

MIRKO BABIC

**Reprodutibilidade do Teste de Sobrecarga
Hídrica em Portadores de Glaucoma de
Ângulo Aberto sob Tratamento Clínico**

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. Remo Susanna Júnior

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Babic, Mirko

Reprodutibilidade do teste de sobrecarga hídrica em portadores de glaucoma de ângulo aberto sob tratamento clínico/ Mirko Babic. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.

Orientador: Reno Susanna Júnior.

Descritores: 1.Glaucoma de ângulo aberto 2.Hipertensão ocular
3.Estresse fisiológico 4.Reprodutibilidade dos testes 5.Água/administração
& dosagem

USP/FM/DBD-032/17

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais, Tomislav Babic e Biserka Babic, por toda a base, suporte, incentivo e exemplo transmitidos a mim em todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Remo Susanna Junior, não apenas pelo trabalho de orientação, mas sobretudo pelo importante papel de liderança, pelo modelo ético e moral que representa, pela comprometida vontade de ensino e pelo incansável e motivador incentivo em despertar em mim as melhores qualidades médicas e humanas.

A Christianne Susanna, Bianca Susanna, Gabriela Susanna, Carolina Susanna e Fernanda Susanna, o meu mais carinhoso agradecimento por todo acolhimento e constante apoio nos mais variados momentos da minha vida.

Ao meu amigo Carlos Gustavo de Moraes, por sua incondicional parceria profissional e sua mais sincera e profunda amizade.

Ao colega Marcelo Hatanaka pela constante ajuda e apoio profissional.

A amiga Marcia Pescuma agradeço pelo excelente apoio editorial e a incondicional e mais carinhosa amizade.

Ao Thiago de Lima Souza pelo todo apoio pessoal nos últimos anos que tornaram minha vida acadêmica possível.

A Regina Ferreira de Almeida agradeço pelo constante apoio e compreensão em todas as minhas atividades profissionais no departamento de Oftalmologia da USP.

Ao colega Guilherme Ju pela ajuda na coleta de dados utilizados nesta tese.

A Bernardo Kaplan Moscovici pelo seu companheirismo e amizade.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos períodos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	9
3	METODOLOGIA	11
4	RESULTADOS	14
5	DISCUSSÃO	16
6	COMENTÁRIOS CONCLUSIVOS	21
7	REFERÊNCIAS	23

LISTA DE FIGURAS

- 1 Figura 1 - Bland-Altman gráfico de picos de pressão intraocular (PIO), durante o teste de sobrecarga hídrica. SD, desvio-padrão 20
- 2 Figura 2 - Bland-Altman gráfico da flutuação da pressão intraocular (PIO), durante o teste de sobrecarga hídrica. SD, desvio-padrão 20

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AGIS	do inglês, <i>Advanced Glaucoma Intervention Study</i>
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CFNR	Camada das fibras nervosas da retina
CLSI	do inglês, <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CTDm	Curva de tensão diária modificada
CV	Campo visual
EUA	Estados Unidos da América
GHT	do inglês, <i>Glaucoma Hemifield test</i>
GNT	Glaucoma normotensivo
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
IL	Illinois
mmHg	Milímetro de mercúrio
NOG	Neuropatia óptica glaucomatosa
PIO	Pressão intraocular
PVE	Pressão venosa episcleral
SD	Desvio-padrão (do inglês <i>Standard Deviation</i>)
SPSS	Pacote estatístico para ciências sociais - do inglês, <i>Statistical package for social sciences</i>
TAG	Tonômetro de Aplanção de Goldmann
TSH	Teste de sobrecarga hídrica



PROJETO DE PESQUISA

Título: REPRODUTIBILIDADE DO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA EM PORTADORES DE GLAUCOMA DE ÂNGULO ABERTO SOB TRATAMENTO CLÍNICO
Pesquisador Responsável: PROF.DR. REMO SUSANNA JUNIOR e DR. MARCELO HATANAKA **Versão:** 1
Pesquisador Executante: MIRKO BABIC **CAAE:** 32432514.6.0000.0068
Co-autores: DR. PAULO GELMAN VAIDENGORN
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Orientador: PROF.DR. REMO SUSANNA JUNIOR
Instituição: HCFMUSP
Departamento: OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11460
Número do Parecer: 707.627
Data da Relatoria: 02/07/2014
Apresentação do Projeto: Estudo retrospectivo por emio de análise de prontuários de pacientes com glaucoma em tratamento submetidos ao teste de sobrecarga hídrica.
Objetivo da Pesquisa: Avaliar a reprodutibilidade dos parâmetros pico e flutuação da pressão intraocular durante o teste de sobrecarga hídrica em pacientes com diagnóstico de glaucoma de ângulo aberto em tratamento com hipotensores tópicos.
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos ausentes.
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O tema é relevante e a metodologia adequada.
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Nenhum.
Recomendações: Nenhum
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências.
Situação do Parecer: Aprovado.
Necessita Apreciação da CONEP: Não.
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.

São Paulo, 03 de Julho de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Resumo

Babic M. *Reprodutibilidade do Teste de Sobrecarga Hídrica em Portadores de Glaucoma de Ângulo Aberto sob Tratamento Clínico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

OBJETIVO: avaliar a reprodutibilidade dos picos de pressão intraocular e a flutuação obtidas durante o teste de sobrecarga hídrica em pacientes glaucomatosos tratados com um longo intervalo de seguimento. **MÉTODOS:** análise retrospectiva de 34 pacientes portadores de glaucoma primário de ângulo aberto, sob tratamento clínico, atendidos durante o período de uma semana no ambulatório de um dos investigadores (RSJ). Os pacientes foram submetidos ao teste de sobrecarga hídrica, realizado em duas visitas consecutivas, sem alteração do regime terapêutico. O intervalo médio entre os testes foi de 4,85 (intervalo, 3-6) meses. A reprodutibilidade do pico e a flutuação durante o teste de sobrecarga hídrica foram avaliadas utilizando coeficientes de correlação intraclasse. A análise de Bland-Altman foi utilizada para avaliar a concordância entre os picos de pressão intraocular e a flutuação, medidos entre dois testes consecutivos. **RESULTADOS:** trinta e quatro olhos de 34 pacientes foram estudados. Não houve diferenças significativas nos valores de pressão intraocular basal (média \pm desvio-padrão, $11,73 \pm 2,36$ e $11,61 \pm 2,71$ mmHg; $p = 0,72$) e picos ($14,55 \pm 3,41$ e $15,02 \pm 3,66$ mmHg, respectivamente; $p = 0,163$) detectados durante o teste de sobrecarga hídrica entre a primeira e a segunda visitas. Também não houve diferença significativa entre os valores médios de flutuação da pressão intraocular ($2,82 \pm 1,99$ e $3,41 \pm 2,54$ mmHg, respectivamente; $p = 0,135$). Os picos de pressão intraocular e a flutuação apresentaram coeficientes de correlação intraclasse de 0,85 ($p < 0,001$) e 0,50 ($p < 0,001$), respectivamente. **CONCLUSÕES:** neste estudo, os resultados demonstraram excelente reprodutibilidade dos picos de pressão intraocular durante o teste de sobrecarga hídrica. Entretanto, a flutuação da pressão intraocular não revelou boa reprodutibilidade.

Descritores: 1. Glaucoma de ângulo aberto 2. Hipertensão intraocular 3. Estresse fisiológico 4. Reprodutibilidade dos testes 5. Água/administração e dosagem

Summary

Babic M. *Reproducibility of the Water Drinking Test in Treated Glaucomatous Patients*. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

OBJECTIVE: To evaluate the reproducibility of intraocular pressure peaks and fluctuation elicited during the water drinking test in treated glaucomatous patients with a long follow-up interval. **METHODS:** 34 treated primary open-angle glaucoma patients evaluated in retrospective cohort study in a tertiary care practice. All patients underwent the water drinking test performed in two consecutive visits without any change in the therapeutic regimen. The mean interval between tests was 4.85 (range, 3-6) months. Reproducibility of peak and fluctuation during the water drinking test was assessed using intraclass correlation coefficients. Bland–Altman analysis was used to assess the agreement of intraocular pressure peaks and fluctuation measured between two consecutive tests. **RESULTS:** There were no significant differences in baseline intraocular pressure values (mean \pm standard deviation, 11.73 \pm 2.36 and 11.61 \pm 2.71 mmHg; $p=0.72$) and peaks (14.55 \pm 3.41 and 15.02 \pm 3.66 mmHg, respectively; $p=0.163$) detected during the water drinking test between the first and second visits. There was also no significant difference between the average intraocular pressure fluctuation values (2.82 \pm 1.99 and 3.41 \pm 2.54 mmHg, respectively; $p=0.135$). Intraocular pressure peaks and fluctuation presented intraclass correlation coefficients of 0.85 ($p<0.001$) and 0.50 ($p<0.001$), respectively. **CONCLUSIONS:** Our results demonstrate excellent reproducibility of intraocular pressure peaks during the water drinking test. Intraocular pressure fluctuation did not reveal good reproducibility, though.

Descriptors: 1. Glaucoma, open-angle 2. Intraocular pressure 3. Stress, physiological 4. Reproducibility of results 5. Water/administration & dosage

1 INTRODUÇÃO

O teste de sobrecarga hídrica (TSH) foi descrito, inicialmente, como uma ferramenta para diagnosticar o glaucoma.⁽¹⁾ No entanto, esse teste foi abandonado, posteriormente, em função de seu baixo valor diagnóstico.^(2,3) A relação entre a ingestão de água e a elevação transitória da pressão intraocular (PIO) não é plenamente compreendida. Apesar disso, o TSH readquiriu atenção e tornou-se clinicamente relevante com o novo conceito de sua utilidade como teste de estresse para avaliar a capacidade de escoamento da malha trabecular. Isso foi mais bem demonstrado quando picos de PIO, após a ingestão de água, foram encontrados em menor intensidade em olhos submetidos a cirurgia filtrante, em comparação com olhos utilizando os colírios hipotensores oculares.^(4,5) Com base no mesmo raciocínio, esse teste foi utilizado para avaliar o efeito de diminuição da PIO de diferentes medicamentos antiglaucomatosos.^(6,9)

Foi relatada uma relação significativa entre os picos de PIO durante o TSH e a magnitude de defeitos do campo visual (CV)⁽¹⁰⁾ e sua progressão⁽¹¹⁾. Além disso, a resposta ao TSH foi altamente correlacionada com as medidas de PIO durante uma curva tensional diária modificada (CTDm) em pacientes não tratados⁽¹²⁾ e mesmo durante o acompanhamento de longo prazo em pacientes sob diferentes terapias de glaucoma.⁽¹³⁾

Portanto, o TSH tem um papel relevante na avaliação da eficácia do tratamento e da probabilidade de progressão em pacientes glaucomatosos. No entanto, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) recomenda que, para ser clinicamente aplicável, um teste deve fornecer resultados reprodutíveis com medidas consistentes. Uma publicação anterior relatou a reprodutibilidade dos picos e as flutuações da PIO detectadas durante o TSH em pacientes não tratados de glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), embora com apenas 24 horas de intervalo um do outro. No presente estudo, testamos a hipótese de que o TSH cumpre os critérios de reprodutibilidade e precisão exigidos para a utilidade clínica numa amostra de doentes tratados com GPAA.

A (PIO) elevada e sua média são consideradas os principais fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão do glaucoma.^(15,16,17) Como resultado, a redução da PIO para um alvo individualizado é a nossa principal estratégia de tratamento. A pressão em que ocorre o glaucoma, a PIO alvo e a

resposta ao tratamento são mais frequentemente determinadas por uma série de medições individuais ao longo do dia, durante o horário de expediente, num dia de trabalho do paciente. No entanto, alguns pacientes ainda apresentam progressão da PIO, aparentemente, no nível-alvo. Essa observação foi explicada com base em outros fatores de risco não dependentes da PIO que podem contribuir para a patogênese do glaucoma nesses indivíduos. Uma explicação possível é que a progressão ocorre devido a altos picos de PIO não detectados durante exames oculares de rotina. Embora a flutuação^(18,19,20) da PIO seja um fator de risco sugerido para a progressão do glaucoma, estudos recentes demonstraram que o pico da PIO pode ser um melhor indício para prognosticar a progressão do glaucoma, de um modo mais prático para a orientação de procedimentos^(21,22,23).

A monitorização da PIO no período de 24 horas proporciona a compreensão mais confiável do controle da PIO de um indivíduo, incluindo a PIO média, sua flutuação e seu pico^(24,25). Permanece discutível qual o meio mais econômico, não invasivo, rápido e preciso de se medir a PIO e sua variabilidade. Os métodos atuais dispendem muito tempo e necessitam de mais recursos, nem sempre viáveis na prática rotineira. É em função dessas limitações que o teste de sobrecarga hídrica (TSH) é tão útil na avaliação e no controle do glaucoma.

O potencial do TSH foi destacado nos estudos colaborativos de glaucoma, em que 5886 olhos sem glaucoma foram acompanhados por até 13 anos. Entre os fatores de risco identificados para progressão do glaucoma, uma resposta do TSH superior a 5mmHg foi associada a um risco seis vezes maior em comparação com aqueles com uma resposta do TSH menor que 1mmHg⁽²⁶⁾.

Esse novo conceito levou a um crescente interesse no teste. O TSH tem sido tema de vários editoriais, em revistas especializadas em revisão de literatura, desde 2008^(27,28,29,30,31). Em um editorial sobre publicação e citação em Oftalmologia, os autores afirmaram que o TSH tem recebido maior atenção com base no fato de que os 32 artigos que incluíram esse teste foram citados em média 10,26 vezes, o que é um número médio de citação acima do normal e esperado⁽²⁷⁾.

Como Executar um TSH

Pacientes elegíveis (isto é, aqueles que não estão em restrição de líquidos devido a condições sistêmicas) são submetidos ao jejum hídrico durante duas horas antes da TSH. A PIO basal do indivíduo é então medida seguindo-se a ingestão de um determinado volume de água em cinco minutos. O volume utilizado não foi padronizado. Alguns autores, rotineiramente, usam um volume fixo de água, enquanto outros, um volume ajustado ao peso corporal.

Uma comparação direta entre a ingestão de 1000 ml e 500 ml de água demonstrou que, neste último, não se conseguiu estimar o pico de pressão diurna⁽⁷⁾. Tem sido sugerido que o TSH pode ser realizado com 800 ml de água (R. Susanna Jr., comunicação pessoal), levando a resultados semelhantes. Além disso, em Stamper et al.³², detectou-se uma relação entre a progressão do glaucoma e o TSH. O pico do TSH após ingestão de 800 ml de água foi significativamente associado à progressão do glaucoma de ângulo aberto.

Também foi relatada uma dose de 10 ml de água por quilo de peso corporal^(33, 28). Trata-se de uma tentativa de corrigir o efeito da massa corporal e do deslocamento do fluido entre os espaços intravascular, intracelular e intersticial; baseia-se na presunção de que um volume fixo, por exemplo, 1000 ml, é susceptível de ter um efeito fisiológico diferente num paciente de 100 kg em comparação com um paciente de 50 kg. Embora fundamentado em princípios fisiológicos, tal hipótese não foi validada, apesar de ser conhecida a indução de uma resposta significativa de PIO que se correlaciona com pico diário da PIO, bem como com a ingestão de 800 ml, mas não de 500 ml.

A preferência atual é baseada em parte na experiência de nosso grupo de pesquisa, mas também em princípios científicos. Os estudos mais recentes utilizam 800 ml ou 10 ml por quilo de peso corporal^(33, 28). Além disso, são aconselhadas duas horas de jejum líquido antes do teste, a fim de se evitar qualquer possível influência de ingestão prévia de líquidos sobre os resultados. Ainda não está definido se o uso de 1000 ml, 800 ml ou 10 ml por quilo de peso corporal melhora a correlação ou o valor preditivo do TSH.

Uma vez ingerida a água, a PIO é medida de três a quatro vezes, nos intervalos de 15 minutos⁽⁴⁾. A PIO basal é o valor de PIO medido antes da

ingestão de água. O valor máximo das medidas subsequentes é selecionado como o pico de PIO durante o TSH. A PIO pode retornar rapidamente aos valores iniciais, ou se manter elevada durante a maior parte do teste.

Mecanismo de Ação

O mecanismo do aumento da PIO após uma sobrecarga de água ainda é desconhecido. Um estudo publicado em 1972 mostrou que a atropina intramuscular suprimiu a resposta ao TSH, sugerindo um mecanismo mediado centralmente⁽³⁴⁾. A fluorofotometria aquosa e a estimativa da pressão venosa episcleral (PVE), utilizando manometria após 1000 ml de TSH, foram medidas em jovens voluntários saudáveis⁽³⁵⁾. A PVE estimada mais que dobrou dentro de dez minutos da sobrecarga de água e foi mantida nesse nível durante 90 minutos, a partir do qual as medidas foram interrompidas. Ao mesmo tempo, foi detectada uma concentração aumentada de fluoresceína em solução aquosa, depois dez minutos. Esta retornou ao basal 60 minutos após a sobrecarga hídrica. A explicação para o aumento da concentração de fluoresceína é incerta, mas pode representar fluxo negativo ou refluxo de fluoresceína do canal de Schlemm. Esses achados suportam o papel da PVE na resposta ao TSH e fundamentam o raciocínio para realizar o teste durante 60 minutos, como indicado acima. Trabalhos mais recentes^(36,37,38) têm se concentrado no papel da expansão coroidal. Um estudo relatou um aumento médio de 20% na espessura coroidal durante o TSH em olhos com ângulos abertos. Entretanto, essa alteração na espessura coroidal não foi observada de forma consistente e pode ocorrer mais facilmente em olhos com fechamento angular.⁽³⁷⁾

Interpretando Resultados

Em um estudo, foi realizado o TSH com uma hora ou 45 minutos de duração, com cinco ou quatro leituras de PIO (basal e quatro ou três medidas de acompanhamento), para comparação. As seguintes variáveis podem ser avaliadas: o pico de PIO, a elevação da PIO (Pico - PIO basal), o tempo até o pico e o tempo até a recuperação para a PIO basal. Vários estudos demonstraram que o pico de PIO obtido com esse teste está fortemente correlacionado e em concordância com os picos de PIO que ocorrem durante o dia^(12,13,33). Normalmente, mas nem sempre, os olhos com picos mais elevados de PIO após a ingestão de água demoram mais para retornar aos níveis basais

de PIO do que os olhos com picos mais baixos, o que pode refletir o *status* do sistema de drenagem do olho. Os fatores que influenciam o tempo até o pico de PIO após o TSH são incertos. Isso ocorre porque os resultados até agora são inconsistentes. Por exemplo, Mansouri et al.⁽³⁸⁾ relataram que a média de pico da PIO de 58 olhos saudáveis ocorreu aos 15 minutos. A distribuição do pico ao longo do tempo nesse grupo foi de 46% aos 15 minutos, 32% aos 30 minutos, 14% aos 45 minutos e 8% aos 120 minutos. Similarmente, Ulas et al.⁽³⁹⁾ demonstraram que a elevação da PIO, em olhos saudáveis, após o TSH, ocorre nos primeiros dez minutos e se recupera rapidamente. Isso é um pouco diferente dos resultados com os olhos glaucomatosos. Tran et al.⁽⁴⁰⁾ relataram que a média de pico da PIO foi maior aos 45 minutos após a ingestão de água, enquanto Hatanaka et al.⁽⁴¹⁾ constataram que, em média, a PIO média foi a mais alta aos 30 minutos, em um grupo de 88 olhos com hipertensão ocular ou GPAA. Independentemente do mecanismo que aumenta a PIO após o TSH, um sistema de drenagem intacto e ativo deveria levar à rápida recuperação da PIO, enquanto que a facilidade de escoamento prejudicada é mais susceptível a elevações sustentadas da PIO. A resposta ao TSH é mais acentuada nos olhos com fechamento angular em comparação com os olhos de ângulo aberto.⁽³⁷⁾

Aplicações Clínicas e de Pesquisa

O TSH tem aplicações para melhor compreensão de como as modalidades de tratamento de redução de PIO funcionam.

Tratamento

O TSH tem sido utilizado para comparar os efeitos de diferentes modalidades de tratamento clínico e cirúrgico no glaucoma. Os pacientes sob controle medicamentoso têm maior aumento da PIO durante o TSH que os pacientes submetidos a cirurgia filtrante, apesar de terem pressões basais de PIO semelhantes^(28,4). A razão para esse achado não é clara, mas pode se relacionar com a forma como o funcionamento de uma trabeculectomia desvia o fluxo de humor aquoso das vias de saída convencionais. A observação de que a trabeculectomia minimiza a elevação pressórica em resposta ao TSH e, portanto, a flutuação e o pico da PIO, pode explicar por que as cirurgias fistulizantes diminuem ou cessam a progressão do glaucoma em comparação

com o tratamento medicamentoso^(5,4,42). O TSH também tem sido utilizado para avaliar diferentes medicamentos hipotensores utilizados no tratamento do glaucoma. Em uma comparação entre latanoprostá e a combinação fixa de dorzolamida e timolol, os pacientes que receberam latanoprostá apresentaram elevações significativamente menores nos seus níveis de PIO após o TSH⁽⁶⁾. Esses autores demonstraram que os análogos de prostaglandinas que atuam sobre o sistema de escoamento estão associados a uma melhor estabilização da PIO durante o TSH do que os fármacos que diminuem a produção de humor aquoso, tais como betabloqueadores e inibidores da anidrase carbônica. Alguns fármacos podem demonstrar redução semelhante da PIO em situações de estado basal (isto é, medidas isoladas), mas efeitos dissimilares em picos de PIO podem ocorrer durante o dia. Por essa razão, podem ter um benefício adicional no tratamento do glaucoma^(6,8,43). Embora timolol 0,5% mostrou redução da PIO similar à brimonidina 2,0%, a PIO permaneceu mais estável com brimonidina do que com timolol. Os olhos tratados com timolol apresentaram pico mais precoce de PIO, maior média de pico pressórico (3,5 mmHg), e o retorno à pressão basal demorou mais tempo no TSH. Essa pode ser uma explicação alternativa para os resultados do estudo LoGTS⁽⁴⁴⁾ em que, apesar das suas limitações, especialmente no que se refere à maior taxa de abandono no grupo brimonidina, foram obtidos valores de PIO semelhantes (em medidas isoladas) em ambos os grupos, enquanto a taxa de progressão do campo visual foi maior no grupo tratado com timolol. Outros estudos compararam a eficácia da redução da PIO entre fármacos ou o benefício de adicionar fármacos a um regime terapêutico pré-existente e os mecanismos de ação dos medicamentos hipotensores^(45,46,9,47). A isso podemos acrescentar os achados de Waisbourd et al.⁽⁴⁸⁾ que sugerem um papel para o TSH na avaliação da resposta à iridotomia periférica a laser. Embora não tenha sido observada qualquer alteração significativa no pico de PIO do TSH, antes e depois do tratamento de olhos suspeitos de fechamento angular primário, foi observada uma recuperação mais rápida na curva pressórica no TSH pós-tratamento. Os autores postularam que essa recuperação mais rápida se deve ao aumento da capacidade de escoamento que acompanha a diminuição da aposição da íris à malha trabecular.

O estudo a seguir tem com o intuito de suprir uma lacuna tanto na avaliação da reprodutibilidade dos picos de PIO em pacientes com glaucoma GPAA sob terapia tópica.

2 OBJETIVOS

Levando-se em consideração o exposto anteriormente, foi feita uma análise retrospectiva de 34 olhos de 34 pacientes com GPAA sob uso de colírios hipotensores oculares. Foram revisados os prontuários de pacientes, examinados de forma consecutiva por um período de uma semana. O objetivo deste trabalho foi avaliar nesta população:

- 1 – A reprodutibilidade do pico (PIO máxima) e da flutuação (diferença entre pico e PIO basal) durante o TSH.

3 METODOLOGIA

Os pacientes incluídos neste estudo foram selecionados a partir do banco de dados de uma clínica particular de oftalmologia. Este estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética local e foi realizado de acordo com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki. Esta foi uma análise retrospectiva de 34 olhos de 34 pacientes com GPAA sob uso de colírios hipotensores oculares. Foram revisados os prontuários de pacientes, examinados de forma consecutiva por um período de uma semana.

Foram considerados elegíveis para este estudo todos os pacientes com GPAA submetidos a tonometria de aplanção de Goldmann (TAG) realizado em duas visitas consecutivas, em um período de seis meses e que, nesse intervalo, não apresentaram alteração no regime terapêutico. Nos casos em que ambos os olhos do mesmo paciente preencheram os critérios de inclusão, um dos olhos foi selecionado, aleatoriamente, para análise estatística.

O glaucoma primário de ângulo aberto foi definido com base na presença de neuropatia óptica glaucomatosa (NOG), com exames anormais de campo visual 24-2 SITA (*Humphrey Visual Field Analyzer 750*, Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA) e ângulos abertos durante a gonioscopia. Além disso, foram incluídos apenas pacientes com medidas de PIO documentadas superiores a 21 mmHg, usando TAG em pelo menos um olho antes do início do tratamento. A neuropatia óptica glaucomatosa foi definida com base na avaliação estereofotográfica realizada por um especialista em glaucoma (RSJ), utilizando-se os seguintes critérios: redução localizada ou difusa da borda neuroretinal, perda localizada ou difusa da camada de fibras nervosas ou assimetria vertical entre discos de 0,2 não explicada pelas diferenças de tamanho do disco. Os campos visuais anormais foram definidos pela presença de um conjunto de três ou mais pontos não marginais que apresentaram sensibilidades com $p < 0,05$ e um dos pontos apresentando sensibilidade com $p < 0,01$, ou padrão de desvio-padrão (PSD) com $p < 0,05$, ou teste de hemicampo de glaucoma (GHT) fora dos limites da normalidade. Pelo menos dois resultados de campo visual consecutivos tiveram de ser validados com base em taxas de falso-positivos $\leq 25\%$ e em falso-negativos e perdas de fixação $\leq 33\%$.

Os critérios de exclusão foram adotados para os seguintes casos: cirurgia ocular incisional prévia, além de extração de catarata, com ou sem intercorrências, com implante de lentes intraoculares; trabeculoplastia com laser; qualquer outra doença ocular ou medicação que pudesse afetar o campo visual ou PIO; e qualquer alteração no regime terapêutico durante o período de seis meses entre os dois TSH.

O TSH foi realizado como se segue: a PIO foi medida antes da ingestão de água (PIO basal) e após o paciente beber 800 ml de água da torneira em menos de cinco minutos⁽⁴⁹⁾. As PIOs foram medidas 15, 30 e 45 minutos após a ingestão de água. Os pacientes foram solicitados a não ingerir fluido duas horas antes do TSH. As medições de PIO de TSH foram realizadas pelo mesmo examinador em ambas as visitas, e, em média, pelo menos, duas medidas com TAG foram registradas no intervalo de tempo. O examinador não tinha conhecimento dos resultados do teste anterior.

A reprodutibilidade do pico (PIO máxima) e da flutuação (diferença entre pico e PIO basal) durante o TSH foi avaliada utilizando-se o coeficiente de correlação intraclassa (CCI). Mais especificamente, foi utilizado o tipo CCI^(3,1), baseado na classificação de Shrout & Fleiss⁽⁵⁰⁾, ou seja, um modelo de efeitos mistos de duas vias. Esse modelo CCI indica a proporção de variância que se deve à variabilidade do indivíduo em relação à soma entre a variabilidade do indivíduo e o erro de medida. O CCI será alto quando houver pouca variação nas medidas obtidas para o mesmo indivíduo, entre duas sessões, em relação à variação de medidas obtidas entre diferentes indivíduos. Reprodutibilidades modesta, razoável e excelente foram consideradas quando os valores de CCI estavam abaixo de 0,4, de 0,4 a 0,75 e acima de 0,75, respectivamente. A análise de gráficos de Bland-Altman foi aplicada para avaliar a concordância entre os picos da PIO e a flutuação, medidos entre dois testes consecutivos. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se SPSS 11.0 (SPSS Inc, Chicaco, IL, EUA). A significância estatística foi definida em $P < 0,05$.

4 RESULTADOS

Trinta e quatro olhos de 34 pacientes com GPAA foram avaliados. Sua idade média (\pm desvio padrão) foi de 67 ± 13 (intervalo: 40-89) anos, e 64% eram do sexo masculino. O intervalo médio entre os testes foi de 4,85 (intervalo: 3-6) meses.

Não houve diferenças significativas entre os valores de PIO basais ($11,73 \pm 2,36$ e $11,61 \pm 2,71$ mmHg, $p = 0,72$) ou entre os picos de PIO detectados pelo TSH, no primeiro e no segundo teste ($14,55 \pm 3,41$ e $15,02 \pm 3,66$ mmHg, respectivamente, $p = 0,163$). Também não houve diferença significativa entre a flutuação média no primeiro e no segundo teste ($2,82 \pm 1,99$ e $3,41 \pm 2,54$ mmHg, respectivamente, $p = 0,135$).

O pico e a flutuação da PIO apresentaram valores CCI de 0,85 ($p < 0,001$) e 0,50 ($p < 0,001$), respectivamente.

A Figura 1 (página 20) apresenta o gráfico de Bland-Altman para picos de PIO. A diferença média dos valores máximos de PIO entre duas visitas foi de 0,47 mmHg (± 2 desvios-padrão, -4,24 a + 3,30 mmHg). Ou seja, 95% das diferenças máximas de PIO entre as duas visitas estavam dentro de aproximadamente 4 mmHg (maior ou menor) em nossa amostra. Vale ressaltar que 79,5% dos olhos apresentaram diferença de PIO entre ± 2 mmHg. O intervalo de confiança de 95% do pico médio de PIO (média ± 2 erros-padrão) situou-se entre -1,14 e 0,20 mmHg, o que significa que, se a experiência pudesse ser repetida várias vezes utilizando-se diferentes amostras da população de referência (isto é, pacientes tratados com GPAA), as diferenças máximas entre as duas visitas se situariam entre -1,14 e 0,20 mmHg em 95% das vezes.

A Figura 2 (página 20) apresenta o gráfico de Bland-Altman para a flutuação da PIO. A diferença média dos valores de flutuação da PIO entre duas visitas foi de 0,58 mmHg (média ± 2 desvios-padrão, -4,98 a +3,81 mmHg). Ou seja, 95% das diferenças máximas de PIO entre as duas visitas estavam dentro de aproximadamente 4,5 mmHg na nossa amostra. Vale ressaltar que 70,6% dos olhos apresentaram diferença de PIO dentro de 2 mmHg. O intervalo de confiança de 95% da média (média ± 2 erros-padrão) situou-se entre -1,37 e + 0,19 mmHg.

5 DISCUSSÃO

Testamos a hipótese de que o TSH satisfaz os critérios exigidos de um teste para ser considerado preciso e reproduzível para utilidade clínica. Confirmamos essa hipótese em relação aos picos de PIO detectados durante o teste, mas não em relação à flutuação de PIO. Esses achados têm importantes implicações que poderiam ser aplicadas a uma prática diária, bem como à pesquisa clínica.

O TSH foi inicialmente utilizado há algumas décadas para auxiliar no diagnóstico de glaucoma de ângulo aberto, entretanto, foi considerado inadequado em virtude do excesso de resultados falso-positivos e falso-negativos.^(2,3) No entanto, mais recentemente, sua aplicabilidade modificou-se após a demonstração de sua utilização para estimar o pico da curva tensional diária modificada (CTDm) e medições de PIO de longo prazo.^(12,13,33) Malerbi et al⁽⁵¹⁾ demonstraram que o TSH tem melhor capacidade para detectar picos de PIO quando comparado com uma curva tensional diária modificada (CTDm) (medidas de 8 AM a 5 PM), realizada em pacientes glaucomatosos sob terapia.

A hipótese de que o TSH poderia ser utilizado como uma ferramenta indireta para medir a capacidade de escoamento do humor aquoso foi levantada após a demonstração de reduzida variabilidade da PIO durante o teste em pacientes que tinham sido submetidos à trabeculectomia bem sucedida em comparação com aqueles em tratamento medicamentoso tópico.⁽⁴⁾ Resultados semelhantes foram descritos em pacientes submetidos à esclerectomia profunda não penetrante.⁽⁵⁾ Com base nesse raciocínio, o TSH também tem sido utilizado para avaliar a eficácia de diferentes medicamentos tópicos hipotensivos.^(6,9)

Para ser clinicamente aplicável, um teste deve apresentar resultados reproduzíveis.⁽¹⁴⁾ Nosso grupo demonstrou, recentemente, que os picos de PIO detectados pelo TSH entre dois testes consecutivos, realizados com 24 horas de intervalo, em pacientes com hipertensão ocular não tratada, têm excelentes parâmetros de reprodutibilidade (CCI = 0,79, $p < 0,001$). Por outro lado, a reprodutibilidade da flutuação da PIO durante o TSH foi apenas razoável (CCI = 0,37, $p < 0,001$).⁽⁵²⁾

Com a finalidade de esclarecer nosso conhecimento sobre a reprodutibilidade dos parâmetros do TSH e também de verificar a sua

aplicabilidade diária, avaliamos os resultados do TSH em pacientes sob tratamento tópico, dentro de um intervalo típico de até seis meses entre cada teste, em uma clínica de referência em glaucoma. Em concordância com nossos achados anteriores, os picos de pressão de TSH foram altamente reproduzíveis (0,85 CCI, $p < 0,001$), mas não a flutuação da PIO (0,50 CCI, $p < 0,001$). Os gráficos Bland-Altman do pico e da flutuação da PIO demonstram que a maioria dos valores está uniformemente distribuída em torno do valor médio (0,47 e 0,58, respectivamente).

Apesar dos desvios-padrão de aproximadamente 4 mmHg para o pico da PIO e 4,5 mmHg para a flutuação da PIO, vale ressaltar que 79,5% dos olhos apresentaram diferença de pico na PIO de 2 mmHg entre os testes e 70,6% dos olhos apresentava diferença de flutuação da PIO de 2 mmHg entre os testes em nossa amostra. Essas proporções são semelhantes aos nossos achados prévios (reprodutibilidade do TSH em 24 horas)⁽⁵²⁾ e também aos resultados de Medina et al. [19], os quais, em uma pequena amostra de 15 pacientes, demonstraram que 80% desses pacientes tiveram picos dentro de ± 3 mmHg de acerto.

A importância de observar uma melhor reprodutibilidade dos picos da PIO do que de sua flutuação vem de estudos recentes os quais descobriram que os picos de PIO foram o parâmetro de PIO mais relevante associado à progressão do glaucoma.^(53,54) Além disso, a avaliação dos picos da PIO, na prática diária, é mais fácil do que a avaliação da média e do desvio-padrão da PIO. Finalmente, a maioria dos ensaios clínicos em glaucoma definiu seus valores de referência de PIO com base em pressões de pico ao invés de adotar outros parâmetros.^(55,56) O estudo *The Advanced Glaucoma Intervention Study* (AGIS) mostrou que pacientes com pico de PIO com frequência menor que 18 mmHg não apresentaram progressão significativa em campos visuais.⁽¹⁶⁾ A reprodutibilidade moderada da flutuação da PIO observada pode ser devida a diferenças na PIO basal entre as visitas. Embora a média da PIO inicial tenha sido estatisticamente similar entre as visitas ($P = 0,72$), pequenas diferenças devidas à variabilidade da PIO em longo prazo levam a diferentes pontos de partida para o teste de estresse. Dado o pico de PIO semelhante em razão de um efeito de teto, a flutuação (definida como máximo/mínimo) será, assim,

dependente da medida de PIO basal, naquele dia. Por exemplo, se as pressões no primeiro e segundo dias são 12 e 10 mmHg, respectivamente, a flutuação no segundo dia será provavelmente maior, dado um pico similar de PIO.

A limitação principal do nosso estudo é o seu desenho retrospectivo. Contudo, atenuamos as limitações inerentes aos estudos de desenhos retrospectivos selecionando pacientes consecutivos, atendendo aos nossos critérios de inclusão/exclusão, independentemente de fatores discrepantes que poderiam ter limitado nossas análises. É importante notar que, no presente estudo, não houve viés de seleção de pacientes submetidos ao TSH, o que poderia ter sido uma fonte de erro. Em vez disso, esse teste é um procedimento de rotina na prática oftalmológica em que o estudo se baseou, realizado em todos os pacientes com glaucoma, ou com suspeita da doença, e repetido em intervalos regulares. Ainda, ter-se apenas um examinador para medir e para ler a PIO pode não ser o ideal. Não obstante essa limitação, o examinador efetuou as medições do TSH mascaradas aos resultados da sessão anterior, executando a TAG antes de ter acesso às informações do prontuário. Além disso, se as medições fossem realizadas por diferentes pesquisadores em dias diferentes, outra fonte de variabilidade (*intergrader*) seria adicionada como um complicador para interpretar os nossos resultados.

Os resultados aqui apresentados refletem a aplicabilidade do TSH em uma clínica ambulatorial de referência e dentro de um intervalo realista de até seis meses entre as avaliações de pacientes controlados com GPAA, sob terapia tópica.

Em resumo, nossos resultados demonstram excelentes parâmetros de reprodutibilidade para os picos de PIO durante o TSH. Em relação à flutuação da PIO, esses parâmetros foram moderados. Tais resultados enfatizam a aplicabilidade do teste na avaliação da eficácia do tratamento na prática diária e em pesquisa clínica, além de determinação do risco de progressão.

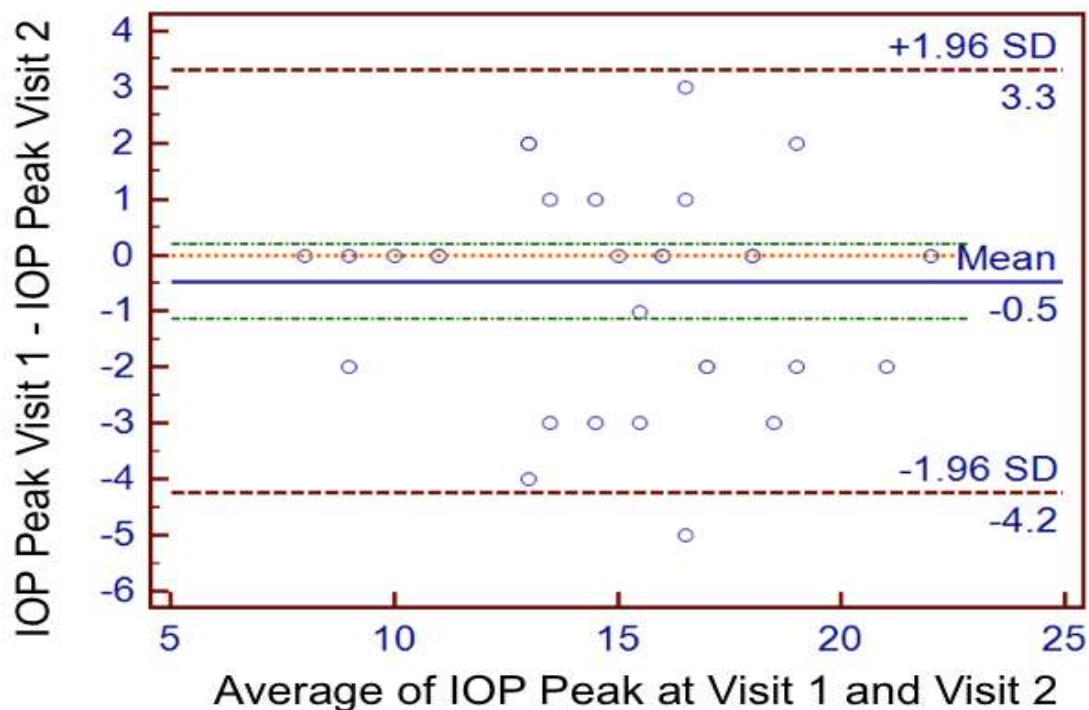


Figura 1 Bland-Altman gráfico de picos de pressão intraocular (PIO), durante o teste de sobrecarga hídrica. SD, desvio-padrão.

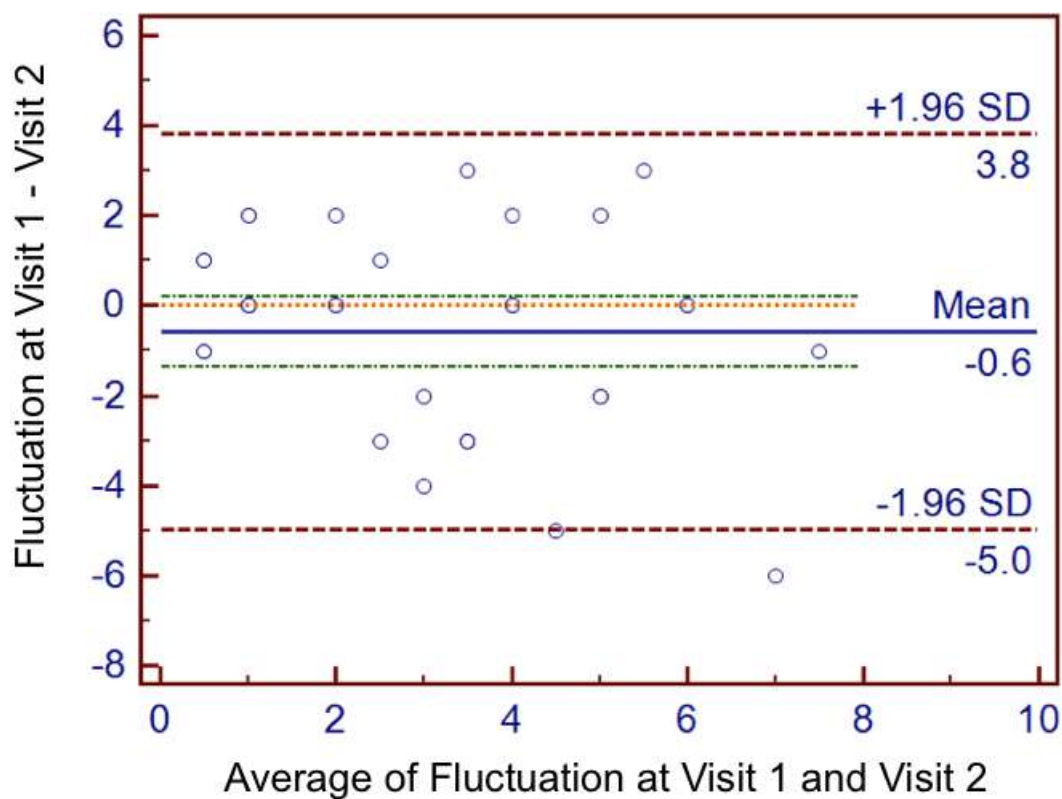


Figura 2 Bland-Altman gráfico da flutuação da pressão intraocular (PIO), durante o teste de sobrecarga hídrica. SD, desvio-padrão.

6 COMENTÁRIOS

A presente tese foi objeto da publicação:

Babic M, De Moraes CG, Hatanaka M, Ju G, Susanna R, Jr. Reproducibility of the water drinking test in treated glaucomatous patients. *Clinical & experimental ophthalmology*. Apr 2015;43(3):228-233⁽⁵⁷⁾,

e, além disso, tema do editorial da mesma edição:

Landers J. Challenging glaucoma with a water-drinking test. *Clinical & experimental ophthalmology*. Apr 2015;43(3):200-201.⁽³¹⁾

REFERÊNCIAS

- 1 Schmidt K. Untersuchungen über Kapillarendothelstörungen bei Glaukoma simplex. *Arch Augenheilkd.* 1928(98):569-81.
- 2 Roth JA. Inadequate diagnostic value of the water-drinking test. *Br J Ophthalmol.* 1974;58(1):55-61.
- 3 Rasmussen KE, Jorgensen HA. Diagnostic value of the water-drinking test in early detection of simple glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 1976;54(2p):160-6.
- 4 Medeiros FA, Pinheiro A, Moura FC, Leal BC, Susanna R, Jr. Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002;18(6):489-98.
- 5 Guedes RA, Guedes VM, Chaoubah A. [Use of water drinking test after non-penetrating deep sclerectomy]. *J Fr Ophtalmol.* 2005;28(10):1076-80.
- 6 Susanna R, Jr., Sheu WP. Comparison of latanoprost with fixed-combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. *Clin Ther.* 2004;26(5):755-68.
- 7 Kerr NM, Danesh-Meyer HV. Understanding the mechanism of the water drinking test: the role of fluid challenge in patients with medically controlled primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38(1):4-9.
- 8 Vetrugno M, Sisto D, Trabucco T, Balducci F, Delle Noci N, 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.
- 9 Hatanaka M, Grigera DE, Barbosa WL, Jordao M, Susanna R, Jr. A 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.
- 10 Susanna R, Jr., 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.
- 11 Susanna R, Jr., 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.
- 12 Vasconcelos-Moraes CG, Susanna R, Jr. Correlation between the water drinking test and modified diurnal tension curve in untreated glaucomatous eyes. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(4):433-6.
- 13 De Moraes CG, Furlanetto RL, Reis AS, Vegini F, Cavalcanti NF, Susanna R, Jr. Agreement between stress intraocular pressure and long-term intraocular pressure measurements in primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37(3):270-4.
- 14 Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods. Wayne, PA, USA: CLSI; CLSI document EP05-A2.2004.
- 15 Yoshikawa K, Inoue T, Inoue Y. Normal tension glaucoma: the value of predictive tests. *Acta ophthalmologica*. Aug 1993;71(4):463-470.
- 16 The AGIS investigators. The advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):429-40.

- 17 Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. Nov 2007;114(11):1965-1972.
- 18 Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *Journal of glaucoma*. Apr 2000;9(2):134-142.
- 19 Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. Sep 2004;111(9):1627-1635.
- 20 Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology*. Jul 2008;115(7):1123-1129 e1123.
- 21 Konstas AG, Quaranta L, Mikropoulos DG, Nasr MB, Russo A, Jaffee HA, Stewart JA, Stewart WC. Peak intraocular pressure and glaucomatous progression in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(1):26-32).
- 22 De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Archives of ophthalmology*. May 2011;129(5):562-568.
- 23 Gardiner SK, Johnson CA, Demirel S. Factors predicting the rate of functional progression in early and suspected glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 2012;53(7):3598-3604.
- 24 Drance SM. Diurnal Variation of Intraocular Pressure in Treated Glaucoma. Significance in Patients with Chronic Simple Glaucoma. *Archives of ophthalmology*. Sep 1963;70:302-311.

- 25 Barkana Y, Anis S, Liebmann J, Tello C, Ritch R. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Archives of ophthalmology*. Jun 2006;124(6):793-797.
- 26 Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Archives of ophthalmology*. Dec 1980;98(12):2163-2171.
- 27 Fan JC, McGhee CN. Publication and citation in ophthalmology: glaucoma and the water-provocation test--wring out the old and ring in the new? *Clinical & experimental ophthalmology*. May 2008;36(4):304-305.
- 28 Danesh-Meyer HV, Papchenko T, Tan YW, Gamble GD. Medically controlled glaucoma patients show greater increase in intraocular pressure than surgically controlled patients with the water drinking test. *Ophthalmology*. Sep 2008;115(9):1566-1570.
- 29 Goldberg I, Clement CI. The water drinking test. *American journal of ophthalmology*. Oct 2010;150(4):447-449.
- 30 Clement C, Goldberg I. Water drinking test: new applications. *Clinical & experimental ophthalmology*. Mar 2016;44(2):87-88.
- 31 Landers J. Challenging glaucoma with a water-drinking test. *Clinical & experimental ophthalmology*. Apr 2015;43(3):200-201.
- 32 Yuttigham K, Estermann S, Chen J, Yang T, Lin S, Stamper RL The relationship between progression of glaucoma and supine and water drinking tests. World Glaucoma Congress. Boston (MA);2009. Poster 282
- 33 Kumar RS, de Guzman MH, Ong PY, Goldberg I. Does peak intraocular pressure measured by water drinking test reflect peak circadian levels? A pilot study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(4):312-5.

- 34 Spaeth GL, Vacharat N. Provocative tests and chronic simple glaucoma. I. Effect of atropine on the water-drinking test: intimations of central regulatory control. II. Fluorescein angiography provocative test: a new approach to separation of the normal from the pathological. *The British journal of ophthalmology*. Mar 1972;56(3):205-216.
- 35 Diestelhorst M, Krieglstein GK. The effect of the water-drinking test on aqueous humor dynamics in healthy volunteers. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. Mar 1994;232(3):145-147.
- 36 De Moraes CG, Reis AS, Cavalcante AF, Sano ME, Susanna R, Jr. Choroidal expansion during the water drinking test. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. Mar 2009;247(3):385-389.
- 37 Arora KS, Jefferys JL, Maul EA, Quigley HA. Choroidal thickness change after water drinking is greater in angle closure than in open angle eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. Sep 2012;53(10):6393-6402.
- 38 Mansouri K, Medeiros FA, Marchase N, Tatham AJ, Auerbach D, Weinreb RN. Assessment of choroidal thickness and volume during the water drinking test by swept-source optical coherence tomography. *Ophthalmology*. Dec 2013;120(12):2508-2516.
- 39 Ulas F, Balbaba M, Celebi S. Effects of a water-loading test on intraocular pressure and corneal hysteresis in young healthy subjects. *Journal of glaucoma*. Feb 2014;23(2):101-104.
- 40 Tran T, Niyadurupola N, O'Connor J, Ang GS, Crowston J, Nguyen D. Rise of intraocular pressure in a caffeine test versus the water drinking test in patients with glaucoma. *Clinical & experimental ophthalmology*. Jul 2014;42(5):427-432.

- 41 Hatanaka M, Alencar LM, De Moraes CG, Susanna R, Jr. Reproducibility of intraocular pressure peak and fluctuation of the water-drinking test. *Clinical & experimental ophthalmology*. May-Jun 2013;41(4):355-359.
- 42 Chen CH, Lu DW, Chang CJ, Chiang CH, Chou PI. The application of water drinking test on the evaluation of trabeculectomy patency. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. Feb 2000;16(1):37-42.
- 43 Brubaker RF. Targeting outflow facility in glaucoma management. *Survey of ophthalmology*. Apr 2003;48 Suppl 1:S17-20.
- 44 Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S, Low-Pressure Glaucoma Study G. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *American journal of ophthalmology*. Apr 2011;151(4):671-681.
- 45 Facio AC, Reis AS, Vidal KS, et al. A comparison of bimatoprost 0.03% versus the fixed-combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label trial. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. Oct 2009;25(5):447-451.
- 46 Hatanaka M, Reis A, Sano ME, Susanna R, Jr. 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. *Journal of glaucoma*. Jun-Jul 2010;19(5):331-335.
- 47 Christiansen GA, Nau CB, McLaren JW, Johnson DH. Mechanism of ocular

- hypotensive action of bimatoprost (Lumigan) in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Ophthalmology*. Sep 2004;111(9):1658-1662.
- 48 Waisbourd M, Savant SV, Sun Y, Martinez P, Myers JS. Water-drinking test in primary angle-closure suspect before and after laser peripheral iridotomy. *Clinical & experimental ophthalmology*. Mar 2016;44(2):89-94.
- 49 Kanokwan Yuttitham, Stephan Estermann, Julie A. Chen, Tien-An Yang, Shan C. Lin, and Robert L. Stamper, Correlation between Progression of Open Angle Glaucoma and Intraocular Pressure Response in the Supine and Water Drinking Tests Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 52: E-Abstract 671.
- 50 Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86(2):420-8.
- 51 Malerbi FK, Hatanaka M, Vessani RM, Susanna R, Jr. Intraocular pressure variability in patients who reached target intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(5):540-2.
- 52 Hatanaka M, Alencar LM, De Moraes CG, Susanna R. Reproducibility of intraocular pressure peak and fluctuation of the water drinking test. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012.
- 53 Gardiner SK, Fortune B, Wang L, Downs JC, Burgoyne CF. Intraocular pressure magnitude and variability as predictors of rates of structural change in non-human primate experimental glaucoma. *Exp Eye Res*. 2012;103:1-8;
- 54 De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, Teng CC, Tello C, Susanna R Jr, Ritch R. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):562-8;
- 55 Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol*.

1999;117(5):573-583.

56 Anderson DR, Drance SM, Schulzer M, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):820-9.

57 Babic M, De Moraes CG, Hatanaka M, Ju G, Susanna R, Jr. Reproducibility of the water drinking test in treated glaucomatous patients. *Clinical & experimental ophthalmology*. Apr 2015;43(3):228-233.