



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Mitsuo Hashimoto

REPRODUTIBILIDADE DA CURVA DE PRESSÃO
INTRAOCULAR DE 24 HORAS EM PACIENTES COM
GLAUCOMA E SUSPEITA DE GLAUCOMA

Tese apresentada à Faculdade de Medicina – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Bases Gerais da Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Almeida Rollo
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Rosa Bet de Moraes Silva

BOTUCATU
2015

Mitsuo Hashimoto

**REPRODUTIBILIDADE DA CURVA DE PRESSÃO
INTRAOCULAR DE 24 HORAS EM PACIENTES COM
GLAUCOMA E SUSPEITA DE GLAUCOMA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina –
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho” – UNESP, Campus de Botucatu,
para obtenção do título de Doutor em Bases
Gerais da Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Almeida Rollo
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Rosa Bet de Moraes Silva

BOTUCATU

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Hashimoto, Mitsuo.

Reprodutibilidade da curva de pressão intraocular de 24 horas em pacientes com glaucoma e suspeita de glaucoma / Mitsuo Hashimoto. - Botucatu, 2015

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Hamilton Almeida Rollo

Coorientador: Maria Rosa Bet de Moraes Silva

Capes: 40101177

1. Olhos - Doenças - Tratamento. 2. Olhos - Exame. 3. Glaucoma. 4. Pressão intraocular. 5. Tonometria ocular. 6. Reprodutibilidade dos Testes.

Palavras-chave: Curva Tensional Diária; Glaucoma; Pressão Intraocular; Reprodutibilidade dos Testes.

A Deus, cujos mistérios e maravilhas de Sua criação procuramos desvendar com nossos estudos.

Aos meus pais, exemplos de vida.

Às minhas amadas Miriam, Isabela e Gabriela, provas da graça de Deus em minha vida, as maiores paixões e fonte de alegria e força.

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Maria Rosa Bet de Moraes Silva, mentora deste estudo e a quem muito admiro, pelo apoio e incentivo constantes, e pelo exemplo como mestra

Ao Prof. Dr. Hamilton Almeida Rollo, pela cordialidade e por estar sempre à disposição

Ao Prof. Dr. Carlos Padovani e ao Prof. José Eduardo Corrente, pela orientação na área estatística

Ao Dr. Álvaro Isao Shiguematsu, pela colaboração e pelo companheirismo na rotina do Serviço de Glaucoma

Aos enfermeiros, funcionários e residentes da Enfermaria de Oftalmologia, pelo auxílio durante a internação dos pacientes

À enfermeira Marcília Gonçalves e funcionários da Enfermaria de Convênios, pela colaboração na internação dos pacientes

Aos funcionários do Ambulatório de Oftalmologia, pela atenção e auxílio no atendimento aos pacientes

À Nilse, Cinthia e Danilo, da secretaria do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, pela atenção no dia a dia

Às bibliotecárias do Campus da UNESP de Botucatu, em especial à Sra. Enilze, pelo orientação na área de elaboração da tese

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia, em especial à Marcia Fonseca, sempre gentis e atenciosos

Aos pacientes, pela compreensão e colaboração no estudo

“A singularidade da pessoa humana obriga-nos a acautelarmo-nos cuidadosamente do fácil discurso dos teóricos. Não é a grandeza da humanidade que deve considerar-se primariamente; é a do homem, este ou aquele, em concreto, quem quer que seja. Se cada um é único, é por isso mesmo, na sua variedade, infinitamente digno de respeito, ainda que, por absurdo, não existissem outros. Cada um é designado por um nome próprio, no sentido de que vem ao mundo com uma personalidade própria, uma maneira de ser própria, que recebe de Deus e não se repete em mais ninguém.

Cada homem não é apenas único, é uno – e, enquanto uno, residualmente idêntico no tempo. A identidade é a permanência no mutável. Passa a idade, cresce e envelhece o organismo, sucedem-se as experiências, substituem-se as esperanças, os êxitos e os desenganos...não são nunca as mesmas águas do rio em que nos banhamos duas vezes, mas cada um de nós pronuncia sempre o mesmo eu, que emerge dos extratos mais fundos e misteriosos de nossa personalidade.”

(Antonio dos Reis Rodrigues. Pessoa, Sociedade e Estado. Estoril: Princípia. 2008)

RESUMO

HASHIMOTO M. Reprodutibilidade da curva de pressão intraocular de 24 horas em pacientes com glaucoma e suspeita de glaucoma. 2015. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

Foi avaliada a reprodutibilidade das medidas de pressão intraocular (PIO) nos mesmos horários da curva tensional diária (CTD) de 24 horas, com três repetições. Foram estudados 33 indivíduos com glaucoma e suspeita de glaucoma sem tratamento. Todos os participantes foram submetidos a 3 CTDs de 24 horas. Os pacientes foram internados e as medidas foram realizadas às 9:00 hs, 12:00 hs, 15:00 hs, 18:00 hs, 21:00 hs, 24:00 hs e 6:00 hs com tonômetro de aplanção de Goldmann (TAG). A medida das 6:00 hs também foi realizada no leito, utilizando-se um tonômetro manual de Perkins antes da medida com o TAG. Uma segunda CTD de 24 horas foi realizada após um intervalo entre uma e três semanas e uma terceira após mesmo intervalo. A reprodutibilidade foi avaliada em cada horário da CTD de 24 horas com o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e os gráficos de Bland-Altman. Nos gráficos de Bland-Altman considerou-se como limite de concordância uma diferença de até 3 mmHg entre as medidas. O CCI variou de 0,736 a 0,917 nos diferentes horários, estando a maioria deles acima de 0,800. Nos gráficos de Bland-Altman, a porcentagem de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg variou de 72,7 a 97,0%, sendo na maioria das observações acima de 80%. Concluiu-se que as medidas da PIO em cada momento da CTD de 24 horas nas três repetições apresentaram excelente ou boa reprodutibilidade em indivíduos com glaucoma e suspeita de glaucoma.

Palavras-chave: glaucoma, pressão intraocular, reprodutibilidade, curva tensional diária

ABSTRACT

HASHIMOTO M. Reproducibility of 24-hour intraocular pressure curve in patients with glaucoma and suspected glaucoma. 2015. Thesis (PhD) - Botucatu Medical School, UNESP - Univ Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

The reproducibility of measurements of intraocular pressure (IOP) at the same points of the 24-hour daily tension curve (DTC) with three replications was evaluated. Thirty-three untreated subjects with glaucoma and suspected glaucoma were studied. All participants underwent three 24-hour DTCs. Briefly, participants were hospitalized and IOP measurements obtained at 9:00 AM, noon, 3:00 PM, 6:00 PM, 9:00 PM, midnight and 6:00 AM using a Goldmann applanation tonometer. The 6:00 AM measurement was also obtained at bedside with a handheld Perkins tonometer prior to Goldmann tonometry. A second 24-hour DTC was performed 1 to 3 weeks after the first, and a third and final curve was obtained 1 to 3 weeks after the second. Reproducibility of measurements at each time point of the 24-hour DTC was assessed by means of the intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman plots. A 3-mmHg difference in IOP was defined as the limit of agreement for Bland-Altman plots. ICCs ranged from 0.736 to 0.917 at different time points, with the majority exceeding 0.800. The percentage of points within the 3-mmHg limit of agreement on Bland-Altman plots ranged from 72.7% to 97.0%, exceeding 80% in most cases. In conclusion, in patients with glaucoma or suspected glaucoma, IOP measurements obtained at each time point of the 24-hour DTC showed good or excellent reproducibility across the three curves performed.

Keywords: glaucoma, intraocular pressure, reproducibility, daily tension curve

LISTA DE TABELAS

Tabela I –	Análise de variância com média e desvio-padrão das medidas de PIO nos diferentes horários das três CTDs de 24 horas.....	27
Tabela II –	Valores do CCI e do intervalo de confiança (IC), calculados em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3)	28
Tabela III-A –	Gráficos de Bland-Altman, com análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3) às 9:00 hs, 12:00 hs, 15:00 hs e 18:00 hs	29
Tabela III-B –	Gráficos de Bland-Altman, com análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3) às 21:00 hs, 24:00 hs, 6:00 hs e 6:00 hs no leito.....	30
Tabela IV –	Porcentagem (%) de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg nos gráficos de Bland-Altman, com análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3)	31
Tabela V –	Reprodutibilidade da PIO média, com a porcentagem (%) de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg, com a análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3)	32
Tabela VI –	Reprodutibilidade dos picos pressóricos, com a porcentagem (%) de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg, com a análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3)	33
Tabela VII –	Reprodutibilidade da flutuação, com a porcentagem (%) de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg, com a análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3)	34
TABELA VIII –	Resumo dos estudos de reprodutibilidade da PIO.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

PIO	Pressão intraocular
OHTS	Ocular Hypertension Treatment Study
EMGT	Early Manifest Glaucoma Trial
AGIS	Advanced Glaucoma Intervention Study
CTD	Curva tensional diária
TSH	Teste de sobrecarga hídrica
SITA	Swedish interactive thresholding algorithm
mmHg	Milímetros de mercúrio
GHT	Glaucoma hemifield test
UNESP	Universidade Estadual Paulista
CCI	Coefficiente de correlação intraclasse
ANOVA	Análise de variância
IC	Intervalo de confiança
NI	Não informado
S/T	Sem tratamento
C/T	Com tratamento
HO	Hipertensão ocular
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. PACIENTES E MÉTODOS	22
2.1. Seleção dos Pacientes.....	22
2.2. Avaliação dos Pacientes.....	23
2.3. Análise Estatística.....	24
3. RESULTADOS.....	27
4. DISCUSSÃO	36
4.1. Sobre a Metodologia	36
4.2. Sobre a Análise Estatística e Resultados	39
4.3. Sobre a Reprodutibilidade da Curva Pressórica na Literatura.....	41
4.4. Sobre a Reprodutibilidade da PIO Média, dos Picos e da Flutuação.....	49
5. CONCLUSÕES	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
APÊNDICE.....	65
ARTIGO CIENTÍFICO	78

INTRODUÇÃO

REPRODUTIBILIDADE DA CURVA DE PRESSÃO INTRAOCULAR DE 24 HORAS EM PACIENTES COM GLAUCOMA E SUSPEITA DE GLAUCOMA

1. INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva relacionada à pressão intraocular (PIO)(1)(2). Evidências de estudos clínicos multicêntricos prospectivos que avaliaram o espectro completo de diagnóstico e severidade do glaucoma primário de ângulo aberto e que incluíram hipertensão ocular(3), glaucoma inicial (4), glaucoma de PIO normal(5), glaucoma moderado(6) e glaucoma avançado(7) demonstraram que o controle da PIO é a base da terapia antiglaucomatosa para todas as fases da doença(2)(8)(9). Nos glaucomas secundários e de ângulo fechado, o papel da PIO e a necessidade de seu controle são ainda mais evidentes, pois a doença se estabelece após um evento que causa dificuldade na drenagem do humor aquoso e o consequente aumento pressórico(10)(11).

No glaucoma primário de ângulo aberto e no glaucoma de pressão normal discute-se a participação de outros fatores na patogênese da neuropatia, assim como outras formas de abordagem terapêutica(12)(13)(14). Entretanto, no presente momento, existe pouca evidência para dar suporte a qualquer outra forma alternativa de terapia no glaucoma. Ou seja, apesar dos avanços no conhecimento da doença e seu tratamento, com o desenvolvimento de novas drogas e o aperfeiçoamento de técnicas e dispositivos cirúrgicos, o objetivo do tratamento continua sendo unicamente a redução da PIO. Assim, o tratamento visa manter o controle da PIO em níveis considerados seguros para a integridade do nervo óptico(2)(11).

A importância da PIO na definição do glaucoma modificou-se com o tempo. Até o final do século XX, o aumento da PIO era considerado uma característica definitiva do glaucoma(15). À partir da observação da ocorrência de PIO elevada na ausência da neuropatia óptica, e também da neuropatia com PIO considerada normal, a PIO passou a ser considerada um fator de risco e não um aspecto definitivo da doença. Houve, então, até uma concepção errônea de que a PIO seria irrelevante no diagnóstico de glaucoma. Na realidade, ela não é necessária, mas não é irrelevante(15). Anderson(11) enfatiza que o foco, ao realizar o diagnóstico e acompanhamento, deve estar no dano e não na pressão, ao afirmar “Glaucoma: o

dano causado pela pressão” e não “Glaucoma: a pressão que causa dano”. Mas, o mesmo autor enfatiza que a pressão é importante porque existe uma relação de causa e efeito entre a PIO e o dano, que depende principalmente da susceptibilidade do nervo óptico e de fatores de risco concomitantes, que variam entre indivíduos e determinam as várias formas de apresentação clínica da neuropatia. Portanto, a atenção deve ser dada ao dano, devendo a PIO ser mantida em nível seguro, e não necessariamente em valor considerado estatisticamente normal(16).

Apesar de ser o principal fator de risco para o desenvolvimento e progressão do glaucoma, a PIO é pouco avaliada na prática, tanto no estabelecimento do diagnóstico como durante o tratamento, no curso da doença. O glaucoma é uma “doença de 24 horas”, com efeito contínuo da PIO(13)(17), mas, na prática clínica, a maioria dos oftalmologistas baseia-se em poucas medidas realizadas em consultório para a tomada de decisões quanto ao diagnóstico e tratamento(18), desconsiderando a variação nictemeral da PIO. Essa variação foi apontada pela primeira vez em 1898 por Sidler-Huguenin apud Katavisto(19), que, por meio de tonometria digital, observaram a PIO mais elevada antes de dormir e ao acordar em 10 pacientes com glaucoma. Em 1904, Maslenikow apud Katavisto(19) foi o primeiro a avaliar a variação com medidas da PIO, utilizando um tonômetro de Maklakoff. O autor observou, em olhos com glaucoma, PIO mais elevada no período da meia-noite ao meio-dia comparado com o do meio-dia à meia-noite. Em 1909, Schiötz apud Katavisto(19) observou variação discreta da PIO também em indivíduos saudáveis, com medidas geralmente mais elevadas de manhã que à noite. Desde então, muitos estudos foram realizados relacionando a variação da PIO com diversos fatores, como parâmetros hemodinâmicos(20)(21), função autonômica(21), postura(20)(22)(23) e estágio do sono(24), além do próprio ritmo circadiano(21). Os estudos mais recentes relacionam aspectos dessa variação, como picos pressóricos e flutuação, com a progressão do dano glaucomatoso(25)(26). Grandes estudos multicêntricos, como o Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)(3) e o Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)(6), demonstraram que existe uma forte evidência para considerar a PIO média elevada como fator de risco tanto para o desenvolvimento como para a progressão do glaucoma. Quanto à flutuação da PIO nas 24 horas ou em períodos maiores, ainda não há evidência suficiente para considerá-la um fator de risco para o estabelecimento ou progressão do glaucoma(27). Nouri-Mahdavi et al.(28) consideraram, baseados em dados do

Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), a flutuação de longo prazo como fator de risco para a progressão do glaucoma. Por outro lado, Bengtsson et al.(29) não observaram associação entre a flutuação de longo prazo e a progressão de piora do campo visual no EMGT. Nouri-Mahdavi et al.(28) consideraram as medidas de PIO até após a progressão do glaucoma, o que pode aumentar a flutuação por considerar as medidas realizadas após o tratamento. No EMGT, se forem consideradas as medidas pós-progressão, há relação entre flutuação e progressão, mas essa seria uma abordagem errônea. Observa-se que a existência de flutuação relaciona-se com a ocorrência de picos pressóricos. Esses picos, frequentemente não detectados, seriam responsáveis por muitos casos de progressão(18)(30).

Devido à variação diária da PIO, o termo “pressão-alvo”, usado para determinar o nível de PIO supostamente seguro para um determinado indivíduo, é sujeito a críticas, pois refere-se a um valor estático para um parâmetro variável e dinâmico(31). Esse conceito não leva em consideração as variações da pressão no decorrer do ciclo dia-noite. A avaliação desse parâmetro pressórico dinâmico é essencial para determinar a estratégia do tratamento e avaliar sua eficácia(31)(32). Muitos autores mostraram que grande parte dos picos pressóricos ocorrem no período noturno, fora do horário de funcionamento dos consultórios(17)(18)(30). De fato, já em 1963, Drance(33) enfatizou a importância do estudo da variação tensional diária no acompanhamento do tratamento do glaucoma crônico simples. O autor realizou a medida da PIO às 9:00 hs, 11:30 hs, 13:30 hs e 17:00 com tonômetro de aplanção e às 22:00 hs e 6:00 hs com tonômetro de Schiøtz, em 132 olhos tratados que apresentavam $PIO \leq 19$ mmHg nas medidas em consultório e observou picos pressóricos acima de 24 mmHg em 37% deles. Barkana et al.(30) observaram, em pacientes com glaucoma acompanhados em consultório e depois submetidos a um monitoramento da PIO de 24 horas, que o pico da PIO foi detectado fora do horário de consultório em 69% deles e suas observações levaram a uma mudança no tratamento em 32% dos olhos. Os valores médios do pico e da flutuação da PIO também foram maiores na avaliação de 24 horas em relação aos observados em consultório. Da mesma forma, Hughes et al.(18) observaram, em pacientes com glaucoma em tratamento, que em 51,7% deles o pico da PIO ocorria fora do horário do consultório, e que o monitoramento de 24 horas da PIO levou a uma mudança no tratamento em 79,3% dos pacientes.

Para avaliação mais adequada e completa da PIO pode-se realizar a curva tensional diária (CTD). Um dos primeiros a descrever a variação pressórica em forma de curva foi Kollner [1916 apud Katavisto(19)], que realizou cinco medidas, às 8:00 hs, 10:00 hs, 12:00 hs, 16:00 hs e 19:00 hs, em seus pacientes com glaucoma. O autor observou PIO máxima de manhã e mínima à noite e, ainda, que esse padrão era tão frequente e regular que a denominou curva tensional ocular diurna típica. Thiel [1925 apud Katavisto(19)] incluiu medidas noturnas e observou elevação da PIO entre meia-noite e 3:00 hs, com a acrófase (período do ciclo circadiano em que ocorre o pico da PIO) entre 3:00 hs e 7:00 hs, e um declínio da PIO no decorrer do dia até a noite. Atualmente, realizamos, no Serviço de Glaucoma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, a CTD proposta por Sampaolesi et al.(34), que enfatizavam sua importância na detecção precoce do glaucoma, quando, segundo os autores, a elevação da PIO se encontraria no limite da normalidade. Além disso, a variação diária da PIO seria o aspecto mais importante na investigação dos indivíduos suspeitos de glaucoma(34). Segundo Drance(35), que foi um dos primeiros a estudar extensivamente a variação diurna da PIO em pacientes com glaucoma, a amplitude de variação nesses é duas a três vezes maior que em indivíduos normais.

Na CTD calcula-se a PIO média (média aritmética de todas as medidas obtidas na curva) e a variabilidade diurna (desvio-padrão de todas as medidas). A flutuação de 24 horas, também chamada de flutuação de curto prazo, pode ser avaliada pela variabilidade diurna ou pela diferença entre a PIO máxima, ou seja, o pico, e a PIO mínima. Também pode-se analisar os picos pressóricos, seus valores e horários de ocorrência, que, como visto anteriormente, podem passar despercebidos em medidas isoladas da PIO realizadas nos consultórios(18)(30)(36).

Existem vários estudos sobre a curva tensional na literatura e que diferem entre si quanto ao período de avaliação (somente diurno ou em 24 horas), tonômetro utilizado, horários das medidas e postura dos indivíduos(12)(18)(30)(32)(37)(38)(39)(40)(41)(42).

É importante que a curva tensional avalie a PIO noturna e em posição supina, pois estudos demonstraram que a acrófase acontece à noite em grande parte dos indivíduos(24)(37)(43). O decúbito também causa elevação da PIO(23)(44), provavelmente por aumento da pressão venosa episcleral(43) e também por aumento da pressão na artéria oftálmica(20). Alguns estudos sugeriram que esse

aumento da PIO com o decúbito parece ser mais acentuado em pacientes com glaucoma, embora um estudo de Grippo et al.(37) tenha encontrado uma variação postural menor em pacientes com glaucoma e hipertensão ocular comparado a indivíduos normais. Uma revisão de Kothe(20) sobre o efeito da postura sobre a PIO não mostra uma diferença clara entre indivíduos normais e glaucomatosos.

A CTD de 24 horas também permite a avaliação do perfil nictemeral da PIO de um indivíduo, ou seja, seu ritmo circadiano. Drance(35) concluiu que a PIO é mais elevada de manhã, com queda no decorrer do período de 24 horas. Isso coincidiria com a produção do humor aquoso, que diminui no período noturno(45). Mas, como mencionado anteriormente, estudos posteriores demonstraram que uma grande parte dos indivíduos, tanto normais como glaucomatosos, tem a PIO mais elevada no período noturno(24)(37)(40)(46).

Alguns autores buscaram estabelecer padrões de comportamento da variação da PIO e observaram diversos tipos de perfis pressóricos. Langley & Swanljung(47) estudaram 34 pacientes com glaucoma e classificaram as curvas diárias de pressão em ascendentes, descendentes, com dupla variação e planas. Ao repetir as medidas em 16 desses pacientes após vários meses, concluíram que o padrão de variação diária da PIO é característico de cada indivíduo na maioria dos casos. Kitazawa et al.(39) encontraram, em pacientes com glaucoma, 54,5% de indivíduos com acrófase diurna, 36,4% com acrófase noturna e 9,1% sem ritmo definido, em CTD de 24 horas. Wilensky(48) realizou um estudo de 4 a 8 dias com tonômetro manuseado pelo próprio indivíduo e observou que aqueles que apresentavam um padrão rítmico da PIO possuíam vários perfis pressóricos (pico matutino, pico no meio do dia e bifásicos). Saccà et al.(32) avaliaram a flutuação da PIO das 8:00 às 20:00 hs, com medidas de 2 em 2 horas com tonômetro de Goldmann, em indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto, glaucoma de pressão normal e normais, sem o uso de medicação antiglaucomatosa. Os autores descreveram seis tipos de padrão de comportamento da PIO diurna, segundo o perfil da curva pressórica (côncava, convexa, descendente, ascendente, estável e com quebra súbita do perfil); observaram que o padrão mais frequente nos indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto foi a curva côncava, com a PIO mais elevada às 8:00 hs, um declínio no decorrer do dia e uma elevação no final do período de observação. Nos indivíduos com glaucoma de pressão normal e indivíduos normais o padrão mais frequente foi o estável, com pouca variação da PIO durante o período de

observação. Liu et al.(40) estudaram a PIO de 24 horas em indivíduos normais jovens, sendo que em um grupo as medidas foram realizadas em posição sentada durante o dia e em posição supina à noite, e no outro grupo em posição supina durante todo o período de 24 horas. Os autores detectaram ritmos de 24 horas da PIO, com as acrófases ocorrendo de forma não-randômica. Além disso, mesmo nos indivíduos em que a PIO foi medida em posição supina em todo o período de 24 horas, foi observada uma distribuição não-randômica de acrófases, indicando um ritmo circadiano consistente. De Venecia & Davis(49) avaliaram a PIO em indivíduos jovens e sem glaucoma em três dias consecutivos e também observaram padrões de comportamento da PIO, com picos diurnos, noturnos e dois picos em 24 horas. Os estudos sugerem uma variedade de perfis pressóricos, mas com um padrão característico para cada indivíduo. Isso corrobora a visão de que a avaliação e o tratamento do glaucoma também devem ser individualizados(18)(50)(51)(52).

A CTD também é importante por permitir um diagnóstico mais preciso e orientar um tratamento mais adequado do paciente(53). O diagnóstico correto de glaucoma de pressão normal, por exemplo, só é possível com a realização da CTD com as medidas noturnas(54). A exclusão dos falsos diagnósticos de glaucoma de pressão normal varia de 11 a 20% dos casos suspeitos com a realização da CTD(46). Como descrito anteriormente, a identificação de picos pressóricos fora do horário de consultório também auxilia na orientação do tratamento, que pode ser modificado após a realização da CTD(18)(30). Além disso, pode indicar o horário ideal de administração dos medicamentos, determinando o melhor perfil cronoterapêutico(21)(46).

Pelo exposto acima, um monitoramento contínuo da PIO seria o ideal no cuidado do paciente com glaucoma. A tonometria de aplanção de Goldmann fornece uma medida estática para um parâmetro dinâmico, além da impossibilidade da avaliação da PIO durante o sono. Ainda não existe um método de avaliação da PIO noturna que possa ser executado sem a necessidade de despertar o indivíduo, afastar as pálpebras e utilizar uma fonte luminosa, que são fatores que põe em dúvida a acurácia das medidas assim obtidas(13)(55). Além disso, as medidas com o tonômetro de Goldmann sofrem influência da espessura central e das propriedades biomecânicas da córnea(56)(57)(58). Hans Goldmann reconheceu que o tonômetro por ele proposto poderia sofrer influência da espessura da córnea. O tonômetro é calibrado para córneas com espessura média de aproximadamente 530

micras, com córneas mais finas promovendo uma medida inferior a real e córneas mais espessas levando a uma medida superior a real(59). Alguns estudos avaliaram o efeito da espessura corneana no valor da PIO(60)(61)(62), mas não existe nomograma que possa ser utilizado na prática clínica para o ajuste da medida(59). Além disso, fatores como astigmatismo elevado, edema de córnea e falta ou excesso de fluoresceína também podem levar a erros de medida(63)(64). Apesar dessas limitações, o tonômetro de aplanção de Goldmann ainda é considerado o padrão-ouro para a medida da PIO(63).

Uma tecnologia recente para o monitoramento da PIO consiste em uma lente de contato para avaliação da variação pressórica (SENSIMED Triggerfish CLS; Sensimed AG), aprovada para uso clínico na Europa, mas somente para estudos nos Estados Unidos(65). Essa nova tecnologia monitora a PIO de modo quase contínuo, já que as medidas são realizadas por 30 segundos a cada cinco minutos. Uma limitação dessa tecnologia é que a variação pressórica se baseia na mudança da circunferência da junção corneo-escleral, sendo os resultados expressos em unidades arbitrárias, de acordo com a variação do sinal elétrico. Ou seja, a lente de contato não fornece os valores da PIO em mmHg. Outros métodos, como a telemetria da PIO, ainda não são clinicamente aplicáveis(55). Na prática clínica atual, o melhor método disponível de avaliação do perfil pressórico continua sendo a CTD de 24 horas com o tonômetro de aplanção.

Muitos autores consideram a CTD de 24 horas de difícil realização devido aos custos decorrentes da necessidade de internação do paciente e realização de medidas noturnas da PIO(55)(66)(67). Por isso, outras formas de avaliar o pico e a flutuação da PIO tem sido propostas. Entre esses métodos, podemos citar o teste de sobrecarga hídrica (TSH) e a curva ambulatorial com medidas da PIO somente no período diurno, também chamada de “minicurva”. O TSH foi capaz de prever o pico da PIO em alguns estudos(66)(67)(68), mas não a flutuação. Se o teste for realizado no horário do pico, não haverá variação significativa da PIO, pois, se o TSH é capaz de prever o pico diário da PIO, não se esperam grandes variações entre a pressão basal e o pico se o mesmo for realizado no horário do pico tensional diário(66)(68). Helal(68) enfatizou que a importância do TSH está na determinação do pico, e não no incremento da PIO em si no teste. Meirelles et al.(41) realizaram um estudo para tentar prever os picos e a flutuação diária da PIO com a associação da curva ambulatorial e o TSH em indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto, com

glaucoma de pressão normal e indivíduos normais. Os dados encontrados foram comparados com a CTD de 24 horas. A associação da curva ambulatorial com o TSH não se mostrou eficaz para prever a flutuação diária da PIO. O melhor método de previsão dos picos e da flutuação foi a curva ambulatorial, mas a previsão da flutuação foi apenas razoável. Os autores observaram uma correlação significativa entre os picos do TSH e da CTD de 24 horas, embora os picos observados no TSH tenham sido maiores que da curva pressórica em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto.

Apesar das dificuldades citadas, a CTD de 24 horas é um exame de grande utilidade no glaucoma e que não depende de recursos tecnológicos sofisticados(54). A CTD de 24 horas é realizada no Serviço de Glaucoma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP nos finais de semana (para não interferir na rotina de cirurgias), tanto para auxiliar no diagnóstico como para avaliar a eficácia do tratamento. É realizada com a metodologia proposta por Sampaolesi et al.(34), com medidas às 9:00 hs, 12:00 hs, 15:00 hs, 18:00 hs, 21:00 hs, 24:00 hs e 6:00 hs. A medida das 6:00 hs é realizada com o paciente em posição supina com o tonômetro de Perkins. A diferença em relação à metodologia de Sampaolesi et al.(34) é que também se realiza a medida das 6:00 hs em posição sentada, com o tonômetro de Goldmann, em até 10 minutos após a medida no leito. A medida das 3:00 hs é suprimida por não alterar os valores da pressão média e da variabilidade(34).

Além do conhecimento do comportamento da PIO em 24 horas, é muito importante, para o seguimento do paciente glaucomatoso, saber se esse padrão se mantém em diferentes dias. A presumível repetibilidade da CTD é a base para diversas práticas na clínica e na pesquisa. É habitual medir-se a PIO no mesmo horário antes e depois da administração de um medicamento, assumindo-se que a variação da PIO, se ocorrer, é decorrente somente do tratamento. Há alguns autores que, para minimizar possíveis efeitos não relacionados à droga, preconizam a terapia monocular, embora isso seja controverso por pressupor variabilidade simétrica da PIO em ambos os olhos, PIO basal similar, ausência de efeito da medicação no olho contralateral e resposta simétrica da PIO em ambos os olhos a uma droga(69). Wilensky et al.(70) observaram que 33% dos indivíduos com hipertensão ocular e 36% daqueles com glaucoma de ângulo aberto apresentaram curvas pressóricas diferentes entre os dois olhos.

É interessante mencionar que na apresentação do estudo de Sampaolesi et al.(34) sobre a CTD seguiu-se uma discussão em que o Dr. E.Couso(34), de Santiago, questionava se a curva obtida em um único dia seria suficiente para diagnosticar glaucoma em casos suspeitos e iniciais, pois, em sua experiência pessoal, a PIO média poderia variar significativamente de um dia para outro. Ou seja, foi questionada a reprodutibilidade das medidas da CTD.

Essa reprodutibilidade não está, até hoje, bem estabelecida. Há alguns estudos na literatura sobre a reprodutibilidade da CTD, tanto em indivíduos normais como em pacientes com glaucoma, com metodologias e análises estatísticas variadas e diferentes conclusões. Para Sit(55), há estudos(40)(71) que mostram que o padrão de comportamento da PIO em alguns grupos de pacientes é reprodutível, mas ainda não está claro se isso ocorre quando se avalia individualmente cada paciente. Seria incorreto analisar conjuntamente dados de pacientes que apresentam ritmos diferentes da PIO, pois, a análise dos perfis médios não reflete a verdadeira variação individual. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a reprodutibilidade individual da PIO por meio da CTD de 24 horas e foi desenhado com três curvas pressóricas para minimizar o efeito do acaso na avaliação da reprodutibilidade.

PACIENTES E MÉTODOS

2. PACIENTES E MÉTODOS

2.1. Seleção dos Pacientes

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (Protocolo CEP 3476-2010). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram selecionados 37 pacientes portadores de glaucoma primário de ângulo aberto leve ou moderado, ou com suspeita de glaucoma de ângulo aberto, do Ambulatório de Glaucoma da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Os pacientes em uso de medicação antiglaucomatosa suspenderam seu uso 15 dias antes da CTD no caso de drogas betabloqueadoras e 7 dias antes nos demais casos(72)(73).

Todos os participantes foram submetidos a exame oftalmológico completo, com avaliação da acuidade visual, exame externo, biomicroscopia, refração, medida da PIO com tonômetro de aplanção de Goldmann, paquimetria da córnea, gonioscopia, biomicroscopia do nervo óptico e da camada de fibras nervosas com lente de 78 dioptrias e perimetria computadorizada com aparelho Humphrey com estratégia SITA Standard 24-2.

Foram coletados dados de identificação, idade, sexo, cor, procedência e antecedentes oculares, sistêmicos e familiares.

Critérios de inclusão: foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou acima de 40 anos, com ângulo aberto grau 3 ou 4 conforme a classificação de Shaffer, com diagnóstico de glaucoma ou suspeita de glaucoma.

Critérios de exclusão: foram excluídos pacientes em uso de betabloqueadores sistêmicos, pacientes submetidos a qualquer tratamento com laser, gestantes, pacientes que não fossem capazes de realizar exames de campimetria confiáveis, olhos com trauma prévio, alterações de córnea, retinopatia diabética, uveítes, alterações maculares, placas de coriorretinite centrais, cirurgia intraocular há menos de 6 meses, equivalente esférico maior que 6 dioptrias e acuidade visual inferior a 20/40 com correção.

Crítérios de diagnóstico

Suspeita de glaucoma (um dos seguintes achados):

1. PIO acima de 21 mmHg em pelo menos duas medidas, sem alteração glaucomatosa característica de disco óptico e camada de fibras nervosas.
2. Ou, relação escavação/disco maior ou igual a 0,6, independente da PIO, sem alteração de campo visual.

Glaucoma primário de ângulo aberto (uma das seguintes alterações):

1. Disco óptico e camada de fibras nervosas com duas ou mais das seguintes alterações: escavação maior que 0,7; hemorragia de disco óptico; “notch” (defeito em cunha); vaso em baioneta; sinal de Hoyt.
2. Ou, campimetria computadorizada com gráfico de *pattern deviation* mostrando três pontos adjacentes não periféricos com $p < 5\%$, sendo um deles com $p < 1\%$, em localização compatível com defeito glaucomatoso, ou GHT *borderline* ou *outside normal limits*, segundo critério proposto por Anderson(74).

2.2. Avaliação dos Pacientes

Os pacientes foram avaliados no Ambulatório de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP e classificados como portadores de glaucoma primário de ângulo aberto ou suspeita de glaucoma por dois especialistas em glaucoma, de forma independente. Foram internados na Enfermaria de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e submetidos ao exame de CTD sempre pelo mesmo examinador (MH). Os pacientes mantiveram suas atividades cotidianas normais nos intervalos entre as internações.

O exame de CTD consistiu de medidas da PIO às 9:00 hs, 12:00 hs, 15:00 hs, 18:00 hs, 21:00 hs, 24:00 hs e às 6:00 hs do dia seguinte. A medida das 6:00 hs foi realizada com o paciente em posição supina no leito e com a menor luminosidade possível com tonômetro de aplanção de Perkins (Clement Clarke), e em seguida com tonômetro de Goldmann (Haag-Streit) sentado à lâmpada de fenda (Suzhou Medical Instrument), com intervalo de 10 minutos no máximo. Em todas as medidas

do estudo foi utilizado o mesmo tonômetro de aplanção de Goldmann, com a calibração conferida previamente, assim como o mesmo tonômetro de Perkins.

Para a medida da PIO, os olhos foram anestesiados com 1 gota de uma mistura de 1 frasco de 5 ml de colírio de proximetacaína (Anestalcon, Alcon) com 0,2 ml de colírio de fluoresceína (Fluoresceína colírio 2%, Ophthalmos), preparado pelo próprio examinador no dia da realização da CTD. Com o tambor do tonômetro ajustado na posição de 10 mmHg, realizava-se a aplanção da córnea e, após a estabilização da imagem, com a observação do toque das partes internas das miras com fluoresceína, afastava-se o aparelho e procedia-se a leitura da medida. Na maioria dos casos, considerou-se o valor da PIO obtido em somente uma medição. Somente em casos de dúvida, em pacientes menos colaborativos ou semicírculos da tonometria pouco definidos, era realizada a repetição, sendo, nesses casos, considerada a segunda medida.

Um segundo exame de CTD foi realizado em um intervalo que variou de 7 a 21 dias, e um terceiro exame após mesmo intervalo.

Para cada paciente foi calculada a PIO média de cada curva pela média aritmética de todas as pressões obtidas. Também foi observado o pico (maior valor da PIO) e a flutuação (diferença entre o pico e a PIO mínima) em cada curva.

Para análise estatística dos resultados foi escolhido o olho direito de cada paciente.

2.3. Análise Estatística

Os dados de PIO das três curvas foram analisados inicialmente em conjunto. Foi realizada a Análise de Variância (ANOVA) de medidas repetidas com efeito das curvas, tempo e interação curvas-tempo. O valor de p menor ou igual a 0,05 foi estabelecido para indicar a significância estatística da diferença entre as curvas.

Para avaliar a reprodutibilidade das medidas nos mesmos horários foi utilizado o coeficiente de correlação intraclassa (CCI). A reprodutibilidade foi considerada baixa quando o valor do CCI foi $<0,4$, boa quando $\geq 0,4$ e $<0,75$ e excelente quando $\geq 0,75$.

Além disso, foi analisada a concordância das medidas em cada horário pelos gráficos de Bland-Altman.

Os gráficos de Bland-Altman também foram utilizados para avaliar a reprodutibilidade da PIO média, do pico pressórico e da flutuação entre as curvas.

O tamanho mínimo amostral, considerando uma variabilidade de 3 mmHg entre as medidas como critério de reprodutibilidade, foi de 15 olhos, para um poder de teste de 90% e uma confiabilidade de 95%. Foram avaliados 33 olhos porque esse foi o tamanho mínimo amostral calculado inicialmente para uma variabilidade de 2 mmHg, com o mesmo poder e mesma confiabilidade.

O valor de 3 mmHg foi o adotado no presente estudo para considerar a reprodutibilidade das medidas de PIO entre as curvas.

Todas as medidas foram executadas utilizando os programas SPSS versão 19 e SAS versão 9.2.

RESULTADOS

3. RESULTADOS

Dos 37 pacientes inicialmente selecionados que preenchem os critérios de inclusão, um foi excluído do estudo por apresentar PIO muito elevada (35 mmHg) na primeira CTD após a suspensão da medicação e outros três por terem realizado somente duas curvas pressóricas completas. Assim, foram incluídos no estudo 33 olhos de 33 indivíduos, sendo 18 do sexo masculino e 15 do sexo feminino, com idade média de $59,0 \pm 9,1$ anos (46 a 77 anos). Vinte e seis indivíduos eram da raça branca, 5 negros e 2 amarelos. Vinte e dois olhos foram considerados como suspeitos de glaucoma e 11 como glaucomatosos. Dos 22 pacientes com diagnóstico de suspeita de glaucoma no olho incluído no estudo, 5 tiveram o diagnóstico de glaucoma no olho contralateral. Dos 11 olhos que eram tratados com medicação antiglaucomatosa antes de iniciar o estudo, 7 foram considerados como suspeitos de glaucoma e 4 como portadores de glaucoma.

Na ANOVA não houve diferença entre as três curvas, ou seja, observou-se correlação entre elas, conforme se observa na TABELA I. Também não houve diferença entre os horários, exceto na medida das 6:00hs no leito.

TABELA I – Análise de variância com média e desvio-padrão das medidas de PIO nos diferentes horários das três CTDs de 24 horas

	9 hs	12 hs	15 hs	18 hs	21 hs	24 hs	6 hs	6 hs (leito)
Curva	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
1	15,53±3,89 ^a	15,03±3,86 ^a	14,73±3,95 ^a	14,36±3,30 ^a	13,24±3,18 ^a	12,94±2,74 ^a	14,55±3,53 ^a	19,18± 4,42 ^b
2	15,94±3,72 ^a	15,24±3,89 ^a	14,76±3,73 ^a	15,06±3,49 ^a	13,48±3,27 ^a	12,88±2,80 ^a	14,70±3,75 ^a	19,15± 4,29 ^b
3	15,91±4,31 ^a	15,67±4,03 ^a	14,97±4,10 ^a	14,82±3,92 ^a	13,67±3,62 ^a	13,64±3,31 ^a	15,00±3,60 ^a	19,24± 4,55 ^b
	P=0,8574	P=0,7994	P=0,9634	P=0,7256	P=0,8756	P=0,5165	P=0,8743	P=0,8743

Obs: Médias seguidas da mesma letra fixando curvas não diferem significativamente ao nível de 5% pelo teste de Tukey ajustado. As três curvas são semelhantes, ou seja, há correlação entre elas.

O CCI foi calculado para as medidas nos mesmos horários e seus valores estão descritos na TABELA II.

TABELA II – Valores do CCI e do intervalo de confiança (IC), calculados em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3).

	Curvas 1x2 (IC)	Curvas 1x3 (IC)	Curvas 2x3 (IC)
9 hs	0,917 (0,839-0,958)	0,854 (0,725-0,925)	0,866 (0,746-0,932)
12 hs	0,907 (0,820-0,953)	0,882 (0,775-0,940)	0,848 (0,715-0,922)
15 hs	0,872 (0,756-0,934)	0,913 (0,831-0,956)	0,901 (0,808-0,950)
18 hs	0,844 (0,708-0,920)	0,736 (0,529-0,860)	0,900 (0,808-0,949)
21 hs	0,850 (0,718-0,923)	0,879 (0,769-0,938)	0,894 (0,796-0,946)
24 hs	0,760 (0,567-0,874)	0,866 (0,746-0,932)	0,820 (0,667-0,907)
6 hs	0,823 (0,671-0,908)	0,763 (0,573-0,876)	0,765 (0,575-0,876)
6 hs (leito)	0,820 (0,666-0,907)	0,826 (0,677-0,910)	0,881 (0,773-0,940)

Além do CCI, foi analisada a concordância das medidas pelos gráficos no formato de Bland-Altman. A reprodutibilidade foi definida como uma variação de até 3 mmHg entre as medidas de uma CTD e outra, e não conforme a descrição de Bland & Altman(75), visto que a decisão sobre os limites de concordância nesses casos deve utilizar critérios clínicos e não estatísticos(76).

Os gráficos de Bland-Altman estão organizados nas TABELAS III-A e III-B. Nos gráficos, o eixo x representa os pacientes e o eixo y a diferença da PIO.

TABELA III-A – Gráficos de Bland-Altman, com análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3) às 9:00 hs, 12:00 hs, 15:00 hs e 18:00 hs.

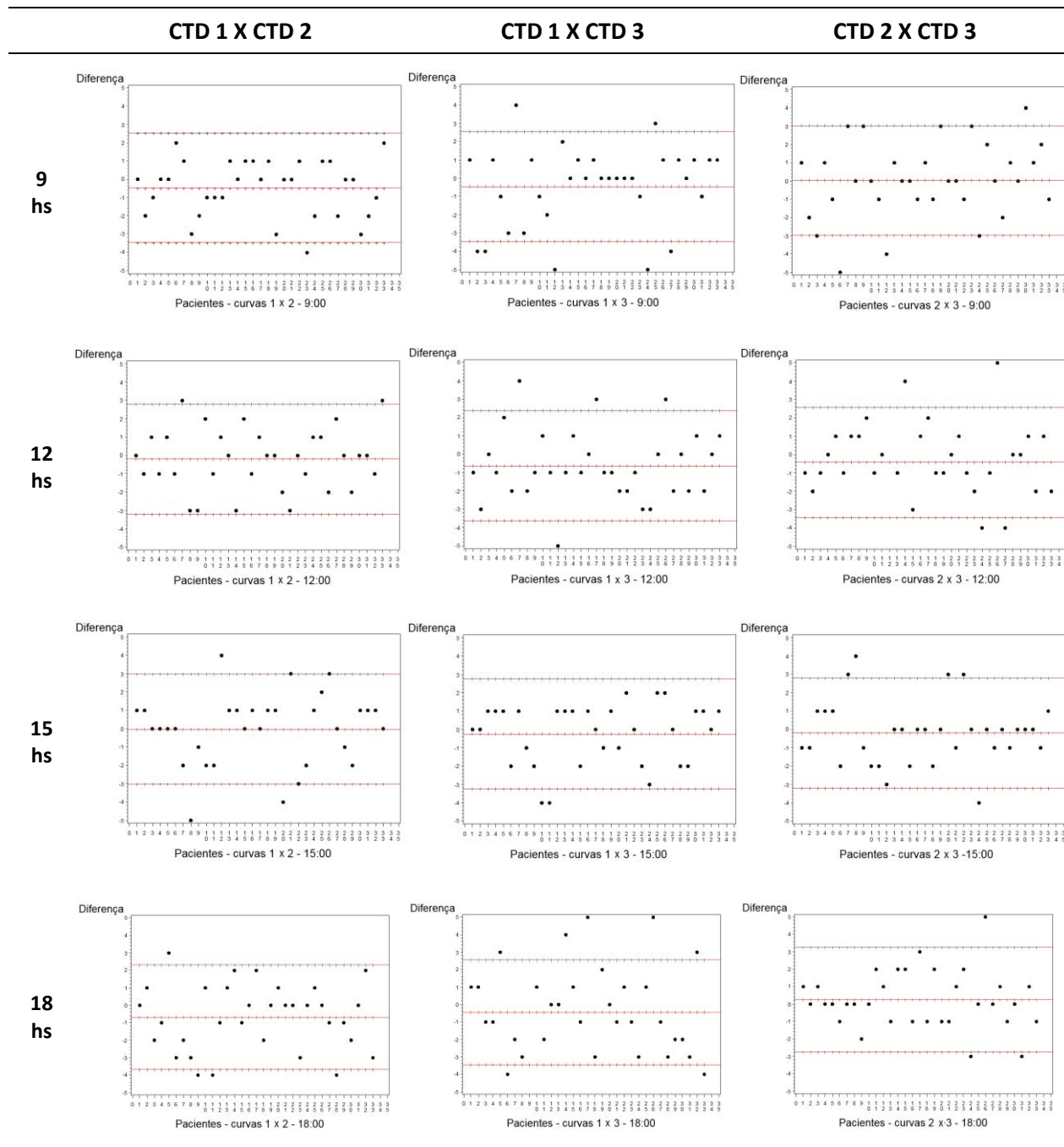
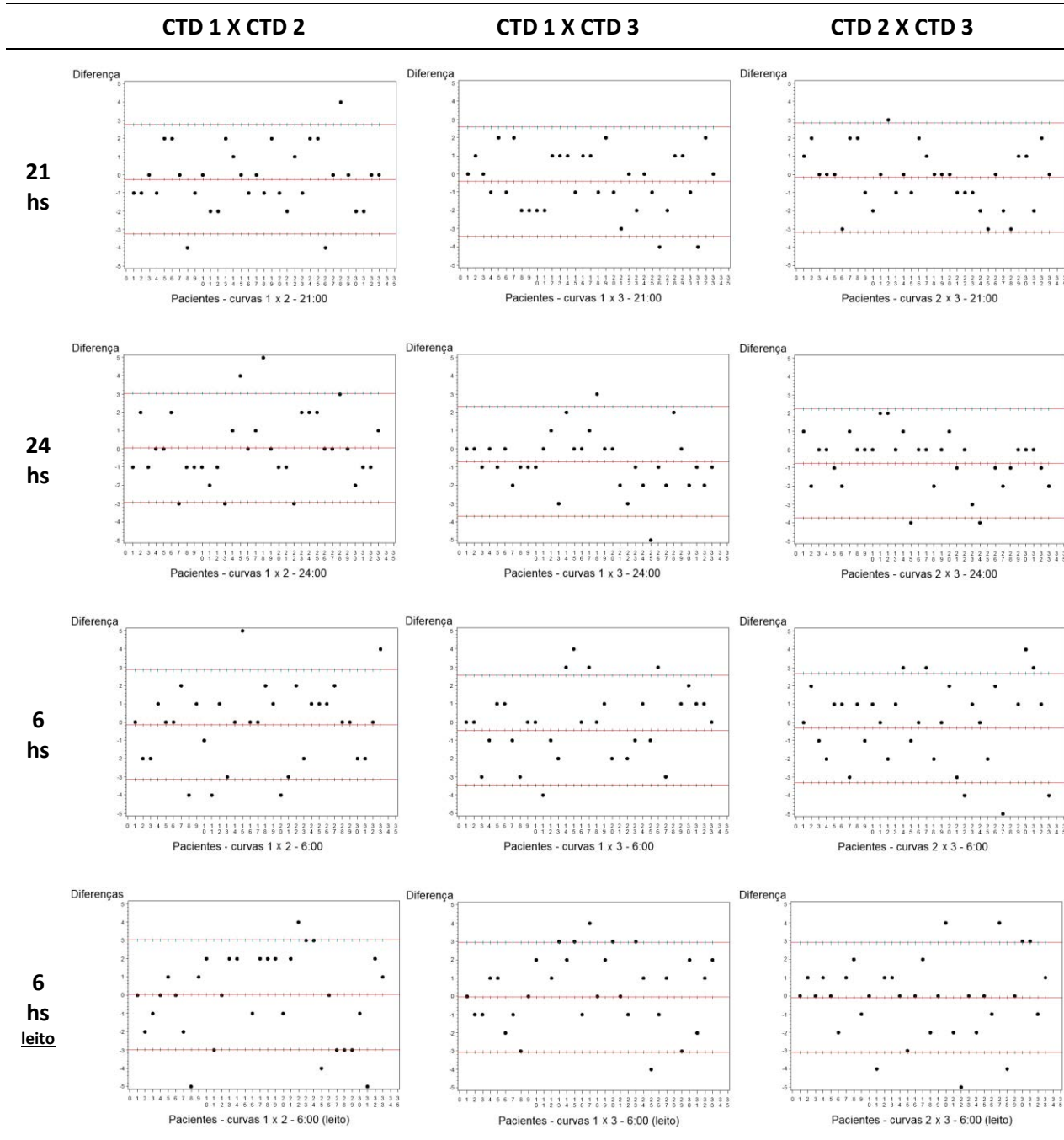


TABELA III-B – Gráficos de Bland-Altman, com análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3) às 21:00 hs, 24:00 hs, 6:00 hs e 6:00 hs no leito.



Foi calculada a porcentagem de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg nos gráficos de Bland-Altman mostrados nas TABELAS III-A e III-B. Esses valores percentuais encontram-se na TABELA IV.

TABELA IV – Porcentagem (%) de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg nos gráficos de Bland-Altman, com análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3).

	9 hs	12 hs	15 hs	18 hs	21 hs	24 hs	6 hs	6 hs (leito)
Curvas 1 x 2	97,0%	93,9%	84,8%	87,9%	90,9%	84,8%	84,8%	72,7%
Curvas 1 x 3	78,8%	87,9%	93,9%	75,8%	93,9%	93,9%	78,8%	75,8%
Curvas 2 x 3	84,8%	84,8%	84,8%	90,9%	97,0%	90,9%	75,8%	90,9%

Os gráficos de Bland-Altman também foram utilizados para a avaliação da reprodutibilidade da PIO média, dos picos pressóricos e da flutuação. A flutuação foi considerada como a diferença entre o pico pressórico (maior valor de PIO) e a PIO mínima encontrada na CTD. As TABELAS V, VI e VII mostram os gráficos e a proporção de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg da PIO média, do pico e da flutuação, respectivamente.

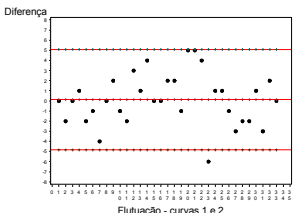
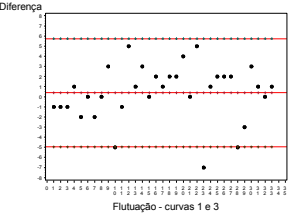
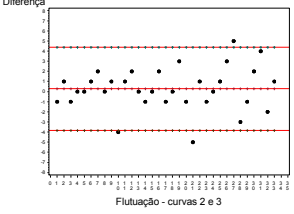
TABELA V – Reprodutibilidade da PIO média, com a porcentagem (%) de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg, com a análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3).

Curvas	Gráficos	% de pontos dentro do limite de concordância
1 x 2		100%
1 x 3		100%
2 x 3		100%

TABELA VI – Reprodutibilidade dos picos pressóricos, com a percentagem (%) de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg, com a análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3).

Curvas	Gráficos	% de pontos dentro do limite de concordância
1 x 2		84,8%
1 x 3		97,0%
2 x 3		97,0%

TABELA VII – Reprodutibilidade da flutuação, com a porcentagem (%) de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg, com a análise das curvas em pares (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3, CTD 2 com CTD 3).

Curvas	Gráficos	% de pontos dentro do limite de concordância
1 x 2		97,0%
1 x 3		90,9%
2 x 3		90,9%

DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

A reprodutibilidade da curva pressórica está pressuposta nos protocolos de pesquisa e no tratamento do glaucoma, pois a avaliação do efeito de uma droga se faz com a medida da PIO nos mesmos horários, na suposição de que os efeitos sejam decorrentes somente da ação do medicamento. Se essa reprodutibilidade não ocorre, tal prática estaria invalidada(77). Também passaria a ser questionável a validade da CTD, e, segundo Sit(55), os dispositivos de monitoramento temporário da PIO teriam utilidade limitada na falta de um padrão de comportamento pressórico reprodutível.

Embora a literatura seja farta de estudos sobre o comportamento diário da PIO, os trabalhos sobre sua reprodutibilidade, quando medida em diferentes dias, ainda são relativamente escassos e com resultados controversos.

4.1. Sobre a Metodologia

O número de repetições das curvas pressóricas varia entre os diversos estudos sobre sua reprodutibilidade, assim como os horários das medidas e o tonômetro utilizado. De Venecia & Davis(49), utilizando o tonômetro de Schiotz, realizaram três curvas pressóricas em três dias consecutivos, Wilensky(70) avaliou o comportamento da PIO em 4 a 8 dias com um tonômetro de aplanção manuseado em casa pelo paciente, Rotchford et al.(78), com o tonômetro de Goldmann, realizaram três avaliações semanais antes e três avaliações semanais após a introdução de travoprostá para o tratamento de glaucoma primário de ângulo aberto e de hipertensão ocular e Mottet et al.(79) realizaram seis sessões de medidas com pneumotonômetro. Porém, em sua grande maioria, os estudos avaliaram a reprodutibilidade das medidas em duas repetições(65)(77)(80)(81)(82)(83)(84)(85)(86)(87). A avaliação da reprodutibilidade com duas curvas aumenta a possibilidade de que os resultados sejam devidos ao acaso. Por isso, no presente estudo, avaliamos a reprodutibilidade em três curvas pressóricas. Além disso, o tamanho amostral mínimo, considerando uma variabilidade de 3 mmHg, para um poder de teste de 90% e uma confiabilidade de 95%, foi de 15 olhos. Este estudo apresentou uma amostra de 33 olhos, o que também contribui para diminuir o efeito do acaso nos resultados.

O período de avaliação da PIO também é um aspecto importante. Vários estudos avaliaram a reprodutibilidade somente de medidas diurnas(77)(78)(83), ou até às 20:00 hs(81)(82) ou 22:00 hs(85). O estudo de Wilensky(48) não fixou horários; o participante deveria realizar as medidas ao acordar, por volta do meio-dia, no meio da tarde, após o jantar e ao deitar-se. Outros avaliaram a PIO em 24 horas(19)(49)(65)(79)(80)(84)(86)(87), o que é importante para observar o comportamento da PIO no período noturno. Rodrigues et al.(88) observaram que a curva pressórica somente com medidas diurnas (9:00 hs, 12:00 hs, 15:00 hs e 18:00 hs) deixou de detectar os picos pressóricos em 60,42% dos indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto e 88,24% dos indivíduos com suspeita de glaucoma, quando comparada à CTD de 24 horas com avaliação no leito às 6:00 hs, sendo que esses picos podem estar relacionados à piora do campo visual(89).

Os horários das medidas e o intervalo entre elas varia muito nos estudos da literatura. Kitazawa & Horie(39) realizaram a curva tensional de 24 horas em indivíduos normais, hipertensos oculares e com glaucoma primário de ângulo aberto, com medidas de hora em hora, utilizando o tonômetro de Goldmann. Os autores criticaram a avaliação da PIO em medidas esparsas (2 horas ou mais de intervalo), com poucas medidas após meia-noite. Apesar de aumentar a acurácia, acreditamos que essa metodologia seria impraticável na rotina clínica. Neste presente estudo foi seguida a padronização da CTD que é realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, segundo a metodologia preconizada por Sampaolesi et al.(34).

A técnica de medida com tonômetro de Goldmann também varia nos diversos estudos. Naqueles em que há descrição da técnica, observamos autores que consideram a média de duas ou até três medidas(81)(82). No presente estudo realizamos apenas uma medida, exceto nos casos em que havia dúvida pela dificuldade de alguns pacientes em manter os olhos imóveis ou pelo espasmo palpebral, assim como pela falta de definição dos semicírculos da tonometria de Goldmann em algumas ocasiões. Optou-se por uma medida somente, pois, observa-se tendência a diminuição do valor da PIO em medidas repetidas(63). Quanto ao colírio anestésico com fluoresceína, muitos clínicos preparam sua própria mistura e não existe um consenso quanto à diluição adequada(90).

A avaliação da PIO em posição supina foi realizada com o tonômetro de aplanção de Perkins, que apresenta boa correlação com as medidas do tonômetro

de Goldmann(23)(91)(92) e foi utilizado em vários estudos na literatura(13)(23)(30)(80)(87).

A literatura mostra que a acurácia intraobservador das medidas realizadas com o tonômetro de Goldmann é de 2 a 2,5 mmHg(90)(93), chegando a 4 mmHg de variabilidade interobservador(90). Utilizamos a margem de 3 mmHg como critério de reprodutibilidade, como nos estudos de Realini et al.(94) e Medina et al.(95). A escolha de um critério de reprodutibilidade da PIO não é algo simples. Susanna et al.(80) e Takahashi et al.(87) utilizaram a variação percentual da PIO para estabelecer um padrão de reprodutibilidade. Os autores escolheram a margem de 10%, que pode ser bem rigorosa em casos de medidas mais baixas de PIO, ficando até abaixo da margem de erro do tonômetro. A escolha do valor de 3 mmHg foi baseada na acurácia do tonômetro, mas deve-se observar que em valores de PIO mais baixas, ela representa uma variação percentual elevada. Entretanto, essa variabilidade, mesmo representando uma diferença percentual elevada, é uma característica da tonometria de aplanção de Goldmann, observada na prática clínica.

Quanto à amostra do estudo, que analisou conjuntamente indivíduos com glaucoma inicial ou moderado e suspeitos de glaucoma, observa-se que na prática existe uma grande dificuldade em separá-los. Foster et al.(96) abordaram a dificuldade em definir os casos de glaucoma em estudos de prevalência da doença e propuseram critérios de diagnóstico para estudos populacionais. Os autores sugeriram o diagnóstico baseado em níveis de evidência: no primeiro nível estariam indivíduos com evidência de alteração estrutural no disco óptico e funcional na campimetria; no segundo, indivíduos com alteração estrutural maior ou igual ao percentil 99,5 da população normal se a campimetria não fosse possível; e no terceiro nível, indivíduos com PIO acima do percentil 99,5 se o exame do disco óptico e campimetria estivessem impossibilitados. Entretanto, esses critérios, que visam uma uniformização para a comparação de prevalências em estudos populacionais, não servem para a orientação diagnóstica na prática clínica, visto que indica, em muitos casos, somente estágios avançados da doença. Na prática clínica, são frequentes os casos em que há dúvidas sobre a real existência ou não do glaucoma, com divergências entre examinadores(16). Observou-se, no presente estudo, que sete pacientes com suspeita de glaucoma estavam em tratamento com hipotensores. Além disso, cinco dos pacientes considerados suspeitos de glaucoma

tiveram o diagnóstico de glaucoma estabelecido no olho contralateral. Segundo Casson et al.(15), o termo “glaucoma” se aplica igualmente a um olho ou a um indivíduo. Se um olho de um indivíduo é considerado como tendo glaucoma, então o indivíduo é considerado um portador de glaucoma. O estudo de Mansouri et al.(65) também avaliou em conjunto pacientes com suspeita de glaucoma e com glaucoma estabelecido, mas sem a suspensão prévia da medicação em uso. Os estudos de Hatanaka et al.(77)(83) também avaliaram em conjunto indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto e hipertensos oculares sem tratamento. De fato, o diagnóstico de glaucoma é baseado em um conjunto de evidências disponíveis, cuja interpretação varia entre os examinadores, que desenvolvem um grau de convicção sobre a probabilidade de um indivíduo ter a doença. Isso é considerado uma abordagem Bayesiana para tomada de decisões. Essa variabilidade na interpretação dos dados e a subjetividade da abordagem Bayesiana leva ao surgimento de um grupo de pacientes considerados “suspeitos de glaucoma”, que representam uma porção considerável dos indivíduos avaliados na rotina médica(15). Na prática clínica, observa-se que uma conduta adequada não depende necessariamente de um diagnóstico definitivo(15). Neste estudo, por exemplo, dos 11 pacientes que faziam uso de medicação antiglaucomatosa, 7 tiveram o diagnóstico de suspeita de glaucoma, ou seja, eram tratados mesmo sem um diagnóstico estabelecido da doença, ou possivelmente foram considerados glaucomatosos previamente por outro examinador.

4.2. Sobre a Análise Estatística e Resultados

Quanto à análise estatística, as curvas pressóricas foram avaliadas inicialmente em conjunto pela Análise de Variância (ANOVA), cujos dados encontram-se na TABELA I, em RESULTADOS. A ANOVA demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa nas médias entre as três curvas. Entretanto, apesar desse dado indicar uma possível reprodutibilidade, não é adequado analisar em conjunto curvas de pacientes que apresentam perfis diferentes entre si. Também é importante, no estudo da reprodutibilidade, avaliar se ela ocorre intraindivíduo. Além disso, como não houve diferença entre os tempos, exceto na medida das 6:00 hs no leito, quando ocorreu o pico, não é possível avaliar a flutuação da PIO ao longo das CTDs com a ANOVA.

Para avaliar a reprodutibilidade intraindivíduo utilizou-se o coeficiente de correlação intraclasse (CCI). Para isso, as curvas foram analisadas duas a duas em todos os momentos. O CCI é elevado quando há pouca variação nas medidas obtidas no mesmo sujeito, comparado com as medidas obtidas de diferentes sujeitos(83). Neste estudo, o CCI mostrou reprodutibilidade excelente, isto é, valor maior ou igual a 0,75 em todas as avaliações, exceto na análise entre a primeira e a terceira curvas no horário das 18:00 hs, em que o CCI foi de 0,736, ou seja, boa. O CCI também foi utilizado em outros estudos para avaliar a reprodutibilidade de medidas de PIO(77)(81)(82)(83)(84)(85).

Utilizamos, também, os gráficos de Bland-Altman para avaliar a concordância entre as curvas. Não utilizamos o termo análise de Bland-Altman, pois, segundo Bunce(76), não se trata de uma análise, mas de uma técnica para validação dos limites de concordância. Embora a ANOVA tenha mostrado que, em média, não há diferença entre as curvas, isso não significa que haja concordância entre elas. Bland & Altman(75) sugeriram que a melhor maneira de comparar dois métodos de medidas é avaliar a concordância entre elas, em vez de comparar médias ou somente a existência de correlação. Bland & Altman(75) ressaltaram a necessidade de considerar dois aspectos da concordância: como os métodos (em nosso estudo, as curvas) concordam na média e como as medidas concordam nos indivíduos. Assim, pode haver discrepância entre indivíduos, mas com discrepância próxima a zero nas medidas no mesmo indivíduo. Portanto, o aspecto mais importante no estudo da reprodutibilidade da CTD é sua avaliação intraindivíduo.

A decisão sobre os limites de concordância, se são adequados ou não, é clínica e não estatística(76). Por isso, no presente estudo foi adotado o limite de concordância de 3 mmHg, baseado na variabilidade intra e interpessoal das medidas com o tonômetro de Goldmann, como já mencionado anteriormente. Vasconcelos-Moraes & Susanna Jr.(93), por exemplo, utilizaram o gráfico de Bland-Altman para avaliar a concordância dos picos pressóricos do teste de sobrecarga hídrica e da minicurva tensional diária dentro do limite de ± 2 mmHg, estabelecido pelos autores.

Outro estudo que utilizou os gráficos de Bland-Altman para avaliação da reprodutibilidade da PIO foi o de Medina et al.(95). Os autores avaliaram a reprodutibilidade do teste de sobrecarga hídrica, que também se comporta como uma curva pressórica obtida em um teste de estresse(93), quando realizada em diferentes horários (7:00 hs, 12:00 hs e 17:00 hs). Medina et al.(95) também

ênfatazaram a importância da avaliação das diferenças das medidas em cada indivíduo, em vez da avaliação dos resultados pela média. Em seu estudo, os autores observaram uma forte correlação dos valores de picos pressóricos nos testes de sobrecarga hídrica, tanto em indivíduos normais como naqueles com glaucoma, quando se utilizou a análise de regressão linear. Entretanto, quando os picos foram analisados com os gráficos de Bland-Altman, os autores observaram que 23% dos indivíduos normais e 20% dos indivíduos com glaucoma apresentaram uma diferença maior ou igual a 3 mmHg, o que foi considerado significativo pelos mesmos. Observa-se que Medina et al.(95) consideraram diferenças iguais ou maiores que 3 mmHg como não aceitáveis do ponto de vista clínico.

Nos gráficos de Bland-Altman do presente estudo, a porcentagem de pontos dentro do limite de concordância de 3 mmHg variou de 72,7% a 97,0%. Na maior parte das vezes, a porcentagem de pontos dentro dos limites de concordância esteve acima de 80% (18 em 24 observações, ou seja, 75% das vezes). O horário com a menor porcentagem de pontos dentro do limite de concordância foi às 6:00 horas no leito, com 72,7% na comparação das curvas 1 e 2, 75,8% na comparação das curvas 1 e 3 e 78,8% na comparação das curvas 2 e 3. Deve-se lembrar que, neste horário, a medida foi realizada com o tonômetro de Perkins, que apresenta maior dificuldade de manuseio e de leitura das medidas quando comparado ao tonômetro de Goldmann(91).

Assim, podemos considerar que, pelos valores do CCI e pelos gráficos de Bland-Altman, houve uma boa reprodutibilidade intraindivíduo da CTD, quando avaliamos os valores de PIO em cada horário.

4.3. Sobre a Reprodutibilidade da Curva Pressórica na Literatura

Existem na literatura alguns estudos sobre a reprodutibilidade da CTD. Os estudos variam quanto à metodologia e à população estudada, assim como seus resultados e conclusões.

Segundo Realini et al.(81)(82), seus estudos e os de De Venecia & Davis(49) e Wilensky et al.(70) sugeriram que não há reprodutibilidade da curva diária de PIO. Os estudos de Murotani et al.(84) e Arora et al.(85) avaliaram a reprodutibilidade da PIO seguindo a mesma abordagem de Realini et al.(81)(82) e também concluíram que ela não ocorre, pelo menos em sua variabilidade. Aptel et al.(97), em um estudo

de longo prazo, também não encontraram reprodutibilidade da curva pressórica. Entretanto, outros autores, como Katavisto(19), Susanna et al.(80), Takahashi et al.(87), Hatanaka et al.(77)(83), Rotchford et al.(78), Mottet et al.(79) e Mansouri et al.(65) observaram boa reprodutibilidade em diversas formas de abordagem da PIO.

O estudo de De Venecia & Davis(49) avaliou a PIO com tonômetro de Shiotz em 3 períodos consecutivos de 24 horas, com a observação da flutuação e do pico em cada período. A PIO foi medida às 10:00 hs, 14:00 hs, 19:00 hs, 24:00 hs e 5:00 hs. A população estudada foi de indivíduos do sexo masculino, considerados jovens (idade média de 32,5 anos) e sem glaucoma. Considerou-se que não houve reprodutibilidade porque os autores encontraram uma variação maior da PIO no primeiro dia em relação ao segundo e terceiro dias. Não houve diferença na variação média da PIO entre o segundo e terceiro dias. Embora tenha sido significativa, observamos que a diferença na variação média no primeiro dia foi pequena em relação ao segundo e terceiro dias ($5,9 \pm 3,0$ mmHg no primeiro dia, $5,0 \pm 2,4$ mmHg no segundo dia e $4,9 \pm 2,2$ mmHg no terceiro dia). Outro dado interessante é que os autores observaram padrões de comportamento diário da PIO, que os levou a classificar as curvas em descendentes (com pico noturno), ascendentes (com pico às 10:00 hs ou 14:00 hs), com duplo pico (dois picos pressóricos no período de 24 horas) e irregulares, sendo que este último tipo de perfil representou somente 7% dos casos.

Wilensky et al.(70) avaliaram a reprodutibilidade de curvas pressóricas em indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), hipertensão ocular (HO) e normais, com 5 medidas diárias de PIO realizadas em casa com tonômetro de aplanção manuseado pelo próprio paciente, por um período de 4 a 8 dias. Os horários das medidas não foram rígidos: os pacientes foram orientados a realizá-las ao acordar, ao meio-dia, no meio da tarde, após o jantar e ao deitar-se. Alguns indivíduos faziam uso de medicação antiglaucomatosa. Os autores observaram o tipo de curva diária à partir dessas medidas e observaram que 100% dos indivíduos normais, 77% dos pacientes com HO e 72% dos pacientes com GPAA apresentaram um padrão rítmico da PIO. Entre os pacientes com HO e GPAA, 16% e 22% respectivamente, apresentaram um comportamento errático da PIO. As mesmas medidas foram repetidas em um grupo de pacientes com HO e GPAA meses após e observou-se uma mudança no padrão da curva em 72% dos pacientes com HO e 66% dos pacientes com GPAA, fato que levou a sugerir uma falta de

reprodutibilidade do padrão da curva. Entretanto, observa-se que o intervalo de tempo para a repetição das medidas variou bastante, de 1 a 45 meses, e embora os autores declarem que não houve uma intervenção cirúrgica no período, eles não esclarecem sobre eventuais alterações na terapêutica clínica e o seguimento correto do tratamento pelos pacientes. É possível que esses fatores possam ter influenciado na mudança de padrão da PIO, pois mudanças na flutuação de longo prazo podem significar progressão da doença ou alteração na terapêutica(55). As medidas realizadas no período de 4 a 8 dias mostraram que na maioria dos pacientes pôde-se identificar um padrão rítmico reprodutível da PIO.

Realini et al.(81) avaliaram a reprodutibilidade da PIO em indivíduos sem glaucoma em duas curvas pressóricas diurnas realizadas com um intervalo de uma semana. A PIO foi medida de 2 em 2 horas das 8:00 hs às 20:00 hs e a concordância entre as medidas da primeira e da segunda curva realizadas no mesmo horário foi avaliada com o CCI. Essa avaliação demonstrou uma correlação regular a boa, que variou de 0,37 a 0,62 nos olhos direitos e de 0,35 a 0,71 nos olhos esquerdos. Os autores avaliaram, posteriormente, a variação da PIO entre os horários (8:00 hs às 10:00 hs, 10:00 hs às 12:00 hs, etc.) da primeira curva e compararam com a variação da PIO entre os horários correspondentes da segunda curva e encontraram uma correlação pobre de -0,25 a 0,15 nos olhos direitos e -0,40 a 0,22 nos olhos esquerdos. Entretanto, a avaliação da variação da PIO entre horários deve ser vista com precaução, pois, na metodologia do estudo, a medida da PIO com o tonômetro de Goldmann, realizada por tecnólogos, considerou a média de duas medidas se a diferença entre elas fosse de até 3 mmHg, ou a média de 3 medidas se as duas primeiras apresentassem uma diferença de 4 mmHg ou mais. Esse dado sugere uma imprecisão, ou pelo menos, a possibilidade de uma variação significativa nas medidas, que pode influenciar a avaliação da variação da PIO entre momentos. Além disso, o simples fato de envolver mais medidas e momentos pode levar a uma menor concordância da variação da PIO(77). A comparação direta da PIO medida nos mesmos horários nas duas curvas parece ser menos sujeita a erro que a comparação da variação da PIO entre horários. Se analisado desta forma, haveria regular ou boa reprodutibilidade da PIO entre as duas curvas no estudo citado.

Realini et al.(82) também avaliaram a reprodutibilidade da PIO em indivíduos com GPAA em uso de medicação antiglaucomatosa tópica, utilizando a mesma

metodologia. Como no estudo citado anteriormente, encontraram uma boa concordância nos valores da PIO medidas no mesmo horário entre as duas curvas, com o CCI variando de 0,45 a 0,71 nos olhos direitos e de 0,51 a 0,71 nos olhos esquerdos. E, como no estudo com indivíduos sem glaucoma, a correlação foi pobre ao comparar a variação da PIO entre horários entre as duas curvas (-0,08 a 0,38 nos olhos direitos e -0,11 a 0,36 nos olhos esquerdos).

Murotani et al.(84) avaliaram a reprodutibilidade da CTD, com medidas da PIO das 6:00 hs às 24:00 hs a cada 3 horas, em dois dias consecutivos, em pacientes com glaucoma de pressão normal sem uso de medicação. Os autores utilizaram o CCI para avaliar a concordância da PIO em cada horário e a variação da PIO entre horários. Os autores concluíram que houve boa reprodutibilidade ao comparar a PIO nos horários correspondentes das duas curvas, com o CCI variando de 0,51 a 0,68, mas houve concordância pobre ao comparar a variação entre horários, com CCI de -0,23 a 0,33.

Arora et al.(85) avaliaram a reprodutibilidade da PIO com medidas das 7:00 hs às 22:00 hs, a cada 3 horas, com intervalo de uma semana, em pacientes com GPAA sob tratamento. Os autores utilizaram o CCI para avaliar a reprodutibilidade nos horários correspondentes e a variação entre horários. Foi observada correlação pobre a boa entre os horários correspondentes (0,04 a 0,56) e pobre da variação da PIO entre horários (-0,23 a 0,33).

Observa-se que os estudos de Murotani et al.(84) e Arora et al.(85) avaliaram os mesmos aspectos da PIO e utilizaram a mesma metodologia estatística que Realini et al.(81)(82). Ambos concluíram, como Realini et al.(81)(82), que a PIO não é reprodutível devido à concordância pobre da variação da PIO entre momentos, embora a comparação da PIO medida em momentos correspondentes, isto é, nos mesmos horários, mostre regular a boa concordância. Deve-se observar, ainda, que nos estudos de Realini et al.(82) e Arora et al.(85), os pacientes encontravam-se em tratamento com hipotensores oculares. Embora o estudo de Realini et al.(82) afirme que houve a checagem do uso da medicação, fatores como a instilação correta do colírio e a rigidez nos horários de aplicação podem influenciar nas medidas da PIO e na avaliação da reprodutibilidade.

Aptel et al.(97), em estudo retrospectivo em pacientes com glaucoma, com e sem medicação, analisando 4 curvas pressóricas realizadas com intervalo de 6 meses, observaram baixa reprodutibilidade das medidas de PIO com uso do CCI. Os

autores concluíram que o valor preditivo da primeira curva para estimar a flutuação nas curvas subsequentes foi limitado. No entanto, como no estudo de Wilensky et al.(70), é necessário considerar fatores como progressão da doença e perda da eficácia do tratamento na reprodutibilidade a longo prazo.

Outros autores, no entanto, encontraram boa reprodutibilidade da PIO. Susanna et al.(80) avaliaram olhos com PIO acima de 21 mmHg, câmara anterior profunda e sem uso de medicação, em duas curvas pressóricas de 24 horas, realizadas em dias consecutivos. A PIO foi medida a cada 3 horas, das 9:00 hs às 6:00 hs do dia seguinte, exceto no horário das 3:00 hs. No horário das 6:00 hs, a medida foi realizada com o paciente deitado no leito. Os autores estabeleceram como critério de boa reprodutibilidade variação menor que 10% da PIO. Segundo esse critério, os autores consideraram boa a reprodutibilidade encontrada, de 87,5% do pico pressórico e de 75% da PIO média. Takahashi et al.(87) realizaram estudo com a mesma metodologia, exceto pela repetição das curvas em dias não consecutivos (intervalo entre 7 e 30 dias) e observaram reprodutibilidade de 67,8% do pico pressórico e de 78,6% da PIO média.

Hatanaka et al.(83) avaliaram olhos com HO ou com glaucoma de ângulo aberto sem tratamento, em dias consecutivos, com medidas de PIO às 8:00 hs, 11:00 hs, 14:00 hs e 16:00 hs. Para a avaliação da reprodutibilidade das medidas da primeira visita em relação às medidas da segunda visita foi utilizado o CCI, cujo valor variou de 0,80 a 0,86. Concluiu-se que houve uma excelente concordância nas medidas da PIO em todos os horários. Os mesmos autores(77) avaliaram a reprodutibilidade da PIO média, do pico, da PIO mínima e da flutuação, sendo esta calculada de duas formas: como a diferença entre a PIO máxima e mínima e como o desvio-padrão de todas as medidas da curva pressórica. Foi observada reprodutibilidade, com correlação excelente, da PIO média (CCI=0,91), do pico (CCI=0,85) e da PIO mínima (CCI=0,83). A flutuação apresentou menor reprodutibilidade quando calculada como a diferença entre o pico e a PIO mínima (CCI=0,60) e também como o desvio-padrão de todas as medidas da curva (CCI=0,62). Segundo os autores, a excelente reprodutibilidade do pico e da PIO mínima, e apenas regular da flutuação, pode ser explicada, da perspectiva estatística, pelo fato da reprodutibilidade do pico e da PIO mínima envolverem somente dois dados em determinado ponto (momento). A avaliação da flutuação está relacionada a uma maior variabilidade inerente ao maior número de dados e ao

maior número de momentos avaliados, o que geralmente leva a uma concordância mais pobre, fato este constatado nos estudos de Realini et al.(81)(82), Murotani et al.(84) e Arora et al.(85).

Mansouri et al.(65) utilizaram uma nova tecnologia para avaliar a reprodutibilidade da PIO em 40 olhos de 40 pacientes com suspeita de glaucoma e com glaucoma estabelecido, sendo 27 olhos em uso de medicação tópica antiglaucomatosa. Os autores utilizaram uma lente de contato com sensor (SENSIMED Triggerfish CLS; Sensimed AG), que realiza a aferição da PIO baseada na alteração da curvatura da córnea e na alteração da circunferência do limbo, assumindo que são decorrentes da alteração pressórica. Esse dispositivo não mostra os resultados em mmHg, mas em unidades arbitrárias, de acordo com a variação do sinal elétrico. Os pacientes foram submetidos a duas sessões de uso da lente de contato com sensor durante 24 horas, com uma semana de intervalo entre elas. Os autores encontraram uma correlação regular a boa entre as duas sessões, utilizando a correlação de Pearson. Segundo os autores, na avaliação da reprodutibilidade de medidas é necessário distinguir se a variabilidade seria decorrente do método diagnóstico ou da variação fisiológica. No estudo, os autores não comentam se consideram o padrão da PIO de um paciente reprodutível, mas somente sobre a correlação das medidas realizadas com a lente de contato com sensor em duas sessões. Uma limitação deste novo método é que, até o momento, não existe uma calibração em mmHg disponível para a lente de contato com sensor(86). Os mesmos autores(86) avaliaram o ritmo circadiano da PIO com a lente de contato com sensor e observaram que 62,9% dos pacientes apresentaram reprodutibilidade da acrófase noturna e 14,3% apresentaram um ritmo de baixa amplitude. Concluíram, então, que 77,2% dos pacientes apresentaram um padrão reprodutível do comportamento da PIO, seja da acrófase ou do padrão de baixa amplitude. Entretanto, 17,1% dos pacientes não apresentaram acrófases reprodutíveis entre as duas sessões. Os autores questionaram se essa falta de reprodutibilidade deveu-se a uma verdadeira mudança pressórica ou a fatores relacionados à lente de contato (perda de sinal, movimentação da lente, manipulação dos acessórios do sistema durante o sono ou alterações das propriedades da córnea). Como comentado anteriormente, as medidas com a lente de contato são reportadas em unidades arbitrárias de medida, que não são comparáveis entre diferentes olhos. Uma grande desvantagem da lente de contato é

que não permite aplicar um fator de calibração para converter as unidades de medida em mmHg e comparar valores de pressão absolutos de diferentes sessões de avaliação da PIO. Assim, também não é possível avaliar reduções absolutas da PIO depois de uma intervenção terapêutica. Apesar dos autores(86) questionarem a qualidade das atuais técnicas de avaliação da PIO para o estudo de sua reprodutibilidade, com poucas medidas quando comparado à lente de contato com sensor, esta nova tecnologia apresenta grande limitação quando se pretende avaliar a reprodutibilidade dos valores da PIO.

Rotchford et al.(78) avaliaram ambos os olhos de 30 pacientes com glaucoma de ângulo aberto e com HO, com avaliação da PIO com tonômetro de Goldmann às 8:00 hs, 11:00 hs e 16:00 hs em três visitas semanais, e repetição das medidas após a introdução de travoprostá em mais três visitas semanais. Os autores observaram valores de CCI considerados como concordância boa a excelente no olho com a PIO mais alta no recrutamento, tanto antes como após o tratamento. No outro olho, o CCI mostrou concordância regular a boa.

Mottet et al.(79) avaliaram seis olhos de seis indivíduos normais do sexo masculino, de hora em hora, em posição supina, com pneumotonômetro, durante 24 horas. Foram realizadas seis sessões de medidas, com intervalos de uma semana. No total, os autores realizaram 36 sessões de medidas da PIO e observaram ritmo nictemeral significativo em 30 (83%). Os autores salientaram que a PIO é influenciada por diversos fatores, principalmente a postura. Mas o fato dos indivíduos exibirem a PIO mais elevada nas medidas noturnas que nas diurnas, mantendo a posição supina constante, sugere um controle circadiano do ritmo da PIO, que pode ser constante e repetível.

Observa-se que alguns estudos, a exemplo do nosso, avaliaram a reprodutibilidade das medidas da PIO. Outros avaliaram a reprodutibilidade do comportamento da curva pressórica (como o perfil da curva ou o horário da acrófase), ou a reprodutibilidade de parâmetros como PIO média, pico pressórico flutuação.

A reprodutibilidade da PIO, quando medida nos mesmos horários, variou de boa a excelente em nosso estudo com o CCI. Na avaliação de outros autores(81)(82)(83)(84), os coeficientes variaram entre os estudos, sendo a reprodutibilidade considerada regular até excelente. Quanto ao uso dos gráficos de Bland-Altman para avaliação da reprodutibilidade da CTD, o único trabalho que

encontramos na literatura foi o de Murotani et al.(84), que mostrou que a diferença média da PIO entre os dois dias de estudo não foi estatisticamente significativa em cada horário, exceto às 6:00 hs. Como comentado anteriormente, ao utilizar o valor de 3 mmHg como limite de concordância, encontramos reprodutibilidade da PIO em cada horário que variou de 72,7 a 97,0% com os gráficos de Bland-Altman.

Um resumo dos estudos sobre a reprodutibilidade da PIO encontra-se na TABELA VIII, a seguir.

TABELA VIII – Resumo dos estudos de reprodutibilidade da PIO.

Autor	Diagnóstico	Olhos (Indivíduos)	Medidas	Repetições	Tonômetro	Examinador	Análise	Reprodutibilidade
De Venecia G & Davis MD (1963)	Normal	230 (115)	10hs,14hs, 19hs,24hs, 5hs	3 (dias consecutivos)	Shiotz	O autor	NI (A)	Varição diurna 1º dia > (2º dia = 3º dia) Identificação de perfis de curvas
Katavisto M (1964)	Glaucoma S/T e C/T (B)	642 (340)	0h,4hs, 6hs,8hs, 10hs,13hs, 16hs,19hs	Média de 3 antes do tratamento NI após o tratamento	Shiotz	Médicos e enfermeiras	NI	85,5% de regularidade periódica (PIO máxima e mínima medidas no mesmo horário)
Susanna Jr R et al. (1979)	PIO acima de 21 mmHg S/T	32 (17)	9hs,12hs, 15hs,18hs, 21hs,24hs, 6hs (leito)	2 (dias consecutivos)	Goldmann (Perkins às 6hs)	NI	Varição percentual da PIO	87,5% do valor do pico, 69% do horário do pico e 75% da PIO média (C)
Takahashi WY et al. (1979)	PIO acima de 21 mmHg S/T	28 (15)	9hs,12hs, 15hs,18hs, 21hs,24hs, 6hs (leito)	2 (entre 7 e 30 dias)	Goldmann (Perkins às 6hs)	NI	Varição percentual da PIO	67,8% do valor do pico, 78,5% do horário do pico e 78,6% da PIO média (C)
Wilensky JT (1991)	Normal, HO (D) e glaucoma	NI (286)	5 vezes ao dia (E)	4 a 8 (dias consecutivos) Nova série em média 9 meses após (HO) e 12 meses após (Glaucoma)	Auto-tonômetro de Zeimer	O paciente	NI	Padrão rítmico em 100% dos normais, 78% dos HO e 72% dos glaucomas Reprodução do mesmo padrão na nova série em 28% dos HO e 34% dos glaucomas
Realini T et al. (2010)	Normal	80 (40)	8hs,10hs, 12hs,14hs, 16hs,18hs, 20hs	2 (intervalo de 1 semana)	Goldmann	Tecnólogos	CCI (F)	Regular a boa entre momentos correspondentes Reprodutibilidade pobre da variação entre momentos
Realini T et al. (2011)	GPAA (G) C/T	94 (47)	8hs,10hs, 12hs,14hs, 16hs,18hs, 20hs	2 (intervalo de 1 semana)	Goldmann	Tecnólogos	CCI	Regular a boa entre momentos correspondentes Reprodutibilidade pobre da diferença entre momentos
Hatanaka M et al. (2011)	Glaucoma e HO S/T	88 (88)	8hs,11hs, 14hs,16hs	2 (dias consecutivos)	Goldmann	Médico	CCI	Excelente entre momentos correspondentes
Murotani E et al. (2011)	Glaucoma de pressão normal S/T	172 (86)	6hs,9hs, 12hs,15hs, 18hs,21hs, 24hs	2 (dias consecutivos)	Goldmann	Médico	CCI Brand-Altman	Boa a excelente da PIO média, pico e PIO mínima Regular a boa da PIO nos momentos correspondentes Pobre da diferença da PIO entre momentos
Arora T et al. (2011)	GPAA C/T	30 (30)	7hs,10hs, 13hs,16hs, 19hs,22hs	2 (intervalo de 1 semana)	Goldmann	NI	CCI	Pobre a regular da PIO nos momentos correspondentes Pobre da diferença da PIO entre momentos
Mottet B et al. (2012)	Normal	6 (6)	Hora em hora por 24 horas em posição supina	6 (intervalos de 1 semana)	Pneumotonômetro	NI	CCI	Ritmo nictemeral em 83% das sessões Reprodutibilidade boa nas medidas da manhã (2hs às 11hs)
Mansouri K et al. (2012)	GPAA e suspeita de glaucoma S/T e C/T	40 (40)	A cada 5 minutos	2 (intervalo de 1 semana)	Lente de contato com sensor	-	Correlação de Pearson	Correlação regular a boa entre as 2 sessões
Mansouri K et al. (2012)	GPAA e suspeita de glaucoma S/T e C/T	40 (40)	A cada 5 minutos	2 (intervalo de 1 semana)	Lente de contato com sensor	-	Correlação de Pearson e Spearman	77,2% de concordância do ritmo da PIO
Rotchford AP et al.(2012)	GPAA e HO S/T e C/T	60 (30)	8hs, 11hs, 16hs	3 antes e 3 após tratamento (intervalo de 1 semana)	Goldmann	Médico	CCI	Boa a excelente no olho com PIO mais alta e regular a boa no outro
Hatanaka M et al. (2013)	Glaucoma e HO S/T	88 (88)	8hs,11hs, 14hs,16hs	2 (dias consecutivos)	Goldmann	Médico	CCI	Excelente da PIO média, pico e PIO mínima Regular da flutuação
Aptel et al. (2014)	Glaucoma S/T e C/T	99 (99)	9hs, 10hs, 11hs, 12hs, 14hs, 15hs, 16hs, 17hs	4 (intervalos de 6 meses)	Goldmann	Médicos residentes	CCI	Geralmente pobre da PIO e da flutuação

(A) NI: Não informado

(B) S/T: sem tratamento; C/T: com tratamento

(C) Critério de reprodutibilidade: variação menor que 10% entre os valores das duas curvas

(D) HO: Hipertensão ocular

(E) Ao acordar, meio-dia, no meio da tarde, após o jantar e ao deitar

(F) CCI: Coeficiente de correlação intra-classe

(G) GPAA: Glaucoma primário de ângulo aberto

4.4. Sobre a Reprodutibilidade da PIO Média, dos Picos e da Flutuação

A importância da CTD está no fato de possibilitar a avaliação do comportamento nictemeral da PIO, com a identificação dos picos e análise da PIO média e da flutuação. O conhecimento de sua reprodutibilidade ou não é fundamental para saber se há um padrão de comportamento individual da PIO que se mantém igualmente ao longo do tempo. O conhecimento desse padrão permite uma avaliação mais segura do indivíduo, com especial atenção aos horários de pico, uma melhor orientação terapêutica e um acompanhamento mais seguro dos níveis pressóricos.

Existem na literatura diversos estudos sobre quais aspectos da PIO estariam relacionados à progressão do glaucoma. O valor da PIO em si, sem dúvida, está relacionado a um maior risco de instalação da doença e também sua piora. Segundo Sommer(10), há uma relação de “dose-resposta” entre o fator de risco (PIO) e a doença (glaucoma). Assim, indivíduos com PIO entre 16 e 19 mmHg teriam um risco duas vezes maior do que aqueles com níveis mais baixos de PIO, e acima de 23 mmHg, o risco seria 10 vezes maior. Segundo Chauhan et al.(14), o Canadian Glaucoma Study demonstrou um aumento de 19% do risco de progressão para cada 1 mmHg de aumento da PIO média. Para Bengtsson(29), a PIO média estaria relacionada com a progressão do glaucoma, com um aumento de 11% do risco de progressão a cada 1 mmHg de aumento da PIO.

Entretanto, dependendo do modo como é analisada, a PIO média pode não ser útil para diferenciar pacientes com progressão da doença daqueles sem progressão. Hughes et al.(18) observaram que a PIO média observada nas medidas realizadas em consultório não diferiam significativamente da PIO média da curva tensional de 24 horas em pacientes com glaucoma sob tratamento. Os autores observaram que a CTD de 24 horas foi muito útil para verificar picos pressóricos, que foram em média 4,9 mmHg maiores que os picos observados em consultório. Da mesma forma, Martinez-Belló et al.(25) não encontraram diferença na PIO média entre pacientes estáveis e aqueles com progressão de defeitos campimétricos. A progressão estava relacionada somente com os picos pressóricos.

Zeimer et al.(36) também encontraram associação entre a ocorrência de picos pressóricos e a perda progressiva de campo visual, em um estudo com tonometria

realizada em casa pelos pacientes que estavam aparentemente bem controlados, com PIO abaixo de 22 mmHg nas medidas realizadas em consultório. Outros estudos também demonstraram que os picos pressóricos parecem estar relacionados com a progressão da doença em indivíduos aparentemente bem controlados, quando estes são avaliados somente com medidas diurnas(18)(50). David et al.(98) fizeram uma observação interessante ao relatarem que, muitas vezes, os pacientes são examinados sempre ao final do dia, por ser um horário mais conveniente, após a saída do trabalho. Segundo os autores(98), medidas isoladas ao final da tarde ou no início da noite não detectam o pico pressórico em até 97% dos casos. Muitos estudos concordam que há uma tendência em grande parte dos indivíduos de apresentarem as medidas mais baixas de PIO do final do dia até à meia-noite(40)(98). Se comprovado que esse padrão, com PIO mais baixa ao final do dia, se mantém em determinado indivíduo, ou seja, que há um perfil pressórico reproduzível, existe uma grande probabilidade de não se detectar elevações pressóricas se o acompanhamento for realizado sempre nesse horário.

A flutuação de curto prazo da PIO está provavelmente relacionada ao glaucoma, pois, segundo Drance(35), indivíduos com a doença apresentam uma variação duas a três vezes maior da PIO em 24 horas que indivíduos normais. Segundo Asrani et al.(26) essa flutuação também estaria relacionada à progressão da piora do campo visual.

O papel da flutuação de longo prazo ainda não está bem estabelecido. Niesel & Flammer(99) observaram que não havia relação significativa da progressão dos defeitos de campo visual com a PIO média anual, mas sim com o desvio-padrão da PIO anual, relacionando esse fato com a ocorrência de picos pressóricos. Para Bengtsson et al.(29) a progressão do glaucoma estaria relacionada com o nível da PIO em si, e não com a flutuação de longo prazo, enquanto para Nouri-Mahdavi et al.(28) haveria uma relação entre o aumento da flutuação e a progressão da doença. Nouri-Mahdavi et al.(28) incluíram, para a avaliação da flutuação, medidas pressóricas antes e após a progressão, enquanto Bengtsson et al.(29) utilizaram em sua análise somente as medidas de PIO prévias à progressão. A inclusão de medidas de PIO pós-progressão pode ser um fator de erro, pois não estaria sendo avaliada a verdadeira flutuação pressórica do indivíduo, mas uma variação decorrente da introdução de uma terapia hipotensora(8)(29). Além disso, dependendo da duração do período de estudo, a variação da PIO pode representar

a evolução da doença, com elevação pressórica gradual, ou mudança de padrão nictemeral. Isso foi observado por Sommer et al.(1), que relataram uma tendência de elevação da PIO no decorrer do tempo em pacientes com glaucoma.

De qualquer forma, embora não haja consenso sobre qual aspecto da PIO seria o mais importante na progressão do glaucoma(100), observou-se, em nosso estudo, boa reprodutibilidade da PIO média, do pico e da flutuação da CTD de 24 horas. A reprodutibilidade da PIO média da CTD de 24 horas, quando analisada com os gráficos de Bland-Altman, dentro do limite de concordância de 3 mmHg, foi de 100% em todas as comparações (CTD 1 com CTD 2, CTD 1 com CTD 3 e CTD 2 com CTD 3). A reprodutibilidade do pico e da flutuação, analisadas da mesma forma, foram menores, como esperado, devido à maior variabilidade das medidas. Ainda assim, a reprodutibilidade foi elevada na análise de ambos os parâmetros. A reprodutibilidade do pico foi de 84,8% na comparação da CTD 1 com a CTD 2, e de 97% nas comparações entre a CTD 1 e a CTD 3 e entre a CTD 2 e a CTD 3. A reprodutibilidade da flutuação chegou a 97% na comparação da CTD 1 com a CTD 2 e foi de 90,9% nas comparações entre a CTD 1 e a CTD 3 e entre a CTD 2 e a CTD 3.

Estes resultados concordam com as observações de outros autores, que encontraram boa reprodutibilidade da PIO média e do pico pressórico com o uso do CCI(77)(84) ou pela análise da variação percentual da PIO(80)(87).

Assim, qualquer que seja o parâmetro envolvido na progressão do glaucoma (PIO média, pico ou flutuação), a CTD de 24 horas mostra-se um método útil para sua avaliação.

CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Neste estudo:

1. Foi observada, em três repetições da CTD de 24 horas, boa a excelente reprodutibilidade da PIO em todos os horários com o CCI, e acima de 80% na maioria das avaliações com os gráficos de Bland-Altman.
2. Foi observado que a PIO média, o pico e a flutuação da CTD de 24 horas tiveram reprodutibilidade elevada com a utilização dos gráficos de Bland-Altman (100% para a PIO média em todas as comparações, 84,8% a 97,0% para o pico e 90,9% a 97,0% para a flutuação).
3. Nossos resultados estão em concordância com os dados da literatura, que sugerem que cerca de 20% dos indivíduos com glaucoma e/ou suspeita de glaucoma não apresentam reprodutibilidade da PIO, o que pode representar uma dificuldade na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1090–5.
2. Goldberg I. Relationship between intraocular pressure and preservation of visual field in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(2):S3–7.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701–13.
4. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108(11):1943–53.
5. Collaborative Normal-tension Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):487–97.
6. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:48–56.
7. AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) 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.
8. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(6):643–62.
9. Liebmann J. Quais as indicações para trabeculectomia no manejo do paciente com glaucoma? In: Susanna Jr R, Weinreb RN. *Glaucoma: perguntas e respostas.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005. p. 227–9.
10. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107:186–8.

11. Anderson D. Glaucoma: the damage caused by pressure. XLVI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1989;108:485–95.
12. Choi J, Kim KH, Jeong J, Cho HS, Lee CH, Kook MS. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(1):104–11.
13. Costa VP, Jimenez-Roman J, Carrasco FG, Lupinacci A, Harris A. Twenty-four-hour ocular perfusion pressure in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(10):1291–4.
14. Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG, Leblanc RP, Lesk MR, Trope GE. Canadian Glaucoma Study. 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:1030–6.
15. Casson RJ, Chidlow G, Wood JPM, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012;40(4):341–9.
16. Greve E. The effect of treatment on progression of glaucoma (summary). *Surv Ophthalmol.* 1989;33:431–3.
17. Wax MB, Camras CB, Fiscella RG, Girkin C, Singh K, Weinreb RN. Emerging perspectives in glaucoma: optimizing 24-hour control of intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2002;133 Suppl:S1–10.
18. Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma.* 2003;12(3):232–6.
19. Katavisto M. The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmologica Suppl.* 1964;78:1–130.
20. Kothe AC. The effect of posture on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal and glaucomatous eyes. *Surv Ophthalmol.* 1994;38 Suppl(May):S191–7.
21. Gherghel D, Hosking SL, Orgül S. Autonomic nervous system, circadian rhythms, and primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(5):491–508.
22. Prata TS, De Moraes CGV, Kanadani FN, Ritch R, Paranhos Jr A. Posture-induced intraocular pressure changes: considerations regarding body position in glaucoma patients. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(5):445–53.

23. Wuthrich U. Postural change and intraocular pressure in glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol.* 1976;60:111–4.
24. Pépin JL, Chiquet C, Tamisier R, Lévy P, Almanjoui A, Romanet JP. Frequent loss of nyctohemeral rhythm of intraocular pressure restored by nCPAP treatment in patients with severe apnea. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(10):1257–63.
25. Martínez-Belló C, Chauhan BC, Nicoleta MT, McCormick T, LeBlanc RP. Intraocular pressure and progression of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(3):302–8.
26. 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. *J Glaucoma.* 2000;9:134–42.
27. Medeiros FA, Brandt JD, Liu J, Sehi M, Weinreb RN, Susanna Jr R. IOP as a risk factor for glaucoma development and progression. In: Weinreb RN, Brandt JD, Garway-Heath D, Medeiros FA, editors. *Intraocular pressure.* Amsterdam: Kugler Publications; 2007. p. 59–74.
28. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology.* 2004;111(9):1627–35.
29. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology.* 2007;114(2):205–9.
30. 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. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(6):793–7.
31. Romanet JP, Palombi K, Noël C, Chiquet C, Savy O, Buguet A. Comment s'assurer de la stabilité d'un glaucome? La pression intraoculaire. *J Fr Ophtalmol.* 2006;29:2S17–21.
32. Saccà SC, Rolando M, Marletta A, Macri A, Cerqueti P, Ciurlo G. Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica.* 1998;212(2):115–9.
33. Drance S. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma: significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1963;70:302–11.

34. Sampaolesi R, Calixto N, Carvalho CA, Reça R. Diurnal variation of intraocular pressure in healthy, suspected and glaucomatous eyes. *Mod Probl Ophthalmol*. 1968;6:1–23.
35. Drance S. The significance of the diurnal variations in normal e glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 1960;64:494–51.
36. Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Viana M. Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. *Ophthalmology*. 1991;98:64–9.
37. Grippo TM, Liu JHK, Zebardast N, Arnold TB, Moore GH, Weinreb RN. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in untreated patients with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):512–7.
38. Jonas JB, Budde WM, Stroux A. Diurnal intraocular pressure profiles and progression of chronic open-angle glaucoma. *Eye*. 2007;21(7):948–51.
39. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(4):557–66.
40. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(13):2707–12.
41. Meirelles SHS, Yamane R, Álvares RM, Botelho PB, Morais FB, Moreira PB, et al. Estudo comparativo entre a curva diária de pressão intra-ocular e a associação da curva ambulatorial com o teste de sobrecarga hídrica no glaucoma primário de ângulo aberto, glaucoma de pressão normal e olhos normais. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(3):471–9.
42. Weitzman ED, Henkind P, Leitman M, Hellman L. Correlative 24-hour relationships between intraocular pressure and plasma cortisol in normal subjects and patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1975;59:566–72.
43. Liu JH, Bouligny RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4439–42.
44. Anderson DR, Grant WM. The influence of position on intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1972;12(3):204–12.
45. Reiss GR, Lee DA, Topper JE, Brubaker RF. Aqueous humor flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25:776–8.

46. Renard E, Palombi K, Gronfier C, Pepin JL, Noel C, Chiquet C, et al. Twenty-four hour (nyctohemeral) rhythm of intraocular pressure and ocular perfusion pressure in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(2):882–9.
47. Langley D, Swanljung H. Ocular tension in glaucoma simplex. *Br J Ophthalmol*. 1951;35:445–58.
48. Wilensky J. Diurnal variations in intraocular pressure. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1991;89:757–90.
49. De Venecia G, Davis MD. Diurnal variation of intraocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol*. 1963;69:752–7.
50. Malerbi FK, Hatanaka M, Vessani RM, Susanna Jr R. Intraocular pressure variability in patients who reached target intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(5):540–2.
51. The European Glaucoma Society - Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd ed. Savona: Editrice Dogma; 2008. p. 117–21.
52. Rossetti L, Goni F, Denis P, Bengtsson B, Martinez A, Heijl A. Focusing on glaucoma progression and the clinical importance of progression rate measurement: a review. *Eye*. 2010;24 Suppl 1(S1):S1–7.
53. Romanet JP, Maurent-Palombi K, Noël C, Bourdon L, Pépin JL, Mouillon M, et al. Variations nyctémérales de la pression intraoculaire. *J Fr Ophtalmol*. 2004;27(1):19–26.
54. Calixto N, Meira DM, Cronemberger S. Estudo de pacientes com suspeita diagnóstica de glaucoma de pressão normal. *Rev Bras Oftalmol*. 1997;56(11):823–34.
55. Sit AJ. Continuous monitoring of intraocular pressure: rationale and progress toward a clinical device. *J Glaucoma*. 2009;18(4):272–9.
56. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol*. 2007;52 Suppl 2:S109–14.
57. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):146–55.

58. Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma*. 2006;15(5):364–70.
59. Arcieri ES, Costa VP. Pressão intra-ocular. In: Susanna Jr R, Almeida HG, Mello PAA, editores. *Série de Oftalmologia Brasileira-Glaucoma*. 2.ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica:Guanabara Koogan; 2011. p. 35–44.
60. Bhan A, Browning AC, Shah S, Hamilton R, Dave D, Dua HS. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer and Tono-pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1389–92.
61. Gunvant P, O'Leary DJ, Baskaran M, Broadway DC, Watkins RJ, Vijaya L. Evaluation of tonometric correction factors. *J Glaucoma*. 2005;14:337–43.
62. Singh RP, Goldberg I, Graham SL, Sharma A, Mohsin M. Central corneal thickness, tonometry, and ocular dimensions in glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2001;10:206–10.
63. Meira-Freitas D, Melo Jr LAS. Tonometria, paquimetria, curva tensional diária e testes provocativos. In: Mello PAA, Almeida GV, Almeida HG, editores. *Glaucoma primário de ângulo aberto*. Rio de Janeiro: Cultura Médica:Guanabara Koogan; 2011. p. 1–11.
64. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol*. 1993;38(1):1–30.
65. Mansouri K, Weinreb R. Continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for glaucoma - time for a paradigm change. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13545.
66. Miller D. The relationship between diurnal tension variation and the water-drinking test. *Am J Ophthalmol*. 1964;58(2):243–7.
67. Medeiros FA, Leite CA, Susanna Jr R. Correlação entre os picos pressóricos da curva tensional diária e do teste de sobrecarga hídrica. Estudo em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto em uso de timolol e dorzolamida. *Rev Bras Oftalmol*. 2001;60(6):418–23.
68. Helal Jr J. Contribuição ao estudo da pressão intra-ocular: picos de pressão intra-ocular na curva diária de pressão e na prova de sobrecarga hídrica. *Rev Bras Oftalmol*. 1988;47(2):75–80.

69. Bhorade AM, Wilson BS, Gordon MO, Palmberg P, Weinreb RN, Miller E, et al. The utility of the monocular trial: data from the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2047–54.
70. Wilensky JT, Gieser DK, Dietsche ML, Mori MT, Zeimer R. Individual variability in the intraocular pressure curve. *Ophthalmology*. 1993;100(6):940–4.
71. Liu JH, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(4):1586–90.
72. Leopold IH, Duzman E. Observations on the pharmacology of glaucoma. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1986;26:401–26.
73. Zimmerman TJ. Basic pharmacology of some glaucoma drugs. *Aust J Ophthalmol*. 1980;8:179–88.
74. Anderson D, Patella V. Automated static perimetry. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1999. p. 121–6.
75. Bland JM, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307–10.
76. Bunce C. Correlation, agreement, and Bland-Altman analysis: statistical analysis of method comparison studies. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):4–6.
77. Hatanaka M, Babic M, Susanna Jr R. Reproducibility of the mean, fluctuation , and IOP peak in the diurnal tension curve. *J Glaucoma*. 2013;22(5):2012–4.
78. Rotchford AP, Uppal S, Lakshmanan A, King AJ. Day-to-day variability in intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(7):967–70.
79. Mottet B, Chiquet C, Aptel F, Noel C, Gronfier C, Buguet A, et al. 24-hour intraocular pressure of young healthy humans in supine position: rhythm and reproducibility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8186–91.
80. Susanna Jr R, Takahashi WY, Betinjane AJ. Reproducibilidade da curva tensional diária em dias consecutivos. *Arq Bras Oftalmol*. 1979;42(6):275–6.
81. Realini T, Weinreb RN, Wisniewski SR. Diurnal intraocular pressure patterns are not repeatable in the short term in healthy individuals. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1700–4.

82. Realini T, Weinreb N, Wisniewski S. Short-term repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous individuals. *Ophthalmology*. 2011;118(1):47–51.
83. Hatanaka M, Babic M, Susanna Jr R. Twenty-four-hour repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous and ocular hypertensive individuals. *Clinics*. 2011;66(7):1235–6.
84. Murotani E, Higashide T, Sakurai M, Sugiyama K. Reproducibility of diurnal intraocular pressure patterns evaluated by two consecutive day measurements. In: *World Glaucoma Congress; 2011 Jun 29-Jul 2, Paris. Abstract Book*. Paris; 2011. p. 80.
85. Arora T, Sobti A, Panda A, Khanduja S, Arora V, Dada T. Repeatability of diurnal intraocular pressure measurements in glaucoma patients. In: *World Glaucoma Congress; 2011 Jun 29-Jul 2, Paris. Abstract Book*. Paris; 2011. p. 80.
86. Mansouri K, Liu JHK, Weinreb RN, Tafreshi A, Medeiros FA. Analysis of continuous 24-hour intraocular pressure patterns in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8050–6.
87. Takahashi WY, Susanna Jr R, Betinjane AJ. Reproducibilidade da curva tensional diária em dias não consecutivos. *Arq Bras Oftalmol*. 1979;42(6):277–8.
88. Rodrigues LD, Moraes Silva MRB, Schellini SA, Jorge EN. Picos de pressão intra-ocular : comparação entre curva tensional diária , minicurva e medida da pressão intra-ocular às 6 horas. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67:127–31.
89. Bergea B, Bodin L, Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1999;106:997–1004.
90. Garway-Heath D, Kotecha A, Lerner F, Dayanir V, Brandt JD, Pepose J, et al. Measurement of intraocular pressure. In: Weinreb RN, Brandt JD, Garway-Heath D, Medeiros FA, editors. *Intraocular pressure*. Amsterdam: Kugler Publications; 2007. p. 17–54.
91. Dos Santos MG, Makk S, Berghold A, Eckhardt M, Haas A. Intraocular pressure difference in Goldmann applanation tonometry versus Perkins hand-held applanation tonometry in overweight patients. *Ophthalmology*. 1998;105(12):2260–3.
92. Wallace J, Lovell H. Perkins hand-held applanation tonometer - a clinical evaluation. *Br J Ophthalmol*. 1968;52:568–72.

93. Vasconcelos-Moraes CG, Susanna Jr R. Correlation between the water drinking test and modified diurnal tension curve in untreated glaucomatous eyes. *Clinics*. 2008;63(4):433–6.
94. Realini T, Barber L, Burton D. Frequency of asymmetric intraocular pressure fluctuations among patients with and without glaucoma. *Ophthalmology*. 2002;109(7):1367–71.
95. Medina FM, Rodrigues FKP, Pierre Filho PTP, Matsuo T, Vasconcellos JPC, Costa VP. Reproducibility of water drinking test performed at different times of the day. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(3):283–90.
96. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:238–42.
97. Aptel F, Lesoin A, Chiquet C, Aryal-Charles N, Noel C, Romanet JP. Long-term reproducibility of diurnal intraocular pressure patterns in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1998-2010.
98. David R, Zangwill L, Briscoe D, Dagan M, Yagev R, Yassur Y. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(5):280–3.
99. Niesel P, Flammer J. Correlations between intraocular pressure, visual field and visual acuity, based on 11 years of observations of treated chronic glaucomas. *Int Ophthalmol*. 1980;3(1):31–5.
100. Palmberg P. What is it about pressure that really matters in glaucoma? *Ophthalmology*. 2007;114(2):203–4

APÊNDICES

APÊNDICE

Tabela I. Medidas de PIO de cada indivíduo, PIO média e desvio-padrão.

Paciente	Curva	9:00hs	12:00hs	15:00hs	18:00hs	21:00hs	24:00hs	6:00hsL	6:00hs	PIOm	DP
AAS	1	11	11	12	10	10	10	14	10	11,0	1,41
M,53,b	2	11	11	11	10	11	11	14	10	11,1	1,24
Susp.	3	10	12	12	9	10	10	14	10	10,8	1,64
ABV	1	17	15	13	13	12	18	19	14	15,1	2,58
M,63,b	2	18	16	13	13	14	14	19	18	15,6	2,44
Susp.	3	16	16	15	13	13	14	17	13	14,6	1,59
AM	1	10	10	12	12	11	12	14	10	11,3	1,40
M,67,b	2	12	11	11	11	12	10	16	12	11,8	1,80
Susp.	3	14	13	12	11	10	12	15	10	12,1	1,807
AMML	1	14	15	14	14	14	13	18	14	14,5	1,51
F,51,b	2	15	14	14	16	14	14	19	16	15,2	1,75
Susp.	3	18	15	13	15	14	14	19	17	15,6	2,13
AN	1	13	11	11	10	9	10	16	11	11,3	2,19
F,68,b	2	13	12	11	11	10	10	16	10	11,6	2,06
Glauc.	3	12	12	10	11	10	10	15	12	11,5	1,69
AP	1	11	12	10	12	10	8	15	10	11,0	2,07
M,73,	2	11	11	10	9	8	8	14	10	10,1	1,95
Susp.	3	12	10	9	9	8	9	14	9	10,0	2,00
ARDS	1	23	21	20	17	16	14	24	19	19,2	3,45
F,50,b	2	21	22	20	20	14	12	24	19	19,0	4,03
Susp.	3	26	23	22	21	17	14	26	18	20,8	4,29
DAL	1	19	18	16	14	16	13	19	16	16,3	2,19
F,63,b	2	18	15	18	16	16	16	21	14	16,7	2,18
Susp.	3	15	14	15	16	14	15	20	17	15,7	1,98
DRO	1	20	19	18	17	18	14	24	18	18,5	2,82
M,59,n	2	20	18	14	17	16	14	22	17	17,2	2,76
Susp.	3	15	18	16	16	16	15	22	17	16,8	2,29
EGP	1	17	17	16	14	15	14	19	16	16	1,69
F,68,b	2	19	20	17	18	16	15	18	15	17,2	1,83
Glauc.	3	16	18	18	20	17	15	19	16	17,3	1,68
EMS	1	16	18	14	17	14	15	25	15	16,7	3,38
M,50,b	2	17	16	16	16	14	16	23	16	16,7	2,65
Susp.	3	17	17	18	16	16	16	23	15	17,2	2,49
HMTM	1	14	14	10	11	8	11	17	10	11,8	2,90
F,46,b	2	15	15	12	15	10	13	20	14	14,2	2,91
Susp.	3	16	15	14	13	10	11	24	14	14,6	4,27
JLC	1	15	16	19	17	18	15	18	13	16,3	1,99
M,59,b	2	16	15	15	18	20	16	18	12	16,2	2,43
Susp.	3	20	21	18	17	17	14	17	14	17,2	2,49
JPS	1	22	19	19	18	16	13	25	18	18,7	3,61
M,52,b	2	21	19	18	17	14	16	23	21	18,6	2,97
Glauc.	3	20	20	18	18	15	16	22	20	18,6	2,32
JRS	1	15	13	13	16	11	12	19	14	14,1	2,53
M,49,n	2	15	16	12	14	10	11	17	14	13,6	2,44
Glauc.	3	15	12	12	12	10	10	17	11	12,3	2,44
JSP	1	12	12	12	11	10	12	18	15	12,7	2,54
M,77,b	2	11	10	12	12	10	8	12	10	10,6	1,40
Glauc.	3	11	13	14	10	11	12	15	11	12,1	1,72
LAS	1	12	11	11	11	10	9	11	10	10,6	0,91
M,66,b	2	11	12	10	11	11	9	12	10	10,8	1,03
Susp.	3	12	11	10	12	9	9	12	10	10,6	1,30
MAPF	1	19	21	17	19	14	13	21	17	17,6	2,97
F,52,b	2	19	20	17	17	14	12	19	17	16,8	2,69
Glauc.	3	18	18	17	14	13	12	17	14	15,3	2,38

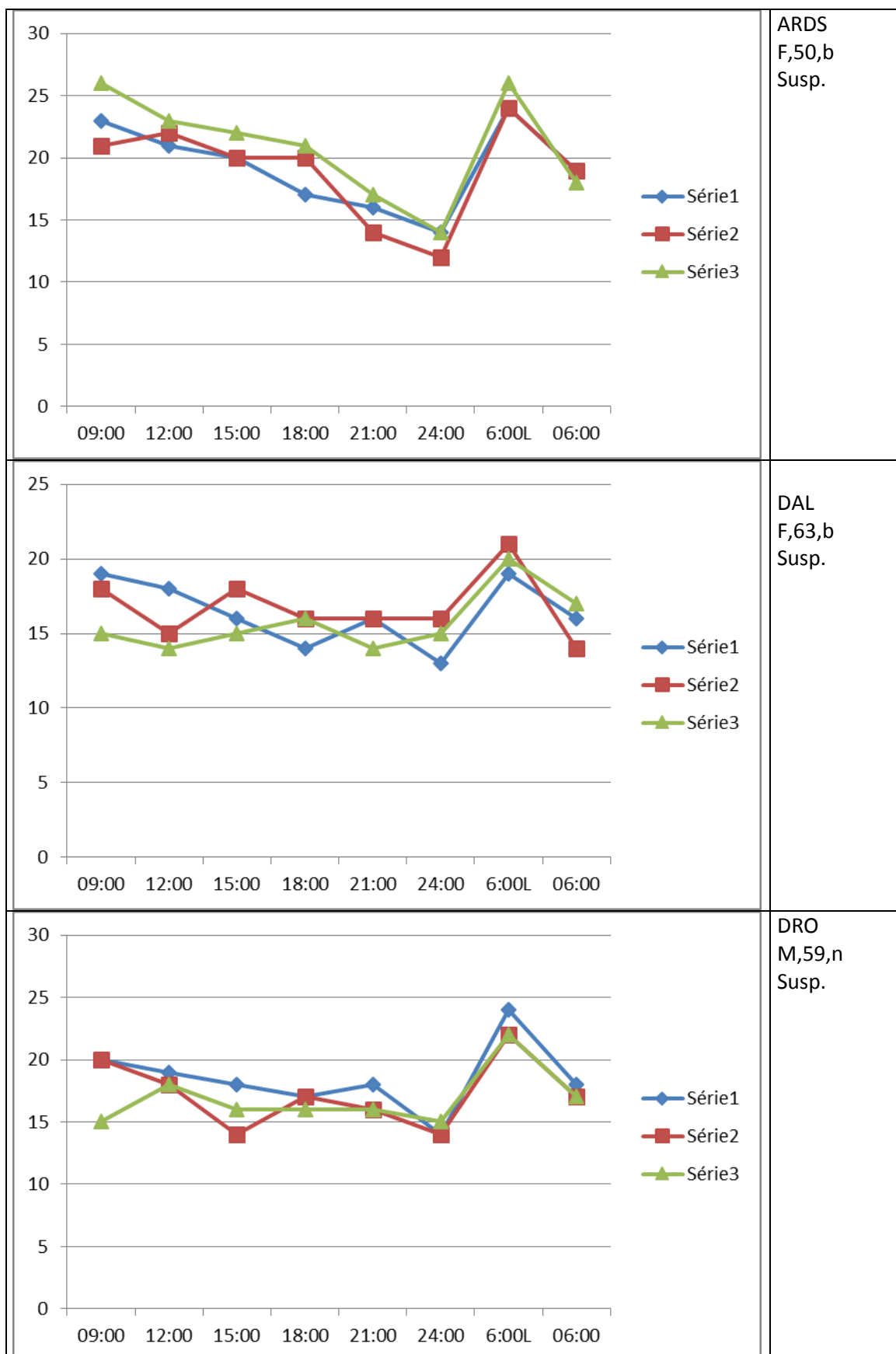
Paciente	Curva	9:00hs	12:00hs	15:00hs	18:00hs	21:00hs	24:00hs	6:00hsL	6:00hs	PIOm	DP
MAPG	1	13	12	11	10	10	15	19	13	12,8	2,99
F,49,b	2	12	12	10	12	11	10	17	11	11,8	2,23
Susp.	3	13	13	12	13	11	12	19	13	13,2	2,43
MFR	1	11	11	12	14	14	11	21	13	13,3	3,33
F,51,b	2	14	11	11	14	12	11	19	12	13,0	2,72
Glauc.	3	11	12	11	12	12	11	19	12	12,5	2,67
MHBT	1	14	14	13	14	13	14	17	14	14,1	1,24
F,72,B	2	14	16	17	13	14	15	18	18	15,6	1,92
Susp.	3	14	16	14	14	14	14	14	16	14,5	0,92
MJMO	1	15	13	17	14	14	13	23	11	15,0	3,66
F,49,n	2	15	16	14	14	16	14	21	14	15,5	2,39
Susp.	3	15	15	15	15	17	15	23	17	16,5	2,77
MLVF	1	16	13	12	14	13	11	22	14	14,3	3,42
F, 65,f	2	15	13	15	14	12	14	18	12	14,1	1,95
Susp.	3	16	14	12	13	13	14	23	16	15,1	3,48
MMC	1	16	17	17	16	13	16	24	16	16,8	3,13
M,51,b	2	20	18	19	19	14	14	21	18	17,8	2,58
Susp.	3	17	20	19	17	15	17	21	17	17,8	1,95
MTPG	1	16	16	19	17	16	16	19	17	17,0	1,30
F,54,b	2	15	15	17	16	14	14	23	16	16,2	2,91
Glauc.	3	13	16	17	16	17	21	23	18	17,6	3,11
MTR	1	23	25	25	24	24	22	33	23	24,8	3,44
M,69,b	2	25	24	24	24	22	20	30	22	23,8	2,94
Glauc.	3	28	28	28	27	24	24	32	22	26,6	3,15
NGR	1	21	22	23	21	16	16	20	21	20,0	2,61
F,69,b	2	20	24	20	21	20	16	20	20	20,1	2,16
Susp.	3	20	19	21	16	20	17	21	18	19,0	1,85
SS	1	10	12	13	13	11	12	15	13	12,3	1,50
M,51,n	2	12	10	13	14	11	12	18	11	12,6	2,50
Glauc.	3	14	14	13	14	13	14	14	16	14,0	0,92
SST	1	17	15	14	12	15	13	14	13	14,1	1,55
F,46,b	2	17	15	15	16	11	10	17	13	14,2	2,65
Susp.	3	16	15	16	15	14	11	21	20	16,0	3,20
ST	1	14	12	10	11	11	11	16	15	12,5	2,20
M,58,a	2	14	14	12	12	11	11	19	15	13,5	2,67
Glauc.	3	14	14	12	13	10	11	19	14	13,3	2,72
TN	1	13	12	13	12	12	10	17	14	12,8	2,03
M,60,a	2	16	12	12	14	14	12	18	16	14,2	2,25
Glauc.	3	12	11	12	14	13	12	15	12	12,6	1,30
VJV	1	10	10	10	12	10	9	14	10	10,6	1,59
M,68,n	2	11	11	9	10	10	10	12	10	10,3	0,91
Glauc.	3	9	10	10	9	8	11	13	9	9,8	1,55
VSS	1	22	20	20	17	16	16	22	20	19,1	2,47
F,61,n	2	20	17	20	20	16	15	21	16	18,1	2,35
Glauc.	3	21	19	19	21	16	17	20	20	19,1	1,80

Obs: na primeira coluna (Pacientes): iniciais dos pacientes, sexo (M ou F), idade, raça (b-branca, a-amarela, n-negra) e diagnóstico (Glaucoma ou Suspeita de glaucoma).

Tabela II. Gráficos com as 3 curvas pressóricas de cada paciente.

<p>Y-axis: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 X-axis: 09:00, 12:00, 15:00, 18:00, 21:00, 24:00, 6:00L, 06:00</p> <p>Legend: Série1 (blue diamond), Série2 (red square), Série3 (green triangle)</p>	<p>AAS M,53,b Susp.</p>
<p>Y-axis: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 X-axis: 09:00, 12:00, 15:00, 18:00, 21:00, 24:00, 6:00L, 06:00</p> <p>Legend: Série1 (blue diamond), Série2 (red square), Série3 (green triangle)</p>	<p>ABV M,63,b Susp.</p>
<p>Y-axis: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 X-axis: 09:00, 12:00, 15:00, 18:00, 21:00, 24:00, 6:00L, 06:00</p> <p>Legend: Série1 (blue diamond), Série2 (red square), Série3 (green triangle)</p>	<p>AM M,67,b Susp.</p>

<p>AMML F,51,b Susp.</p>	<p>AMML F,51,b Susp.</p>
<p>AN F,68,b Glauc.</p>	<p>AN F,68,b Glauc.</p>
<p>AP M,73, Susp.</p>	<p>AP M,73, Susp.</p>



<p>EGP F,68,b Glauc.</p>	
<p>EMS M,50,b Susp.</p>	
<p>HMTM F,46,b Susp.</p>	

<p>JLC M,59,b Susp.</p>	
<p>JPS M,52,b Glauc.</p>	
<p>JRS M,49,n Glauc.</p>	

<p>JSP M,77,b Glauc.</p>	
<p>LAS M,66,b Susp.</p>	
<p>MAPF F,52,b Glauc.</p>	

<p>MAPG F,49,b Susp.</p>	<p>MAPG F,49,b Susp.</p>
<p>MFR F,51,b Glauc.</p>	<p>MFR F,51,b Glauc.</p>
<p>MHBT F,72,B Susp.</p>	<p>MHBT F,72,B Susp.</p>

<p>MJMO F,49,n Susp.</p>	<p>MJMO F,49,n Susp.</p>
<p>MLVF F, 65,f Susp.</p>	<p>MLVF F, 65,f Susp.</p>
<p>MMC M,51,b Susp.</p>	<p>MMC M,51,b Susp.</p>

<p>MTPG F,54,b Glauc.</p>	
<p>MTR M,69,b Glauc.</p>	
<p>NGR F,69,b Susp.</p>	

<p>SS M,51,n Glauc.</p>	
<p>SST F,46,b Susp.</p>	
<p>ST M,58,a Glauc.</p>	

<p>Line graph showing three data series (Série1, Série2, Série3) over time (09:00 to 06:00) for TN M,60,a Glauc. The y-axis ranges from 0 to 20. Série1 (blue diamonds) starts at 13, drops to 12, rises to 13, drops to 12, stays at 12, drops to 10, rises to 17, and ends at 14. Série2 (red squares) starts at 16, drops to 12, stays at 12, rises to 14, stays at 14, drops to 12, rises to 18, and ends at 16. Série3 (green triangles) starts at 12, drops to 11, rises to 12, rises to 14, drops to 13, drops to 12, rises to 15, and ends at 12.</p>	<p>TN M,60,a Glauc.</p>
<p>Line graph showing three data series (Série1, Série2, Série3) over time (09:00 to 06:00) for VJV M,68,n Glauc. The y-axis ranges from 0 to 16. Série1 (blue diamonds) starts at 10, rises to 10, rises to 12, drops to 10, drops to 9, rises to 14, and ends at 10. Série2 (red squares) starts at 11, stays at 11, drops to 9, rises to 10, stays at 10, stays at 10, rises to 12, and ends at 10. Série3 (green triangles) starts at 9, rises to 10, stays at 10, drops to 9, drops to 8, rises to 11, rises to 13, and ends at 9.</p>	<p>VJV M,68,n Glauc.</p>
<p>Line graph showing three data series (Série1, Série2, Série3) over time (09:00 to 06:00) for VSS F,61,n Glauc. The y-axis ranges from 0 to 25. Série1 (blue diamonds) starts at 22, drops to 20, stays at 20, drops to 17, drops to 16, rises to 16, rises to 22, and ends at 20. Série2 (red squares) starts at 20, drops to 17, rises to 20, stays at 20, drops to 16, drops to 15, rises to 21, and ends at 16. Série3 (green triangles) starts at 21, drops to 19, stays at 19, rises to 21, drops to 16, rises to 17, rises to 20, and ends at 20.</p>	<p>VSS F,61,n Glauc.</p>

ARTIGO CIENTÍFICO

(Tese no formato para publicação em periódico especializado)

Reproducibility of the 24-hour intraocular pressure curve in patients with glaucoma and suspected glaucoma

Running head: 24-hour IOP curve in known and suspected glaucoma

Mitsuo Hashimoto,¹ Hamilton A. Rollo,² Maria Rosa B. de M. Silva³

Corresponding author/ reprint requests to:

Mitsuo Hashimoto

Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Oftalmologia e

Otorrinolaringologia, Campus da UNESP

Av. Prof. Montenegro, Distrito de Rubião Junior, s/n

18618-970, Botucatu, SP

Brazil

mmhashimoto@uol.com.br

Phone: +55-14-3811.6256

¹ Staff ophthalmologist, Hospital das Clínicas, Botucatu Medical School (UNESP)

² Professor, Department of Surgery and Orthopedics, Botucatu Medical School (UNESP)

³ Professor, Department of Ophthalmology and Otolaryngology, Botucatu Medical School (UNESP)

List of abbreviations

ICC: intraclass correlation coefficient

DTC: daily tension curve

C/D: cup–disc ratio

POAG: primary open-angle glaucoma

OH: ocular hypertension

IOP: intraocular pressure

GAT: Goldmann applanation tonometer

WDT: water-drinking test

Financial Support: None.

Conflict of Interest: No conflicting relationship exists for any author.

ABSTRACT

Objective: To assess the reproducibility of intraocular pressure (IOP) measurements obtained as a 24-hour daily tension curve (DTC), repeated three times, in patients with glaucoma and suspected glaucoma.

Design: Prospective, observational clinical study.

Participants: 33 untreated individuals with known or suspected glaucoma.

Methods: All participants underwent three 24-hour DTCs. Briefly, participants were hospitalized and IOP measurements obtained at 9:00 AM, noon, 3:00 PM, 6:00 PM, 9:00 PM, midnight, and 6:00 AM, using a Goldmann applanation tonometer. The 6:00 AM measurement was also obtained at bedside with a handheld Perkins tonometer prior to Goldmann tonometry. A second 24-hour DTC was performed 1 to 3 weeks after the first, and a third and final curve was obtained 1 to 3 weeks after the second.

Reproducibility of measurements at each time point of the 24-hour DTC was assessed by means of the intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman plots. A 3-mmHg difference in IOP was defined as the limit of agreement for Bland-Altman analysis.

Main outcome measures: Reproducibility of IOP measurements at each DTC time point, within the 3 mmHg limit.

Results: ICCs ranged from 0.736 to 0.917 at different time points, with the majority (83%) exceeding 0.800. The percentage of points within the 3-mmHg limits of agreement on Bland-Altman analysis ranged from 72.7% to 97.0%, exceeding 80% in most cases.

Conclusions: In patients with glaucoma or suspected glaucoma, IOP measurements obtained at each time point of the 24-hour DTC showed excellent reproducibility across the three curves performed. The highest IOP was found to occur at 6:00 AM.

Keyword: glaucoma, intraocular pressure, reproducibility, daily tension curve

Although it is the main risk factor for development and progression of glaucoma, intraocular pressure (IOP) is not sufficiently evaluated in practice, whether for diagnostic or therapeutic purposes. In clinical practice, patient management is usually based on a few IOP measurements obtained during office hours.¹ However, knowledge of nycthemeral variations in IOP are required to determine the optimal treatment strategy and its efficacy.^{2,3} In light of this, the term “target pressure” is debatable, as it refers to a static value of a variable, dynamic parameter.³ Studies have shown that many peaks in IOP occur outside office hours,^{1,4,5} and that the daily tension curve (DTC) can be a useful tool to assess a patient’s actual IOP.

The 24-hour DTC helps provide a more accurate diagnosis of the type of glaucoma and indicate the most adequate treatment. Diagnosis of normal-tension glaucoma, for instance, can only be achieved by means of a 24-hour DTC that includes nocturnal measurements. False diagnoses of normal-tension glaucoma have been found to represent 11–20% of cases after 24-hour IOP monitoring.⁶

Some authors have observed patterns in 24-hour IOP curves. Langley & Swanljung classified DTCs by shape as double-variation, rising, falling, and flat.⁷ Kitazawa et al. identified individuals with a diurnal acrophase, nocturnal acrophase, or no defined rhythm.⁸ Saccà et al. classified the patterns of IOP curves as having a concave, convex, decreasing, increasing, stable, or sudden break profile.² Liu et al. observed the non-random occurrence of acrophases in individuals in the supine position over a 24-hour period and concluded that IOP follows a consistent circadian rhythm regardless of posture.⁹

Despite its utility and its non-reliance on sophisticated technological resources, the 24-hour DTC is considered difficult to perform because it requires hospital admission and is time-consuming for the physician. Nevertheless, this test is performed

routinely at our Glaucoma Clinic (Hospital das Clínicas, Botucatu Medical School, Univ Estadual Paulista, Brazil) to assist in diagnosis and assess treatment efficacy. We employ the method described by Sampaolesi et al.,¹⁰ with IOP measurements obtained every 3 hours starting at 9:00 AM, except at 3:00 AM.

In addition to observing the behavior of IOP over a 24-hour period, it is important to determine whether the patterns and values observed remain constant over different days. The putative repeatability of DTCs is the basis of several procedures in research and in clinical practice. IOP is usually assessed at the same time points before and after administration of a drug, and clinicians assume that any change in IOP is solely a result of the effect of treatment. However, the actual reproducibility of DTCs remains unclear.¹¹⁻¹³ The purpose of the present study was to assess the reproducibility of 24-hour DTCs in individuals with glaucoma and suspected glaucoma by performing this test in triplicate, with 1-to-3-week intervals between sessions.

PATIENTS AND METHODS

Study design

Prospective, observational clinical study.

Patients

The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee (institutional review board-equivalent) of the Botucatu Medical School (Univ Estadual Paulista, Brazil). All patients provided written informed consent for participation.

Thirty-seven patients with primary open-angle glaucoma (POAG) or suspected glaucoma were selected from the Glaucoma Clinic of Hospital das Clínicas, Botucatu Medical School. In patients who were on topical IOP-lowering agents, the first DTC was performed after a washout period of 15 days from beta blockers or 7 days from other agents. Therapy was reintroduced after the third DTC.

All patients underwent a comprehensive eye exam, which included assessment of visual acuity, slit-lamp biomicroscopy, refraction testing, IOP measurement with a Goldmann applanation tonometer (GAT), corneal pachymetry, gonioscopy, optic disc evaluation with a 78-D lens, and automated perimetry using the Humphrey 24-2 (SITA standard) strategy. Identifying information and data on gender, age, and race were collected, as well as a medical (ocular and systemic) and family history.

The study sample included patients of both genders, aged >40 years, with open angles (Shaffer's grades 3 or 4) and a diagnosis of glaucoma or suspected glaucoma. We excluded individuals who were taking systemic beta blockers; pregnant women; subjects in whom reliable perimetry could not be performed; and those with a history of eye trauma, diabetic retinopathy, uveitis, macular changes, any laser procedure, intraocular surgery within 6 months of study enrollment, a spherical equivalent refraction > 6 diopters, or Snellen visual acuity <20/40. Individuals with advanced glaucoma and those in whom discontinuation of therapy was deemed to pose a risk to the patient's welfare were also excluded.

Diagnostic criteria

Eyes meeting any one of the following criteria were considered suspicious for glaucoma: IOP >21 mmHg on at least two occasions with no characteristic optic disc or

nerve fiber layer changes; or a cup–disc (C/D) ratio >0.6 or C/D asymmetry of ≤ 0.2 regardless of IOP, with no visual field defects.

Eyes meeting any two or more of the following criteria were considered glaucomatous: C/D ratio >0.7 , C/D asymmetry of ≥ 0.2 , disc hemorrhage, neuroretinal rim notching, bayonet vessel sign, or Hoyt’s sign; or automated perimetry showing three adjacent and non-peripheral points with $P < 5\%$ (one with $P < 1\%$) on the pattern deviation plot; or a glaucoma hemifield test outside normal limits, according to Anderson’s criteria,¹⁴ on at least two consecutive tests.

Participants were assessed independently by two glaucoma specialists and classified as having POAG or suspected glaucoma, using the abovementioned criteria.

DTC procedure

DTC was performed in hospital by the first author (MH), who was masked to diagnosis. Participants were not subjected to any restrictions in diet or fluid intake while at the hospital, and were instructed to resume their normal daily activities between hospitalizations.

IOP was measured at 9:00 AM, noon, 3:00 PM, 6:00 PM, 9:00 PM, midnight, and 6:00 AM. The 6:00 AM measurement was obtained at bedside, with the patient in the supine position and as little ambient lighting as possible, using a handheld Perkins applanation tonometer (Clement Clarke®, Harlow), and shortly thereafter (within 10 minutes) using a Goldmann applanation tonometer (Haag-Streit), with the patient seated at the slit lamp (Suzhou Medical Instrument). All study measurements were obtained using the same, previously calibrated Goldmann tonometer and the same Perkins tonometer.

For IOP measurement, eyes were anesthetized with one drop of a mixture of 5 mL proxymetacaine (Anestalcon®, Alcon) and 0.2 mL fluorescein 2% (Colírio de Fluoresceína 2%®, Ophthalmos), prepared extemporaneously by the examiner on the day of DTC. In nearly all cases, the value obtained from a single measurement was considered for analysis. In the event of uncertainty due to less cooperative patients or poorly defined tonometry mires, measurement was repeated and the second value considered for analysis.

A second DTC was performed 7 to 21 days after the first, and a third and final DTC 7 to 21 days after the second. The right eye of each patient was selected for statistical analysis.

Statistical analysis

To evaluate similarity among the three tension curves, IOP values were first pooled and analyzed by means of repeated measures (ANOVA), with an effect for group, an effect for time, and a time–curve interaction. A P-value ≤ 0.05 was considered indicative of significant difference between curves.

The intraclass correlation coefficient (ICC) was used to assess correlation between measurements obtained at the same time points. Reproducibility was considered poor if the ICC was < 0.4 , good if ≥ 0.4 and < 0.75 , and excellent if ≥ 0.75 .

In addition to correlation coefficients, Bland-Altman plots¹⁵ were used to assess agreement between measurements. IOP measurements were considered reproducible between curves if within 3 mmHg.

The minimum sample size was calculated as 15 eyes, considering a maximum difference of 3 mmHg between measurements as the criterion for reproducibility, 90%

statistical power, and 95% reliability. Statistical analyses were carried out in SPSS 19 and SAS 9.2.

RESULTS

Of the 37 patients selected, one was excluded due to extremely elevated IOP (35 mmHg) at the first DTC after discontinuation of therapy. Three others were excluded due to completion of only two DTCs. Therefore, 33 eyes from 33 patients were included in the study (18 male, 15 female; mean age, 59.0 ± 9.1 years; range, 46–77 years).

Regarding race, 26 patients were white, 5 were black, and 2 were Asian. Overall, 22 eyes were considered suspicious for glaucoma and 11 were diagnosed with glaucoma. Of the 11 eyes already treated with antiglaucoma agents before the start of the study, 7 were considered suspicious for glaucoma and 4 were considered glaucomatous.

ANOVA showed no differences among the three 24-hour IOP curves; that is, they were correlated, as demonstrated in Table 1. There were no differences across time points, except for the 6:00 AM bedside measurement, at which the mean IOP was approximately 5 mmHg higher.

ICCs for IOP measurements obtained at the same time points are shown in Table 2. Coefficients were considered excellent for all comparisons, except for DTC 1 vs. DTC 2 at 6:00 PM, which nonetheless had a good ICC.

Bland-Altman plots for the 9:00 AM time point of each curve are shown in Table 3. (For the sake of clarity and space, plots for the other time points were omitted from the paper, but all were constructed in similar fashion.) The percentage of points within the 3-mmHg limits of agreement was >90% for 10 of 24 comparisons, >80% for 17 of 24 comparisons, and >75% for all comparisons (Table 4).

DISCUSSION

The DTC is an important tool for assessment of the behavior of IOP over a 24-hour period. It enables analysis of mean IOP, peak IOP, and IOP fluctuation, which are factors associated with the progression of glaucoma.¹⁶⁻¹⁸ Knowledge of the reproducibility of DTCs is important in determining whether a certain patient exhibits an IOP pattern that remains consistent over time. This, in turn, plays an essential role in follow-up of patients with known or suspected glaucoma.¹⁹ Concerns regarding the reproducibility of DTCs are not recent. As early as 1968, when presenting their study on 24-hour IOP variations, Sampaolesi et al. were inquired as to whether a curve plotted over a single day would be enough to establish a diagnosis of glaucoma.¹⁰

Research and treatment protocols for glaucoma presuppose reproducibility of DTCs, insofar as they include repeated measurement of IOP at the same time for assessment of medication effects, for instance. Absence of reproducibility would call into question these practices, the validity of DTCs as a tool, and the use of devices for temporary IOP monitoring.¹⁹

Although the literature contains a series of studies on DTCs, their reproducibility has been the subject of little investigation and remains controversial. Some authors have reported good reproducibility with different forms of IOP measurement,^{11,20} whereas others have suggested that no such reproducibility occurs.^{12,13}

The wide range of methods used in studies of IOP reproducibility hinders comparison of their results.²¹ This variation includes differences in patient population (normal, suspected glaucoma, confirmed glaucoma), time frame of assessment (diurnal vs. 24-hour tension curves), time points of measurement, number of measurements obtained, reproducibility criteria, patient position during measurement, and even type of

tonometer. A summary of studies on IOP reproducibility is shown in Table 5. It bears stressing that only three studies assessed 24-hour IOP.

In the present study, we assessed the reproducibility of IOP measurements at each time point of a DTC performed according to the methods described by Sampaolesi et al.,¹⁰ repeated three times. First, a pooled analysis was performed by means of analysis of variance (ANOVA), which revealed similarity of mean measurements across the three curves. However, although this is indicative of potential reproducibility, pooled analysis of curves plotted for patients with heterogeneous profiles is inappropriate. In addition, studies of reproducibility should also assess whether it occurs within individuals.

Therefore, we assessed intra-individual reproducibility by means of the ICC, a statistic that has been used in many previous studies.^{11-13, 19, 32} Toward this end, we conducted pairwise analyses of the three curves at each time point of IOP measurement. Using this method, we observed excellent reproducibility, with ICCs ≥ 0.75 for all assessments, except for analysis of DTC 1 vs. DTC 3 at 6:00 PM, which yielded an ICC of 0.736, in the “good” range (Table 2). Our results corroborate those of Hatanaka et al.,¹¹ who assessed the reproducibility of IOP measurements on two diurnal tension curves (8:00 AM–4:00 PM) performed on consecutive days in patients with ocular hypertension (OH) and glaucoma. The authors reported excellent reproducibility, with ICCs of 0.80 at 8:00 AM, 0.82 at noon, 0.83 at 2:00 PM, and 0.86 at 4:00 PM. As the present study was designed to assess reproducibility across three curves, we obtained three ICCs for each time point. Our results were similar and even superior to those of Hatanaka et al. at similar time points: 0.917, 0.854, and 0.866 at 9:00 AM; 0.907, 0.882, and 0.848 at noon; and 0.872, 0.913, and 0.901 at 3:00 PM. Hatanaka et al. did not

obtain measurements at night or in the supine position, and assessment of reproducibility was based on two repeated measurements only.

Realini et al.^{12, 13} found moderate to good correlation in measurements obtained at the same time point, but poor correlation for IOP variation across time points, which led them to the conclusion that IOP curves lack reproducibility. However, variation of IOP in the Realini et al. studies^{12, 13} should be interpreted cautiously, as, in both studies, measurement of IOP with a Goldmann tonometer was performed by technicians and was considered as the mean of two measurements if the difference between values was within 3 mmHg or as the mean of three measurements if the difference between the first two values was 4 mmHg or greater. This is indicative of imprecision or, at the very least, the possibility of significant variation in measurements, which may influence assessment of IOP variation across time points and should be taken into account when analyzing DTC reproducibility. In addition, assessment of fluctuation involves greater variability inherent to the greater amount of data and the greater number of time points, which usually leads to weak agreement.¹⁹

In addition to ICC, we also used Bland-Altman plots to assess agreement among curves. According to Bland & Altman,¹⁵ the best way of comparing two measurement criteria would be to evaluate the agreement between them rather than comparing means or analyzing correlation alone. In the Bland-Altman plots generated for the present study, the percentage of points within the 3-mmHg limits of agreement ranged from 72.7% to 97.0%; in the majority of cases (18 of 24 comparisons), it exceeded 80%. The time point with the lowest percentage of points within the limits of agreement was 6:00 AM at bedside, with 72.7% of points within the limits of agreement when comparing DTC 1 vs. DTC 2, 75.8% on comparison of DTC 1 vs. DTC 3, and 78.8% on comparison of DTC 2 vs. DTC 3. It is important to note that, at this time point,

measurements were obtained with a Perkins tonometer, which is more difficult to use and read than the Goldmann tonometer,³³ this may have contributed to increased variation in measurements. The time point with the highest percentage of points within the limits of agreement was 9:00 PM (above 90% for all comparisons), probably because most eyes exhibited lower IOP at this time point, which would help reduce variability in measurements.

The 3-mmHg limits of agreement selected for Bland-Altman plots in this study was based on intra- and inter-individual variability of measurements obtained with the Goldmann tonometer, which has a precision of 2–2.5 mmHg for within-observer measurements and up to 4 mmHg of interobserver variability.³⁴ The decision of whether Bland-Altman limits of agreement are appropriate should be clinical rather than statistical. A limit of 3 mmHg was used in a previous study of IOP fluctuation³⁵ and in a previous study of reproducibility of peak pressures after the water-drinking test (WDT).³⁶

The choice of criterion for IOP reproducibility is a difficult one. For the present study, we selected a value of 3 mmHg on the basis of tonometer precision; however, it bears noting that, at lower IOP ranges, this value represents a high percent change, which is nevertheless a characteristic of GAT as observed in clinical practice. Use of percent change in IOP as a criterion of reproducibility, as in the study of Susanna et al.,²⁰ who selected 10% variation as their criterion, may be overly strict for lower IOP measurements, below even the margin of error of the tonometer.

According to the criterion adopted for this study, the level of reproducibility demonstrated in the Bland-Altman plots corroborates the findings of Wilensky et al.,²⁵ who observed that 16% of patients with OH and 22% of those with POAG exhibited erratic IOP behavior, and the study of Mansouri et al.,³⁰ who reported a lack of IOP

rhythm in 22.8% of eyes with open-angle glaucoma and those suspicious for glaucoma. It bears noting that these studies did not assess the reproducibility of IOP measurements per se, but rather the reproducibility of IOP curve patterns. De Venecia & Davis²² also demonstrated that a reproducible pattern of diurnal IOP behavior exists; irregular curves represented only 7% of cases in healthy individuals.

Interestingly, Medina et al.,³⁶ who assessed WDT pressure peaks using Bland-Altman plots, observed a similar lack of reproducibility, with a difference ≥ 3 mmHg between tests in 23% of healthy individuals and 20% of those with glaucoma. Although theirs was not a DTC study, the WDT is also a pressure curve obtained as part of a stress test and used to investigate IOP spikes. The results of Bland-Altman plots generated for the present study, when compared to the cited literature,^{25, 30, 36} suggest that approximately one-fifth of tested individuals will not exhibit reproducible IOP measurements or a reproducible IOP pattern.

It is also important to note that the present study assessed short-term reproducibility: all DTCs were performed within no more than 9 weeks. The Wilensky et al. study²⁵ was cited as an example of non-reproducibility of IOP measurements because a group of patients with OH and POAG was reassessed several months after initial examination and found to exhibit differences in the IOP curve. Changes in curve patterns were observed in 72% of patients with OH and 66% of those with POAG. However, the interval between repeat measurements varied widely, from 1 to 45 months. Although the authors claimed that no surgical interventions were performed during the study period, potential changes in conservative therapy and patient adherence were not taken into account. These factors may influence changes in IOP rhythm, as alterations in long-term IOP fluctuations may be related to disease progression or changes in therapy. Long-term fluctuations could also explain the poor DTC

reproducibility observed by Aptel et al.³² In their retrospective analysis of four IOP curves obtained every 6 months in treated and untreated patients, the authors concluded that the first curve had limited predictive value to estimate fluctuations in subsequent curves.

One positive aspect of the present study is that reproducibility was assessed by means of three IOP curves, whereas the majority of other authors assessed reproducibility over two repeated curves,^{11-13, 19, 20, 30} which decreases the likelihood that our results are attributable to chance. Furthermore, all measurements were obtained by the same examiner, which eliminates the possibility of interobserver error. In addition, IOP was measured over a 24-hour period, whereas many studies that assessed the reproducibility of IOP measurements at defined time points were diurnal only, i.e., did not include the nocturnal period.^{11-13, 19} This is an important difference, as one study observed that solely diurnal pressure curves were unable to detect IOP peaks in 60.42% of individuals with POAG and 88.24% of individuals with suspected glaucoma as compared with 24-hour DTCs including bedside measurement of IOP at 6:00 AM.⁵ In glaucomatous patients followed in the office setting who then underwent 24-hour IOP monitoring, Barkana et al.⁴ observed that peak IOP was detected outside of office hours in 69% of patients, and that the findings of 24-hour monitoring led to a change in treatment for 32% of patients. Likewise, Hughes et al.¹ found that, in 51.7% of a group of patients receiving treatment for glaucoma, peak IOP occurred outside office hours, and that 24-hour IOP monitoring led to a change in treatment for 79.3% of patients. It bears stressing that measurements obtained outside office hours in our study also exhibited good reproducibility, both with ICC and on Bland-Altman plots.

One limitation of this study is that food and fluid intake was not restricted or controlled for, although this represents patients' real-life conditions.

In conclusion, the present study demonstrated good short-term reproducibility of 24-hour DTCs as assessed by ICCs and Bland-Altman plots. Furthermore, the findings show that peak IOP occurred at 6:00 AM; therefore, future studies of IOP curve reproducibility should include this time point.

Yet, this study and others in the literature suggest that approximately 20% of patients with glaucoma or suspected glaucoma may exhibit non-reproducible IOP measurements or rhythms. This has significant implications for clinical practice. Identification of these patients is challenging, and further studies should be conducted to analyze characteristics that may distinguish these individuals from other patients.

REFERENCES

1. Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma* 2003;12:232-6.
2. Sacca SC, Rolando M, Marletta A, et al. Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica* 1998;212:115-9.
3. Romanet J, Palombi K, Noël C, et al. Comment s'assurer de la stabilité d'un glaucome ? La pression intraoculaire. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:17-21.
4. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, et al. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:793-7.
5. Rodrigues LD, Moraes Silva MRB, Schellini SA, Jorge EN. Picos de pressão intraocular: comparação entre curva tensional diária, minicurva e medida da pressão intra-ocular às 6 horas. *Arq Bras Oftalmol* 2004;67:127-31.
6. Renard E, Palombi K, Gronfier C, et al. Twenty-four hour (Nyctohemeral) rhythm of intraocular pressure and ocular perfusion pressure in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:882-9.
7. Langley D, Swanljung H. Ocular tension in glaucoma simplex. *Br J Ophthalmol* 1951;35:445-58.
8. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1975;79:557-66.
9. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2707-12.
10. Sampaolesi R, Calixto N, De Carvalho CA, Reça R. Diurnal variation of intraocular pressure in healthy, suspected and glaucomatous eyes. *Bibl Ophthalmol* 1968;74:1-23.

11. Hatanaka M, Babic M, Susanna Junior R. Twenty-four-hour repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous and ocular hypertensive individuals. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:1235-6.
12. Realini T, Weinreb RN, Wisniewski SR. Diurnal intraocular pressure patterns are not repeatable in the short term in healthy individuals. *Ophthalmology* 2010;117:1700-4.
13. Realini T, Weinreb RN, Wisniewski S. Short-term repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous individuals. *Ophthalmology* 2011;118:47-51.
14. Anderson D, Patella VM. Automated static perimetry. 2nd ed. St. Louis, Mosby; 1999:121-126.
15. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
16. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000;9:134-42.
17. Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK, Viana MA. Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. *Ophthalmology* 1991;98:64-9.
18. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.
19. Hatanaka M, Babic M, Susanna R, Jr. Reproducibility of the mean, fluctuation, and IOP peak in the diurnal tension curve. *J Glaucoma* 2013;22:390-2.
20. Susanna RJ, Takahashi WY, Betinjane AJ. Reprodutibilidade da curva tensional diária em dias consecutivos. *Arq Bras Oftalmol* 1979;42:275-6.

21. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2009;54:643-62.
22. De Venecia G, Davis MD. Diurnal variation of intraocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963;69:752-7.
23. Katavisto M. The Diurnal Variations of Ocular Tension in Glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl* 1964;SUPPL 78:1-130.
24. Takahashi WY, Susanna RJ, Betinjane AJ. Reproducibilidade da curva tensional diária em dias não consecutivos. *Arq Bras Oftalmol* 1979;42:277-8.
25. Wilensky JT. Diurnal variations in intraocular pressure. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1991;89:757-90.
26. Murotani E, Higashide T, Sakurai M, Sugiyama K. Reproducibility of diurnal intraocular pressure patterns evaluated by two consecutive day measurements. *World Glaucoma Congress; 2011 Jun 29-Jul 2, Paris. Paris, 2011:80.*
27. Arora T, Sobti A, Panda A, et al. Repeatability of diurnal intraocular pressure measurements in glaucoma patients. *World Glaucoma Congress; 2011 Jun 29-Jul 2, Paris. Paris, 2011:80.*
28. Mottet B, Chiquet C, Aptel F, et al. 24-hour intraocular pressure of young healthy humans in supine position: rhythm and reproducibility. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:8186-91.
29. Mansouri K, Weinreb R. Continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for glaucoma--time for a paradigm change. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13545.
30. Mansouri K, Liu JH, Weinreb RN, et al. Analysis of continuous 24-hour intraocular pressure patterns in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:8050-6.

31. Rotchford AP, Uppal S, Lakshmanan A, King AJ. Day-to-day variability in intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2012;96:967-70.
32. Aptel F, Lesoin A, Chiquet C, et al. Long-term reproducibility of diurnal intraocular pressure patterns in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2014;121:1998-2003.
33. dos Santos MG, Makk S, Berghold A, et al. Intraocular pressure difference in Goldmann applanation tonometry versus Perkins hand-held applanation tonometry in overweight patients. *Ophthalmology* 1998;105:2260-3.
34. Garway-Heath D, Kotecha A, Lerner F, et al. Measurement of intraocular pressure. In: Weinreb RN, Brandt JD, Garway-Heath D, Medeiros FA. *Intraocular Pressure*. Amsterdam, Kugler Publications; 2007:17-54.
35. Realini T, Barber L, Burton D. Frequency of asymmetric intraocular pressure fluctuations among patients with and without glaucoma. *Ophthalmology* 2002;109:1367-71.
36. Medina FM, Rodrigues FK, Filho Pde T, et al. Reproducibility of water drinking test performed at different times of the day. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72:283-90.

Table 1. ANOVA – means and standard deviations of IOP measurements at each time point of each 24-hour DTC

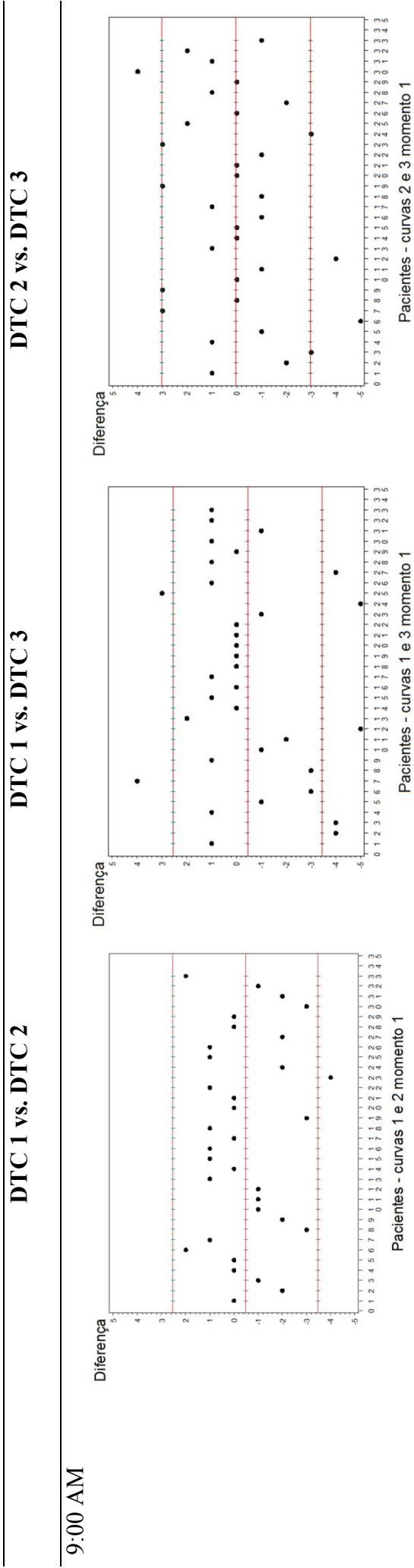
							6:00 AM		
		9:00 AM	Noon	3:00 PM	6:00 PM	9:00 PM	Midnight	6:00 AM	(bedside)
DTC	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
1	15.53±3.89 ^a	15.03±3.86 ^a	14.73±3.95 ^a	14.36±3.30 ^a	13.24±3.18 ^a	12.94±2.74 ^a	14.55±3.53 ^a	19.18±4.42 ^b	
2	15.94±3.72 ^a	15.24±3.89 ^a	14.76±3.73 ^a	15.06±3.49 ^a	13.48±3.27 ^a	12.88±2.80 ^a	14.70±3.75 ^a	19.15±4.29 ^b	
3	15.91±4.31 ^a	15.67±4.03 ^a	14.97±4.10 ^a	14.82±3.92 ^a	13.67±3.62 ^a	13.64±3.31 ^a	15.00±3.60 ^a	19.24±4.55 ^b	
	<i>P</i> = 0.86	<i>P</i> = 0.80	<i>P</i> = 0.97	<i>P</i> = 0.72	<i>P</i> = 0.87	<i>P</i> = 0.52	<i>P</i> = 0.87	<i>P</i> = 0.87	<i>P</i> = 0.87

Same superscript letter denotes no significant difference at the 5% level (Tukey's procedure). The three curves were similar, i.e., exhibited correlation.

Table 2. Intraclass correlation coefficients and confidence intervals (CI) calculated for pairwise analyses of curves (DTC 1 vs. DTC 2, DTC 1 vs. DTC 3, DTC 2 vs. DTC 3)

	DTC 1 vs. 2 (CI)	DTC 1 vs. 3 (CI)	DTC 2 vs. 3 (CI)
9:00 AM	0.917 (0.839-0.958)	0.854 (0.725-0.925)	0.866 (0.746-0.932)
Noon	0.907 (0.820-0.953)	0.882 (0.775-0.940)	0.848 (0.715-0.922)
3:00 PM	0.872 (0.756-0.934)	0.913 (0.831-0.956)	0.901 (0.808-0.950)
6:00 PM	0.844 (0.708-0.920)	0.736 (0.529-0.860)	0.900 (0.808-0.949)
9:00 PM	0.850 (0.718-0.923)	0.879 (0.769-0.938)	0.894 (0.796-0.946)
Midnight	0.760 (0.567-0.874)	0.866 (0.746-0.932)	0.820 (0.667-0.907)
6:00 AM	0.823 (0.671-0.908)	0.763 (0.573-0.876)	0.765 (0.575-0.876)
6:00 AM (bedside)	0.820 (0.666-0.907)	0.826 (0.677-0.910)	0.881 (0.773-0.940)

Table 3. Bland-Altman plots of pairwise analyses of curves (DTC 1 vs. DTC 2, DTC 1 vs. DTC 3, DTC 2 vs. DTC 3)



For the sake of clarity, plots are only shown for a single time point (9:00 AM), but are representative, as plots were constructed in similar fashion for all pairwise comparisons across all time points. The percentage of points within the Bland–Altman limits of agreement in the other time points are shown in Table 4.

Table 4. Percentage (%) of points within the 3-mmHg limits of agreement on pairwise Bland-Altman analysis of curves (CTD 1x2, CTD 1x3, e CTD 2x3)

Curves	9:00 AM	Noon	3:00 PM	6:00 PM	9:00 PM	Mid-night	6:00 AM	6:00 AM (bedside)
1 vs. 2	970.0%	93.9%	84.8%	87.9%	90.9%	84.8%	84.8%	72.7%
1 vs. 3	78.8%	87.9%	93.9%	75.8%	93.9%	93.9%	78.8%	75.8%
2 vs. 3	84.8%	84.8%	84.8%	90.9%	97.0%	90.9%	75.8%	90.9%

Table 5. Summary of previous studies on reproducibility of IOP measurements

Authors	Diagnosis	No. of eyes (patients)	Time points of measurement	No. of repeat curves	Tonometer	Examiner	Analysis	Reproducibility
De Venecia G & Davis MD ²²	Normal	230 (115)	10 AM, 2 PM, 7 PM, midnight, 5 AM	3 (performed on consecutive days)	Schiøtz	First author	NR	Diurnal variation: Day 1 > (Day 2 = Day 3) Identification of curve profiles
Katavisto M ²³	Glaucoma (treated and untreated)	642 (340)	Midnight, 4 AM, 6 AM, 8 AM, 1 AM, 1 PM, 4 PM, 7 PM	On average, 3 before treatment/NR after treatment	Schiøtz	Physicians and nurses	NR	85.5% periodic regularity (maximum and minimum IOP measured at same time points)
Susanna R Jr et al. ²⁰	IOP >21 mmHg (untreated)	32 (17)	9 AM, noon, 3 PM, 6 PM, 9 PM, 6 AM (bedside)	2 (performed on consecutive days)	Goldmann (Perkins at 6 AM)	NR	NR	87.5% for peak value, 69% for peak time, 75% for mean IOP*
Takahashi WY et al. ²⁴	IOP >21 mmHg (untreated)	28 (15)	9 AM, noon, 3 PM, 6 PM, 9 PM, 6 AM (bedside)	2 (performed 7 to 30 days apart)	Goldmann (Perkins at 6 AM)	NR	Percent change	67.8% for peak value, 78.5% for peak time, 78.6% for mean IOP*
Wilensky JT ²⁵	Normal, OH, and glaucoma	NR (286)	5 times a day**	3 to 6 (performed on consecutive days) Second series performed on average 9 months after first (OH) or 12 months after	Ziemer auto tonometer	Patient	NR	Rhythmic pattern in 100% of normal subjects, 78% of OH subjects, and 72% of glaucomatous subjects Same pattern reproduced on second series in 28% of OH subjects and 25% of glaucomatous subjects

Authors	Diagnosis	No. of eyes (patients)	Time points of measurement	No. of repeat curves	Tonometer	Examiner	Analysis	Reproducibility
Realini T et al. ¹²	Normal	80 (40)	8 AM, 10 AM, 12 PM, 2 PM, 4 PM, 6 PM, 8 PM	2 (performed 1 week apart)	Goldmann	Technicians	ICC	Fair to good between corresponding time points Poor reproducibility of variation between time points
Realini T et al. ¹³	POAG (treated)	94 (47)	8 AM, 10 AM, 12 PM, 2 PM, 4 PM, 6 PM, 8 PM	2 (performed 1 week apart)	Goldmann	Technicians	ICC	Fair to good between corresponding time points Poor reproducibility of variation between time points
Hatanaka M et al. ¹⁹	Glaucoma and OH (untreated)	88 (88)	8 AM, 11 AM, 2 PM, 4 PM	2 (performed on consecutive days)	Goldmann	Physician	ICC	Excellent between corresponding time points
Murotani E et al. ²⁶	Normal-tension glaucoma (untreated)	172 (86)	6 AM, 9 AM, 12 PM, 3 PM, 6 PM, 9 PM, 12 AM	2 (performed on consecutive days)	Goldmann	Physician	ICC, Bland-Altman	Good to excellent for mean, peak, and minimum IOP Fair to good for IOP between corresponding time points
Arora T et al. ²⁷	POAG (treated)	30 (30)	7 AM, 10 AM, 1 PM, 4 PM, 7 PM, 10 PM	2 (performed 1 week apart)	Goldmann	NR	ICC	Poor reproducibility of difference in IOP between time points Poor to fair for IOP between corresponding time points Poor reproducibility of difference in IOP between time points
Mottet B et al. ²⁸	Normal	6 (6)	Once hourly over 24	6 (performed 1 week apart)	Pneuma-tonometer	NR	ICC	Nycthemeral rhythm in 83% of

Authors	Diagnosis	No. of eyes (patients)	Time points of measurement	No. of repeat curves	Tonometer	Examiner	Analysis	Reproducibility
			hours in the supine position	week apart)				sessions
Mansouri K et al. ²⁹	POAG and suspected glaucoma (untreated and treated)	40 (40)	Every 5 minutes	2 (performed 1 week apart)	Contact lens sensor	-	Pearson correlation	Good reproducibility of morning measurements (2 to 11 AM) Fair to good correlation between the 2 sessions
Mansouri K et al. ³⁰	POAG and suspected glaucoma (untreated and treated)	40 (40)	Every 5 minutes	2 (performed 1 week apart)	Contact lens sensor	-	Pearson and Spearman correlation	77.2% agreement in IOP rhythm
Rotchford AP et al. ³¹	POAG and OH (untreated and treated)	60 (30)	8hs, 11hs, 16hs	3 before and 3 after treatment (performed 1 week apart)	Goldmann	Physician	ICC	Good to excellent in the eye with the highest IOP, fair to good in the fellow eye
Hatanaka M et al. ¹⁹	Glaucoma and OH (untreated)	88 (88)	8 AM, 11 AM, 2 PM, 4 PM	2 (performed on consecutive days)	Goldmann	Physician	ICC	Excellent for mean, peak, and minimum IOP Fair reproducibility of fluctuations

Authors	Diagnosis	No. of eyes (patients)	Time points of measurement	No. of repeat curves	Tonometer	Examiner	Analysis	Reproducibility
Aptel et al. ³²	Glaucoma (untreated and treated)	99 (99)	9 AM, 10 AM, 11 AM, noon, 2 PM, 4 PM, 4 PM, 5 PM	4 (performed 6 months apart)	Goldmann	Residents	ICC	Generally poor for IOP and fluctuations

ICC, intraclass correlation coefficient; POAG, primary open-angle glaucoma; OH, ocular hypertension; NR, not reported.

* Criterion of reproducibility: less than 10% difference between the two curves.

** On waking, at noon, mid-afternoon, after dinner, and at bedtime.