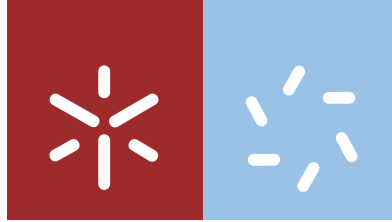


Universidade do Minho
Escola de Ciências

Filipe Miguel Gonçalves da Silva

**Influência da película lacrimal na medição
da pressão intraocular**

Filipe Miguel Gonçalves da Silva **Influência da película lacrimal na medição da pressão intraocular**



Universidade do Minho
Escola de Ciências

Filipe Miguel Gonçalves da Silva

**Influência da película lacrimal na medição
da pressão intraocular**

Dissertação de Mestrado
Mestrado em Optometria Avançada

Trabalho efetuado sob a orientação da
**Professora Doutora Maria Madalena da Cunha
Faria de Lira**

DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.

Licença concedida aos utilizadores deste trabalho



Atribuição

CC BY

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

AGRADECIMENTOS

Esta foi a última página a ser escrita nesta dissertação. Foi um ano intenso e extremamente atípico, recheado de stresse e de preocupação, mas ofuscado pela amizade, pelo amor e pela empatia. Dias preenchidos de altos e baixos, mas sem nunca perder o foco e nem dispensar a determinação cheguei a esta página, uma das primeiras para quem lê, ou não porque pode passar à frente, mas a última para mim.

Gostava de primeiro agradecer à minha professora Madalena Lira, uma excelente professora e uma excelente investigadora mas acima de tudo, uma excelente pessoa. Obrigado por tudo. Obrigado pela dedicação, obrigado pelo esforço, e obrigado pela ajuda que foi muito para além do apenas necessário. Se já a admirava essa admiração dobrou.

Obrigado à minha família, nomeadamente ao meu Pai e à minha Mãe. Guerreiros dos tempos modernos que sempre lutaram para que não me faltasse nada. E não faltou. Peço desculpa por aqueles dias menos bons em que não tenha sido o melhor filho.

Um grande obrigado à minha namorada. Obrigado pelo companheirismo, pelo amor, pelo ombro amigo nos dias mais difíceis. Obrigado por me aturares, por estares sempre lá, pela motivação e pelo carinho que por vezes não mereço. Obrigado pelos conselhos. Obrigado por seres o início e o fim. Obrigado por seres a partida e o destino. Obrigado por seres o meu tudo.

Um obrigado aos meus amigos, especialmente os mais próximos que sabem que são sem invocar os nomes. Obrigado pelo companheirismo e pelo bom tempo passado. Amigos de escola e amigos para a vida.

Um muito obrigado a todos os que participaram na minha tese. Obrigado por despenderem de algum tempo da vossa vida, sem vocês nada disto seria possível.

Um obrigado aqueles voluntários mesmo que céticos, mesmo que com medo tenham feito um esforço para me ajudarem.

Muito obrigado a todos

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

RESUMO

Influência da película lacrimal na medição da pressão intraocular

Atualmente a patologia do glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo, afetando cerca de 80 milhões de pessoas sendo a pressão intraocular (PIO) elevada um dos principais fatores de risco. A superfície ocular é muito complexa, constituída por várias estruturas e tecidos epiteliais e glandulares como a córnea, a conjuntiva palpebral e bulbar e glândulas lacrimais e acessórias da pálpebra. A tonometria é um método que fornece uma estimativa da pressão intraocular, podendo essa estimativa ser afetada pelas propriedades biomecânicas da córnea e pela película lacrimal.

Sabe-se que a idade está associada à secura ocular e é um dos principais fatores de risco do glaucoma, logo, é necessário perceber de que forma a película lacrimal impacta na medição da tonometria.

Neste trabalho foram utilizados o iCare TA011 (Icare, Finland) e o Reichert Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, NY) para a medição da pressão intraocular. Através do ORA obteve-se os valores da PIO correlacionada com Goldman (ORAg) e a PIO com correção medida (ORAcc) e também foi possível avaliar as propriedades biomecânicas da córnea Histerese Corneal (CH) e Fator de resistência corneal (CRF). O Tearscope Plus (Keeler, Windsor, Reino Unido) foi utilizado na avaliação da película lacrimal, nomeadamente na medição do tempo de ruptura lacrimal não invasivo (NIBUT) e dos padrões interferométricos da camada lipídica. Para a avaliação da sintomatologia de olho seco foi utilizado o questionário *Ocular Surface Disease Index* (OSDI).

A camada lipídica esteve relacionada com o NIBUT, estando valores de NIBUT elevados associados a camadas lípidicas mais espessas. Os padrões interferométricos não se relacionaram com a sintomatologia. Existiram diferenças estatisticamente significativas dos valores da ORAg e ORAcc para os vários padrões interferométricos, não tendo existido essas diferenças na medição da PIO com o iCare. Não existiram correlações da PIO medida com iCare, da ORAg e ORAcc com a avaliação de sintomas através da pontuação no OSDI. A PIO medida pelos vários métodos não teve qualquer relação com NIBUT. As propriedades biomecânicas da córnea estiveram correlacionadas com o OSDI e as suas subclasses, e não tiveram qualquer relação com os padrões interferométricos e o NIBUT.

Palavras-chave: película lacrimal, pressão intraocular, propriedades biomecânicas da córnea, tonometria.

ABSTRACT

Influence of the tear film on intraocular pressure measurement

Currently the pathology of glaucoma is the leading cause of irreversible blindness in the world, affecting about 80 million people and high intraocular pressure (IOP) is one of the main risk factors. The ocular surface is very complex, consisting of various epithelial and glandular structures and tissues such as the cornea, the palpebral and bulbar conjunctiva, and the lacrimal and accessory eyelid glands. Tonometry is a method that provides an estimate of intraocular pressure, and this estimate can be affected by the biomechanical properties of the cornea and tear film.

Age is known to be associated with dryness of the eye and is a major risk factor for glaucoma, so it is necessary to understand how the tear film impacts the tonometry measurement.

In this study, the iCare TA01I (Icare, Finland) and the Reichert Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, NY) were used to measure intraocular pressure. Using the ORA, Goldman correlated IOP (ORAg) and measured corrected IOP (ORAcc) values were obtained, and it was also possible to evaluate corneal biomechanical properties Corneal Hysteresis (CH) and Corneal Resistance Factor (CRF). The Tearscope Plus (Keeler, Windsor, UK) was used for the evaluation of the tear film, namely the measurement of non-invasive tear breakup time (NIBUT) and interferometric patterns of the lipid layer. The *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) questionnaire was used to evaluate dry eye symptomatology.

Lipid layer was related to NIBUT, with high NIBUT values being associated with thicker lipid layers. Interferometric patterns were not related to symptomatology. There were statistically significant differences in the ORAg and ORAcc values for the various interferometric patterns, while there were no such differences when measuring IOP with iCare. There were no correlations of IOP measured with iCare, and ORAg and ORAcc with symptom assessment through OSDI scoring. IOP measured by the various methods had no relationship with NIBUT. Corneal biomechanical properties were correlated with OSDI and its subclasses, and had no relationship with interferometric patterns and NIBUT.

Keywords: biomechanical properties of the cornea, intraocular pressure, tear film, tonometry.

INDÍCE

DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS.....	ii
AGRADECIMENTOS	iii
DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
INDÍCE	vii
INDÍCE DE FIGURAS	xi
INDÍCE DE TABELAS.....	xvi
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	xviii

Capítulo 1

Revisão da Literatura	1
Introdução.....	2
1.1 Pressão intraocular.....	3
1.2 Medição da pressão intraocular	4
1.2.1 Palpação.....	5
1.2.2 Tonómetros transpalpebrais	6
1.2.3 Tonometria de Aplanção	8
1.2.4 Tonómetros de força fixa	9
1.2.5 Tonómetros de área fixa	10
1.2.6 Tonómetros de não contacto	13
1.2.7 Tonometria de Indentação	17
1.2.8 Tonometria de Aplanção-Indentação	20
1.2.9 Tonometria de Contorno Dinâmico.....	22
1.2.10 Tonometria de Rebote	24
1.2.11 Novos métodos de medição da PIO	25
1.3 Película lacrimal.....	28
1.3.1 Aparelho lacrimal	28
1.3.2 Funções da película lacrimal	30
1.3.3 Estrutura e dinâmica do filme lacrimal.....	31
1.3.4 Propriedades biofísicas da película lacrimal	32

1.3.5 Métodos de avaliação da película lacrimal.....	35
1.3.6 Quantidade lacrimal	35
1.3.7 Qualidade lacrimal	38
1.3.8 Avaliação dos sinais e sintomas.....	43
1.3.9 Fatores não fisiopatológicos que impactam no filme lacrimal.....	47

Capítulo 2

Materiais e Metodologia..... 50

2.1 Introdução.....	51
2.2 Objetivos	51
2.3 Tipo de estudo	51
2.4 Tamanho da Amostra e critérios de inclusão	52
2.5 Procedimento experimental	52
2.5.1 OSDI (Ocular Surface Disease Index)	54
2.5.2 Avaliação da camada lipídica	55
2.5.3 Tempo de rutura lacrimal não invasivo (NIBUT).....	55
2.5.4 Medição da pressão intraocular utilizando o iCare TA011.....	57
2.5.5 Medição da pressão intraocular e propriedades biomecânicas da córnea utilizando o ORA	58

Capítulo 3

Resultados..... 60

3.1 Análise estatística.....	61
3.2. Características da Amostra	62
3.3 Resultados do questionário Ocular Surface Disease Index	63
3.3.1 Relações do OSDI com a película lacrimal	66
3.4 Resultados da avaliação da película lacrimal	66
3.4.1 Interferometria da Camada Lipídica da Lágrima	67
3.4.2 Relações dos padrões de interferometria com a estabilidade da película lacrimal	67
3.4.3 Tempo de rutura lacrimal não invasivo.....	69
3.4.4 Zona de rutura do filme lacrimal	71
3.5 Resultados da avaliação da pressão intraocular.....	71
3.5.1 Comparação dos vários métodos de tonometria	72

3.5.2 Pressão intraocular medida através do tonómetro de rebote iCare.....	75
3.5.3 Relação da pressão intraocular medida com o iCare e a película lacrimal.....	76
3.5.4 PIO correlacionada com Goldman medida com o ORA (ORAg).....	77
3.5.5 Relação do ORAg com a película lacrimal	78
3.5.6 PIO com correção medida com o ORA (ORAcc).....	79
3.5.7 Relação do ORAcc com a película lacrimal.....	81
3.6 Propriedades biomecânicas da córnea.....	81
3.6.1 Relação das propriedades biomecânicas da córnea com a película lacrimal	83

Capítulo 4

Discussão	85
Introdução.....	86
4.1 Ocular Surface Disease Index	86
4.2 Interferometria da Camada Lipídica da Lágrima	88
4.3 Tempo de rutura do filme lacrimal	90
4.3.1 Zona de Rutura da película lacrimal	91
4.4 Pressão intraocular.....	92
4.4.1 Comparação dos vários métodos de tonometria.....	93
4.4.2 Relação da pressão intraocular com a película lacrimal.....	94
4.5 Propriedades biomecânicas da córnea e pressão intraocular	95
4.5.1 Relação das propriedades biomecânicas da córnea medidas com a película lacrimal	96

Capítulo 5

Conclusões	98
-------------------------	-----------

Capítulo 6

Trabalho Futuro.....	100
-----------------------------	------------

Capítulo 7

Bibliografia.....	102
--------------------------	------------

Capítulo 8

Anexos.....	148
Anexo 1 - Consentimento informado.....	149
Anexo 2 - IDSO Alterado.....	151
Anexo 3 - Ficha de Anotações	153

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Representação dos fluxos de saída do humor aquoso. Adaptado de Weinreb et al. (2016). ²⁰	3
Figura 2 Classificação dos instrumentos de medição da PIO. Adaptado de Chakraborty et al. (2014). ²⁷	4
Figura 3 Exemplificação do método de apalpação. Retirado de Achiron et al.(2014). ³²	5
Figura 4 A- Princípio utilizado no tonómetro transpalpebral Diaton; B- Medição da pressão intraocular usando o Diaton. Adaptado de Chakraborty et al. (2014). ²⁷	6
Figura 5 A - Tonómetro PPF com escala de 6 a 40 mmHg; B - Auto-medição da pressão intraocular utilizando o PPF. Retirado de Naruse et al. (2005). ⁴³	7
Figura 6 Representação das forças envolvidas na tonometria de aplanção. W = força do tonómetro, s = tensão superficial do filme lacrimal pré-córnea, P = pressão intraocular, A = área de aplanção, b = rigidez da córnea / resistência à flexão. Retirado de Chakraborty et al. (2014). ²⁷	8
Figura 7 A- Tonómetro de aplanção de Maklakoff (1892) e escala de círculos de aplanção; B – Desenho do procedimento da tonometria de Mklakoff. Adaptado de Kniestedt et al. (2008) e Kirstein et al. (2011). ^{19,60}	9
Figura 8 A - Tonómetro de Fick 1888; B – Tonómetro de Goldmann 1955; C – Tonómetro de Perkins 1965; D – Tonómetro de Draeger 1965. Adaptado de Keeler et al. (2011), Kniestedt et al. (2008), Perkins (1965) e Draeger (1966). ^{19,52,62,63}	10
Figura 9 A - Demonstração do procedimento da tonometria de Goldmann; B – Ilustração da adesão do filme lacrimal; C – Representação dos anéis de fluorescência também denominados de miras. Adaptado de McCafferty et al. (2018). ⁶⁶	11
Figura 10 Tonómetro de Perkins. A - Apoio da testa; B - Prisma duplicador; C – Escala; D – Botão giratório; E – Lente de visualização; F - Escala de 0 a 5 com intervalos de 0,2; G – Desenho esquemático da posição correta dos semicírculos de fluoresceína. H – Imagem dos semicírculos de fluoresceína na posição correta. Retirado de Andrade et al. (2009). ⁸⁶	12
Figura 11 A – Princípio físico da tonometria de aplanção de não contacto; B – Tonómetro de Grolman 1972. Adaptado de Grolman (1973) ⁸⁷	13
Figura 12 A – Tonómetro portátil Keeler Pulsair; B - Diagrama esquemático do tonómetro Keeler Pulsair (1 - lâmpada; 2 - lentes condensadoras; 3 - filtro; 4 - divisor de feixe (1); 5 - divisor de feixe (2); 6 - máscara; 7 - conjunto de lentes objetivas; 8 - lentes de contraste; 9 - fotodetetores; 10 - lentes de visualização; 11 - imagem; 12 - válvula do reservatório de ar; 13 - tubo de impulso de ar; 14 - transdutor de pressão interno). Adaptado de Bricker et al. (1990). ¹⁰⁷	14

Figura 13 A - Reichert Ocular Response Analyzer (ORA); B - Corneal Visualization Scheimpflug Technology (Corvis ST). Adaptado de Kniestedt et al. e Ambrósio Jr et al. ^{19,126}	15
Figura 14 A - Gráfico típico dado pelo ORA; B - Gráficos típicos dados pelo Corvis ST + Pentacam. Adaptado de Chong (2021). ¹¹¹	16
Figura 15 A - Demonstração da execução da tonometria de Schiøtz; B - Legenda do tonómetro de Schiøtz. Adaptado de Desa (2016). ¹⁴⁷	19
Figura 16 A - Tonómetro de McLean; B – Tonómetro de Mueller; C – Tonómetro de Bailliar e representação de um corte transversal do tonómetro de Bailliar. Adaptado de Kniestedt et al. (2008) e Keeler et al. (2009). ^{19,48}	20
Figura 17 A - Pneumatonómetro; B - TonoPen XL. Adaptado de Kniestedt et al. (2008) ¹⁹	21
Figura 18 A – Exemplificação da medição da PIO com o tonómetro MacKay-Marg (1959); B – Exemplificação da medição da PIO com o TonoPen (1987). Adaptado de Mackay e Marg (1959) e Hessemer et al. (1989) ^{158,159}	21
Figura 19 A - Demonstração do princípio da tonometria de contorno dinâmica; B - Tonómetro de PASCAL. Adaptado de Kniestedt et al. (2008) e Kanngiesser (2005) ^{19,165}	24
Figura 20 A – Princípio de medição da tonometria de rebote: uma sonda é colocada em movimento de modo que colida com a córnea e retorne. O tempo de contacto/desaceleração ou desaceleração máxima da sonda é medida; B – Procedimento de medição da PIO com o tonómetro iCare. Adaptado de Kniestedt et al. (2008) e Kontiola et al. (1997). ^{19,191}	25
Figura 21 A - iCare HOME; B - iCare HOME corretamente posicionado a 90° da cara do paciente. Adaptado de Liu et al. (2020). ¹⁸⁴	26
Figura 22 A – Sensor Eyemate-IO, B – Lente de contacto Triggerfish (Sensimed AG). Adaptado de Ittop et. al (2016) ⁴⁵	27
Figura 23 A – Sistema de drenagem lacrimal; B – Glândulas lacrimais acessórias. Adaptado de Cohen e Burkat (2005) e Alemany (2010). ^{206,207}	28
Figura 24 Representação esquemática do filme lacrimal. (a) A representação clássica da película lacrimal é o modelo de três camadas composto por uma camada de mucina que cobre o epitélio corneal, uma camada interna aquosa e uma camada lipídica que impede a evaporação. b) Porque a fronteira entre a mucina e as camadas aquosas não é clara, considera-se cada vez mais que estas duas camadas formam, na realidade, uma única camada muco-aquosa. Adaptado de Portal et al. (2019). ²¹²	32

Figura 25 TearLab. (A) Leitor do sistema; (B) caneta do sistema; (C) cartão de teste; (D) microchip; (E) cartões eletrônicos de controlo; (F) soluções de controlo;(G) como realizar o teste. Retirado de Versura e Campos (2013). ²²⁴	33
Figura 26 Teste de Schirmer para medir a secreção lacrimal. Retirado de Messmer (2015). ²³⁸	36
Figura 27 Colocação do fio vermelho de fenol. Retirado de Dougherty Wood et al. (2016). ²⁴⁶	37
Figura 28 Padrões de interferência da camada lipídica segundo Guillon et al. (1993). Adaptado de Maissa e Guillon (2010). ²⁹⁴	42
Figura 29 Coloração verde lissamina da conjuntiva bulbar em queratoconjuntivite sicca e avaliação através da pontuação de coloração SICCA. A – pontuação 0 (com menos de 10 pontos verdes individuais discretos na área interpalpebral); B – pontuação 1 (com mais 10 e menos 33 pontos verdes na área interpalpebral); C – pontuação 2 (com 33 a 100 pontos verdes presentes na área interpalpebral); D - pontuação 3(com > 100 pontos verdes individuais na área interpalpebral associados a muitas áreas de coloração confluyente. Adaptado de Whitcher et al. (2009). ³²⁶	47
Figura 30Coloração da córnea com fluoresceína na queratoconjuntivite sicca e avaliação através da pontuação de coloração SICCA. A - pontuação 1 (1 a 5 erosões epiteliais discretas muito finas vistas em baixo); B - pontuação 3 (6 a 30 erosões epiteliais puntiformes vistas inferiormente); C – 5 pontuação 5 (>30 erosões epiteliais pontuadas, muitas manchas de coloração confluyente, e coloração na zona pupilar; sem filamentos). Adaptado de Whitcher et al. (2009). ³²⁶	47
Figura 31 (Imagem da esquerda) – Álcool em gel utilizado na desinfeção das mãos e Álcool a 70% utilizado na desinfeção do equipamento; (Imagem da direita) – Oregon Scientific Clock BAR806, utilizado para medir a temperatura e a humidade dentro do laboratório.....	53
Figura 32Escala do OSDI, dividindo pontuações em Normal, Suave, Moderado e Severo. Adaptado de Langis Michaud (2015). ³⁵²	54
Figura 33 (Imagem da esquerda) – Tearscope (Keeler, Windsor, UK) devidamente ligado, acoplado e ajustado à	55
Figura 34 – (Imagem da esquerda) – Exemplos de grelhas utilizadas no Tearscope (Keeler, Windsor, UK); (Imagem da direita) – Grelha fina utilizada na avaliação do NIBUT devidamente colocada.....	56
Figura 35 . Representação esquemática do diagrama utilizado para anotar a localização do primeiro ponto de rutura da película lacrimal. Adaptado de Araújo (2014). ²¹³	57
Figura 36. iCare TA01I utilizado no procedimento experimental e respetivo estojo.	57
Figura 37. (Imagem da esquerda) – Solução de Etanol (C ₂ H ₅ OH) utilizada para desinfetar a parte de silicone da sonda; (Imagem do centro) – Estojos utilizado para colocar as soluções. Estes são os	

mesmos estojos utilizados para fazer desinfecção de Lc's utilizando Peróxido de hidrogénio; (Imagem da direita) – Solução multiusos utilizada para enxaguar a parte de silicone da sonda	58
Figura 38. Nesta imagem é possível ver os dados e gráficos obtidos após 3 medições. Do lado esquerdo da imagem é possível ver medições escritas a preto seguidas da média efetuada pelo instrumento escrita a vermelho. No lado direito da imagem é possível ver o gráfico da pressão do ar (linha verde) e os sinais de aplanacão (linha azul e vermelha).	59
Figura 39. Gráfico de frequências da idade (em anos) da amostra.....	62
Figura 40 Gráfico de Frequências do teste U de Mann-Whitney da pontuação do OSDI agrupadas em função das respostas à questão da Pandemia.....	63
Figura 41 Gráfico de Barras da pontuação do OSDI agrupadas em função das respostas à questão da Pandemia e ao Género.	64
Figura 42 Gráfico de Frequências do teste U de Mann-Whitney da pontuação da subclasse Sintomas oculares agrupadas em função das respostas à questão da Pandemia.	64
Figura 43 Gráfico de Barras da percentagem de cada grau do OSDI.....	65
Figura 44. Regressão linear entre: OSDI total e subclasse Sintomas Oculares (A); OSDI total e subclasse Visão (B); OSDI e subclasse Fatores ambientais (C).....	66
Figura 45 Diagramas de caixa do Teste de Kruskal-Wallis de Amostras independentes do NIBUT agrupado por padrão interferométrico.	67
Figura 46 Diagramas de caixa do Teste de Kruskal-Wallis de Amostras independentes da variância do NIBUT agrupada por padrão interferométrico.	68
Figura 47 Gráfico circular de percentagem de voluntários com NIBUT maior ou menor a 10 segundos .69	
Figura 48 Regressão linear do NIBUT	70
Figura 49 Regressão linear do NIBUT e da Variância do NIBUT	70
Figura 50 Representação esquemática do diagrama da córnea utilizado para anotar a localização do primeiro ponto de rutura da película lacrimal, do olho direito e esquerdo, com as percentagens de rutura assinaladas em cada área (as percentagens das vezes em que não foi possível perceber onde se tinha iniciado a distorção estão apresentadas no exterior do círculo).	71
Figura 51 Gráfico de Bland-Altman que compara a os valores de PIO obtidos com iCare e a PIO corrigida obtida no ORA.....	72
Figura 52 Gráfico de Bland-Altman que compara a os valores de PIO obtidos com iCare e a PIO correlacionada com Goldmann obtida no ORA.....	73
Figura 53 Gráfico de Bland-Altman que compara a ORAg e a ORAcc, ambas obtidas no ORA.	73

Figura 54 Estimativas médias do PIO. Barras de erro, ± 1 Erro Padrão.....	73
Figura 55 Regressões lineares entre : iCare e ORAcc (imagem da esquerda); iCare e ORAg (Imagem central); ORAg e ORAcc (imagem da direita).....	74
Figura 56 Regressão linear entre: iCare e Histerese Corneal (A); iCare e Fator de resistência corneal (B); ORAg e Fator de resistência corneal (C); ; ORAcc e Histerese Corneal (D).	75
Figura 57 PIO medida do OD e OE.....	76
Figura 58 Regressão linear da pontuação na subescala Fatores ambientais do OSDI e a PIO medida com iCare do olho direito.....	77
Figura 59 Diagrama de Caixa da PIO correlacionada com Goldman obtida no ORA do OD	78
Figura 60 Variância da PIO correlacionada com Goldman obtida no ORA do OD agrupada por grau de OSDI.	79
Figura 61 Diagrama de Caixa da PIO com correção obtida no ORA do OD e OE.	80
Figura 62 Regressão linear da variância de ORAcc do OD e OE	80
Figura 63 Diagrama de Caixa das propriedades biomecânicas da córnea medidas agrupadas por 1°,2°,3° e total de medidas e por olho.	82

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Média do Schirmer I numa população saudável. ²⁴²	37
Tabela 2 Média da altura do menisco lacrimal numa população saudável e método de medida. ²⁴²	38
Tabela 3 – Valores de TBUT obtidos em estudos anteriores.....	39
Tabela 4- Valores de NIBUT normais e em olho seco, instrumento utilizado, método e autor.....	41
Tabela 5– Valores de NIBUT obtidos através do Tearscope.....	41
Tabela 6 – Questionários mais utilizados, critérios de corte, ano de implementação e primeira referência. ^{242,312}	45
Tabela 7 – Sinais de Olho Seco e método de avaliação. ²⁴²	46
Tabela 8 - Características demográficas da amostra.....	62
Tabela 9 - Características da pontuação no OSDI.	63
Tabela 10 – Correlações do OSDI e as suas subescalas (Spearman; N=37).	65
Tabela 11 – Correlação do OSDI e das suas subescalas com o NIBUT (N=37).	66
Tabela 12- Características da interferometria: número de casos (N) e percentagem.....	67
Tabela 13 – NIBUT médio obtido na primeira, segunda e terceira medição e o total das três medições.	69
Tabela 14 – Correlações entre NIBUT médio e a variância.	70
Tabela 15 – Valores médios da pressão intraocular medida (N=37).	72
Tabela 16 - Correlações entre os valores de PIO obtidos através do iCare e o ORA (N=37).....	74
Tabela 17– Correlações com PIO's obtidas através de iCare, ORAg e ORAcc com as propriedades biomecânicas da córnea obtidas através do ORA (N=37).....	75
Tabela 18 – Valores de PIO obtidos com o tonómetro de rebote iCare (primeira, segunda e terceira medição e valor médio)(N =37).....	76
Tabela 19 – Correlação entre da PIO e da Variância da PIO com a pontuação total do OSDI e as suas subescalas (Spearman, N=37).....	77
Tabela 20 – PIO correlacionada com Goldman média medida com o tonómetro ORA obtida na primeira, segunda e terceira medição e o total das três medições (N=37).	78
Tabela 21 – PIO com correção média medida com o ORA obtida na primeira, segunda e terceira medição e o total das três medições (N=37)	80
Tabela 22 – Propriedades biomecânicas da córnea obtidas na primeira, segunda e terceira medição e o total das três medições (N=37).	81

Tabela 23 – Correlação entre da Histerese Corneana e o Fator de Resistência Corneana do olho direito e esquerdo (N=37).....	82
Tabela 24 – Correlações entre propriedades biomecânicas da córnea e as suas variâncias (N=37).....	83
Tabela 25- Correlações entre as variâncias das propriedades biomecânicas da córnea (N=37).	83
Tabela 26– Correlação das propriedades biomecânicas da córnea com a pontuação total do OSDI e as suas subescalas (Spearman, N=37).	84

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

1ª A-time: Primeiro tempo de aplanção

bIOP: PIO compensada pelas propriedades biomecânicas da córnea obtida no Corvis ST

CBI: Índice biomecânico da córnea

CCT: Espessura central da córnea

CH: Histerese corneal

CRF: Fator de resistência corneal

DA: Amplitude de deformação Corneal

DED: Doença do olho seco

DMI: Degenerescência macular associada à idade

DP: Desvio padrão

ET: EasyTear Viewplus

F: Feminino

FA: Subclasse do OSDI fatores ambientais

GAT: Tonómetro de aplanção de Goldmann

K: Curvatura da córnea

KER: Keratograph 5 M

M: Masculino

NBUT: Non-Invasive Break Up Time

OD: Olho direito

OE: Olho esquerdo

OPA: Amplitude de pulso ocular

ORA: Ocular Response Analyser

ORAcc: : PIO compensada pelas propriedades biomecânicas da córnea, obtida no ORA

ORAg: : PIO correlacionada com a tonometria de Goldmann obtida no ORA

OSDI: Ocular Surface Disease Index

p: Significância estatística

PFF: Photograph of pressure phosphene

PIO: Pressão intraocular

PPT: Pressure phosphene tonometers

SO: Subclasse do OSDI sintomas oculares

SSI: Índice de tensão-deformação

TBI: Índice biomecânico tomográfico

TBUT: Tear Break Up time

TS: Tearscope Plus

V: Subclasse do OSDI visão

“What we know is a drop; what we
don't know is an ocean.”

(Isaac Newton)

“Work gives you meaning and
purpose, and life is empty without it.”

(Stephen Hawking)

Capítulo 1

Revisão da Literatura

INTRODUÇÃO

Atualmente a patologia do glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo, afetando cerca de 80 milhões de pessoas.^{1,2} O glaucoma é caracterizado pela disfunção progressiva e perda de células ganglionares da retina e os seus axónios. Os principais fatores de risco são o aumento da idade, pressão intraocular elevada e predisposição genética.^{1,3-5}

A superfície ocular é muito complexa, constituída por várias estruturas e tecidos epiteliais e glandulares como a córnea, a conjuntiva palpebral e bulbar e glândulas lacrimais e acessórias da pálpebra. As glândulas lacrimais principais e acessórias segregam o filme lacrimal que reveste, protege e lubrifica a superfície ocular permitindo assim manter a saúde visual e uma visão nítida.⁶⁻¹⁰ O filme lacrimal é a interface entre o epitélio corneal e o ambiente externo. Mesmo tendo apenas 3 microns de espessura^{11,12} tem uma composição bastante complexa contendo água, eletrólitos, mucinas e uma grande variedade de proteínas e lípidos¹², tendo um estudo de 2012 detetado mais de 1500 proteínas^{12,13}. O modelo da estrutura do filme lacrimal continua a evoluir, mas atualmente evidências apontam para uma camada mucosa hidratada coberta por lípidos que se move sobre o glicocálice epitelial.^{12,14}

Atualmente, vários tonómetros, instrumento que mede a pressão intraocular, realizam as suas medições através da córnea, e conseqüentemente, através da película lacrimal. O objetivo deste trabalho foi perceber qual o impacto de certas propriedades biofísicas da película lacrimal na pressão intraocular medida através de vários tonómetros utilizados clinicamente.

O subcapítulo “1.2 Medição da pressão intraocular” foi utilizado para a composição de um artigo de revisão intitulado “Intraocular pressure measurement: A Review” submetido no jornal Survey of Ophthalmology.

1.1 Pressão intraocular

A pressão intraocular (PIO) é causada por um equilíbrio dinâmico entre a formação e efusão de humor aquoso e pressão venosa episcleral.¹⁵ A formação de humor aquoso tem lugar nos processos ciliares, localizados na câmara anterior. A sua formação consiste em uma componente hidrostática e uma componente secretora. A componente hidrostática é realizada através de fuga passiva de fluido do sangue, e a componente secretora resulta do transporte ativo de sódio e outros íons pelo epitélio ciliar.¹⁶⁻¹⁸ Uma vez formado, o humor aquoso circula na câmara anterior do olho até ser drenado. Pode ser drenado através da malha trabecular e do canal de Schlemm (escoamento convencional) ou através dos tecidos uveais (escoamento não convencional) (Figura 1). A saída não convencional tem a menor contribuição para a drenagem de humor aquoso.^{15,19}

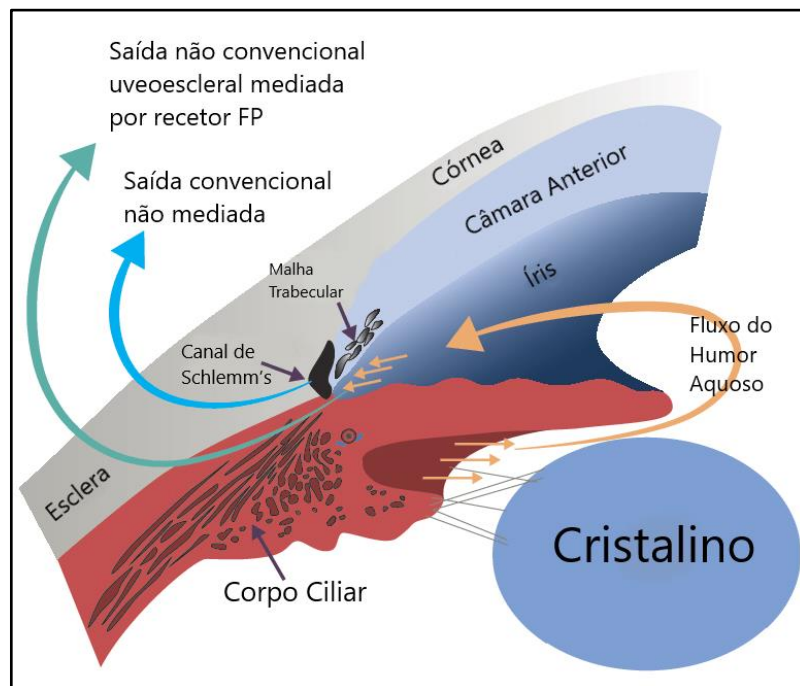


Figura 1 Representação dos fluxos de saída do humor aquoso. Adaptado de Weinreb et al. (2016).²⁰

Atualmente sabe-se que a maior causa do aumento da PIO é o aumento da resistência trabecular ao fluxo de saída do humor aquoso, pois sabe-se que, em olhos glaucomatosos, o fluxo por via uveoscleral pode se manter normal por muito tempo.^{15,21} É considerada uma PIO normal quando se encontra entre 12 e 21 mmHg.^{22,23}

1.2 Medição da pressão intraocular

Atualmente existem vários métodos de medição da PIO utilizados na prática clínica (Figura 2) mas que apenas fornecem uma estimativa da PIO, sendo a manometria o único método capaz de medir a PIO com precisão.¹⁵ A tonometria tem como propósito obter medições precisas da PIO com o mínimo de invasão no olho.¹⁹ Existem tonômetros transpalpebrais, de aplanação, de indentação, de ricochete e de contorno, sendo neste momento, a tonometria de aplanação de Goldmann considerada o *gold standard* para uso clínico.²⁴ A tonometria é realizada exclusivamente sobre a córnea, e já se sabe que as suas propriedades biomecânicas, como por exemplo a flexibilidade, têm influência nos valores medidos, especialmente nos tonômetros de força.²⁵ As medições de PIO com dispositivos convencionais demonstraram ser sensíveis a variações da espessura da córnea, no entanto, as propriedades biomecânicas da córnea também podem variar significativamente sem mudanças de espessura, e isso também pode afetar a confiabilidade da PIO.²⁶

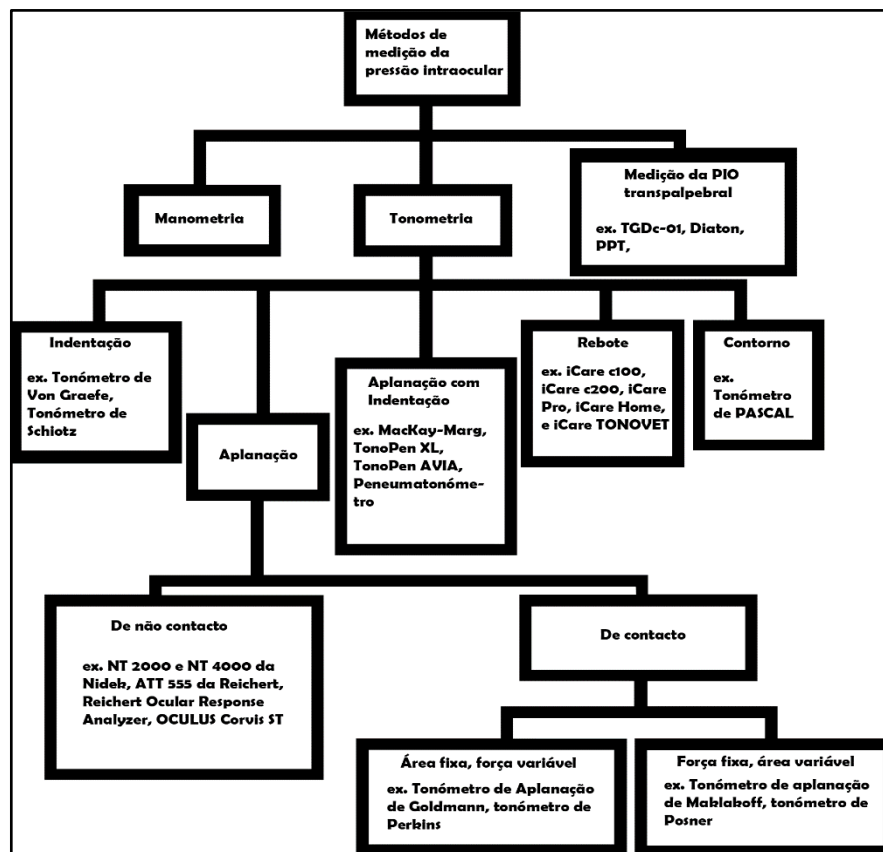


Figura 2 Classificação dos instrumentos de medição da PIO. Adaptado de Chakraborty et al. (2014).²⁷

1.2.1 Palpação

A palpação é o método de avaliação da PIO mais antigo, tendo sido Johann Zacharias Platner o primeiro investigador a afirmar que um olho glaucomatoso era duro.²⁸ No ano de 1862, Bowman criou uma classificação para a tensão em nove graus, de -T3 a T3, sendo -T3 e T3, PIO extremamente baixa e PIO extremamente alta, respetivamente.²⁹

Para a realização do exame, é solicitado ao paciente que olhe para baixo e feche os olhos, ficando a pele redundante da pálpebra superior esticada. Isso permite ao examinador, pressionar ou apalpar, sobre a pálpebra, a parte superior do globo ocular, aplicando uma pequena força alternada com os dedos indicadores (Figura 3). Assim o examinador, treinado previamente, consegue avaliar a flexibilidade e a tensão escleral, e através disso, deduzir uma PIO com uma certa margem de erro.¹⁹ A palpação é o método mais simples e barato, sendo o menos preciso na determinação da PIO.^{30,31}



Figura 3 Exemplificação do método de apalpação. Retirado de Achiron et al.(2014.)³²

O treino pode melhorar a precisão de um examinador inexperiente na precisão da medição da PIO. Um examinador experiente consegue estimar o valor da PIO com um erro de no máximo 5 mmHg em 100% dos casos, e em 46% estimar o valor correto. Essa precisão é suficiente para avaliar o aperto das suturas esclerais em situação intraoperatória.^{30,33}

A palpação serviu como técnica padrão até à invenção do tonómetro Schiötz em 1905³⁰ e é agora utilizada após a cirurgia da catarata, ainda na sala de operações, para evitar que as PIO's elevadas causem complicações como edema macular do cistoide.³⁴ Também pode ser utilizada em pessoas com deficiências intelectuais, em olhos com córneas gravemente irregulares, em bebês e crianças pequenas e em olhos com próteses da córnea.^{30,35} Não deve ser utilizada em olhos com traumatismos e em certas condições pós-operativas.³⁵⁻³⁷

1.2.2 Tonômetros transpalpebrais

A tonometria transpalpebral é um método em que a medição da PIO é feita através da pálpebra superior. É baseada na determinação da aceleração do ricochete de uma sonda em queda livre na placa tarsal da pálpebra através da esclera. Uma das vantagens deste método é que não há contacto com a córnea, logo não é necessária a aplicação de uma anestesia e pode ser utilizada em caso de desordem da córnea ou cirurgia da córnea.²⁷

O tonómetro transpalpebral Diaton (BiCOM Inc., Long Beach, NY, EUA) (Figura 4) é uma versão mais sofisticada do tonómetro transpalpebral TGDc-10 (Ryazan State Instrument Making, Ryazan, Rússia), incorporando um sensor de alinhamento vertical e um software que calcula a PIO média.²⁷ Não existe uma boa correlação entre o tonómetro transpalpebral Diaton e a tonometria Goldmann, portanto não podem ser utilizados de forma intercambiável na prática clínica.³⁸ A PIO medida com o tonómetro Diaton não é afetada pela biomecânica da córnea, contudo, devido à sua fraca correlação com o GAT, não oferece vantagens na medição da PIO em queratocone.³⁹ Esta independência das propriedades biomecânicas da córnea pode ser útil após cirurgia refrativa, como por exemplo LASIK.⁴⁰ O tonómetro Diaton apresenta uma grande margem de erro em comparação com a tonometria Goldmann em pacientes com hipertensão ocular, glaucoma e glaucoma tube shunts.⁴¹

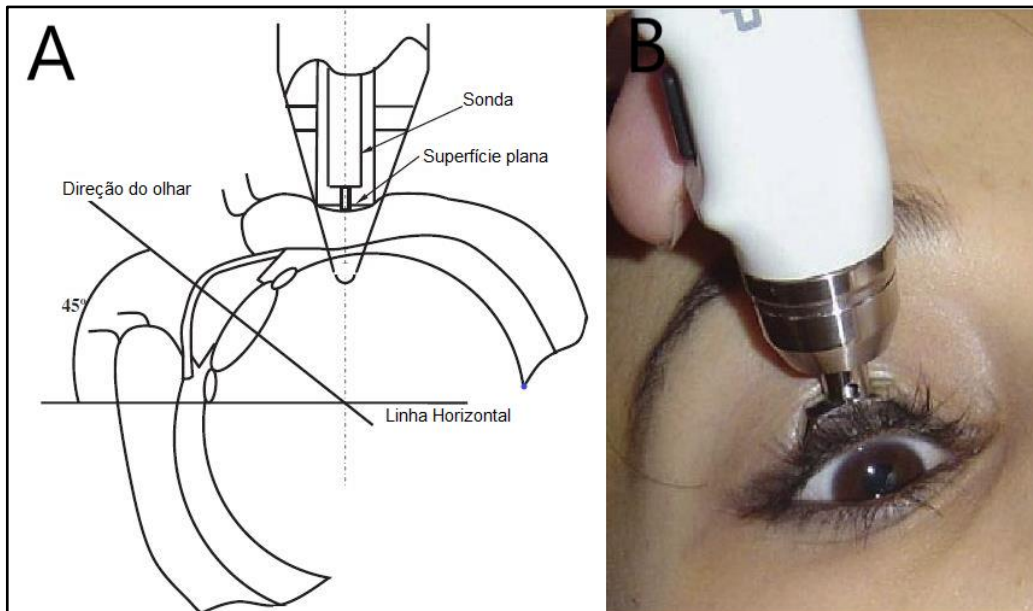


Figura 4 A- Princípio utilizado no tonómetro transpalpebral Diaton; B- Medição da pressão intraocular usando o Diaton. Adaptado de Chakraborty et al. (2014).²⁷

O tonómetro PPF (Photograph of pressure phosphene) ou também designado como PPT (Pressure phosphene tonometer) (Figura 5), comercializado pela Bausch and Lomb, foi descrito a primeira vez por Fresco em 1998⁴², tendo desenvolvido um método que se baseava no aparecimento de manchas de fosfeno na esclera, percebidas pelo próprio paciente.²⁷ Uma sonda, em forma de lápis, é pressionada contra a pálpebra superior com pressão crescente até que se observe o aparecimento das manchas de fosfeno na zona oposta à da pressão, sendo depois retirado o aparelho e anotada a medição.²⁷ Segundo Naruse et al. o tonómetro PPT é um método conveniente, não invasivo e adequado para que a medição da PIO seja feita em casa pelo próprio paciente.⁴³ Na auto-medição, é aconselhado ao paciente que segure o tonómetro com o polegar e o indicador e olhe para o cotovelo do braço oposto, mantendo a cabeça reta. Depois é só manter o olho a ser medido semiaberto e pressionar suavemente na pálpebra superior até que as manchas de fosfeno possam ser notadas.⁴³ O tonómetro PPT demonstrou ser menos preciso do que o tonómetro de não contacto em comparação com o tonómetro Goldmann, tendo uma elevada especificidade em PIO's altas. Demonstrou ser uma tonometria mais aceitável para crianças do que a tonometria de não contacto e a tonometria Goldmann.⁴⁴ Esta tonometria é especialmente valiosa na monitorização da PIO por 24 horas, uma vez que o paciente pode efetuar auto-medições. Com o aparecimento de instrumentos novos e mais precisos, a tonometria PPF caiu em desuso, mencionada por Ittoop SM et al. em 2016.⁴⁵

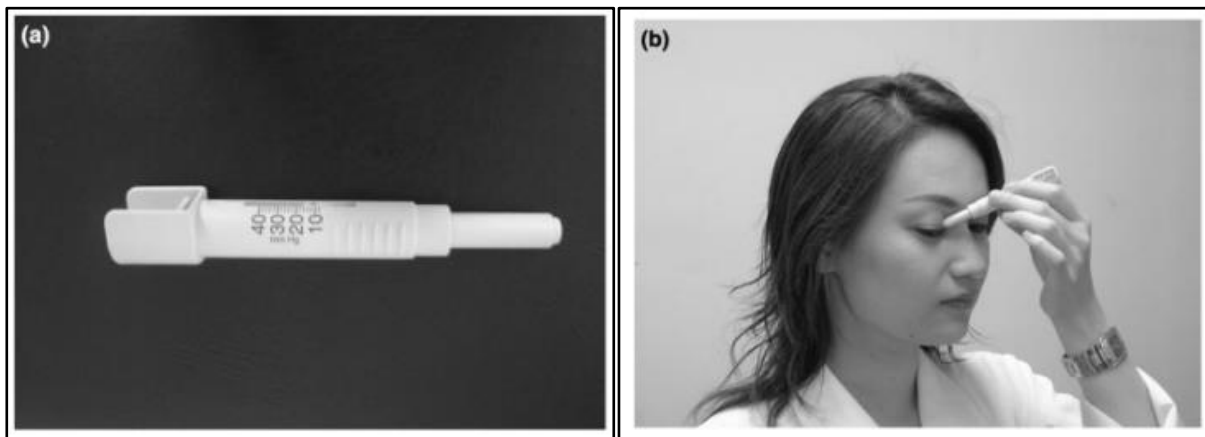


Figura 5 A - Tonómetro PPF com escala de 6 a 40 mmHg; B - Auto-medição da pressão intraocular utilizando o PPF. Retirado de Naruse et al. (2005).⁴³

1.2.3 Tonometria de Aplanação

Na tonometria de aplanação é feita uma aproximação da córnea a uma esfera flexível com paredes finas. Conhecendo a força necessária para aplanar uma determinada área dessa esfera consegue-se saber um valor aproximado da pressão no seu interior (Figura 6). Esses parâmetros podem ser relacionados pela lei de Imber-Fick: pressão = força/área.^{46,47}

Os tonómetros de aplanação podem-se dividir em dois grupos: tonómetros de não contacto em que não existe qualquer contacto físico entre o tonómetro e o olho, e os tonómetros de contacto que são invasivos e existe contacto.¹⁹ A utilização de tonómetros de contacto só foi possível com a descoberta da cocaína como anestésico local por Carl Koller em 1884⁴⁸, sendo possível a disseminação de infeção pelo contacto, a menos que os prismas aplanadores sejam desinfetados contra a maioria dos patógenos oculares antes de cada uso.⁴⁹⁻⁵⁵ Alternativamente à desinfecção, é possível utilizar pontas de tonómetros descartáveis ou proteções de silicone sobre a ponta.¹⁹

Os tonómetros de contacto subdividem-se em dois grupos: os tonómetros de área fixa em que se mede a força necessária para aplanar uma área fixa, e os tonómetros de força fixa em que é medida a área achatada por uma força fixa.⁵⁶

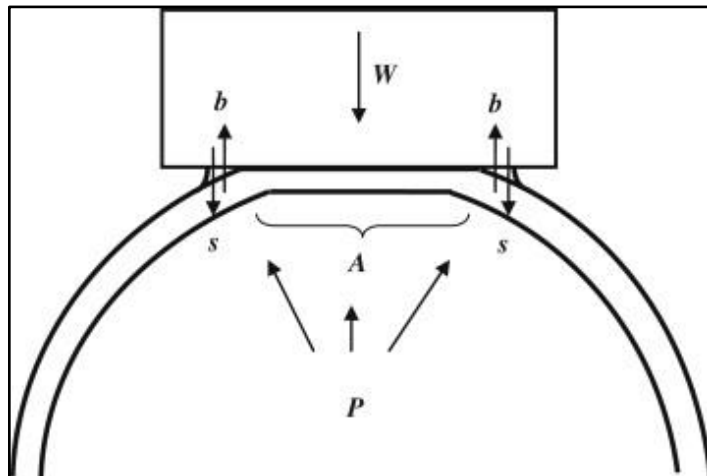


Figura 6 Representação das forças envolvidas na tonometria de aplanação. W = força do tonómetro, s = tensão superficial do filme lacrimal pré-córnea, P = pressão intraocular, A = área de aplanação, b = rigidez da córnea / resistência à flexão. Retirado de Chakraborty et al. (2014).²⁷

1.2.4 Tonómetros de força fixa

Em 1885, Maklakoff desenvolveu o primeiro tonómetro de aplanção (Figura 7). O seu instrumento era composto por um cilindro metálico de peso conhecido que era colocado sobre a córnea depois de se ter colocado um corante no olho. A área aplanada com corante ficava marcada no cilindro que depois através do diâmetro do círculo de corante é possível calcular a área aplanada.⁵⁷

Maklakoff assumiu que os valores de PIO obtidos apenas serviam para determinar alterações e não para medir a PIO absoluta. O tonómetro apresentava bastantes desvantagens pois a área de aplanção e o peso do tonómetro elevavam a PIO além do seu estado de repouso, e ignorava o efeito das forças capilares do filme lacrimal e as forças de rigidez da córnea distorcida.¹⁹

Em 1965 há um renascimento da tonometria de força fixa com a criação do tonómetro de Posner, também denominado de aplanómetro.⁵⁸ O tonómetro de Posner descartável e em plástico, sendo muito mais leve, reduzia a discrepância entre a PIO em repouso e a PIO com a córnea aplanada.⁵⁹ O procedimento da medição da PIO com o tonómetro de Posner era um pouco semelhante ao de Maklakoff. O aplanómetro era constituído por uma plataforma toda ela preenchida com corante. Essa plataforma era suavemente pousada por um tempo muito breve sobre a córnea, sendo o corante na área de contacto entre a córnea e a plataforma transferido para a córnea.⁵⁷ Era considerada, como área de aplanção, a parte da plataforma que tivesse perdido o corante, e depois efetuados os restantes cálculos.¹⁹

O tonómetro de Posner tinha como vantagem ser barato e descartável, tendo sido desenvolvido para uso doméstico ou para quando não fosse possível a esterilização de outro tonómetro.¹⁹

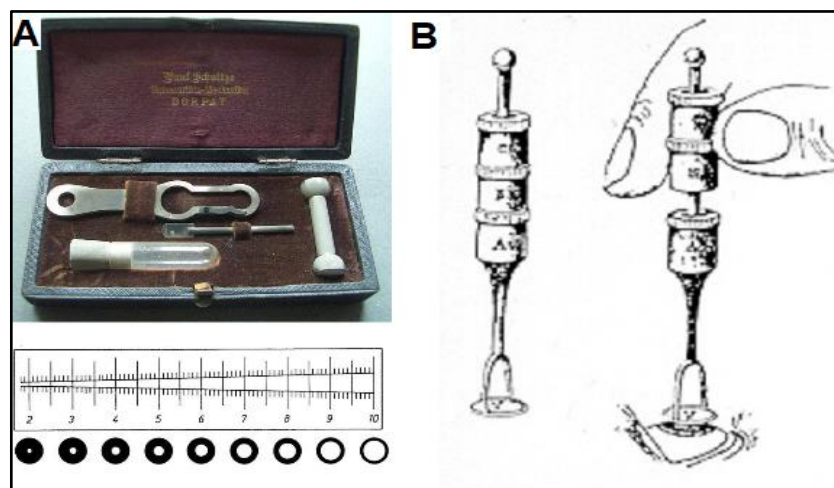


Figura 7 A- Tonómetro de aplanção de Maklakoff (1892) e escala de círculos de aplanção; B – Desenho do procedimento da tonometria de Mklakoff. Adaptado de Kniestedt et al. (2008) e Kirstein et al. (2011).^{19,60}

1.2.5 Tonômetros de área fixa

No ano de 1888, Fick desenvolveu o primeiro tonômetro de área fixa de aplanção, em que a PIO era obtida determinando a força necessária para achatá-la uma determinada área da superfície da córnea, sendo que, para se obter leituras válidas e reproduzíveis, era necessária uma habilidade significativa no manuseamento do instrumento (Figura 8).⁴⁶ Em 1954, Goldmann criou um tonômetro e um conceito em que não era necessária uma habilidade significativa, sendo até hoje o tonômetro padrão pelo qual todos os outros são avaliados (Figura 8).⁶¹ O tonômetro de Goldmann é utilizado acoplado a uma lâmpada de fenda, e para se efetuar a medição da PIO é colocado um anestésico tópico e um corante de fluoresceína no olho. O corante mistura-se com a lágrima e torna-se fluorescente, mudando da cor amarela para verde, quando ativado por uma luz azul-cobalto.¹⁹

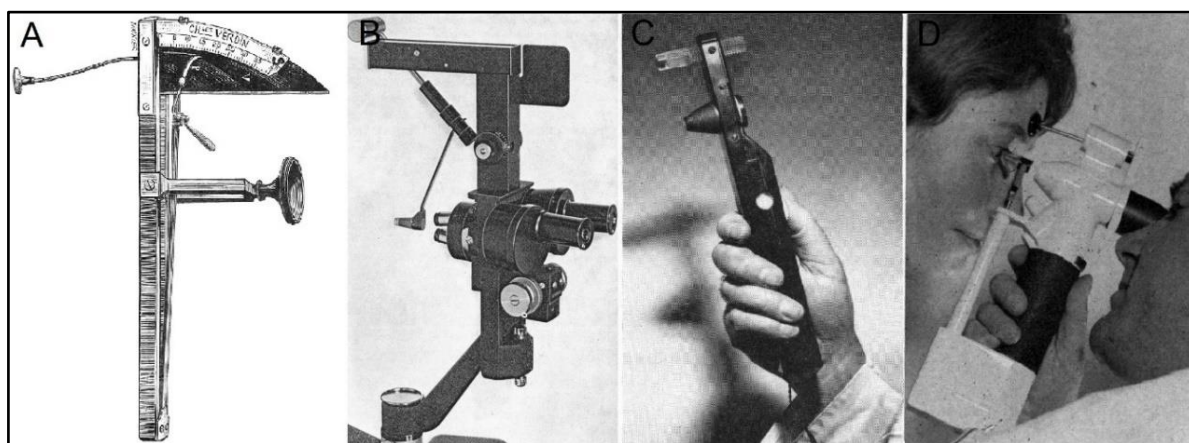


Figura 8 A - Tonômetro de Fick 1888; B – Tonômetro de Goldmann 1955; C – Tonômetro de Perkins 1965; D – Tonômetro de Draeger 1965. Adaptado de Keeler et al. (2011), Kniestedt et al. (2008), Perkins (1965) e Draeger (1966).^{19,52,62,63}

Uma superfície aplanadora de 3,06 mm, colocada no centro de um cilindro de 7mm de diâmetro de plástico e com o auxílio de um braço, que pode ser movido de forma precisa através de um botão escalado, é empurrada contra a córnea. O botão é ajustado até que a área aplanada tenha 3,06 mm de diâmetro. Para que o examinador consiga saber quando a área aplanada está correta, o tonômetro de Goldmann usa um sistema de prismas, permitindo assim, que o examinador apenas tenha de ajustar o botão de modo a que as extremidades dos anéis de fluorescência, provocados pelo menisco lacrimal com a superfície aplanadora do tonômetro, se toquem (Figura 9).^{19,57,64} A superestimação da PIO provocada pela rigidez da córnea é contrariada pela atração capilar, criada pela tensão superficial da lágrima, que faz com que a força aplicada para aplanar a córnea seja menor, subestimando assim a PIO.⁶⁵ Para uma espessura central normal da córnea de 0,05mm, a força da rigidez da córnea e a tensão superficial da lágrima anulam-se.⁶⁵ Segundo McCafferty et al. a tensão superficial do filme

lacrimal é um dos fatores que pode provocar uma subestimação da PIO de 4,57mmHg na tonometria de Goldmann.⁶⁶

Astigmatismos de mais de 3 dioptrias podem provocar erros significantes na medição da PIO com o tonómetro de Goldmann se for usada a técnica de medição convencional.⁶⁷ Em astigmatismos à regra, a PIO pode ser subestimada em 2-3 mmHg, enquanto que em astigmatismos contra a regra, a PIO pode ser sobrevalorizada no mesmo valor. A técnica mais precisa, verificada por valores manométricos, é girar o prisma do tonómetro em 43 graus a partir do eixo do cilindro negativo.⁶⁸

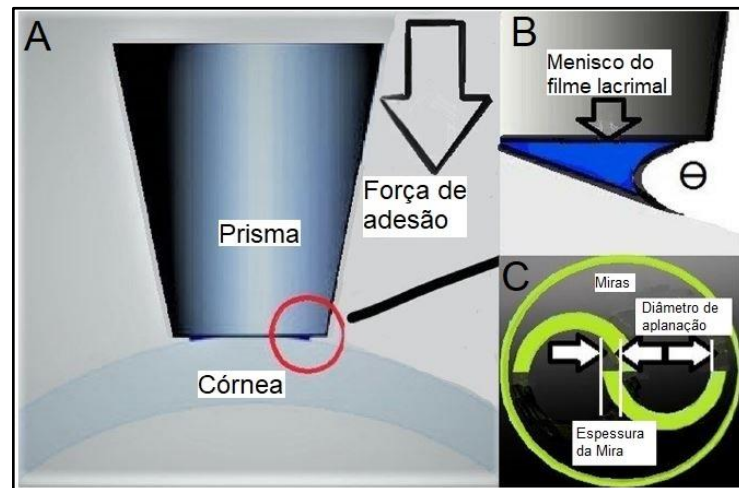


Figura 9 A - Demonstração do procedimento da tonometria de Goldmann; B – Ilustração da adesão do filme lacrimal; C – Representação dos anéis de fluorescência também denominados de miras. Adaptado de McCafferty et al. (2018).⁶⁶

Mesmo com algumas limitações, o tonómetro de Goldmann é considerado *gold standard* para uso clínico.^{24,69-71} Tem como desvantagens apenas poder ser utilizado acoplado a uma lâmpada de fenda, não ser portátil e o paciente ter de estar sentado. Segundo McCafferty et al. na tonometria de Goldmann, se o paciente estiver deitado de costas, a PIO medida terá um erro de 2,8 mmHg superior à PIO medida num paciente sentado.⁷² Um estudo encontrou variações entre três medições seguidas com *gold applanation tonometry* (GAT) de $1,50 \pm 1,96$ mmHg intra-observador e $1,60 \pm 2,15$ mmHg interobservador.⁷³ Um estudo de 1976 relatou uma variabilidade interobservador de 3 mmHg ou mais em 30% dos olhos.⁷⁴ Outro estudo descobriu que o GAT tem a melhor repetibilidade, seguido de tonometria sem contacto, tonografia do fluxo sanguíneo ocular e TonoPen XL, respectivamente.⁷⁵ Um estudo em Singapura descobriu que um aumento da espessura da córnea central (CCT) em 10µm causa um aumento de 0,15 mmHg nos olhos direitos e 0,19 mmHg nos olhos esquerdos na PIO medida com o GAT.⁷⁶

Em 1965 e 1966, Draeger e Perkins usaram o princípio de Goldmann para criarem tonómetros portáteis, alimentados por bateria e que possibilitavam a realização de medições com o paciente

deitado de costas, sendo possível assim a medição em pessoas com mobilidade reduzida ou acamadas (Figura 10).^{52,63} Atualmente, o tonómetro Perkins pode ser útil em ambientes onde não há nenhuma lâmpada de fenda, numa sala de emergência ou sala de operações. Alto nível de perícia, pouca estabilidade, necessidade de anestesia tópica, e menor precisão numa córnea irregular ou cicatrizada são algumas das desvantagens que esta tonometria oferece.⁷⁷

O tonómetro de aplanção de Perkins produz medidas de PIO muito comparáveis à tonometria Goldmann e pode ser usado na prática clínica para glaucoma e hipertensão ocular.⁷⁸ Num estudo de 420 olhos comparando o tonómetro iCare (TA01i, Finlândia) com o tonómetro de aplanção Perkins (Mk3, Haag-Streit, UK), o iCare sobrestimou uma média de 2,90 mmHg a mais do que o tonómetro Perkins.⁷⁹ Outro estudo de 150 olhos, concluiu que o iCare 100 subestima em PIO's normais e sobrestima em PIO's altas em comparação com o tonómetro Perkins.⁸⁰ Contudo, a tonometria Perkins mostrou maior concordância com o iCare 100 do que com o iCare Home em sujeitos saudáveis.⁸¹ Pulsair (Keeler Pulsair, Keeler, Reino Unido) mostrou melhor concordância com o tonómetro Perkins do que com o tonómetro iCare (Tiolat Oy, Helsinki, Finlândia).⁸² Garcia et al. encontraram uma excelente concordância entre o iCare 200 e o tonómetro Perkins tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos com glaucoma congénito primário.⁸³ Num estudo com 125 crianças afáquicas, as medidas de PIO com o tonómetro iCare (Tiolat Oy, Helsinki, Finlândia) e o tonómetro Perkins diferem com o aumento da espessura da córnea central.⁸⁴ De acordo com Mendez-Hernandez et al. o iCare-Pro mostra uma melhor concordância com o tonómetro Perkins do que o TonoPen XL em doentes com glaucoma infantil.⁸⁵

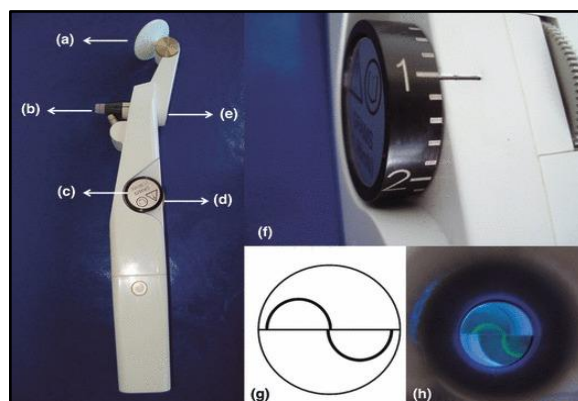


Figura 10 Tonómetro de Perkins. A - Apoio da testa; B - Prisma duplicador; C - Escala; D - Botão giratório; E - Lente de visualização; F - Escala de 0 a 5 com intervalos de 0,2; G - Desenho esquemático da posição correta dos semicírculos de fluoresceína. H - Imagem dos semicírculos de fluoresceína na posição correta. Retirado de Andrade et al. (2009).⁸⁶

1.2.6 Tonómetros de não contacto

O tonómetro de não contacto foi projetado pela primeira vez pela Zeiss e desenvolvido por Grolman⁸⁷ em 1972, sendo depois descrito pela primeira vez para uso clínico por Forbes em 1974 (Figura 11).⁸⁸ Mede a PIO sem existir contacto físico com a córnea, logo, não provoca um aumento de risco de infeção e não é necessária anestesia nem a instilação de fluoresceína.^{89,90}

A tonometria de não contacto tem o mesmo princípio básico da tonometria de Goldmann. É projetado um sopro de ar em direção à córnea, que aumenta linearmente ao longo de vários milissegundos até produzir uma leve concavidade. O sopro de ar é projetado para atingir a córnea numa determinada área conhecida e reproduzível. O momento em que a córnea é aplanada é detetado por um sensor ótico. Quando a área de atuação da córnea aplanada o sensor envia um impulso elétrico para desligar o gerador de pulsos de ar e um microcomputador, que monitoriza a força dos pulsos, regista a força que estava a ser induzida no momento da aplanação. A partir da força e da área aplanada conhecida, o computador consegue calcular a PIO⁹¹

Atualmente existem modelos automáticos e sofisticados, que fazem o alinhamento e as medições quase que de forma automática e com pouca intervenção do examinador, o que facilita a medição da PIO em crianças e sua utilização por examinadores inexperiente ou pessoal não formado.^{52,92}

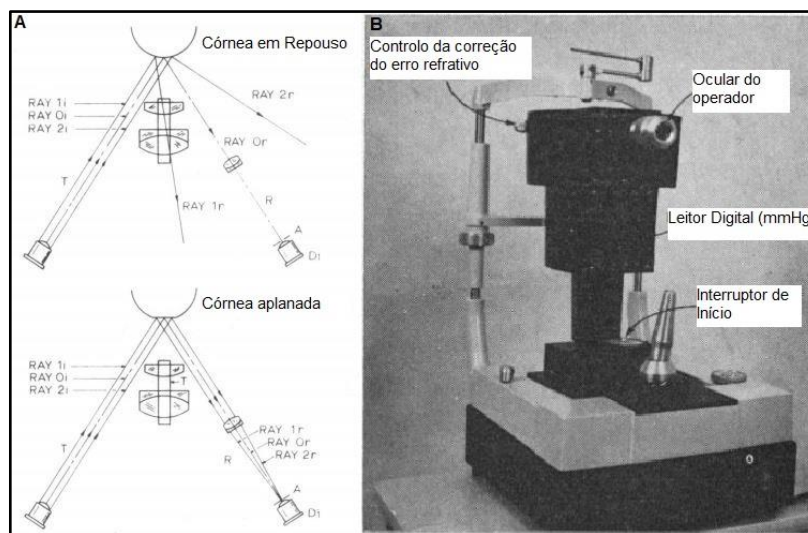


Figura 11 A – Princípio físico da tonometria de aplanação de não contacto; B – Tonómetro de Grolman 1972. Adaptado de Grolman (1973)⁸⁷

Os tonómetros de não contacto têm como desvantagem serem caros e ser necessária calibração regular, além de na maioria serem grandes e montado em mesa, o que dificulta a medição da PIO em casos especiais.¹⁹

Em 1986 foi introduzido o primeiro tonómetro de não contacto portátil denominado de Pulsair Mark 1 (Figura 12).⁹³ Atualmente existem versões melhoradas que mostram repetibilidade e reprodutibilidade semelhantes em comparação com os tonómetros montados em mesas.^{94,95} Com os tonómetros portáteis, ao contrário dos tonómetros de mesa, é possível realizar medições em pessoas com mobilidade comprometida.

Com o passar do tempo percebeu-se que as propriedades biomecânicas da córnea tinham influência nas PIO medidas através da tonometria. Inicialmente o único parâmetro da biomecânica da córnea considerado era a espessura central, parâmetro esse que por si só, não conseguia corrigir os valores de pressão baseados na aplanção.⁹⁶⁻¹⁰⁰

Em 2005 é criado o Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, NY) e em 2013 o Corneal Visualization Scheimpflug Technology (Corvis ST), que permitem analisar parâmetros como Histerese Corneal (CH), Fator de resistência corneana (CRF), Amplitude de deformação Corneal (DA), Primeiro tempo de aplanção (1ª A-time) e vários outros parâmetros e ainda hoje não se conseguiu chegar a um consenso de interpretação dos mesmos. Semelhante ao princípio dos tonómetros de não contacto, estes aparelhos medem algumas propriedades físicas e a PIO utilizando um impulso de ar rápido e um sistema eletro-ótico para monitorar a deformação da córnea que é causada pelo impacto do ar.^{101,102}

As propriedades biomecânicas da córnea têm repercussões para a caracterização fisiológica de uma córnea normal, para o diagnóstico e tratamento do glaucoma^{103,104} e para informação de patogénese, prevenção e tratamento de doença ectática.^{105,106}

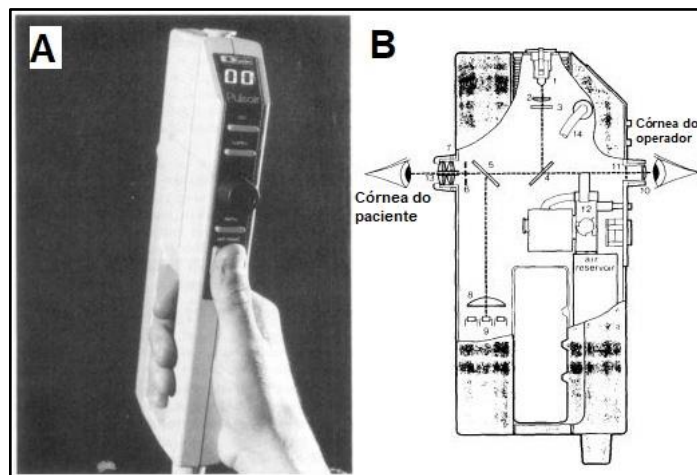


Figura 12 A – Tonómetro portátil Keeler Pulsair; B - Diagrama esquemático do tonómetro Keeler Pulsair (1 - lâmpada; 2 - lentes condensadoras; 3 - filtro; 4 - divisor de feixe (1); 5 - divisor de feixe (2); 6 - máscara; 7 - conjunto de lentes objetivas; 8 - lentes de contraste; 9 - fotodetetores; 10 - lentes de visualização; 11 - imagem; 12 - válvula do reservatório de ar; 13 - tubo de impulso de ar; 14 - transdutor de pressão interno). Adaptado de Bricker et al. (1990).¹⁰⁷

Uma melhor caracterização das propriedades biomecânicas da córnea permite um desenvolvimento e refinamento dos modelos estruturais, o que aumenta a previsibilidade de intervenções como crosslinking da córnea¹⁰⁶, implantação de anel intraestromal¹⁰⁸⁻¹¹⁰ e todas as formas de cirurgia incisional e refrativa a laser.¹¹¹⁻¹¹⁴

Atualmente sabe-se que a espessura central da córnea (CCT) e a curvatura da córnea (K) têm efeito na PIO medida, de modo que a PIO verdadeira será superestimada em olhos com córneas espessas ou elevadas e subestimada em córneas finas ou achatadas.²⁵ Algumas propriedades anatômicas e histológicas da córnea vão mudando com o aumento da idade e já existe um grande número de estudos que correlacionam as propriedades biomecânicas da córnea com a idade.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Elsheikh et al.¹¹⁹ estudaram as propriedades biomecânicas da córnea humana com idade entre os 50 e os 95 anos por testes de inflação da córnea e os resultados mostraram uma tendência de aumento do módulo de elasticidade com o aumento da idade.¹⁰¹

Devido à córnea ser uma microestrutura complexa e à sua sensibilidade à carga, hidratação e outras condições, a medição da biomecânica da córnea continua a ser um problema desafiador e as abordagens para a sua caracterização *in vivo* continuam em permanente evolução.^{111,120-125}

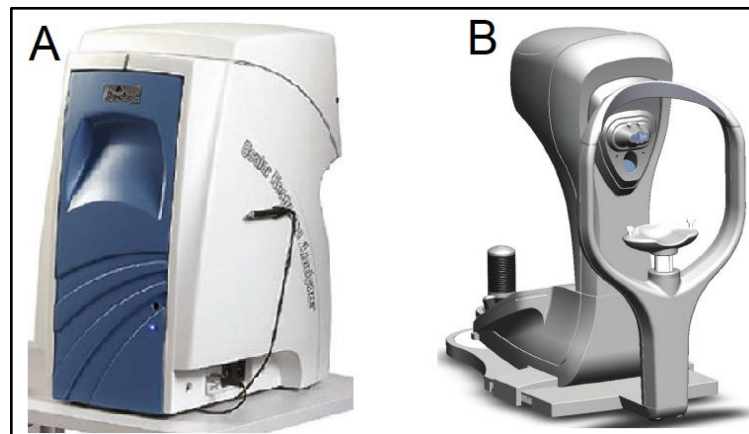


Figura 13 A - Reichert Ocular Response Analyzer (ORA); B - Corneal Visualization Scheimpflug Technology (Corvis ST). Adaptado de Kniestedt et al. e Ambrósio Jr et al. ^{19,126}

O Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, NY) registra um sinal de infravermelho refletido na córnea para monitorar o achatamento corneal central, fornecendo assim dois eventos de aplanção e um gráfico da pressão exercida pelo ar (Figura 13). O primeiro evento de aplanção dá-se quando a córnea se deforma a primeira vez pela força exercida pelo pulso de ar e que se representa por P1. Quando a córnea atinge o primeiro ponto final de aplanção, o sopro de ar é desligado, permitindo assim que a córnea recupere a sua geometria imperturbada, obtendo assim o P2.^{102,111} Na Figura 14 podemos ver o P1 representado por “IN APLANATION”, o P2

O Corvis ST (Oculus, Wetzlar, Alemanha) é semelhante ao ORA, mas oferece mais vantagens (Figura 13). A tecnologia Scheimpflug de alta velocidade permite criar imagens bidimensionais da córnea por meio de uma secção transversal horizontal, o que permite uma caracterização mais completa do efeito de deformação. O Corvis ST, ao contrário do ORA, consegue isolar a deflexão da córnea do movimento do olho inteiro, além de conseguir produzir uma pressão de ar consistente entre medições.¹²⁹ Entre as numerosas métricas derivadas das imagens bidimensionais estão o índice biomecânico da córnea (CBI) e o índice biomecânico tomográfico (TBI). O CBI é derivado de uma combinação de características paquimétricas e parâmetros de deformação da córnea tendo, segundo estudos, uma sensibilidade de 98,2 e uma especificidade de 100% na deteção de ceratocone.^{111,130-132} O TBI é derivado de uma métrica composta gerada por inteligência artificial, através de parâmetros do Corvis ST e dados tomográficos.

Na Figura 14 podemos observar os gráficos típicos dado pelo Corvis ST. Recentemente foi criado um algoritmo de índice de tensão-deformação (SSI) para gerar um parâmetro de rigidez do material usando dados do Corvis ST. O SSI constrói uma curva de tensão-deformação com base na modelagem de elementos finitos e gera uma propriedade que é amplamente independente da PIO e da espessura corneana.^{111,133} Um marcador também importante é o SP-A1, marcador de rigidez gerado pela divisão da pressão de carga (pressão de ar menos (bIOP) pelo deslocamento da córnea no momento da primeira aplanção, sendo que, alto SP-A1 está associado a uma córnea mais rígida, tendo já mostrado confirmação no aumento da rigidez biomecânica em olhos pós-crosslinking.^{111,134-136}

O Corvis ST impulsionou a tonometria de modo que, os valores de PIO compensada pelas propriedades biomecânicas da córnea (bIOP), obtidos pelo Corvis ST, podem ser comparáveis à verdadeira IOP em testes ex vivo.^{133,137}

1.2.7 Tonometria de Indentação

Von Graefe desenvolveu o primeiro tonómetro de indentação em 1862, com objetivo de comparar a PIO antes e depois de um procedimento cirúrgico de iridectomia desenvolvido pelo mesmo.⁴⁸ A tonometria era realizada com paciente sentado, e depois os valores eram lidos numa escala também desenvolvida pelo mesmo.⁴⁸ Até hoje não se sabe se o instrumento foi alguma vez demonstrado em público. O seu tonómetro não teve êxito porque era muito impreciso devido ao atrito variável nas partes móveis do instrumento e ao facto da sonda ser aplicada através da pálpebra, introduzindo outras variáveis incontroláveis, como por exemplo, o tónus palpebral.⁴⁸ O princípio básico da tonometria de indentação é simples: quanto maior for a pressão interna de um objeto, preenchido

internamente por um gás ou fluido, maior será a indentação provocada por uma força conhecida a esse objeto.¹⁹

Em 1905, Hjalmar Schiøtz desenvolveu o seu tonómetro de indentação, que devido à sua simplicidade, confiabilidade e precisão relativa, acabou por tomar o lugar do tonómetro de Maklakoff como tonómetro mais utilizado, sendo hoje, o único tonómetro de indentação mecânica ainda utilizado (Figura 15).^{19,138,139} O tonómetro de indentação de Schiøtz é usado com o paciente deitado de costas (posição supina) e a gravidade fornece uma força conhecida a través de um êmbolo de metal pesado. O êmbolo move-se dentro de um cilindro de metal acoplado a uma plataforma com uma curvatura igual à curvatura média da córnea humana. A parte superior do êmbolo gira ao longo de uma alavanca curva conectada a um ponteiro que se move ao longo de uma escala. Para cada 0,05 mm que o êmbolo se afunda, o ponteiro se move 1 unidade na escala, logo, quanto mais baixa for a PIO, mais o êmbolo se afunda na córnea e mais alta será a leitura da escala. Depois de retiradas as medidas as unidades do tonómetro podem ser convertidas em milímetros de mercúrio por tabelas de conversão, com base no peso do êmbolo.¹⁹ A relação entre a quantidade de indentação e a PIO é logarítmica, de modo que os valores de PIO mais altos são comprimidos em direção à extremidade inferior da escala. Abaixo da leitura de escala de 3 apenas se consegue saber que a PIO se encontra elevada, não se podendo obter valores de PIO precisos.¹⁴⁰ Este erro acontece porque a calibração desta tonometria foi realizada por comparação de valores manométricos em olhos artificiais e cadavéricos. Para se contrariar isso pode-se colocar pesos adicionais no êmbolo, para que haja um maior afundamento na córnea provocando assim uma maior divergência na extremidade inferior da escala.¹⁹ Em olhos míopes, a rigidez da esclera é inferior à média, e o êmbolo Schiøtz afunda mais profundamente na córnea, em comparação com um olho com rigidez escleral normal com a mesma PIO. A leitura da escala será maior e a PIO será subestimada, fazendo assim que um glaucoma passe despercebido. Por outro lado, as córneas com cicatrizes têm maior rigidez escleral, resultando na superestimação de sua PIO.^{19,141}

Um estudo de 30 olhos encontrou grandes variações do tonómetro Schiøtz em doentes pós-DSEK (Descemet stripping endothelial keratoplasty).¹⁴² Senthil et al. encontraram uma equação preditiva (GAT IOP = 0,32 + (Schiøtz IOP x 1,04)) com grande potencial para utilizar medições do tonómetro Schiøtz para obter medições GAT em olhos com córneas cicatrizadas ou córneas protéticas.¹⁴³ Outro estudo encontrou maior precisão da tonometria Schiøtz em pacientes com queratopróteses em comparação com a golden standard manometria digital e Tono-pen XL tonometer (Medtronic, Jacksonville, FL).¹⁴⁴ Um estudo realizado na Índia concluiu que a Schiøtz é uma ferramenta de rastreio fiável e amplamente utilizada devido à sua portabilidade e disponibilidade num país em desenvolvimento como a Índia.¹⁴⁵

Num estudo de 2018, Sales-Sanz et al. declararam que a tonometria Schiøtz, em comparação com a tonometria Goldmann e a tonometria de contorno dinâmico, foi menos afetada pela cirurgia refrativa LASEK.¹⁴⁶

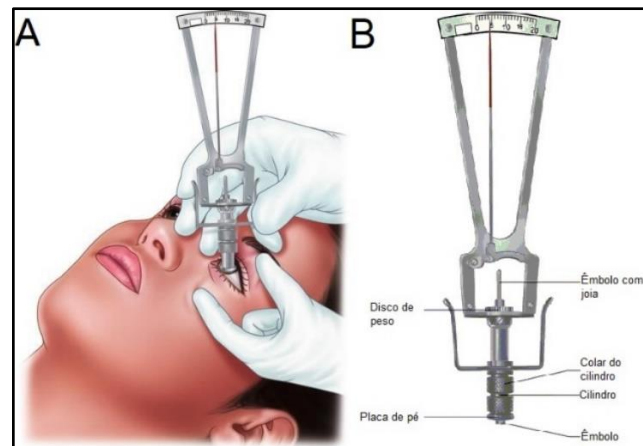


Figura 15 A - Demonstração da execução da tonometria de Schiøtz; B - Legenda do tonômetro de Schiøtz. Adaptado de Desa (2016).¹⁴⁷

Em 1919, William McLean criou um tonômetro de indentação com o objetivo de melhorar e eliminar certas deficiências do tonômetro de Schiøtz (Figura 16). Como vantagens Mclean referiu: desnecessidade de uso de pesos como no tonômetro de Schiøtz, eliminação da tabela de conversão para determinar a pressão em milímetros de mercúrio, escala de leitura em posição de fácil leitura para o observador que está a aplicar o instrumento e menor atração capilar entre o êmbolo no tonômetro e o barril de fluido no saco conjuntival.⁴⁸

Em 1923, Bailliant propôs um tipo completamente novo de construção do tonômetro de indentação, uma vez que em vez dos pesos utilizou uma mola espiral, retirando assim o desconforto provocado pela alteração dos pesos (Figura 16). O instrumento pode ser utilizado com o paciente na posição sentada ou deitada.¹⁹ Em 1958, Maurice descreveu um tonômetro de registo elétrico que media a força necessária para indentar um êmbolo 0,5 mm na córnea. Devido ao seu uso complicado o tonômetro não era adequado para uso clínico tendo sido utilizado apenas como ferramenta de investigação.¹⁴⁸

Para evitar erros mecânicos, em 1960 Mueller desenvolveu um tonômetro com um amplificador eletrônico e um gravador (Figura 16). Os tonômetro de indentação eletrônico Mueller foi desenvolvido para ter uma maior sensibilidade que os tonômetros de deflexão mecânica, no entanto, o amperímetro, um dos componentes do tonômetro eletrônico, necessitava de ser calibrado 30 minutos antes de cada medição, levando muitas vezes a erros de medição. A introdução da tonometria eletrônica foi um marco de desenvolvimento da tonografia.¹⁹

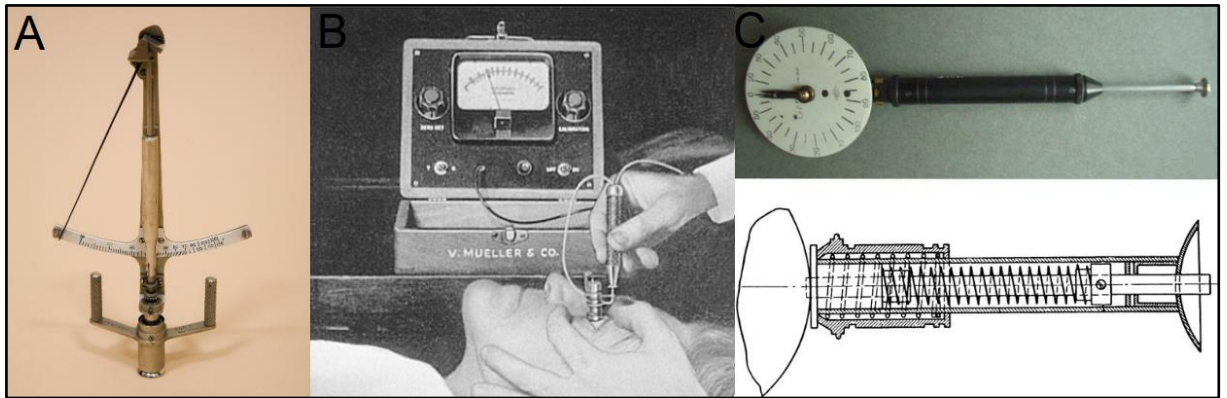


Figura 16 A - Tonómetro de McLean; B – Tonómetro de Mueller; C – Tonómetro de Baillart e representação de um corte transversal do tonómetro de Baillart. Adaptado de Kniestedt et al. (2008) e Keeler et al. (2009).^{19,48}

1.2.8 Tonometria de Aplanção-Indentação

Os tonómetros de aplanção-indentação, como o nome sugere, são tonómetros que juntam as propriedades dos tonómetros de aplanção com as propriedades dos tonómetros de indentação. MacKay-Marg, TonoPen e o Pneumatonómetro são exemplos de tonómetros de aplanção-indentação (Figura 17). O tonómetro MacKay-Marg original já não é fabricado, tendo sido substituído pelo TonoPen, versão portátil e a bateria.¹⁹

Em 1987, um protótipo do tonómetro Ocuab Tono-Pen é avaliado clinicamente pela primeira vez.¹⁴⁹ O TonoPen XL (Reichert, Inc., NY, EUA) possui uma ponta coberta por uma capa de látex descartável. Para se realizar as medições da PIO basta aplicar uma pequena força com a ponta em latex sobre uma córnea anestesiada (Figura 18). Um microprocessador calcula a PIO e fornece o valor numa tela de cristal líquido.¹⁹ O TonoPen XL é útil para medição da PIO em posição sentada e reclinada, podendo ser utilizado com o paciente em qualquer posição e sobre lentes de contacto terapêuticas.^{150,151} Contudo, um estudo mais recente concluiu que, embora a PIO medida com o Tonopen XL sobre lentes de contacto de hidrogel de silicone seja suficientemente precisa para fins clínicos, o Tonopen XL pode sobrestimar a PIO em lentes de módulo relativamente alto.¹⁵² O TonoPen XL, assim como tonómetro Macklay-Marg, é especialmente útil para a determinação da PIO em córnea com cicatrizes, edematosas, irregulares ou transplantadas.¹⁹

Tal como a palpação, o TonoPen AVIA (AO Reichert, Depew, NY, USA) é utilizado para estimar a PIO imediatamente após a cirurgia da catarata na sala de operações. Demonstrou-se ser a melhor opção nestes casos, e a avaliação da PIO após a cirurgia da catarata demonstrou ter benefícios para o paciente.³⁴ De acordo com Blumberg et al., o TonoPen AVIA pode mascarar dois terços dos olhos com

PIO acima do alvo e um terço dos olhos com PIO elevada.¹⁵³ A TonoPen AVIA não é suficientemente fiável para o rastreio ou avaliação dos pacientes com glaucoma. A PIO medida com o tonómetro TonoPen AVIA mostrou boa concordância com a PIO medida utilizando um manómetro colocado na câmara anterior, embora tenha sido influenciada pela espessura da córnea.¹⁵⁴ De acordo com um estudo de Bilgeç et al., a TonoPen XL é menos afetado pelos parâmetros corneais do que a ORA e o GAT, sendo a CRF um forte determinante da variabilidade do tonómetro.¹⁵⁵ Outro estudo encontrou um excelente acordo entre o iCare (Tiolat, Helsinki, Finland), TonoPen XL e Goldman em pacientes que tinham sido submetidos a cirurgia vitreo-retiniana.¹⁵⁶ De acordo com um estudo de 2018, TonoPen XL mostra um mau acordo com o GAT, tonómetros de ricochete e tonometria sem contacto.¹⁵⁷

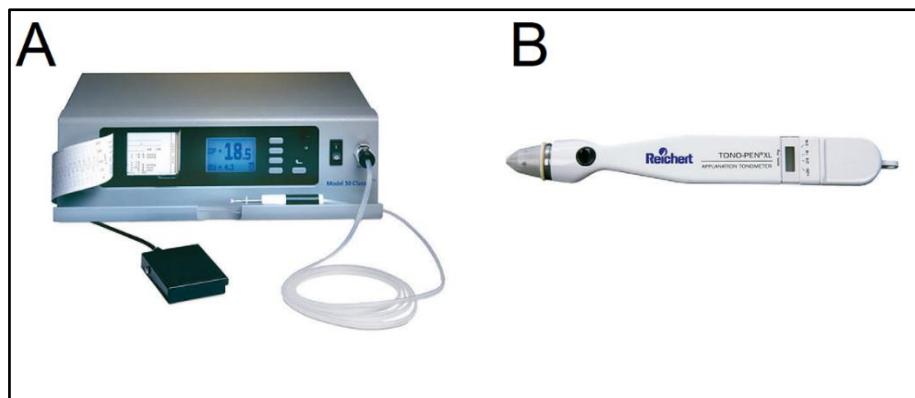


Figura 17 A - Pneumatonómetro; B - TonoPen XL. Adaptado de Kniestedt et al. (2008) ¹⁹

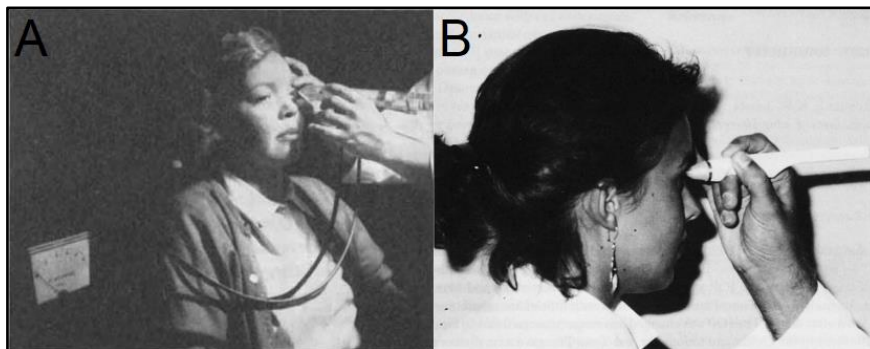


Figura 18 A – Exemplificação da medição da PIO com o tonómetro MacKay-Marg (1959); B – Exemplificação da medição da PIO com o TonoPen (1987). Adaptado de Mackay e Marg (1959) e Hessemer et al. (1989) ^{158,159}

Em 1965 é desenvolvido por Durham et al., o primeiro tonómetro pneumático (Figura 18). O Pneumatonómetro faz um registo continuo da PIO, imprimindo continuamente em papel os gráficos obtidos.^{18,19} O Pneumatonómetro utiliza uma membrana de silicone como superfície aplanadora. Através de um sistema de gás, é possível obter o valor da PIO quando a membrana de silicone, pressionada contra a córnea, e a córnea fiquem planas, pois nesse ponto, a pressão na peça de mão do tonómetro

é igual à pressão dentro do olho. Nenhuma pressão provocada pelo examinador é transmitida ao olho porque a pressão necessária para empurrar a membrana de silicone contra o olho é gerada exclusivamente pelo fluxo de gás. Para que a medição da PIO seja viável, a córnea tem de ser aplanada, pelo menos, 5 a 10 segundos, sendo assim possível produzir um registro pulsátil no papel milimetrado e a reflexão da natureza pulsátil da PIO.¹⁹ Embora o pneumatonómetro tenha sido projetado para ser um tonómetro de aplanção de área fixa, pode também exibir propriedades de um tonómetro de indentação, deformando a córnea e provocando deslocamento de fluido intraocular.^{19,160} Em média o pneumatonómetro superestima a PIO em 2-4 mmHg se comparado com a tonometria de Goldmann.¹⁹

A medição da PIO em tempo real permite o cálculo da componente pulsante do fluxo sanguíneo^{161,162}. O volume de sangue no olho aumenta com o pulso sistólico e diminui com a diástole, provocando assim um aumento da PIO com o aumento do volume de sangue e uma redução da PIO quando o volume do sangue diminui. Presumindo que a relação entre a PIO e o volume do olho é idêntica em todos os olhos, é possível transformar a onda de pulso de PIO obtida no pneumatonómetro em onda de volume ocular.¹⁶³ De acordo com Ferguson et al. a medição da PIO por pneumotonometria com a cobertura Tono-Pen produz resultados precisos e reprodutíveis. Este método chama-se o método de teste de excursão.¹⁶⁴

1.2.9 Tonometria de Contorno Dinâmico

A tonometria de contorno dinâmico foi apresentada pela primeira vez em 2005 por Kanngiesser et al.¹⁶⁵. É um método não invasivo e direto de medição da PIO.¹⁶⁵ O tonómetro de PASCAL (Ziemer Ophthalmic Systems Group Co., Port, Switzerland) é a implementação prática da tonometria de contorno dinâmico (Figura 19).¹⁹ É um tonómetro digital e foi criado com o objetivo de medir a PIO de forma contínua, precisa e sem influencia das características estruturais da córnea e da esclera, logo, sem a necessidade da conversão dos valores de PIO medidos, que são alterados pela espessura central da córnea.^{165,166}

O tonómetro de PASCAL é utilizado montado numa lâmpada de fenda e o seu manuseio é semelhante ao tonómetro de aplanção de Goldmann.¹⁹ O ponta do tonómetro tem uma superfície transparente e concava que permite que a córnea assuma a forma que naturalmente assume quando a pressão em ambos os lados da córnea é igual, provocando assim a distorção mínima.¹⁶⁶ Quando a córnea está ajustada à superfície côncava significa que a força exercida pelo tonómetro está contrabalançada com a gerada pela PIO. Quando isso acontece, um sensor de pressão centralmente e

côncavamente embutido na ponta do tonómetro mede com precisão a pressão do olho através da córnea, e envia um sinal sonoro para que o examinador perceba quando os valores foram recolhidos^{19,165}, que são posteriormente projetados numa tela LCD.¹⁹

No final das medições o tonómetro de PASCAL exhibe também um indicador de confiabilidade, que vai de Q1 (boa medição) até Q5 (péssima medição), sendo considerado aceitável entre Q1 e Q3. Essa pontuação é calculada a partir de: números de pontos de dados válidos, nível de ruído, presença de artefactos e regularidade e forma das pulsações. Através deste indicador é possível reduzir a probabilidade de obtenção de leituras erradas devido a dados de baixa qualidade provocados por artefactos ou pela agitação do paciente.¹⁹

O tonómetro de PASCAL também permite a medição simultânea do OPA (Amplitude de pulso ocular). O OPA é um indicador indireto da perfusão coroidal e reflete o fluxo sanguíneo ocular correspondente ao pulso cardíaco em função do tempo.¹⁹ Existem evidências que o OPA pode desempenhar um papel no curso clínico do glaucoma, tendo Perkins descrito OPA baixo em glaucomas de baixa tensão e na miopia¹⁶⁷. Também foram encontrados OPA's baixos na DMI exsudativa¹⁶⁸, na doença oclusiva da carótida¹⁶⁹, na fistula do seio cavernoso¹⁷⁰ e nos olhos com trabeculectomia.^{19,171} A tonometria de contorno dinâmico de PASCAL mostra uma elevação da amplitude do pulso ocular em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto e hipertensão ocular, estando a OPA dentro dos limites normais em pacientes com glaucoma de tensão normal.¹⁷² De acordo com um estudo de Ing et al., as PIO medidas com a TCN e a TDC não são intercambiáveis, devido a discrepâncias clínicas até 10 mmHg.¹⁷³ Nas córneas patológicas é difícil obter valores de PIO com a tonometria de contorno dinâmico. O acordo entre GAT, DCT e RT é aceitável na distrofia da córnea e em queratocone, mas é pobre na pós queratoplastia.¹⁷⁴ De acordo com um estudo de 2014, o tonómetro de contorno dinâmico não cumpre os critérios de referência ISO 8612 em doentes com glaucoma.¹⁷⁵ A DCT tem maior repetibilidade e reprodutibilidade do que o GAT e ORA e pode ser mais precisa para monitorizar as alterações da PIO ao longo do tempo.¹⁷⁶ De acordo com Jordão et al. a DCT pode não dar valores de PIO significativos em doentes com glaucoma congénito primário.¹⁷⁷ O DCT é independente das propriedades biomecânicas da córnea, e por esta razão é o mais apropriado para medir a PIO em casos de queratocone.¹⁷⁸ Um estudo de 2016 concluiu que havia bons níveis de concordância entre os oftalmologistas ao utilizar o GAT, no entanto, para o pessoal não médico, estes mostraram melhor concordância ao utilizar o DCT.¹⁷⁹ Os valores de PIO medidos com o DCT correlacionam-se com a PIO medida com o GAT e o NCT, medindo valores 3,0 mmHg mais altos. As diferenças são maiores nos pacientes com CCT mais fino.¹⁸⁰

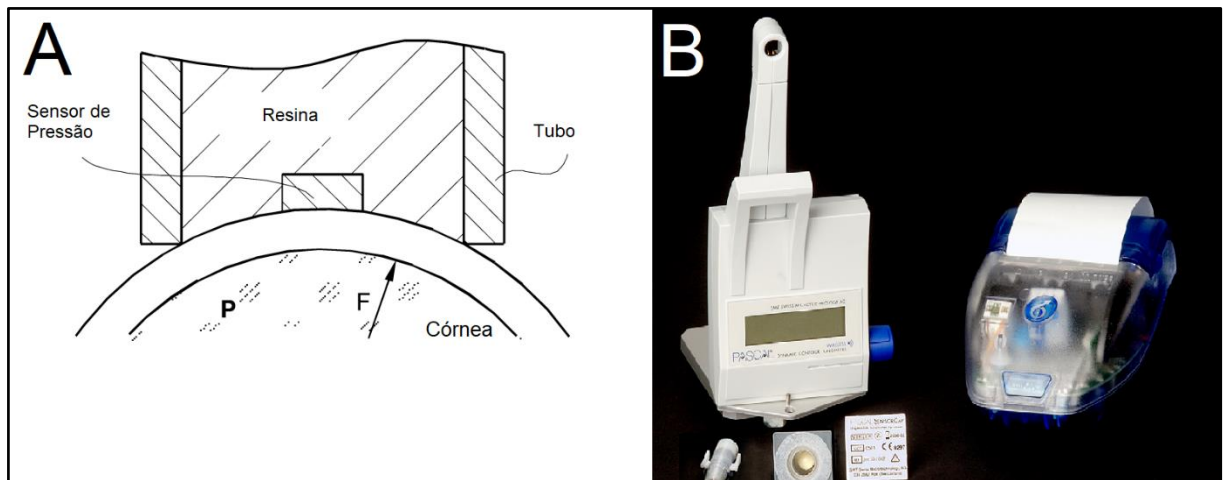


Figura 19 A - Demonstração do princípio da tonometria de contorno dinâmica; B - Tonómetro de PASCAL. Adaptado de Kniestedt et al. (2008) e Kanngiesser (2005)^{19,165}.

1.2.10 Tonometria de Rebote

Os tonómetros de rebote são dispositivos balísticos portáteis que medem o movimento de retorno-salto provocado pelo impacto de uma sonda na córnea. Este princípio foi introduzido por Obbink em 1931, tendo Dekking et al. desenvolvido em 1967 um dispositivo para fins de investigação.¹⁹ O dispositivo de Dekking et al. nunca alcançou uso clínico generalizado por ser significativamente dependente da biomecânica da córnea e do filme lacrimal.¹⁸¹

Em 1997 é descrito pela primeira vez o tonómetro de rebote iCARE (Figura 20). O tonómetro iCARE usa uma sonda de aço inoxidável que é mantida dentro do tonómetro por um campo magnético, sendo ativada quando o botão do instrumento é pressionado e a mola de extensão é libertada. Para a realização de medições de PIO com o iCare não é necessária anestesia tópica, sendo necessária a desinfecção ou substituição da sonda após uso.¹⁹ Para se medir a PIO é colocado o descanso ajustável na testa do paciente. Depois do examinador apertar o botão do instrumento, uma sonda atinge a córnea e um microprocessador analisa a desaceleração da sonda após o impacto. A desaceleração é menor em PIO's baixas do que em PIO's altas e, conseqüentemente, quanto maior a PIO, menor será a duração do impacto.¹⁹ Segundo Chui et al. os valores de PIO medidos com tonometria de rebote são influenciados pela histerese corneal (CH) e pelo fator de resistência corneal (CRF) mas não pela espessura central corneana (CCT).¹⁸² Segundo um estudo de Muttuvelu et al. medições realizadas na periferia da córnea podem dar valores entre 3-4 mmHg significativamente menores do que os realizados no centro.¹⁸³ Por ser um instrumento portátil, leve e de pequeno porte, pode ser utilizado para pacientes com mobilidade reduzida ou acamados, e as medições PIO podem ser feitas em

qualquer lugar. Atualmente existem versões mais modernas do iCare, tais como iCare c100, iCare c200, iCare Pro, iCare Home, e iCare TONOVET, este último apenas utilizado na prática veterinária. iCare HOME (TA022, Icare Oy, Vanda, Finlândia) foi recentemente aprovado em março de 2017 pela US Food and Drug Administration. É um tonómetro de ricochete que foi desenvolvido para tornar possível aos pacientes efetuarem eles próprios medições de PIO em qualquer lugar, tornando assim possível a obtenção de PIO contínua com flutuações diárias, algo que não era possível com a tonometria convencional em consultório. A literatura disponível tem mostrado resultados promissores na sua precisão na medição da PIO, mas sugere uma utilização cautelosa em pacientes com CTT ou PIO fora de um determinado intervalo.¹⁸⁴ De acordo com um estudo de 2020, o tonómetro de ricochete é um método viável e preciso para fins clínicos, mesmo quando utilizado sob lentes de contacto de diferentes materiais e perfis de espessura.^{185,186} Outro estudo concluiu que o iCare c100 pode medir PIO com pequeno erro de medição e pode proporcionar uma leitura fiável e repetível com o GAT sem prejudicar a córnea.¹⁸⁷ Weng et al. encontraram uma boa correlação entre a tonometria de ressalto e a tonometria de aplicação em crianças míopes sob tratamento com atropina, sendo a diferença na PIO medida inferior a 2mmHg em 76,1% dos casos.¹⁸⁸ De acordo com um estudo de Chen et al. o iCare pro mostra um melhor acordo com o GAT do que o NCT sobre uma vasta gama de PIO. Os mesmos autores também concluíram que a PIO medida é semelhante numa gama de PIO baixas e normais.¹⁸⁹ De acordo com outros estudos, a tonometria de ricochete é um instrumento razoavelmente preciso e fácil de usar. Não requer anestesia tópica e é uma alternativa ao GAT.⁸⁹ Realizada no limbo pode ser uma alternativa na prática clínica quando as técnicas convencionais não são adequadas e em casos com perturbações que afetam as propriedades biomecânicas da córnea central.^{89,190}

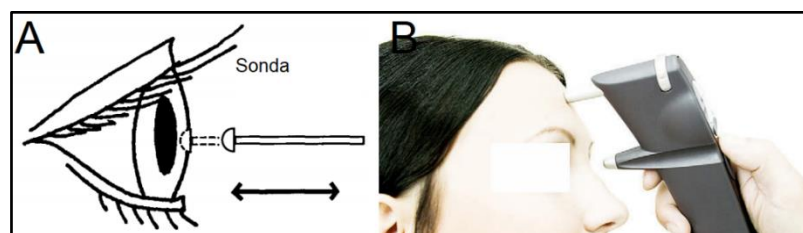


Figura 20 A – Princípio de medição da tonometria de rebote: uma sonda é colocada em movimento de modo que colida com a córnea e retorne. O tempo de contacto/desaceleração ou desaceleração máxima da sonda é medida; B – Procedimento de medição da PIO com o tonómetro iCare. Adaptado de Kniestedt et al. (2008) e Kontiola et al. (1997).^{19,191}

1.2.11 Novos métodos de medição da PIO

Com a evolução da bioinformática, o tratamento personalizado tornar-se-á o padrão de cuidados para o glaucoma.¹⁹² Os dispositivos que permitem uma monitorização fiável e precisa da PIO de 24

horas permitirão uma melhor compreensão da PIO e do padrão circadiano da PIO. Espigões e variações de curto prazo na PIO foram ligados à progressão do glaucoma e à perda progressiva do campo visual.^{193,194} Atualmente, existem três métodos disponíveis, que podem fornecer informações sobre o comportamento da PIO durante 24 horas: auto-tonometria, dispositivos de monitorização contínua temporária e dispositivos de monitorização contínua permanente.¹⁹² Atualmente o iCare Home é a melhor opção para a tonometria automática porque não requer anestesia e tem um sistema que permite ao paciente saber quando o dispositivo está alinhado e obterá os melhores valores possíveis (Figura 21).^{184,192} Para medir a PIO, o paciente insere a sonda na base da sonda e liga o dispositivo segurando o botão on/off na parte de trás durante três segundos. O paciente alinha o tonómetro em frente do olho e quando a luz verde na base da sonda se acende, o tonómetro está devidamente alinhado. Com a luz verde acesa, o paciente pode premir e segurar o botão de medição para recolher seis medições e quando as medições tiverem sido efetuadas com sucesso, uma luz LED "done" acender-se-á no painel traseiro. A medição registada é a média de quatro valores de PIO.¹⁸⁴ De acordo com Dabasia et al. o iCare Home pode ser utilizado para auto- medição pela maioria dos indivíduos treinados e as medições de PIO obtidas utilizando a tonometria Home Icare por auto-avaliação e avaliação de terceiros mostraram uma ligeira subestimação em comparação com o GAT. O autor também encontrou algumas discrepâncias entre CCT inferiores a 500 μ e superiores a 600 μ .¹⁹⁵

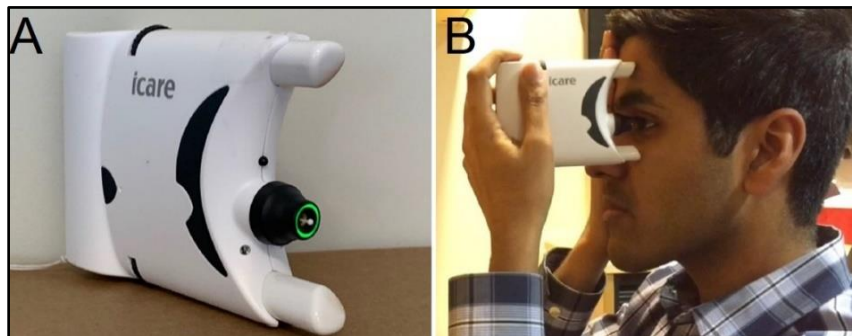


Figura 21 A - iCare HOME; B - iCare HOME corretamente posicionado a 90º da cara do paciente. Adaptado de Liu et al. (2020).¹⁸⁴

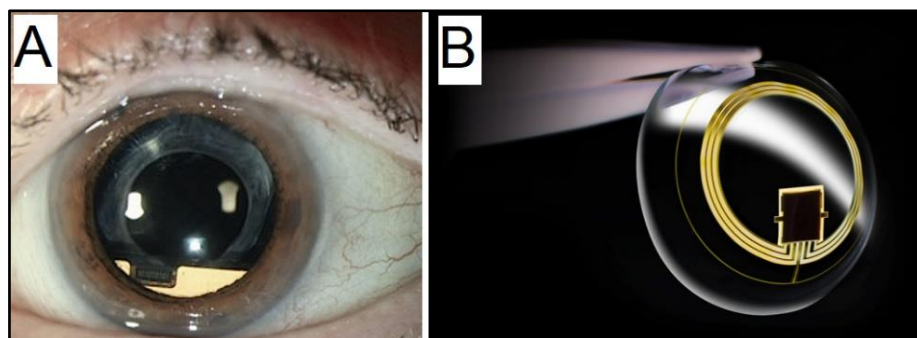


Figura 22 A – Sensor Eyemate-IO, B – Lente de contacto Triggerfish (Sensimed AG). Adaptado de Ittop et. al (2016)⁴⁵

Em 1970, Greene e Gilman propuseram o uso de lentes de contacto para monitorizar continuamente a PIO. Sensimed (Suíça) introduziu um sensor de lentes de contacto, considerado um dispositivo temporário de monitorização contínua, denominado TriggerFISH CLS (Figura 22).¹⁹² TriggerFISH CLS é uma lente de contacto macia fabricada com 14,1 mm de diâmetro, 585 µm espessura central e 8,4, 8,7 e 9 mm de raio de curvatura. Após 24 horas de utilização, os controlos saudáveis tiveram uma pontuação média de 21,82 e uma pontuação de coorte de glaucoma de 26,8, de zero a cem.¹⁹⁶ As complicações mais frequentes associadas à utilização de Triggerfish CLS são visão turva transitória, hiperemia conjuntival, e ceratite punctiforme superficial.¹⁹⁶⁻²⁰⁰ Uma empresa alemã (Implandata Ophthalmic Products GmbH Alemanha) desenvolveu um dispositivo de monitorização permanente intraocular contínua implantável, que está atualmente a ser submetido a ensaios clínicos em humanos. É um transdutor intraocular sem fios que tem 8 sensores, e cada sensor de pressão é composto por 2 placas paralelas que recuam à medida que o PIO muda e enviam um sinal para a unidade de telemetria (Figura 22). Estudos in vitro com o dispositivo revelaram que Implandata EyemateR é biocompatível com boa tolerância subjetiva em olhos de coelho durante até 25 meses.^{192,201} No estudo ARGOS, Eyemate foi implantado no sulco após cirurgia de catarata em pacientes com glaucoma de tensão normal e glaucoma primário de ângulo aberto e descobriu-se que com 1 ano de pós-operatório, todos os pacientes tinham glaucoma controlado e nenhum tinha deterioração visual, edema macular e bloqueio pupilar.²⁰²

1.3 Película lacrimal

A película lacrimal é de extrema importância para uma boa saúde da córnea e da conjuntiva subjacente.²⁰³ Um filme lacrimal pré-ocular estável não só forma a primeira superfície de refração da luz que entra no sistema visual, como hidrata a córnea e a protege de fatores externos. O filme lacrimal é composto por várias substâncias como lípidos, proteínas, mucinas e eletrólitos. Todas essas substâncias contribuem para a integridade do filme lacrimal, não se sabendo ainda a forma exata como elas interagem.²⁰⁴

Clinicamente, a doença do olho seco (DED) é caracterizada pela perda de volume lacrimal, ruptura rápida do filme lacrimal e o aumento da evaporação das lágrimas da superfície ocular. Atualmente sabe-se que a osmolaridade do filme lacrimal aumenta na doença do olho seco, sendo usados como biomarcadores componentes como proteínas e mucinas.²⁰⁴

1.3.1 Aparelho lacrimal

Um aparelho lacrimal ideal deve manter a córnea permanentemente humedecida, permitindo não só organizar o mantimento e metabolismo da córnea, mas também uma boa qualidade ótica.²⁰⁵

O aparelho lacrimal tem três funções distintas: secretora, drenagem e distribuição. A componente secretora é constituída pela glândula lacrimal principal, pelo tecido glandular lacrimal acessório, pelas glândulas sebáceas das pálpebras, pelas células caliciformes e por outros secretores de mucina da conjuntiva (Figura 23).²⁰³

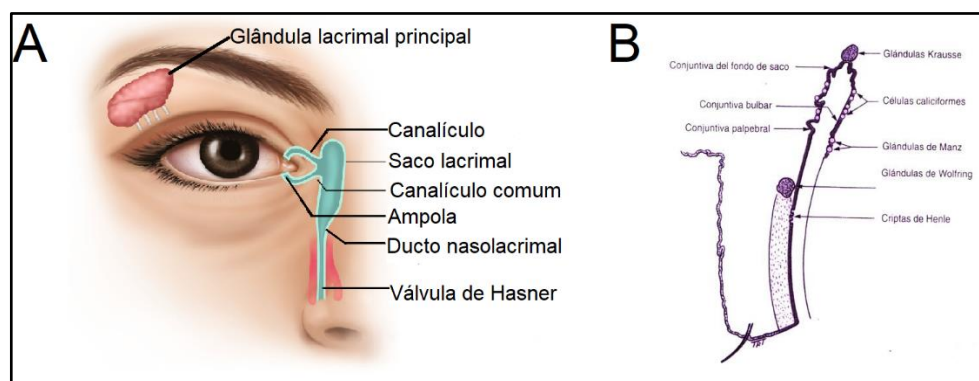


Figura 23 A – Sistema de drenagem lacrimal; B – Glândulas lacrimais acessórias. Adaptado de Cohen e Burkat (2005) e Alemany (2010).^{206,207}

O filme lacrimal pode ser simplificado num modelo estrutural constituído por três camadas: a camada aquosa, a camada mucínica e a camada lipídica.

A glândula lacrimal principal, localizada na fossa da glândula lacrimal do osso frontal, é uma glândula exócrina que se origina das células epiteliais da conjuntiva supratemporal. É constituída por dois lobos, o lobo palpebral e o lobo orbital, que são separados anatomicamente pelo corno lateral da aponeurose do elevador, e o lobo palpebral pode ser facilmente visualizado com a eversão da pálpebra superior. Embora a glândula lacrimal principal receba inervação parassimpática e simpática, a secreção de lágrimas é em grande parte uma ação de inervação parassimpática, sendo principalmente controlada pelos nervos trigémeo e facial.^{203,208}

As glândulas de Wolfring, que se encontram nas margens superiores da conjuntiva tarsal superior e inferior, e as glândulas de Krause, que se encontram no estroma conjuntival e próximas do fórnix superior e inferior são chamadas de glândulas lacrimais acessórias. As glândulas acessórias e as glândulas das pálpebras e da conjuntiva recebem inervação simpática. Em conjunto, a glândula lacrimal principal e as glândulas lacrimais acessórias produzem a camada aquosa da lágrima, contribuindo as glândulas lacrimais acessórias com apenas 10% da lágrima segregada. A camada aquosa da lágrima permite a nutrição da córnea e aumenta a sua lubricidade.²⁰⁸

As células caliciformes, criptas de Henle e o glicocálice das células do epitélio corneal são responsáveis pela produção da mucina, substância responsável pela aderência do filme lacrimal ao epitélio corneal através da diminuição da hidrofobicidade das células epiteliais. As glândulas de Meibomio, as glândulas de Zeiss e as glândulas de Moll são responsáveis pela produção da camada lipídica da lágrima, que estabiliza a película lacrimal e evita a perda da camada aquosa por transbordamento, tendo-se pensado no que passou que desempenhava a função de retardação da evaporação da lágrima.²⁰⁴ Sabe-se atualmente que as glândulas de Meibomio contribuem com aproximadamente 90% da camada lipídica.²⁰⁴

A película lacrimal é distribuída uniformemente pela ação das pálpebras sendo depois a sua eliminação realizada pelo pestanejo. A lágrima é drenada através do ponto lacrimal, seguindo para as ampolas, canaliculos, saco lacrimal e ducto nasolacrimal, como se pode ver na Figura 23 A.²⁰³ Sabe-se que cerca de 10 a 25% da película lacrimal evapora e estima-se que a película lacrimal seja renovada em média 16% a cada minuto.^{203,204}

Os pontos lacrimais estão localizados na pálpebra superior e inferior, no canto nasal, na junção do pars ciliaris e do pars lacrimalis, invertidos ligeiramente contra o globo. O ponto lacrimal serve como ponto de saída da lágrima para a ampola. Como se pode ver na Figura 23 A, a ampola, que mede

cerca de 2 milímetros, estende-se verticalmente de cada ponto lacrimal ligando-se ao canalículo. Os canalículos medem cerca de 8 milímetros, estão posicionados a 90 graus das ampolas e encontram-se para formar um canalículo comum que se abre no saco lacrimal. Existe uma válvula denominada de válvula de Rosenmuller que separa o canalículo comum do saco lacrimal, evitando assim um refluxo da lágrima de volta para os canalículos. Em alguns casos é possível que os canalículos não se fundam no canalículo comum e se abram separadamente no saco lacrimal.²⁰⁸

O saco lacrimal posicionado verticalmente mede cerca de 10 a 12 milímetros, é revestido por epitélio colunar estratificado e fica alojado na fossa do saco lacrimal. O saco lacrimal estreita-se para se conectar ao ducto nasolacrimal. O ducto nasolacrimal também revestido por epitélio colunar estratificado estende-se verticalmente por cerca de 12 a 18 milímetros, encontrando-se inferior, ligeiramente lateral e posterior ao saco lacrimal. O ducto desagua no meato nasal inferior sendo o fluxo facilitado pela válvula de Hasner. A válvula de Hasner separa o ducto nasolacrimal da cavidade nasal.²⁰⁸

1.3.2 Funções da película lacrimal

A película lacrimal tem várias funções e como já foi dito anteriormente, um filme lacrimal pré-ocular estável é uma marca registada da saúde ocular. A película lacrimal tem função, ótica, mecânica, nutritiva e antibacteriana.²⁰³

Função ótica

Fornece uma superfície regular à córnea, que é a componente refrativa mais potente do olho, eliminando as pequenas irregularidades do epitélio corneal. Pequenas alterações nas espessura ou curvatura da película lacrimal induzem aberrações adicionais no sistema ótico do olho humano.

Função mecânica

Através da drenagem da lágrima é possível a eliminação de restos celulares de corpos estranhos da córnea e do saco conjuntival, além de lubrificar o epitélio corneal, a superfície da conjuntiva palpebral e conjuntiva bulbar.

Função nutritiva

A película lacrimal é responsável pela nutrição da córnea, necessária à sua atividade metabólica, através do epitélio corneal.

Função antibacteriana

Através das enzimas e proteínas presentes no filme lacrimal, a superfície ocular é protegida de agentes bacterianos externos.

1.3.3 Estrutura e dinâmica do filme lacrimal

A lágrima pode ser classificada em quatro tipos: basal, reflexa, emocional e olho fechado. Designa-se por lágrima basal a lágrima que está constantemente a ser produzida para manter um filme lacrimal estável (também denominada de lágrima de olhos abertos) e por lágrima reflexa a lágrima produzida pela estimulação da superfície ocular ou pela estimulação do arco reflexo, como por exemplo pela estimulação nasal do reflexo do espirro.²⁰⁴ A secreção de lágrima reflexa é muito superior à lágrima basal, sendo a secreção basal aproximadamente 1 a 2 microlitros/minuto enquanto que a secreção reflexa pode superar os 100 microlitros/minuto.^{203,209} A lágrima emocional é produzida por estimulação emocional, como por exemplo a tristeza, e a lágrima de olhos fechados é aquela que pode ser coletada da superfície ocular imediatamente após um período de sono. As lágrimas basais, reflexas e emocionais são produzidas principalmente pela glândula principal por meio arco neural mas diferem na sua constituição.²⁰⁴ Quando os olhos estão abertos, a lágrima basal é distribuída em três compartimentos: o compartimento fórnix (que ocupa o fórnice e o espaço retrotarsal), os meniscos lacrimais e o filme lacrimal pré-ocular. O filme lacrimal pré-ocular recobre a conjuntiva exposta e a córnea.²¹⁰

Atualmente ainda se aceita o modelo tradicional de três camadas do filme lacrimal proposto por Wolf em 1946, mesmo Doane afirmar há mais de 20 anos que essa estrutura é uma simplificação considerável da realidade.²⁰⁴ O Modelo de Wolff define três camadas, sendo a mais anterior a camada lipídica e a mais posterior a camada mucínica, estando a camada aquosa entre as duas anteriores (Figura 24). A camada mucínica cobre a superfície ocular e diminui a hidrofobicidade das células epiteliais enquanto a camada lipídica é responsável por evitar a perda da camada aquosa. A camada lipídica é formada por dois tipos de lípidos: os hidrofílicos que estão em contacto com a camada aquosa e os hidrofóbicos que estão em contacto com o ar. Os lípidos hidrofóbicos são os que provocam padrões de interferência, que podem ser vistos através de uma reflexão especular na lâmpada de fenda ou através da utilização do Tearscope Plus.²⁰³ Estima-se que a camada lipídica tenha uma espessura média de 42 nm, variando entre 15 e 157 nm.²¹¹

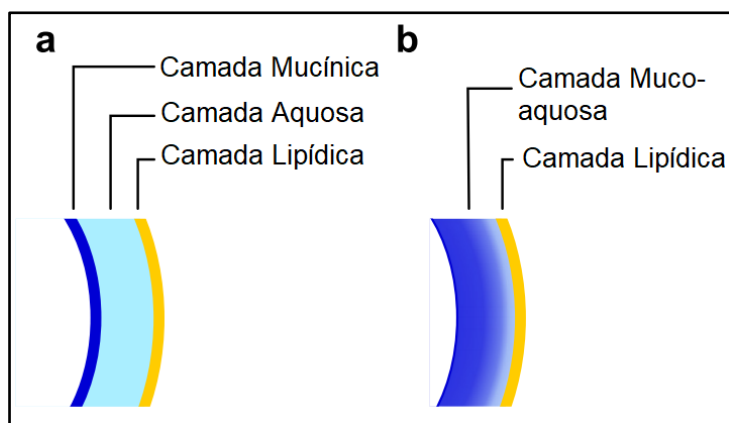


Figura 24 Representação esquemática do filme lacrimal. (a) A representação clássica da película lacrimal é o modelo de três camadas composto por uma camada de mucina que cobre o epitélio corneal, uma camada interna aquosa e uma camada lipídica que impede a evaporação. b) Porque a fronteira entre a mucina e as camadas aquosas não é clara, considera-se cada vez mais que estas duas camadas formam, na realidade, uma única camada muco-aquosa. Adaptado de Portal et al. (2019).²¹²

A camada aquosa, que é a maior das três camadas representando 99.78% da espessura do filme lacrimal²¹³, contém sais inorgânicos, proteínas aquosas, enzimas, glicose, ureia, metabólitos, eletrólitos e glicoproteínas.²⁰³ Espectros de reflexão da película lacrimal pré-corneana sugerem que a película lacrimal tenha uma espessura de aproximadamente 2 μm enquanto técnicas de OCT sugerem que a película lacrimal varia entre 2 e 5.5 μm .²⁰⁴ Existem evidências de que a camada mucínica tem um gradiente de concentração crescente desde a camada aquosa até o epitélio corneano, podendo-se considerar que a camada aquosa e a camada mucínica sejam apenas uma única camada denominada de camada muco-aquosa.^{214,215} Na Figura 24 pode-se observar os modelos clássico e contemporâneo.

1.3.4 Propriedades biofísicas da película lacrimal

A película lacrimal tem várias propriedades biofísicas que podem ser medidas e ajudam na sua avaliação tais como: a osmolaridade, pH, tensão superficial, índice de refração, temperatura, viscosidade, cristalização, volume lacrimal, volume da camada lipídica e taxa de evaporação.

Atualmente sabe-se que a película lacrimal tem um índice de refração de 1.336 (valor muito próximo do da água), uma temperatura entre 32-36°C, uma viscosidade entre 1 e 10 mPas (variando a taxa de cisalhamento entre ~ 120 e $\sim 0\text{s}^2$) e um volume lacrimal médio medido por avaliação fluorofotométrica de 8 μL , variando entre 5 e 11 μL . Segundo Mishima, aproximadamente 4.5 μL encontra-se no fundo de saco, 2.9 μL no menisco e 1.1 μL na película lacrimal pré-ocular.^{203,213,216-219}

A osmolaridade do filme lacrimal é a única medida que mostra o equilíbrio entre a produção, evaporação, drenagem e absorção da lágrima.²⁰⁴ A osmolaridade é determinada através da

concentração de eletrólitos na camada muco-aquosa do filme lacrimal.^{13,220} A avaliação clínica da osmolaridade da lágrima teve um aumento com a introdução do osmómetro TearLab (TearLab, San Diego, CA EUA) que coleta amostras de lágrima de 50nL e analisa a sua impedância elétrica (Figura 25). É considerada uma osmolaridade média normal, uma película lacrimal com 300 mOsm/L podendo variar entre 270 e 315 mOsm/L. A hiperosmolaridade do filme lacrimal é considerada como um dos mecanismos principais de olho seco e está incluída na sua definição.²⁰⁴ A instabilidade das leituras de osmolaridade também pode ser considerado um marcador para a instabilidade do filme lacrimal.²²¹⁻²²³ Atualmente sabe-se que a osmolaridade lacrimal não é afetada estatisticamente ou clinicamente pela idade, raça, flutuação hormonal do ciclo menstrual ou pelo uso de pílula anticoncepcional oral. Ainda existe muita divergência entre autores em relação à influência do sexo na osmolaridade da lágrima .²⁰⁴

O valor médio do pH da lágrima varia entre 6.8 e 8.2, podendo valores individuais variar entre 5.2 e 8.6. O local de coleta do filme lacrimal pode influenciar o pH medido, logo, como a lágrima avaliada é tipicamente coletada no menisco inferior, os valores de pH obtidos podem não refletir o pH da superfície ocular.



Figura 25 TearLab. (A) Leitor do sistema; (B) caneta do sistema; (C) cartão de teste; (D) microchip; (E) cartões eletrônicos de controle; (F) soluções de controle;(G) como realizar o teste. Retirado de Versura e Campos (2013).²²⁴

O pH é afetado pela idade, hora do dia, fecho ou abertura prolongada dos olhos, lacrimejamento reflexo e pestanejo, não tendo o sexo qualquer efeito.²⁰⁴ Foi encontrado um deslocamento alcalino de 0.2 unidades de pH entre os 10 e os 50 anos de idade e um deslocamento ácido de 0.2 unidades de pH após o fechamento dos olhos durante uma noite ou 1h.²²⁵⁻²²⁷ Piscar provoca uma ligeira mudança

ácida, no entanto, ao longo do dia o filme lacrimal muda de ácido para alcalino, não sendo as mudanças superiores a 0.6 unidades de pH.²²⁶⁻²²⁸ Numa abertura prolongada dos olhos, o pH do filme lacrimal tem um deslocamento alcalino médio de 2,5 unidades de pH por minuto, atingindo o valor máximo de 9,3 após 30 a 60 segundos.²²⁸ Até o momento, as evidências da mudança do pH na doença do olho seco são limitadas.²⁰⁴

A taxa de evaporação da lágrima é considerada um indicador de estabilidade da camada lipídica da lágrima, sendo as taxas de evaporação da lágrima elevadas associadas ao seu adelgaçamento, secura ocular e desconforto. Atualmente não existe nenhum instrumento disponível comercialmente que detete a evaporação do filme lacrimal, no entanto, os investigadores têm usado sistemas projetados internamente ou modificações de unidades dermatológicas de câmara fechada.²⁰⁴ Os valores medidos com câmaras inseridas em óculos em olhos normais foram entre 0.7 e 0.21 $\mu\text{L}/\text{min}$, sendo o valor médio de 0.14 $\mu\text{L}/\text{min}$, enquanto a interferometria sugere uma taxa de evaporação lacrimal de 1,137 $\mu\text{L}/\text{min}$, um valor próximo do da água.^{229,230} Sabe-se que indivíduos que pestanejam mais do que o normal ou têm a superfície ocular mais exposta têm taxas de evaporação maiores, ainda existindo ambiguidade no efeito da idade e do sexo. Ambientes de baixa humidade (5%) provocam uma redução da espessura da camada lipídica e da estabilidade do filme lacrimal, aumentando assim a taxa de evaporação.²⁰⁴ Atualmente existem três hipóteses de supressão da evaporação propostas: uma defende que o efeito é baseado em uma certa organização da camada lipídica; outra defende que a camada lipídica necessita de interações específicas com proteínas e/ou mucinas; e por último uma outra defende que a camada lipídica tem outra função e não controla a evaporação. A supressão da evaporação da lágrima ainda é algo mal compreendido.²³¹⁻²³³

A tensão superficial é uma propriedade da superfície de um líquido que lhe permite resistir a uma força externa, devido à natureza coesiva das suas moléculas. Sabe-se que a camada lipídica é responsável pela redução da tensão superficial do filme lacrimal. A tensão superficial média do filme lacrimal em indivíduos saudáveis é de 43.6 mN/m enquanto em pacientes com olho seco é de 49.6 mN/m.^{234,235} O aumento da tensão superficial no olho seco implica um aumento anormal do teor de proteína na interface ar/lágrima como consequência de uma camada lipídica comprometida. Atualmente pensa-se que a tensão superficial normal possa depender de lipídios e de algumas proteínas e glicoproteínas da camada muco-aquosa, como a lipocalina, lisozima e mucina.²⁰⁴

A película lacrimal também pode ser avaliada através dos padrões de cristalização. O teste de cristalização da película lacrimal também é conhecido como ferning test ou ainda teste da samambaia.²³⁶ A avaliação dos padrões de cristalização foi proposta como um teste simples e

económico do olho seco. Através de uma amostra de 1–4 µL de lágrima retirada no menisco lacrimal e colocada numa lâmina de vidro, e mantendo as condições favoráveis de secagem (10-15 minutos em ambiente com 20-26°C e humidade inferior ou igual a 50%) é possível obter um padrão. Como já foi referido anteriormente, sendo a amostra recolhida no menisco lacrimal pode não representar toda a superfície ocular. O padrão é classificado de 1 a 4 graus, representando o 1 padrão de samambaia completo e interrupto sem espaços entre as samambaias e o 4 ausência completa de samambaia.²⁰⁴ São considerados padrões normais graus 1 e 2 e anormais 3 e 4. Os padrões de cristalização mostram uma sensibilidade de 80 a 90% e uma especificidade de 75 a 89% para a síndrome de Sjögren.²³⁷

1.3.5 Métodos de avaliação da película lacrimal

A avaliação da película lacrimal pode ser dividida em: análise da quantidade lacrimal, análise da qualidade lacrimal e avaliação dos sinais e sintomatologia. A análise da quantidade lacrimal geralmente foca-se na medição ou estimativa do volume lacrimal, enquanto a análise da qualidade lacrimal foca-se na avaliação da estabilidade lacrimal.

1.3.6 Quantidade lacrimal

Existem diversos testes que permitem a análise da quantidade lacrimal. Testes como o fio vermelho de fenol (teste de Hamano), Schirmer I e II, avaliação fluorofotométrica, meniscometria, taxa de eliminação da lágrima e Jones I e II podem ser utilizados pra estimar o volume lacrimal.^{203,204}

A quantidade lacrimal é influenciada pela idade e pelo tabagismo.²⁰³

Teste de Schirmer

O Schirmer I, descrito pela primeira vez em 1903, mede a secreção da glândula lacrimal. Neste teste são utilizadas tiras de papel filtrante calibradas que normalmente medem 35 x 5 mm. Estas fitas são colocadas no saco conjuntival no terço temporal da pálpebra e medição é realizada com o paciente de olhos fechados durante 5 minutos (Figura 26). Existem grandes variações inter e intra individuo, no entanto, os valores absolutos são reduzidos no olho seco aquoso deficiente, provavelmente devido a uma secreção lacrimal reflexa reduzida.²³⁸



Figura 26 Teste de Schirmer para medir a secreção lacrimal. Retirado de Messmer (2015).²³⁸

Valores iguais o inferiores a 5 mm são considerados patológicos e segundo Vashisht e Singh um valor normal de Schirmer deve ser superior a 10mm.^{238,239} Algumas condições como a temperatura, humidade, e sensibilidade do olho testado podem influenciar os valores do teste.²⁰³ Foram apontadas como desvantagens como desvantagens por Cho e Yap: a baixa reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade; o frequente desconforto; dificuldade em realizar o teste em crianças; agressão potencial à conjuntiva e córnea; absorção irregular das lágrimas pela tira de papel; falta de monitorização do lacrimejo reflexo; incerteza na proporcionalidade do comprimento molhado com a quantidade de fluido absorvido pela fita; e dificuldade de avaliação do comprimento molhado com este termina de forma arredondada ou oblíqua.²⁴⁰

O Schirmer II é uma variação do Schirmer I, sendo instilada uma anestesia tópica antes da colocação da fita. Os valores do Schirmer II são inferiores devido à eliminação da lágrima reflexa provocada pela irritação da fita.²⁰³ Na tabela 1 podemos observar os valores médios obtidos do Schirmer I e Schirmer II numa população saudável.

Teste do fio vermelho de fenol

O teste do fio vermelho de fenol pode ser uma alternativa ao teste de Schirmer. Para a realização do teste é inserida uma porção dobrada de 3mm do fio na conjuntiva palpebral do olho a 1/3 da distância do canto lateral da pálpebra inferior do olho (Figura 27). O fio é de cor amarela e quando entra em contacto com a lágrima muda para a cor vermelho-claro. Após 15 segundos, o fio é removido e a porção vermelha do fio é medida. Uma leitura inferior a 10 mm é indicadora de Olho Seco, inferior a 20mm marginalmente seco e superior a 20 mm volume lacrimal normal.²⁴¹ Vashisht e Singh encontraram um bom acordo entre o teste de Schirmer e o teste do fio vermelho de fenol sendo considerados os dois igualmente bons na deteção de olho seco.²³⁹ O teste de fio vermelho de fenol pode ser uma boa opção quando não é possível usar anestesia tópica pois é menos irritativo para o olho do

que o teste de Schirmer. Na tabela 1 podemos observar os valores médios obtidos do fio vermelho de fenol numa população saudável.

Teste	Média + SD de população saudável	Autor
Schirmer I (mm)	15.5 ± 8.7	Tian et al. (2016) ²⁴³
	24 ± 9.73	M. Lira et al. (2011) ²⁴⁴
Schirmer II (mm)	16.8	Masmali et al. (2014) ²⁴⁵
Fio vermelho de fenol (mm)	29	Masmali et al. (2014) ²⁴⁵

Tabela 1 Média do Schirmer I numa população saudável.²⁴²



Figura 27 Colocação do fio vermelho de fenol. Retirado de Dougherty Wood et al. (2016).²⁴⁶

Meniscometria

A altura do menisco do filme lacrimal pode ser observada durante o exame de lâmpada de fenda e pode fornecer indicadores sobre a presença de olho seco hipossecratório.²³⁸ Para facilitar a sua visualização e medição pode ser instilada fluoresceína, tendo como desvantagem a diminuição da tensão superficial da lágrima.²⁴⁷ Os meniscos lacrimais servem como reservatórios, fornecendo lágrima ao filme lacrimal pré-corneal. A maior parte do fluido lacrimal está contido nos meniscos, formado pelas lágrimas que ficam nas junções da conjuntiva bulbar e nas margens das pálpebras superior e inferior. A avaliação quantitativa dos meniscos lacrimais é atualmente a abordagem mais direta para estudar o volume do filme lacrimal.²⁰⁴ A Meniscometria pode ser influenciada pelo tempo após pestanejo, hora do dia, temperatura, humidade e iluminação.²⁴⁸⁻²⁵⁰ Atualmente existem sistemas de Meniscometria especializados que foram desenvolvidos para facilitar a visualização simples e dinâmica do menisco lacrimal, sem a necessidade de instilação de fluoresceína.^{251,252} Também pode ser estudada a Meniscometria através de imagens de OCT, o que já mostrou uma boa repetibilidade intra-observador e inter-observador. As principais vantagens da Meniscometria de OCT são aquisição rápida e simples.²⁰⁴

Um estudo de Mainstone et al., encontrou uma altura do menisco lacrimal de 0.2 ± 0.09 mm em doentes de olho seco e uma altura de 0.5 ± 0.02 mm em olhos saudáveis.²⁵³ Na prática clínica, um menisco lacrimal inferior a 0.2 mm é considerado como patológico.²³⁸ Os valores médios da altura do menisco lacrimal numa população saudável são apresentados na tabela 2 de acordo com o método de medida.

Método	Média + SD de população saudável	Autor
Lâmpada de fenda	0.29 ± 0.13 mm	Nichols et al. (2004) ²⁵⁴
Keratograph 4	0.29 ± 0.04 mm	Wei et. al. (2016) ²⁵⁵
OCT	0.19 ± 0.02 mm	Li et al. (2012) ²⁵⁶
	0.34 ± 0.15 mm	Wang et al. (2008) ²⁵⁷

Tabela 2 Média da altura do menisco lacrimal numa população saudável e método de medida.²⁴²

1.3.7 Qualidade lacrimal

Existem diversos métodos para a avaliação da qualidade lacrimal. A medição tempo de rutura lacrimal é o método mais utilizado podendo ser realizada com a instilação de fluoresceína, denominado de Tear Break Up time (TBUT) e sem a instilação de fluoresceína, denominado de Non-Invasive Break Up Time (NIBUT). A qualidade do filme lacrimal também pode ser avaliada através da interferometria, sistemas de análise topográfica (Videoqueratoscopia), aberrometria de frente das onda, termografia, taxa de evaporação, osmolaridade e padrões de cristalização.^{203,213,242}

Tear Break Up Time

O TBUT foi descrito pela primeira vez em 1969 e é o teste mais utilizado para avaliar a estabilidade da película lacrimal.²⁵⁸ Para se realizar o TBUT é necessária a instilação de fluoresceína no filme lacrimal através de uma fita esterilizada ou de uma pipeta. É importante minimizar a perturbação da película lacrimal quando instilamos fluoresceína. O sujeito, já sentado e com a cabeça corretamente apoiada na lâmpada de fenda, é instruído a pestanejar e logo em seguida manter os olhos abertos sem pestanejar o máximo de tempo que conseguir. O examinador, com o auxílio da luz azul-cobalto do biomicroscópio e um filtro amarelo #12, mede o tempo desde o último pestanejo do sujeito até ao aparecimento da primeira interrupção, ponto seco ou descontinuidade da película lacrimal.²¹³ É considerado um TBUT anormal quando é inferior a 10s, sendo considerado marginal quando se encontra entre 5-10s e indicativo de olho seco quando se encontra igual ou inferior a 5s.^{259,260} Segurar as pálpebras durante a medição e medicação como anti-histamínicos, antidepressivos, anti hipertensores

e medicação para a doença de Parkinson podem afetar o valor do TBUT.^{261,262} O valor do TBUT também pode ser afetado pela experiência do observador, pestanejo incompleto, técnicas de iluminação e pelas características da fluoresceína instilada.²⁶³ O TBUT depende do volume de fluoresceína, pH e tipo o da fluoresceína instilada.^{264,265} Na tabela 3 são apresentados alguns valores de TBUT obtidos em estudos anteriores.

Amostra/Idade ± (DP)(anos)	TBUT ± (DP) (segundos)	Autor
n=31 21.19±1.84	13.12±2.21	García-Resúa et al. (2005) ²⁶⁶
n=45 48.20±16.55	9.12 ± 0.97	Gumus et al. (2011) ²⁶⁷
n=34 20 - 68	14.3 ± 12.6	Szczesma et al. (2011) ²⁶⁸
n=72 56.13±14.97	32.56% <10s	Figuroa-Ortiz et al. (2011) ²⁶⁹
n=51 21.1±2.2	6.68±2.62 (Manhã) 4.47±1.99 (Tarde)	Lira et al. (2011) ²⁴⁴
n= 50	11.28 ± 1.27	Thomas et al. (2012) ²⁷⁰
n=35 29 ± 6,73	11.37±3.69	Ünlü et al. (2012) ²⁷¹
Controlo Olho Seco n=43 n=35 29.02±5.37 31±6.44	Controlo Olho Seco 9.70±0.49 3.57±0.61	Xi et al. (2019) ²⁷²
n=170 37,85 ± 8,86	8.98 ± 3.79	Ozulken et al. (2020) ²⁷³

Tabela 3 – Valores de TBUT obtidos em estudos anteriores.

Non-Invasive Break Up Time

O NIBUT é uma variação não invasiva do TBUT. É considerado um método não invasivo porque não altera o pestanejo natural, não necessita de contacto entre o instrumento e qualquer parte do olho, a metodologia não afeta o ambiente normal do olho e não é instilada fluoresceína.²⁷⁴ O NIBUT é uma medição mais precisa que o TBUT pois não existe alteração da tensão superficial provocada pela adição de fluoresceína.²⁴⁷ Essa alteração da tensão faz com que geralmente o TBUT seja menor que NIBUT, existindo maiores diferenças intra-observador do que no TBUT. Geralmente NIBUT e o TBUT são pouco correlacionados.^{9,275}

A avaliação do NIBUT é efetuada através da reflexão de miras pela película lacrimal. Essas miras podem ser produzidas por queratômetros, topógrafos ou qualquer outro tipo de instrumentos com o mesmo princípio, como é o caso do Tearscope. Para a medição do NIBUT é medido o tempo entre o último pestanejo até o surgimento da primeira irregularidade ou mancha seca no alvo refletido.²⁷⁶⁻²⁷⁸ É possível a avaliação automatizada do NIBUT através de softwares específicos que se encontram em certos instrumentos, como é o caso do (Oculus, Wetzlar, Alemanha), que deteta e mapeia os locais de rutura lacrimal ao longo do tempo.²⁴² Bandlitz et al. realizaram um estudo onde avaliaram o acordo e repetibilidade na medição do NIBUT entre o Tearscope Plus (Keeler, Windsor, UK) (TS), Polaris (bon Optic, Lübeck, Germany) (POL), EasyTear Viewplus (Easytear, Rovereto, Italy) (ET) e o objetivo Keratograph 5 M (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) (KER). Os autores concluíram que os quatro instrumentos são razoavelmente reproduzíveis e dão resultados médios semelhantes.²⁷⁹ Segundo um artigo de 2016, a medição do NIBUT é um método útil, objetivo e não invasivo para a deteção de olho seco e pode ser utilizado para monitorizar a eficácia das variadas terapias para o olho seco.²⁸⁰ Segundo um artigo de revisão de Binotti et al., o NIBUT é um biomarcador de imagem da superfície ocular, sendo considerado um valor normal igual ou superior a 10 segundos. O mesmo autor também define uma sensibilidade de 80-87% e uma especificidade de 86-100% para o NIBUT, além da sua capacidade preditiva e de monitorização.²⁸¹ Quando utilizado um padrão de grade iluminado, o valor de corte do NIBUT é igual ou inferior a 10 segundos é indicativo de olho seco, enquanto outras técnicas não invasivas mostram uma diferença média de 3,7 segundos.²⁴²

Na tabela 4 estão alguns dos valores obtidos em estudos anteriores, classificados e divididos em normais e Olho Seco e na tabela 5, valores de NIBUT de estudos anteriores obtidos utilizando o Tearscope Plus.

NIBUT Normal Amostra (n)	NIBUT Olho Seco ± (DP) (s) Amostra (n)	Instrumento	Método	Autor
4.9 ± 1.6 n = 25	2.4 ± 2.5; Médio n = 23 1.2 ± 1.8; Moderado n = 11 0.4 ± 0.5; Severo n = 11	Tomey RT7000	Videoceratoscopia	Gumus et al. (2011) ²⁶⁷
4.3 ± 0.3 n = 41	2.0 ± 0.2 n = 44	Oculus keratograph	Videoceratoscopia	Hong et al. (2013) ²⁶⁸
19.4 ± 5.3 n = 17	7.9 ± 4.9 n = 28	Medmont E300	Videoceratoscopia	Downie (2015) ²⁶³
9.7 ± 6.7 n = 31	4.6 ± 1.3 n = 49	Keratograph M5	Videoceratoscopia	Koh et al. (2016) ²⁶⁴
4.5 ± 0.9 n = 31	2.1 ± 1.1 n = 42	IT-85, United Integrated Services Co	Termografia	Su et al. (2016) ²⁶⁵
10.35 ± 4.22 n = 42	8.08 ± 4.08 n=42	Keratograph 5m	Videoceratoscopia	Tian et al. (2016) ²⁴³

Tabela 4- Valores de NIBUT normais e em olho seco, instrumento utilizado, método e autor.

NIBUT (s) Média ± DP	Amostra (n)	Faixa etária (anos)	Instrumento	Autor
12.2	n = 363	12-16	Tearscope (Keeler, UK)	Norbäck et al. (2017) ²⁸⁶
11.0	n = 21	23-45	Tearscope (Keeler, UK)	Mooi et al. (2017) ²⁸⁷
5.15 ± 5.37	n = 202	17-62	Tearscope (Keeler, UK)	Guillon et al. (2016) ²⁸⁸
38.58 ± 28.62	n = 42	22.4-33.12	Tearscope Plus (Keeler, UK)	Nosch et al. (2016) ²⁸⁹
32.5 ± 5.2	n = 198	3-6 meses	Tearscope Plus (Keeler, UK)	Isenberg et al. (2003) ²⁹⁰
22 ± 12	n = 40	17-50	Tearscope (Keeler, UK)	Craig et al. (1995) ²⁷⁸
11.2 ± 6.8	n = 40	Não indicado	Tearscope Plus (Keeler, UK)	Nichols et al. (2002) ²⁹¹
10.1	n = 239	Não indicado	Tearscope Plus (Keeler, UK)	Guillon et al. (1997) ²⁹²
9.5	n = 21	47-65	Tearscope Plus (Keeler, UK)	Menzies et al. (2015) ²⁹³
18.2 ± 13.6	n = 218	Não indicado	Tearscope (não declarado)	Maïssa (2010) ²⁹⁴
13.8 ± 5.6	n = 40	26-37	Tearscope (não declarado)	Golebiowski et al. (2017) ²⁹⁵
21.76 ± 4.06	n = 36	2.16-15.83	Tearscope (não declarado)	Jones (2013) ²⁹⁶
9.9 ± 3.1	n = 20	23±4	Tearscope (não declarado)	Rohit et al. (2014) ²⁹⁷
36 ± 29	n = 161	13-85	Tearscope (Keeler, UK)	Craig (1997) ²⁹⁸

Tabela 5- Valores de NIBUT obtidos através do Tearscope.

Interferometria

Os lípidos presentes na película lacrimal estão agrupados e formam a camada lípica da lágrima. A exposição da camada lipídica a uma luz adequada resulta na geração de um padrão interferométrico de franja a partir da interferência das reflexões da interface ar/camada lipídica e interface camada lípica/camada muco-aquosa.²⁴² Através da análise destes padrões é possível estimar a espessura da camada lipídica do filme lacrimal. Guillon et al. desenvolveram um interferómetro clínico (Tearscope, Keeler, Windsor, UK) que usa iluminação de banda larga para visualizar a cinética da camada lipídica

do filme lacrimal, mostrando que diferentes padrões de franja interferométrica são gerados de acordo com a espessura da camada lipídica.²⁹² Na figura 28 é possível ver a classificação do autor dada a cada padrão.

Goto et al. desenvolveram um algoritmo para quantificar a espessura da camada lipídica a partir de padrões de franjas interferométricas. O sistema DR-1 (Kowa, Nagoya, Japão) também foi desenvolvido como um interferômetro para avaliação da cinética da camada lipídica do filme lacrimal em indivíduos normais e pacientes com Olho Seco.²⁹⁹








Tipo de padrão lipídico	Aspeto	Tipo de padrão lipídico	Aspeto
Marmóreo aberto		Marmóreo fechado	
Fluído		Amorfo	
Colorido 1ª ordem		Colorido 2ª ordem	
Globular com cores múltiplas			

Figura 28 Padrões de interferência da camada lipídica segundo Guillon et al. (1993). Adaptado de Maissa e Guillon (2010).²⁹⁴

A interferometria é hoje uma técnica consagrada para o exame clínico que permite a visualização da cinética da camada lipídica do filme lacrimal.

O interferômetro LipiView (TearScience, Morrisville, NC) foi apresentado como o primeiro instrumento clinicamente disponível para permitir a medição automatizada da espessura da camada lipídica do filme lacrimal. Este instrumento tem uma sensibilidade de 65,8% e uma especificidade de 63,4 % usando um valor de corte de 75 nm para a detecção de Disfunção das Glândulas de Meibômio , mas sua contribuição diagnóstica para DED não foi bem estabelecida.³⁰⁰

Outros métodos de medição

Termografia

A evaporação do filme lacrimal resulta no resfriamento da superfície ocular, portanto, a medição da temperatura absoluta e as mudanças espaciais e temporais na temperatura durante o período entre

pestanejos pode ser usado como um índice de estabilidade do filme lacrimal.²⁴² A termografia infravermelha é capaz de medir a temperatura da superfície ocular e há evidências na literatura de que a taxa de resfriamento da superfície ocular é mais rápida em indivíduos com Olho Seco.³⁰¹⁻³⁰⁴

Taxa de evaporação da lágrima

A taxa de evaporação do filme lacrimal é usada como um indicador da estabilidade do filme lacrimal.³⁰⁵ Usando técnicas como gradiente de pressão de vapor e higrometria de resistência é relatada uma taxa de evaporação mais alta entre pestanejos associada a uma baixa estabilidade do filme lacrimal e sintomas de Olho Seco.³⁰⁶⁻³⁰⁹

Osmolaridade

A osmolaridade pode ser classificada como normal ($302,2 \pm 8,3$ mOsm/L), leve a moderado ($315,0 \pm 11,4$ mOsm/L) e grave ($336,4 \pm 22,3$ mOsm/L). O valor de corte de 316 mOsm/L é um limite específico para melhor diferenciar Olho Seco moderado a grave ou quando usado em paralelo com outros testes específicos, enquanto o valor de corte de 308 mOsm/L é mais sensível e tornou-se mais amplamente aceite.²⁴²

Teste de cristalização do filme lacrimal

O padrão de cristalização ocorre quando o filme lacrimal é seco, normalmente numa placa de vidro. Como o padrão de cristalização depende da composição da amostra de lágrima, o teste de cristalização pode ser um teste simples para verificar a qualidade do filme lacrimal num nível bioquímico geral.²⁴²

Aberrometria

Uma película lacrimal com má qualidade têm um impacto ótico e visual negativo. Muitas técnicas como a detecção de ondas, método ótico de dupla passagem, videoqueratoscopia, interferometria e análise de retroiluminação foram desenvolvidas para quantificar o papel do filme lacrimal na qualidade ótica. A aberrometria de frente de onda é a técnica objetiva mais utilizada que permite monitorizar as evoluções ao longo do tempo.²¹³

1.3.8 Avaliação dos sinais e sintomas

A película lacrimal também pode ser avaliada através sintomas e sinais da superfície ocular. A capacidade de quantificar com precisão os sintomas relacionados com a avaliação da superfície ocular

é uma importante ferramenta de triagem que pode ajudar a estabelecer a necessidade de avaliação adicional de Olho Seco, além de ser fundamental para monitorizar a progressão da condição e resposta aos tratamentos.²⁴²

Sintomas

No ambiente clínico atual, os sintomas e outras informações subjetivas são registados através da história clínica do paciente.^{310,311} Para padronizar e quantificar a sintomatologia, os sintomas podem ser obtidos através de questionários, que podem ser autoadministrados sem a contribuição do profissional clínico ou investigador. Atualmente, os questionários disponíveis e validados são: Dry Eye Questionnaire (DEQ), 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5), Dry Eye-Related Quality-of- Life Score (DEQS), McMonnies' Questionnaire (MQ), Ocular Comfort Index (OCI e OCI-C), Ocular Surface Disease Index (OSDI), Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE), Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED). Os questionários Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ), 8-Item Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ-8) e Contact Lens Impact on Quality of Life (CLIQ) são utilizados em pacientes que utilizam lentes de contacto.²⁴² A tabela 6 apresenta um resumo dos questionários validados mais utilizados.

O OSDI é o questionário mais amplamente usado para ensaios clínicos de Olho Seco. O OSDI mede a frequência dos sintomas, desencadeadores ambientais e qualidade de vida relacionada com a visão.²⁴² Contém 6 questões relacionadas com distúrbios visuais (visão turva ou má visão) ou função visual (problemas de leitura, condução noturna, uso de computador ou multibanco e assistir televisão), 3 questões sobre fatores ambientais (incómodo provocado pelo vento, lugares secos e ar-condicionado) e 3 questões sobre desconforto (incómodo provocado pela claridade, sensação de areia e ardência).

Questionário	Avalia	Critérios de Corte	Ano de criação	Primeira Referência
Dry Eye Questionnaire (DEQ)	Sintomas, QVRS, gravidade	Nenhum	2001	Begley et al.(2002) ³¹³
5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)	Sintomas, gravidade	>6 Suspeita de Olho Seco >12 Suspeita de síndrome de Sjogren	2009	Chalmers et al.(2010) ³¹⁴
Dry Eye-Related Quality-of-Life Score (DEQS)	Sintomas, QVRS	15	2013	Sakane et al.(2013) ³¹⁵

Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)	Sintomas, QVRS, satisfação do tratamento	40-50 Suave 51-63 Moderado >64 Severo	2003	Abetz et al.(2011) ³¹⁶
McMonnies' Questionnaire (MQ)	Sintomas, prevalência	>14.5 Olho Seco	1986	McMonnies & Ho(1987) ³¹⁷
Ocular Comfort Index (OCI e OCI-C)	Sintomas, desconforto, frequência, gravidade	Nenhum	2007	Johnson & Murphy(2007) ²⁴⁸
Ocular Surface Disease Index (OSDI)	Sintomas, QVRS, gravidade	13 – 22 Suave 23 – 32 Moderado 33 – 100 Severo	1997	Schiffman et al.(2000) ³¹⁸
Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)	Sintomas, frequência, gravidade	Nenhum	2007	Schaumberg et al.(2007) ³¹⁹
Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED).	Sintomas, frequência	Nenhum	2005	Blackie et al.(2009) ³²⁰
Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ)	Sintomas com LC, QVRS	Sim	2001	Begley et al.(2001) ³²¹
8-Item Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ-8)	Sintomas com LC hidrófilas	>12 Desconforto provocado por lentes de contacto	2009	Chalmers et al.(2012) ³²²

QVRS - Qualidade de vida relacionada com a saúde; LC – Lente de contacto

Tabela 6 – Questionários mais utilizados, critérios de corte, ano de implementação e primeira referência.^{242,312}

Sinais

Através de uma análise cuidadosa da camada anterior do olho, é possível observar vários sinais associados à doença do Olho Seco. Os sinais de Olho Seco podem ser divididos em: Danos à superfície ocular, inflamação da superfície ocular e aspetos da pálpebra. Estes sinais e o seu respetivo método de avaliação encontram-se organizados na tabela 7.

Sinais de Olho Seco	Avaliação
Danos à superfície ocular	<ul style="list-style-type: none"> • Coloração da superfície ocular • Citologia de impressão • Dobras conjuntivais paralelas da pálpebra (LIPCOF) • Imagem confocal in vivo • Sensibilidade da superfície ocular
Inflamação da superfície ocular	<ul style="list-style-type: none"> • Vermelhidão ocular/conjuntival • Metaloproteinase de matriz • Citocinas e quimiocinas • Marcadores imunológicos da superfície ocular • Imagem confocal in vivo
Aspetos da pálpebra	<ul style="list-style-type: none"> • Epiteliopatia do limpador da pálpebra (LWE) • Meibografia • Expressividade da glândula Meibómio/avaliação do ducto • Imagem confocal in vivo • Pestanejo/fechamento da pálpebra • Sensibilidade da pálpebra

Tabela 7 – Sinais de Olho Seco e método de avaliação.²⁴²

Segundo o “Protocolo clínico para bateria de testes de diagnóstico de Olho Seco”, a coloração da superfície ocular é importante que o teste de avaliação de sinais de Olho Seco esteja incluído na bateria de exames de diagnóstico de Olho Seco.²⁴²

A coloração da superfície ocular pode ser realizada utilizando diferentes corantes com características diferentes: o verde lissamina, fluoresceína e rosa de bengala. O rosa de bengala é pouco utilizado pois a sua instilação pode provocar ardência ocular e induz lacrimejo reflexo, podendo ser substituído pelo verde lissamina na avaliação de distúrbios da superfície ocular.^{221,323} O verde lissamina é utilizado principalmente para avaliar o danos da margem conjuntival e da pálpebra (Figura 29) enquanto a fluoresceína é utilizada para avaliar danos na córnea (Figura 30).

A observação ideal do verde lissamina é entre 1 e 4 minutos após a instilação, sendo aconselhada a utilização de um filtro vermelho, e é considerado um resultado positivo mais de 9 pontos conjuntivais.³²⁴⁻³²⁶ Na utilização da fluoresceína, a observação deve ser realizada entre 1 e 3 minutos e é considerado um resultado positivo mais de 5 manchas na córnea.^{326,327}

O limpador da pálpebra pode ser avaliado com fluoresceína ou verde lissamina, sendo sinal de Epiteliopatia do limpador de pálpebra (LWE) valores superiores a 2 mm de comprimento ou 25% da largura sagital, excluindo a linha de Marx.³²⁸

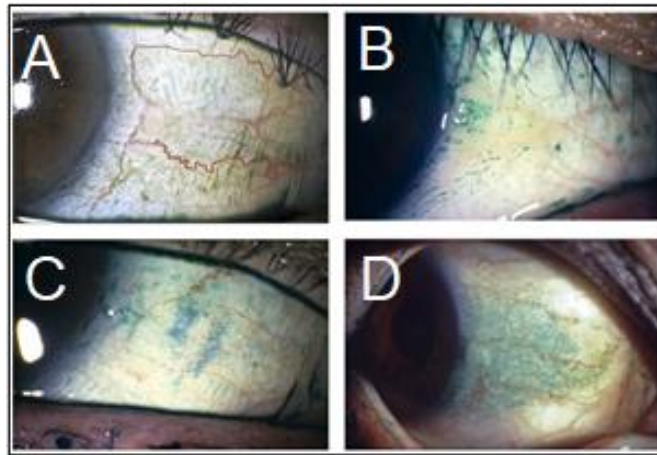


Figura 29 Coloração verde lissamina da conjuntiva bulbar em queratoconjuntivite seca e avaliação através da pontuação de coloração SICCA. A – pontuação 0 (com menos de 10 pontos verdes individuais discretos na área interpalpebral); B – pontuação 1 (com mais 10 e menos 33 pontos verdes na área interpalpebral); C – pontuação 2 (com 33 a 100 pontos verdes presentes na área interpalpebral); D - pontuação 3(com > 100 pontos verdes individuais na área interpalpebral associados a muitas áreas de coloração confluyente. Adaptado de Whitcher et al. (2009).³²⁶

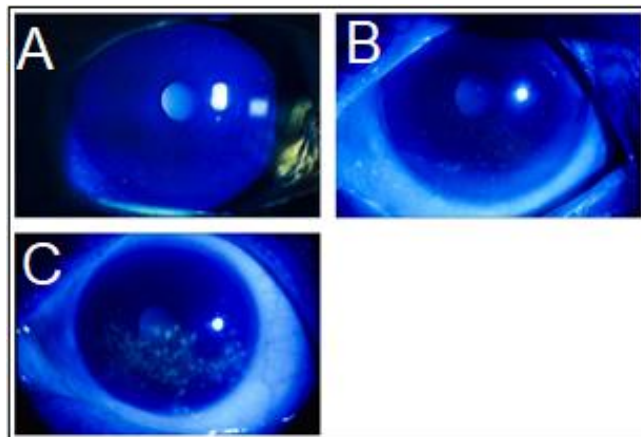


Figura 30Coloração da córnea com fluoresceína na queratoconjuntivite seca e avaliação através da pontuação de coloração SICCA. A - pontuação 1 (1 a 5 erosões epiteliais discretas muito finas vistas em baixo); B - pontuação 3 (6 a 30 erosões epiteliais puntiformes vistas inferiormente); C – 5 pontuação 5 (>30 erosões epiteliais pontuadas, muitas manchas de coloração confluyente, e coloração na zona pupilar; sem filamentos). Adaptado de Whitcher et al. (2009).³²⁶

1.3.9 Fatores não fisiopatológicos que impactam no filme lacrimal

Lentes de contacto

O uso de lentes de contacto aumenta o risco de desenvolver Olho Seco entre 2,01 e 2,96 vezes.³²⁹⁻³³¹ As lentes de contacto dividem o filme lacrimal em duas camadas, sendo a que fica na frente da lente denominada de camada externa ou pré-lente e a que fica entre a lente e a córnea denominada de camada interna ou pós-lente.^{277,332}

A utilização de lentes de contacto provoca grandes alterações biofísicas e bioquímicas, que podem influenciar a função lacrimal e a própria tolerância a lentes de contacto. O uso de lentes de contacto pode provocar um aumento da taxa de evaporação da lágrima, aumento do grau no teste de cristalização, aumento da taxa de evaporação da lágrima, redução da taxa de fluxo lacrimal, redução do volume lacrimal, alterações negativas na camada lipídica, degradação da mucina e o aumento na concentração de lipocalina-1, fosfolipase A2 secretora (e atividade) e produtos de aldeído lipídico. Todas estas alterações estão associadas ao desconforto na utilização de lentes de contacto.²⁰⁴

Fatores hormonais

Já foram investigadas alterações biofísicas e bioquímicas no filme lacrimal em mulheres na pós-menopausa. A osmolaridade lacrimal em mulheres na pós-menopausa com sintomas de Olho Seco mostrou ser significativamente maior do que naquelas sem sintomas, e já se sabe que os níveis de hormonas sexuais correlacionam-se com a osmolaridade lacrimal.³³³⁻³³⁵ Quanto às alterações bioquímicas, embora os níveis do filme lacrimal de lipocalina e lisozima não pareçam mudar em mulheres na pós-menopausa com Olho seco, um estudo encontrou uma diminuição significativa dos níveis de lactoferrina.^{336,337}

Alguns estudos sugerem que a terapia de reposição hormonal melhoram a função lacrimal e aumentam a densidade das células caliciformes, no entanto outros estudos relataram que a terapia de reposição hormonal está associada a um maior risco de olho seco.³³⁸⁻³⁴⁰

Fatores ambientais

O uso de unidades de exibição visual ou monitores (Visual Display Units, VDU) também é um fator que está associado a sintomas de secura, mesmo em indivíduos jovens. Relata-se que até 27,4% dos usuários de VDU's apresentam altos níveis de osmolaridade lacrimal.³⁴¹ Um estudo relatou que o uso de VDU's por mais de 4 horas por dia provocou uma diminuição da altura do menisco lacrimal e o aumento da pontuação de sintomas em comparação com o grupo de controlo.³⁴²

A secura relacionada com o uso de VDU's, foi atribuída à redução na taxa de pestanejos, predominância de pestanejo incompleto, presença de disfunção das glândulas de Meibómio, instabilidade da camada lipídica e diminuição do TBUT.²⁰⁴ Em indivíduos normais, foi demonstrado que o NIBUT diminui significativamente após 30 minutos de jogo de computador.³⁴³ Intervalos frequentes do uso do computador, treino de consciência de pestanejo e dispositivos de ar frio húmido mostraram fornecer alívio da secura ocular e melhoria da estabilidade lacrimal.^{344,345}

Estudos in vitro e in vivo mostraram que o aumento da temperatura ambiente aumenta a taxa de evaporação da lágrima, TBUT, espessura da camada lipídica e temperatura da superfície ocular.^{345,346}

Um estudo concluiu que alterações agudas nas condições ambientais podem levar à deterioração funcional significativa em indivíduos com ou sem sintomas de olho seco.³⁴⁷ Outro estudo encontrou um aumento significativamente a taxa de evaporação da lágrima, diminuição da espessura da camada lipídica, aumento da instabilidade da lágrima e redução a produção de lágrima associadas à alteração humidade de 40% (normal) para 5% (baixa).³⁰⁵

Outro fator que pode impactar no filme lacrimal, levando a sinais e sintomas de Olho Seco, é a poluição do ar.³⁴⁸ A exposição à poluição do ar derivada do tráfego reduz o número de células caliciformes na conjuntiva.³⁴⁹

Em conclusão, vários fatores, incluindo o uso de lentes de contato e as condições ambientais (como o uso de computador, temperatura e humidade ambiente) afetam significativamente a estabilidade e função do filme lacrimal. Atualmente ainda não foi estabelecido se alguma dessas alterações podem levar ao desenvolvimento de Olho Seco crónico.

Capítulo 2

Materiais e Metodologia

2.1 Introdução

Esta secção fornece informação sobre a parte experimental deste estudo. Inicia com a apresentação dos objetivos e caracterização da amostra baseada nos critérios de inclusão seguido da explicação do material utilizado e do procedimento experimental adotado.

2.2 Objetivos

O principal objetivo deste trabalho é compreender como é que a medição da PIO pode ser afetada por uma película lacrimal alterada. (ou como é que uma película lacrimal alterada pode afetar a medição da PIO). Para isso foram delineados os seguintes objetivos específicos:

- 1) Estudar a relação entre os valores do NIBUT e a PIO medida;
- 2) Estudar a relação entre o NIBUT e a pontuação no questionário Ocular Surface Disease Index (OSDI);
- 3) Estudar a relação entre a pontuação no questionário OSDI e a PIO medida;
- 4) Perceber se existe uma correlação entre secura ocular e a PIO;
- 5) Estudar a relação entre as propriedades biomecânicas da córnea e a medição da PIO com um tonómetro de rebote.

2.3 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo transversal onde, através da realização de testes de avaliação da película lacrimal e avaliação de sinais e sintomas que possam ser indicadores de Olho Seco ou secura ocular se analisasse o seu impacto na medição da PIO através de tonometria de rebote.

O trabalho foi realizado no Gabinete de Optometria e no *Clinical and Experimental Optometry Research Lab (CEORLab)*, ambos situados no Departamento de Física da Escola de Ciências da Universidade do Minho (Braga, Portugal).

O protocolo do estudo foi revisto e aprovado pelo Subcomité de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde (Identificação do documento: CEICVS 020/2014 – Adenda com o título “Análise da superfície ocular, filme lacrimal e lentes de contacto). Seguindo as diretrizes da Declaração de Helsínquia, todos os sujeitos assinaram um formulário de Consentimento Informado, após todos os

objetivos e procedimentos do estudo lhes tenham sido explicados. O Formulário de Consentimento Informado encontra-se no Anexo 1

2.4 Tamanho da Amostra e critérios de inclusão

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado por meio de software disponível online (<https://riskcalc.org/samplesize>). O cálculo foi feito utilizando valores para o NIBUT e foi indicada a necessidade de uma amostra igual ou superior a 27 sujeitos. Foi utilizada uma amostra de 37 sujeitos.

Os voluntários foram recrutados da população universitária da Universidade do Minho e respetivos familiares. Foram excluídos deste estudo: usuários de lentes de contacto, sujeitos que utilizassem qualquer medicação ocular ou sistémica com afetação ocular e sujeitos com patologia ocular ou que tivessem sido submetidos a cirurgia ocular.

2.5 Procedimento experimental

Devido à situação pandémica em que o mundo se encontrava quando este procedimento experimental foi realizado, todo o material utilizado, como instrumentos, cadeiras, mesas e canetas, foram devidamente desinfetados, antes e depois da sua utilização, com um papel embebido em solução de Álcool a 70% fornecida pelo Departamento de Física (Figura 31).

O observador e os voluntários utilizaram permanentemente máscara de proteção, e foram instruídos a desinfetar as mãos com álcool em gel cada vez que entravam num laboratório (Figura 31).

Também se tentou, sempre que possível, manter uma distância de segurança de pelo menos 2 metros, e foi pedido aos voluntários que não levassem acompanhantes.



Figura 31 (Imagem da esquerda) – Álcool em gel utilizado na desinfecção das mãos e Álcool a 70% utilizado na desinfecção do equipamento; (Imagem da direita) – Oregon Scientific Clock BAR806, utilizado para medir a temperatura e a humidade dentro do laboratório.

Devido à natureza do estudo e de alguns testes realizados, tiveram-se alguns cuidados como:

- **Instrumentação:** Os dados foram recolhidos utilizando sempre os mesmos instrumentos, de modo que não houve-se qualquer influência inter-aparelho;
- **Exames:** Todos os exames foram realizados sempre pela mesma ordem;
- **Observador:** Os dados foram recolhidos sempre pelo mesmo observador, não havendo assim diferenças inter-observador;
- **Amostra:** Todos os sujeitos selecionados respeitavam os critérios de inclusão.
- **Temperatura e humidade:** Foi monitorizada a temperatura e humidade dentro do espaço utilizado (Figura 31).

Os procedimentos foram realizados pela seguinte ordem:

1. Preenchimento do formulário do Consentimento Informado;
2. Preenchimento do questionário OSDI;
3. Avaliação da camada lipídica da lágrima;
4. Avaliação do NIBUT;
5. Medição da PIO utilizando o tonómetro de rebote iCare TA011;
6. Medição da PIO corrigida, da histerese corneal e fator de resistência corneal utilizando o ORA (Ocular Response Analyzer).

2.5.1 OSDI (Ocular Surface Disease Index)

Na primeira fase da consulta, os voluntários preenchem o questionário com o objetivo de se obter dados subjetivos de secura ocular. O questionário preenchido foi o IDSO, que é uma tradução validada para português (língua nativa dos voluntários) do questionário OSDI (Ocular Surface Disease Index).³⁵⁰

O questionário OSDI, desenvolvido pelo grupo de investigação da Allergan Inc (Irvine, Califórnia)³⁵¹, foi concebido para se obter de forma rápida, uma avaliação subjetiva dos sintomas de irritação ocular consistentes com a síndrome do Olho Seco e o seu impacto na visão.²¹³ O OSDI tem uma boa fiabilidade, validade, sensibilidade e especificidade, permitindo obter o diagnóstico e gravidade de qualquer forma de Olho Seco, bem como conduzir uma rápida avaliação da irritação e impacto nas funções visuais relacionadas com Olho Seco.³¹⁸

O OSDI é composto por 12 perguntas classificadas numa escala de 0 a 4, onde 0 indica a ausência de sintomas “nenhum dia da semana”; 1, “1 a 2 dias da semana”; 2, “3 a 4 dias da semana”; 3, “5 a 6 dias da semana”; e 4, “os 7 dias da semana”. A pontuação total do OSDI é calculada através da seguinte fórmula: $OSDI = [(soma\ das\ pontuações\ de\ todas\ as\ perguntas\ respondidas) \times 25] / (\text{número total de perguntas respondidas})$. Existe uma escala de 0 a 100, sendo considerada uma pontuação de 0 a 12, Normal; 13 a 22, Suave; 23 a 32, Moderada; e de 33 a 100, Severa (Figura 32).³¹⁸ Ao questionário OSDI foi adicionada a questão “Desde o início da pandemia, sentiu algum agravamento do desconforto ou sintomas questionados ao longo deste questionário ?” sendo SIM e NÃO as respostas possíveis. A questão foi adicionada para perceber o impacto da pandemia na sintomatologia de secura ocular. O IDSO encontra-se no Anexo 2.

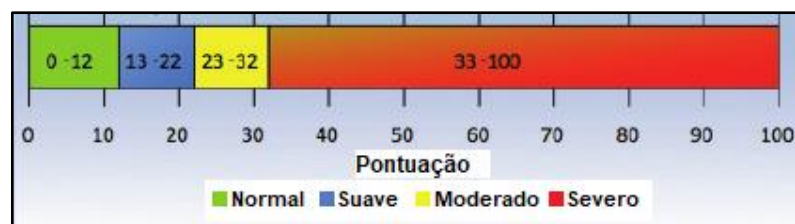


Figura 32 Escala do OSDI, dividindo pontuações em Normal, Suave, Moderado e Severo. Adaptado de Langis Michaud (2015).³⁵²

2.5.2 Avaliação da camada lipídica

A avaliação da camada lipídica foi efetuada utilizando o Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido). O Tearscope utiliza uma luz catódica fria, o que minimiza a secura ocular durante o procedimento e pode ser acoplado à lâmpada de fenda tal como se observa na figura 33.

Pede-se ao paciente que se sente e ajusta-se todo o material (cadeira, mesa elevatória, mentoneira da lâmpada de fenda) de modo que o paciente se sinta confortável. Com o paciente devidamente apoiado, é-lhe pedido que olhe para um ponto luminoso projetado por um projetor de optotipos. Este último procedimento permite que o paciente tenha um ponto de referência para manter o olhar sempre na posição frontal. Utilizando uma ampliação entre 6 e 10x na lâmpada de fenda, e com o Tearscope corretamente posicionada em frente ao sistema de observação, o observador consegue perceber um padrão interferométrico como descritos na figura 28 classificando o padrão correspondente.

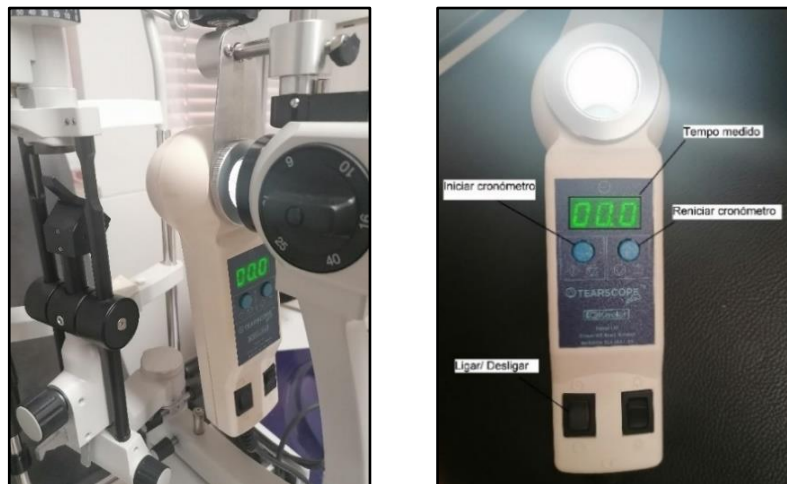


Figura 33 (Imagem da esquerda) – Tearscope (Keeler, Windsor, UK) devidamente ligado, acoplado e ajustado à

lâmpada de fenda; (Imagem da direita) – Legenda do Tearscope (Keeler, Windsor, UK).

2.5.3 Tempo de rutura lacrimal não invasivo (NIBUT)

O NIBUT foi realizado segundo a projeção de uma grelha fina (Figura 34) na superfície corneal utilizando o Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido). Após a colocação da grelha fina era necessário ajustar o Tearscope e/ou a lâmpada de fenda de modo que a projeção fosse realizada sobre toda a área da córnea. Com a projeção devidamente centrada, focada e ajustada, o paciente é instruído a pestanejar normalmente e após a ordem do examinador manter os olhos abertos o máximo de tempo

possível. Para tornar o pestanejo o mais natural possível o examinador dava a ordem imediatamente após um pestanejo normal do paciente.

O examinador utiliza o cronómetro incorporado no Tearscope, para medir o tempo desde o último pestanejo até a primeira distorção da grelha projetada. É aconselhado que um examinador inexperiente treine antes de começar a realizar medições, para obter valores mais fiáveis.

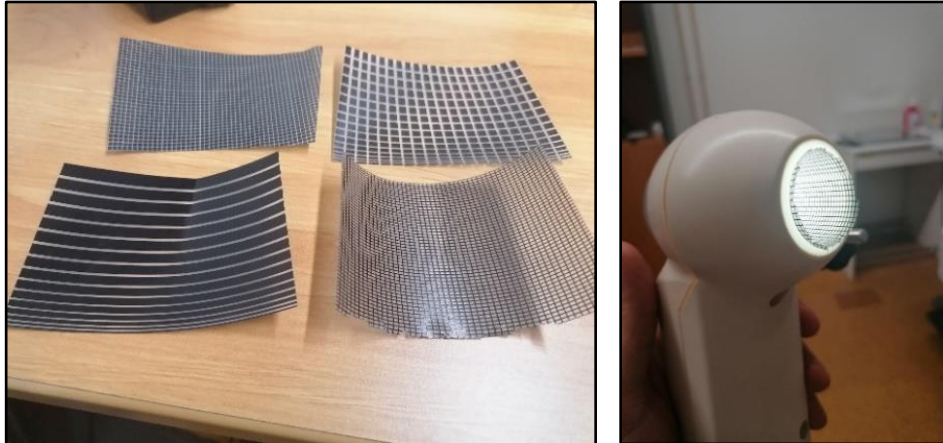


Figura 34 – (Imagem da esquerda) – Exemplos de grelhas utilizadas no Tearscope (Keeler, Windsor, UK); (Imagem da direita) – Grelha fina utilizada na avaliação do NIBUT devidamente colocada.

Devido à utilização de máscaras de proteção, tanto pelo paciente como pelo examinador, muitas vezes o sistema de observação ficava embaciado devido ao vapor de água proveniente da expiração. Para minimizar os efeitos, o examinador teve que constantemente limpar as lentes das oculares , tentando nunca deixar de observar as miras projetadas na córnea.

O NIBUT foi medido três vezes em cada olho, sendo os procedimentos de centralização repetidos antes de cada medição. Tentou-se, sempre que possível, perceber a localização do primeiro ponto de distorção da grelha projetada anotando a localização como representada na figura 35. Muitas vezes não foi possível perceber porque o paciente pestanejou ou porque quando o examinador se apercebeu da distorção, esta já era generalizada.

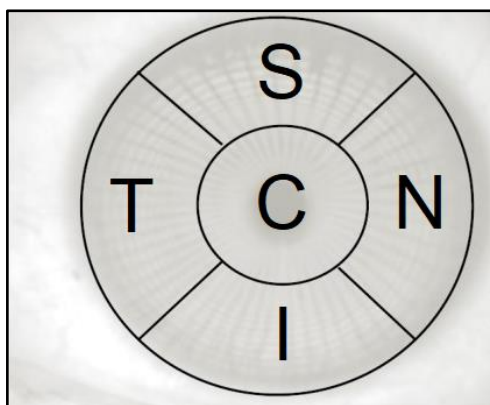


Figura 35 . Representação esquemática do diagrama utilizado para anotar a localização do primeiro ponto de rutura da película lacrimal. Adaptado de Araújo (2014).²¹³

2.5.4 Medição da pressão intraocular utilizando o iCare TA011

O iCare TA011 (Figura 36) é um tonómetro de rebote tendo sido descrito pela primeira vez em 1997. Como já foi dito anteriormente, o iCare TA011 é um dispositivo balístico portátil que mede o movimento de retorno-salto provocado pelo impacto de uma sonda na córnea, e através da desaceleração da sonda estima uma PIO.

Para iniciar a medição, o paciente era instruído a olhar para um ponto projetado através do projetor de optotipos. Para impedir o pestanejo involuntário do paciente, o examinador segurava suavemente a pálpebra superior com o dedo indicador da mão oposta à que segurava no tonómetro. Foram efetuadas três medições em cada olho, tentando sempre que a medição fosse realizada o mais centralmente possível.



Figura 36. iCare TA011 utilizado no procedimento experimental e respetivo estojo.

Devido ao número limitado de sondas disponíveis no momento, as sondas foram desinfetadas após cada utilização, para sua posterior reutilização. Para a desinfecção das sondas foi utilizada uma solução de Etanol (C_2H_5OH). Para evitar o risco da permanência do etanol até a próxima utilização da sonda, após a desinfecção, as sondas eram enxaguadas em solução única utilizada na limpeza e desinfecção de lentes de contacto hidrófilas BioTrue (Bausch & Lomb). Para facilitar o processo de desinfecção, ambas as soluções foram colocadas em estojos, como se pode ver na figura 37. Foi tido o especial cuidado de apenas humedecer o elemento de silicone da sonda, evitando assim a oxidação da parte metálica.

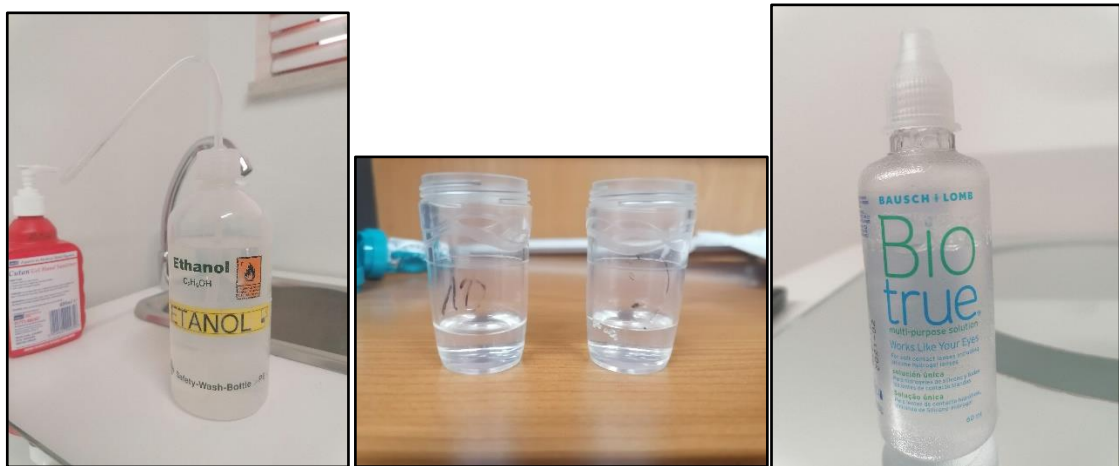


Figura 37. (Imagem da esquerda) – Solução de Etanol (C_2H_5OH) utilizada para desinfetar a parte de silicone da sonda; (Imagem do centro) – Estojos utilizado para colocar as soluções. Estes são os mesmos estojos utilizados para fazer desinfecção de Lc's utilizando Peróxido de hidrogénio; (Imagem da direita) – Solução multiusos utilizada para enxaguar a parte de silicone da sonda

2.5.5 Medição da pressão intraocular e propriedades biomecânicas da córnea utilizando o ORA

O Reichert Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, NY), criado em 2005, utiliza um sistema de sinais que permite não só a medição da PIO, obtida como um tonómetro de sopro normal, mas também as propriedades biomecânicas da córnea e, através delas, estimar uma PIO corrigida. Através da utilização do ORA foi possível obter: valores de PIO correlacionados com a tonometria de Goldmann (ORAg); a PIO corrigida através das propriedades biomecânicas da córnea (ORAcc); e duas propriedades biomecânicas da córnea denominadas de Histerese Corneal (CH) e Fator de resistência corneal (CRF).

Para iniciar a medição o paciente era devidamente sentado e a testa ajustada na mentoneira do instrumento. O paciente era instruído a fixar uma luz verde no interior do instrumento e a manter-se o mais imóvel possível. Devido à inquietação de alguns pacientes, o examinador teve que segurar

suavemente a cabeça do paciente para que se mantivesse devidamente posicionado no aparelho. Foram realizadas três medições em ambos os olhos, tendo-se sempre começado pelo olho direito. Na figura 38 é possível ver os gráficos e dados típicos obtidos.

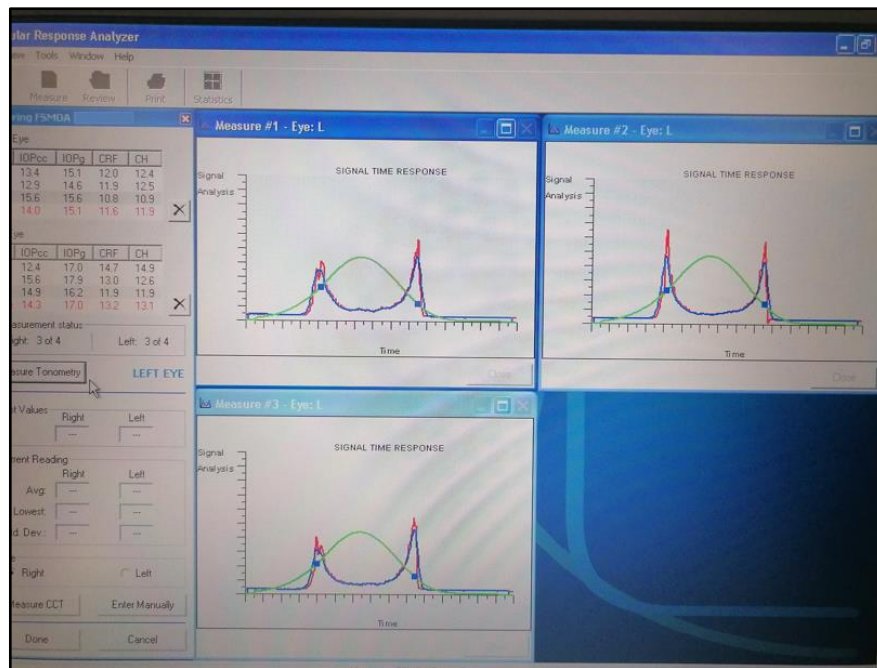


Figura 38. Nesta imagem é possível ver os dados e gráficos obtidos após 3 medições. Do lado esquerdo da imagem é possível ver medições escritas a preto seguidas da média efetuada pelo instrumento escrita a vermelho. No lado direito da imagem é possível ver o gráfico da pressão do ar (linha verde) e os sinais de aplanção (linha azul e vermelha).

Capítulo 3

Resultados

3.1 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando a versão 22.0 do software IBM®SPSS® Statistics (SPSS Inc, Chicago,IL). A normalidade das variáveis foi avaliada utilizando o teste Kolmogorov-Smirnov. No teste de normalidade, se o parâmetro de significância estatística (p) for inferior a 0.05, a hipótese nula é rejeitada, o que significa que existem diferenças na distribuição da amostra em comparação com uma amostra com distribuição normal. A análise estatística do NIBUT e das PIO's medidas pelos vários métodos de medição foi realizada utilizando a média de 3 medidas recolhidas em cada olho. Através das 3 medidas também foi possível calcular a variância. A variância de uma variável aleatória é a medida de dispersão ou espalhamento em torno dos possíveis valores dessa variável aleatória.³⁵³

Para distribuições normais foram utilizados os testes: o teste t de amostras independentes, para perceber se havia diferenças entre dois subgrupos de uma variável; e o ANOVA a 1 fator, para perceber se havia diferenças estatisticamente significativas entre vários subgrupos de uma variável. Para distribuições não normais foram utilizados: o teste de U de Mann-Whitney, para perceber se havia diferenças estatisticamente significativas entre dois subgrupos de uma variável, e o H de Kruskal-Wallis, para perceber se havia diferenças estatisticamente significativas entre vários subgrupos de uma variável. Quando o ANOVA a 1 fator apresentou um $p < 0.05$ foi realizado um teste Post hoc de Tukey e quando o H de Kruskal-Wallis apresentou um $p < 0.05$ foi realizado um ANOVA a 1 fator de Kruskal-Wallis, para comparações “par a par”.

Para perceber se existiram diferenças estatisticamente significativas entre olhos foi utilizado o teste t de amostras em pares para as variáveis normais e o teste de Wilcoxon para variáveis não normais.

Para comparação de várias medidas repetidas no mesmo olho ou dos vários métodos foi utilizado o te-test de amostras em pares para distribuições normais e o teste de Friedmann para distribuições não normais.

Para avaliação de independência de variáveis nominais e ordinais foi utilizado o teste do Qui Quadrado.

As correlações foram realizadas pelo teste Pearson se a amostra tivesse uma distribuição normal; caso contrário foi utilizada a correlação Spearman. As correlações foram consideradas fortes se $>0,80$, moderadamente fortes se entre 0,5 e 0,8, razoáveis se entre 0,3 e 0,5 e pobres ou fracas se $<0,30$.³⁵⁴

Os dados descritivos são apresentados em termos de média \pm desvio padrão.

3.2. Características da Amostra

As características da amostra que fizeram parte deste estudo encontram-se presentes na tabela 8.

Parâmetro	Descrição	Intervalo
N	37	
Género	20 F (54%) 17 M (46%)	
Idade ± DP (anos)	24,4±6.3 M+F 24,30±6,49 F 24,59±5,9 M	17 – 47 M+F 17 – 47 F 20 – 46 M

F – Feminino ; M – Masculino

Tabela 8 - Características demográficas da amostra.

A proporção de homens/mulher da população deste estudo é muito próxima à distribuição da população de Portugal (H (57.5%), M (52.5%), segundo dados presentes no Portal do INE.³⁵⁵ A idade média da amostra foi próxima dos 24 anos e constituída maioritariamente por alunos da Universidade do Minho.

Na figura 39 é possível observar as frequências da idade da amostra.

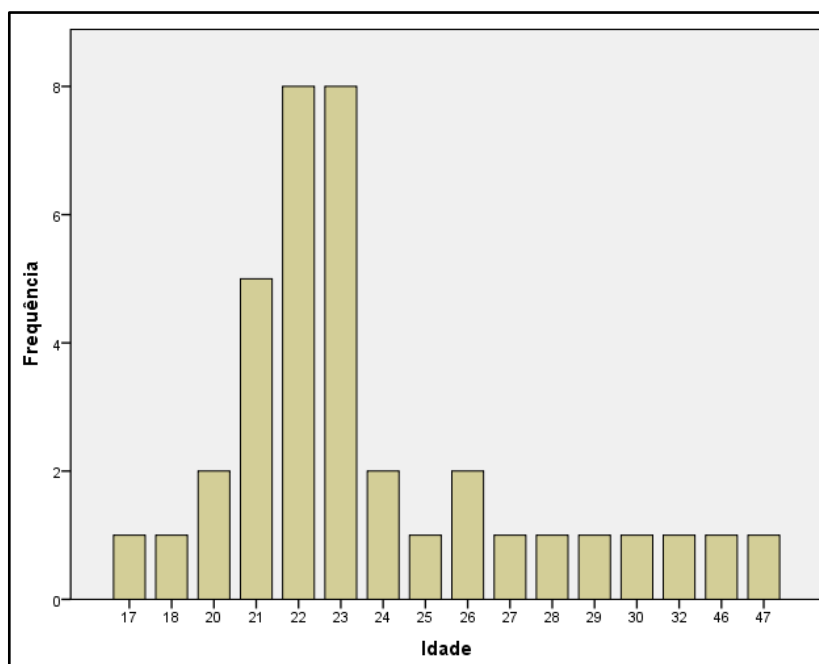


Figura 39. Gráfico de frequências da idade (em anos) da amostra.

3.3 Resultados do questionário Ocular Surface Disease Index

Na tabela 9 é possível observar a pontuação média do OSDI do total da amostra e também separada por géneros.

As mulheres mostraram uma pontuação no OSDI superior à dos homens, não sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p = 0.729$).

Parâmetro	Descrição	Intervalo
OSDI	8.68±10.42 M+F	0 – 47.92 M+F
	10.52±13.15 F	0 – 47.92 F
	6.5±5.46 M	0 – 20.83 M

Tabela 9 - Características da pontuação no OSDI.

Cerca de 29.73% das pessoas responderam SIM e 70.27% responderam NÃO na questão da Pandemia adicionada ao OSDI, e a resposta à pergunta da Pandemia foi independente do género ($p=0.138$). No entanto, através do gráfico da figura 40 podemos observar que o género feminino teve maior percentagem de respostas afirmativas. Existiram diferenças estatisticamente significativas na pontuação do OSDI de pessoas que responderam SIM e NÃO na questão da pandemia ($p=0.026$) (Figura 41). A pontuação média do OSDI em pessoas que responderam Sim na questão da pandemia foi de 12.9 pontos enquanto nas que responderam Não foi 6.9 pontos.

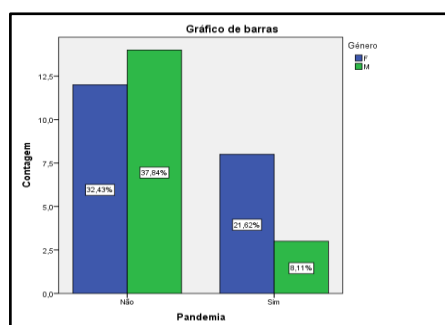


Figura 40 Gráfico de Frequências do teste U de Mann-Whitney da pontuação do OSDI agrupadas em função das respostas à questão da Pandemia.

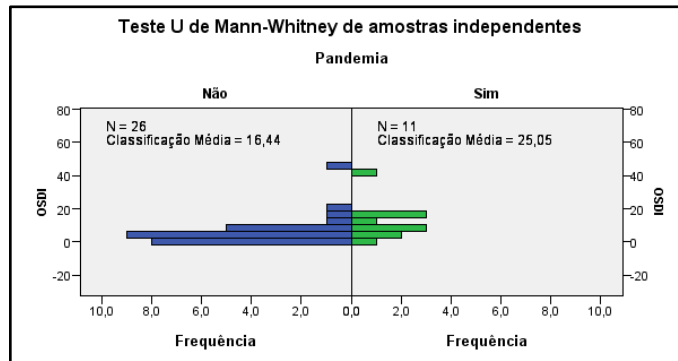


Figura 41 Gráfico de Barras da pontuação do OSDI agrupadas em função das respostas à questão da Pandemia e ao Género.

O OSDI pode ser dividido em 3 subescalas: Sintomas Oculares (3 perguntas), Visão (6 perguntas) e Fatores ambientais (3 perguntas). Existiram diferenças estatisticamente significativas na subescala Sintomas Oculares ($p=0.026$) (Figura 42) entre pessoas que responderam Sim e Não na questão da Pandemia, no entanto, não existiram diferenças estatisticamente significativas na subescala Visão ($p=0.60$) e na subescala Fatores ambientais ($p=0.566$). A pontuação média da subclasse Sintomas oculares em pessoas que responderam Sim na questão da pandemia foi de 21.21 pontos enquanto nas que responderam Não foi 8.97 pontos.

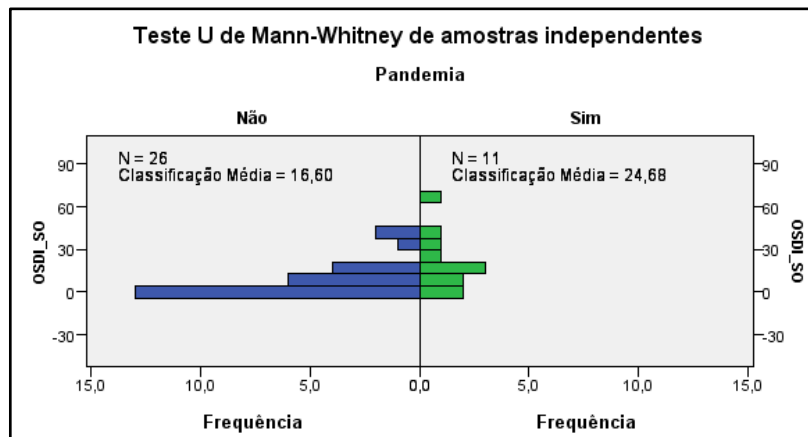


Figura 42 Gráfico de Frequências do teste U de Mann-Whitney da pontuação da subclasse Sintomas oculares agrupadas em função das respostas à questão da Pandemia.

Cerca de 76% da amostra mostrou uma pontuação no OSDI normal, 19% tinha grau Suave, 0% grau Moderado e 5% tinha grau Severo de olho seco (Figura 43). Analisando o OSDI separado em subescalas, a subescala Sintomas Oculares (SO) teve uma pontuação média de 12.61 ± 15.91 , a subescala Visão (V) teve uma pontuação média de 6.53 ± 7.7 e a subescala Fatores ambientais (FA) teve uma pontuação média de 9.01 ± 19.87 .

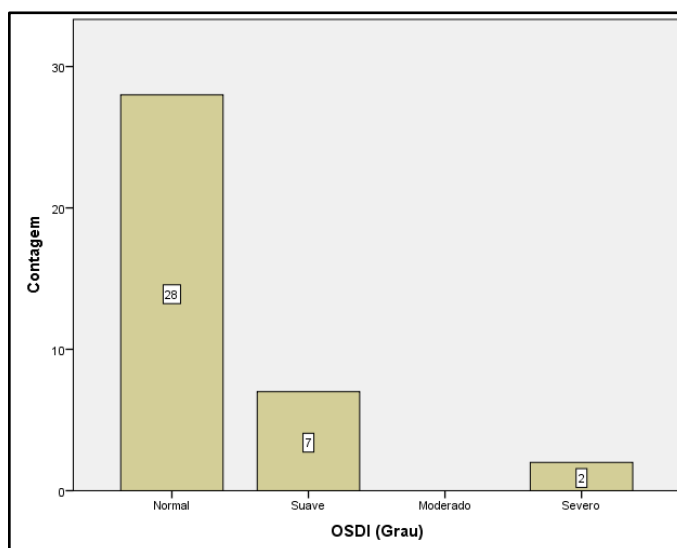


Figura 43 Gráfico de Barras da percentagem de cada grau do OSDI

Como se pode ver pela análise da tabela 10, a pontuação do OSDI total correlaciona-se significativamente ($p < 0.0001$) com todas as suas subclasses, correlacionando-se melhor com a subclasse Visão, em seguida a subclasse Sintomas oculares e por último a subclasse Fatores ambientais. No entanto, através da análise da figura 44, conclui-se que regressão linear entre a pontuação total do OSDI e a sua subclasse Fatores ambientais tem o maior coeficiente de determinação, em seguida a regressão da subclasse Visão e por último a regressão da subclasse Sintomas oculares.

		OSDI	OSDI (SO)	OSDI (V)	OSDI (FA)	
Rô de Spearman	OSDI	Coeficiente de correlação		0.761	0.821	0.657
		p		< 000.1	< 000.1	< 000.1
	OSDI (SO)	Coeficiente de correlação	0.761		0.415	0.490
		p	< 000.1		0.011	0.002
	OSDI (V)	Coeficiente de correlação	0.821	0.415		0.318
		p	< 000.1	0.011		0.055
	OSDI (FA)	Coeficiente de correlação	0.657	0.490	0.318	
		p	< 000.1	0.002	0.055	

SO – Sintomas oculares; V – Visão; FA – Fatores ambientais

Tabela 10 – Correlações do OSDI e as suas subescalas (Spearman; N=37).

Continuando a análise da Tabela 10, consegue-se perceber que as subclasses do OSDI não se encontram todas significativamente correlacionadas. A subclasse Fatores ambientais e a subclasse

Visão não estão significativamente correlacionadas ($p=0.055$), enquanto as outras subclasses têm correlações razoáveis entre si.

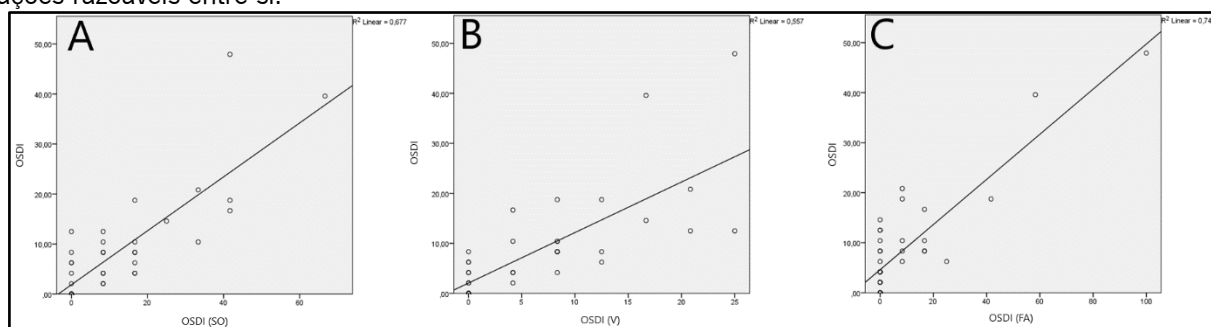


Figura 44. Regressão linear entre: OSDI total e subclasse Sintomas Oculares (A); OSDI total e subclasse Visão (B); OSDI e subclasse Fatores ambientais (C).

3.3.1 Relações do OSDI com a película lacrimal

Não existiram diferenças estatisticamente significativas na comparação do NIBUT entre pessoas que responderam Sim e Não na questão da pandemia ($p=0.973$) e a resposta à questão mostrou também ser independente do padrão interferométrico ($p=0.894$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na comparação do NIBUT entre graus de OSDI ($p=0.526$). Também não existiram diferenças estatisticamente significativas da pontuação do OSDI entre voluntários com NIBUT superior ou inferior a 10 segundos ($p=0.578$), no entanto, a pontuação média do OSDI foi 2,33 pontos superior nos voluntários com NIBUT inferior a 10 segundos.

O OSDI e as suas subescalas apresentaram uma fraca correlação com o NIBUT e sem significância estatística, como se pode ver na tabela 11.

			OSDI	OSDI (SO)	OSDI (V)	OSDI (FA)
Rô de Spearman	NIBUT	Coeficiente de correlação	- 0.181	- 0.317	0.093	- 0.225
		p	0.283	0.056	0.586	0.181

SO – Sintomas oculares; V – Visão; FA – Fatores ambientais

Tabela 11 – Correlação do OSDI e das suas subescalas com o NIBUT (N=37).

Através de um teste de Kruskal-Wallis verificou-se que não existiram diferenças estatisticamente significativas de pontuação no OSDI e nas suas subescalas entre os vários padrões interferométricos.

3.4 Resultados da avaliação da película lacrimal

3.4.1 Interferometria da Camada Lipídica da Lágrima

Na tabela 12 é possível observar a percentagem de padrões interferométricos obtidos separados por olho.

Padrão	OD	OE
Marmóreo Aberto	6 (16%)	3 (8%)
Marmóreo Fechado	14 (38%)	15 (41%)
Ondulado	7 (19%)	9 (24%)
Amorfo	3 (8%)	3 (8%)
Colorido	7 (19%)	7 (19%)

Tabela 12- Características da interferometria: número de casos (N) e percentagem

O padrão interferométrico foi independente do género ($p=0.984$) e de ter sido realizada a sua medição de manhã ou de tarde ($p=0.485$). O padrão interferométrico do OD e do OE mostraram uma correlação forte ($r=0.913$, $p<0.0001$, Spearman). Não existiram correlações significativas entre os padrões interferométricos e a idade.

3.4.2 Relações dos padrões de interferometria com a estabilidade da película lacrimal

Na figura 45 pode-se observar o diagrama de caixa dos valores do NIBUT agrupado por padrão interferométrico.

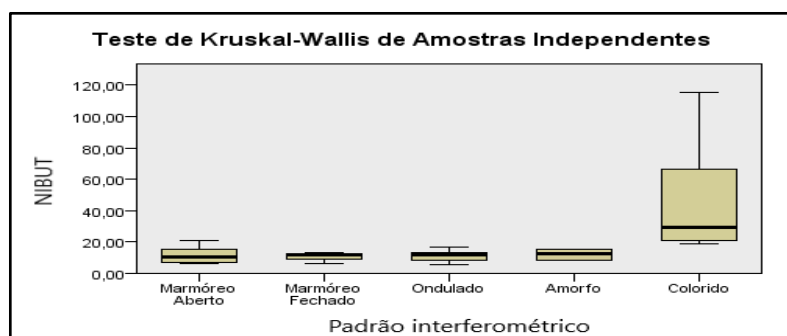


Figura 45 Diagramas de caixa do Teste de Kruskal-Wallis de Amostras independentes do NIBUT agrupado por padrão interferométrico.

Foi encontrado um NIBUT médio de 14.17s nos sujeitos que apresentavam o padrão Marmóreo aberto, 14.64s no Marmóreo fechado, 17.14s no Ondulado, 18.67s no Amorfo e 33,86s no Colorido e foi possível concluir que existiram diferenças estatisticamente significativas do valor de NIBUT entre os vários padrões interferométricos obtidos ($p=0.002$). No entanto, apenas existem diferenças estatisticamente significativas de NIBUT entre alguns pares de padrões interferométricos: Marmóreo aberto – Colorido ($p= 0.011$), Marmóreo fechado - Colorido($p= 0.011$) e Ondulado – Colorido ($p=0.039$).

Na Figura 46 pode-se observar o diagrama de caixa da variância do NIBUT agrupada por padrão interferométrico.

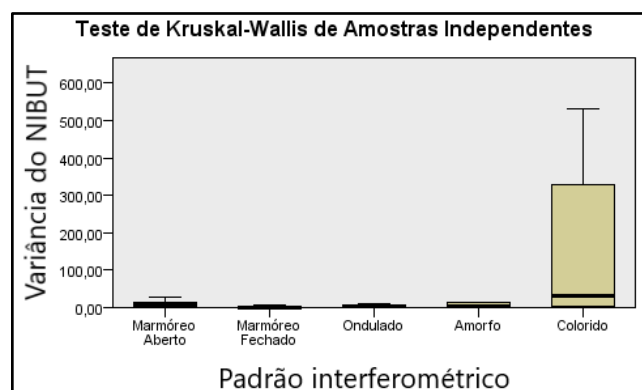


Figura 46 Diagramas de caixa do Teste de Kruskal-Wallis de Amostras independentes da variância do NIBUT agrupada por padrão interferométrico.

Foi encontrada uma variância de NIBUT média de $20.33s^2$ no Marmóreo aberto, $13.32s^2$ no Marmóreo fechado, $17.07s^2$ no Ondulado, $19.33s^2$ no Amorfo e $31.00s^2$ no Colorido.

Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas da variância das medidas de NIBUT entre os vários padrões interferométricos ($p=0.012$). Realizando comparações “par a par” foi possível perceber que apenas existiram diferenças estatisticamente significativas entre o par Marmóreo fechado-Colorido ($p=0.004$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da pontuação do OSDI entre os vários padrões interferométricos ($p=0.771$). Analisando os subgrupos do OSDI também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre padrões interferométricos (Sintomas Oculares, $p=0.375$; Visão, $p=0.983$; Fatores ambientais, $p=0.791$).

O padrão interferométrico obtido foi independente da resposta à questão da pandemia ($p=0.894$) e do grau de OSDI ($p=0.803$).

3.4.3 Tempo de rutura lacrimal não invasivo

Na tabela 13 pode-se observar os valores médios de NIBUT obtidos.

NIBUT	1 ^ª	2 ^ª	3 ^ª	Média ± DP
OD	15.60±17.46s	18.58±21.99s	19.04±23.42s	17.74±20.40s
OE	19.00±23.37s	19.54±23.11s	17.87±16.35s	18.81±19.79s

Tabela 13 – NIBUT médio obtido na primeira, segunda e terceira medição e o total das três medições.

Como se pode ver na figura 47, cerca de 27% dos voluntários apresentaram um NIBUT inferior a 10 segundos e cerca de 73% apresentou um NIBUT superior a 10 segundos.

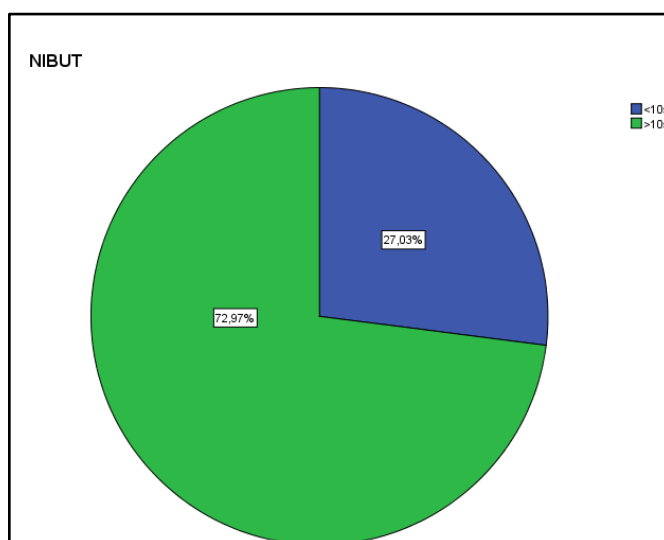


Figura 47 Gráfico circular de percentagem de voluntários com NIBUT maior ou menor a 10 segundos

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as três medidas obtidas da estabilidade lacrimal ($p=0.651$). Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os dois olhos ($p=0.377$). O NIBUT do OD e do OE tiveram uma correlação moderadamente forte ($r=0.638$, $p<0.0001$, Spearman) (Figura 48).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas de NIBUT entre os voluntários que realizaram a recolha de manhã ou de tarde ($p=0.504$), nem entre género ($p=0.311$).

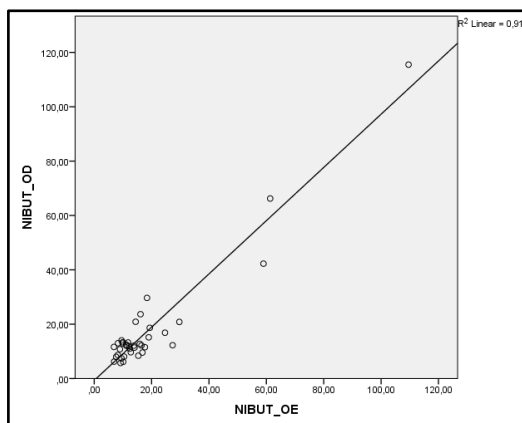


Figura 48 Regressão linear do NIBUT

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância do NIBUT entre o OD e o OE ($p=0.746$) e também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre gênero ($p=0.201$) e entre manhã ou tarde ($p=0.952$).

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância do NIBUT entre os vários padrões interferométricos ($p=0.012$).

Como se pode observar na tabela 14 e na figura 49, existiu uma correlação forte entre o NIBUT médio e a sua variância.

		Variância NIBUT	
Rô de Spearman	NIBUT	Coefficiente de correlação	0,810
		p	<0,0001

Tabela 14 – Correlações entre NIBUT médio e a variância.

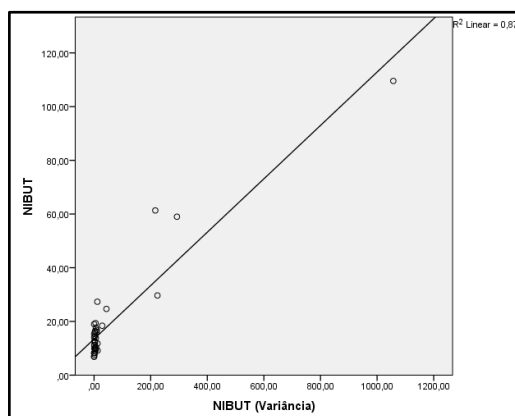


Figura 49 Regressão linear do NIBUT e da Variância do NIBUT

3.4.4 Zona de rutura do filme lacrimal

A zona de rutura do filme lacrimal do OD não foi independente da zona de rutura do filme lacrimal do OE ($p=0.015$). A zona de rutura do filme lacrimal foi independente do género ($p=0.300$) e da parte do dia em que foi avaliado ($p=0.652$). A película lacrimal rompeu maioritariamente na zona inferior, não tendo sido observada nenhuma rutura na zona superior. Em 33% das medições do NIBUT o exame foi encerrado com o pestanejo do paciente, ou seja, o paciente não conseguiu conter o pestanejo até ser possível visualizar a distorção da reflexão da grelha do Tearscope na superfície ocular.

Na figura 50 é possível observar as percentagens separadas por olho e por zona de rutura lacrimal. Como se pode constatar, tanto no OD como no OE, nunca se observou o rompimento do filme lacrimal na zona superior, muito pouco na zona nasal tendo-se observado maioritariamente na zona inferior.

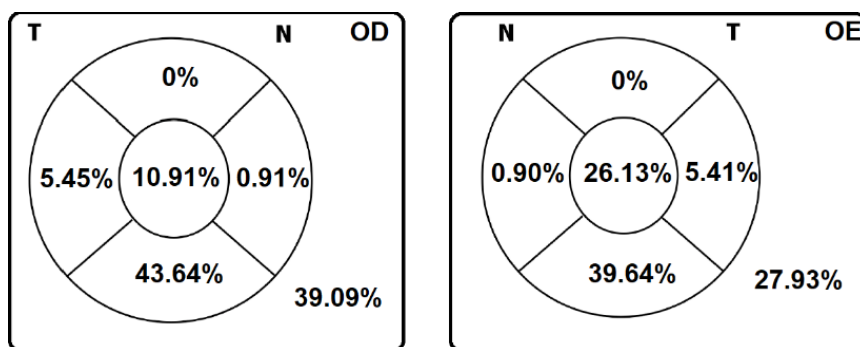


Figura 50 Representação esquemática do diagrama da córnea utilizado para anotar a localização do primeiro ponto de rutura da película lacrimal, do olho direito e esquerdo, com as percentagens de rutura assinaladas em cada área (as percentagens das vezes em que não foi possível perceber onde se tinha iniciado a distorção estão apresentadas no exterior do círculo).

3.5 Resultados da avaliação da pressão intraocular

Na tabela 15 apresentam-se os valores médios e desvio padrão da PIO medida com os vários instrumentos utilizados.

Parâmetro	Valor médio \pm DP	Intervalo
PIO iCare (mmHg)	OD 16.44 \pm 3.42	OD 10 -24
	OE 15.17 \pm 3.00	OE 9 – 23.33
PIO ORAg (mmHg)	OD 13.72 \pm 2.95	OD 7.60 – 21.47

	OE 13.87±2.61	OE 7.37 – 22.43
PIO ORAcc (mmHg)	OD 13.90±2.86 OE 13.70±2.52	OD 9.3 – 20 OE 8.3 – 20.1

Tabela 15 – Valores médios da pressão intraocular medida (N=37).

A PIO medida com o iCare variou entre 9 e 24 mmHg, tendo havido diferenças estatisticamente significativas entre o OD e o OE ($p=0.001$) e estando moderadamente bem correlacionados entre si ($r=0.750$, $p<0.001$, Pearson). A PIO ORAg variou entre 7 e 22 mmHg, não tendo havido diferenças estatisticamente significativas entre o OD e o OE ($p=0.634$), e estando os dois olhos fortemente correlacionados entre si ($r=0.804$, $p<0.001$, Pearson). A PIO ORAcc variou entre 8 e 20 mmHg, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre o OD e o OE ($p=0.447$) e estando os dois olhos fortemente correlacionados entre si ($r=0.848$, $p<0.001$, Pearson).

3.5.1 Comparação dos vários métodos de tonometria

Para comparar os vários métodos de medição da PIO foram utilizados gráficos de Bland-Altman. Para criar os gráficos de Bland-Altman foi criado primeiramente um gráfico de dispersão de pontos em que no eixo x se encontra a média das medições em cada método, e no eixo y se encontra a diferença entre as PIO's medidas pelos dois métodos de cada voluntário. Depois foi traçada uma linha contínua que representava a média da diferença e duas linhas a tracejado os limites de concordância. Para calcular os limites de concordância foi utilizada a fórmula “Média±(SD*1.96)”. Todos os cálculos efetuados foram realizados através do Microsoft Excel.

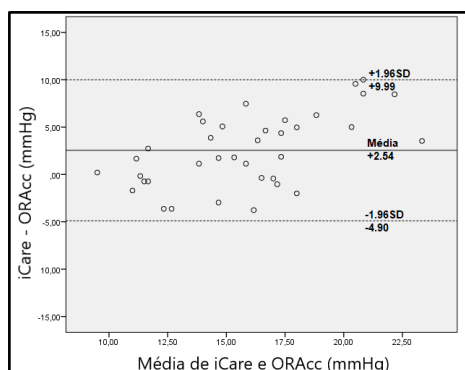


Figura 51 Gráfico de Bland-Altman que compara a os valores de PIO obtidos com iCare e a PIO corrigida obtida no ORA

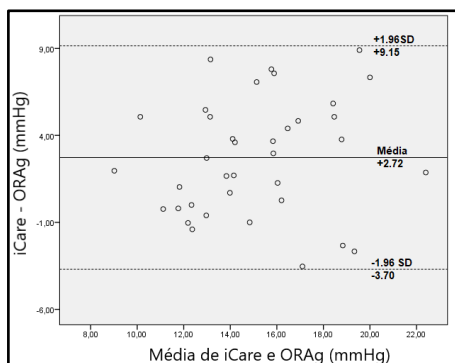


Figura 52 Gráfico de Bland-Altman que compara a os valores de PIO obtidos com iCare e a PIO correlacionada com Goldmann obtida no ORA.

Como se pode ver nas figuras 51 e 52, a PIO medida com iCare foi em média 2.54 mmHg superior à ORAcc, e em média 2.72 mmHg superior à ORAg. Já se compararmos a ORAg com a ORAcc, a ORAg foi em média 0.18 mmHg inferior à ORAcc (Figura 53).

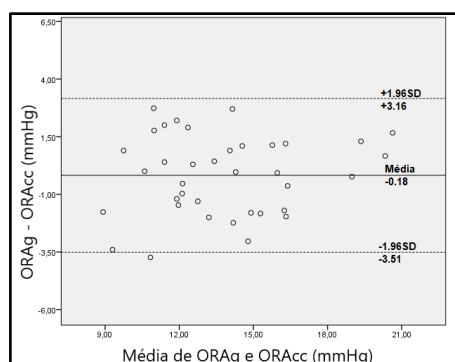


Figura 53 Gráfico de Bland-Altman que compara a ORAg e a ORAcc, ambas obtidas no ORA.

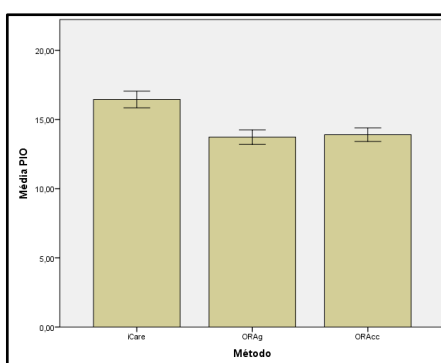


Figura 54 Estimativas médias do PIO. Barras de erro, ± 1 Erro Padrão.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o iCare-ORAg e o iCare-ORAcc ($p < 0.0001$), não tendo existido diferenças significativas entre a ORAg e a ORAcc ($p = 0.533$). Na figura 54 é possível observar graficamente os valores médios da PIO medida com os vários métodos.

A PIO medida com o iCare esteve moderadamente correlacionada com a ORAg ($r=0.541$, $p<0.001$, Pearson) e razoavelmente correlacionada com a ORAcc ($r=0.345$, $p=0.037$, Pearson). A ORAg e a ORAcc estiveram fortemente correlacionadas ($r=0.845$, $p<0.0001$, Pearson). Através da figura 55 e dos valores descritos anteriormente, é possível perceber que a PIO medida com iCare está melhor correlacionada com a ORAg do que com a ORAcc.

Na tabela 16 é possível observar as correlações e respectivas significâncias estatísticas dos métodos de medição da PIO utilizados.

		iCare	ORAg	ORAcc
iCare	Correlação de Pearson		0.541	0.345
	p		0.001	0.037
ORAg	Correlação de Pearson	0.541		0.845
	p	0.001		<0.0001
ORAcc	Correlação de Pearson	0.345	0.845	
	p	0.037	<0.0001	

Tabela 16 - Correlações entre os valores de PIO obtidos através do iCare e o ORA (N=37).

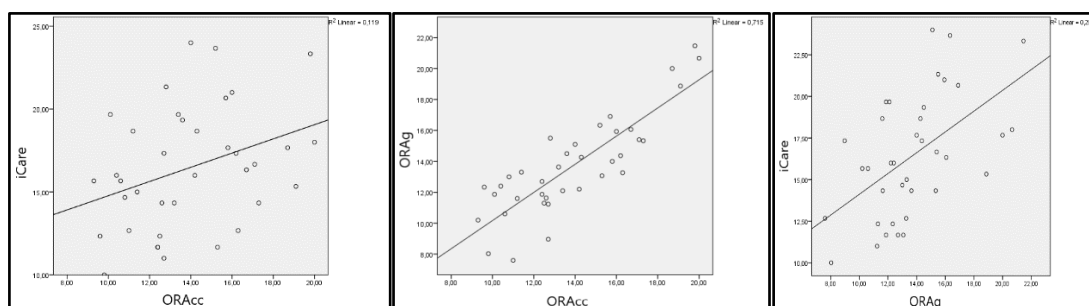


Figura 55 Regressões lineares entre : iCare e ORAcc (imagem da esquerda); iCare e ORAg (Imagem central); ORAg e ORAcc (imagem da direita)

Os valores de PIO obtidos através do iCare estiveram razoavelmente correlacionados com histerese corneal ($r=0.384$, $p=0.019$, Pearson) e moderadamente bem correlacionados com o fator de resistência corneal ($r=0.631$, $p<0.0001$, Pearson). A ORAg esteve moderadamente bem correlacionada com o fator de resistência corneal, ($r=0.633$, $p<0.0001$, Pearson), não tendo qualquer correlação nem significância estatística com a histerese corneal ($r=0.054$, $p=0.749$, Pearson). No entanto, a ORAcc esteve razoavelmente correlacionada com a histerese corneal ($r= -0.424$, $p=0.009$, Pearson), estando fracamente correlacionado e sem significância estatística com o fator de resistência corneal ($r =0.202$, $p=0.190$, Pearson).

Na tabela 17 apresenta-se o resumo das correlações entre os vários métodos de medição da PIO com as propriedades biomecânicas da córnea e na figura 56 as regressões lineares entre os métodos de medição da PIO e as propriedades biomecânicas da córnea mais impactantes.

		CH	CRF
iCare	Correlação de Pearson	0.384	0.631
	p	0.019	<0.0001
ORAg	Correlação de Pearson	0.054	0.633
	p	0.749	<0.0001
ORAcc	Correlação de Pearson	-0.424	0.220
	p	0.009	0.190

Tabela 17– Correlações com PIO's obtidas através de iCare, ORAg e ORAcc com as propriedades biomecânicas da córnea obtidas através do ORA (N=37).

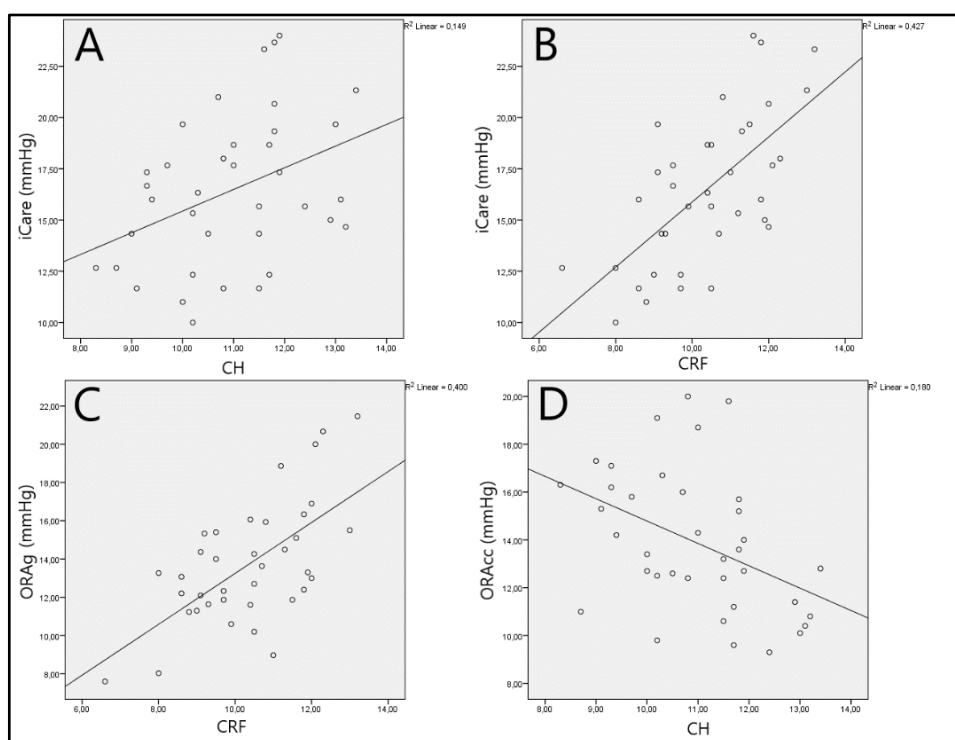


Figura 56 Regressão linear entre: iCare e Histerese Corneal (A); iCare e Fator de resistência corneal (B); ORAg e Fator de resistência corneal (C); ; ORAcc e Histerese Corneal (D).

3.5.2 Pressão intraocular medida através do tonómetro de rebote iCare.

Na tabela 18 é possível ver os valores de PIO médios obtidos com o tonómetro iCare. Apesar dos valores médios da PIO com o iCare já terem sido apresentados na tabela 17, volta-se a expor em maior

detalhe neste ponto uma vez que se pretende fazer uma análise mais aprofundada deste parâmetro e a sua relação com a película lacrimal

PIO	1 ^ª	2 ^ª	3 ^ª	Média ± DV
OD mmHg	16.81±3.77	16.22±3.44	16.30±3.89	16.44±3.42
OE mmHg	15.14±3.02	15.05±3.23	15.32±3.57	15.17±3.00

Tabela 18 – Valores de PIO obtidos com o tonómetro de rebote iCare (primeira, segunda e terceira medição e valor médio)(N =37).

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o OD e o OE ($p=0.001$), tendo o OD, em média, uma PIO aproximadamente 1.46 mmHg maior que o OE (Figura 57). A PIO medida do OD e do OE apresentaram uma correlação forte ($r=0.829$, $p<0.0001$, Pearson).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da PIO entre os voluntários que realizaram a medida de manhã ou de tarde ($p=0.517$), nem entre género ($p=0.076$).

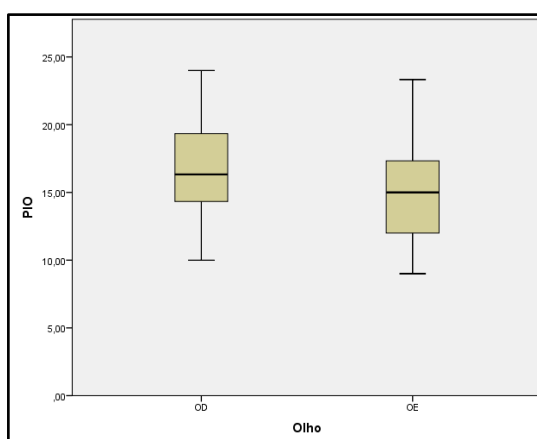


Figura 57 PIO medida do OD e OE

3.5.3 Relação da pressão intraocular medida com o iCare e a película lacrimal

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas dos valores de PIO medidos com iCare entre padrões interferométricos nem diferenças estatisticamente significativas da variância das três medições ($p=0.420$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas de PIO medida com o tonómetro iCare entre os vários graus de OSDI ($p=0.098$), e através de um teste de Kruskal-Wallis

também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas das variâncias da PIO entre graus de OSDI ($p=0.158$).

		OSDI	OSDI (SO)	OSDI (V)	OSDI (FA)
PIO iCare	Coeficiente de correlação	0.177	0.185	0.016	0.414
	p	0.295	0.274	0.925	0.011
Variância PIO	Coeficiente de correlação	0.085	0.131	0.020	0.300
	p	0.616	0.438	0.908	0.071

Tabela 19 – Correlação entre da PIO e da Variância da PIO com a pontuação total do OSDI e as suas subescalas (Spearman, N=37).

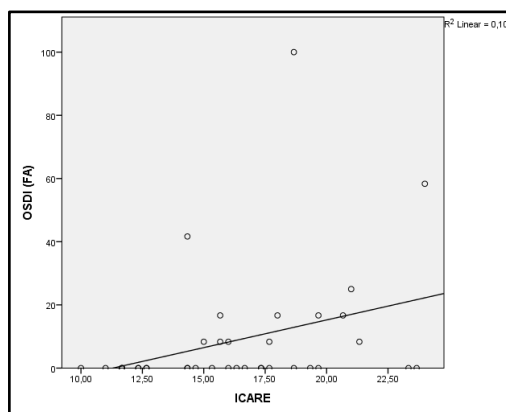


Figura 58 Regressão linear da pontuação na subescala Fatores ambientais do OSDI e a PIO medida com iCare do olho direito

Através da análise da tabela 19, é possível observar que existe uma correlação razoável entre a subescala do OSDI fatores ambientais e a PIO medida com iCare. (Figura 58).

Não existiram diferenças estatisticamente significativas da PIO medida entre voluntários com NIBUT superior e inferior a 10 segundos ($p = 0.396$).

Não existiram correlações significativas entre o NIBUT, e sua variância, com a pressão intraocular medida com iCare.

3.5.4 PIO correlacionada com Goldman medida com o ORA (ORAg)

Na Tabela 20 apresentam-se os valores de PIO médios medidos com o ORA.

PIO	1º	2º	3º	Média ± DV
OD mmHg	14.29±3.14	13.93±2.86	13.29±2.86	13.72±2.95
OE mmHg	13.93±3.15	13.78±2.57	13.91±2.74	13.87±2.61

Tabela 20 – PIO correlacionada com Goldman média medida com o tonómetro ORA obtida na primeira, segunda e terceira medição e o total das três medições (N=37).

Através de um teste t de amostras em pares não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da ORAg entre o OD e o OE ($p=0.634$). Através da tabela 20 e da figura 59 é possível observar graficamente as diferenças entre os olhos. A ORAg do OD e do OE tiveram uma correlação forte ($r=0.806$, $p<0.0001$, Pearson).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da ORAg entre os voluntários que realizaram a medida de manhã ou de tarde ($p=0.540$), nem entre género ($p=0.833$).

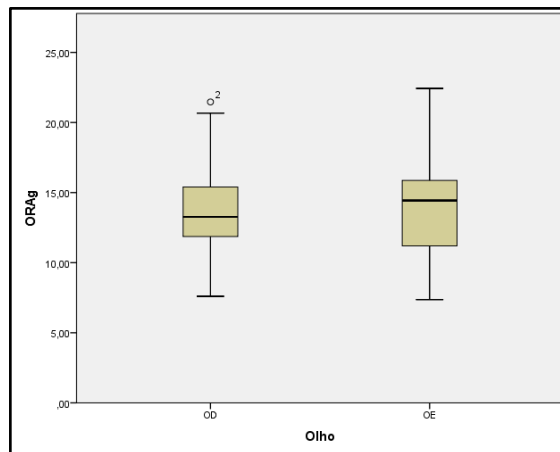


Figura 59 Diagrama de Caixa da PIO correlacionada com Goldman obtida no ORA do OD

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância da PIO entre o OD e o OE ($p=0.892$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância da ORAg entre género ($p=0.626$) e entre manhã ou tarde ($p=0.595$).

A variância da ORAg do OD e do OE não tiveram correlação estatisticamente significativa.

3.5.5 Relação do ORAg com a película lacrimal

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da PIO medida entre os vários padrões interferométricos ($p=0.028$). Avaliando as diferenças “par a par” só foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o par Amorfo-Ondulado ($p=0.048$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância da ORAg entre os vários padrões interferométricos. ($p=0.975$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da ORAg entre os vários graus de OSDI ($p=0.765$) e também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variâncias das medidas da ORAg entre graus de OSDI ($p=0.064$).

Analisando a figura 60 pode-se ver que há um aumento da variância do grau Normal para o grau Suave e depois uma queda para o grau Severo.

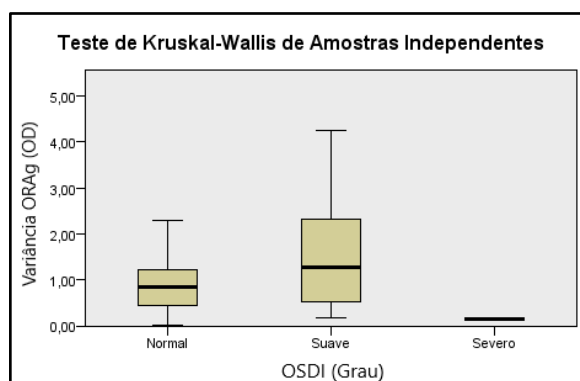


Figura 60 Variância da PIO correlacionada com Goldman obtida no ORA do OD agrupada por grau de OSDI.

Não existe qualquer correlação significativa da ORAg e suas variâncias com a pontuação no OSDI e suas subescalas.

Não existiram diferenças estatisticamente significativas do ORAg entre voluntários com NIBUT superior e inferior a 10 segundos ($p=0.854$). Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância da PIO medida ($p=0.853$).

Não existiu qualquer correlação significativa da ORAg, e a variância das suas medidas, com o NIBUT nem com a variância do NIBUT.

3.5.6 PIO com correção medida com o ORA (ORAcc)

Na tabela 21 é possível ver os valores de PIO médios medidos com o ORA.

PIO	1º	2º	3º	Média ± DV
OD mmHg	14.26±3.30	13.99±2.78	13.30±3.01	13.90±2.86
OE mmHg	13.55±3.24	14.05±2.41	13.61±2.81	13.70±2.52

Tabela 21 – PIO com correção média medida com o ORA obtida na primeira, segunda e terceira medição e o total das três medições (N=37)

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da ORAcc média entre o OD e o OE ($p=0.447$) (Figura 61). A ORAcc média do OD e do OE tiveram uma correlação forte ($r=0.848$, $p<0.0001$, Pearson)(Figura 62).

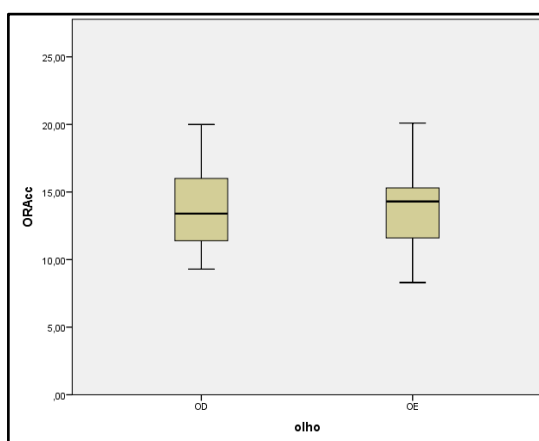


Figura 61 Diagrama de Caixa da PIO com correção obtida no ORA do OD e OE.

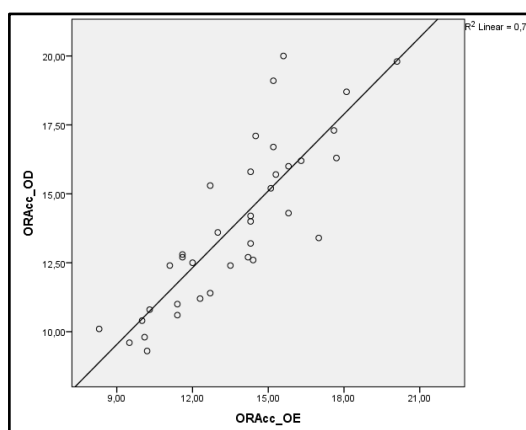


Figura 62 Regressão linear da variância de ORAcc do OD e OE

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da ORAcc média entre os voluntários que realizaram a recolha de manhã ou de tarde ($p=0.749$), nem entre género ($p=0.764$).

3.5.7 Relação do ORAcc com a película lacrimal

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da ORAcc entre os vários padrões interferométricos ($p=0.016$), mas apenas foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o par Amorfo-Ondulado ($p=0.037$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância das medidas da ORAcc entre os vários padrões interferométricos. ($p=0.913$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da ORAcc entre os vários graus de OSDI ($p=0.765$), e nem das suas variâncias ($p=0.414$). Não existiu qualquer correlação da ORAcc e a variância das suas medidas com o OSDI e as suas subclasses.

Não existiram diferenças estatisticamente significativas do ORAg entre voluntários com NIBUT superior e inferior a 10 segundos ($p=0.928$).

Não existiu qualquer correlação significativa da ORAcc e a sua variância com o NIBUT nem com a variância do NIBUT.

3.6 Propriedades biomecânicas da córnea

Na tabela 22 é possível ver os valores das propriedades biomecânicas da córnea medidas através do ORA.

	PIO	1ª	2ª	3ª	Média \pm DV
Histerese Corneal (CH)	OD	11.01 \pm 1.31	10.76 \pm 1.26	10.98 \pm 1.40	10.95 \pm 1.31
	OE	11.39 \pm 1.73	10.82 \pm 1.60	11.35 \pm 1.85	11.22 \pm 1.41
Fator de resistência corneal (CRF)	OD	10.71 \pm 1.70	10.28 \pm 1.45	10.31 \pm 1.57	10.35 \pm 1.39
	OE	10.80 \pm 1.76	10.25 \pm 1.75	10.76 \pm 1.88	10.62 \pm 1.51

Tabela 22 – Propriedades biomecânicas da córnea obtidas na primeira, segunda e terceira medição e o total das três medições (N=37).

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da CH entre OD e o OE, no entanto, o CRF do OD e do OE não foram estatisticamente diferentes (CH, $p=0.021$; CRF, $p=0.068$). Na figura 63 é possível observar a diferença das propriedades biomecânicas da córnea entre os olhos.

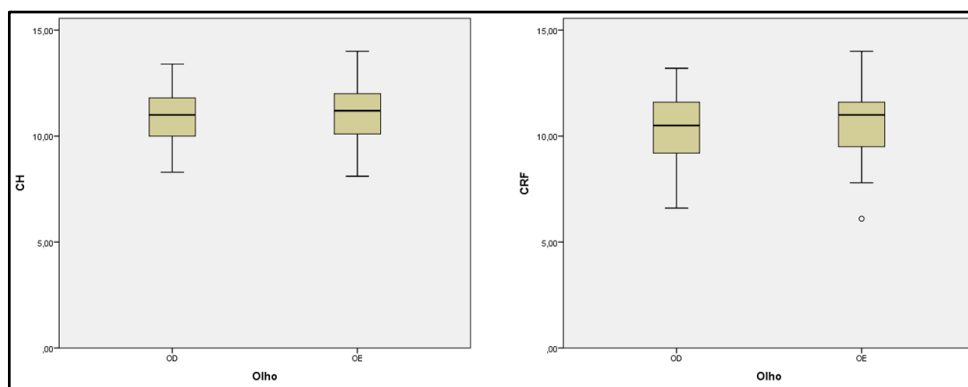


Figura 63 Diagrama de Caixa das propriedades biomecânicas da córnea medidas agrupadas por 1^o,2^o,3^o e total de medidas e por olho.

As propriedades biomecânicas da córnea do OD e do OE apresentaram correlações fortes. As correlações e respectivas significâncias das duas propriedades biomecânicas da córnea podem ser consultadas na tabela 23.

		Histerese Corneal (CH)		Fator de resistência corneal (CRF)	
		OD	OE	OD	OE
Histerese Corneal (CH)	OD	Correlação de Pearson		0.876	0.789
		p		<0.0001	<0.0001
Fator de resistência corneal (CRF)	OE	0.876	0.740	0.852	0.869
		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Histerese Corneal (CH)	OD	0.789	0.740	0.869	0.852
		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Fator de resistência corneal (CRF)	OE	0.706	0.852	0.869	0.852
		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Tabela 23 – Correlação entre da Histerese Corneana e o Fator de Resistência Corneana do olho direito e esquerdo (N=37)

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas das propriedades biomecânicas da córnea entre os voluntários que realizaram a recolha de manhã ou de tarde (CH, $p=0.809$; CRF, $p=0.553$), nem entre género (CH, $p=0.724$; CRF, $p=0.533$).

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância das propriedades biomecânicas da córnea entre o OD e o OE (CH, $p=0.002$; CRF, $p<0.0001$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre gênero (CH, $p=0.916$; CRF, $p=0.729$) e entre manhã ou tarde CH, $p=0.869$; CRF, $p=0.313$)

			Variância CH	Variância CRF
Rô de Spearman	CH	Coeficiente de correlação	0.000	-0.263
		p	0.998	0.115
	CRF	Coeficiente de correlação	0.117	-0.360
		p	0.489	0.029

Tabela 24 – Correlações entre propriedades biomecânicas da córnea e as suas variâncias (N=37).

Analisando as correlações entre as propriedades biomecânicas da córnea e as suas variâncias, apenas se encontrou uma correlação razoável significativa entre o CRF médio e a variância das suas medidas ($r=-0.360$, $p=0.029$, Spearman), como se pode ver na tabela 24. Comparando as variâncias, encontrou-se uma correlação razoável entre a variância da CH e do CRF ($r=0.429$, $p=0.008$, Spearman), como se pode ver na tabela 25.

			Variância CRF
Rô de Spearman	Variância CH	Coeficiente de correlação	0.429
		p	0.008

Tabela 25- Correlações entre as variâncias das propriedades biomecânicas da córnea (N=37).

3.6.1 Relação das propriedades biomecânicas da córnea com a película lacrimal

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas das propriedades biomecânicas da córnea entre os vários padrões interferométricos [CH, $p=0.809$; CRF, $p=0.553$). Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância das propriedades biomecânicas da córnea entre os vários padrões interferométricos (CH, $p=0.505$; CRF, $p=0.210$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas das propriedades biomecânicas da córnea entre os vários graus de OSDI (CH, $p=0.614$; CRF; $p=0.669$), não tendo sido também encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância das propriedades biomecânicas da córnea entre os vários graus de OSDI (CH, $p=0.614$; CRF, $p=0.429$).

Existiram correlações razoáveis entre as propriedades biomecânicas da córnea e a pontuação no OSDI e nas suas subclasses. Essas correlações podem ser vistas na Tabela 26. Não existiram correlações significativas da variância das propriedades biomecânicas da córnea com a pontuação no OSDI e suas subescalas.

		OSDI	OSDI (SO)	OSDI (V)	OSDI (FA)
CH	Coefficiente de correlação	0.318	0.332	0.245	0.255
	p	0.055	0.045	0.144	0.127
CRF	Coefficiente de correlação	0.362	0.354	0.188	0.325
	p	0.028	0.031	0.265	0.049

Tabela 26– Correlação das propriedades biomecânicas da córnea com a pontuação total do OSDI e as suas subescalas (Spearman, N=37).

Não existiram diferenças estatisticamente significativas das propriedades biomecânicas da córnea entre voluntários com NIBUT superior e inferior a 10 segundos [CH, $p=0.663$; CRF, $p=0.660$]. Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da variância da PIO medida [CH, $p=0.649$; CRF, $p=0.511$]. Também não existiu qualquer correlação significativa das propriedades biomecânicas da córnea e as suas variâncias com o NIBUT nem com a variância do NIBUT em ambos os olhos.

Capítulo 4

Discussão

Introdução

Devido à dimensão do número de resultados, a discussão desta dissertação será dividida por temas, tal como foi apresentado na apresentação dos resultados. Em cada subcapítulo, em primeiro lugar, será feito um breve resumo das conclusões mais importantes, e em seguida, será feita uma discussão comparando, sempre que possível, a literatura existente com os resultados obtidos.

4.1 Ocular Surface Disease Index

A pontuação média do OSDI obtida neste trabalho (8.68 ± 10.42) mostrou estar em acordo com a pontuação obtida por Shery et al. numa faixa etária semelhante. O mesmo estudo encontrou um OSDI superior a 12 em 34% dos casos, estando dentro dos mesmos valores obtidos neste trabalho.³⁵⁶

A amostra mostrou uma pontuação média normal no OSDI, tanto no sexo masculino como feminino (F 10.52 ± 13.15 , M 6.5 ± 5.46). Foi comparada a pontuação no OSDI entre o sexo masculino e feminino, tendo o sexo feminino apresentado uma pontuação aproximadamente 4 pontos superior ao masculino, não tendo sido essa diferença estatisticamente significativa. Shery et al. também não encontraram diferenças estatísticas significativas entre género.³⁵⁶ A resposta à questão da pandemia adicionada ao OSDI (“Desde o início da pandemia, sentiu algum agravamento do desconforto ou sintomas questionados ao longo deste questionário ?”) mostrou independência do género, no entanto, observou-se uma maior percentagens de respostas afirmativas no sexo feminino. Estes resultados, mesmo sem significância, estão de acordo com a maioria dos estudos epidemiológicos que mostram uma maior prevalência de secura ocular e da doença de Olho Seco no sexo feminino.^{357,358}

A pontuação média no OSDI foi aproximadamente 6 pontos superior nos voluntários que responderam Sim do que os que responderam Não na questão da pandemia adicionada ao OSDI (“Desde o início da pandemia, sentiu algum agravamento do desconforto ou sintomas questionados ao longo deste questionário ?”), tendo sido essa diferença estatisticamente significativa (Figura 41). Os voluntários que responderam Não tiveram uma pontuação média menor que 12 enquanto os que responderam Sim tiveram uma pontuação média superior, sendo uma pontuação superior a 12 sinal de olho seco suave.³¹⁸ As subescalas visão e fatores ambientais não estiveram significativamente correlacionadas (Tabela 10), logo, não estão necessariamente relacionadas e, portanto, isto quer dizer que algumas pessoas podem apresentar sintomatologia associada ao local mas não na tarefa que estão a realizar, e podem apresentar problemas de visão sem sintomatologia associada ao local. A falta

de relação entre estas duas subclasses pode ter-se devido a não se saber se o paciente tinha a graduação atualizada e não à secura ocular, ou seja, a pontuação na subclasse visão pode ter sido ampliada pela falta de correção dos pacientes, pois a maioria das questões dessa subclasse envolviam acuidade visual. Por outro lado, as outras subescalas têm todas correlações positivas (Tabela 10), ou seja, as pessoas que apresentam desconforto ocular também podem apresentar um agravamento dos sintomas associados à visão, como ler um livro e ver televisão, ou a fatores ambientais, como o ar condicionado no local de trabalho/estudo ou na habitação. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da pontuação na subescala sintomas oculares entre pessoas que responderam Sim ou Não na questão da pandemia, estando as diferenças na subescala visão muito próximas da significância (Figura 42). A pontuação média na subescala sintomas oculares nos voluntários que responderam Sim na questão da pandemia foi aproximadamente 12 pontos superior aos que responderam Não. Através destes dados é possível pensar que os voluntários que pré-pandemia que já apresentavam sintomas de secura ocular, como ardência, sensação de areia e incomodo provocado pela claridade, foram mais afetados pela pandemia do que os que não apresentavam sintomas. Estes resultados estão de acordo com Boccardo que encontrou maior agravamento do desconforto ocular provocado pelo uso da máscara de proteção em pessoas já que sentiam desconforto antes de a usar do que em pessoas que não apresentavam sintomas. Boccardo encontrou um aumento do desconforto associado ao uso de máscara em 18.3% das pessoas, estando dentro dos valores obtidos na questão da pandemia (30% respondeu Sim na questão da pandemia).³⁵⁹

Também é possível supor que a diferença de pontuações entre voluntários que responderam Sim e Não na questão da pandemia pode ter sido provocada pela pandemia, nomeadamente, pela utilização de máscara de proteção. Segundo Giannaccare et al., o aumento da secura ocular durante a pandemia pode ter sido devido ao uso de máscara facial de proteção e ao aumento de tempo de utilização de monitores de vídeo.³⁶⁰ Supondo que os voluntários tinham uma pontuação no OSDI pré-pandemia aproximadamente igual, a diferença de 6 pontos no OSDI total e 12 pontos na subclasse sintomas oculares pode ter sido provocada pela diferença de tempo de utilização da máscara facial e monitores de vídeo.

Um dos objetivos deste trabalho era estudar a relação do NIBUT com a pontuação no OSDI. A pontuação do OSDI e das suas subescalas não apresentaram correlações significativas com o NIBUT, no entanto, a subescala sintomas oculares apresentou uma correlação muito próxima da significância ($p=0.056$, $r = - 0.317$, Spearman) (Tabela 11). A correlação é razoável e muito próxima do limite de fraca, no entanto, vai de encontro com o esperado, que é que o aumento da pontuação esteja

associado a um decréscimo do NIBUT, ambos sinais de secura ocular., tendo Pult et al. encontrado uma correlação moderadamente forte entre o NIBUT e a pontuação no OSDI.³⁶¹ Embora não sendo estatisticamente significativo, verificou-se que os voluntários com NIBUT < 10s apresentaram uma pontuação 2 pontos superior do que os que apresentaram um NIBUT > 10s. Esperava-se que voluntários com NIBUT mais baixo apresentassem mais sintomas, no entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Isto pode ter acontecido devido à faixa etária utilizada neste trabalho ser muito jovem, pois Pult et al. utilizou uma amostra mais envelhecida variando entre os 17 e os 90 anos, diferente da utilizada neste trabalho que o paciente mais velho tinha 47 anos.³⁶¹

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da pontuação do OSDI e das suas subclasses entre os vários padrões interferométricos. O esperado era pontuações no OSDI mais altas associadas a padrões de camadas lipídicas estimadas mais finas, isto porque pontuações elevadas no OSDI estão associadas a baixos NIBUT's³⁶¹, estando NIBUT's baixos associados a camadas lipídicas mais finas³⁰⁶, e vice-versa.

4.2 Interferometria da Camada Lipídica da Lágrima

A prevalência dos padrões interferométricos obtidos neste trabalho foi próxima à obtida por Maissa e Guillon para pessoas com idade inferior a 45 anos.²⁹⁴ Os padrões interferométricos obtidos foram iguais em ambos os olhos na maior parte dos voluntários, tendo sido diferentes em apenas 8% dos casos. Esta igualdade reflete-se na correlação forte significativa dos dois olhos. Isto está de acordo com Isenberg et al. que consideraram os padrões interferométricos do OD e o OE iguais.²⁹⁰

Os padrões interferométricos obtidos foram independentes do género, ou seja, não existiram diferenças dos padrões entre homens e mulheres. Estes resultados vão de encontro com os obtidos por Maissa e Guillon, que apenas encontraram diferenças de padrões entre géneros para idades superiores a 45 anos.²⁹⁴ Embora existam estudos que mostrem que existem variações diárias na composição e propriedades do filme lacrimal,^{244,362} no presente estudo, os padrões interferométricos foram independentes da parte do dia em que foram medidos, ou seja, não existiram diferenças entre os padrões interferométricos medidos de manhã e de tarde.

Neste trabalho não existiram correlações significativas dos padrões interferométricos com a idade, ao contrário de estudo de Maissa e Guillon que encontraram diferenças significativas nos padrões entre pessoas com idade superior e inferior a 45 anos. No entanto, no presente trabalho foi utilizada uma amostra com um número de voluntários com idade inferior a 45 anos muito superior ao

de voluntários com idade superior a 45 anos tendo uma idade média da amostra de cerca de 24 anos. No presente estudo, pode-se concluir que, para o intervalo de idades entre os 17 e 47 anos, não existiram diferenças entre os padrões interferométricos relacionados com a idade.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas de NIBUT entre vários padrões interferométricos. Verificou-se um aumento progressivo dos valores de NIBUT com o aumento da espessura da camada lipídica estimada através do padrão lipídico, no entanto, através de uma comparação “par a par” é possível perceber que apenas existem diferenças estatisticamente significativas do NIBUT entre o padrão colorido e os padrões mármoreo aberto, mármoreo fechado e ondulado (Figura 45) verificando-se que os sujeitos que apresentam um padrão colorido têm um NIBUT estatisticamente superior ao dos outros padrões. Segundo Remeseiro et al., a espessura mínima da camada lipídica para provocar o padrão interferométrico colorido é 90 nm³⁶³, ou seja, só a partir dessa espessura é que os valores do NIBUT foram estatisticamente superiores. Abaixo dessa espessura da camada lipídica, não existiram diferenças estatisticamente significativas o que significa que os valores de NIBUT são aproximadamente iguais para todas as outras espessuras da camada lipídica. Estes resultados vão de encontro com a hipótese de que a camada lipídica é importante para a manter a estabilidade da película lacrimal ajudando a reter a evaporação. Também se encontraram diferenças estatisticamente significativas da variância das medidas de NIBUT entre alguns vários padrões interferométricos (Figura 46). Através de comparações “par a par” apenas foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o padrão mármoreo fechado e colorido. Estes padrões são quase extremos, existindo apenas um padrão com espessura da camada lipídica estimada inferior ao mármoreo fechado. Segundo Remeseiro et al., o padrão mármoreo fechado é provocado por camadas lipídicas com espessura entre 30-50 nm enquanto o colorido provocado por camadas lipídicas com espessura entre 90-140 nm.³⁶³ Pode-se concluir então que existiu uma maior variação de medidas de NIBUT em voluntários com uma camada lipídica estimada entre 90-140 nm do que voluntários com uma camada lipídica entre 30-50 nm. Isto pode ter acontecido por distração do examinador. Como vimos anteriormente, camadas lipídicas mais espessas estão associadas a NIBUT's superiores. Quando o tempo de rutura foi curto, o examinador pode ter sido mais exato pois estava focado na tarefa. Tempos de rutura mais longos podem ter levado o examinador à perda de atenção, justificando assim essa maior variabilidade. Devido à utilização de máscara o examinador teve que limpar a lente da lâmpada de fenda quando esta embaciava, tanto do lado do observador como do lado do voluntário, devido à expiração. Mesmo o examinador tentando nunca deixar de ver as miras, o

que foi referido anteriormente pode ter provocado maior variância de medidas, principalmente em tempos de rutura mais longos. O próprio Tearscope Plus pode ter provocado essa maior variância de medidas em tempos de rutura mais longos, isto porque o visor do aparelho só mostra o tempo até os 99 segundos, voltando depois para os 0 segundos. Logo, em NIBUT's superiores a 99 segundos é possível que a variabilidade das medidas esteja também associada a isto.

Não existiu qualquer relação entre a pontuação do OSDI e das suas subclasses com o padrão interferométrico obtido. Era esperado pontuações mais altas associadas a camadas lipídicas mais finas e pontuações baixas associadas a camadas lipídicas mais espessas, pois camadas lipídicas espessas estão associadas a melhor estabilidade lacrimal e melhor estabilidade lacrimal associada a uma menor pontuação no OSDI, no entanto, não existiu qualquer relação.²⁴² Pode-se então concluir que a espessura da camada lipídica, na faixa etária estudada, não teve influência na pontuação do OSDI. A resposta à questão da pandemia também se mostrou independente do padrão interferométrico. Conclui-se então que nesta amostra não existiu qualquer relação entre os padrões interferométricos e a resposta à questão da pandemia.

4.3 Tempo de rutura do filme lacrimal

O valor médio de NIBUT obtido neste trabalho ($17.74 \pm 20.40s$) e a prevalência de NIBUT inferior a 10 segundos (27%) estiveram dentro dos mesmos valores obtidos ao obtido por Maissa e Guillon em pessoas com idade inferior a 45 anos.

Não existiram diferenças estatisticamente significativas de NIBUT entre o OD e o OE e os olhos apresentaram uma correlação moderadamente forte (Figura 48). Mesmo não sendo uma correlação muito forte, a regressão linear tem um coeficiente de determinação muito próximo de 1, sendo o NIBUT do OD previsão do NIBUT do OE em aproximadamente 92% dos casos. Puinhas et al. também não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o OD e o OE e Cho et al. determinaram que o NIBUT do OD e OE não são independentes.^{275,362}

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas de NIBUT entre homens e mulheres. Estes resultados vão contra o esperado, pois Maissa e Guillon encontraram um NIBUT 2.5 segundos superior nos homens numa amostra com idade inferior a 45 anos. Isto pode-se dever ao tamanho e a idade da amostra neste trabalho ser inferior ao utilizado por Maissa e Guillon.²⁹⁴

Também não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre voluntários que realizaram a recolha na parte da tarde ou na parte da manhã do dia. Não existiram correlações significativas do NIBUT com a hora do dia em que foi medido. Os resultados favorecem a hipótese que o NIBUT não varia ao longo do dia, no entanto, existem estudos que mostram que existem variações diárias na composição e propriedades do filme lacrimal.^{244,362}

4.3.1 Zona de Rutura da película lacrimal

As zonas de rutura do filme lacrimal do OD e do OE foram muito próximas. A zona de rutura do filme lacrimal também foi independente do género e da parte do dia em que foi realizado o NIBUT, logo, a película lacrimal rompeu de forma igual nos homens e mulheres, e nos voluntários que realizaram as medições de NIBUT de manhã e de tarde.

Na medição do NIBUT, a película lacrimal rompeu maioritariamente na zona inferior seguida da zona central, estando estes resultados de acordo com as teses de mestrado de Araújo e de Sousa, ambas da Universidade do Minho, e García-Resúa et al., sendo as faixas etárias das amostras utilizadas pelos autores muito próximas às deste trabalho.^{203,213,266} Nunca se observou o rompimento da película lacrimal na parte superior, estando também de acordo com os resultados obtidos por Araújo.²¹³ Isto pode ter acontecido por se tratar de uma zona que está mais coberta, não deixando evaporar com tanta facilidade, mas também por uma parte, pelo mesmo motivo, mais difícil de observar. Por outro lado, as zonas inferior e central são as que ficam mais expostas sendo assim mais fácil de detetar as distorções na grelha projetada na película lacrimal e também onde mais facilmente pode existir evaporação da película lacrimal. Ao contrário dos trabalhos referidos anteriormente, a película lacrimal só teve um rompimento relevante na zona temporal, sendo a percentagem de rompimento da zona nasal um valor muito residual.

Numa grande parte das medições os voluntários pestanejaram antes que fosse possível a observação da distorção das miras. Nesta última afirmação é possível deduzir duas hipóteses; a primeira hipótese é que o examinador não tenha conseguido observar a distorção das miras por inexperiência; a segunda hipótese é que a redução da espessura da película lacrimal provocada pela permanência do olho aberto provocasse um desconforto elevado ao voluntário, mesmo sem o rompimento da camada lipídica da lágrima, ou também por ter ocorrido em zonas que o examinador não estivesse a observar.

4.4 Pressão intraocular

A PIO medida com iCare, a ORAg e a ORAcc estiveram de acordo com os valores obtidos por Jorge et al., numa amostra com uma idade semelhante à utilizada neste trabalho.²⁶

Existiram diferenças estatisticamente significativas de PIO medida entre o OD e o OE apenas com o tonómetro iCare. O ORAg e ORAcc do OD e OE tiveram correlações fortes, no entanto a PIO medida com iCare do OD e OE apenas tiveram uma correlação moderadamente forte. Estas diferenças podem ser explicadas pois Pekmezci encontrou diferenças estatisticamente significativas entre a o primeiro e o segundo olho a serem medidos, provocadas pela compressão ocular.³⁶⁴ Segundo o mesmo autor, a PIO medida no primeiro olho é superior à PIO do segundo olho, tendo acontecido o mesmo neste trabalho (iCare, OD= 16.44 ± 3.42 mmHg, OE= 15.17 ± 3.00 mmHg). Essa diferença pode ser provocada por ansiedade ou desconhecimento do processo de medição pelo voluntário. Sendo que, o instrumento iCare e a correspondente explicação do procedimento, pode suscitar alguma reação de intimidação aos voluntários (uma grande parte dos voluntários nunca tinha realizado tonometria), poderá ter provocado essa diferença. Já na medição da PIO através do ORA, os voluntários mostraram-se mais relaxados, pois a explicação do procedimento é mais simples (“apenas um sopro de ar”) e muitos já estavam familiarizados com este tipo de tonometria o que pode justificar a semelhança dos valores obtidos no OD e OE.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores obtidos da PIO medida com iCare e os obtidos com o ORA (ORAg e ORAcc) entre género nem entre a parte do dia em que foram realizadas. Relativamente ao género, os resultados estão de acordo com Yassin e Al-Tamimi que também não encontraram diferenças estatisticamente significativas de PIO entre homens e mulheres.³⁶⁵ No entanto, Lee et al. encontraram uma PIO mais elevada de manhã do que de tarde, tal como seria esperado uma vez que isso acontece porque a PIO aumenta durante a noite, devido à posição em que dormimos, e depois vai decrescendo ao longo do dia.³⁶⁶ Isto pode ter acontecido porque as medições nunca foram realizadas muito cedo, tendo sido realizadas maioritariamente depois das 10h (apenas 2 voluntários realizaram antes das 10h), sendo bastante tempo depois dos voluntários terem acordado e se levantado da cama.

4.4.1 Comparação dos vários métodos de tonometria

A PIO medida com iCare foi em média 2.54 mmHg superior à ORAcc, e em média 2.72 mmHg superior à ORAg. Já se compararmos a ORAg com a ORAcc, a ORAg foi em média 0.18 mmHg inferior à ORAcc (Figura 54). Uma vez que a diferença de PIO do iCare em comparação com o ORA foi de cerca de 3mmHg, podemos considerar que foi clinicamente relevante, no entanto, as diferenças entre a ORAg e ORAcc as não são clinicamente relevantes. As comparações do iCare com os valores obtidos no ORA tiveram enormes limites de concordância, sendo que os limites de concordância da comparação ORAg-ORAcc foram mais reduzidos. Devidas às diferenças médias e limites de concordância referidos anteriormente, o iCare não pode ser utilizado de forma intercambiável na prática clínica com nenhum dos valores dados obtidos no ORA, tendo Pluháček et al. chegado à mesma conclusão num artigo publicado em 2019.³⁶⁷

Um dos objetivos deste trabalho era estudar a relação das propriedades biomecânicas da córnea e a PIO medida com tonómetro de rebote. A PIO medida com iCare foi influenciada pelas duas propriedades biomecânicas da córnea medidas, tendo sido o CRF o que teve maior impacto. Jorge et al. também encontraram uma correlação superior entre os valores de PIO medidos com iCare com o CRF em comparação com a CH.²⁶ Segundo os mesmos autores, a correlação positiva altamente significativa entre as leituras de iCare e CRF pode indicar que as leituras de iCare são afetadas por outras propriedades corneanas e não apenas pelas propriedades viscosas da córnea.²⁶ Pode-se concluir que ambas as propriedades biomecânicas da córnea tiveram um impacto positivo e significativo na PIO medida com iCare.

O ORAg esteve relacionado com o CRF, não tendo qualquer relação com a CH. Essa relação pode ser justificada pela tonometria de Goldman ser mais afetada pelo CRF do que pelo CH, mostrando assim a sua relação com a ORAg.³⁶⁸ A CH apenas afetou o ORAcc, não sendo isso o esperado pois Pluháček et al. encontraram um impacto negativo da CH nas duas PIO's obtidas no ORA.³⁶⁷

A PIO medida com o iCare esteve melhor relacionada com a ORAg do que a ORAcc, tendo Jorge et al., também encontrado essa relação.²⁶ Esta maior relação do iCare com o ORAg concorda com estudos anteriores sobre as relações entre GAT convencional e o tonómetro iCare.^{369,370} Pelo contrário, a relação inferior do iCare com o ORAcc sugere que as leituras de iCare são afetadas pelas propriedades corneanas e não apenas pela PIO real do olho, algo que já se sabia.²⁶

4.4.2 Relação da pressão intraocular com a película lacrimal

Um dos objetivos deste trabalho era estudar a relação entre a pontuação no questionário OSDI e a PIO medida. Relativamente à análise da sintomatologia através da quantificação dos sintomas com o questionário OSDI, verificou-se que não existiram diferenças estatisticamente significativas da PIO medida com iCare, da ORAg e da ORAcc entre os vários graus. Embora, não existissem relações da PIO com o OSDI, existiu uma relação da PIO medida com iCare com a subclasse que avaliava a sintomatologia associada a fatores ambientais. Pode-se perceber que os voluntários que apresentaram maior desconforto ocular associado a fatores ambientais, como vento, lugares secos e ar-condicionado, apresentaram os valores de PIO medida com iCare mais elevados. Tendo a subclasse fatores ambientais maior sensibilidade na deteção de qualquer grau de secura ocular que as outras subclasses e o OSDI total³¹⁸, é possível que tenha sido a única subclasse a relacionar-se com a PIO medida com iCare, devido à amostra ser muito jovem e terem poucos sintomas.

Outro objetivo deste trabalho era perceber se existe correlação entre secura ocular e a PIO medida. Da análise realizada à camada lipídica da lágrima através da observação dos padrões lipídicos, não existiram diferenças estatisticamente significativas da PIO medida com iCare entre os padrões interferométricos. Já os valores de ORAg e ORAcc tiveram diferenças estatisticamente significativas entre os vários padrões interferométricos registando-se valores de PIO menores em sujeitos que apresentam camada lipídica de menor espessura. Uma película lacrimal com má qualidade pode ter um impacto ótico e visual negativo.²¹³ O ORA regista um sinal de infravermelho refletido na córnea¹⁰², e consequentemente na película lacrimal, nomeadamente na camada lipídica, para monitorar o achatamento corneal central. Assim como diferentes espessuras da camada lipídica originam diferentes padrões interferométricos que podem induzir diferentes reflexões do sinal infravermelho, provocando assim diferentes valores de PIO. O ORA também utiliza um sistema ótico de centramento para que a medição da PIO seja efetuada na córnea o mais centralmente possível e as diferentes espessuras da camada lipídica também podem provocar alterações nesse sistema podendo justificar também as alterações encontradas nos diferentes padrões lipídicos. Como o iCare não usa nenhum sistema ótico de centramento para a medição da PIO é normal que não se tenha encontrado essa relação com os padrões interferométricos. Pode-se concluir que a camada lipídica da lágrima teve impacto nos valores de ORAg e ORAcc, sendo a ORAg e ORAcc em camadas lipídicas estimadas entre 90-140 nm aproximadamente 4 mmHg inferiores do que em camadas lipídicas estimadas entre 80-190 nm.

Relativamente à análise da qualidade lacrimal e sua influência na PIO, não existiram diferenças estatisticamente significativas da PIO medida com iCare, da ORAg e da ORAcc entre voluntários com NIBUT maior ou menor que 10 segundos. Embora não existe nenhum estudo ou outra informação que relacione a película lacrimal com a possíveis alterações nos valores da PIO, de acordo com um dos objetivos deste trabalho, era esperado que existissem diferenças de PIO medida entre esses dois grupos prevendo-se PIO's mais elevadas associadas ao grupo NIBUT<10s e PIO's mais baixas associadas ao grupo NIBUT>10s, no entanto, isso não aconteceu. Não ter encontrado qualquer relação entre o NIBUT e a PIO medida pode se ter devido à amostra utilizada ser muito pequena ou demasiado jovem, sendo a maioria dos NIBUT's maiores e menores que 10s muito próximos de 10s limitando assim a análise. Também não existiu qualquer correlação significativa das PIO's medidas com o NIBUT e com a variância das suas medidas.

4.5 Propriedades biomecânicas da córnea e pressão intraocular

O CH média obtida foi de 10.95 mmHg e o CRF foi de 10.35 mmHg. As propriedades biomecânicas da córnea estiveram dentro das obtidas por Jorge et al. e Franco e Lira, tendo os autores encontrado também um valor de CH superior ao CRF.^{26,371} Ambas as propriedades biomecânicas da córnea do OD e do OE estiveram fortemente correlacionadas. A CH e o CRF tiveram uma correlação forte, estando de acordo com o obtido por Jorge et al e Franco e Lira.^{26,372} Sabe-se também que o CRF está mais fortemente associado com a espessura central da córnea do que a CH^{373,374}, não tendo sido possível estudar essa relação nem era objeto de estudo neste trabalho. No entanto, sabe-se que a espessura corneal tem um impacto positivo na PIO medida com iCare³⁷⁵, verificando-se também neste trabalho que o CRF foi a propriedade biomecânica da córnea que teve maior impacto na PIO medida com iCare.

Existiram diferenças estatisticamente significativas de CH entre o OD e o OE, não tendo existido essas mesmas diferenças do CRF. Mesmo existindo diferenças estatisticamente significativas da CH entre o OD e o OE, essas diferenças não foram clinicamente relevantes, sendo a diferença apenas de 0.27 mmHg.

Foram encontradas diferenças da variância das propriedades biomecânicas da córnea entre o OD e o OE, tendo as medições variado aproximadamente 2 vezes mais no OE do que no OD. Estas diferenças podem estar associadas à compressão ocular explicada por Pekmezci.³⁶⁴

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas das propriedades biomecânicas da córnea entre homens e mulheres. Estes resultados não estão de acordo com Souza et al. que encontrou diferenças estatisticamente significativas da CH entre homens e mulheres.³⁷⁶ Isto pode ter acontecido devido à amostra utilizada ser 37, um valor muito inferior à amostra de 113 voluntários utilizada por Souza et al.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas das propriedades biomecânicas da córnea entre voluntários que realizaram as medições de manhã e de tarde. Como já foi referido anteriormente, isto pode ter acontecido porque as medições nunca foram realizadas muito cedo, tendo sido realizadas maioritariamente depois das 10h, sendo bastante tempo depois dos voluntários terem acordado e se levantado da cama. Também não existiram correlações significativas das propriedades biomecânicas da córnea com a hora do dia. Estes resultados não estão de acordo com os obtidos por Oncel et al., que encontraram um decréscimo progressivo das propriedades biomecânicas da córnea ao longo do dia, principalmente do CRF.³⁷⁷ Isto pode ter acontecido porque neste trabalho a maioria das medições das propriedades biomecânicas da córnea não foram medidas em horas extremos do dia.

O CRF esteve relacionado com a variância das suas medidas uma vez que quanto maior foi o CRF maior a variabilidade nas suas medições. No entanto na CH não existiu essa relação. Isso pode ter acontecido devido à resposta corneal ao pulso de ar, ou seja, um alto CRF produziu uma maior diferença de respostas da superfície ocular ao pulso de ar do que em CRF baixos. Isto pode estar relacionado com outras propriedades biomecânicas da córnea. A variância da CH e do CRF estiveram relacionadas, sendo que quando uma variava muito a outra também o fazia. Isto pode ter acontecido por ambas as propriedades são dependentes do P1 e P2, logo, alterações do P1 e P2 provocam alterações no CRF e na CH.

4.5.1 Relação das propriedades biomecânicas da córnea medidas com a película lacrimal

Não existiram diferenças estatisticamente significativas das propriedades biomecânicas da córnea e da variância das suas medidas entre os padrões interferométricos e nem entre graus de OSDI. As propriedades biomecânicas da córnea estiveram relacionadas com a pontuação no OSDI e algumas das suas subclasses. A subclasse visão não teve qualquer relação com o CRF e a CH medidas. Isto pode ter acontecido, como já foi dito, porque não foi feita avaliação da acuidade visual e refração neste trabalho, podendo os voluntários estarem mal corrigidos, aumentando assim a pontuação nessa subclasse. A pontuação total do OSDI apenas se relacionou com o CRF medida,. O

mesmo acontece nas subclasses sintomas oculares e visão que estão relacionadas com o CRF medido, estando apenas a subclasse sintomas oculares relacionada com a CH medida. Era esperado que as duas propriedades biomecânicas da córnea estivessem correlacionadas com a pontuação no OSDI. Pode supor-se que isso não aconteceu pelo reduzido tamanho da amostra, pelo facto de grande parte dos sujeitos terem uma pontuação normal, não tendo existido nenhuma pontuação moderada. A correlação da CH com o OSDI muito próxima da significância ($p=0.055$) apoia essa suposição. Como já foi dito anteriormente, o ORA regista um sinal de infravermelho e um sistema de centramento refletidos na córnea, e consequentemente, refletido na camada lipídica da córnea. Diferentes espessuras de camadas lipídicas e diferentes volumes lacrimais podem provocar diferentes reflexões, e até mesmo, pequenas diferenças de resposta ao pulso de ar do ORA. Mesmo não se sabendo bem que propriedades da lágrima ou ambientais provocaram as pontuações no OSDI, conclui-se que os voluntários que tiveram maior pontuação na subclasse sintomas oculares tiveram propriedades biomecânicas da córnea medidas mais elevadas.

Não existiram diferenças estatisticamente significativas das propriedades biomecânicas da córnea e da variância das suas medidas entre voluntários com NIBUT superior e inferior a 10 segundos. Também não existiu qualquer relação das propriedades biomecânicas da córnea e a variância das suas medidas com o NIBUT e nem com a sua variância. Isto pode ter acontecido porque para serem detetadas diferenças, a amostra deveria conter sujeitos com valores de NIBUT mais extremos como por exemplo em casos de olho seco, tendo sido essa uma das limitações deste trabalho. A idade também pode ter sido um fator para que não tivessem existido essas diferenças, pois uma película lacrimal de menor qualidade está associada a pessoas mais velhas, tendo sido isso também uma limitação deste trabalho. Pode-se concluir que o NIBUT não teve qualquer impacto nas propriedades biomecânicas da córnea medidas na faixa etária utilizada neste trabalho.

Capítulo 5

Conclusões

Tendo em conta os resultados obtidos, esta investigação destaca as seguintes conclusões:

- NIBUT's elevados estiveram associados a camadas lipídicas estimadas mais espessas enquanto NIBUT's baixos estiveram associados a camadas lipídicas mais finas. Existiu maior variância das medidas do NIBUT em camadas lipídicas mais espessas e menor variância nas camadas lipídicas estimadas mais finas
- Os padrões interferométricos não tiveram qualquer relação com a pontuação no OSDI
- Existiram diferenças estatisticamente significativas entre os olhos apenas na PIO medida com iCare.
- A PIO medida com iCare foi estatisticamente superior aos valores obtidos com o ORA, estando todas as PIO's correlacionadas.
- Não existiram correlações da PIO medida com iCare, da ORAg e ORAcc com a avaliação de sintomas através da pontuação no OSDI, tendo a PIO medida com iCare se correlacionado com a pontuação na subescala fatores ambientais.
- Existiram diferenças estatisticamente significativas dos valores da ORAg e ORAcc entre os vários padrões interferométricos, não tendo existido essas diferenças na medição da PIO com o iCare.
- O NIBUT não teve qualquer relação com a PIO medida pelos vários métodos.
- As propriedades biomecânicas da córnea estiveram fortemente correlacionadas entre si. Existiram diferenças estatisticamente significativas da CH entre os olhos, não sendo clinicamente relevantes.
- As propriedades biomecânicas da córnea estiveram correlacionadas com o OSDI e as suas subclasses, e não tiveram qualquer relação com os padrões interferométricos e o NIBUT
- Os voluntários que apresentavam sintomatologia de secura ocular foram mais afetados pelas condições adversas da pandemia do que os que não tinha sintomatologia.

Capítulo 6

Trabalho Futuro

- Realizar um estudo com uma amostra maior e mais envelhecida.
- Avaliar mais propriedades da película lacrimal importantes que não foram avaliados neste trabalho e relacionar com a PIO media.
- Perceber melhor como varia o NIBUT ao longo do dia sendo realizado um estudo um estudo transversal emparelhado.
- Estudar o impacto da película lacrimal noutros métodos de medição da PIO que não foram estudados neste trabalho.
- Fazer um estudo mais aprofundado da camada lipídica e perceber a relação com sintomatologia da secura ocular.
- Estudar a relação de outros questionários não utilizados com a PIO medida.

Capítulo 7

Bibliografía

1. Tribble JR, Otmani A, Kokkali E, Lardner E, Morgan JE, Williams PA. Retinal Ganglion Cell Degeneration in a Rat Magnetic Bead Model of Ocular Hypertensive Glaucoma. *Trans Vis Sci Tech.* 2021;10(1):21. doi:10.1167/tvst.10.1.21
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Howell GR, Libby RT, Jakobs TC, et al. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *Journal of Cell Biology.* 2007;179(7):1523-1537. doi:10.1083/jcb.200706181
4. Buckingham BP, Inman DM, Lambert W, et al. Progressive Ganglion Cell Degeneration Precedes Neuronal Loss in a Mouse Model of Glaucoma. *Journal of Neuroscience.* 2008;28(11):2735-2744. doi:10.1523/JNEUROSCI.4443-07.2008
5. Schlamp CL, Li Y, Dietz JA, Janssen KT, Nickells RW. Progressive ganglion cell loss and optic nerve degeneration in DBA/2J mice is variable and asymmetric. *BMC Neurosci.* 2006;7(1):66. doi:10.1186/1471-2202-7-66
6. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. A Unified Theory of the Role of the Ocular Surface in Dry Eye. In: Sullivan DA, Dartt DA, Meneray MA, eds. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2: Basic Science and Clinical Relevance.* Springer US; 1998:643-651. doi:10.1007/978-1-4615-5359-5_91
7. Holly FJ. Formation and rupture of the tear film. *Experimental Eye Research.* 1973;15(5):515-525. doi:10.1016/0014-4835(73)90064-X
8. Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(13):4117-4123.

9. Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: A review. *Experimental Eye Research*. 2013;117:28-38. doi:10.1016/j.exer.2013.08.010
10. The Ocular Surface: The Challenge to Enable and Protect Vision The Friedenwald Lecture. 2007;48(10):8.
11. King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, Nichols KK, Hill RM, Wilson GS. The Thickness of the Human Precorneal Tear Film: Evidence from Reflection Spectra. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2000;41(11):3348-3359.
12. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Experimental Eye Research*. 2020;197:108115. doi:10.1016/j.exer.2020.108115
13. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *Journal of Proteomics*. 2012;75(13):3877-3885. doi:10.1016/j.jprot.2012.04.053
14. Yokoi N, Georgiev GA. Tear Film–Oriented Diagnosis and Tear Film–Oriented Therapy for Dry Eye Based on Tear Film Dynamics. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018;59(14):DES13-DES22. doi:10.1167/iovs.17-23700
15. Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Medical Clinics of North America*. 2021;105(3):493-510. doi:10.1016/j.mcna.2021.01.004
16. Krupin T, Wax M, Moolchandani J. Aqueous production. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1986;105 (Pt 2):156-161.
17. Levin LA, Adler FH. *Adler's Physiology of the Eye*.; 2011. Accessed February 16, 2021. <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20090457647>
18. Durham DG, Bigliano RP, Masino JA. Pneumatic applanation tonometer. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1965;69(6):1029-1047.
19. Kniestedt C, Punjabi O, Lin S, Stamper RL. Tonometry Through the Ages. *Survey of Ophthalmology*. 2008;53(6):568-591. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.024

20. Weinreb RN, Chairman and Distinguished Professor of Ophthalmology, Shiley Eye Institute and Hamilton Glaucoma Center and Department of Ophthalmology, UC San Diego, California, US, Realini T, Professor of Ophthalmology, West Virginia University, West Virginia, US, Varma R, Grace and Emery Beardsley Professor and Chair, USC Department of Ophthalmology; Director, USC Roski Eye Institute, Associate Dean for Strategic Planning and Network Development, Keck School of Medicine University of Southern California, California, US. Latanoprostene Bunod, a Dual-acting Nitric Oxide Donating Prostaglandin Analog for Lowering of Intraocular Pressure. *US Ophthalmic Review*. 2016;09(02):80. doi:10.17925/USOR.2016.09.02.80
21. Weinreb RN. Uveoscleral Outflow: The Other Outflow Pathway: *Journal of Glaucoma*. 2000;9(5):343-345. doi:10.1097/00061198-200010000-00001
22. Allingham RR. *Shields Textbook of Glaucoma*. Seventh edition. Wolters Kluwer; 2021.
23. Razeghinejad MR, Lee D. Managing normal tension glaucoma by lowering the intraocular pressure. *Survey of Ophthalmology*. 2019;64(1):111-116. doi:10.1016/j.survophthal.2018.07.003
24. Susanna R, De Moraes CG, Cioffi GA, Ritch R. Why Do People (Still) Go Blind from Glaucoma? *Trans Vis Sci Tech*. 2015;4(2):1. doi:10.1167/tvst.4.2.1
25. Doughty MJ, Zaman ML. Human Corneal Thickness and Its Impact on Intraocular Pressure Measures: A Review and Meta-analysis Approach. :42.
26. Jorge JMM, Gonzalez-Mejome JM, Queiros A, Fernandes P, Parafita MA. Correlations Between Corneal Biomechanical Properties Measured With the Ocular Response Analyzer and ICare Rebound Tonometry. *J Glaucoma*. 2008;17(6):7.
27. Chakraborty AK, Majumder M, Sen S. Comparison of transpalpebral tonometer with Goldmann applanation tonometer. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2014;4(3):110-115. doi:10.1016/j.tjo.2014.03.002

28. Platner, Johann Zacharias. *Institutiones chirurgiae rationalis tum medicae tum manualis in usus discentium*. Lipsiae : Widow of C. Fritsch; 1745.
29. Bowman W. ON GLAUCOMATOUS AFFECTIONS, AND THEIR TREATMENT BY IRIDECTOMY. *The Lancet*. 1862;80(2033):181-182. doi:10.1016/S0140-6736(02)20571-1
30. Birnbach CD, Leen MM. Digital palpation of intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998;29(9):754-757.
31. Baum J, Chaturvedi N, Netland PA, Dreyer EB. Assessment of Intraocular Pressure by Palpation. *American Journal of Ophthalmology*. 1995;119(5):650-651. doi:10.1016/S0002-9394(14)70227-2
32. Achiron A, Arbid K, Noy Achiron R, Bartov E. Intraocular pressure measurement in the emergency room. *Postgrad Med J*. 2014;90(1068):603-604. doi:10.1136/postgradmedj-2014-132688
33. Luce AV, Enikov ET, Nelson BJ. Design of automated digital eye palpation exam for intraocular pressure measurement. In: *2009 ICME International Conference on Complex Medical Engineering*. IEEE; 2009:1-5. doi:10.1109/ICCME.2009.4906663
34. Polk AJ, Nguyen V, Jarstad J. Is Palpation Sufficient for Estimation of IOP Immediately Following Cataract Surgery? *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2020;9(2):143-148.
35. Rubinfeld RS, Cohen EJ, Laibson PR, Arentsen JJ, Lugo M, Genvert GI. The accuracy of finger tension for estimating intraocular pressure after penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998;29(3):213-215.
36. Lanzl IM, Moster MR, Hodges DD. Intraoperative prediction of intraocular pressure for the first postoperative day following glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(9):780-782.

37. Feldman RM, Katz LJ, Spaeth GL, Gross RL, Varma R. Ocular Palpation in Pseudophakia. *American Journal of Ophthalmology*. 1987;104(3):307. doi:10.1016/0002-9394(87)90427-2
38. Bali SJ, Bhartiya S, Sobti A, Dada T, Panda A. Comparative Evaluation of Diaton and Goldmann Applanation Tonometers. *Ophthalmologica*. 2012;228(1):42-46. doi:10.1159/000336047
39. Wisse RP, Peeters N, Imhof SM, van der Lelij A. Comparison of Diaton transpalpebral tonometer with applanation tonometry in keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(3):395-398. doi:10.18240/ijo.2016.03.12
40. Cacho I, Sanchez-Naves J, Batres L, Pintor J, Carracedo G. Comparison of Intraocular Pressure before and after Laser In Situ Keratomileusis Refractive Surgery Measured with Perkins Tonometry, Noncontact Tonometry, and Transpalpebral Tonometry. *J Ophthalmol*. 2015;2015:683895. doi:10.1155/2015/683895
41. Risma JM, Tehrani S, Wang K, Fingert JH, Alward WLM, Kwon YH. The Utility of Diaton Tonometer Measurements in Patients With Ocular Hypertension, Glaucoma, and Glaucoma Tube Shunts: A Preliminary Study for its Potential Use in Keratoprosthesis Patients. *Journal of Glaucoma*. 2016;25(8):643-647. doi:10.1097/IJG.0000000000000394
42. Fresco BB. A new tonometer—the pressure phosphene tonometer. *Ophthalmology*. 1998;105(11):2123-2126. doi:10.1016/S0161-6420(98)91137-X
43. Naruse S, Mori K, Kinoshita S. Evaluation of the pressure phosphene tonometer as a self-tonometer. *Oph Phys Optics*. 2005;25(5):421-428. doi:10.1111/j.1475-1313.2005.00311.x
44. Fan DSP, Chiu TYH, Congdon N, Chan JCW, Cheung EYY, Lam DSC. Measurement of Intraocular Pressure with Pressure Phosphene Tonometry in Children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;48(3):167-173. doi:10.3928/01913913-20100618-02

45. Ittoop SM, SooHoo JR, Seibold LK, Mansouri K, Kahook MY. Systematic Review of Current Devices for 24-h Intraocular Pressure Monitoring. *Adv Ther.* 2016;33(10):1679-1690. doi:10.1007/s12325-016-0388-4
46. Fick A. Ueber Messung des Druckes im Auge. *Pflüger, Arch.* 1888;42(1):86-90. doi:10.1007/BF01669349
47. Mark HH. Armand Imbert, Adolf Fick, and their tonometry law. *Eye.* 2012;26(1):13-16. doi:10.1038/eye.2011.248
48. Keeler R, Singh AD, Dua HS. Pressure to measure pressure: the McLean Tonometer. *British Journal of Ophthalmology.* 2009;93(9):1131-1131. doi:10.1136/bjo.2009.168872
49. Norn MS, Thomsen VF. CONTAMINATION OF APPLANATION TONOMETER PRISM. *Acta Ophthalmologica.* 2009;46(4):712-720. doi:10.1111/j.1755-3768.1968.tb02867.x
50. Junk AK, Chen PP, Lin SC, et al. Disinfection of Tonometers. *Ophthalmology.* 2017;124(12):1867-1875. doi:10.1016/j.ophtha.2017.05.033
51. Schmidt T, Lebek G. [Disinfection of the measuring bodies of the applanation tonometer in general practice]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1972;161(5):611-613.
52. Perkins ES. Hand-held applanation tonometer. *British Journal of Ophthalmology.* 1965;49(11):591-593. doi:10.1136/bjo.49.11.591
53. Norn MS. ULTRAVIOLET DISINFECTION OF APPLANATION TONOMETER PRISM. *Acta Ophthalmologica.* 2009;51(5):687-691. doi:10.1111/j.1755-3768.1973.tb08261.x
54. Ko YC, Liu C I, Hsu WM. Varying Effects of Corneal Thickness on Intraocular Pressure Measurements with Different Tonometers. *Eye.* 2005;19(3):327-332. doi:10.1038/sj.eye.6701458

55. Schmidt Th, Lebek G. Zur Desinfektion der Messkörperchen des Applanations-Tonometers nach Goldmann. *Ophthalmologica*. 1971;162(3):129-139. doi:10.1159/000306254
56. Duke-Elder S, Sir 1898-1978. *System of Ophthalmology*.
57. Stamper RL. A History of Intraocular Pressure and Its Measurement. *Optometry and Vision Science*. 2011;88(1):E16-E28. doi:10.1097/OPX.0b013e318205a4e7
58. Posner A. THE APPLANOMETER, A MODIFIED MAKLAKOV APPLANATION TONOMETER. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1965;44:77-80 PASSIM.
59. Posner A. A DISPOSABLE APPLANATION TONOMETER. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1965;44:70 PASSIM.
60. Kirstein E, Elsheikh A, Guvant P. Tonometry – Past, Present and Future. In: Guvant P, ed. *Glaucoma - Current Clinical and Research Aspects*. InTech; 2011. doi:10.5772/37393
61. Goldmann H. Un nouveau tonometre d'aplanation. *Bull Soc Ophthalmol*. 1954;67(474):7.
62. Keeler R, Singh AD, Dua HS. Smoky solution to pressure problems: Fick's Ophthalmotonometer. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95(1):36-36. doi:10.1136/bjo.2010.199588
63. Draeger J. Simple Hand Applanation Tonometer: For use on the Seated as Well as on the Supine Patient. *American Journal of Ophthalmology*. 1966;62(6):1208-1210. doi:10.1016/0002-9394(66)92580-3
64. Bader J, Havens SJ. Tonometry. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed May 3, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493225/>

65. Moses RA. The Goldmann Applanation Tonometer*. *American Journal of Ophthalmology*. 1958;46(6):865-869. doi:10.1016/0002-9394(58)90998-X
66. McCafferty S, Enikov E, Schwiegerling J, Ashley S. Goldmann tonometry tear film error and partial correction with a shaped applanation surface. *OPHTH*. 2018;Volume 12:71-78. doi:10.2147/OPHTH.S152492
67. Holladay JT, Allison ME, Prager TC. Goldmann Applanation Tonometry in Patients with Regular Corneal Astigmatism. *American Journal of Ophthalmology*. 1983;96(1):90-93. doi:10.1016/0002-9394(83)90459-2
68. Schmidt T. Zur Praxis der Applanationstonometrie an der Spaltlampe. *Ophthalmologica*. 1972;165(3-4):271-276. doi:10.1159/000308505
69. Goldmann H, Schmidt Th. Über Applanationstonometrie. *Ophthalmologica*. 1957;134(4):221-242. doi:10.1159/000303213
70. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(3):262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224
71. Brien A Holden, Serge Resnikoff, eds. The role of optometry in vision 2020. *Community Eye Health*. 2002;15(43):33-36.
72. McCafferty S, Levine J, Schwiegerling J, Enikov ET. Goldmann applanation tonometry error relative to true intracameral intraocular pressure in vitro and in vivo. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):215. doi:10.1186/s12886-017-0608-y
73. Dielemans I, Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PTVM. Reliability of intraocular pressure measurement with the Goldmann applanation tonometer in epidemiological studies. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;232(3):141-144. doi:10.1007/BF00176782

74. Phelps CD, Phelps GK. Measurement of intraocular pressure: A study of its reproducibility. *Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol.* 1976;198(1):39-43. doi:10.1007/BF00411443
75. Tonnu PA. A comparison of four methods of tonometry: method agreement and interobserver variability. *British Journal of Ophthalmology.* 2005;89(7):847-850. doi:10.1136/bjo.2004.056614
76. Foster PJ, Machin D, Wong TY, et al. Determinants of Intraocular Pressure and Its Association with Glaucomatous Optic Neuropathy in Chinese Singaporeans: The Tanjong Pagar Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(9):3885. doi:10.1167/iovs.03-0012
77. Aziz K, Friedman DS. Tonometers—which one should I use? *Eye.* 2018;32(5):931-937. doi:10.1038/s41433-018-0040-4
78. Arora R, Austin M, Bellamy H. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *OPHTH.* Published online March 2014:605. doi:10.2147/OPHTH.S53544
79. Ting SL, Lim LT, Ooi CY, Rahman MM. Comparison of Icare Rebound Tonometer and Perkins Applanation Tonometer in Community Eye Screening. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019;8(3):229-232. doi:10.22608/APO.2018433
80. Molero-Senosiain M, Morales-Fernández L, Saenz-Francés F, García-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM. Analysis of reproducibility, evaluation, and preference of the new iC100 rebound tonometer versus iCare PRO and Perkins portable applanation tonometry. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(6):1349-1355. doi:10.1177/1120672119878017
81. Sánchez Pavón I, Cañadas P, Martín R. Repeatability and agreement of intraocular pressure measurement among three tonometers. *Clin Exp Optom.* 2020;103(6):808-812. doi:10.1111/cxo.13043

82. Prabhakar SK, Mahesh BS, Shanthamallappa M. A comparative study of intraocular pressure measurement by three tonometers in normal subjects. *Nepal J Ophthalmol.* 2013;5(2):201-206. doi:10.3126/nepjoph.v5i2.8729
83. Perez-Garcia P, Morales-Fernandez L, Saenz-Frances F, et al. Comparison of intraocular pressure measured using the new icare 200™ rebound tonometer and the Perkins™ applanation tonometer in healthy subjects and in patients with primary congenital glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2021;96(4):175-180. doi:10.1016/j.oftal.2020.06.007
84. Li Y, Tang L, Xiao M, et al. Comparison of the Icare tonometer and the hand-held goldmann applanation tonometer in pediatric aphakia. *J Glaucoma.* 2013;22(7):550-554. doi:10.1097/IJG.0b013e31825afc87
85. Mendez-Hernandez C, Arribas-Pardo P, Sanchez Jean R, Garcia-Feljoo J. Influence of Axial Length on Intraocular Pressure Measurement With Three Tonometers in Childhood Glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2020;57(1):27-32. doi:10.3928/01913913-20191106-01
86. Andrade SF, Cremonezi T, Zachi CAM, Ferreira C, Amatuzzi JD, Sakamoto KP. Evaluation of the PerkinsÒ handheld applanation tonometer in the measurement of intraocular pressure in dogs and cats. *Veterinary Ophthalmology.* Published online 2009:8.
87. Grolman B. A NEW TONOMETER SYSTEM: *Optometry and Vision Science.* 1972;49(8):646-660. doi:10.1097/00006324-197208000-00005
88. Forbes M. A Noncontact Applanation Tonometer: Description and Clinical Evaluation. *Arch Ophthalmol.* 1974;91(2):134. doi:10.1001/archophth.1974.03900060140012
89. Demirci G, Erdur SK, Tanriverdi C, Gulkilik G, Ozsutçu M. Comparison of rebound tonometry and non-contact airpuff tonometry to Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmol Eye Dis.* 2019;11:251584141983573. doi:10.1177/2515841419835731

90. Moseley MJ. Non-contact tonometry. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1995;15 Suppl 2:S35-37.
91. Forbes M, Pico G, Grolman B. A noncontact applanation tonometer. *Sight Sav Rev.* 1973;43(3):155-161.
92. Evans K, Wishart PK. Intraocular pressure measurement in children using the Keeler Pulsair tonometer. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1992;12(3):287-290.
93. Parker VA. Clinical comparison of the Keeler Pulsair 3000 with Goldmann applanation tonometry. *British Journal of Ophthalmology.* 2001;85(11):1303-1304. doi:10.1136/bjo.85.11.1303
94. Cho P, Lui T. Comparison of the Performance of the Nidek NT-2000 Noncontact Tonometer with the Keeler Pulsair 2000 and the Goldmann Applanation Tonometer: *Optometry and Vision Science.* 1997;74(1):51-58. doi:10.1097/00006324-199701000-00020
95. Vernon SA. Reproducibility with the Keeler Pulsair 2000 non-contact tonometer. *British Journal of Ophthalmology.* 1995;79(6):554-557. doi:10.1136/bjo.79.6.554
96. Stodtmeister R. Applanation tonometry and correction according to corneal thickness: Applanation tonometry and correction according to corneal thickness. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 1998;76(3):319-324. doi:10.1034/j.1600-0420.1998.760313.x
97. Stodtmeister R. IOP measurement and central corneal thickness. *British Journal of Ophthalmology.* 2002;86(1):120-121. doi:10.1136/bjo.86.1.120
98. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic¹¹The authors have no proprietary interest in the development or marketing of any pachymeter. *Ophthalmology.* 1999;106(11):2154-2160. doi:10.1016/S0161-6420(99)90498-0

99. Orssengo G. Determination of the True Intraocular Pressure and Modulus of Elasticity of the Human Cornea in vivo. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1999;61(3):551-572. doi:10.1006/bulm.1999.0102
100. Wolfs RCW, Klaver CCW, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, de JONG PTVM. Distribution of Central Corneal Thickness and Its Association With Intraocular Pressure: The Rotterdam Study. *American Journal of Ophthalmology*. 1997;123(6):767-772. doi:10.1016/S0002-9394(14)71125-0
101. Qin X, Yu M, Zhang H, Chen X, Li L. The Mechanical Interpretation of Ocular Response Analyzer Parameters. *BioMed Research International*. 2019;2019:1-11. doi:10.1155/2019/5701236
102. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2005;31(1):156-162. doi:10.1016/j.jcrs.2004.10.044
103. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: Quantitative analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2005;31(1):146-155. doi:10.1016/j.jcrs.2004.09.031
104. Susanna BN, Ogata NG, Jammal AA, Susanna CN, Berchuck SI, Medeiros FA. Corneal Biomechanics and Visual Field Progression in Eyes with Seemingly Well-Controlled Intraocular Pressure. *Ophthalmology*. 2019;126(12):1640-1646. doi:10.1016/j.ophtha.2019.07.023
105. Ambrósio R, Lopes BT, Faria-Correia F, et al. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg*. 2017;33(7):434-443. doi:10.3928/1081597X-20170426-02
106. Sinha Roy A, Dupps WJ. Patient-Specific Computational Modeling of Keratoconus Progression and Differential Responses to Collagen Cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9174. doi:10.1167/iovs.11-7395

107. Bricker SRW, McGALLIARD JN, Mostafa SM. The Keeler Pulsair air impulse tonometer Comparison with the Perkins hand-held applanation tonometer for peri-operative measurement of intra-ocular pressure. *Anaesthesia*. 1990;45(1):36-39. doi:10.1111/j.1365-2044.1990.tb14501.x
108. Lago MA, Rupérez MJ, Monserrat C, et al. Patient-specific simulation of the intrastromal ring segment implantation in corneas with keratoconus. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2015;51:260-268. doi:10.1016/j.jmbbm.2015.07.023
109. Seven I, Grytz R, Dupps WJ. 3D Patient-Specific Finite Element Model (FEM) of Intracorneal Ring Segment (ICRS) Implantation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019;60(9):6835-6835.
110. Kling S, Marcos S. Finite-Element Modeling of Intrastromal Ring Segment Implantation into a Hyperelastic Cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):881. doi:10.1167/iovs.12-10852
111. Chong J, Dupps WJ. Corneal biomechanics: Measurement and structural correlations. *Experimental Eye Research*. 2021;205:108508. doi:10.1016/j.exer.2021.108508
112. Dupps WJ, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Experimental Eye Research*. 2006;83(4):709-720. doi:10.1016/j.exer.2006.03.015
113. Dorransoro C, Pascual D, Pérez-Merino P, Kling S, Marcos S. Dynamic OCT measurement of corneal deformation by an air puff in normal and cross-linked corneas. *Biomed Opt Express*. 2012;3(3):473. doi:10.1364/BOE.3.000473
114. Seven I, Lloyd JS, Dupps WJ. Differences in Simulated Refractive Outcomes of Photorefractive Keratectomy (PRK) and Laser In-Situ Keratomileusis (LASIK) for Myopia in Same-Eye Virtual Trials. *IJERPH*. 2019;17(1):287. doi:10.3390/ijerph17010287
115. Celebi ARC, Kilavuzoglu AE, Altiparmak UE, Cosar Yurteri CB. Age-related change in corneal biomechanical parameters in a healthy Caucasian population. *Ophthalmic Epidemiology*. 2018;25(1):55-62. doi:10.1080/09286586.2017.1351997

116. Strobbe E, Cellini M, Barbaresi U, Campos EC. Influence of Age and Gender on Corneal Biomechanical Properties in a Healthy Italian Population. *Cornea*. 2014;33(9):968-972. doi:10.1097/ICO.0000000000000187
117. Jóhannesson G, Hallberg P, Ambarki K, Eklund A, Lindén C. Age-dependency of ocular parameters: a cross sectional study of young and elderly healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(11):1979-1983. doi:10.1007/s00417-015-3129-5
118. Wang X, Chen W, Liu C, Li Y, Ma L. Effects of Aging on Biomechanics Properties in Rabbit Eyes. In: *2009 2nd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics*. IEEE; 2009:1-3. doi:10.1109/BMEI.2009.5305760
119. Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D. Assessment of Corneal Biomechanical Properties and Their Variation with Age. *Current Eye Research*. 2007;32(1):11-19. doi:10.1080/02713680601077145
120. Ford MR, Roy AS, Rollins AM, Dupps WJ. Serial biomechanical comparison of edematous, normal, and collagen crosslinked human donor corneas using optical coherence elastography. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2014;40(6):1041-1047. doi:10.1016/j.jcrs.2014.03.017
121. Hatami-Marbini H, Etebu E. Hydration dependent biomechanical properties of the corneal stroma. *Experimental Eye Research*. 2013;116:47-54. doi:10.1016/j.exer.2013.07.016
122. Kling S, Marcos S. Contributing Factors to Corneal Deformation in Air Puff Measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):5078. doi:10.1167/iovs.13-12509
123. Klyce SD, Russell SR. Numerical solution of coupled transport equations applied to corneal hydration dynamics. *The Journal of Physiology*. 1979;292(1):107-134. doi:10.1113/jphysiol.1979.sp012841

124. Seiler TG, Shao P, Frueh BE, Yun SH, Seiler T. The influence of hydration on different mechanical moduli of the cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(9):1653-1660. doi:10.1007/s00417-018-4069-7
125. Shao P, Seiler TG, Eltony AM, et al. Effects of Corneal Hydration on Brillouin Microscopy In Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(7):3020. doi:10.1167/iovs.18-24228
126. Ambrósio Jr R, Ramos I, Luz A, et al. Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. *Rev bras.oftalmol*. 2013;72(2):99-102. doi:10.1590/S0034-72802013000200005
127. Dupps WJ. Hysteresis: New mechanospeak for the ophthalmologist. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2007;33(9):1499-1501. doi:10.1016/j.jcrs.2007.07.008
128. Ramos I, Ambrósio R, Mazzeo TJ, et al. Post-LASIK Ectasia associated with Pigmentary Glaucoma: Tomographic and Biomechanical Characterization. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*. 2018;7(1):61-65. doi:10.5005/jp-journals-10025-1160
129. Roberts CJ. Concepts and misconceptions in corneal biomechanics. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2014;40(6):862-869. doi:10.1016/j.jcrs.2014.04.019
130. Herber R, Ramm L, Spoerl E, Raiskup F, Pillunat LE, Terai N. Assessment of corneal biomechanical parameters in healthy and keratoconic eyes using dynamic bidirectional applanation device and dynamic Scheimpflug analyzer. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2019;45(6):778-788. doi:10.1016/j.jcrs.2018.12.015
131. Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ambrósio R, et al. Diagnostic Ability of Corneal Shape and Biomechanical Parameters for Detecting Frank Keratoconus. *Cornea*. 2018;37(8):1025-1034. doi:10.1097/ICO.0000000000001639
132. Vinciguerra R, Ambrósio R, Elsheikh A, et al. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *J Refract Surg*. 2016;32(12):803-810. doi:10.3928/1081597X-20160629-01

133. Eliasy A, Chen KJ, Vinciguerra R, et al. Determination of Corneal Biomechanical Behavior in-vivo for Healthy Eyes Using CorVis ST Tonometry: Stress-Strain Index. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:105. doi:10.3389/fbioe.2019.00105
134. Shen Y, Han T, Jhanji V, et al. Correlation Between Corneal Topographic, Densitometry, and Biomechanical Parameters in Keratoconus Eyes. *Trans Vis Sci Tech.* 2019;8(3):12. doi:10.1167/tvst.8.3.12
135. Lopes B, Ramos I, Ambrósio R. Corneal Densitometry in Keratoconus. *Cornea.* 2014;33(12):1282-1286. doi:10.1097/ICO.0000000000000266
136. Hashemi H, Ambrósio R, Vinciguerra R, et al. Two-year changes in corneal stiffness parameters after accelerated corneal cross-linking. *Journal of Biomechanics.* 2019;93:209-212. doi:10.1016/j.jbiomech.2019.06.011
137. Joda AA, Shervin MMS, Kook D, Elsheikh A. Development and validation of a correction equation for Corvis tonometry. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering.* 2016;19(9):943-953. doi:10.1080/10255842.2015.1077515
138. Schlote T, Landenberger H. Augeninnendruckmessung mit dem transpalpebralen Tonometer TGDc-01„PRA“ im Vergleich zur Applanationstonometrie nach Goldmann bei Glaukompatienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2005;222(2):123-131. doi:10.1055/s-2005-857881
139. Anderson DR, Grant WM. Re-evaluation of the Schiotz tonometer calibration. *Invest Ophthalmol.* 1970;9(6):430-446.
140. Friedenwald JS. Tonometer calibration; an attempt to remove discrepancies found in the 1954 calibration scale for Schiotz tonometers. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1957;61(1):108-122.

141. McBAIN EH. Tonometer Calibration: II. Ocular Rigidity. *AMA Arch Ophthalmol.* 1958;60(6):1080. doi:10.1001/archopht.1958.00940081100015
142. Ohana O, Varssano D, Shemesh G. Comparison of intraocular pressure measurements using Goldmann tonometer, I-care pro, Tonopen XL, and Schiøtz tonometer in patients after Descemet stripping endothelial keratoplasty. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(7):579. doi:10.4103/ijo.IJO_31_17
143. Senthil S, Chary R, Ali MH, et al. Schiøtz Scleral Intraocular Pressure Readings Predict Goldmann Applanation Readings Better Than Rebound Tonometry. *Cornea.* 2019;38(9):1117-1123. doi:10.1097/ICO.0000000000002033
144. Estrovich IE, Shen C, Chu Y, et al. Schiøtz Tonometry Accurately Measures Intraocular Pressure in Boston Type 1 Keratoprosthesis Eyes. *Cornea.* 2015;34(6):682-685. doi:10.1097/ICO.0000000000000406
145. Nagarajan S, Velayutham V, Ezhumalai G. Comparative evaluation of applanation and indentation tonometers in a community ophthalmology setting in Southern India. *Saudi Journal of Ophthalmology.* 2016;30(2):83-87. doi:10.1016/j.sjopt.2015.11.002
146. Sales-Sanz M, Arranz-Marquez E, Arruabarrena C, Teus MA. Influence of LASEK on Schiøtz, Goldmann and dynamic contour Tonometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(1):173-179. doi:10.1007/s00417-017-3825-4
147. Desai BK. Tonometry. In: Ganti L, ed. *Atlas of Emergency Medicine Procedures.* Springer New York; 2016:297-303. doi:10.1007/978-1-4939-2507-0_51
148. Maurice DM. A RECORDING TONOMETER. *British Journal of Ophthalmology.* 1958;42(6):321-335. doi:10.1136/bjo.42.6.321

149. Minckler DS, Baerveldt G, Heuer DK, Quillen-Thomas B, Walonker AF, Weiner J. Clinical Evaluation of the Oculab Tono-Pen. *American Journal of Ophthalmology*. 1987;104(2):168-173. doi:10.1016/0002-9394(87)90010-9
150. Mark LK, Asbell PA, Torres MA, Failla SJ. Accuracy of Intraocular Pressure Measurements with Two Different Tonometers Through Bandage Contact Lenses: *Cornea*. 1992;11(4):277-281. doi:10.1097/00003226-199207000-00001
151. Panek WC, Boothe WA, Lee DA, Zemplenyi E, Pettit TH. Intraocular Pressure Measurement With the Tono-Pen Through Soft Contact Lenses. *American Journal of Ophthalmology*. 1990;109(1):62-65. doi:10.1016/S0002-9394(14)75580-1
152. Schornack M, Rice M, Hodge D. Tonopen XL Assessment of Intraocular Pressure Through Silicone Hydrogel Contact Lenses. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2012;38(5):270-273. doi:10.1097/ICL.0b013e318257a123
153. Blumberg MJ, Varikuti VNV, Weiner A. Real-world comparison between the Tonopen and Goldmann applanation tonometry in a university glaucoma clinic. *Int Ophthalmol*. 2021;41(5):1815-1825. doi:10.1007/s10792-021-01742-z
154. Yang HS, Kim JG, Ko HS, Lee KS, Won HJ. In vivo validation of the new Tonopen AVIA tonometer using manometers placed in the anterior chamber and the vitreous cavity under various vitreous conditions. *Curr Eye Res*. 2014;39(4):370-377. doi:10.3109/02713683.2013.846387
155. Bilgeç MD, Atalay E, Sözer Ö, Gürsoy H, Bilgin M, Yıldırım N. The influence of corneal geometrical and biomechanical properties on tonometry readings in keratoconic eyes. *Int Ophthalmol*. 2020;40(4):849-857. doi:10.1007/s10792-019-01248-9

156. Grewal DS, Stinnett SS, Folgar FA, et al. A Comparative Study of Rebound Tonometry With Tonopen and Goldmann Applanation Tonometry Following Vitreoretinal Surgery. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;161:22-28.e8. doi:10.1016/j.ajo.2015.09.022
157. Kato Y, Nakakura S, Matsuo N, et al. Agreement among Goldmann applanation tonometer, iCare, and Icare PRO rebound tonometers; non-contact tonometer; and Tonopen XL in healthy elderly subjects. *Int Ophthalmol*. 2018;38(2):687-696. doi:10.1007/s10792-017-0518-2
158. Mackay RS, Marg E. FAST, AUTOMATIC, ELECTRONIC TONOMETERS BASED ON AN EXACT THEORY. *Acta Ophthalmologica*. 2009;37(5):495-507. doi:10.1111/j.1755-3768.1959.tb03461.x
159. Hessemer V, Rössler R, Jacobi KW. Tono-Pen, a new tonometer. *Int Ophthalmol*. 1989;13(1-2):51-56. doi:10.1007/BF02028638
160. Moses RA. The Pneumatograph: A Laboratory Study. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(3):547. doi:10.1001/archopht.1979.01020010291023
161. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmologica*. 2009;67(S191):9-13. doi:10.1111/j.1755-3768.1989.tb07080.x
162. Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P. Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmologica*. 2009;67(S191):25-29. doi:10.1111/j.1755-3768.1989.tb07083.x
163. Silver DM, Geyer O. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res*. 2000;20(2):115-120.
164. Ferguson TJ, Knier CG, Chowdhury UR, et al. Intraocular Pressure Measurement with Pneumatometry and a Tonometer Tip Cover. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(1):127-137. doi:10.1007/s40123-020-00235-z

165. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YCA. Dynamic Contour Tonometry: Presentation of a New Tonometer. *Journal of Glaucoma*. 2005;14(5):344-350. doi:10.1097/01.jig.0000176936.16015.4e
166. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of Dynamic Contour Tonometry with Goldmann Applanation Tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3118. doi:10.1167/iovs.04-0018
167. Perkins ES. The ocular pulse. *Current Eye Research*. 1981;1(1):19-24. doi:10.3109/02713688109019968
168. Mori F. Pulsatile ocular blood flow study: decreases in exudative age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 2001;85(5):531-533. doi:10.1136/bjo.85.5.531
169. Kaufmann C, Fierz A, Kollias SS, Robert YCA. Ocular pulse amplitude in a case of innominate steal syndrome. Study was performed at the Department of Ophthalmology, University Hospital, Zürich, Switzerland. *American Journal of Ophthalmology*. 2002;133(1):155-156. doi:10.1016/S0002-9394(01)01249-1
170. Normalisation of Ocular Pulse Amplitude after Embolisation of Dural Cavernous Sinus Arteriovenous Fistula. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2004;221(05):431-434. doi:10.1055/s-2004-812855
171. Kniestedt C, Lin S, Choe J, et al. Correlation Between Intraocular Pressure, Central Corneal Thickness, Stage of Glaucoma, and Demographic Patient Data: Prospective Analysis of Biophysical Parameters in Tertiary Glaucoma Practice Populations. *Journal of Glaucoma*. 2006;15(2):91-97. doi:10.1097/00061198-200604000-00003
172. Katsimpris J, Theoulakis P, Papadopoulos G, Katsimpris A, Lepidas J, Petropoulos I. Ocular Pulse Amplitude Measurement Using Pascal Dynamic Contour Tonometer in Glaucoma Patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2014;231(04):363-367. doi:10.1055/s-0034-1368220

173. Ing E, Zhang A, Michaelov E, Wang W. Comparison of Dynamic Contour Tonometry and Non-contact Tonometry in Older Patients Presenting with Headache or Vision Loss. *TOOPHTJ*. 2018;12(1):104-109. doi:10.2174/1874364101812010104
174. Rosentreter A, Athanasopoulos A, Schild AM, Lappas A, Cursiefen C, Dietlein TS. Rebound, Applanation, and Dynamic Contour Tonometry in Pathologic Corneas. *Cornea*. 2013;32(3):313-318. doi:10.1097/ICO.0b013e318254a3fb
175. Pahlitzsch M, Gonnermann J, Maier A, et al. Vergleich der dynamischen Konturtonometrie vs. Goldmann-Applanationstonometrie nach dem internationalen Standard für Augentonometer (ISO 8612) in einem Glaukokollektiv. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2014;231(11):1107-1113. doi:10.1055/s-0034-1383012
176. Wang AS, Alencar LM, Weinreb RN, et al. Repeatability and Reproducibility of Goldmann Applanation, Dynamic Contour, and Ocular Response Analyzer Tonometry: *Journal of Glaucoma*. 2013;22(2):127-132. doi:10.1097/IJG.0b013e3182254ba3
177. Jordão MLS, Costa VP, Rodrigues M de LV, Paula JS. Comparison of dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in relation to central corneal thickness in primary congenital glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(1):117-121. doi:10.1007/s00417-012-2027-3
178. Firat PG, Orman G, Doganay S, Demirel S. Influence of corneal parameters in keratoconus on IOP readings obtained with different tonometers. *Clinical and Experimental Optometry*. 2013;96(2):233-237. doi:10.1111/cxo.12016
179. Kotecha A, Elkarmouty A, Ajtony C, Barton K. Interobserver agreement using Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry: comparing ophthalmologists, nurses and technicians. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):854-859. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307219

180. Ito K, Tawara A, Kubota T, Harada Y. IOP Measured by Dynamic Contour Tonometry Correlates With IOP Measured by Goldmann Applanation Tonometry and Non-contact Tonometry in Japanese Individuals. *Journal of Glaucoma*. 2012;21(1):35-40. doi:10.1097/IJG.0b013e31820275b4
181. Krakau CET. A Vibration Tonometer. *Ophthalmic Res*. 1970;1(3):129-139. doi:10.1159/000264510
182. Chui W sang, Lam A, Chen D, Chiu R. The Influence of Corneal Properties on Rebound Tonometry. *Ophthalmology*. 2008;115(1):80-84. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.061
183. Muttuvelu DV, Baggesen K, Ehlers N. Precision and accuracy of the ICare tonometer - Peripheral and central IOP measurements by rebound tonometry. *Acta Ophthalmologica*. 2012;90(4):322-326. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.01987.x
184. Liu J, De Francesco T, Schlenker M, Ahmed II. Icare Home Tonometer: A Review of Characteristics and Clinical Utility. *OPHTH*. 2020;Volume 14:4031-4045. doi:10.2147/OPHTH.S284844
185. Krolo I, Mihaljevic B, Kasumovic A, Ravlic M, Herman J. Rebound Tonometry over Soft Contact Lenses. *Acta Inform Med*. 2020;28(3):185. doi:10.5455/aim.2020.28.185-189
186. Azarcon CP, dela Cruz RC. Rebound tonometry measurements over extended-wear bandage contact lenses. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2020;43(5):503-506. doi:10.1016/j.clae.2020.02.019
187. Jose J, Ve R, Pai Hv, et al. Agreement and repeatability of Icare ic100 tonometer. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(10):2122. doi:10.4103/ijo.IJO_546_19
188. Weng J, Tsai IL, Kuo LL, Tsai CY, Woung LC, Hsiao YC. Intraocular pressure monitoring by rebound tonometry in children with myopia. *Taiwan J Ophthalmol*. 2017;7(3):149. doi:10.4103/tjo.tjo_45_17

189. Chen M, Zhang L, Xu J, et al. Comparability of three intraocular pressure measurement: iCare pro rebound, non-contact and Goldmann applanation tonometry in different IOP group. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):225. doi:10.1186/s12886-019-1236-5
190. Bontzos G, Agiorgiotakis M, Kapsala Z, Detorakis E. Limbal rebound tonometry: clinical comparisons and applications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(9):1795-1799. doi:10.1007/s00417-017-3725-7
191. Kontiola A. A new electromechanical method for measuring intraocular pressure. *Doc Ophthalmol.* 1997;93(3):265-276. doi:10.1007/BF02569066
192. Bhartiya S, Gangwani M, Kalra RB, Aggarwal A, Gagrani M, Sirish KN. 24-hour Intraocular pressure monitoring: the way ahead. *Rom J Ophthalmol.* 2019;63(4):315-320.
193. Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK. Presence and Rapid Decline of Early Morning Intraocular Pressure Peaks in Glaucoma Patients. *Ophthalmology.* 1990;97(5):547-550. doi:10.1016/S0161-6420(90)32543-5
194. Lee D. Age-related changes of ocular parameters in Korean subjects. *OPHTH.* Published online July 2010:725. doi:10.2147/OPHTH.S11661
195. Dabasia PL, Lawrenson JG, Murdoch IE. Evaluation of a new rebound tonometer for self-measurement of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(8):1139-1143. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307674
196. Lorenz K, Korb C, Herzog N, et al. Tolerability of 24-Hour Intraocular Pressure Monitoring of a Pressure-sensitive Contact Lens: *Journal of Glaucoma.* 2013;22(4):311-316. doi:10.1097/IJG.0b013e318241b874

197. Tojo N, Abe S, Ishida M, Yagou T, Hayashi A. The Fluctuation of Intraocular Pressure Measured by a Contact Lens Sensor in Normal-Tension Glaucoma Patients and Nonglaucoma Subjects. *Journal of Glaucoma*. 2017;26(3):195-200. doi:10.1097/IJG.0000000000000517
198. Holló G, Kóthy P, Vargha P. Evaluation of Continuous 24-Hour Intraocular Pressure Monitoring for Assessment of Prostaglandin-induced Pressure Reduction in Glaucoma: *Journal of Glaucoma*. 2014;23(1):e6-e12. doi:10.1097/IJG.0b013e31829e5635
199. Mansouri K, Medeiros FA, Tafreshi A, Weinreb RN. Continuous 24-Hour Monitoring of Intraocular Pressure Patterns With a Contact Lens Sensor: Safety, Tolerability, and Reproducibility in Patients With Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(12):1534. doi:10.1001/archophthalmol.2012.2280
200. Agnifili L, Mastropasqua R, Frezzotti P, et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(1):e14-e21. doi:10.1111/aos.12408
201. Todani A, Behlau I, Fava MA, et al. Intraocular Pressure Measurement by Radio Wave Telemetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9573. doi:10.1167/iovs.11-7878
202. Koutsonas A, Walter P, Roessler G, Plange N. Implantation of a Novel Telemetric Intraocular Pressure Sensor in Patients With Glaucoma (ARGOS Study): 1-Year Results. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(2):1063-1069. doi:10.1167/iovs.14-14925
203. Sousa C. Caracterização dos parâmetros da película lacrimal e da topografia corneal na população adulta portuguesa: um estudo piloto. Published online 2014.
204. Willcox MDP. TFOS DEWS II Tear Film Report. Published online 2017:38.
205. Guillon M, Maïssa C. Tear film evaporation—Effect of age and gender. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010;33(4):171-175. doi:10.1016/j.clae.2010.03.002

206. Cohen AJ, Burkat CN. *Oculofacial, Orbital, and Lacrimal Surgery: A Compendium*; 2019.
207. Alemany AL. *Superficie Ocular y Biomaterials: Lentes de Contacto*; 2010.
208. Öрге FH, Boente CS. The Lacrimal System. *Pediatric Clinics of North America*. 2014;61(3):529-539. doi:10.1016/j.pcl.2014.03.002
209. González-Méojome JM. *Contactología*. José Manuel González-Méijome; 2005.
210. King-Smith E, Fink B, Hill R, Koelling K, Tiffany J. The thickness of the tear film. *Current Eye Research*. 2004;29(4-5):357-368. doi:10.1080/02713680490516099
211. King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a Novel Interferometric Method to Investigate the Relation between Lipid Layer Thickness and Tear Film Thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2418. doi:10.1167/iovs.09-4387
212. Portal C, Gouyer V, Gottrand F, Desseyn JL. Ocular mucins in dry eye disease. *Experimental Eye Research*. 2019;186:107724. doi:10.1016/j.exer.2019.107724
213. Araújo R. Tear Film Parameters and Clinical Performance of Daily Disposable Contact Lenses. Published online 2014.
214. Cher I. A New Look at Lubrication of the Ocular Surface: Fluid Mechanics Behind the Blinking Eyelids. *The Ocular Surface*. 2008;6(2):79-86. doi:10.1016/S1542-0124(12)70271-9
215. Goto E, Tseng SCG. Kinetic Analysis of Tear Interference Images in Aqueous Tear Deficiency Dry Eye before and after Punctal Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(5):1897. doi:10.1167/iovs.02-0818

216. Kuppens EV, Stolwijk TR, de Keizer RJ, van Best JA. Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(12):3442-3448.
217. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol*. 1966;5(3):264-276.
218. Mishima S. SOME PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF THE PRECORNEAL TEAR FILM. *Arch Ophthalmol*. 1965;73:233-241. doi:10.1001/archopht.1965.00970030235017
219. Craig JP, Willcox MDP, Argüeso P, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the Contact Lens Interactions With the Tear Film Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(11):TFOS123. doi:10.1167/iovs.13-13235
220. Gipson IK, Argüeso P. Role of Mucins in the Function of the Corneal and Conjunctival Epithelia. In: *International Review of Cytology*. Vol 231. Elsevier; 2003:1-49. doi:10.1016/S0074-7696(03)31001-0
221. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear Osmolarity in the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;151(5):792-798.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.10.032
222. Keech A, Senchyna M, Jones L. Impact of Time Between Collection and Collection Method on Human Tear Fluid Osmolarity. *Current Eye Research*. 2013;38(4):428-436. doi:10.3109/02713683.2013.763987
223. Sullivan BD, Pepose JS, Foulks GN. Progressively Increased Variation in Tear Osmolarity Mirrors Dry Eye Severity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(12):1481. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.3854

224. Versura P, Campos EC. TearLab ® Osmolarity System for diagnosing dry eye. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2013;13(2):119-129. doi:10.1586/erm.12.142
225. Andrés S, García ML, Espina M, Valero J, Valls O. Tear pH, Air Pollution, and Contact Lenses: *Optometry and Vision Science*. 1988;65(8):627-631. doi:10.1097/00006324-198808000-00006
226. Carney LG. Human Tear pH: Diurnal Variations. *Arch Ophthalmol*. 1976;94(5):821. doi:10.1001/archopht.1976.03910030405011
227. Coles WH, Jaros PA. Dynamics of ocular surface pH. *British Journal of Ophthalmology*. 1984;68(8):549-552. doi:10.1136/bjo.68.8.549
228. Fischer FH, Wiederholt M. Human precorneal tear film pH measured by microelectrodes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1982;218(3):168-170. doi:10.1007/BF02215658
229. Peng CC, Cerretani C, Li Y, et al. Flow Evaporimeter To Assess Evaporative Resistance of Human Tear-Film Lipid Layer. *Ind Eng Chem Res*. 2014;53(47):18130-18139. doi:10.1021/ie5030497
230. Tomlinson A, Doane MG, Mcfadyen A. Inputs and Outputs of the Lacrimal system: Review of Production and Evaporative Loss. *The Ocular Surface*. 2009;7(4):186-198. doi:10.1016/S1542-0124(12)70186-6
231. Cerretani CF, Ho NH, Radke CJ. Water-evaporation reduction by duplex films: Application to the human tear film. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2013;197-198:33-57. doi:10.1016/j.cis.2013.03.007
232. Iwata S, Lemp MA, Holly FJ, Dohlman CH. Evaporation rate of water from the precorneal tear film and cornea in the rabbit. *Invest Ophthalmol*. 1969;8(6):613-619.

233. McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1997;95:79-88; discussion 88-93.
234. Nagyová B, Tiffany JM. Components responsible for the surface tension of human tears. *Current Eye Research.* 1999;19(1):4-11. doi:10.1076/ceyr.19.1.4.5341
235. Tiffany JM, Winter N, Bliss G. Tear film stability and tear surface tension. *Current Eye Research.* 1989;8(5):507-515. doi:10.3109/02713688909000031
236. Mosená CR, Pinheiro MV, Alhadeff PA, Neiva TT, Felberg S. Evaluation of tear film function, ocular surface and tear film in HIV-seropositive patients. *Revista Brasileira de Oftalmologia.* 2015;74(3). doi:10.5935/0034-7280.20150032
237. Abusharha AA, Pearce EI, Fagehi R. Effect of Ambient Temperature on the Human Tear Film. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice.* 2016;42(5):308-312. doi:10.1097/ICL.0000000000000210
238. Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Deutsches Aerzteblatt Online.* Published online January 30, 2015. doi:10.3238/arztebl.2015.0071
239. Vashisht S, Singh S. Evaluation of Phenol Red Thread test versus Schirmer test in dry eyes: A comparative study. *Int J App Basic Med Res.* 2011;1(1):40. doi:10.4103/2229-516X.81979
240. Cho P, Yap M. Schirmer Test. I. A Review: *Optometry and Vision Science.* 1993;70(2):152-156. doi:10.1097/00006324-199302000-00011
241. Saleh TA, McDermott B, Bates AK, Ewings P. Phenol red thread test vs Schirmer's test: a comparative study. *Eye.* 2006;20(8):913-915. doi:10.1038/sj.eye.6702052
242. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The Ocular Surface.* 2017;15(3):539-574. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.001

243. Tian L, Qu J hao, zhang X yu, Sun X guang. Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease. *Journal of Ophthalmology*. 2016;2016:1-6. doi:10.1155/2016/8013621
244. Lira M, Oliveira MECR, Franco S. Comparison of the tear film clinical parameters at two different times of the day. *Clinical and Experimental Optometry*. 2011;94(6):557-562. doi:10.1111/j.1444-0938.2011.00647.x
245. Masmali A, Alqahtani TA, Alharbi A, El-Hiti GA. Comparative Study of Repeatability of Phenol Red Thread Test Versus Schirmer Test in Normal Adults in Saudi Arabia. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2014;40(3):127-131. doi:10.1097/ICL.0000000000000025
246. Dougherty Wood S, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Medical School, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, US, Mian SI, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Medical School, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, US. Diagnostic Tools for Dry Eye Disease. *European Ophthalmic Review*. 2016;10(02):101. doi:10.17925/EOR.2016.10.02.101
247. Holly FJ. Tear Film Physiology: *Optometry and Vision Science*. 1980;57(4):252-257. doi:10.1097/00006324-198004000-00008
248. Johnson ME, Murphy PJ. Measurement of Ocular Surface Irritation on a Linear Interval Scale with the Ocular Comfort Index. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(10):4451. doi:10.1167/iovs.06-1253
249. Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. The Relationship between Tear Meniscus Regularity and Conjunctival Folds. *Optometry and Vision Science*. 2014;91(9):1037-1044. doi:10.1097/OPX.0000000000000358
250. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The Ocular Surface*. 2007;5(2):108-152. doi:10.1016/S1542-0124(12)70083-6

251. Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. The Height and Radius of the Tear Meniscus and Methods for Examining These Parameters: *Cornea*. 2000;19(4):497-500. doi:10.1097/00003226-200007000-00019
252. Yokoi N, Bron A, Tiffany J, Brown N, Hsuan J, Fowler C. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *British Journal of Ophthalmology*. 1999;83(1):92-97. doi:10.1136/bjo.83.1.92
253. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Current Eye Research*. 1996;15(6):653-661. doi:10.3109/02713689609008906
254. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The Repeatability of Clinical Measurements of Dry Eye: *Cornea*. 2004;23(3):272-285. doi:10.1097/00003226-200404000-00010
255. Wei A, Le Q, Hong J, Wang W, Wang F, Xu J. Assessment of Lower Tear Meniscus. *Optom Vis Sci*. 2016;93(11):1420-1425. doi:10.1097/OPX.0000000000000986
256. Li J, Shen M, Wang J, et al. Clinical Significance of Tear Menisci in Dry Eye. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2012;38(3):183-187. doi:10.1097/ICL.0b013e318252ce0c
257. Wang J, Palakuru JR, Aquavella JV. Correlations Among Upper and Lower Tear Menisci, Noninvasive Tear Break-up Time, and the Schirmer Test. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(5):795-800.e1. doi:10.1016/j.ajo.2007.12.035
258. Norn MS. DESICCATION OF THE PRECORNEAL FILM: II. Permanent Discontinuity and Dellen. *Acta Ophthalmologica*. 2009;47(4):881-889. doi:10.1111/j.1755-3768.1969.tb03712.x
259. Pflugfelder SC, Tseng SCG, Sanabria O, et al. Evaluation of Subjective Assessments and Objective Diagnostic Tests for Diagnosing Tear-Film Disorders Known to Cause Ocular Irritation: *Cornea*. 1998;17(1):38. doi:10.1097/00003226-199801000-00007

260. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Current Eye Research*. 1985;4(1):9-12. doi:10.3109/02713688508999961
261. Savini G. The challenge of dry eye diagnosis. *OPHTH*. Published online March 2008:31. doi:10.2147/OPHTH.S1496
262. Lemp MA, Hamill JR. Factors Affecting Tear Film Breakup in Normal Eyes. *Archives of Ophthalmology*. 1973;89(2):103-105. doi:10.1001/archopht.1973.01000040105007
263. Cho P, Brown B, Chan I, Conway R, Yap M. Reliability of the Tear Break-Up Time Technique of Assessing Tear Stability and the Locations of the Tear Break-Up in Hong Kong Chinese: *Optometry and Vision Science*. 1992;69(11):879-885. doi:10.1097/00006324-199211000-00007
264. Korb DR, Greiner JV, Herman J. Comparison of Fluorescein Break-Up Time Measurement Reproducibility Using Standard Fluorescein Strips Versus the Dry Eye Test (DET) Method: *Cornea*. 2001;20(8):811-815. doi:10.1097/00003226-200111000-00007
265. Pult H, Riede-Pult BH. A new modified fluorescein strip: Its repeatability and usefulness in tear film break-up time analysis. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2012;35(1):35-38. doi:10.1016/j.clae.2011.07.005
266. García-Resúa C, Lira M, MJ Giráldez, E Yebra-Pimentel. Estudio del tiempo de ruptura lacrimal en una población joven. *Rev Esp Contact*. 2005;12:17-26.
267. Gumus K, Crockett CH, Rao K, et al. Noninvasive Assessment of Tear Stability with the Tear Stability Analysis System in Tear Dysfunction Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):456. doi:10.1167/jovs.10-5292

268. Szczesna DH, Alonso-Caneiro D, Iskander DR, Read SA, Collins MJ. Predicting Dry Eye Using Noninvasive Techniques of Tear Film Surface Assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(2):751. doi:10.1167/iovs.10-5173
269. Figueroa-Ortiz LC, Jiménez Rodríguez E, García-Ben A, García-Campos J. Estudio de la función lagrimal y la superficie conjuntival en pacientes diabéticos. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2011;86(4):107-112. doi:10.1016/j.oftal.2010.12.010
270. Thomas J. The effect of smoking on the ocular surface and the precorneal tear film. *AMJ*. 2012;5(4):221-226. doi:10.4066/AMJ.2012.1035
271. Ünlü C, Guney E, Sezgin Akçay BI, Erdogan G, Akcali G, Bayramlar H. Comparison of ocular-surface disease index questionnaire, tearfilm break-up time, and Schirmer tests for the evaluation of the tearfilm in computer users with and without dry-eye symptomatology. *OPHTH*. Published online August 2012:1303. doi:10.2147/OPHTH.S33588
272. Xi L, Qin J, Bao Y. Assessment of tear film optical quality in a young short tear break-up time dry eye: Case-control study. *Medicine*. 2019;98(40):e17255. doi:10.1097/MD.00000000000017255
273. Ozulken K, Aksoy Aydemir G, Tekin K, Mumcuoğlu T. Correlation of Non-invasive Tear Break-Up Time with Tear Osmolarity and Other Invasive Tear Function Tests. *Seminars in Ophthalmology*. 2020;35(1):78-85. doi:10.1080/08820538.2020.1730916
274. Szczesna DH, Iskander DR. Lateral Shearing Interferometry for Analysis of Tear Film Surface Kinetics. *Optometry and Vision Science*. 2010;87(7):513-517. doi:10.1097/OPX.0b013e3181e17279
275. Cho P, Douthwaite W. The Relation between Invasive and Noninvasive Tear Break-Up Time: *Optometry and Vision Science*. 1995;72(1):17-22. doi:10.1097/00006324-199501000-00004

276. Lamble JW, Gilbert D, Ashford JJ. The break-up time of artificial pre-ocular films on the rabbit cornea. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;28(5):450-451. doi:10.1111/j.2042-7158.1976.tb04654.x
277. Holly FJ. Tear Film Physiology and Contact Lens Wear. II. Contact Lens-Tear Film Interaction: *Optometry and Vision Science*. 1981;58(4):331-341. doi:10.1097/00006324-198104000-00012
278. Craig JP, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1995;15(6):569-574.
279. Bandlitz S, Peter B, Pflugl T, et al. Agreement and repeatability of four different devices to measure non-invasive tear breakup time (NIBUT). *Contact Lens and Anterior Eye*. 2020;43(5):507-511. doi:10.1016/j.clae.2020.02.018
280. Bhandari V, Reddy JK, Relekar K, Ingawale A, Shah N. Non-invasive assessment of tear film stability with a novel corneal topographer in Indian subjects. *Int Ophthalmol*. 2016;36(6):781-790. doi:10.1007/s10792-016-0186-7
281. Binotti WW, Bayraktutar B, Ozmen MC, Cox SM, Hamrah P. A Review of Imaging Biomarkers of the Ocular Surface. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2020;46(2):S84-S105. doi:10.1097/ICL.0000000000000684
282. Hong J, Sun X, Wei A, et al. Assessment of Tear Film Stability in Dry Eye With a Newly Developed Keratograph. *Cornea*. 2013;32(5):716-721. doi:10.1097/ICO.0b013e3182714425
283. Downie LE. Automated Tear Film Surface Quality Breakup Time as a Novel Clinical Marker for Tear Hyperosmolarity in Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(12):7260. doi:10.1167/iovs.15-17772
284. Koh S, Ikeda C, Fujimoto H, et al. Regional Differences in Tear Film Stability and Meibomian Glands in Patients With Aqueous-Deficient Dry Eye. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2016;42(4):250-255. doi:10.1097/ICL.0000000000000191

285. Su TY, Ho WT, Chang SW, Chiang HK. Thermographic evaluation of tear film break-up time to study tear film stability. *International Journal of Thermal Sciences*. 2016;99:36-40. doi:10.1016/j.ijthermalsci.2015.07.032
286. Norbäck D, Hashim JH, Hashim Z, Sooria V, Ismail SA, Wieslander G. Ocular symptoms and tear film break up time (BUT) among junior high school students in Penang, Malaysia - Associations with fungal DNA in school dust. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(4):697-703. doi:10.1016/j.ijheh.2017.01.016
287. Mooi JK, Wang MTM, Lim J, Müller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2017;40(3):170-174. doi:10.1016/j.clae.2017.01.004
288. Guillon M, Dumbleton KA, Theodoratos P, et al. Association Between Contact Lens Discomfort and Pre-lens Tear Film Kinetics. *Optom Vis Sci*. 2016;93(8):881-891. doi:10.1097/OPX.0000000000000866
289. Nosch DS, Pult H, Albon J, Purslow C, Murphy PJ. Relationship between Corneal Sensation, Blinking, and Tear Film Quality. *Optometry and Vision Science*. 2016;93(5):471-481. doi:10.1097/OPX.0000000000000827
290. Isenberg SJ, Del Signore M, Chen A, Wei J, Guillon JP. The lipid layer and stability of the preocular tear film in newborns and infants. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1408-1411. doi:10.1016/S0161-6420(03)00451-2
291. Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, Saracino M, Mitchell GL. Evaluation of Tear Film Interference Patterns and Measures of Tear Break-Up Time: *Optometry and Vision Science*. 2002;79(6):363-369. doi:10.1097/00006324-200206000-00009
292. Guillon M, Styles E, Guillon JP, Maïssa C, Guillon M. Preocular Tear Film Characteristics of Nonwearers and Soft Contact Lens Wearers: *Optometry and Vision Science*. 1997;74(5):273-279. doi:10.1097/00006324-199705000-00022

293. Menzies KL, Srinivasan S, Prokopich CL, Jones L. Infrared Imaging of Meibomian Glands and Evaluation of the Lipid Layer in Sjogren's Syndrome Patients and Nondry Eye Controls. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(2):836-841. doi:10.1167/iovs.14-13864
294. Maïssa C, Guillon M. Tear film dynamics and lipid layer characteristics—Effect of age and gender. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010;33(4):176-182. doi:10.1016/j.clae.2010.02.003
295. Golebiowski B, Chao C, Stapleton F, Jalbert I. Corneal Nerve Morphology, Sensitivity, and Tear Neuropeptides in Contact Lens Wear. *Optom Vis Sci*. 2017;94(4):534-542. doi:10.1097/OPX.0000000000001063
296. Jones SM, Nischal KK. The non-invasive tear film break-up time in normal children. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(9):1129-1133. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303236
297. Rohit A, Willcox MDP, Brown SHJ, Mitchell TW, Stapleton F. Clinical and Biochemical Tear Lipid Parameters in Contact Lens Wearers. *Optometry and Vision Science*. 2014;91(12):1384-1390. doi:10.1097/OPX.0000000000000420
298. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the Lipid Layer in Human Tear Film Stability and Evaporation: *Optometry and Vision Science*. 1997;74(1):8-13. doi:10.1097/00006324-199701000-00014
299. Goto E. Differentiation of Lipid Tear Deficiency Dry Eye by Kinetic Analysis of Tear Interference Images. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(2):173. doi:10.1001/archophth.121.2.173
300. Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of Lipid Layer Thickness Measurement of the Tear Film as a Diagnostic Tool for Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea*. 2013;32(12):1549-1553. doi:10.1097/ICO.0b013e3182a7f3e1
301. Fujishima H, Toda I, Yamada M, Sato N, Tsubota K. Corneal temperature in patients with dry eye evaluated by infrared radiation thermometry. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80(1):29-32. doi:10.1136/bjo.80.1.29

302. Su TY, Hwa CK, Liu PH, et al. Noncontact detection of dry eye using a custom designed infrared thermal image system. *J Biomed Opt.* 2011;16(4):046009. doi:10.1117/1.3562964
303. Craig JP, Singh I, Tomlinson A, Morgan PB, Efron N. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye.* 2000;14(4):635-641. doi:10.1038/eye.2000.156
304. Kamao T, Yamaguchi M, Kawasaki S, Mizoue S, Shiraishi A, Ohashi Y. Screening for Dry Eye With Newly Developed Ocular Surface Thermographer. *American Journal of Ophthalmology.* 2011;151(5):782-791.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.10.033
305. Abusharha AA, Pearce EI. The Effect of Low Humidity on the Human Tear Film. *Cornea.* 2013;32(4):429-434. doi:10.1097/ICO.0b013e31826671ab
306. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the Lipid Layer in Human Tear Film Stability and Evaporation: *Optometry and Vision Science.* 1997;74(1):8-13. doi:10.1097/00006324-199701000-00014
307. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased Tear Evaporation in Eyes With Keratoconjunctivitis Sicca. *Archives of Ophthalmology.* 1983;101(4):557-558. doi:10.1001/archopht.1983.01040010557003
308. Mathers WD, Daley TE. Tear Flow and Evaporation in Patients with and without Dry Eye. *Ophthalmology.* 1996;103(4):664-669. doi:10.1016/S0161-6420(96)30637-4
309. Mathers WD, Binarao G, Petroll M. Ocular Water Evaporation and the Dry Eye: A New Measuring Device. *Cornea.* 1993;12(4):335-340. doi:10.1097/00003226-199307000-00010
310. Nichols KK, Nichols JJ, Zadnik K. Frequency of Dry Eye Diagnostic Test Procedures Used in Various Modes of Ophthalmic Practice: *Cornea.* 2000;19(4):477-482. doi:10.1097/00003226-200007000-00015

311. Korb DR. Survey of Preferred Tests for Diagnosis of the Tear Film and Dry Eye: *Cornea*. 2000;19(4):483-486. doi:10.1097/00003226-200007000-00016
312. Okumura Y, Inomata T, Iwata N, et al. A Review of Dry Eye Questionnaires: Measuring Patient-Reported Outcomes and Health-Related Quality of Life. *Diagnostics*. 2020;10(8):559. doi:10.3390/diagnostics10080559
313. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the Dry Eye Questionnaire to Measure Symptoms of Ocular Irritation in Patients With Aqueous Tear Deficient Dry Eye: *Cornea*. 2002;21(7):664-670. doi:10.1097/00003226-200210000-00007
314. Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010;33(2):55-60. doi:10.1016/j.clae.2009.12.010
315. Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, et al. Development and Validation of the Dry Eye-Related Quality-of-Life Score Questionnaire. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(10):1331. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4503
316. Abetz L, Rajagopalan K, Mertzanis P, et al. Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9(1):111. doi:10.1186/1477-7525-9-111
317. McMonnies CW, Ho A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc*. 1987;58(7):588-591.
318. Schiffman RM. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615. doi:10.1001/archopht.118.5.615

319. Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, et al. Development and Validation of a Short Global Dry Eye Symptom Index. *The Ocular Surface*. 2007;5(1):50-57. doi:10.1016/S1542-0124(12)70053-8
320. Blackie CA, Solomon JD, Scaffidi RC, Greiner JV, Lemp MA, Korb DR. The Relationship Between Dry Eye Symptoms and Lipid Layer Thickness. *Cornea*. 2009;28(7):789-794. doi:10.1097/ICO.0b013e318191b870
321. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, et al. Characterization of Ocular Surface Symptoms From Optometric Practices in North America: *Cornea*. 2001;20(6):610-618. doi:10.1097/00003226-200108000-00011
322. Chalmers RL, Begley CG, Moody K, Hickson-Curran SB. Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8) and Opinion of Contact Lens Performance. *Optometry and Vision Science*. 2012;89(10):1435-1442. doi:10.1097/OPX.0b013e318269c90d
323. Versura P, Frigato M, Cellini M, Mulè R, Malavolta N, Campos EC. Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patients. *Eye*. 2007;21(2):229-237. doi:10.1038/sj.eye.6702204
324. Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An Evaluation of the Efficacy of Fluorescein, Rose Bengal, Lissamine Green, and a New Dye Mixture for Ocular Surface Staining. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2008;34(1):61-64. doi:10.1097/ICL.0b013e31811ead93
325. Hamrah P, Alipour F, Jiang S, Sohn JH, Foulks GN. Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. *Eye*. 2011;25(11):1429-1434. doi:10.1038/eye.2011.184
326. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A Simplified Quantitative Method for Assessing Keratoconjunctivitis Sicca From the Sjögren's Syndrome International Registry. *American Journal of Ophthalmology*. 2010;149(3):405-415. doi:10.1016/j.ajo.2009.09.013

327. Peterson RC, Wolffsohn JS, Fowler CW. Optimization of Anterior Eye Fluorescein Viewing. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;142(4):572-575.e2. doi:10.1016/j.ajo.2006.04.062
328. Korb DR, Herman JP, Greiner JV, et al. Lid Wiper Epitheliopathy and Dry Eye Symptoms: *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2005;31(1):2-8. doi:10.1097/01.ICL.0000140910.03095.FA
329. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al. Dry Eye in the Beaver Dam Offspring Study: Prevalence, Risk Factors, and Health-Related Quality of Life. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;157(4):799-806. doi:10.1016/j.ajo.2013.12.023
330. Yang WJ, Yang YN, Cao J, et al. Risk Factors for Dry Eye Syndrome: A Retrospective Case-Control Study. *Optometry and Vision Science*. 2015;92(9):e199-e205. doi:10.1097/OPX.0000000000000541
331. Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clinical and Experimental Optometry*. 2015;98(1):45-53. doi:10.1111/cxo.12210
332. Nichols JJ, King-Smith PE. The Impact of Hydrogel Lens Settling on the Thickness of the Tears and Contact Lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(8):2549. doi:10.1167/iovs.04-0149
333. Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. Comparison of Human Tear Film Osmolarity Measured by Electrical Impedance and Freezing Point Depression Techniques. *Cornea*. 2010;29(9):1036-1041. doi:10.1097/ICO.0b013e3181cd9a1d
334. Scuderi G, Contestabile MT, Gagliano C, Iacovello D, Scuderi L, Avitabile T. Effects of phytoestrogen supplementation in postmenopausal women with dry eye syndrome: a randomized

clinical trial. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2012;47(6):489-492. doi:10.1016/j.jcjo.2012.08.019

335. Gagliano C, Caruso S, Napolitano G, et al. Low levels of 17- β -oestradiol, oestrone and testosterone correlate with severe evaporative dysfunctional tear syndrome in postmenopausal women: a case-control study. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):371-376. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302705

336. Careba I, Chiva A, Totir M, Ungureanu E, Gradinaru S. Tear lipocalin, lysozyme and lactoferrin concentrations in postmenopausal women. *J Med Life*. 2015;8 Spec Issue:94-98.

337. Srinivasan S, Joyce E, Boone A, Simpson T, Jones L, Senchyna M. Tear lipocalin and lysozyme concentrations in postmenopausal women. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2010;30(3):257-266. doi:10.1111/j.1475-1313.2010.00714.x

338. Taner P, Akarsu C, Atasoy P, Bayram M, Ergin A. The Effects of Hormone Replacement Therapy on Ocular Surface and Tear Function Tests in Postmenopausal Women. *Ophthalmologica*. 2004;218(4):257-259. doi:10.1159/000078616

339. Pelit A, Bağış T, Kayaselçuk F, Dursun D, Akova Y, Aydin P. Tear Function Tests and Conjunctival Impression Cytology before and after Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women. *European Journal of Ophthalmology*. 2003;13(4):337-342. doi:10.1177/112067210301300402

340. Schaumberg DA. Hormone Replacement Therapy and Dry Eye Syndrome. *JAMA*. 2001;286(17):2114. doi:10.1001/jama.286.17.2114

341. Yazici A, Sari ES, Sahin G, et al. Change in Tear Film Characteristics in Visual Display Terminal Users. *European Journal of Ophthalmology*. 2015;25(2):85-89. doi:10.5301/ejo.5000525

342. Kojima T, Ibrahim OMA, Wakamatsu T, et al. The Impact of Contact Lens Wear and Visual Display Terminal Work on Ocular Surface and Tear Functions in Office Workers. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;152(6):933-940.e2. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.025

343. Hirota M, Uozato H, Kawamorita T, Shibata Y, Yamamoto S. Effect of Incomplete Blinking on Tear Film Stability. *Optometry and Vision Science*. 2013;90(7):650-657. doi:10.1097/OPX.0b013e31829962ec
344. Hirayama M, Murat D, Liu Y, Kojima T, Kawakita T, Tsubota K. Efficacy of a novel moist cool air device in office workers with dry eye disease. *Acta Ophthalmologica*. 2013;91(8):756-762. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02485.x
345. Cardona G, García C, Serés C, Vilaseca M, Gispets J. Blink Rate, Blink Amplitude, and Tear Film Integrity during Dynamic Visual Display Terminal Tasks. *Current Eye Research*. 2011;36(3):190-197. doi:10.3109/02713683.2010.544442
346. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Mathews J, Leake K, Bell J. Factors Affecting Evaporation Rates of Tear Film Components Measured In Vitro. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2009;35(1):32-37. doi:10.1097/ICL.0b013e318193f4fc
347. López-Miguel A, Tesón M, Martín-Montañez V, et al. Dry Eye Exacerbation in Patients Exposed to Desiccating Stress under Controlled Environmental Conditions. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;157(4):788-798.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.01.001
348. Torricelli AAM, Novaes P, Matsuda M, Alves MR, Monteiro MLR. Ocular surface adverse effects of ambient levels of air pollution. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(5):377-381. doi:10.1590/S0004-27492011000500016
349. Torricelli AAM, Matsuda M, Novaes P, et al. Effects of ambient levels of traffic-derived air pollution on the ocular surface: Analysis of symptoms, conjunctival goblet cell count and mucin 5AC gene expression. *Environmental Research*. 2014;131:59-63. doi:10.1016/j.envres.2014.02.014
350. Prigol AM, Tenório MB, Matschinske R, Gehlen ML, Skare T. Tradução e validação do índice da doença da superfície ocular para a língua portuguesa. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75(1):24-28. doi:10.1590/S0004-27492012000100005

351. Walt JG, Rowe MM, Stern KL. Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index [abstract]. *Drug Inf J*. Published online 1997:1436.
352. Langis Michaud. Screening, diagnosis and Management of Dry Eye disease: Practical Guidelines for Canadian Optometrists. Published online 2015. doi:10.13140/RG.2.1.2788.4963
353. Montgomery DC, Runger GC. *Applied Statistics and Probability for Engineers*. 3rd ed. Wiley; 2003.
354. Chan YH. Biostatistics 104: correlational analysis. *Singapore Med J*. 2003;44(12):614-619.
355. Portal do INE. Accessed October 17, 2021. https://portal-rpe01.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=ine_main&xpid=INE
356. Sherry A, Aridi M, Ghach W. Prevalence and risk factors of symptomatic dry eye disease in Lebanon. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2020;43(4):355-358. doi:10.1016/j.clae.2019.08.001
357. Borrelli M, Frings A, Geerling G, Finis D. Gender-Specific Differences in Signs and Symptoms of Dry Eye Disease. *Current Eye Research*. 2021;46(3):294-301. doi:10.1080/02713683.2020.1801758
358. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):334-365. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.003
359. Boccardo L. Self-reported symptoms of mask-associated dry eye: A survey study of 3,605 people. *Contact Lens and Anterior Eye*. Published online January 2021:101408. doi:10.1016/j.clae.2021.01.003
360. Giannaccare G, Vaccaro S, Mancini A, Scorcia V. Dry eye in the COVID-19 era: how the measures for controlling pandemic might harm ocular surface. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(11):2567-2568. doi:10.1007/s00417-020-04808-3

361. Pult H, Purslow C, Murphy PJ. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye*. 2011;25(4):502-510. doi:10.1038/eye.2010.228
362. Puinhas A, Sampaio P, Castanheira EMS, Real Oliveira MECD, Lira M. Comparison of IgA, TNF- α and surface tension of the tear film in two different times of the day. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2013;36(3):140-145. doi:10.1016/j.clae.2012.12.005
363. Remeseiro B, Bolon-Canedo V, Peteiro-Barral D, et al. A Methodology for Improving Tear Film Lipid Layer Classification. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2014;18(4):1485-1493. doi:10.1109/JBHI.2013.2294732
364. Pekmezci M. Effect of Measurement Order Between Right and Left Eyes on Intraocular Pressure Measurement. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(3):276. doi:10.1001/archophthalmol.2011.33
365. Yassin SA, Al-Tamimi ER. Age, gender and refractive error association with intraocular pressure in healthy Saudi participants: A cross-sectional study. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2016;30(1):44-48. doi:10.1016/j.sjopt.2015.11.007
366. Lee YR, Kook MS, Joe SG, et al. Circadian (24-hour) Pattern of Intraocular Pressure and Visual Field Damage in Eyes with Normal-Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(2):881. doi:10.1167/iovs.11-7846
367. Pluháček F, Unzeitigová A, Marešová K, Rybář J. The Influence of the Cornea on Intraocular Pressure Measurement by ICARE PRO and ORA. *CSO*. 2019;75(3):111-118. doi:10.31348/2019/3/1
368. Salouti R, Alishiri AA, Gharebaghi R, et al. Comparison among Ocular Response Analyzer, Corvis ST and Goldmann applanation tonometry in healthy children. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(8):1330-1336. doi:10.18240/ijo.2018.08.13

369. García-Resúa C, González-Mejjome JM, Gilino J, Yebra-Pimentel E. Accuracy of the New iCare Rebound Tonometer vs. Other Portable Tonometers in Healthy Eyes. *Optometry and Vision Science*. 2006;83(2):102-107. doi:10.1097/01.opx.0000200673.96758.7b
370. Fernandes P, Diaz-Rey JA, Jorge J. Comparison of the iCare rebound tonometer with the Goldmann tonometer in a normal population. Published online 2005:5.
371. Franco S, Lira M. Biomechanical properties of the cornea measured by the Ocular Response Analyzer and their association with intraocular pressure and the central corneal curvature. *Clinical and Experimental Optometry*. 2009;92(6):469-475. doi:10.1111/j.1444-0938.2009.00414.x
372. Franco S, Lira M. Biomechanical properties of the cornea measured by the Ocular Response Analyzer and their association with intraocular pressure and the central corneal curvature. *Clinical and Experimental Optometry*. 2009;92(6):469-475. doi:10.1111/j.1444-0938.2009.00414.x
373. Kotecha A. What Biomechanical Properties of the Cornea Are Relevant for the Clinician? *Survey of Ophthalmology*. 2007;52(6):S109-S114. doi:10.1016/j.survophthal.2007.08.004
374. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal Thickness- and Age-Related Biomechanical Properties of the Cornea Measured with the Ocular Response Analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(12):5337. doi:10.1167/iovs.06-0557
375. Rao A, Kumar M, Prakash B, Varshney G. Relationship of Central Corneal Thickness and Intraocular Pressure by iCare Rebound Tonometer: *Journal of Glaucoma*. 2014;23(6):380-384. doi:10.1097/IJG.0b013e318279b819
376. Souza M, Medeiros F, Villela F, Alves M. Relationship between the biomechanical properties of the cornea and anterior segment measurements. *Clinics*. 2018;73. doi:10.6061/clinics/2018/e491

377. Oncel B, Dinc UA, Gorgun E, Ilgaz Yalvaç B. Diurnal Variation of Corneal Biomechanics and Intraocular Pressure in Normal Subjects. *European Journal of Ophthalmology*. 2009;19(5):798-803. doi:10.1177/112067210901900518

Capítulo 8

Anexos

Anexo 1 - Consentimento informado

DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

O presente documento visa informá-lo acerca dos objetivos, métodos, benefícios previstos e riscos potenciais inerentes ao estudo para o qual se está a voluntariar, intitulado **“Influência da película lacrimal na medição da pressão intraocular”**.

- **Leia com atenção todo o conteúdo deste documento e não hesite em solicitar mais informações caso tenha dúvidas.**

O presente documento e os procedimentos a que diz respeito, respeitam a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial (Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000, Seul 2008).

Atualmente a patologia do glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo, afetando cerca de 80 milhões de pessoas, sendo os principais fatores de risco o aumento da idade, pressão intraocular elevada e predisposição genética. Para a deteção precoce de alterações da pressão intraocular é essencial determinar todas as fontes de erro na sua medição. Neste estudo pretende-se perceber de que forma as alterações da película lacrimal alteram a medição da pressão intraocular.

Exames a realizar:

Todos os testes foram devidamente testados e comprovados a nível mundial e são utilizados na prática clínica. Não se pretende testar qualquer método novo mas apenas obter dados que serão posteriormente analisados.

Será realizada apenas uma consulta, a qual deverá ter a duração de cerca de 30 minutos. A consulta será realizada em concordância com a disponibilidade do participante.

Avaliação da película lacrimal: Através da utilização do Tearscope Plus e do Topógrafo Medmont E200 será feita uma avaliação objetiva da película lacrimal

Tonometria: Serão obtidos dados da pressão intraocular com o tonómetro iCare e com o tonómetro de não contacto. Ambos os aparelhos são utilizados em clínicas oftalmológicas e em óticas e são extremamente seguros. A cada medição o paciente pode sentir umas pequenas “cócegas”.

Analisador de resposta ocular: Será utilizado o Reichert Ocular Response Analyzer (ORA) para medir a pressão intraocular corrigida e alguns parâmetros biomecânicos da córnea. O ORA é um instrumento não invasivo e seguro, podendo provocar a mesma sensação que o tonómetro de não contacto.

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Declaração de conformidade:

Coloque as iniciais do seu primeiro e último nome à frente de cada afirmação se concordar com a mesma:

O paciente declara que lhe foi prestada informação adequada, e foi igualmente dada oportunidade de colocar qualquer questão, tendo sido respondida de modo satisfatório.

Compreendo que posso recusar a qualquer momento a continuidade da minha participação no estudo.

Concordo em que os dados obtidos sejam utilizados de forma anónima os fins científicos ou académicos que a equipa investigadora considerar apropriados. com

Braga, _____ de _____ de 2021

O voluntário: _____ Assinatura: _____

Contacto do Investigador: filipe.silva.opt@gmail.com

Contactos Investigador Principal: mlira@fisica.uminho.pt

Anexo 2 - IDSO Alterado

Índice de doença da superfície ocular (IDSO)

Nº Paciente: _____

Na semana passada sentiu algum destes sintomas ?

	Os 7 dias da semana	5 a 6 dias da semana	3 a 4 dias da semana	1 a 2 dias da semana	Nenhum dia da semana
1. Incómodo provocado pela claridade	4	3	2	1	0
2. Sensação de areia nos olhos	4	3	2	1	0
3. Ardência nos olhos	4	3	2	1	0
4. Visão Turva	4	3	2	1	0
5. Má visão	4	3	2	1	0

Deixou de fazer, ou não conseguiu fazer bem alguma das coisas abaixo por causa dos olhos?

	Os 7 dias da semana	5 a 6 dias da semana	3 a 4 dias da semana	1 a 2 dias da semana	Nenhum dia da semana
6. Ler	4	3	2	1	0
7. Conduzir à noite	4	3	2	1	0
8. Usar o computador ou multibanco	4	3	2	1	0
9. Ver televisão	4	3	2	1	0

Na semana passada já sentiu incomodo ou desconforto em alguma destas situações?

	Os 7 dias da semana	5 a 6 dias da semana	3 a 4 dias da semana	1 a 2 dias da semana	Nenhum dia da semana
--	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

	semana	semana	semana	semana	semana
10. O vento incomoda os olhos	4	3	2	1	0
11. Lugares secos incomodam os olhos	4	3	2	1	0
12. Lugares com ar-condicionado incomodam os olhos	4	3	2	1	0

Desde o início da pandemia, sentiu algum agravamento do desconforto ou sintomas questionados ao longo deste questionário ?

Anexo 3 - Ficha de Anotações

Nome: _____

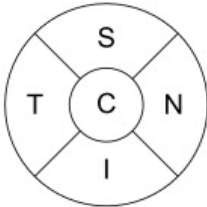
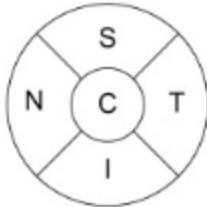
Data de Nascimento: ____/____/____

Data: ____/____/____ Hora: _____

FICHA DE ANOTAÇÕES

ID n°: _____

Temperatura: _____ Humidade: _____

	OD	OE
Camada Lipídica	_____	_____
NIBUT (seg)	____/____/____	____/____/____
Zona de 1º Rotura		
NIBUT		
PIO (iCare) (mmHg)	____/____/____	____/____/____
PIO (NCT) (mmHg)	____/____/____	____/____/____
PIO CC (ORA) (mmHg)	_____	_____

<p>Propriedades biomecânicas da córnea</p>	<p>Histerese Corneal (CH)_____</p> <p>Fator de resistência corneal (CRF)_____</p> <p>Amplitude de deformação Corneal (DA)_____</p> <p>Primeiro tempo de aplanção (1ª A-time)_____</p>	<p>Histerese Corneal (CH)_____</p> <p>Fator de resistência corneal (CRF)_____</p> <p>Amplitude de deformação Corneal (DA)_____</p> <p>Primeiro tempo de aplanção (1ª A-time)_____</p>
---	---	---