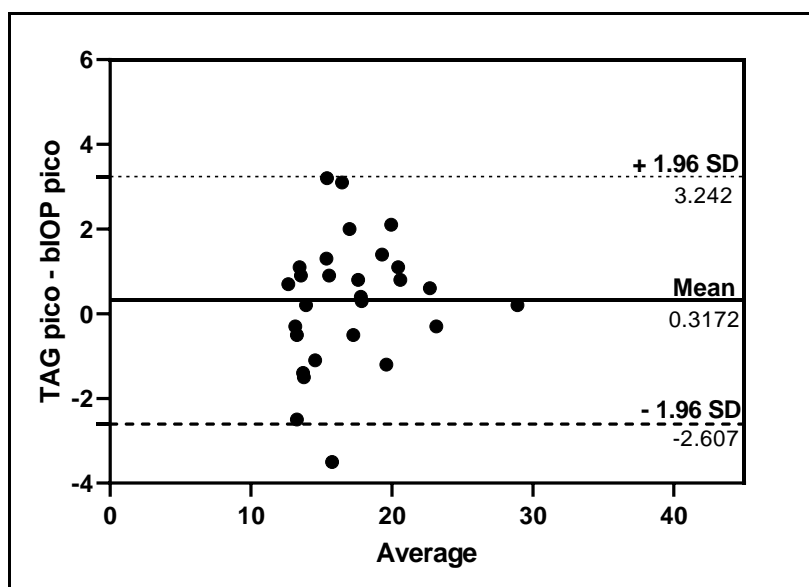
Gráfico 16 - Bland-Altman entre a TAG pico e a IOPnct pico nos pacientes sadios



Na avaliação dos picos de PIO induzidos pelo TSH neste grupo de pacientes sadios, a análise de Bland-Altman apontou para uma concordância importante. A média das diferenças entre os valores de pico medidos pelo TAG e pela IOPnct foi de $-0,51 \pm 1,10$ mmHg. Esta diferença sugere uma leve subestimação da IOPnct em comparação à TAG, porém não significativa.

De forma mais detalhada, 65,5% dos pacientes mantiveram suas diferenças de medição dentro de um intervalo confortável de -1 a 1 mmHg, e 72,5% dentro de -2 a 2 mmHg, o que reflete uma concordância adequada para a maioria dos casos. Apenas dois pacientes (6,9%) excederam o intervalo de confiança de 95%, com discrepâncias de 2 mmHg e 2,5 mmHg, respectivamente, o que ainda assim representa uma minoria do grupo estudado.

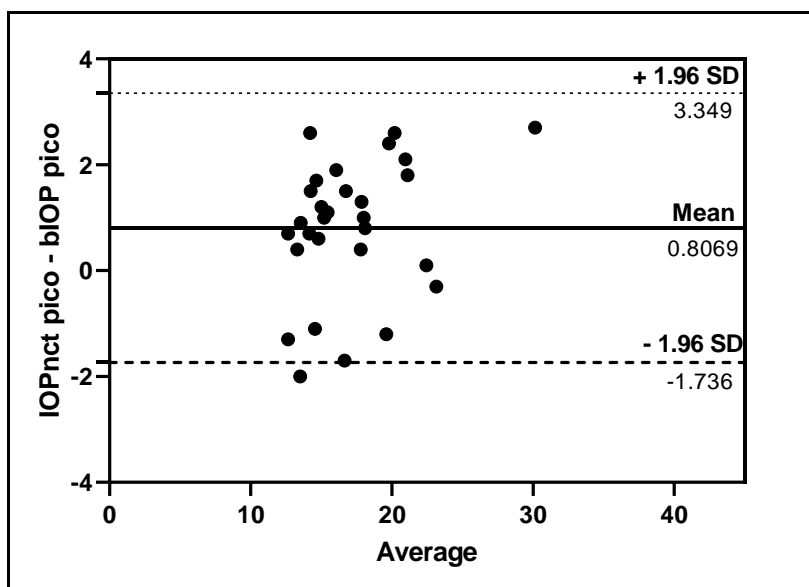
Gráfico 17 - Bland-Altman entre a TAG pico e a bIOP pico nos pacientes sadios



Na análise de Bland-Altman dos picos de PIO, identificamos uma média de diferenças entre a TAG e a bIOP de apenas $0,31 \pm 1,73$ mmHg, evidenciando uma concordância substancial entre as medições. Além disso, 51,72% dos pacientes mantiveram variações dentro de um intervalo de -1 a 1 mmHg, demonstrando precisão na medição, enquanto 82,7% ficaram dentro de um intervalo de -2 a 2 mmHg, ampliando a concordância para a maioria dos casos avaliados.

Destaca-se que apenas um paciente (3,4%) exibiu uma diferença além do intervalo de confiança de 95%, com uma discrepância específica de -3,5 mmHg.

Gráfico 18 - Bland-Altman entre a IOPnct pico e a bIOP pico nos pacientes sadios



Prosseguindo com a avaliação, a discrepância entre a IOPnct e bIOP foi modesta, com uma média de diferenças de $0,80 \pm 1,75$ mmHg. Esta variação aponta para uma concordância geral entre as medidas durante os picos induzidos pelo TSH. Especificamente, 37,9% dos pacientes ficaram dentro de um intervalo de variação de -1 a 1 mmHg, enquanto 82,7% permaneceram dentro de um intervalo de -2 a 2 mmHg, evidenciando a confiabilidade das técnicas para a maioria dos pacientes.

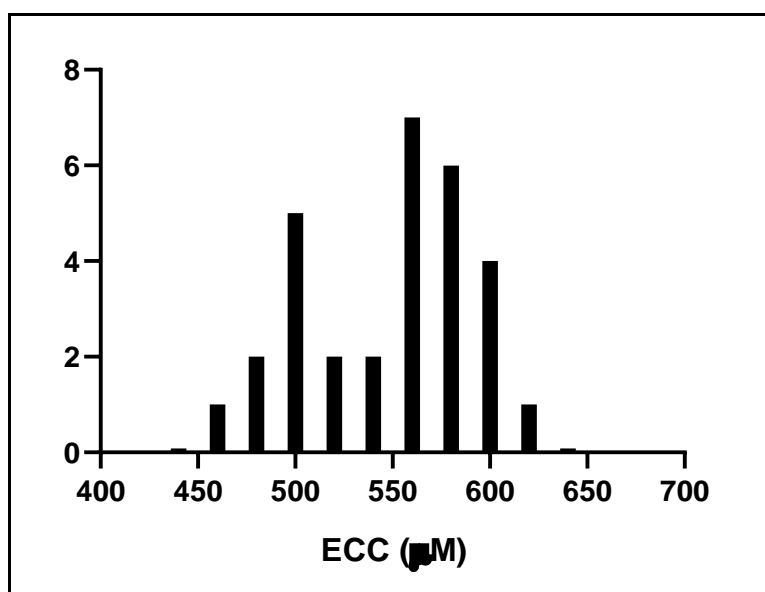
Importante observar que apenas uma única observação (3,44%) desviou além do intervalo de confiança de 95%, com uma diferença específica de -2 mmHg.

Avançando para a fase 2B da análise, focamos nos pacientes com GPAA. Foram selecionados 30 indivíduos que não estavam sob tratamento ou que haviam realizado o *washout* de colírios, todos com PIOs basais superiores a 21 mmHg, conforme medido pelo TAG. Estes pacientes também atenderam a todos os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para o estudo.

Os participantes apresentaram uma média de idade de $60,93 \pm 10,49$ anos, com uma faixa etária entre 42 e 85 anos, sendo 16 pacientes (53%) mulheres. A ECC média foi de $549,1 \pm 44,47$ micras, conforme detalhado na Tabela 8. A distribuição normal da ECC para esta subpopulação é ilustrada nos Gráficos 19.

Tabela 8 - Dados descritivos dos participantes com GPAA

Descrição	
Número de participantes	30
Olho (direito/esquerdo)	18 (60%) / 12 (40%)
Gênero (feminino/masculino)	16 (53%) / 14 (46,6%)
Idade (anos)	60,93 ± 10,49
Paquimetria (μm)	549,1 ± 44,47

Gráfico 19 - Histograma de frequência com a distribuição das medidas de ECC no grupo com GPAA

Em relação aos pacientes com GPAA, a análise dos picos de PIO, em comparação com as medidas basais, evidenciou um aumento estatisticamente significativo nos três métodos de medição avaliados: TAG, IOPnct e bIOP. Conforme apresentado na Tabela 9, o aumento do pico foi consistente e significativo: para o TAG, de $28,53 \pm 2,62$ mmHg em comparação com $22,77 \pm 1,83$ mmHg ($p < 0,0001$); para o IOPnct, de $29,31 \pm 2,90$ mmHg em relação a $22,92 \pm 2,04$ mmHg ($p < 0,0001$); e para o bIOP, de $26,92 \pm 2,63$ mmHg versus $21,03 \pm 1,69$ mmHg ($p < 0,0001$).

Tabela 9 - Pressão intraocular dos pacientes com GPAA avaliada pelo TAG e CST antes (basal) e após a TSH (pico)

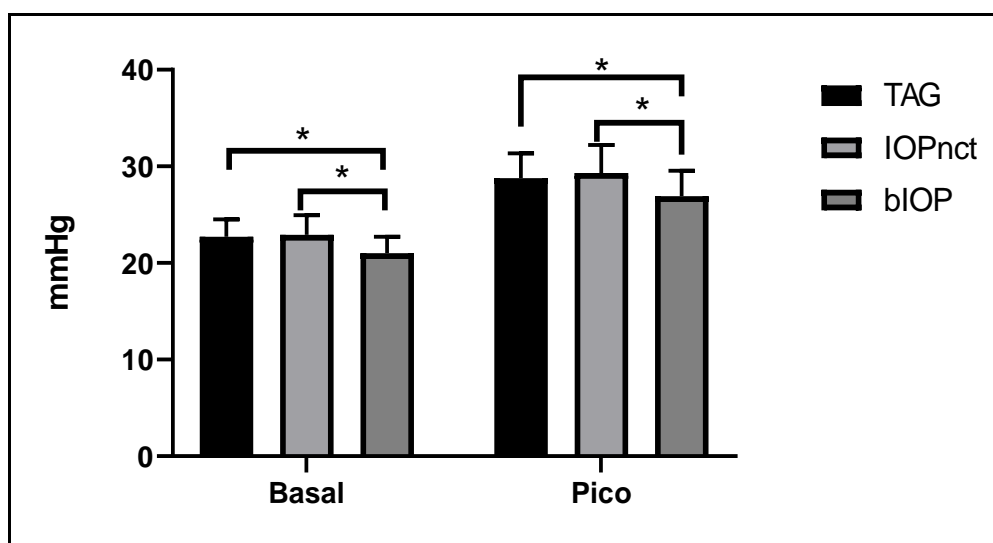
Pressão	PIO basal (mmHg)	Pico (mmHg)	Diferença (mmHg)	Significância
TAG	$22,77 \pm 1,83$	$28,77 \pm 2,56$	6,00	$p < 0,0001$
IOPnct	$22,92 \pm 2,04$	$29,31 \pm 2,90$	6,37	$p < 0,0001$
bIOP	$21,03 \pm 1,69$	$26,92 \pm 2,63$	5,88	$p < 0,0001$

TAG = Tonômetro de aplanção de Goldmann; IOPnct = PIO aferida pelo Corvis-ST, não corrigida biomecanicamente; bIOP = PIO aferida pelo Corvis-ST, corrigida biomecanicamente. Teste t pareado, $p < 0,05$ considerado significativo.

Em nossa análise das medições de PIO entre as diferentes técnicas (Gráfico 20) para os pacientes com GPAA, não detectamos diferenças estatisticamente significativas na comparação entre TAG e IOPnct quanto aos valores basais ($p=0,99$; One-Way ANOVA). Contudo, ao comparar as medições basais do TAG com as da bIOP e as da IOPnct com a bIOP, identificamos diferenças significativas ($p=0,049$ e $p=0,024$, respectivamente), indicando variações relevantes entre estas técnicas.

Para as medições de pico, a comparação entre TAG e IOPnct não mostrou diferenças significativas ($p=0,94$), sugerindo concordância nesses momentos de pressão elevada. No entanto, as medições de pico do TAG em relação às da IOPnct e bIOP apresentaram diferenças significativas ($p=0,02$ e $p=0,014$, respectivamente).

Gráfico 20 - Comparação entre as PIOs medidas antes (basal) e após (pico) o TSH utilizando TAG e CST (IOPnct e bIOP)



* diferença significativa entre os grupos, $p<0,05$.

Dentro do grupo de pacientes com GPAA, a avaliação dos parâmetros biomecânicos via CST não indicou variações estatisticamente significativas nos tempos de A1T e A2T, com $p=0,48$ e $p=0,92$, respectivamente. No entanto, os parâmetros A1V, A2V e DA mostraram diferenças significativas. Foi registrada uma redução na média de velocidade de A1V de $0,11 \text{ m/s} \pm 0,01$ no basal para $0,09 \text{ m/s} \pm 0,01$ no pico ($p<0,0001$) e em A2V de $-0,21 \text{ m/s} \pm 0,04$ para $-0,15 \text{ m/s} \pm 0,03$ ($p<0,0001$). Similarmente, houve uma diminuição na DA de $0,88 \text{ mm} \pm 0,07$ para $0,74 \text{ mm} \pm 0,08$ ($p<0,0001$).

Para os índices de rigidez, SSI manteve-se sem alterações significativas entre o basal e o pico ($1,46 \pm 0,40$ e $1,40 \pm 0,47$, respectivamente, $p=0,12$). Contudo, o parâmetro SP-A1 apresentou uma alteração significativa, aumentando de $129,7 \pm 21,75$ no basal para $139,8 \pm 22,58$ no pico ($p<0,0001$), como detalhado na Tabela 10.

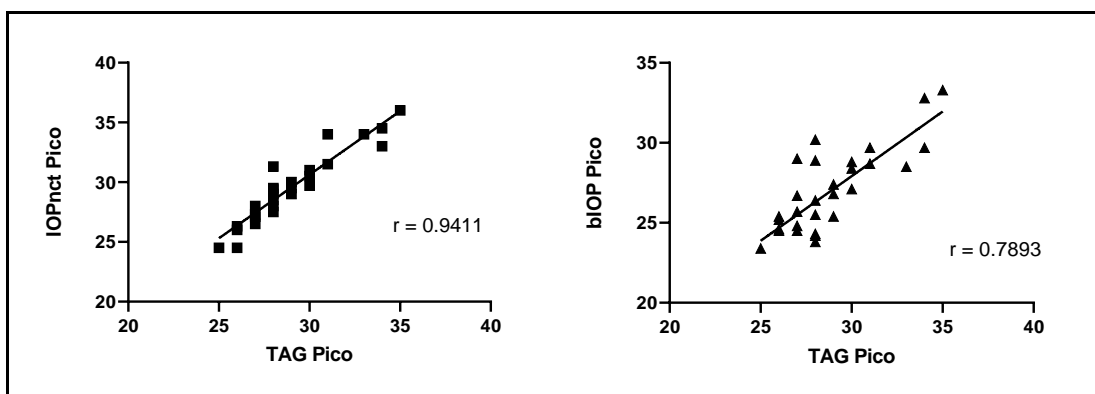
Tabela 10 - Avaliação dos parâmetros biomecânicos da córnea dos pacientes com GPAA avaliados pelo CST antes (basal) e após a TSH (pico)

Parâmetro	Basal	Pico	Diferença	Significância*
A1 (mm)	$2,51 \pm 0,29$	$2,46 \pm 0,34$	-0,04	$p=0,48$
A2 (mm)	$2,39 \pm 0,35$	$2,40 \pm 0,44$	0,008	$p=0,92$
V1 (m/s)	$0,11 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$	-0,01	$p<0,0001$
V2 (m/s)	$-0,21 \pm 0,04$	$-0,15 \pm 0,03$	0,03	$p<0,0001$
DA (mm)	$0,88 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,08$	-0,14	$p<0,0001$
SSI	$1,46 \pm 0,40$	$1,40 \pm 0,47$	-0,05	$P=0,12$
SP-A1	$129,7 \pm 21,75$	$139,8 \pm 22,58$	10,03	$p<0,0001$

Teste t pareado consecutivos. *Valor de p corrigido (correção de Bonferroni) considerado $p < 0,0071$ significante.

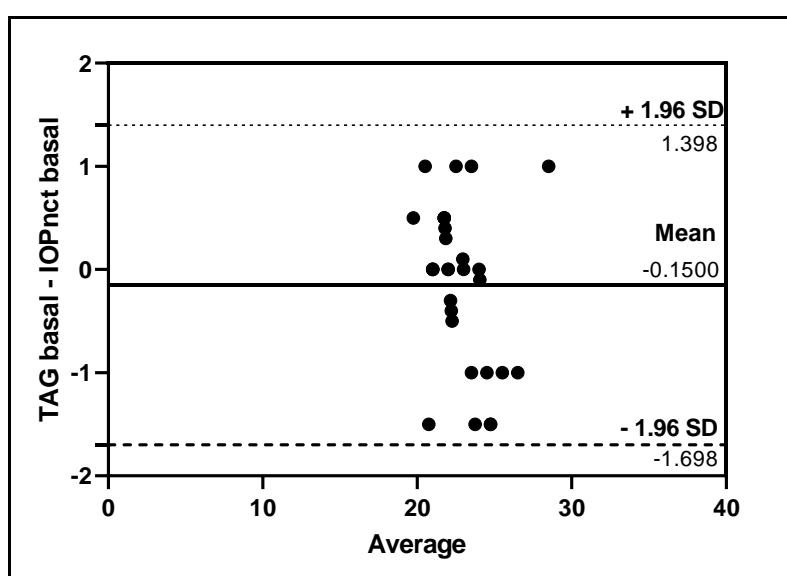
Assim como nas análises anteriores, investigamos a relação entre o aumento da PIO após o TSH nos pacientes com GPAA. A correlação de Pearson entre o aumento da PIO medido pelo TAG e as medições tanto da IOPnct quanto da bIOP mostrou uma associação positiva e altamente significativa, com valores de $p < 0,0001$ (Gráfico 21).

Gráfico 21 - Representação gráfica da correlação entre os picos pressóricos após TSH. Os valores expressos em mmHg obtidos por TAG foram comparados com IOPnct e bIOP. r = coeficiente de correlação de Pearson



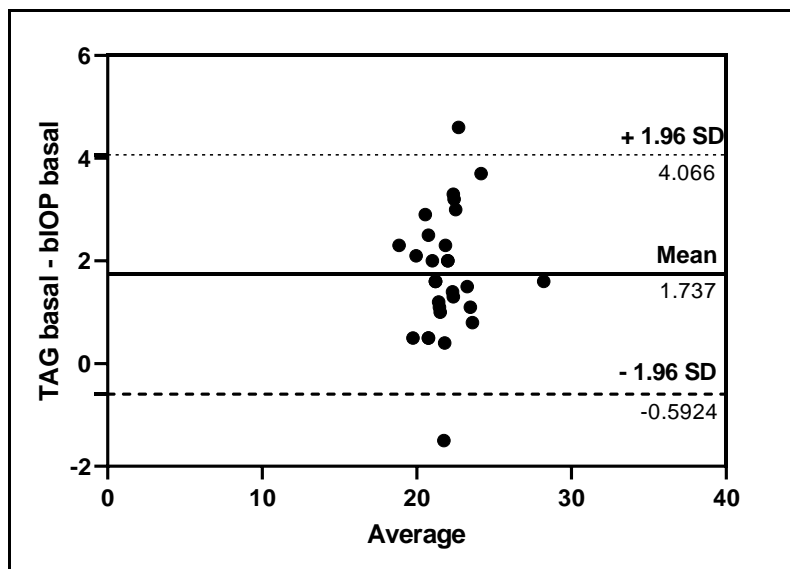
Prosseguindo com a metodologia estabelecida, seguiu-se com a avaliação pelo Bland-Altman para os pacientes com GPAA. Avaliamos a concordância entre as medidas obtidas antes e após o pico induzido pelo TSH. Segue os resultados:

Gráfico 22 - Bland-Altman entre a TAG basal e IOPnct basal nos pacientes com GPAA



Na análise da concordância das medidas basais de PIO entre IOPnct e TAG para pacientes com GPAA, observou-se uma média de diferença de $-0,15 \pm 0,789$ mmHg. Esta pequena variação média indica uma boa concordância entre os dois métodos de medição. A análise revelou que uma proporção expressiva de pacientes, 86,6%, teve variações de medição dentro de um intervalo de -1 a 1 mmHg, e a totalidade dos pacientes, 100%, manteve-se dentro de um intervalo de -2 a 2 mmHg. Significativamente, não foi registrada nenhuma variação de medição que excedesse o intervalo de confiança de 95%, sugerindo uma consistência importante nas medições de PIO entre os dois métodos para este grupo específico.

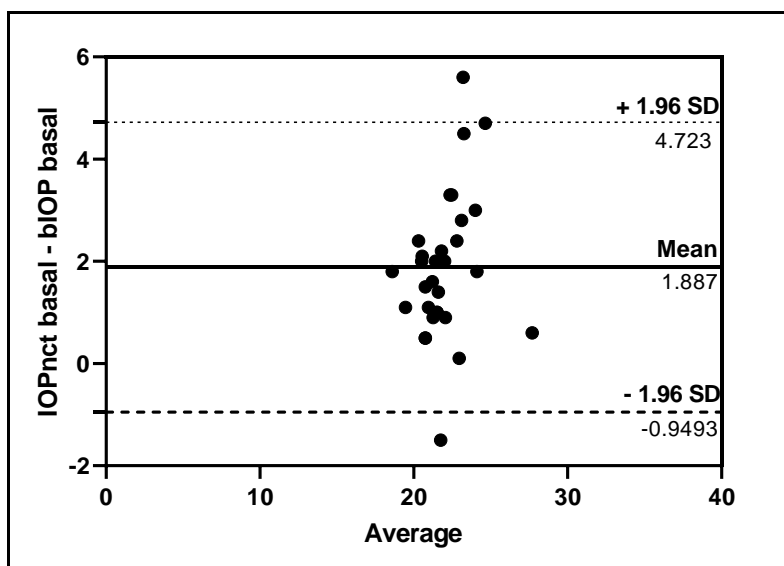
Gráfico 23 - Bland-Altman entre a TAG basal e bIOP basal nos pacientes com GPAA



No que se refere à comparação entre as medições da bIOP e o TAG, constatou-se uma média de diferenças de $1,73 \pm 1,18$ mmHg. Esta variação aponta para uma concordância moderada entre os dois métodos, sendo que apenas 20,0% dos pacientes apresentaram variações dentro do mais estreito intervalo de confiança de -1 a 1 mmHg. Uma fração maior, correspondendo a 66,6%, enquadrou-se no intervalo de -2 a 2 mmHg.

Notavelmente, observou-se que 6,6% dos pacientes excederam o intervalo de confiança de 95%, com discrepâncias entre as médias de 4,6 e -1,5 mmHg, refletindo a necessidade de considerar variações individuais significativas ao avaliar a concordância entre esses métodos de medição em pacientes com GPAA.

Gráfico 24 - Bland-Altman entre a IOPnct basal e bIOP basal nos pacientes com GPAA

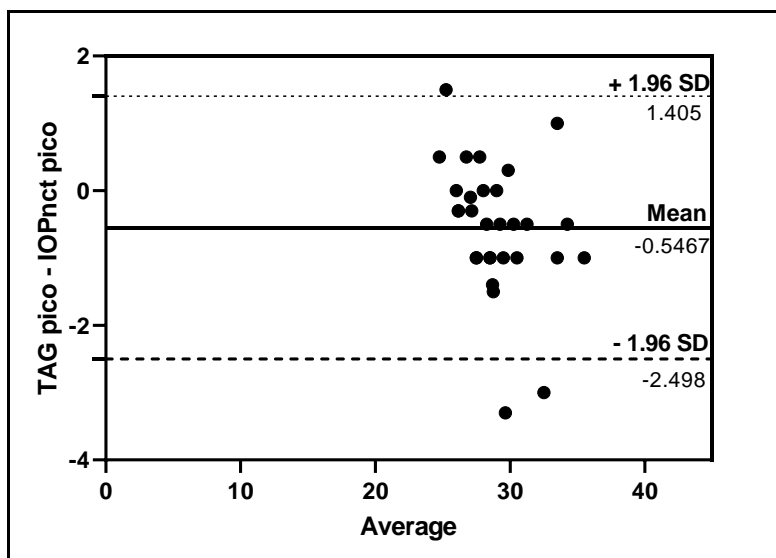


A análise de concordância entre bIOP e IOPnct para os pacientes com glaucoma revelou uma média de diferenças de $1,88 \pm 1,44$ mmHg. Observamos que uma minoria dos pacientes, 26,6%, teve variações entre as médias dentro de um intervalo de -1 a 1 mmHg, refletindo uma concordância limitada entre as técnicas de medição. No entanto, uma proporção maior de 63,3% dos pacientes apresentou variações dentro de um intervalo mais amplo de -2 a 2 mmHg, sugerindo uma concordância moderada para uma parte significativa dos indivíduos estudados.

Uma pequena porcentagem de pacientes, correspondendo a 6,6%, exibiu variações que ultrapassaram o intervalo de confiança de 95%.

E, na análise dos picos da PIO neste grupo, através do TSH, pela análise do Bland-Altman, podemos destacar os resultados abaixo:

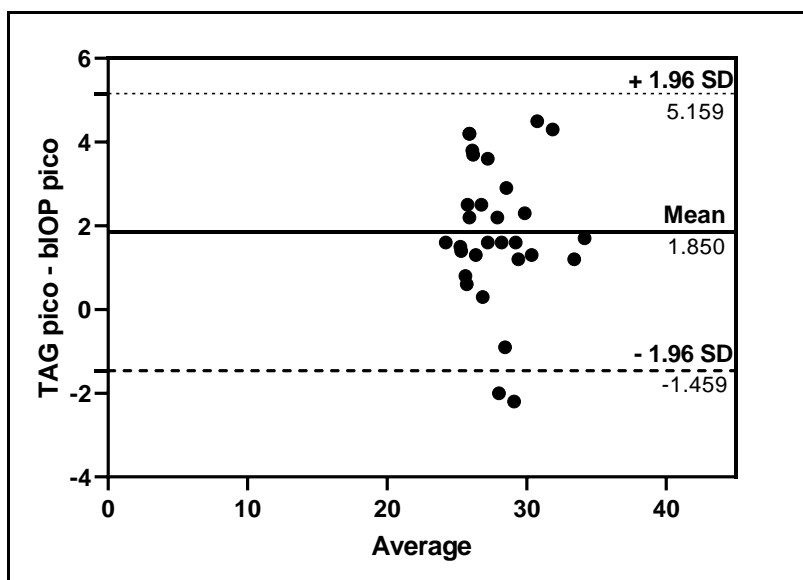
Gráfico 25 - Bland-Altman entre a TAG pico e IOPnct pico nos pacientes com GPAA



Na avaliação final dos picos de PIO, a comparação entre a IOPnct e o TAG revelou uma diferença média de $-0,54 \pm 0,99$ mmHg. Esta pequena variação média é indicativa de uma alta concordância entre os métodos de medição, com uma expressiva maioria de 83,3% dos pacientes apresentando variações dentro de um intervalo de -1 a 1 mmHg. Além disso, a concordância foi confirmada para 93,3% dos pacientes dentro do intervalo de -2 a 2 mmHg.

Entretanto, é de notar que 10% dos pacientes excederam o intervalo de confiança de 95%, com discrepâncias específicas entre as médias de -3,3, -3,0, e 1,5 mmHg.

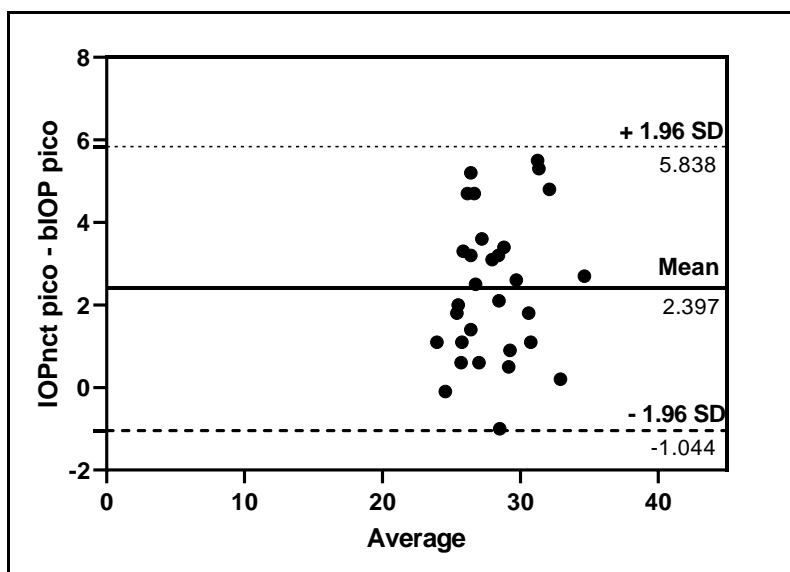
Gráfico 26 - Bland-Altman entre a TAG pico e bIOP pico nos pacientes com GPAA



Avaliando as diferenças de pico entre bIOP e TAG, identificamos uma média de variação de $1,85 \pm 1,68$ mmHg. Esta média aponta para uma concordância limitada entre as técnicas de medição, com apenas 13,3% dos pacientes apresentando variações dentro de um intervalo de -1 a 1 mmHg. Ampliando o espectro para -2 a 2 mmHg, a concordância abrange 53,3% dos pacientes, sugerindo que, enquanto existe uma compatibilidade moderada entre as medições para mais da metade dos casos, ainda há uma parcela significativa de discrepâncias.

Interessante notar que 6,6% dos pacientes excederam o intervalo de confiança de 95%, com diferenças específicas entre as médias de -2,2 e -2,0 mmHg, evidenciando casos individuais com variações mais pronunciadas.

Gráfico 27 - Bland-Altman entre a IOPnct pico e bIOP pico nos pacientes com GPAA



Na última etapa de nossas análises, a comparação entre a bIOP e a IOPnct durante os picos de pressão revelou uma diferença média de $2,39 \pm 1,75$ mmHg. Esta média reflete uma concordância limitada entre os métodos de medição, com apenas cerca de um quarto dos pacientes, 23,3%, apresentando variações dentro do intervalo mais restrito de -1 a 1 mmHg. Quando o intervalo foi ampliado para -2 a 2 mmHg, menos da metade dos pacientes, 46,6%, caíram dentro deste espectro de concordância.

Importante destacar que, diferentemente dos grupos anteriores, não se observaram variações que excedessem o intervalo de confiança de 95% em qualquer dos pacientes avaliados.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O glaucoma, caracterizado como uma neuropatia óptica progressiva, manifesta-se através do estreitamento contínuo da rima neuroretiniana, exacerbando a escavação do disco óptico e culminando na perda do CV funcional ⁽¹²⁴⁾. Considerando que a PIO é o principal fator de risco modificável na progressão do glaucoma, sua mensuração precisa é imperativa não apenas para o diagnóstico precoce, mas também para o direcionamento efetivo das intervenções terapêuticas ⁽¹²⁵⁾. As estratégias de manejo que visam a estabilização ou redução da PIO podem, portanto, desempenhar um papel decisivo na prevenção da perda de visão relacionada ao glaucoma, enfatizando a relevância da precisão diagnóstica na prática clínica.

A influência da ECC nas medições da PIO é bem documentada ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ e constitui um parâmetro considerado na prática oftalmológica diária. Entretanto, é imperativo reconhecer que a ECC é apenas um entre vários fatores que impactam a precisão da PIO. Estudos recentes têm destacado que variáveis como o comprimento axial e a curvatura da córnea também desempenham papéis significativos ^(46,48), sugerindo que uma avaliação abrangente da PIO deve integrar uma variedade de parâmetros biomecânicos. Esta abordagem multifatorial é essencial para refinar a acurácia do diagnóstico de glaucoma e otimizar a gestão terapêutica.

Durante o desenvolvimento do estudo, observamos discrepâncias nas medidas da ECC obtidas pelo CST. Levantamos a hipótese de que a instilação de colírios anestésicos e de fluoresceína poderia estar influenciando essas medições. A análise estatística confirmou que a fluoresceína causa um aumento significativo na ECC, mas sem alterações correspondentes nas propriedades biomecânicas corneanas. Esses resultados fundamentais deram origem, em 2023, ao artigo "A influência do anestésico tópico e da fluoresceína nas medições de tonometria sem contato utilizando Scheimpflug dinâmico de alta velocidade", disponível no Anexo 3 desta tese ⁽⁶⁷⁾.

A precisão na medição da PIO pela TAG não é apenas afetada pela ECC, mas também significativamente pela rigidez corneana, que reflete as propriedades biomecânicas inerentes da córnea ⁽³⁹⁾. A complexa interação entre a ECC, a rigidez corneana e o comportamento do material corneano pode levar a variações na precisão da PIO, o que é crítico, considerando as taxas alarmantes de cegueira causadas pelo glaucoma, que ainda permanecem altas, com prevalências de 6%, 9% e 15% em intervalos de 5, 10 e 15 anos, respectivamente ⁽¹²⁶⁾. Diante deste cenário e do aumento progressivo da incidência da doença, torna-se imperativo aprimorar a precisão na mensuração da PIO.

A maioria das técnicas tonométricas, sejam elas de contato ou não, baseiam-se no princípio de avaliar a resposta corneana a uma determinada força aplicada, o que inevitavelmente as torna sensíveis à rigidez corneana e sua resistência à deformação ⁽¹²⁷⁾. Liu e Roberts ⁽³⁹⁾ demonstraram que as

variações individuais na biomecânica corneana podem provocar erros maiores na medição da PIO do que as derivadas da espessura ou curvatura corneana. Esta constatação enfatiza a relevância de adotar uma estimativa de PIO que não seja impactada pelas características do material, idade ou espessura. Diante disso, o avanço na precisão tonométrica está cada vez mais direcionado para tecnologias que possam fornecer leituras de PIO independentes dessas variáveis biomecânicas, visando reduzir o risco de diagnósticos imprecisos e melhorar o manejo do glaucoma.

O objetivo central deste estudo consistiu em examinar o comportamento das PIOs e os parâmetros biomecânicos da córnea em diversos níveis de PIO, ambos analisados pelo dispositivo CST. Este cenário foi induzido pelo TSH, com as PIOs avaliadas com o auxílio da TAG como padrão referencial. Esta abordagem permitiu uma análise detalhada da resposta corneana a flutuações de pressão, essencial para entender como as propriedades biomecânicas corneanas podem influenciar as medidas tonométricas.

O TSH fornece uma avaliação indireta da eficiência do escoamento do humor aquoso do olho, além de estimar o pico pressórico ocular que ocorrem naturalmente ao longo do dia ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Neste estudo, a aplicação do TSH foi deliberadamente escolhida para induzir variações na PIO, criando um cenário onde a resposta corneana a níveis de pressão elevados e reduzidos pudesse ser comparativamente analisada. Especificamente, previmos que durante os picos de PIO induzidos pelo TSH, a córnea poderia apresentar uma resistência aumentada à deformação durante as medições

realizadas pelo CST. Esta hipótese baseia-se na noção de que a maior PIO temporária poderia alterar a avaliação das propriedades biomecânicas da córnea, afetando diretamente a precisão da determinação da bIOP^(39,52,101).

Na fase inicial de nossa investigação, incluímos um coletivo de 59 pacientes, cuja média de idade era de aproximadamente 60 anos, e onde houve uma predominância do sexo feminino. Foi observado que tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles diagnosticados com GPAA, o TSH induziu um incremento significativo na PIO. Esta elevação foi consistentemente detectada através de diferentes métodos tonométricos (TAG, IOPnct e bIOP), reafirmando a capacidade do TSH como um gatilho para o aumento da PIO. Nossa análise também revelou que, entre as PIOs medidas por cada técnica, não houve disparidades estatísticas significativas nem nas medições basais nem nos picos de pressão, o que alinha com os achados de Luebke J. *et al.*⁽¹²⁸⁾. Essa congruência nos dados sugere uma confiabilidade transversal dos métodos tonométricos em condições normais e de estresse ocular. No entanto, é importante notar que estudos prévios têm apresentado divergências estatísticas nas medições de PIO^(129,130), ressaltando a complexidade da fisiopatologia ocular e a necessidade de contínua avaliação das metodologias de medição.

Em adição, nosso estudo realizou uma avaliação dos parâmetros biomecânicos da córnea, identificando que a velocidade de deformação corneana (A1V e A2V) e a DA apresentaram diferenças estatisticamente significativas após o TSH. Estes resultados sugerem que a capacidade de deformação da córnea, assim como o seu retorno à forma original, podem

ser alterados em resposta a elevações da PIO. Este aspecto é de particular relevância para a compreensão da rigidez corneana em pacientes com GPAA, indicando que a biomecânica corneana poderia ser um fator influente na progressão da doença. Estes achados estão alinhados com as pesquisas de Ramm L. *et al.* ⁽¹³¹⁾ e Xu *et al.* ⁽¹³²⁾ que também reportaram córneas mais deformáveis em pacientes com níveis mais baixos de PIO em comparação àqueles com níveis mais elevados.

Em nossa investigação, observamos que índice de rigidez corneana ajustada pela pressão, o SSI, não variou significativamente entre as medidas de base e picos induzidos pelo TSH, sugerindo que ele pode não ser sensível às variações transitórias da PIO. Por outro lado, o parâmetro SP-A1 mostrou uma variação estatisticamente significativa entre as condições de base e de pico ^(37,106,107). O SP-A1 é calculado a partir da relação entre a PIO durante a deformação corneana e o deslocamento da córnea desde seu estado não deformado até a primeira aplanção (A1), refletindo assim, principalmente, o componente elástico da resistência corneana à deformação ⁽¹³³⁾. Este achado ressalta a sensibilidade do SP-A1 em detectar mudanças na biomecânica corneana induzidas por alterações na PIO e enfatiza a importância de considerar diferentes aspectos da rigidez corneana no manejo clínico do glaucoma, onde a resistência elástica pode desempenhar um papel crítico na resposta da córnea às variações de PIO.

Nossos resultados evidenciam uma correlação significativa entre o aumento da PIO induzido pelo TSH e os valores medidos pelo CST. Esta conexão é de extrema importância, pois sublinha o potencial do dispositivo

como uma ferramenta diagnóstica para refinar a avaliação da PIO. Além disso, a correlação observada pode ter implicações significativas para o estabelecimento de estratégias terapêuticas individualizadas. A capacidade de prever como a córnea de um paciente reage a variações na PIO permite uma personalização mais precisa do tratamento do glaucoma, potencialmente aumentando a eficácia da terapia e minimizando a progressão da doença.

A análise de Bland-Altman, empregada para avaliar a concordância entre diferentes métodos tonométricos, indicou uma concordância geralmente satisfatória na medição da PIO. No entanto, notou-se que alguns pacientes apresentaram flutuações que excederam o intervalo de confiança de 95%. Essas variações podem ser reflexo de fatores intrínsecos como variação na rigidez corneana, heterogeneidade individual na resposta da PIO a estímulos, bem como potenciais imprecisões inerentes às técnicas de medição. Ye *et al.* ⁽¹³⁴⁾ e Karmiris *et al.* ⁽¹³⁵⁾ encontraram valores estatisticamente diferentes e mostraram que as medidas entre os 2 tonômetros podem não ser intercambiáveis, no entanto, as análises foram feitas em grupos separados.

Para aprofundar nossa compreensão das diferenças na PIO e nas respostas biomecânicas da córnea, estratificamos os 59 participantes do estudo em dois grupos distintos baseados em critérios clínicos objetivos: um grupo composto por pacientes sadios com PIO abaixo de 21 mmHg e outro composto por pacientes com GPAA, sem tratamento ou após *washout*, com PIO acima de 21 mmHg. Essa estratégia de análise nos permitiu realizar

comparações mais precisas e contextualizadas, reconhecendo a heterogeneidade intragrupo e as diferenças intergrupo.

No subconjunto de pacientes sadios, compreendendo 29 indivíduos, observamos um aumento pressórico após o TSH que, apesar de moderado —com uma diferença média de 2,9 mmHg a partir do basal no grupo da TAG—, mostrou-se estatisticamente significativo em todos os métodos de medição da PIO utilizados (TAG, IOPnct e bIOP). Estes resultados validam o TSH não apenas como um método eficaz para induzir elevações transitórias na PIO, mas também para simular os picos de pressão que ocorrem naturalmente ⁽¹¹⁶⁾. Além disso, o TSH é reconhecido como um fator de risco independente para o desenvolvimento e progressão de danos glaucomatosos ⁽⁴¹⁾, destacando sua aplicabilidade no rastreamento e avaliação de risco para glaucoma, mesmo em indivíduos sem alterações patológicas evidentes.

Em nosso estudo, a análise comparativa entre a TAG e as medições realizadas pelo dispositivo CST, tanto para valores basais quanto para os picos induzidos pelo TSH, não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os três métodos de mensuração da PIO (TAG, IOPnct e bIOP). Estes resultados reforçam as evidências da literatura que sugerem uma alta similaridade entre os valores médios de PIO medidos pela TAG e pelo CST em indivíduos sem patologias oculares ^(136,137).

A análise dos parâmetros biomecânicos pelo CST indicou que, mesmo com um aumento médio de 2,9 mmHg na PIO após ingestão de água, houve alterações estatisticamente significativas na maioria dos

parâmetros estudados comparando-se os picos pressóricos com as medições basais. Esta consistência entre as diferentes técnicas de medição é crucial, permitindo confiança na sua intercambiabilidade no contexto clínico. Contudo, é importante ressaltar que o aumento observado pode não ter sido suficientemente robusto para afetar significativamente a PIO ou os parâmetros biomecânicos em pacientes saudáveis, sem comprometer a acurácia diagnóstica e o seguimento dos pacientes.

Em nossa pesquisa, os parâmetros A1T e A2T, que quantificam o comprimento de aplanção da córnea durante a tonometria, foram analisados. A literatura sugere que córneas mais rígidas demonstram um comprimento de aplanção maior em comparação às córneas mais flexíveis (133,138–141). Apesar de não terem atingido significância estatística em nosso estudo, foi observado um aumento nesses valores após o TSH. Esta observação é consistente com as descobertas de Miki A. *et al.* (28), que encontraram uma correlação negativa entre esses parâmetros e o glaucoma. Isso ressalta uma consideração diagnóstica importante: a maior deformabilidade corneana pode levar à subestimação da PIO. Em contextos glaucomatosos, essa subestimação pode inadvertidamente elevar o risco de progressão do dano glaucomatoso (39,48). Portanto, mesmo na ausência de significância estatística, a tendência observada merece atenção clínica, pois aponta para a importância de uma avaliação biomecânica abrangente no manejo do glaucoma, onde a resistência corneana pode mascarar elevações reais na PIO e influenciar o prognóstico da doença.

Em relação aos parâmetros de velocidade de aplanção corneana (A1V e A2V), notamos uma redução estatisticamente significativa após o TSH, indicando que o aumento da PIO pode estar associado a uma maior rigidez corneana. A correlação entre a maior PIO induzida e a diminuição da velocidade de aplanção reforça a hipótese de que a córnea endurece em resposta a PIOs elevadas, um achado alinhado com a literatura existente (100,139).

A análise dos resultados referentes à DA também revelou uma diminuição significativa após a indução do TSH. Esta redução enfatiza a tendência da córnea a se tornar mais rígida em resposta ao aumento da PIO, levando a uma menor DA. Tal comportamento é consistente com os achados de estudos anteriores que examinaram a relação entre a rigidez corneana e as variações da PIO (141).

A natureza hiperelástica da córnea, caracterizada por uma resposta não linear à tensão aplicada, é fundamental na compreensão de sua rigidez mecânica e como isso afeta a medição da PIO. O SSI foi desenvolvido para avaliar a rigidez corneana de maneira independente da ECC e da PIO (107). Em nosso estudo, as alterações nos valores do SSI após o TSH, apesar de estatisticamente significativas, não se traduziram em diferenças clinicamente relevantes, corroborando com a literatura que sugere a estabilidade deste índice mesmo diante de variações na PIO (107).

Entre os fatores que influenciam a precisão da medição da PIO está a rigidez mecânica do tecido corneano e, portanto, quantificar a rigidez usando

o parâmetro SSI pode levar a melhorias na medição da PIO e possivelmente melhores resultados no manejo do glaucoma ⁽³⁹⁾.

Por outro lado, o parâmetro SP-A1, que quantifica a resistência da córnea à deformação pela relação entre a carga de pressão e o deslocamento até a primeira aplanção, revelou um aumento significativo após o TSH no grupo controle. Isso implica que a rigidez corneana aumenta com a elevação da PIO, elevando também o SP-A1 mesmo em pacientes sadios ^(105,142). Esta observação é clinicamente relevante, pois estudos anteriores indicam que um SP-A1 mais elevado pode representar um risco adicional para o desenvolvimento e progressão do glaucoma ⁽¹⁰⁶⁾. Assim, nossos resultados destacam a importância de uma avaliação detalhada das propriedades biomecânicas da córnea no contexto glaucomatoso, sugerindo que um SP-A1 mais alto pode ser um indicador precoce de susceptibilidade ao glaucoma, reforçando sua utilidade potencial como biomarcador na prática clínica.

Conseqüentemente, o estudo avançou na investigação, explorando os efeitos do TSH nos pacientes com GPAA, após uma avaliação inicial em indivíduos sadios. A comparação meticulosa entre estes dois grupos distintos - um sem manifestações oftalmológicas e outro com alterações glaucomatosas - é essencial para discernir as nuances biomecânicas e tonométricas associadas ao glaucoma. Através da análise paralela dos dados de PIO obtidos pelo CST e pelo TAG, juntamente com os parâmetros biomecânicos, objetivou-se avaliar se as alterações induzidas pelo TSH se comportam diferentemente entre os grupos. Tal abordagem não só reforça a

validade dos métodos de medição da PIO em condições variadas, mas também potencializa o entendimento de como a rigidez corneana pode influenciar as medições em um contexto patológico, fornecendo *insights* valiosos para o manejo clínico do glaucoma.

Durante o TSH aplicado aos pacientes com GPAA (30 pacientes), notamos variações significativas nas respostas da PIO. As diferenças observadas, particularmente notáveis no grupo medido pela TAG com um aumento médio de 5,76 mmHg entre o basal e o pico, ressaltam a suscetibilidade dos olhos com lesões glaucomatosas a picos pressóricos mais elevados durante o TSH ⁽⁴⁰⁾. Este achado corrobora com dados prévios que sugerem um risco até seis vezes maior de progressão da doença em indivíduos que manifestam tais picos em comparação àqueles com respostas menores ⁽¹¹⁶⁾. Assim, a medida da variação da PIO durante o TSH pode oferecer um parâmetro adicional para a estratificação de risco no manejo do glaucoma, permitindo intervenções mais direcionadas e potencialmente mais eficazes para pacientes em risco de progressão da doença.

Neste segmento do estudo, identificamos que a TAG e a IOPnct alinharam-se em suas medições basais, sem diferenças estatísticas marcantes. Contudo, uma discrepância significativa emergiu ao contrastar a TAG com a bIOP e a IOPnct com a bIOP. Este fenômeno se manteve constante para as avaliações de pico, exceto na comparação entre a IOPnct e a bIOP, onde as diferenças se mantiveram significativas. Nossos dados corroboram com pesquisas anteriores, onde revelaram uma boa correlação

entre a bIOP e a TAG ^(134,135,143), apesar de tendências de subestimação da bIOP em comparação com a TAG em pacientes com GPAA, como demonstrado pelos estudos de Nakao Y. *et al.* ⁽¹⁴³⁾ e Hong J. *et al.* ⁽¹⁴⁴⁾. Em contrapartida, Reznicek L. *et al.* ⁽¹⁴⁵⁾ e Ye Y. *et al.* ⁽¹³⁴⁾ relataram valores superestimados nas leituras do CST em relação à TAG. Essas discrepâncias nos resultados podem ser atribuídas às variações biomecânicas corneanas distintas entre olhos saudáveis e glaucomatosos, um fato bem documentado na literatura ^(38,146). Essa heterogeneidade nos achados sinaliza a necessidade de uma investigação mais detalhada para esclarecer as relações entre as medições tonométricas e as propriedades biomecânicas da córnea em contextos de glaucoma.

Estudos prévios indicam que a TAG pode ser afetada por uma variação que oscila entre 0,7 e 7,1 mmHg para cada alteração de 100 μ m na ECC ^(133,147). Essa faixa de variação é significativa, especialmente considerando que um aumento de 1 mmHg na PIO está associado a um incremento de 10% a 12% no risco de progressão do glaucoma. No contexto do nosso estudo, observamos que a bIOP demonstrou ser menos suscetível às variações na ECC quando comparada à TAG, corroborando com achados de estudos anteriores ^(133,134,145,148).

A implementação da bIOP, como medida oferecida pelo CST, poderia aprimorar substancialmente a precisão na distinção entre as PIOs subestimadas ou superestimadas pela TAG, resultando em um diagnóstico mais exato do glaucoma. Tal avanço não apenas melhoraria a qualidade do

cuidado ao paciente, como também poderia representar uma economia significativa para os sistemas de saúde pública ^(133,138,139).

A viscoelasticidade da córnea desempenha um papel fundamental na sua habilidade de absorver choques, dissipar energia e preservar sua estrutura anatômica ⁽¹⁴⁹⁾. Ao quantificar as alterações durante a deformação da córnea sob um sopro de ar, o CST pode obter *insights* precisos sobre as propriedades biomecânicas da córnea ⁽¹⁵⁰⁾. Esta análise é de especial interesse em pacientes com GPAA, onde estudos demonstraram alterações biomecânicas significativas em comparação com indivíduos com córneas normais. A compreensão dessas diferenças biomecânicas é essencial, pois elas podem influenciar tanto o desenvolvimento quanto a progressão do glaucoma, oferecendo um potencial caminho para terapias personalizadas e estratégias de manejo mais eficazes para esta condição ^(38,109,131,144).

Em nossa avaliação dos parâmetros de aplanção A1T e A2T em pacientes com GPAA, detectamos que não houve alterações significativas decorrentes do TSH, tanto para o A1T, que apresentou uma leve diminuição (de $2,51 \pm 0,29$ para $2,46 \pm 0,34$; $p=0,48$), quanto para o A2T, que mostrou um incremento mínimo (de $2,39 \pm 0,35$ para $2,40 \pm 0,44$; $p=0,92$). Esta ausência de mudança substancial no comprimento de aplanção, mesmo após a elevação induzida da PIO, contrasta com as descobertas de estudos prévios citados ^(105,143,145). É importante considerar que estas discrepâncias podem ser atribuídas às diferentes metodologias adotadas nos estudos anteriores, que não incluíram o TSH como um elemento de análise

biomecânica, assim como às variações étnicas entre as populações examinadas.

Neste mesmo grupo, notou-se que após a indução de um aumento na PIO pelo TSH, houve uma redução significativa nas velocidades de aplanção A1V, passando de $0,11 \pm 0,01$ para $0,09 \pm 0,01$ ($p < 0,0001$), e A2V, de $-0,21 \pm 0,04$ para $-0,15 \pm 0,03$ ($p < 0,0001$). Estas mudanças corroboram com a hipótese de que a córnea se torna mais rígida com o incremento da PIO, um fenômeno que está em linha com as descobertas de pesquisas anteriores ^(39,100,139).

Seguindo as análises do grupo com GPAA, os resultados também revelaram uma redução significativa no parâmetro DA de $0,88 \pm 0,07$ para $0,74 \pm 0,08$ ($p < 0,0001$) após a elevação da PIO pelo TSH. É notável que tanto os valores basais quanto os de pico da DA nesse grupo foram consistentemente inferiores comparados aos do grupo controle, refletindo a maior rigidez corneana devido aos níveis aumentados de PIO. Tal achado está alinhado com a literatura existente, que associa maior PIO com diminuição da deformabilidade corneana ^(35,109,141), reforçando a importância da biomecânica corneana na fisiopatologia do GPAA.

Quanto aos parâmetros de rigidez corneana, constatou-se que o SSI se manteve inalterado, não apresentando variações estatisticamente significativas apesar dos expressivos aumentos na PIO. Este achado corrobora com a literatura que sugere a estabilidade do SSI frente a variações de PIO, reiterando a potencial utilidade deste índice como um

marcador confiável de rigidez corneana, independente das flutuações da PIO (107).

A análise do SP-A1 nos pacientes com GPAA pós-TSH revelou um aumento notável do índice de rigidez corneana, subindo de $129,7 \pm 21,75$ para $139,8 \pm 22,58$ ($p < 0,0001$). Tal aumento confirma a correlação direta entre a elevação da PIO e a maior rigidez corneana, estando em harmonia com descobertas de pesquisas anteriores (106,151). Mais ainda, os valores elevados de SP-A1 tanto nas condições basais quanto nos picos pressóricos no grupo com GPAA, comparados ao grupo controle, sublinham que a rigidez corneana se intensifica proporcionalmente com a elevação da PIO. O SP-A1, medido pelo CST, se mostra então como um indicador quantitativo da rigidez corneana, que pode ser crucial na estratificação do risco glaucomatoso e na monitorização da progressão da doença em pacientes já diagnosticados (105,106,142).

Os resultados essenciais desta tese foram publicados em janeiro de 2024, através do artigo "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and the Biomechanically Corrected Intraocular Pressure" (152). O artigo, disponível no Anexo 4, sintetiza as principais conclusões da pesquisa, refletindo a amplitude e a profundidade desta investigação científica.

Apesar das contribuições valiosas deste estudo sobre as propriedades biomecânicas da córnea e a BIOP, é importante sublinhar algumas limitações inerentes à nossa abordagem de pesquisa. A prevalência de pacientes com GPAA em nossa amostra pode limitar a aplicabilidade dos resultados para outros tipos de glaucoma, como o

glaucoma de ângulo fechado ou glaucomas secundários. Ademais, a aplicação do TSH para induzir alterações na PIO, apesar de revelar aspectos cruciais, pode não refletir plenamente a dinâmica fisiológica do olho em condições naturais. As variações observadas em determinados pacientes durante a análise de Bland-Altman ressaltam a sensibilidade do método a fatores individuais, como a rigidez da córnea, o que reforça a importância da prudência na interpretação dos resultados.

Além disso, as métricas biomecânicas corneanas estão sujeitas à influência de variáveis confundidoras, tais como idade, espessura corneana e medicação sistêmica dos pacientes, o que pode introduzir uma diversidade significativa nos resultados encontrados. Estudos futuros precisarão contemplar essas variáveis, incluindo etnia, severidade da patologia e estratégias terapêuticas, para determinar o impacto exato dessas condições nas características biomecânicas da córnea. A ausência de um entendimento conclusivo sobre a relevância prognóstica dos parâmetros biomecânicos do CST na progressão do glaucoma salienta o imperativo de estudos longitudinais adicionais. Tais estudos são essenciais para esclarecer de forma mais precisa a utilidade desses indicadores na trajetória clínica do glaucoma.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- 1. Avaliação das PIOs pelo CST:** O estudo demonstrou que o CST é um método preciso para avaliar a PIO, permanecendo consistentemente alinhado com as medidas de referência, obtidas pelo TAG, em diferentes níveis de PIO.
- 2. Parâmetros Biomecânicos e PIO:** A pesquisa mostrou que houve correlação entre a PIO induzida pelo TSH e a rigidez corneana. Os parâmetros A1V, A2V, DA e SP-A1 demonstraram alteração, principalmente em níveis mais elevados de PIO.

8 ANEXOS

8 ANEXOS

ANEXO 1: Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das propriedades biomecânicas da córnea em diferentes níveis de pressão intraocular em indivíduos saudáveis e em portadores de glaucoma primário de ângulo aberto

Pesquisador: MARCELO HATANAKA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 83118118.1.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.571.141

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal controlado em que 40 participantes hígidos e portadores de glaucoma, serão submetidos à avaliação da pressão intraocular (PIO) utilizando o teste de sobrecarga hídrica (TSH), medidas pelo tonômetro de Goldmann e o aparelho Corvis ST.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os parâmetros da biomecânica corneal com o aparelho CORVIS com diferentes pressões intraoculares induzida pelo TSH em pacientes saudáveis e em portadores de glaucoma primário de ângulo aberto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é pertinente e a metodologia está adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está claro.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAC PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.571.141

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1010575.pdf	15/03/2018 08:00:32		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Protocolo_Covis_ST_TSH_versao_15_03_18.doc	15/03/2018 08:00:16	MARCELO HATANAKA	Aceito
Outros	Resposta_PARECER_15_03_18.pdf	15/03/2018 08:00:01	MARCELO HATANAKA	Aceito
Folha de Rosto	FR_Protocolo_Corvis_assinada.pdf	09/02/2018 15:39:46	MARCELO HATANAKA	Aceito
Outros	Oficio_330_Aprovacao_Depto_Oftalmologia.pdf	02/02/2018 14:02:24	MARCELO HATANAKA	Aceito
Outros	ANUENCIA_Equipamento_CORVIS.pdf	02/02/2018 14:01:48	MARCELO HATANAKA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Protocolo_Covis_ST_TSH_versao_01_02_18.doc	02/02/2018 14:01:15	MARCELO HATANAKA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Corvis_ST_TSH_versao_01_02_18.doc	02/02/2018 14:00:55	MARCELO HATANAKA	Aceito
Orçamento	Declaracao_Custos.doc	09/10/2017 17:09:29	MARCELO HATANAKA	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	09/10/2017 17:08:55	MARCELO HATANAKA	Aceito
Outros	Carta_Int_Renato_Ambrosio.pdf	09/10/2017 17:08:37	MARCELO HATANAKA	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.571.141

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Março de 2018



Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO 2 – Publicação: Brazuna R, Salomão M, Esporcatte B, Macedo M, Esporcatte L, Colombini GNUI, Ambrósio Junior R. Biomnca corneana e glaucoma além do impacto bidirecional da pressão intraocular e da resposta da deformação corneana. Rev Bras Oftalmol. 2022;81:e0036.

REVIEW ARTICLE

Corneal biomechanics and glaucoma beyond the bidirectional impact of intraocular pressure and corneal deformation response

Biomecânica corneana e glaucoma além do impacto bidirecional da pressão intraocular e da resposta da deformação corneana.

Rodrigo Brazuna¹, Marcella Salomão², Bruno Esporcatte³, Marcelo Macedo⁴, Louise Esporcatte², Giovanni Nicola Umberto Italiano Colombini¹, Renato Ambrósio Júnior¹

¹ Department of Ophthalmology, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

² Rio de Janeiro Corneal Tomography and Biomechanics Study Group, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

³ Department of Ophthalmology, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

⁴ Department of Ophthalmology, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

How to cite: Brazuna R, Salomão M, Esporcatte B, Macedo M, Esporcatte L, Colombini GN, Ambrósio Júnior R. Corneal biomechanics and glaucoma beyond the bidirectional impact of intraocular pressure and corneal deformation response. Rev Bras Oftalmol. 2022;81:e0036.

doi:
<https://doi.org/10.37039/1982.8551.20220036>

Keywords:

ORA; Hysteresis; Cornea; Biomechanics; Corvis® ST; Glaucoma; Dynamic corneal response; Tonometry; Intraocular pressure

Descritores:

ORA; Histerese, Córnea; Biomecânica; Corvis® ST; Glaucoma; Resposta corneana dinâmica; Tonometria; Pressão intraocular

Received on:
Aug. 12, 2021

Accepted on:
Dec 28, 2021

Corresponding author:

Renato Ambrósio Júnior
Rua Conde de Bonfim 211/712
Zip code: 20520-050 – Rio de Janeiro,
RJ, Brazil
E-mail: dr.renatoambrosio@gmail.com

Institution:

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

Conflict of interest:

the authors declare no conflict of interest.

Financial support:

the authors received no financial support for this work.



Copyright ©2022

ABSTRACT

The purpose of this study was to highlight the impact of biomechanical corneal response in available *in vivo* tonometry methods for glaucoma management. Systematic review of non-contact air-puff tonometers that analyzes the corneal deformation response, with special focus on the investigation of the correlation of derived parameters with intraocular pressure measurements. The two actual and commercially available *in vivo* corneal tonometers provide promising information about biomechanical characteristics of the cornea and its relation to glaucoma, allowing the development of new protocols to evaluate, diagnose, and manage this disease.

RESUMO

O objetivo deste estudo é destacar o impacto da resposta biomecânica corneana em métodos de tonometria *in vivo* disponíveis para o manejo do glaucoma. Trata-se de revisão sistemática de tonômetros de ar que analisa a resposta à deformação corneana, com foco especial na investigação da correlação dos parâmetros derivados com as medições da pressão intraocular. Os dois tonômetros mais recentes e comercialmente disponíveis fornecem informações promissoras sobre as características biomecânicas da córnea e sua relação com o glaucoma, permitindo o desenvolvimento de novos protocolos para avaliar, diagnosticar e controlar a doença.

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), glaucoma is the first cause of irreversible blindness and the second cause of total blindness around the world. There is a consensus that high intraocular pressure (IOP) is the main risk factor for glaucoma development and progression. Therefore, properly measuring the IOP is essential for glaucoma diagnosis and follow-up. Goldmann applanation tonometry (GAT) is the gold standard method for IOP measurement. Several devices, including the Perkins, Tono-Pen, Icare, and Non-contact tonometers (NCTs), can provide reliable IOP measurements in adults.⁽¹⁾

Since the 1970s, the concept was that central corneal thickness (CCT) below 525mm was related to an underestimation of IOP, and the opposite occurred as well, as pachymetric measurements higher than 555mm were correlated to overestimated IOP measurements.⁽²⁾ This relation was already recognized in the past by the Swiss ophthalmologist Goldmann, who pointed out to the need of performing pachymetric measurements and correlating these with IOP when investigating glaucoma.⁽³⁾ Interestingly, the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS), a multicentric randomized study developed by Brandt et al. in 2001,⁽³⁾ showed a direct correlation between CCT and glaucoma, and CCT was considered a major risk factor for glaucoma development. These findings were posteriorly validated by the European Glaucoma Prevention Study (EGPS), which showed a higher risk of glaucoma progression in patients with thinner corneas. According to this study, for each lowering of 40mm on CCT, the risk of glaucoma progression was doubled.⁽⁴⁾ However, these results were not compatible with the ones found on the Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT). According to this study, after five years of follow-up, CCT did not represent a predictor for glaucoma progression. Interestingly, at the time point of 11 years of follow-up, the authors found that CCT influenced patients with high IOP but not patients with lower IOP.⁽⁵⁾ Additionally, Leske et al. did not find a direct correlation between CCT and glaucoma on Barbados Eye study as well.

Further studies have shown that parameters such as corneal curvature and axial length have an important influence on GAT measurements.⁽⁶⁾ Some studies found that thicker and steeper corneas tend to overestimate IOP.⁽⁷⁾ Congdon has demonstrated that the risk of glaucoma progression may be associated with high axial length, particularly on black people.⁽⁸⁾ One of the principles behind that may be related to myopia, lower CCT, and greater optic discs. Black people have a

higher incidence of glaucoma. One theory is that they have more fragility of collagen structures on the cornea, sclera, and lamina cribrosa, and a consequent risk of damage by the mechanical mechanism.

Significant sources of GAT errors and cofounders are astigmatism, gaze direction, corneal hydration, tear thickness, examiner's experience, corneal surgeries, corneal scars, elasticity, and other biomechanical characteristics beyond CCT. As a consequence, there is a risk of IOP misinterpretation, which, in turn, may compromise the evaluation of glaucoma patients and suspects.^(9,4) Many formulas have been postulated to measure the real IOP based on CCT, but none has been well accepted.⁽⁵⁾

One of the major challenges of ophthalmology is to measure corneal biomechanical properties accurately. Biomechanics is defined as mechanics applied to Biology. Due to the complexity and variety of biological structure behavior, corneal biomechanical properties must be fully investigated and understood.⁽⁹⁾ When submitted to tension, the corneal and scleral behaviors are similar to elastometric materials. The structure, geometry, and thickness of the cornea influence IOP measurements, and also, in turn, IOP influences the corneal deformation response as well. Therefore, it is very difficult to simulate the corneal behavior in vivo. Mathematical and predictive prototypes and ex vivo laboratory studies tried to simulate in vivo corneal structure behavior.⁽¹⁰⁾ In ex vivo human corneas, X-ray scattering and scanning electron microscopy measurements reveal that collagen fibers have a disorganized orientation structure in the anterior part of the stroma, with the presence of a higher interweaving and branching in the anterior cornea compared to the posterior. These characteristics show that the cornea is an anisotropic, non-linear and inhomogeneous material and, therefore, shows different mechanical properties.^(11,12)

Liu et al. created a mathematical model, the corneal Young's modulus, to simulate corneal behavior. This model shows that biomechanical properties have a superior and more independent influence on IOP measurements than thickness and curvature.⁽¹³⁾ Knowledge of corneal biomechanics can help optimize several treatments and manage procedures that mechanically interact or interfere with the eye. This includes measurement of IOP for effective glaucoma management, keratoconus risk profiling, refractive surgery planning, and even optimization of different collagen crosslinking treatment protocols.^(14,15)

The main challenge of estimating in vivo corneal biomechanical behavior is the difficulty separating these behavior effects from those of the IOP on ocular response to

mechanical stimuli. Thus, it is a challenge to produce accurate IOP measurements free from the effects of corneal biomechanics. The same challenge exists in determining the tissue's biomechanics free from the impact of IOP.⁽⁶⁾

For this reason, new devices have been developed involving measurements of structure, geometry, and biomechanical features of the cornea, in an attempt to provide a more precise measurement of the IOP. This article reviews the two commercially available NCTs that provide corneal biomechanical measurements and discusses their interactions with IOP.

THE OCULAR RESPONSE ANALYZER

Ocular Response Analyzer® (ORA, Reichert Ophthalmics Instruments, Depew, New York, United States), introduced in 2005 by David Luce, was the first device to assess in vivo biological, biomechanical properties.⁽¹⁶⁾ The ORA is a modified non-contact tonometer (NCT) designed to provide a possibly more accurate measurement of IOP than GAT by compensating for corneal biomechanics. It produces a fast air jet that deforms the corneal curvature and records each moment of deformation. As the air pulse starts, the cornea begins an applanation process and moves inwardly, up to the first stage of applanation. At this point, the first IOP measurement is taken (P1). After a brief state of concavity, the air pulse ends, and the cornea moves back to its initial position while passing through the second stage of applanation, where the system provides a second IOP measurement (P2) (Figure 1). The difference between P1-P2 is considered corneal hysteresis (CH).^(6,7)

Corneal hysteresis is conditioned to different ways to dissipate the energy during the loading and unloading applanation pressure. It is a viscoelastic capacity of the cornea to dissipate energy and is determined and influenced by the viscosity of glycosaminoglycans (GAGs) and proteoglycans (PGs), as well as by a collagen matrix interaction B1. Studies have demonstrated that CH has an inverse correlation with IOP.⁽¹⁶⁾ Clinical situations with higher stiffness, like aging or higher IOP, can be associated with low CH values. A stiffer cornea with a high IOP has a low deformation and poor capacity to dissipate energy.⁽¹⁶⁾ Interestingly, CH does not represent corneal stiffness, the elastic modulus, and the elastic resistance to deformation.

Corneal resistance factor (CRF) is another parameter calculated by the formula $(P1 - KP2)$, a linear equation, where K is a constant given by an empirical analysis between CCT and P1, and P2. Corneal resistance factor is

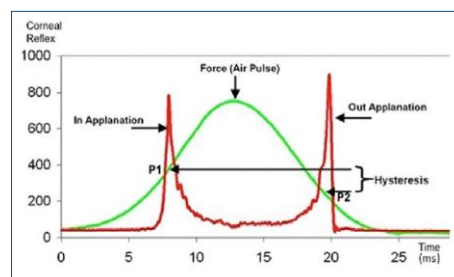


Figure 1. Ocular Response Analyzer® measurements showing the air pulse deforming the cornea (ingoing phase) and registering P1 (first applanation moment), the Gaussian configuration is formed when the air pulse gradually shuts off; then, with the continuity of the air pulse, the cornea assumes a concavity configuration. In the outgoing phase (air pressure decreases), the cornea passes through a second applanation, when the pressure of the air pulse (P2) is again registered. The pressure-derived parameters generated are corneal hysteresis and corneal resistance factor. This is a composite made by the authors of classic pictures available in the public domain.

theoretically a measure of the elastic properties of the cornea.⁽¹⁶⁾ But, in fact, this is not true. This index is related to the loading and unloading phase and is a measure of viscoelastic properties weighted by elasticity.^(16,17)

An additional parameter provided by the software is the compensated intraocular pressure (IOPcc). The IOPcc is an empirically determined linear combination of P1 and P2. Different studies have shown that IOPcc is less influenced by corneal structure properties, particularly CCT, than IOP given by GAT.⁽¹⁸⁾ Another parameter provided is the Goldmann correlated IOP (IOPg). This parameter is analogous to Goldmann tonometry and is calculated by the average of P1 and P2.⁽¹⁹⁾

Investigators have found that the waveform derived from the response to corneal deformation during the different applanation moments provides important biomechanics information as well.⁽¹⁴⁾ Studies have shown some particular situations, such as crosslinking, that viscous modifications masked the elastic modifications after the procedure, keeping the exact difference between the P1 and P2, even after stiffening the cornea, with higher peaks of P1 and P2.⁽¹⁵⁾

Another contribution of the analysis of the infrared signal from the waveform and the 38 parameters developed by David Luce is a new comprehension of the hysteresis and its linkage with glaucoma damage. Some authors suggest that corneal response deformation is directly influenced by the response of the entire eye and mainly by

the response of the sclera to deformation. Some studies have shown that a stiffer sclera has a lower deformation and hysteresis. Patients submitted to scleral buckle have different waveform parameters, with lower IOP measurements from GAT than corneal-compensated IOP when compared to controls. These parameters were mainly related to the second peak of unloading applanation, suggesting that a stiffer sclera promotes a faster corneal recovery to its natural convex shape.^[20]

Several researchers have investigated the associations between ORA parameters and glaucoma. Congdon et al. showed that CH is associated with visual perimeter damage and glaucoma progression risk.^[21] Mansouri found a weak relation between corneal biomechanical parameters and measurements of structural and functional damage in glaucoma in a cross-sectional study.^[22] Some investigators have suggested that CH and CRF, when associated with CCT, could be considered a risk factor for different glaucoma types. They have concluded that CH may describe corneal properties more completely than thickness alone and may be a better parameter associated with progression.^[23]

Vinciguerra et al. investigated how the optic disc biomechanics properties and the scleral channel connective tissue could determine different responses to variations of IOP.^[24] They found abnormal corneal biomechanical properties in normal-tension glaucoma (NTG) and a significant correlation with visual field (VF) index, which might suggest a new risk factor for the diagnostic and progression of NTG. Biomechanical abnormalities of the optic disc head connective tissue, lamina cribrosa, and peripapillary sclera, are associated with axon damage, even before any changes in IOP. This could explain why some patients have glaucoma or disc optic damage, even in normal pressure conditions.^[25] In a systematic review, Zhang et al. compared ORA and GAT in post-refractive surgery eyes. The authors found that IOPcc may be closer to the true IOP after corneal procedures when compared with GAT and IOPg.^[26]

THE CORVIS® ST DYNAMIC SCHEIMPFLUG ANALYZER

The Corvis® ST (CST, Oculus, Wetzlar, Germany) is also a NCT system, with a constant collimated air pulse and a consistent pressure profile. The maximum air pressure is 25 kPa. The device acquires 4,300 frames per second using an ultra-high-speed (UHS) Scheimpflug camera with UV-free 455nm blue light, covering 8.5mm horizontally of a single slit, which allows for dynamical evaluation

of corneal deformation, resulting in 140 images over the 30-millisecond air blow.^[27] The bidirectional corneal movement induced by the air jet is monitored during the whole process.

Similar to the ORA, an air jet deforms the cornea inwards to the first applanation and then into a concave shape, to the point that the highest concavity (HC) is achieved (Figure 2). In sequence, the cornea recovers in the outward direction and undergoes a second applanation before returning to its natural position. Timing and corresponding pressures are monitored throughout the measurement. Once the measurement is performed, the device provides a set of corneal deformation parameters based on the dynamic inspection of the corneal response, including analysis of those parameters that are extracted at the HC point (Table 1).^[19,27] Advanced algorithms identify the cornea's anterior and posterior limits, and the IOP is measured on the first corneal applanation moment.

The CST calculates the IOP value based on the first applanation time pressure.^[24] The biomechanical-compensated IOP (bIOP), a new and validated estimation of the corrected IOP, is intended to be not influenced by corneal thickness and stiffness parameters.^[28,29] The Vinciguerra Screening Report (Figure 3) shows an IOP parameter corrected through a finite element method, using deformation data beyond CCT and age, including the deformation response.^[30] It is important to mention that the CST provides parameters associated with shape and that does not depend on IOP, but also provides parameters that depend on IOP and are associated with depth, like deformation amplitude, (DA) timing, and velocity.^[31] The most sensitive parameters to changes in stiffness that do not depend on IOP are integrated inverse radius, the DA ratio, and SP-A1. The development of Stiffness parameters is dependent on load/displacement, and since the IOP is calculated at a determined location, the applanation is the reference. The DA can be measured from the initial position of the cornea to maximum depth. The DA is the most sensitive parameter influenced by IOP.^[32]

A recently proposed parameter is the stiffness parameter. The stiffness parameter at A1 (SP-A1) is measured by the displacement from apex to applanation, and the stiffness parameter at HC (SP-HC) is measured by the displacement from applanation from HC.^[33,34] Higher values of SP-HC and SP-A1 indicate a stiffer response and can be interpreted as less displacement for the same load with greater resistance to deformation. Glaucoma suspect eyes with higher corneal SPs and lower CCT, suggestive of thin and stiff corneas, are at greater

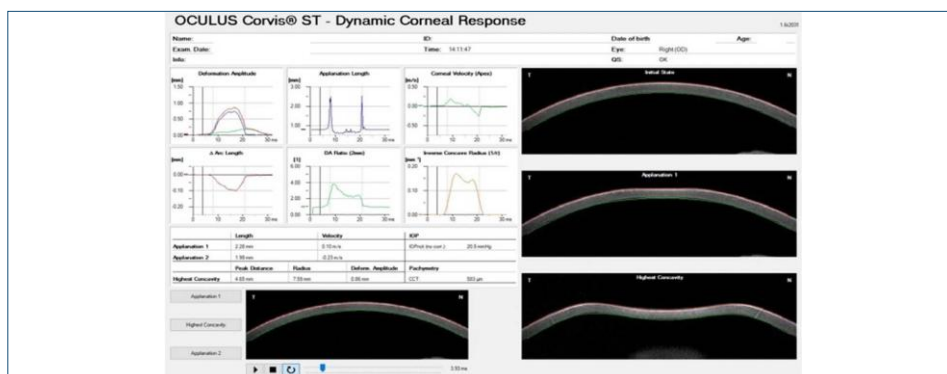


Figure 2. Standard Corvis® ST parameters. The figure shows the deformation amplitude, applanation lengths, corneal velocities recorded during ingoing and outgoing phases and the radius of curvature at the highest concavity (curvature radius highest concavity), thereby corneal thickness and intraocular pressure are calculated and registered.

Table 1. Corneal deformation parameters provided by the Corvis® ST

Corvis® ST – parameters	
First applanation	The first applanation of the cornea during the air puff (in milliseconds). The length of the applanation at this moment appears in parenthesis (in millimeters)
Highest concavity	The instant that the cornea assumes its maximum concavity during the air puff (in milliseconds). The length of the distance between the two peaks of the cornea at this moment appears in parenthesis (in millimeters)
Second applanation	The second applanation of the cornea during the air puff (in milliseconds). The length of the applanation at this moment appears in parenthesis (in millimeters)
Maximum deformation	The amount (in millimeters) of the maximum cornea deformation during the air puff
Wing distance	The length of the distance between the two peaks of the cornea at this instant (in millimeters)
Maximum velocity (in)	Maximum velocity during the ingoing phase (in meters per second)
Maximum velocity	The maximum velocity during the outgoing phase (in meters per second)
Curvature radius normal	The cornea in its natural state radius of curvature (in millimeters)
Curvature radius highest concavity	The cornea radius of curvature at the time of maximum concavity during the air puff (in millimeters)
Cornea thickness	Measurement of the corneal thickness (in millimeters)
IOP	Measurement of the intraocular pressure (in mm-Hg)
bIOP	Biomechanically-corrected IOP
Deformation amplitude ratio maximum 2mm	Ratio between the deformation amplitude at the apex and the average deformation amplitude measured at 2mm from the center
Ambrósio's relational thickness to the horizontal profile	Describes thickness profile in the temporal-nasal direction and is defined as the thinnest corneal thickness to pachymetric progression
Stiffness parameter at A1	Describes corneal stiffness as defined by the resultant pressure divided by deflection amplitude at A1
Stiffness parameter- highest concavity	Corneal stiffness at the highest concavity point
Tomographic biomechanical index	Index that combined tomographic and biomechanical data to keratoconus detection
Biomechanical glaucoma factor	Independent risk indicator for normal tension glaucoma
Stress-strain index	Index that indicates the position of the stress-strain curves. Less dependent on corneal thickness and IOP
Corvis® biomechanical index	Overall biomechanical index for keratoconus detection

risk of progression.⁽³⁵⁾ Other parameters related to a stiffer response are lower values of DA ratio and integrated inverse radius. These parameters can indicate a greater resistance for a shape change and deformation.

Studies have shown that greater IOP produces stiffer corneal behavior under an applied air puff and a stiffer globe produces a stiffer corneal behavior.⁽³⁶⁾ Another further study concluded that when deformation is maximum, the sclera is mainly involved in biomechanics response, showing DA ratios and SP-A1 response with no significant changes, but with great and significant changes in SP-HC.⁽³⁷⁾

An important complication factor is that biological tissue stress-strain behavior, including cornea and sclera, is non-linear.⁽³⁸⁾ Therefore, the tangent modulus (Et), a measure of the material stiffness, is not constant and increases with stress and strain. This effectively means that, as IOP increases, the stress and strain to which the eye is subjected increases, causing a rise in the tangent modulus. Therefore, it is almost impossible to separate IOP and corneal biomechanics effects on eye behavior; and IOP also affects the immediate corneal stiffness. In an attempt to solve this, Elsheikh et al. introduced the concept of bIOP, the biomechanically-corrected IOP.⁽³⁹⁾

Brazuna R, Salomão M, Esporcatte B, Macedo M, Esporcatte L, Colombini GN, Ambrósio Júnior R

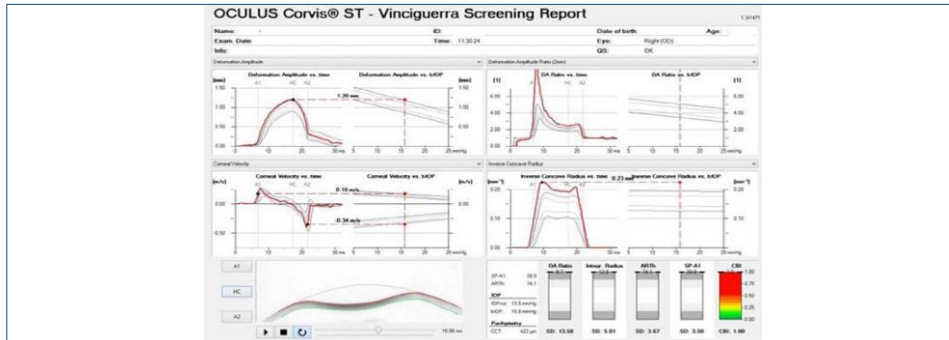


Figure 3. The Vinciguerra Screening Report. This display provides correlations of normality values and a biomechanically adjusted intraocular pressure. It uses a calibration factor to calculate the intraocular pressure value based on the pressure at the time of the first applanation. It empowers the calculation of the Ambrósio Relational Thickness over the horizontal meridian and the Corvis® Biomechanical Index.

The BIOP algorithm was developed using a combination of numerical modeling, experimental and clinical validation, and corneal deformation parameters to reduce the effect of stiffness on IOP calculated.^(2,30,40) Ye found that BIOP was less affected by CCT and higher than GAT-IOP measurements in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension.⁽⁴¹⁾ Chen et al. showed that BIOP is less correlated with the cornea stiffness parameters than GAT and the uncorrected CST-IOP measurements.^(2,42) Matsuura et al. have supported that BIOP is less dependent on biomechanical properties and suggested high repeatability of BIOP values, based on previous studies. His group compared the relationship between (IOP) measured with CST and CCT and CH, in comparison with IOP measured with GAT and the ORA. The authors concluded that the BIOP

measurement from CST was independent of CCT but dependent on CH and CRF.^(29,43)

Vinciguerra verified a significant correlation between VF parameters and abnormal corneal biomechanics in NTG, suggesting a new risk factor for the progression or development of this condition.⁽²⁴⁾ The biomechanical glaucomafactor (BGF) was introduced as an independent risk factor for NTG. The cornea of NTG patients is more deformable than healthy controls, and this index was developed for the screening of these patients^(24,44) (Figure 4). Some researchers tested the GAT's effectiveness, the Dynamic Contour Tonometer, the ORA, and the CST in measuring IOP following Femtosecond-LASIK. Their results showed that BIOP measurements were in closest agreement with those obtained before surgery.⁽²⁵⁾ Hong et al. compared Topcon NCT,

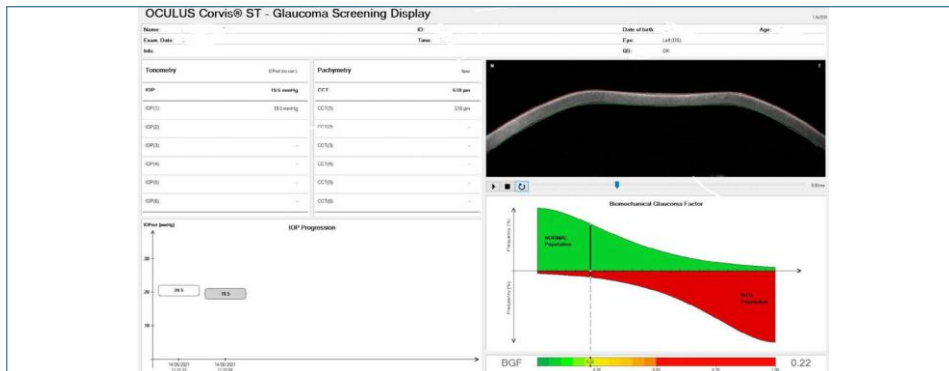


Figure 4. The biomechanical glaucoma factor. This index shows the likelihood for specific patient being more comparable to biomechanical behavior of healthy patients or normal-tension glaucoma.

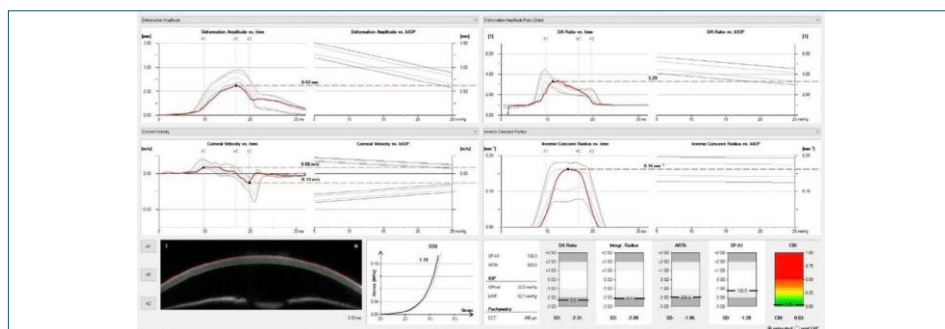


Figure 5. The Stress-Strain Index. This index indicates the cornea's stiffness and describes the cornea's intrinsic elastic properties less dependent on corneal thickness or intraocular pressure. It is calculated by element finite and describes the position of the stress-strain curve, and the cornea is considered softer when curves are shifted to the right or the index value is smaller than one. Furthermore, it is considered stiffer when the curves are shifted to the left and the index is bigger than one.

GAT, and the CST (CST) and found good agreement of the IOP measurements of the devices. Nevertheless, the authors pointed out that IOP measurements taken with these devices may not be interchangeable.⁽²⁸⁾

Eliasy et al. introduced a new algorithm that can determine the human cornea's biomechanical properties in vivo, the stress-strain index, the SSI, which is a new intelligent algorithm of material stiffness parameter (Figure 5). While SSI showed no significant correlation with CCT ($p > 0.05$) and IOP ($p > 0.05$), this index was significantly correlated with age ($p < 0.01$). The stiffness estimates and age variation were also significantly correlated ($p < 0.01$), with stiffness estimates obtained earlier in studies on ex-vivo human tissue.⁽⁴⁵⁾

The SSI provides an estimation of the whole stress-strain behavior of the cornea regardless of CCT under any IOP, maintaining a positive correlation with age. It could help to isolate the impact of biomechanics properties in glaucoma patients regardless of IOP and thickness.⁽¹⁹⁾

Fujihiro et al. investigated a possible association between CST measurements and CH. Measurements of CST, ORA, axial length, average corneal curvature (CCT), and IOP with GAT were performed in 104 eyes of 104 patients with primary open-angle glaucoma and 35 eyes from normal subjects. The association between CST and ORA parameters was investigated using linear regression analysis. Parameters including DA ratio (corneal softness; $R = -0.51$), a stiffer parameter of first applanation (SP-A1; corneal stiffness; $R = 0.41$), and Inverse Radius (integrated area under the curve of the inverse concave radius; $R = -0.44$) were significantly correlated with CH ($p < 0.05$), but CST parameters were significant, but weakly or moderately, related to ORA measured CH.⁽⁴⁶⁾

Li et al. investigated the association between corneal biomechanical parameters and VF progression in NTG using the CST device and identified the ability of corneal biomechanical parameters to predict the VF progression. Progressive eyes evidenced a quicker response to reach first-degree applanation and a larger degree of corneal deformability. This could explain the glaucomatous optic nerve damage. Time A1 was considered the best biomechanical parameter to predict the progression of the VF.⁽⁴⁷⁾ Aoki et al. studied the associations between CST-measured corneal biomechanical parameters and glaucomatous optic nerve head (ONH) morphology. They concluded that eyes with a superior-dominant rim volume reduction of ONH were associated with small deformations and the cornea's slow recovery.⁽⁴⁸⁾ Jung et al. found a correlation between Corneal deflection amplitude and glaucoma progression. Eyes with greater corneal deflection amplitude showed a faster VF progression rate in patients with POAG. This same group investigated a relationship between corneal DA and ONH structure in primary open-angle glaucoma and concluded that patients with lower corneal DA showed greater lamina cribrosa depth cup area, deeper cup, and smaller peripapillary atrophy area (PPA) than those with higher corneal DA.⁽⁴⁹⁾ Qassim has found in a recent longitudinal study in glaucoma suspects that the combination of higher SP-A1 with thinner CCT could accelerate RNFL thinning, and a higher SP-A1 could be associated with a greater risk of VF progression.⁽³⁵⁾

Another recent publication that reinforces that stiffness of sclera could contribute to biomechanics deformation and could be the gap between the progression of glaucoma and the IOP is the analysis of treated patients with analogs

of prostaglandins. These drugs decrease the extracellular matrix in the sclera and ciliary body and affect the ocular rigidity, affecting both sclera and corneal stiffness.^[50] An interesting finding to consider is that some patients decrease the pressure and the ocular rigidity, as expected, but increase the volume and the anterior chamber volume unexpectedly. One possible explanation for this finding is because these patients present a decrease in CCT and CH, and therefore the cornea becomes more compliant.^[50]

CONCLUSION

Clinical investigation of *in vivo* corneal biomechanics is a challenging but a promising area of contemporary ophthalmology. Understanding the biomechanical corneal deformation behavior might be useful in several clinical situations, including glaucoma and ectasia corneal diseases. The inspection of the corneal slit during the deformation allows for objective and subjective analysis. The dynamic corneal response provides a more precise intraocular pressure measure, which is also important and influential for deformation response. The ability of the Corvis® to provide both biomechanical corneal properties and intraocular pressure by advanced intelligent algorithms might improve the accuracy of diagnosing diseases as keratoconus and glaucoma or even improve the efficacy and safety of corneal surgeries.

In conclusion, Ora and Corvis® ST provide biomechanical measurements in different pathways, and their index provides important information about corneal deformation response. Nevertheless, these measurements are not interchangeable and seem to have a poor correlation but combining both technologies may be a promising area to explore in the future, in order to help the creation of new protocols for diagnosis and management of glaucoma.

Despite significant improvements over the last years, additional research is still needed. Nevertheless, we expect accelerated growth in knowledge in this field in the next years to come.

REFERENCES

- Cook JA, Botello AP, Elders A, Ali AF, Azuara-Blanco A, Fraser C, et al. Systematic review of the agreement of tonometers with Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1552-7.
- Eliasy A, Chen KJ, Vinciguerra R, Maklad O, Vinciguerra P, Ambrósio R Jr, et al. Ex-vivo experimental validation of biomechanically-corrected intraocular pressure measurements on human eyes using the CorVis ST. *Exp Eye Res*. 2018;175:98-102.
- Brancitelli JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779-88.
- European Glaucoma Prevention Study Group, Pfeiffer N, Torri V, Miglior S, Zeyen T, Adamsons I, Cunha-Vaz J. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007;114(3):454-9.
- Iester M, Mete M, Figs M, Frezzotti P. Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(9):1623-8.
- Zakrzewska A, Wiącek MP, Machalińska A. Impact of corneal parameters on intraocular pressure measurements in different tonometry methods. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(12):1853-8.
- Nuyen B, Mansouri K. Fundamentals and Advances in Tonometry. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015;4(2):66-75.
- Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):532-8.
- Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):146-55.
- Dupps WJ. Biomechanical modeling of corneal ectasia. *J Refract Surg*. 2005;21(2):186-90.
- Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):503-12.
- Bueno JM, Gualda EJ, Giakoumaki A, Pérez-Merino P, Marcos S, Artal P. Multiphoton microscopy of ex vivo corneas after collagen cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5325-31.
- Liu J, He X, Pan X, Roberts CJ. Ultrasonic model and system for measurement of corneal biomechanical properties and validation on phantoms. *J Biomech*. 2007;40(5):1177-82.
- Elsheikh A, Geraghty B, Rama P, Campanelli M, Meek KM. Characterization of age-related variation in corneal biomechanical properties. *J R Soc Interface*. 2010;7(51):1475-85.
- Ambrósio R Jr, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomão MQ, Bühren J, Roberts CJ, et al. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg*. 2017;33(7):434-43.
- Luce DA. Determining *in vivo* biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):156-62.
- Roberts CJ. Corneal hysteresis and beyond: Does it involve the sclera? *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(4):427-9.
- Hager A, Loge K, Schroeder B, Füllhas MO, Wiegand W. Effect of central corneal thickness and corneal hysteresis on tonometry as measured by dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Goldmann tonometry in glaucomatous eyes. *J Glaucoma*. 2008;17(5):361-5.
- Roberts CJ. Concepts and misconceptions in corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):862-9.
- Roberts CJ. Corneal hysteresis and beyond: Does it involve the sclera? *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(4):427-9.
- Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):868-75.
- Mansouri K, Leite MT, Weinreb RN, Tafeshi A, Zangwill LM, Medeiros FA. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(3):419-27.e1.
- Susanna CN, Diniz-Filho A, Daga FB, Susanna BN, Zhu F, Ogata NG, et al. A Prospective Longitudinal Study to Investigate Corneal Hysteresis as a Risk Factor for Predicting Development of Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2018;187:148-52.
- Vinciguerra R, Rehman S, Vallabh NA, Batterbury M, Czanner G, Choudhary A, et al. Corneal biomechanics and biomechanically corrected intraocular pressure in primary open-angle glaucoma, ocular hypertension and controls. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(1):121-6.
- Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, Febbraro JL, Azen E, Moulin-Tyrode C, et al. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *J Glaucoma*. 2012;21(7):486-9.
- Zhang H, Sun Z, Li L, Sun R, Zhang H. Comparison of intraocular pressure measured by ocular response analyzer and Goldmann applanation tonometer after corneal refractive surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):23.
- Ambrósio Jr R, Ramos I, Luz A, Faria FC, Steinmueller A, Krug M, et al. Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. *Rev Bras Oftalmol*. 2013;72:99-102.

28. Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, et al. A new tonometer—the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(1):659-65.
29. Matsuura M, Murata H, Fujino Y, Yanagisawa M, Nakao Y, Tokumo K, et al. Relationship between novel intraocular pressure measurement from Corvis ST and central corneal thickness and corneal hysteresis. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(4):563-8.
30. Joda AA, Shervin MM, Kook D, Elsheikh A. Development and validation of a correction equation for Corvis tonometry. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2016;19(9):943-53.
31. Vinciguerra R, Elsheikh A, Roberts CJ, Ambrósio R Jr, Kang DS, Lopes BT, et al. Influence of Pachymetry and Intraocular Pressure on Dynamic Corneal Response Parameters in Healthy Patients. *J Refract Surg.* 2016;32(8):550-61.
32. Ruberti JW, Roy AS, Roberts CJ. Corneal Biomechanics and Biomaterials. *Ann Rev Biomed Eng.* 2011;13(1):269-95.
33. Salomão MQ, Hofling-Lima AL, Gomes Esporcatte LP, Lopes B, Vinciguerra R, Vinciguerra P, et al. The Role of Corneal Biomechanics for the Evaluation of Ectasia Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6):2113.
34. Esporcatte LP, Salomão MQ, Lopes BT, Vinciguerra P, Vinciguerra R, Roberts C, et al. Biomechanical diagnostics of the cornea. *Eye Vis (Lond).* 2020;7:9.
35. Qassim A, Mullany S, Abedi F, Marshall H, Hassall MM, Kolovos A, et al. Corneal Stiffness Parameters Are Predictive of Structural and Functional Progression in Glaucoma Suspect Eyes. *Ophthalmology.* 2021;128(7):993-1004.
36. Metzler KM, Mahmoud AM, Liu J, Roberts CJ. Deformation response of paired donor corneas to an air puff: intact whole globe versus mounted corneoscleral rim. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(6):888-96.
37. Nguyen BA, Roberts CJ, Reilly MA. Biomechanical Impact of the Sclera on Corneal Deformation Response to an Air-Puff: A Finite-Element Study. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018;6:210.
38. Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res.* 2007;32(1):11-9.
39. Elsheikh A, Joda A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Kook D, Sefat S, et al. Clinical evaluation of correction algorithm for corvis ST tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(7):101.
40. Elsheikh A, Geraghty B, Alhasso D, Knappett J, Campanelli M, Rama P. Regional variation in the biomechanical properties of the human sclera. *Exp Eye Res.* 2010;90(5):624-33.
41. Ye Y, Yang Y, Fan Y, Lan M, Yu K, Yu M. Comparison of biomechanically corrected intraocular pressure obtained by corvis st and goldmann applanation tonometry in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2019;28(10):922-8.
42. Chen KJ, Joda A, Vinciguerra R, Eliasy A, Sefat SM, Kook D, et al. Clinical evaluation of a new correction algorithm for dynamic Scheimpflug analyzer tonometry before and after laser in situ keratomileusis and small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(5):581-8.
43. Fujishiro T, Matsuura M, Fujino Y, Murata H, Tokumo K, Nakakura S, et al. The Relationship Between Corvis ST Tonometry Parameters and Ocular Response Analyzer Corneal Hysteresis. *J Glaucoma.* 2020;29(6):479-84.
44. Pillunat KR, Herber R, Spoerl E, Erb C, Pillunat LE. A new biomechanical glaucoma factor to discriminate normal eyes from normal pressure glaucoma eyes. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(7):e962-e7.
45. Eliasy A, Chen KJ, Vinciguerra R, Lopes BT, Abass A, Vinciguerra P, et al. Determination of Corneal Biomechanical Behavior in-vivo for Healthy Eyes Using CorVis ST Tonometry: Stress-Strain Index. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:105.
46. Fujishiro T, Matsuura M, Fujino Y, Murata H, Tokumo K, Nakakura S, et al. The Relationship Between Corvis ST Tonometry Parameters and Ocular Response Analyzer Corneal Hysteresis. *J Glaucoma.* 2020;29(6):479-84.
47. Li BB, Cai Y, Pan YZ, Li M, Fang Y, Tian T, et al. [The association between corneal biomechanical parameters and visual field progression in patients with normal tension glaucoma]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2018;54(3):171-6. Chinese.
48. Aoki S, Kiuchi Y, Tokumo K, Fujino Y, Matsuura M, Murata H, et al. Association between optic nerve head morphology in open-angle glaucoma and corneal biomechanical parameters measured with Corvis ST. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(3):629-37.
49. Jung Y, Park HL, Park CK. Relationship between corneal deformation amplitude and optic nerve head structure in primary open-angle glaucoma. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(38):e17223.
50. Scott JA, Roberts CJ, Mahmoud AM, Jain SG. Evaluating the relationship of intraocular pressure and anterior chamber volume with use of prostaglandin analogues. *J Glaucoma.* 2021;30(5):421-7.

ANEXO 3 - Publicação: Macedo M, Hatanaka M, Barboza WL, Mingione GM, Andrósio Jr R, Susanna Jr R. The influence of topical anesthetic and fluorescein on non-contact tonometry measurements using ultra-high-speed dynamic Scheimpflug. *Scientific Reports*. 2023;13:17864.

www.nature.com/scientificreports

scientific reports

 Check for updates

OPEN The influence of topical anesthetic and fluorescein on non-contact tonometry measurements using ultra-high-speed dynamic Scheimpflug

Marcelo Macedo^{1✉}, Marcelo Hatanaka¹, Wilma Lelis Barboza¹, Gabriella Marranghello Mingione¹, Renato Ambrósio Jr.² & Remo Susanna Jr.¹

This study aimed to investigate the effects of topical anesthetic and fluorescein drops on intraocular pressure (IOP), central corneal thickness (CCT) and biomechanical properties as measured by Corvis ST (CST-Oculus; Wezlar, Germany) in healthy eyes. A cross-sectional observational study was conducted on 46 healthy patients. The CST measurements were obtained before and immediately after the instillation of topical anesthetic and fluorescein drops. Pre-post instillation data were statistically analyzed. IOP measurements were compared to Goldmann's Applanation Tonometry (GAT), which was also performed after drops instillation. Biomechanical parameters analyzed included applanation 1 velocity, applanation 2 velocity, applanation 1 time, applanation 2 time, whole eye movement, deflection amplitude, and stiffness parameter at first applanation. A statistically significant difference in IOP, both for non-corrected IOP (IOPnct) and biomechanically corrected IOP (bIOP), was observed before and after the instillation of eyedrops. Despite this statistical significance, the observed difference lacked clinical relevance. The IOPnct demonstrated a significant difference pre and post-anesthetic and fluorescein instillation compared to GAT (14.99 ± 2.27 mmHg pre-instillation and 14.62 ± 2.50 mmHg post-instillation, versus 13.98 ± 2.04 mmHg, with p-values of 0.0014 and 0.0490, respectively). Comparable findings were noted when juxtaposing bIOP to GAT (14.53 ± 2.10 mmHg pre-instillation and 13.15 ± 2.25 mmHg post-instillation, against 13.98 ± 2.04 mmHg, with p-values of 0.0391 and 0.0022, respectively). Additionally, CCT measurements revealed a statistically significant elevation following the administration of topical anesthetic and fluorescein drops (from 544.64 ± 39.85 μm to 586.74 ± 41.71 μm, p < 0.01. None of the analyzed biomechanical parameters showed statistically significant differences after drops instillation. While the administration of topical anesthetic and fluorescein drops induced a statistically significant alteration in both IOPnct and bIOP readings, these changes were not clinically consequential. Furthermore, a notable statistical rise was observed in CCT measurements post-drops instillation, as determined by CST. Yet, corneal biomechanical parameters remained unaffected.

Elevated intraocular pressure (IOP) is the primary risk factor associated with the development and progression of glaucoma, the leading cause of irreversible blindness worldwide^{1,2}. Therefore, accurate measurement of IOP is crucial for diagnosing, monitoring, and controlling the disease. Despite its initial description in 1957, the Goldmann applanation tonometer (GAT) remains the "gold standard" technique for IOP measurement^{3,4}.

Although GAT is commonly used in clinical practice, it is recognized to potentially underestimate IOP in eyes with thin corneas and overestimate in thicker ones⁵⁻⁷. Furthermore, biomechanical properties can also impact GAT IOP measurements⁸. Each eye has its unique biomechanical property, with variations in corneal and scleral thickness and elasticity between individuals and even within the same person. Additionally, the presence of corneal scars or irregularities can alter the anatomy, thickness, and biomechanical properties of the eye⁹⁻¹⁰. Consequently, the evaluation of glaucoma suspects or glaucoma patients is at risk of being interpreted incorrectly⁸⁻¹⁰.

¹Department of Ophthalmology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil. ²Department of Ophthalmology, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. ✉email: macedoey@gmail.com

It is now becoming more apparent that the impact of the cornea on the GAT measurement of IOP extends beyond just corneal thickness. Numerous studies have indicated that besides elevated IOP, thin cornea, age, and family history, the biomechanical properties of the cornea are also a significant independent risk factor for glaucoma^{11–19}.

Eyedrops, including topical anesthetics and fluorescein, are commonly used in clinical situations such as corneal evaluations, diagnostic testing for ocular surface diseases, and IOP measurements with GAT. Previous reports have compared GAT before and after anesthetic and fluorescein instillation (nGAT and fGAT, respectively), and found that nGAT resulted in lower IOP measurements^{20,21}. However, measurement techniques used in these studies were not compared to other devices that offer IOP measures adjusted for corneal thickness and biomechanical properties, such as Corvis ST (CST-Oculus; Wetzlar, Germany), which assesses corneal deformation *in vivo*²².

The CST device provides a variety of measurements, including standard IOP (IOPnct), central corneal thickness (CCT), corneal biomechanical parameters, and a newly validated estimate of the corrected IOP (bIOP), which aims to eliminate the effects of corneal thickness and stiffness parameters on the measurement. Additionally, this non-contact device eliminates the need for eyedrop instillation during measurement^{22–24}. The algorithm for determining the bIOP value was based on numerical simulations of dynamic corneal deformation. It takes into account asphericity, CCT, age-related changes in corneal rigidity and many other parameters^{25,26}.

This study investigates the potential interference of topical anesthetic and fluorescein drops on CCT, corneal biomechanical properties and IOP measurements obtained with CST. Also, IOP measurements were compared to fGAT IOP.

Methods

This cross-sectional observational study evaluated 46 eyes from 46 patients, including 23 right eyes and 23 left eyes chosen randomly. All participants had no ocular pathology and were seen at a single São Paulo, Brazil center. The study protocol was approved by the University of São Paulo's institutional review committee, adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and informed consent was obtained from all subjects.

The study enrolled healthy participants aged 17 years or older who consented. Participants were excluded in the presence of ocular hypertension, glaucoma, prior eye surgery or inflammation, corneal abnormalities affecting IOP measurement with GAT and CST, continuous contact lens use, spherical refraction exceeding 5.00 diopters, corneal astigmatism greater than -3.00 diopters, inability to maintain fixation and visual acuity worse than 0.3 (20/40).

All participants underwent comprehensive ophthalmic evaluations that included a medical history review, assessment of best-corrected visual acuity, slit-lamp biomicroscopy, and fundus examination. Additionally, IOP was measured by two types of tonometers, GAT (Haag-Streit International Con., Ltd, Koeniz, Switzerland) and CST air-puff. Through CST device, corneal deformation was induced while a high-speed camera with Scheimpflug geometry captured over 4300 frames per second, resulting in 140 images of the horizontal corneal meridian during the 30-ms air puff²⁷.

The same trained nursing technician used CST to measure IOP of each eye sequentially, starting with the right eye and then proceeding to the left. Measurements obtained without anesthetic and fluorescein instillation were IOPnct (nIOPnct), bIOP (nbIOP), CCT and other CST variables. Subsequently, a drop of topical anesthetic (Anestalcon, Alcon, Brazil) followed by a drop of 1% fluorescein solution (10 mg/ml, Allergan, Brazil) were instilled in the lower conjunctival fornix and measurements were repeated using CST. The collected data after eye drops instillation included non-corrected IOP (fIOPnct), biomechanically corrected IOP (fbIOP), CCT and the same CST variables as before.

Following the instillation of eyedrops and obtaining measurements using CST, GAT was performed on all participants. GAT was conducted by the same experienced ophthalmologist (MM) using a properly calibrated tonometer in the same slit lamp. To prevent infection, the applanation tip was cleaned with 70% alcohol before each exam, removing any residual fluorescein dye.

CST analysis software version 1.6r2187a offers various parameters, including applanation 1 velocity (A1V), applanation 2 velocity (A2V), applanation 1 time (A1T), applanation 2 time (A2T), whole eye movement (WEM), deflection amplitude (DefA) and stiffness parameter at first applanation (SP-A1), all of which were analyzed in the present study and are described in Table 1.

CORVIS ST parameters	Description
Applanation 1 velocity (A1V)	Speed of the corneal apex during the inward applanation
Applanation 2 velocity (A2V)	Speed of the corneal apex during the second applanation
Applanation 1 time (A1T)	Time from the air-puff beginning to the first inward applanation
Applanation 2 time (A2T)	Time of the outward applanation
Whole eye movement (WEM)	Posterior direction of the globe during air puff tonometer
Deflection amplitude	Difference between the WEM and the corneal apex displacement at the HC position
Stiffness parameter at first applanation (SP-A1)	Corneal stiffness related to maximum deformation between the corneal apex at the beginning of the examination to the moment of the first applanation

Table 1. Description of CST parameters analyzed.

Statistical analyses

Statistical analysis was performed on the data using the STATA 14.0 program (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Descriptive analyses were conducted using frequency tables. The Wilcoxon Test was used to compare pre- and post-instillation measurements of anesthetic and fluorescein for variables such as IOPnct, bIOP and CCT. Bland–Altman was employed for concordance analysis to compare IOP measurements and CCT with and without the use of topical anesthetic and fluorescein drops. Multiple linear regression was used to investigate biomechanical factors associated with differences in pre- and post- eyedrops instillation measurements. IOP measured by CST and by GAT were also compared using the Kruskal–Wallis test and Dunn's post hoc analyses. Spearman's correlation was used to investigate the correlation between continuous variables of interest, as CCT and IOP measurements. A p-value less than or equal to 0.05 was considered statistically significant for all tests.

Results

In the present study, 46 participants between the ages of 18 and 67 (mean 40.59 ± 12.48) were included, of which 58.7% were female. For statistical analysis, one eye from each patient was chosen randomly.

Using the Kruskal–Wallis test and Dunn's post hoc analysis, significant statistical differences were observed in IOP measurements between nIOPnct and fGAT (14.99 ± 2.27 mmHg vs. 13.98 ± 2.04 mmHg, $p = 0.0490$) as well as between fIOPnct and fGAT (14.62 ± 2.50 mmHg vs. 13.98 ± 2.04 mmHg, $p = 0.0014$). In addition, the same was observed in IOP measurements between nbIOP and fGAT (14.53 ± 2.10 mmHg vs. 13.98 ± 2.04 mmHg, $p = 0.0022$) and between fbIOP and fGAT (13.15 ± 2.25 mmHg vs. 13.98 ± 2.04 mmHg, $p = 0.0391$), as shown in Table 2.

There was a significant statistical difference in IOPnct measurements from CST before and after anesthetic and fluorescein instillation, with mean values of 14.99 ± 2.27 mmHg for nIOPnct and 14.62 ± 2.50 mmHg for fIOPnct ($p = 0.0135$). Moreover, there was a significant statistical difference between nbIOP (14.53 ± 2.10 mmHg) and fbIOP (13.15 ± 2.25 mmHg) measurements ($p < 0.001$).

Concerning CCT measurements, Wilcoxon test showed a statistically significant difference ($p < 0.0001$) between CST measurements before and after topical anesthetic and fluorescein instillation, with values of 544.64 ± 39.85 μ m and 586.74 ± 41.71 μ m, respectively (Table 3).

Spearman's correlation analysis assessed the relationship between CCT and IOP measurements before and after anesthetic and fluorescein instillation. Statistically significant associations were considered when $p \leq 0.05$. Analyzed variables and their respective p-values are listed in Table 4.

Figure 1 presents the Bland–Altman plots, which illustrate the variations in IOPnct, bIOP, and CCT measurements with and without topical anesthetic and fluorescein drops. Most of the measures recorded fell within the limits of agreement, indicating a low level of variability between the values. Nonetheless, the CCT plot shows poor agreement among the measurements.

Regarding the biomechanical parameters analyzed, the multiple linear regression revealed no statistically significant difference in values between pre- and post-eyedrops instillation conditions. All parameters presented p-values greater than 0.05, as shown in Table 5.

Discussion

The primary objective of glaucoma treatment is to halt the progression of optic nerve damage. Among the various risk factors associated with glaucoma, IOP is the only modifiable factor that can be targeted for treatment. Therefore, accurate measurement of IOP is imperative. The advent of GAT has facilitated studies exploring potential sources of IOP measurement fluctuations, including the Valsalva maneuver, eyelid squeezing, successive

CST measures	fGAT	p value
nIOPnct	14.99 ± 2.27 mmHg	$p = 0.0490$
fIOPnct	14.62 ± 2.50 mmHg	$p = 0.0014$
nbIOP	14.53 ± 2.10 mmHg	$p = 0.0022$
fbIOP	13.15 ± 2.25 mmHg	$p = 0.0391$

Table 2. Kruskal–Wallis test and Dunn's post hoc analysis results comparing between CST measures versus fGAT.

	Before (mean \pm sd)	After (mean \pm sd)	p-value
IOP	14.99 ± 2.27	14.62 ± 2.50	0.0135
bIOP	14.53 ± 2.10	13.15 ± 2.25	<0.0001
Pachymetry	544.64 ± 39.85	586.74 ± 41.71	<0.0001
GAT	–	13.98 ± 2.04	

Table 3. IOP, bIOP, pachymetry and GAT measures before and after fluorescein instillation assessed by Wilcoxon Test.

www.nature.com/scientificreports/

	Spearman's correlation	p-value
nIOPnct	0.1793	0.0872
fIOPnct	0.2181	0.0367
nbIOP	-0.2699	0.0093
fbiop	-0.2531	0.0149
nGAT	0.1828	0.0812
fGAT	0.1900	0.0697

Table 4. Spearman's Correlation analysis between CCT and IOP before and after eyedrops instillation with their corresponding p-values. Significant values are in bold.

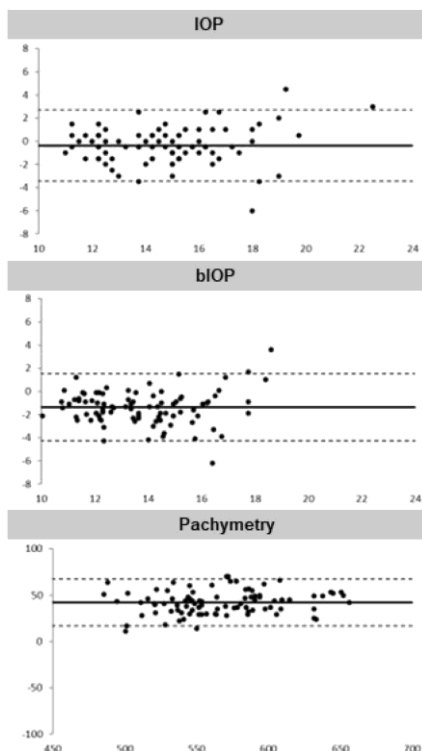


Figure 1. Bland-Altman plots before and after anesthetic and fluorescein instillation.

applanation tonometry and fluorescein quenching²⁸. These investigations are particularly crucial due to the need for anesthetic and fluorescein eyedrops to perform IOP measurements using GAT.

Rosenstock et al.²⁹ found that measurements conducted without fluorescein instillation may result in underestimation. Furthermore, both low and high fluorescein concentrations can lead to underestimation and overestimation of IOP³⁰⁻³². Moreover, the use of anesthetic after fluorescein instillation can dilute it, leading to inaccurate IOP measurements³². However, none of these studies have examined the relevance of measurements with and without fluorescein instillation, along with its potential interference, and compared GAT to other measurement methods. In this study, we employed Scheimpflug geometry to record corneal surface images with and without fluorescein, investigating their association with IOP measurement and CCT (Fig. 2).

www.nature.com/scientificreports/

CST parameters	P value
A1T	0.4590
A2T	0.9985
A1V	0.5676
A2V	0.5176
WEM	0.6958
DefA	0.8975
SP-A1	0.3107

Table 5. Results of the Multiple linear regression analysis conducted on CST parameters along with their corresponding p-values.

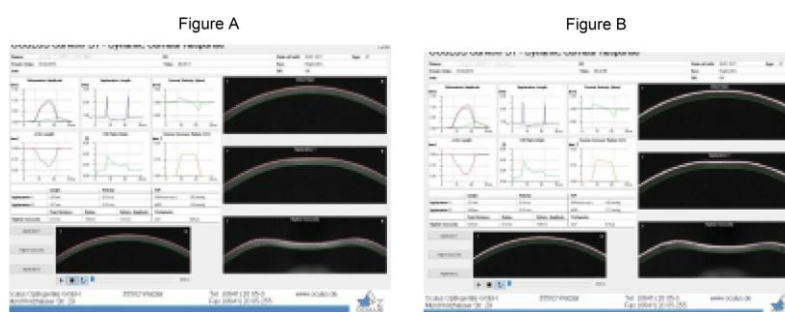


Figure 2. CST display capturing dynamic corneal response tab, comparing fluorescein-free (A) and fluorescein-stained (B) conditions.

Our study observed a significant statistical difference ($p < 0.001$) when comparing CCT measurements before and after fluorescein administration. After eyedrops instillation, CCT measurements were approximately 40 μm higher than the baseline, which poses a challenge in obtaining precise IOP values when using a device that does not correct for external interference. This finding holds clinical relevance as previous studies have demonstrated that a 40 μm decrease in CCT elevates the risk of glaucoma progression^{19,33}. Several papers have investigated the impact of CCT on GAT measurements⁶⁹ and speculated that thin corneas might result in low IOP readings¹⁰, which is recognized as a risk factor for glaucoma progression¹⁹.

Besides CCT interference on the precision of GAT measurements, the biomechanical properties of corneal hysteresis (CH) can also play a role in it. Previous studies have indicated that CH may be a risk factor for glaucoma^{19,34,35} and additional biomechanical factors have been linked to the development and progression of the disease^{16,17,36,37}. As a result, the advent of new technologies, like the Ocular Response Analyzer (ORA—Reichert Ophthalmic Instruments, NY, USA) and CST, is crucial for understanding the relationship between biomechanical properties and IOP^{19,34,35}.

The biomechanical parameters obtained from CST were selected due to their association with the deformability of ocular tissues and susceptibility to pressure-induced harm. However, when examining these biomechanical parameters and their impact on bIOP, no statistically significant differences were observed.

Biomechanical parameters assessed in this study using CST are closely linked to alterations in IOP, meaning that an elevation in IOP would consequently impact these parameters¹⁵. Although a statistically significant change in IOP was characterized by minor fluctuations that were not clinically relevant, no corresponding changes were observed in the analyzed parameters. Despite the documented variations in IOP, the biomechanical characteristics measured by CST remained stable and unaffected by these minimal IOP fluctuations. Analyzed biomechanical parameters are also part of those found by Serbecic et al.³⁸ and by Bak-Nielsen et al.³⁹ that demonstrated good repeatability and reproducibility. Good reliability for IOP and CCT measurements was also found^{38,39}.

In light of Spearman's correlation findings analyzing the relationship between CCT and IOP before and after anesthetic and fluorescein instillation, it was noted that higher pachymetry corresponded to higher IOPnct values but lower bIOP values. These results indicate that IOPnct is dependent on and affected by corneal thickness, unlike bIOP in which the increase in CCT induced by eyedrops instillation is accounted for, resulting in an IOP measurement less susceptible to corneal influences. These findings are consistent with Matsuura et al.'s findings²⁴.

Despite the statistically significant difference observed between bIOP and IOPnct when compared to fGAT in this study, the clinical relevance of these findings may be questioned due to GAT measurements limitations,

which are expressed in whole or tens units without distinguishing decimal points, unlike CST. Therefore, incorporating these results into clinical practice may be challenging.

Although GAT remains the gold standard tool in IOP measurement, it's pivotal to acknowledge that no singular method is devoid of limitations. Both GAT and CST provide an estimated IOP, influenced differently by corneal properties. CST's approach aims to consider the dynamic behavior of the cornea, possibly making it more sensitive to certain biomechanical characteristics not explicitly accounted for in GAT²⁷. Besides, it's also relevant to remember that the action of flattening the tonometer on the eye's surface during GAT measurement might temporarily alter the eye's natural biomechanical state, potentially affecting the readings⁶. These differences might explain why, in healthy eyes, we observed a variation between GAT and CST measurements post eyedrops instillation.

Our study emphasized the significance of incorporating several factors such as the instillation of eyedrops, age, genetics and biomechanical properties, to obtain a more precise assessment of IOP, a crucial predictor of glaucoma progression. These measures are particularly valuable for individuals suspected of having or diagnosed with glaucoma^{12,13,18,36,40,41}.

This study has a few limitations such as the absence of a control group using an ultrasonic pachymeter to measure CCT and compare it with the CST measurements; the sample limitation to healthy eyes; and the absence of a stratified analysis by age groups to understand if the effects of the eyedrops or the consistency between the measures vary significantly between these groups. Future research is recommended to replicate these comparisons in patients with glaucoma and individuals with ocular hypertension and to incorporate the assessment of age-related corneal biomechanical parameters and alongside CCT.

Conclusion

The findings of this study indicate that the administration of eyedrops may influence CCT measurements obtained using CST. Regarding IOP measurements, despite statistical significance no clinical relevance was observed. None of the biomechanical parameters analyzed showed statistically significant differences when comparing before and after the instillation of eyedrops.

Data availability

The datasets used and/or analysed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 12 July 2023; Accepted: 17 October 2023

Published online: 19 October 2023

References

1. Quigley, H. A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* **90**(3), 262–267 (2006).
2. Tham, Y. C. *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040. *Ophthalmology.* **121**(11), 2081–2090 (2014).
3. Luebke, J. *et al.* Intraocular pressure measurement with Corvis ST in comparison with applanation tonometry and Tomye non-contact tonometry. *Int. Ophthalmol.* **39**(11), 2517–2521 (2019).
4. Yaoda, K., Fukushima, A., Shirakashi, M. & Fukuchi, T. Comparison of intraocular pressure adjusted by central corneal thickness or corneal biomechanical properties as measured in glaucomatous eyes using non-contact tonometers and the Goldmann applanation tonometer. *Clin. Ophthalmol.* <https://doi.org/10.2147/OPH.S106836> (2016).
5. Liu, J. & Roberts, C. J. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement. *J. Cataract Refract Surg.* **31**(1), 146–155 (2005).
6. Elsheikh, A., Gunvant, P., Jones, S. W., Pye, D. & Garway-Heath, D. Correction factors for goldmann tonometry. *J. Glaucoma.* **22**(2), 156–163 (2013).
7. Kwon, T. H., Ghaboussi, J., Pecknold, D. A. & Hashash, Y. M. A. Role of corneal biomechanical properties in applanation tonometry measurements. *J. Refract. Surg.* **26**(7), 512–519 (2010).
8. Brandt, J. D. Central corneal thickness, tonometry, and glaucoma risk—A guide for the perplexed. *Can. J. Ophthalmol.* **42**(4), 562–566 (2007).
9. Central corneal thickness in the European glaucoma prevention study. *Ophthalmology.* **114**(3), 454–459 (2007).
10. Brandt, J. D., Beiser, J. A., Kass, M. A. & Gordon, M. O. Central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). *Ophthalmology.* **108**(10), 1779–1788 (2001).
11. Gelaw, Y. The impact of central corneal thickness on intraocular pressure among Ethiopian glaucoma patients: A cross-sectional study. *BMC Ophthalmol.* **12**(1), 58 (2012).
12. de Moraes, C. G. V. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **129**(5), 562 (2010).
13. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition—Chapter 3: Treatment principles and options supported by the EGS Foundation. *Br. J. Ophthalmol.* **101**(6), 130–195 (2017).
14. Schweitzer, J. A., Ervin, M. & Berdahl, J. P. Assessment of corneal hysteresis measured by the ocular response analyzer as a screening tool in patients with glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* **12**, 1809–1813 (2018).
15. Kaushik, S., Pandav, S. S., Banger, A., Aggarwal, K. & Gupta, A. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* **153**(5), 840–849.e2 (2012).
16. Gaspar, R., Pinto, L. A. & Sousa, D. C. Corneal properties and glaucoma: A review of the literature and meta-analysis. *Arq. Bras. Oftalmol.* <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20170050> (2017).
17. Mansouri, K. *et al.* Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *Am. J. Ophthalmol.* **153**(3), 419–427.e1 (2012).
18. Dana, D. *et al.* Corneal hysteresis and primary open angle glaucoma. *Rom. J. Ophthalmol.* **59**(4), 252–254 (2015).
19. Susanna, B. N. *et al.* Corneal biomechanics and visual field progression in eyes with seemingly well-controlled intraocular pressure. *Ophthalmology.* **126**(12), 1640–1646 (2019).
20. Bright, D. C., Potter, J. W., Allen, D. C. & Spruance, R. D. Goldmann applanation tonometry without fluorescein. *Optom. Vis. Sci.* **58**(12), 1120–1126 (1981).
21. Arend, N., Hirneiss, C. & Kernt, M. Differences in the measurement results of Goldmann applanation tonometry with and without fluorescein. *Der Ophthalmologe.* **111**(3), 241–246 (2014).

www.nature.com/scientificreports/

22. Hong, J. *et al.* A new tonometer—the Corvis ST tonometer: Clinical comparison with non-contact and Goldmann applanation tonometers. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **54**(1), 659 (2013).
23. Matsuura, M. *et al.* The relationship between corvis ST tonometry and ocular response analyzer measurements in eyes with glaucoma. *PLoS ONE*. **11**(8), e0161742 (2016).
24. Matsuura, M. *et al.* Relationship between novel intraocular pressure measurement from Corvis ST and central corneal thickness and corneal hysteresis. *Br. J. Ophthalmol.* **104**(4), 563–568 (2020).
25. Joda, A. A., Shervin, M. M., Kook, D. & Elsheikh, A. Development and validation of a correction equation for Corvis tonometry. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.* **19**(9), 943–953 (2016).
26. Elsheikh, A. Finite element modeling of corneal biomechanical behavior. *J. Refract. Surg.* **26**(4), 289–300 (2010).
27. Ambrósio, R. Jr. *et al.* Dynamic ultra-high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. *Rev. Bras. Oftalmol.* **72**(2), 99–102 (2013).
28. Yaoda, K., Fukushima, A., Shirakashi, M., Miki, A. & Fukuchi, T. Factors associated with fluctuations in repeated measurements of intraocular pressure using the Goldmann applanation tonometer in Japanese patients with primary open-angle glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* **12**, 1473–1478 (2018).
29. Rosenstock, T. & Breslin, C. W. The importance of fluorescein in applanation tonometry. *Am. J. Ophthalmol.* **92**(5), 741 (1981).
30. Grant, W. M. Fluorescein for applanation tonometry* *from the howe laboratory of ophthalmology. Harvard University Medical School and the Massachusetts Eye and Ear Infirmary. *Am. J. Ophthalmol.* **55**(6), 1252–1253 (1963).
31. Hales, R. H. Combined solution of fluorescein and anesthetic. *Am. J. Ophthalmol.* **64**(1), 158–160 (1967).
32. Moses, R. A. Fluorescein in applanation tonometry. *Am. J. Ophthalmol.* **49**(5), 1149/63-1155/69 (1960).
33. Leske, M. C. *et al.* Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. **114**(11), 1965–1972 (2007).
34. Park, K., Shin, J. & Lee, J. Relationship between corneal biomechanical properties and structural biomarkers in patients with normal-tension glaucoma: A retrospective study. *BMC Ophthalmol.* **18**(1), 7 (2018).
35. Medeiros, F. A. *et al.* A new glaucoma "VITAL SIGN".
36. Dascalescu, D. *et al.* The importance of assessing corneal biomechanical properties in glaucoma patients care—A review. *Rom. J. Ophthalmol.* **60**(4), 219–225 (2016).
37. Sedaghat, M. R. *et al.* Biomechanically corrected intraocular pressure compared to pressure measured with commonly used tonometers in normal subjects. *Clin. Optom.* **11**, 127–133 (2019).
38. Bak-Nielsen, S., Pedersen, I. B., Ivarsen, A. & Hjortdal, J. Repeatability, reproducibility, and age dependency of dynamic Scheimpflug-based pneumotonometer and its correlation with a dynamic bidirectional pneumotonometer device. *Cornea*. **34**(1), 71–77 (2015).
39. Serbecic, N., Beutelspacher, S., Markovic, L., Roy, A. S. & Shetty, R. Repeatability and reproducibility of corneal biomechanical parameters derived from Corvis ST. *Eur. J. Ophthalmol.* **30**(6), 1287–1294 (2019).
40. Berdahl, J., Medeiros, F., Radcliffe, N. & Grover, D. A new glaucoma vital sign—How corneal hysteresis is improving glaucoma patient management. (2019) https://www.reviewofophthalmology.com/CMSDocuments/2019/03/0319_reichert.pdf (Accessed 23 Sep 2022).
41. Branislav, H., Lea, F. S., Stanislav, D., Jan, R. & Peter, P. Glaucoma vs biomechanical properties of cornea. *Strojnický časopis. J. Mech. Eng.* **69**(2), 111–116 (2019).

Author contributions

M.M., M.H., G.M. and R.A.J. wrote the main manuscript text and M.M., R.A.J., W.L. and R.S.J. prepared all figures and tables. All authors reviewed the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

ANEXO 4 – Publicação: Macedo M, Susanna Jr R, Barboza WL, Ambrosio Jr. R, Hatanaka M. Assessment of the biomechanical properties of the cornea and biomechanically corrected intraocular pressure under different levels of intraocular pressure in healthy individuals and primary open-angle glaucoma patients. *EC Ophthalmology*. 2024;15(2):1-11.



EC OPHTHALMOLOGY
Research Article

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

Marcelo Macedo^{1*}, Remo Susanna Jr¹, Wilma Lelis Barboza¹, Renato Ambrósio Jr² and Marcelo Hatanaka¹

¹Department of Ophthalmology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

²Department of Ophthalmology, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

*Corresponding Author: Marcelo Macedo, Department of Ophthalmology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Received: December 07, 2023; Published: January 19, 2024

Abstract

Purpose: The study sought to analyze the intraocular pressure (IOP) dynamics as documented by the Corvis ST (CST), delving into the range of IOP fluctuations triggered by the water drink test (WDT) and juxtaposing these findings directly with Goldmann applanation tonometry (GAT) measurements. Simultaneously, the research aimed to probe into the corneal biomechanical characteristics portrayed by the CST amidst these varying IOP scenarios.

Methods: In a longitudinal, prospective study, IOP and corneal biomechanics were evaluated. Utilizing the CST, IOP dynamics induced by the WDT were juxtaposed with GAT measurements to discern the biomechanical disparities amidst varying IOP levels.

Results: 59 participants aged between 43 and 86 (59.97 ± 11.17) were evaluated. A consistent increase in IOP post-WDT was evident across all participants ($p < 0.0001$). There was no statistically significant difference between the baseline and peak measurements obtained with different IOP measurement techniques. Biomechanical parameters, specifically V1 (Applanation 1 velocity), V2 (Applanation 2 velocity), DA (Deflection amplitude) and SP-A1 (Stiffness parameter at first applanation), exhibited significant alterations post-WDT ($p < 0.0001$), especially when contrasting healthy individuals with primary open-angle glaucoma (POAG) patients. The measurements from CST bore a strong correlation with the GAT readings across both groups.

Conclusion: Our research accentuates the intricate interplay between corneal biomechanics and IOP. Notable shifts in corneal biomechanics, especially in parameters like V1, V2, DA and SP-A1, were observed in response to IOP variations induced by WDT, suggesting the corneal biomechanical structure's sensitivity to even transient IOP changes.

Keywords: Corneal Biomechanics; Intraocular Pressure; Goldmann Applanation Tonometry; Scheimpflug Dynamic Analyzer; Primary Open-Angle Glaucoma; Water Drink Test

Abbreviations

IOP: Intraocular Pressure; GAT: Goldmann Applanation Tonometry; WDT: Water Drink Test; CST: Corvis ST; CCT: Central Corneal Thickness; CEP: Research Ethics Committee; POAG: Primary Open-Angle Glaucoma; IOPnct: Uncorrected IOP; bIOP: Biomechanically Corrected IOP;

Citation: Marcelo Macedo, et al. "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

02

A1: Applanation 1 Time; A2: Applanation 2 Time; V1: Applanation 1 Velocity; V2: Applanation 2 Velocity; DA: Deflection Amplitude; SSI: Strain Stress Index; SP-A1: Stiffness Parameter at First Applanation; mm: Millimeters; VF: Visual Field; VA: Visual Acuity; OCT: Optical Coherence Tomography; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; log MAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

Introduction

Glaucoma stands as a leading cause of irreversible blindness, afflicting over 70 million individuals worldwide [1]. With demographic shifts, particularly in Asia and Africa, this number is projected to reach an unsettling 111.8 million by 2040 [1,2]. Despite its prevalence, glaucoma is its often-asymptomatic onset; estimates indicate that only 10% to 50% of those affected are aware of their condition during its early phases [3-5]. The disease is chiefly identified by optic neuropathy, characterized by symptoms such as neuroretinal rim thinning and increased excavation due to the death of retinal ganglion cells, with intraocular pressure (IOP) elevation being its principal risk factor [6-8].

Although the primary strategy for glaucoma management is IOP reduction, the tools for its assessment, particularly the Goldmann applanation tonometry (GAT), are not without their challenges [8]. The GAT, long regarded as the 'gold standard' for IOP measurement [9], is influenced by corneal factors like thickness, curvature, stiffness, and age. This underscores the necessity to comprehend the intricate dynamics between IOP and corneal biomechanics [10].

Recent research has brought to light the pivotal role of corneal biomechanics, particularly hysteresis, in both the onset and progression of glaucoma [11-13]. Advancements in diagnostic devices, such as the Scheimpflug dynamic analyzer (Corvis ST - CST, developed by OCULUS (Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany)), provide dynamic visualizations of corneal behavior, revealing invaluable data on its biomechanical attributes during deformation [14,15].

In our research, we explore the correlation between IOP variations as documented by the CST and diverse pressure levels induced by the water drink test (WDT), using the GAT as our benchmark for IOP evaluations. The choice of the WDT stems from its ability to indirectly measure the reserve potential for aqueous humor drainage from the eye and to estimate the peak ocular pressure [16-18].

Aim of the Study

This study primarily aims to:

- (i) To analyze the IOP dynamics recorded by the CST across the diverse IOP thresholds induced by the WDT, juxtaposing these with GAT measurements, and
- (ii) Assess the corneal biomechanical traits as outlined by the CST amidst these IOP variations.

Methods

This was a longitudinal, prospective, and observational study encompassing 59 patients aged between 43 and 86 years, consisting of 39 right eyes and 20 left eyes. We aimed to assess IOP and corneal biomechanical properties at different IOP levels in healthy individuals and POAG patients.

All participants underwent a thorough ophthalmologic examination, encompassing detailed personal, ophthalmologic, and familial histories. Diagnostic assessments encompassed slit-lamp biomicroscopy, IOP measurement, gonioscopy, dilated funduscopy with a 78-diopter non-contact lens, stereoscopic disc photography, computerized perimetry for visual field (VF), and optical coherence tomography (OCT). Visual acuity (VA) was ascertained using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart and

Citation: Marcelo Macedo, *et al.* "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

63

expressed via the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR). POAG diagnosis was predicated on two or more consecutive VF tests manifesting typical glaucomatous defects and corroborated with stereophotographs. The Humphrey II 750 (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, EUA) perimeter and the CIRRUS 6000 (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, EUA) were employed for VF and OCT examinations, respectively.

Study phases:

- Phase 1: Comprehensive assessment of both cohorts.
- Phase 2: Segmented analysis of phase 1 data. Phase 2A focused on healthy participants, while phase 2B was dedicated to untreated or post-washout POAG patients.

Inclusion and exclusion criteria

Healthy participants: Minimum age of 40 years, VA of at least 20/60 in each eye, IOP below 21 mmHg without previous episodes of elevated IOP, and absence of glaucomatous optic nerve damage or VF deficits. They also needed to be safe for water consumption and exhibit a minimum 2 mmHg rise in the WDT. Exclusion criteria included potential pregnancy, history of eye laser treatments, retinal disorders, uveitis, or non-glaucomatous optic neuropathies.

POAG participants: Criteria included a confirmed POAG diagnosis, characterized by optic nerve changes and/or consistent VF anomalies, with/without ongoing treatment. IOP above 21 mmHg without treatment or post-medication washout was required. Acceptable VF metrics included false negatives $\leq 33\%$, false positives $\leq 15\%$, and fixation losses $\leq 33\%$, with an open anterior chamber angle in gonioscopy. Exclusions were similar to the healthy cohort, with added exclusions for previous glaucoma surgeries, hemianopias, and advanced glaucoma (VF mean deviation < -12 dB).

Study protocol: A single trained ophthalmologist (MM) conducted all assessments. Preliminary evaluations used the CST for paquimetry, uncorrected IOP (IOP_{nct}), biomechanically corrected IOP (bIOP), and other biomechanical metrics. This was followed by the GAT after anesthetic (Anestalcon, Alcon, Brazil) and fluorescein drop 1% (10 mg/ml, Allergan, Brazil) application. IOP Measurements were taken before and after an 800 ml water bolus, taken at 15-minute intervals. The eye with the highest IOP increase during the WDT was considered the study reference.

The study adhered to ethical guidelines, with approval from the Research Ethics Committee (CEP) and signed informed consent from all participants. The sample size was determined by convenience, totaling 59 participants.

The statistical analysis involved measures of central tendency and dispersion, such as mean and standard deviation. The eye with the highest IOP increase during the WDT was selected for statistical analysis. Comparisons between variables used paired t-tests for two variables and One-Way ANOVA for more than two groups. A significance level of 0.05 was adopted, with Bonferroni correction applied for multiple consecutive t-tests in biomechanical variables. Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0 and GraphPad Prism 8.0.1

Results

Demographics and general findings: The study involved participants with an average age of 59.97 ± 11.17 years, spanning from 43 to 86 years. Females constituted 59.32% of the cohort with 35 participants. The central corneal thickness (CCT) across participants was observed to be 540.2 ± 43.19 microns on average (Table 1).

Citation: Marcelo Macedo, et al. "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

04

Intraocular pressure assessment: Across all sub-groups, a significant increase in IOP was observed post-test (Table 2). However, comparing the methods used to measure IOP at both baseline and peak, the differences weren't statistically significant (Graph 1A).

From a biomechanical perspective, when comparing biomechanical properties before and after WDT, neither A1 (Applanation 1 time) nor A2 (Applanation 2 time) showed any significant variations ($p = 0.76$ and $p = 0.53$, respectively). In contrast, parameters like V1 (Applanation 1 velocity), V2 (Applanation 2 velocity), and DA (Deflection amplitude) highlighted statistically significant variations ($p < 0.0001$). While the SSI (Strain stress index) demonstrated no meaningful deviations, the SP-A1 (Stiffness parameter at first applanation) parameter highlighted significant discrepancies with a p-value less than 0.0001 (Table 3).

CST analysis: A positive correlation was observed between IOPnct and bIOP concerning GAT-induced pressure elevation ($p < 0.0001$) (Graph 2A). The Bland-Altman analysis delineated the agreement between measurement techniques, notably between IOPnct and GAT, as well as between GAT and bIOP, for both initial and peak readings.

Phase-specific analysis

Healthy cohort (2A): This group comprised 29 eyes from 29 individuals, showing an average CCT of 531.0 ± 40.5 microns (Table 1). The IOP measurements revealed a significant increase compared to baseline readings (Table 2). However, the comparison of IOP measurement methods didn't present any significant differences (Graph 1). Following the initial analysis, we performed Pearson correlation with healthy subjects, revealing a positive correlation for both IOPnct and bIOP with the pressure increase assessed by GAT ($p < 0.0001$) (Graph 2B).

POAG cohort (2B): Including 30 individuals, this group displayed an average CCT of 549.1 ± 44.47 microns (Table 1). Like the 2A group, a significant rise in IOP was noted post-test across sub-groups (Table 2). The comparative analysis between GAT and both IOPnct and bIOP revealed notable differences, but such differences were absent between IOPnct and GAT (Graph 1). A close examination of biomechanical parameters found no significant differences for A1 and A2, but V1, V2, DA, and SP-A1 all showed significant variations with a p-value of less than 0.0001 (Table 3). As done in the previous groups, it was examined whether the increase in IOP after WDT was related to the values obtained with CST, using Pearson correlation. For both IOPnct and bIOP, the rise in pressure assessed by GAT showed a positive correlation, with $p < 0.0001$ (Graph 2C).

Description	All Participants (n = 59)	Healthy Participants (n = 29)	GPAA Participants (n = 30)
Number of participants	59	29	30
Eye (right/left)	39 (66.01%)/20 (33.89%)	21 (72.42%)/8 (27.58%)	18 (60%)/12 (40%)
Gender (female/male)	35 (59.32%)/24 (40.67%)	21 (72.42%)/8 (27.58%)	16 (53%)/14 (46.6%)
Age (years)	59.97 ± 11.17	59.97 ± 11.94	60.93 ± 10.49
Pachymetry (μm)	540.2 ± 43.19	531.2 ± 40.56	549.1 ± 44.47

Table 1: Descriptive data of all participants, healthy participants, and those with POAG

POAG = Primary Open-Angle Glaucoma.

Citation: Marcelo Macedo., et al. "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

05

Group	Measurement	Baseline IOP (mmHg)	Peak IOP (mmHg)	Difference (mmHg)	Significance
All patients (n = 59)	GAT	18,51 ± 5,03	23 ± 6,77	4,49	P < 0,0001
	IOPnct	18,95 ± 4,47	23,52 ± 6,91	4,57	P < 0,0001
	bIOP	17,64 ± 4,074	21,90 ± 6,06	4,26	P < 0,0001
Healthy patients (n = 29)	GAT	14,10 ± 3,08	17,03 ± 3,97	2,93	P < 0,0001
	IOPnct	14,84 ± 2,82	17,52 ± 4,15	2,68	P < 0,0001
	bIOP	14,13 ± 2,51	16,72 ± 3,75	2,58	P < 0,0001
POAG patients (n = 30)	GAT	22,77 ± 1,83	28,77 ± 2,56	6,00	p < 0,0001
	IOPnct	22,92 ± 2,04	29,31 ± 2,90	6,37	p < 0,0001
	bIOP	21,03 ± 1,69	26,92 ± 2,63	5,88	p < 0,0001

Table 2: Intraocular pressure (IOP) assessment using GAT and CST at baseline and peak in different patient groups.

GAT = Goldmann Applanation Tonometry; IOP = Intraocular Pressure; IOPnct = Uncorrected IOP; bIOP = Biomechanically Corrected IOP; POAG = Primary Open-Angle Glaucoma.

Parameter	Patient Group	Baseline	Peak	Difference	Significance*
A1 (mm)	All patients	2,37 ± 0,34	2,38 ± 0,31	0,01	p = 0,76
	Healthy	2,23 ± 0,34	2,31 ± 0,25	0,07	p = 0,32
	POAG	2,51 ± 0,29	2,46 ± 0,34	-0,04	p = 0,48
A2 (mm)	All patients	2,19 ± 0,41	2,22 ± 0,42	0,03	p = 0,53
	Healthy	1,98 ± 0,36	2,04 ± 0,32	0,06	p = 0,44
	POAG	2,39 ± 0,35	2,40 ± 0,44	0,008	p = 0,92
V1 (m/s)	All patients	0,16 ± 0,06	0,11 ± 0,02	-0,05	p < 0,0001
	Healthy	0,21 ± 0,05	0,12 ± 0,02	-0,09	p < 0,0001
	POAG	0,11 ± 0,01	0,09 ± 0,01	-0,01	p < 0,0001
V2 (m/s)	All patients	-0,29 ± 0,10	-0,19 ± 0,05	0,06	p < 0,0001
	Healthy	-0,37 ± 0,08	-0,23 ± 0,03	0,13	p < 0,0001
	POAG	-0,21 ± 0,04	-0,15 ± 0,03	0,03	p < 0,0001
DA (mm)	All patients	0,97 ± 0,13	0,86 ± 0,16	-0,11	p < 0,0001
	Healthy	1,07 ± 0,12	0,98 ± 0,13	-0,08	p < 0,0001
	POAG	0,88 ± 0,07	0,74 ± 0,08	-0,14	p < 0,0001
SSI	All patients	1,33 ± 0,33	1,33 ± 0,36	-0,009	P = 0,61
	Healthy	1,21 ± 0,17	1,24 ± 0,17	0,03	p < 0,0001
	POAG	1,46 ± 0,40	1,40 ± 0,47	-0,05	P = 0,12
SP-A1	All patients	118,3 ± 23,48	128,5 ± 24,96	10,21	p < 0,0001
	Healthy	106,5 ± 19,18	116,9 ± 22,06	10,39	p < 0,0001
	POAG	129,7 ± 21,75	139,8 ± 22,58	10,03	p < 0,0001

Table 3: Biomechanical corneal parameters assessed by CST before (Baseline) and after TSH (Peak) in different patient groups.

*Paired t-test for consecutive data. Corrected p-value (Bonferroni correction) considered significant if p < 0,0071.

POAG = Primary Open-Angle Glaucoma; A1 = Applanation 1 Time; A2 = Applanation 2 Time; V1 = Applanation 1 Velocity; V2 = Applanation 2 Velocity; DA = Deflection Amplitude; SSI = Strain Stress Index; SP-A1 = Stiffness Parameter at First Applanation; mm = Millimeters.

Citation: Marcelo Macedo., et al. "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

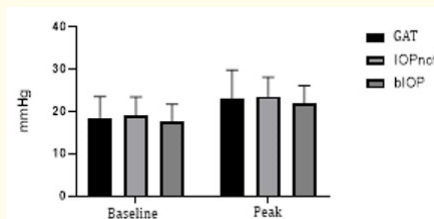
06

Parameter	Patient Group	Baseline	Peak	Difference	Significance*
A1 (mm)	All patients	2,37 ± 0,34	2,38 ± 0,31	0,01	p = 0,76
	Healthy	2,23 ± 0,34	2,31 ± 0,25	0,07	p = 0,32
	POAG	2,51 ± 0,29	2,46 ± 0,34	-0,04	p = 0,48
A2 (mm)	All patients	2,19 ± 0,41	2,22 ± 0,42	0,03	p = 0,53
	Healthy	1,98 ± 0,36	2,04 ± 0,32	0,06	p = 0,44
	POAG	2,39 ± 0,35	2,40 ± 0,44	0,008	p = 0,92
V1 (m/s)	All patients	0,16 ± 0,06	0,11 ± 0,02	-0,05	p < 0,0001
	Healthy	0,21 ± 0,05	0,12 ± 0,02	-0,09	p < 0,0001
	POAG	0,11 ± 0,01	0,09 ± 0,01	-0,01	p < 0,0001
V2 (m/s)	All patients	-0,29 ± 0,10	-0,19 ± 0,05	0,06	p < 0,0001
	Healthy	-0,37 ± 0,08	-0,23 ± 0,03	0,13	p < 0,0001
	POAG	-0,21 ± 0,04	-0,15 ± 0,03	0,03	p < 0,0001
DA (mm)	All patients	0,97 ± 0,13	0,86 ± 0,16	-0,11	p < 0,0001
	Healthy	1,07 ± 0,12	0,98 ± 0,13	-0,08	p < 0,0001
	POAG	0,88 ± 0,07	0,74 ± 0,08	-0,14	p < 0,0001
SSI	All patients	1,33 ± 0,33	1,33 ± 0,36	-0,009	P = 0,61
	Healthy	1,21 ± 0,17	1,24 ± 0,17	0,03	p < 0,0001
	POAG	1,46 ± 0,40	1,40 ± 0,47	-0,05	P = 0,12
SP-A1	All patients	118,3 ± 23,48	128,5 ± 24,96	10,21	p < 0,0001
	Healthy	106,5 ± 19,18	116,9 ± 22,06	10,39	p < 0,0001
	POAG	129,7 ± 21,75	139,8 ± 22,58	10,03	p < 0,0001

Table 3: Biomechanical corneal parameters assessed by CST before (Baseline) and after TSH (Peak) in different patient groups.

*Paired t-test for consecutive data. Corrected p-value (Bonferroni correction) considered significant if $p < 0,0071$.

POAG: Primary Open-Angle Glaucoma; A1 = Applanation 1 Time; A2 = Applanation 2 Time; V1 = Applanation 1 Velocity; V2 = Applanation 2 Velocity; DA = Deflection Amplitude; SSI = Strain Stress Index; SP-A1 = Stiffness Parameter at First Applanation; mm = Millimeters.

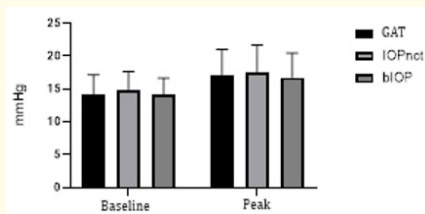


Graph 1A: Comparison of the IOP measured before (baseline) and after (peak) TSH using GAT, uncorrected CST (IOPnct), and corrected (biOP).

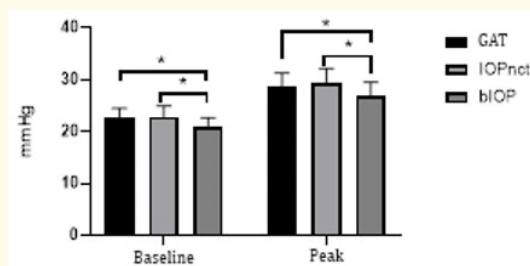
Citation: Marcelo Macedo., et al. "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

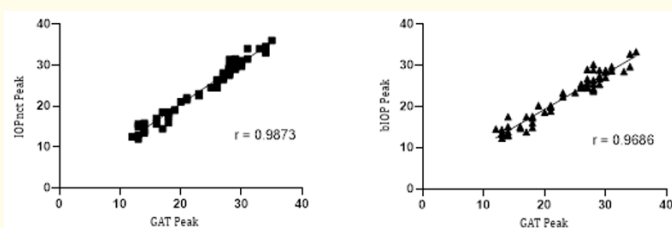
07



Graph 1B: Comparison of the IOP measured before (baseline) and after (peak) TSH using GAT, uncorrected CST (IOPnct), and corrected (bIOP).



Graph 1C: Comparison of baseline and peak IOP measurements before and after TSH using GAT, uncorrected CST (IOPnct), and corrected CST (bIOP). *Significant difference between groups ($p < 0.05$). While no statistically significant differences were observed between GAT and IOPnct for baseline IOP ($p = 0.99$; One-Way ANOVA), significant differences emerged in comparisons between GAT versus bIOP and IOPnct versus bIOP ($p = 0.049$ and $p = 0.024$, respectively). The comparison between GAT and IOPnct for the peak showed no significant difference ($p = 0.94$), but peak measurements by GAT, IOPnct and bIOP CST measurements were significantly different ($p = 0.02$ and $p = 0.014$, respectively).

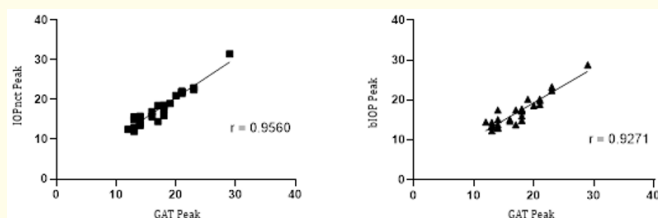


Graph 2A: Graphic representation of the correlation between pressure peaks after WDT. The values expressed in mmHg obtained by GAT were compared with IOPnct and bIOP. r = Pearson correlation coefficient.

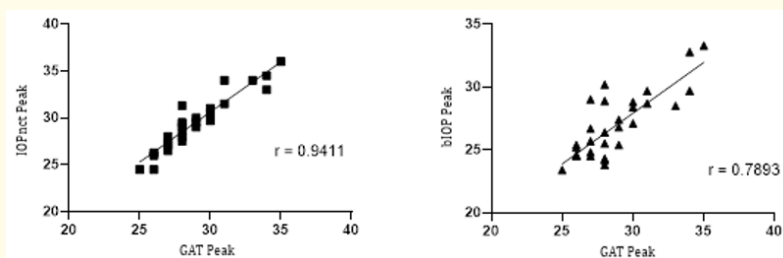
Citation: Marcelo Macedo., et al. "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

08



Graph 2B: Graphic representation of the correlation between pressure peaks after TSH. The values expressed in mmHg obtained by GAT were compared with IOPnct and bIOP. r = Pearson correlation coefficient.



Graph 2C: Graphic representation of the correlation between pressure peaks after TSH. The values expressed in mmHg obtained by GAT were compared with IOPnct and bIOP. r = Pearson correlation coefficient.

Discussion

Our study magnifies the intricate relationship between IOP and the biomechanical properties of the cornea [11-13]. The prominence of IOP elevation as a leading risk factor for glaucoma is well-established [9]. Our findings provide an in-depth exploration into the ramifications of dynamic IOP levels on the biomechanical attributes of the cornea in the same eye, pointing towards significant avenues in glaucoma etiology comprehension.

Most tonometric techniques, whether contact-based or not, rely on tracking the corneal response to an applied mechanical force. As such, they are inherently influenced by the cornea's resistance to deformation, or in other words, its stiffness [19]. Liu and Roberts [20] have demonstrated that individual variations in corneal biomechanics can introduce larger errors in IOP measurement than those stemming from corneal thickness or curvature. This underscores the importance of adopting an IOP estimate that remains unaffected by material characteristics, age, or thickness. Considering this, the conventional GAT, a mainstay in IOP assessment, has shown tendencies to underestimate IOP, especially when juxtaposed against the advanced CST measurements. Such a discrepancy becomes crucial in clinical contexts, highlighting the imperative for clinicians to recognize these potential biomechanical discrepancies and adjust their assessment techniques accordingly [21,22].

Citation: Marcelo Macedo., et al. "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

09

Notably, biomechanical variances, particularly in parameters like V1, V2, and DA, between healthy and POAG cohorts were highly significant. These differences, potentially reflecting variations in corneal structure due to IOP fluctuations, accentuate the nuanced role of corneal biomechanics in glaucoma's pathophysiology [20,23]. The disparities in stiffness parameters, such as the indices SSI and SP-A1, coupled with variations in the CCT, bolster the hypothesis that corneal biomechanics might wield a pivotal role in glaucoma development and progression [24-26].

In the realm of tools and measurements, the observed strong correlation between IOP measurements using GAT and CST across both groups reinforces the credibility and potential of CST in clinical applications [22,27]. As technology advances, instruments like CST not only promise refined precision but also grant deeper insights into ocular biomechanics, catalyzing potential paradigm shifts in glaucoma management.

However, despite the robust findings, our study isn't without limitations. The convenience sampling method employed might have ushered in selection bias, potentially curtailing the generalizability of our results. The primary focus on IOP-induced biomechanical changes, although intensive, also mandates further investigations that integrate other potentially influential ocular or systemic factors. The reliance on the WDT as an artificial modality to induce IOP alterations might not completely reflect the complexities of natural IOP changes encountered daily. Furthermore, the study's cross-sectional design places constraints on extrapolating the long-term implications of these IOP variations on corneal biomechanics or the trajectory of glaucoma.

Conclusion

In conclusion, our research accentuates the multifaceted interplay between corneal biomechanics and intraocular pressure. We observed notable shifts in corneal biomechanics following IOP variations induced by WDT. This dynamic underscores that the corneal biomechanical structure is receptive to changes, even if transient, in IOP. The robust correlations and agreement between IOP measurements from CST and GAT highlight the reliability of CST. While GAT remains an essential tool, CST emerges as a promising alternative, offering more intricate biomechanical insights. As we progress in glaucoma research, integrating traditional tools like GAT with advanced technologies such as CST becomes pivotal to ensure a comprehensive and updated diagnostic and therapeutic approach.

Conflict of Interest

I declare that I have no financial interest or conflict of interest.

Bibliography

1. Quigley H and Broman AT. "The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020". *British Journal of Ophthalmology* 90.3 (2006): 262-267.
2. Tham YC., et al. "Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis". *Ophthalmology* 121.11 (2014): 2081-2090.
3. Budenz DL., et al. "Prevalence of glaucoma in an urban west African population". *JAMA Ophthalmology* 131.5 (2013): 651-658.
4. Leite MT., et al. "Managing glaucoma in developing countries". *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 74.2 (2011): 83-84.
5. Hennis A., et al. "Awareness of incident open-angle glaucoma in a population study". *Ophthalmology* 114.10 (2007): 1816-1821.
6. Casson RJ., et al. "Definition of glaucoma: Clinical and experimental concepts". *Clinical and Experimental Ophthalmology* 40.4 (2012): 341-349.

Citation: Marcelo Macedo., et al. "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

10

7. Leske MC, et al. "Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial". *Ophthalmology* 114.11 (2007): 1965-1972.
8. Weinreb RN, et al. "The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review". *JAMA - Journal of the American Medical Association* 311.18 (2014): 1901-1911.
9. Good TJ, et al. "Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents". *British Journal of Ophthalmology* 95.8 (2011): 1111-1114.
10. Brandt JD, et al. "Changes in central corneal thickness over time. The ocular hypertension treatment study". *Ophthalmology* 115.9 (2008): 1550-1556.
11. Susanna CN, et al. "A prospective longitudinal study to investigate corneal hysteresis as a risk factor for predicting development of glaucoma". *American Journal of Ophthalmology* 187 (2018): 148-152.
12. de Moraes CVG, et al. "Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression". *Journal of Glaucoma* 21.4 (2012): 209-213.
13. Medeiros FA, et al. "Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: A prospective longitudinal study". *Ophthalmology* 120.8 (2013): 1533-1540.
14. Hon Y and Lam AKC. "Corneal deformation measurement using scheimpflug noncontact tonometry". *Optometry and Vision Science* 90.1 (2013): e1-e8.
15. Miki A, et al. "Factors associated with corneal deformation responses measured with a dynamic scheimpflug analyzer". *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 58.1 (2017): 538-544.
16. Susanna R, et al. "Correlation of asymmetric glaucomatous visual field damage and water-drinking test response". *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 47.2 (2006): 641-644.
17. Susanna R, et al. "The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma". *British Journal of Ophthalmology* 89.10 (2005): 1298-1301.
18. de Moraes CG v, et al. "Agreement between stress intraocular pressure and long-term intraocular pressure measurements in primary open angle glaucoma". *Clinical and Experimental Ophthalmology* 37.3 (2009): 270-274.
19. Brandt JD, et al. "Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension". *Journal of Glaucoma* 17.3 (2008): 211-216.
20. Liu J and Roberts CJ. "Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: Quantitative analysis". *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 31.1 (2005): 146-155.
21. Nakao Y, et al. "Evaluation of biomechanically corrected intraocular pressure using Corvis ST and comparison of the Corvis ST, noncontact tonometer, and Goldmann applanation tonometer in patients with glaucoma". *PLoS One* 15.9 (2020): e0238395.
22. Luebke J, et al. "Intraocular pressure measurement with Corvis ST in comparison with applanation tonometry and Tomey non-contact tonometry". *International Ophthalmology* 39.11 (2019): 2517-2521.
23. Wang W, et al. "Corneal deformation response in patients with primary open-angle glaucoma and in healthy subjects analyzed by corvis ST". *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 56.9 (2015): 5557-5565.

Citation: Marcelo Macedo, et al. "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients

11

24. Roberts CJ, *et al.* "Introduction of two novel stiffness parameters and interpretation of air puff-induced biomechanical deformation parameters with a dynamic scheimpflug analyzer". *Journal of Refractive Surgery* 33.4 (2017): 266-273.
25. Kaushik S, *et al.* "Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma". *American Journal of Ophthalmology* 153.5 (2012): 840-849.e2.
26. Eliasy A, *et al.* "Determination of corneal biomechanical behavior *in-vivo* for healthy eyes using CorVis ST tonometry: stress-strain index". *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 7 (2019): 105.
27. Ang RET, *et al.* "Comparison of three tonometers in measuring intraocular pressure in eyes that underwent myopic laser *in situ* keratomileusis and photorefractive keratectomy". *Clinical Ophthalmology* 16 (2022): 1623-1637.

Volume 15 Issue 2 February 2024

©All rights reserved by Marcelo Macedo, *et al.*

Citation: Marcelo Macedo, *et al.* "Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea and Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Under Different Levels of Intraocular Pressure in Healthy Individuals and Primary Open-Angle Glaucoma Patients". *EC Ophthalmology* 15.2 (2024): 01-11.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):156-62.
2. Bak-Nielsen S, Pedersen IB, Ivarsen A, Hjortdal J. Repeatability, reproducibility, and age dependency of dynamic Scheimpflug-based pneumotonometer and its correlation with a dynamic bidirectional pneumotometry device. *Cornea.* 2015;34(1):71-7.
3. Quigley H, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J of Ophthalmol.* 2006;90(3):262-7.
4. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-90.
5. Budenz DL, Barton K, Whiteside-de Vos J, Schiffman J, Bandi J, Nolan W, Herndon L, Kim H, Hay-Smith G, Tielsch JM; Tema Eye Survey Study Group. Prevalence of glaucoma in an urban West African population. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(5):651-8.
6. Leite MT, Sakata LM, Medeiros FA. Managing glaucoma in developing countries. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(2):83-4.
7. Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Honkanen R, Leske MC; Barbados Eye Studies Group. Awareness of incident open-angle glaucoma in a population study: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2007;114(10):1816-21.

8. Casson RJ, Chidlow G, Wood JPM, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: Clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(4):341-9.
9. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong LM, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(11):1965-72.
10. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-11.
11. Day AC, Baio G, Gazzard G, Bunce C, Azuara-Blanco A, Munoz B, Friedman DS, Foster PJ. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(9):1162-7.
12. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, Leske MC, Mitchell P, Congdon N, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):532-8.
13. Guedes RAP, Guedes VMP, Gomes CE de M, Chaoubah A. Maximizing cost-effectiveness by adjusting treatment strategy according to glaucoma severity. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(52): e5745.
14. Montana CL, Bhorade AM. Glaucoma, and quality of life: fall and driving risk. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(2):135-40.
15. Waisbourd M, Pruzan NL, Johnson D, Ugorets A, Crews JE, Saaddine JB, Henderer JD, Hark LA, Katz LJ. The Philadelphia Glaucoma Detection and Treatment Project: Detection rates and initial management. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1667-74.

16. Riva I, Legramandi L, Katsanos A, Oddone F, Rulli E, Roberti G, Quaranta L; Italian Study Group on QoL in Glaucoma. Influence of sociodemographic factors on disease characteristics and vision-related quality of life in primary open-angle glaucoma patients: The Italian Primary Open Angle Glaucoma Study (IPOAGS). *J Glaucoma*. 2018;27(9):776-84.
17. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttorp M, Maglione M, McGlynn EA, Gellad WF. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2011;26(10):1175-82.
18. Thau AJ, Rohn MCH, Biron ME, Rahmatnejad K, Mayro EL, Gentile PM, Waisbourd M, Zhan T, Hark LA. Depression and quality of life in a community-based glaucoma-screening project. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(4):354-60.
19. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):701-13.
20. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, Mills RP; CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):1943-53.
21. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(8):1111-4.
22. Goldmann H, Schmidt Th. Über Applanations tonometrie. *Ophthalmologica*. 1957;134(4):221-42.

23. Elsheikh A, Guntavt P, Jones SW, Pye D, Garway-Heath D. Correction factors for Goldmann tonometry. *J Glaucoma*. 2013;22(2):156-63.
24. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, Lin SC, Alexander MY, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Changes in central corneal thickness over time. The Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1550-6.
25. Weinreb RN, Brandt JD, Garway-Heath D, Medeiros F. Intraocular Pressure. The Hague, The Netherlands: Kugler Publications; 2007.
26. Susanna CN, Diniz-Filho A, Daga FB, Susanna BN, Zhu F, Ogata NG, Medeiros FA. A prospective longitudinal study to investigate corneal hysteresis as a risk factor for predicting development of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2018;187:148-52.
27. Susanna BN, Ogata NG, Daga FB, Susanna CN, Diniz-Filho A, Medeiros FA. Association between rates of visual field progression and intraocular pressure measurements obtained by different tonometers. *Ophthalmology*. 2019;126(1):49-54.
28. Miki A, Yasukura Y, Weinreb RN, Yamada T, Koh S, Asai T, Ikuno Y, Maeda N, Nishida K. Dynamic Scheimpflug ocular biomechanical parameters in healthy and medically controlled glaucoma eyes. *J Glaucoma*. 2019;28(7):588-92.
29. de Moraes CVG, Hill V, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma*. 2012;21(4):209-13.
30. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: A prospective longitudinal study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1533-40.

31. Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, Weber PA. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(9):3919-26.
32. Ali NQ, Patel DV, McGhee CNJ. Biomechanical responses of healthy and keratoconic corneas measured using a noncontact Scheimpflug-based tonometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3651-9.
33. Hon Y, Lam AKC. Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. *Optom Vis Sci.* 2013;90(1):e1-8.
34. Miki A, Maeda N, Ikuno Y, Asai T, Hara C, Nishida K. Factors associated with corneal deformation responses measured with a dynamic Scheimpflug analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):538-44.
35. Tian L, Wang D, Wu Y, Meng X, Chen B, Ge M, Huang Y. Corneal biomechanical characteristics measured by the CorVis Scheimpflug technology in eyes with primary open-angle glaucoma and normal eyes. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(5): e317-24.
36. Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Felletti M, Grasso L, Brusini P. Corneal deformation parameters provided by the Corvis-ST Pachy-Tonometer in healthy subjects and glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2015;24(8):568-74.
37. Vinciguerra R, Rehman S, Vallabh NA, Batterbury M, Czanner G, Choudhary A, Cheeseman R, Elsheikh A, Willoughby CE. Corneal biomechanics and biomechanically corrected intraocular pressure in primary open-angle glaucoma, ocular hypertension, and controls. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(1):121-6.

38. Wang W, Du S, Zhang X. Corneal deformation response in patients with primary open-angle glaucoma and in healthy subjects analyzed by Corvis ST. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(9):5557-65.
39. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):146-55.
40. Susanna R, Hatanaka M, Vessani RM, Pinheiro A, Morita C. Correlation of asymmetric glaucomatous visual field damage and water-drinking test response. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(2):641-4.
41. Susanna Jr R, Vessani RM, Sakata L, Zacarias LC, Hatanaka M. The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(10):1298-301.
42. De Moraes CG V., Furlanetto RL, Reis ASC, Vegini F, Cavalcanti NF, Susanna Jr R. Agreement between stress intraocular pressure and long-term intraocular pressure measurements in primary open angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(3):270-4.
43. Iester M, Mete M, Figus M, Frezzotti P. Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(9):1623-8.
44. European Glaucoma Prevention Study Group; Pfeiffer N, Torri V, Miglior S, Zeyen T, Adamsons I, Cunha-Vaz J. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2007;114(3):454-9.
45. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: Design and baseline data. *Ophthalmology.* 1999;106(11):2144-53.

46. 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.
47. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(6):821-9.
48. Elsheikh A, Wang D, Kotecha A, Brown M, Garway-Heath D. Evaluation of Goldmann applanation tonometry using a nonlinear finite element ocular model. *Ann Biomed Eng*. 2006;34(10):1628-40.
49. Zakrzewska A, Wiącek MP, Machalińska A. Impact of corneal parameters on intraocular pressure measurements in different tonometry methods. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(12):1853-8.
50. Spoerl E, Terai N, Pillunat LE. Age-dependent correction factors for goldmann tonometry. *J Glaucoma*. 2012;21(4):276-7.
51. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pürsten A, Grein HJ, Pillunat LE. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):471-6.
52. Joda AA, Shervin MMS, Kook D, Elsheikh A. Development, and validation of a correction equation for Corvis tonometry. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2015;19(9):943-53.
53. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975;53(1):34-43.
54. Gelaw Y. The impact of central corneal thickness on intraocular pressure among Ethiopian glaucoma patients: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2012;12(1):58.

55. 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.
56. Aghaian E, Choe JE, Lin S, Stamper RL. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2211-9.
57. Suzuki S, Suzuki Y, Iwase A, Araie M. Corneal thickness in an ophthalmologically normal Japanese population. *Ophthalmology*. 2005;112(8):1327-36.
58. Tomidokoro A, Araie M, Iwase A; Tajimi Study Group. Corneal thickness and relating factors in a population-based study in Japan: The Tajimi Study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(1):152-4.
59. Eysteinnsson T, Jonasson F, Sasaki H, Arnarsson A, Sverrisson T, Sasaki K, Stefánsson E; Reykjavik Eye Study Group. Central corneal thickness, radius of the corneal curvature and intraocular pressure in normal subjects using non-contact techniques: Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(1):11-5.
60. 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.
61. Wang SY, Melles R, Lin SC. The impact of central corneal thickness on the risk for glaucoma in a large multiethnic population. *J Glaucoma*. 2014;23(9):606-12.
62. Xu L, Zhang H, Wang YX, Jonas JB. Central corneal thickness and glaucoma in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *J Glaucoma*. 2008;17(8):647-53.

63. Elflein HM, Pfeiffer N, Hoffmann EM, Hoehn R, Kottler U, Lorenz K, Zwiener I, Wild PS, Mirshahi A. Correlations between central corneal thickness and general anthropometric characteristics and cardiovascular parameters in a large European cohort from the Gutenberg Health Study. *Cornea*. 2014;33(4):359-65.
64. Wang D, Huang W, Li Y, Zheng Y, Foster PJ, Congdon N, He M. Intraocular pressure, central corneal thickness, and glaucoma in Chinese adults: The Liwan Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(3):454-462.e1.
65. Sel S, Trau S, Knak M, Kalinski T, Kaiser D, Kruse FE, Huchzermeyer C, Duncker GI, Paulsen F, Auffarth GU, Nass N. Evaluation of central corneal thickness after cataract surgery, penetrating keratoplasty and long-term soft contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2013;36(5):238-42.
66. Sanchis-Gimeno JA, Herrera M, Sánchez-del-Campo F, Martínez-Soriano F. Differences in ocular dimensions between normal and dry eyes. *Surg Radiol Anat*. 2006;28(3):267-70.
67. Macedo M, Hatanaka M, Barboza WL, Mingione GM, Ambrósio Jr R, Susanna Jr R. The influence of topical anesthetic and fluorescein on non-contact tonometry measurements using ultra-high-speed dynamic Scheimpflug. *Sci Rep*. 2023;13(1):17864.
68. Mansouri K, Leite MT, Weinreb RN, Tafreshi A, Zangwill LM, Medeiros FA. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(3):419-27.e1.
69. Huseynova T, Waring IV GO, Roberts C, Krueger RR, Tomita M. Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):885-93.

70. 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.
71. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(5):592-6.
72. Dupps Jr WJ, Roberts CJ. Corneal biomechanics: A decade later. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):857.
73. Gloster J. Tonometry and tonography. *Int Ophthalmol Clin*. 1965;5(4):911-1133.
74. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: A review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(5):367-408.
75. Muller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(4):437-43.
76. Meek KM, Blamires T, Elliott GF, Gyi TJ, Nave C. The organisation of collagen fibrils in the human corneal stroma: A synchrotron X-ray diffraction study. *Curr Eye Res*. 1987;6(7):841-6.
77. Newton RH, Meek KM. The integration of the corneal and limbal fibrils in the human eye. *Biophys J*. 1998;75(5):2508-12.
78. Dueker DK, Singh K, Lin SC, Fechtner RD, Minckler DS, Samples JR, Schuman JS. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1779--87.

79. Sánchez-Tocino H, Bringas-Calvo R, Iglesias-Cortiñas D. Correlation between intraocular pressure, pachymetry and keratometry in a normal population. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2007;82(5):267-72.
80. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(12):5337-47.
81. Boyce BL, Jones RE, Nguyen TD, Grazier JM. Stress-controlled viscoelastic tensile response of bovine cornea. *J Biomech*. 2007;40(11):2367-76.
82. Boyce BL, Grazier JM, Jones RE, Nguyen TD. Full-field deformation of bovine cornea under constrained inflation conditions. *Biomaterials*. 2008;29(28):3896-904.
83. Garcia-Porta N, Fernandes P, Queiros A, Salgado-Borges J, Parafita-Mato M, González-Méijome JM. Corneal biomechanical properties in different ocular conditions and new measurement techniques. *ISRN Ophthalmol*. 2014; 2014:724546.
84. Atchison DA, Smith G. *Optics of the human eye*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000. p.35.
85. Meek KM, Boote C. The use of X-ray scattering techniques to quantify the orientation and distribution of collagen in the corneal stroma. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(5):369-92.
86. Winkler M, Chai D, Kriling S, Nien CJ, Brown DJ, Jester B, Juhasz T, Jester JV. Nonlinear optical macroscopic assessment of 3-D corneal collagen organization and axial biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):8818-27.

87. Boote C, Dennis S, Huang Y, Quantock AJ, Meek KM. Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J Struct Biol.* 2005;149(1):1-6.
88. Pandolfi A, Manganiello F. A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2006;5(4):237-46.
89. Tejwani S, Devi S, Dinakaran S, Shetty R, Meshram P, Francis M, Sinha Roy A. Diagnostic efficacy of normalization of corneal deformation variables by the intraocular pressure in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(3):1082-6.
90. Susanna BN, Ogata NG, Jammal AA, Susanna CN, Berchuck SI, Medeiros FA. Corneal biomechanics and visual field progression in eyes with seemingly well-controlled intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2019;126(12):1640-6.
91. Nguyen BA, Reilly MA, Roberts CJ. Biomechanical contribution of the sclera to dynamic corneal response in air-puff induced deformation in human donor eyes. *Exp Eye Res.* 2020;191:107904.
92. Kobayashi AS, Staberg LG, Schlegel WA. Viscoelastic properties of human cornea - The experimental results reported in this paper are based on the measurements of local deformation of the cornea determined by a flying spot micrometer. *Exp Mech.* 1973;13(12):497-503.
93. Kirwan C, O'Keefe M. Corneal hysteresis using the Reichert ocular response analyser: findings pre- and post-LASIK and LASEK. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(2):215-8.
94. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK

using static, dynamic, and noncontact tonometry. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(1):39-47.

95. Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res.* 2007;32(1):11-9.

96. Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E. Identification of biomechanical properties of the cornea: The ocular response analyzer. *Curr Eye Res.* 2012;37(7):553-62.

97. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernandez C, Garcia-Sanchez J. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4410-4.

98. Fontes BM, Ambrósio Jr R, Velarde GC, Nosé W. Ocular response analyzer measurements in keratoconus with normal central corneal thickness compared with matched normal control eyes. *J Refract Surg.* 2011;27(3):209-15.

99. Vinciguerra P, Albè E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. *J Refract Surg.* 2010;26(9):669-76.

100. Ambrósio Jr R, Ramos I, Luz A, Correa Faria F, Steinmueller A, Krug M, Belin MW, Roberts CJ. Dynamic ultra-high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. *Rev Bras Oftalmol.* 2013;72:99-102.

101. Elsheikh A. Finite element modeling of corneal biomechanical behavior. *J Refract Surg.* 2010;26(4):289-300.

102. Leszczynska A, Moehler K, Spoerl E, Ramm L, Herber R, Pillunat LE, Terai N. Measurement of orbital biomechanical properties in patients with thyroid orbitopathy using the dynamic Scheimpflug analyzer (Corvis ST). *Curr Eye Res.* 2018;43(3):289-92.
103. Salomão MQ, Hofling-Lima AL, Esporcatte LPG, Lopes B, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Bühren J, Sena N Jr, Luz Hilgert GS, Ambrósio Jr R. The role of corneal biomechanics for the evaluation of ectasia patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6):2113.
104. Esporcatte LPG, Salomão MQ, Lopes BT, Vinciguerra P, Vinciguerra R, Roberts C, Elsheikh A, Dawson DG, Ambrósio Jr R. Biomechanical diagnostics of the cornea. *Eye Vis (Lond).* 2020;7(1):9.
105. Roberts CJ, Mahmoud AM, Bons JP, Hossain A, Elsheikh A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Ambrósio Jr R. Introduction of two novel stiffness parameters and interpretation of air puff-induced biomechanical deformation parameters with a dynamic Scheimpflug analyzer. *J Refract Surg.* 2017;33(4):266-73.
106. Qassim A, Mullany S, Abedi F, Marshall H, Hassall MM, Kolovos A, Knight LSW, Nguyen T, Awadalla MS, Chappell A, Schulz AM, Galanopoulos A, Agar A, Healey PR, Hewitt AW, Graham SL, Landers J, Casson RJ, Siggs OM, Craig JE. Corneal stiffness parameters are predictive of structural and functional progression in glaucoma suspect eyes. *Ophthalmology.* 2021;128(7):993-1004.
107. Eliasy A, Chen KJ, Vinciguerra R, Lopes BT, Abass A, Vinciguerra P, Ambrósio R Jr, Roberts CJ, Elsheikh A. Determination of corneal biomechanical behavior in-vivo for healthy eyes using CorVis ST Tonometry: Stress-Strain Index. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:105.

108. Ambrósio Jr R, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomão MQ, Bühren J, Roberts CJ, Elsheikh A, Vinciguerra R, Vinciguerra P. Integration of Scheimpflug-Based corneal tomography and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection. *J Refract Surg*. 2017;33(7):434-43.
109. Kaushik S, Pandav SS, Banger A, Aggarwal K, Gupta A. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):840-849.e2.
110. Brazuna R, Salomão M, Esporcatte B, Macedo M, Esporcatte L, Colombini GNUI, Ambrósio Jr R. Corneal biomechanics and glaucoma beyond the bidirectional impact of intraocular pressure and corneal deformation response. *Rev Bras Oftalmol*. 2022;81:e0036.
111. Dupps Jr WJ. Hysteresis: new mechanospeak for the ophthalmologist. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(9):1499-501.
112. Tejwani S, Shetty R, Kurien M, Dinakaran S, Ghosh A, Roy AS. Biomechanics of the cornea evaluated by spectral analysis of waveforms from ocular response analyzer and Corvis-ST. *PLoS One*. 2014;9(8):e97591.
113. Steinberg J, Katz T, Lücke K, Frings A, Druchkiv V, Linke SJ. Screening for keratoconus with new dynamic biomechanical in vivo Scheimpflug analyses. *Cornea*. 2015;34(11):1404-12.
114. Long Q, Wang J, Yang X, Jin Y, Ai F, Li Y. Assessment of corneal biomechanical properties by corvis st in patients with dry eye and in healthy subjects. *J Ophthalmol*. 2015;2015:380624.
115. Pedersen IB, Bak-Nielsen S, Vestergaard AH, Ivarsen A, Hjortdal J. Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile

by Scheimpflug-based dynamic tonometry. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(8):1329-35.

116. Susanna Jr R, Clement C, Goldberg I, Hatanaka M. Applications of the water drinking test in glaucoma management. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017;45(6):625-31.

117. Hatanaka M, Reis A, Sano ME, Susanna Jr R. Additive intraocular pressure reduction effect of fixed combination of maleate timolol 0.5%/Dorzolamide 2% (Cosopt) on monotherapy with latanoprost (Xalatan) in patients with elevated intraocular pressure: a prospective, 4-week, open-label, randomized, controlled clinical trial. *J Glaucoma.* 2010;19(5):331-5.

118. Hatanaka M, Grigera DE, Barbosa WL, Jordao M, Susanna Jr R. An eight-week, multicentric, randomized, interventional, open-label, phase 4, parallel comparison of the efficacy and tolerability of the fixed combination of timolol maleate 0.5%/brimonidine tartrate 0.2% versus fixed combination of timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% in patients with elevated intraocular pressure. *J Glaucoma.* 2008;17(8):674-9.

119. Vetrugno M, Sisto D, Trabucco T, Balducci F, Noci ND, Sborgia C. Water-drinking test in patients with primary open-angle glaucoma while treated with different topical medications. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005;21(3):250-7.

120. Medeiros FA, Pinheiro A, Moura FC, Leal BC, Susanna Jr R. Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002;18(6):489-98.

121. Danesh-Meyer HV, Papchenko T, Tan Y-W, Gamble GD. Medically controlled glaucoma patients show greater increase in intraocular pressure than surgically controlled patients with the water drinking test. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1566-70.

122. Babic M, de Moraes CG, Hatanaka M, Ju G, Susanna Jr R. Reproducibility of the water drinking test in treated glaucomatous patients. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(3):228-33.
123. Hatanaka M, Alencar LM, de Moraes CG, Susanna Jr R. Reproducibility of intraocular pressure peak and fluctuation of the water-drinking test. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(4):355-9.
124. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Klin Oczna*. 2004;106(1-2 Suppl):279-89.
125. Konstas AG, Kahook MY, Araie M, Katsanos A, Quaranta L, Rossetti L, Holló G, Detorakis ET, Oddone F, Mikropoulos DG, Dutton GN. Diurnal and 24-h intraocular pressures in glaucoma: monitoring strategies and impact on prognosis and treatment. *Adv Ther*. 2018;35(11):1775-804.
126. Forsman E, Kivelä T, Vesti E. Lifetime visual disability in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2007;16(3):313-9.
127. Brandt JD, Cantor LB, Katz LJ, Batoosingh AL, Chou C, Bossowska I; Ganfort Investigators Group II. Bimatoprost/timolol fixed combination: A 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2008;17(3):211-6.
128. Luebke J, Bryniok L, Neuburger M, Jordan JF, Boehringer D, Reinhard T, Wecker T, Anton A. Intraocular pressure measurement with Corvis ST in comparison with applanation tonometry and Tomey non-contact tonometry. *Int Ophthalmol*. 2019;39(11):2517-21.
129. Smedowski A, Weglarz B, Tarnawska D, Kaarniranta K, Wylegala E. Comparison of three intraocular pressure measurement methods including

biomechanical properties of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(2):666-73.

130. Steinberg J, Mehlan J, Frings A, Druchkiv V, Richard G, Katz T, Linke SJ. Pachymetry and intraocular pressure measurement by corneal visualization Scheimpflug technology (Corvis ST): A clinical comparison to the gold standard. *Ophthalmologe*. 2015;112(9):770-7.

131. Ramm L, Herber R, Lorenz G, Jasper CS, Pillunat LE, Pillunat KR. Evaluation of corneal biomechanical properties using the ocular response analyzer and the dynamic Scheimpflug-Analyzer Corvis ST in high pressure and normal pressure open-angle glaucoma patients. *PLoS One*. 2023;18(1): e0281017.

132. Xu Y, Ye Y, Chen Z, Xu J, Yang Y, Fan Y, Liu P, Chong IT, Yu K, Lam DCC, Yu M. Corneal stiffness and modulus of normal-tension glaucoma in Chinese. *Am J Ophthalmol*. 2022; 242:131-8.

133. Tonnu PA, Ho T, Newson T, El Sheikh A, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath D. The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):851-4.

134. Ye Y, Yang Y, Fan Y, Lan M, Yu K, Yu M. Comparison of biomechanically corrected intraocular pressure obtained by Corvis ST and Goldmann applanation tonometry in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2019;28(10):922-8.

135. Karmiris E, Tsiripidis K, Gartaganis PS, Totou S, Vasilopoulou MG, Patelis A, Giannakis I, Chalkiadaki E. Comparison of intraocular pressure obtained by Goldmann applanation tonometer, Corvis ST and an airpuff tonometer in healthy adults. *Eur J Ophthalmol*. 2021;11206721211069227.

136. Broman AT, Congdon NG, Bandeen-Roche K, Quigley HA. Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2007;16(7):581-8.
137. Vinciguerra R, Elsheikh A, Roberts CJ, Ambrósio Jr R, Kang DS, Lopes BT, Morenghi E, Azzolini C, Vinciguerra P. Influence of pachymetry and intraocular pressure on dynamic corneal response parameters in healthy patients. *J Refract Surg*. 2016;32(8):550-61.
138. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):48-56.
139. Piñero DP, Alcón N. In vivo characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):870-87.
140. Roberts CJ. Concepts and misconceptions in corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):862-9.
141. Vinciguerra R, Romano V, Arbabi EM, Brunner M, Willoughby CE, Batterbury M, Kaye SB. In vivo early corneal biomechanical changes after corneal cross-linking in patients with progressive keratoconus. *J Refract Surg*. 2017;33(12):840-6.
142. Vinciguerra R, Ambrósio Jr. R, Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morenghi E, Azzolini C, Vinciguerra P. Detection of keratoconus with a new biomechanical index. *J Refract Surg*. 2016;32(12):803-10.
143. Nakao Y, Kiuchi Y, Okumichi H. Evaluation of biomechanically corrected intraocular pressure using Corvis ST and comparison of the Corvis

ST, noncontact tonometer, and Goldmann applanation tonometer in patients with glaucoma. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238395.

144. Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, Sun X. A new tonometer—The Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):659-65.

145. Reznicek L, Muth D, Kampik A, Neubauer AS, Hirneiss C. Evaluation of a novel Scheimpflug-based non-contact tonometer in healthy subjects and patients with ocular hypertension and glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(11):1410-4.

146. Sullivan-Mee M, Billingsley SC, Patel AD, Halverson KD, Alldredge BR, Qualls C. Ocular response analyzer in subjects with and without glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2008;85(6):463-70.

147. Guntant P, Baskaran M, Vijaya L, Joseph IS, Watkins RJ, Nallapothula M, Broadway DC, O'Leary DJ.. Effect of corneal parameters on measurements using the pulsatile ocular blood flow tonograph and Goldmann applanation tonometer. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(4):518-22.

148. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3118-21.

149. Studer H, Larrea X, Riedwyl H, Büchler P. Biomechanical model of human cornea based on stromal microstructure. *J Biomech*. 2010;43(5):836-42.

150. Lanza M, Iaccharino S, Bifani M. *In vivo* human corneal deformation analysis with a Scheimpflug camera, a critical review. *J Biophotonics*. 2016;9(5):464-77.

151. Liu Q, Pang C, Liu C, Cheng W, Ming S, Du W, Feng X. Correlations among corneal biomechanical parameters, stiffness, and thickness measured using Corvis ST and Pentacam in patients with ocular hypertension. *J Ophthalmol.* 2022;2022:7387581.

152. Macedo M, Susanna Jr R, Barboza WL, Ambrosio Jr. R, Hatanaka M. Assessment of the biomechanical properties of the cornea and biomechanically corrected intraocular pressure under different levels of intraocular pressure in healthy individuals and primary open-angle glaucoma patients. *EC Ophthalmology.* 2024;15(2):1-11.