

Glaucoma Primário de Ângulo Aberto e Diabetes Mellitus: uma revisão sistemática de aspectos anatômicos e genéticos

Primary Open-Angle Glaucoma and Diabetes Mellitus: a systematic review of anatomic and genetic aspects

DOI:10.34119/bjhrv3n6-330

Recebimento dos originais:03/11/2020

Aceitação para publicação:23/12/2020

Marcelo Caetano Hortegal Andrade

Médico Generalista

Instituição: Universidade Federal de Roraima - UFRR

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, n° 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, Brasil

E-mail: mchamv@hotmail.com

Alexandre de Magalhães Marques

Especialista em Oftalmologia

Instituição: Universidade Federal de Roraima - UFRR

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, n° 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, Brasil

E-mail: marques_alex.32@hotmail.com

Edla Mayara Fernandes Vaz

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima - UFRR

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, n° 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, Brasil

E-mail: edlamayara@gmail.com

Suéllem Crystina de Siqueira Paiva dos Santos

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima - UFRR

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, n° 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, Brasil

E-mail: su_crystina@hotmail.com

Suellen de Castro Lima

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade Estadual do Amazonas - UEA

Endereço: Av. Carvalho Leal, n° 1.777 - Cachoeirinha, Manaus - AM, Brasil

E-mail: suellen.de.castro.lima@gmail.com

Ornella Aquino da Silva

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade Metropolitana de Manaus - FAMETRO

Endereço: Av. Constantino Nery, n° 3378 - Nossa Senhora das Graças, Manaus - AM, Brasil

E-mail: ornella.aquino.am@gmail.com

Renan da Silva Bentes

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima - UFRR

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, nº 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, Brasil

E-mail: reenan.bentes@hotmail.com

Matheus Mychael Mazzaro Conchy

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, nº 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, Brasil

E-mail: matheusmazzaro03@gmail.com

Fanir Oliveira Silva

Especialista em Medicina de Família e Comunidade

Instituição: Universidade Federal de Roraima - UFRR

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, nº 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, Brasil

E-mail: fanirmed@hotmail.com

Randielly Mendonça da Costa

Médica Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, nº 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, Brasil

E-mail: randiellycosta@hotmail.com

Raimundo Carlos de Sousa

Especialista em Medicina de Família e Comunidade

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, nº 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, Brasil

E-mail: drraimundo@yahoo.com.br

RESUMO

O objetivo do presente artigo foi analisar a relação dos aspectos genéticos e anatômicos quanto a presença do glaucoma primário de ângulo aberto superposto ao diabetes mellitus. Trata-se de uma revisão sistemática por meio da utilização das plataformas LILACS, MEDLINE®, IBICS e PUBMED®, com intuito de discorrer sobre os aspectos genéticos e anatômicos decorrentes do glaucoma primário de ângulo aberto presente simultaneamente ao diabetes mellitus. E de acordo com os termos adequados da plataforma Descritores em Ciências da Saúde, obteve-se um total de 40.669 artigos e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão obteve-se 5.546 publicações. Posteriormente, foi feita leitura adequada do título e resumo bem como eliminação de duplicados, sendo selecionados 40 artigos para leitura na íntegra e 12 corresponderam a quantidade elegível para a presente revisão sistemática. Verifica-se que há relação genética com o desenvolvimento do glaucoma primário de ângulo aberto e o diabetes mellitus, que pode se apresentar como fator exacerbador dessa doença do aparelho ocular.

Palavras-Chave: Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, Diabetes Mellitus, Pressão Intraocular.

ABSTRACT

The aim of this article was to analyze the relationship between genetic and anatomical aspects regarding the presence of primary open-angle glaucoma superimposed on diabetes mellitus. This is a systematic review using the LILACS, MEDLINE®, IBECS and PUBMED® platforms, in order to discuss the genetic and anatomical aspects resulting from primary open-angle glaucoma present simultaneously with diabetes mellitus. And according to the appropriate terms of the Health Sciences Descriptors platform, a total of 40,669 articles were obtained and after applying the inclusion and exclusion criteria, 5,546 publications were obtained. Subsequently, an adequate reading of the title and abstract was performed, as well as elimination of duplicates, 40 articles were selected for full reading and 12 corresponded to the amount eligible for this systematic review. It appears that there is a genetic relationship with the development of primary open-angle glaucoma and diabetes mellitus, which can present itself as an exacerbating factor of this disease of the ocular system.

Keywords: Primary Open-Angle Glaucoma, Diabetes Mellitus, Intraocular Pressure.

1 INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma doença crônica caracterizada por neuropatia óptica degenerativa que cursa com queda da acuidade visual, sendo a principal causa de amaurose irreversível no Brasil e, a nível mundial, encontra-se como segundo motivo (BRASIL, 2018).

Já a Diabetes Mellitus (DM) também é considerada uma doença crônica, conhecida da população geral, sendo associada a obesidade e sedentarismo. Entretanto, há incompreensão da associação deletéria da DM com o Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA) por parte da população (AYOAMA et al., 2018; FROTA et al., 2020; SHAKYA-VAIDYA et al., 2014). Enquanto a primeira é uma doença sistêmica cujo aspecto são a resistência à insulina, inflamação sistêmica, lesão endotelial e doenças metabólicas sistêmicas, a segunda é tipificada por aumento da pressão intraocular (PIO) além do limite de drenagem pelas células do corpo ciliar (PETERSMANN et al., 2018; POITOUT e ROBERTSON, 2002).

A associação de ambas é prejudicial ao sistema ocular, pois pode levar a amaurose total ou parcial, caso o diagnóstico e tratamento precoce não sejam feitos, visto que cerca de metade dos pacientes não sabem que apresentam GPAA (WENSOR et al., 1998; WHO, 2007).

Estudos tem demonstrado a relação entre aspectos anatômicos e genéticos quanto ao GPAA, sendo a DM um fator exacerbador quando superposta a esta. Desta maneira, devido a relevância do tema, a presente dissertação científica tem o intuito de explorar esse tema por meio de revisão sistemática.

2 METODOLOGIA

A metodologia empregada foi a revisão sistemática, em que foram utilizadas as plataformas MEDLINE® (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica), LILCAS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), IBECs (Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde) via BIREME (Biblioteca Regional de Medicina), e PUBMED® (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*).

Nesse contexto, conforme a plataforma Descritores em Ciências de Saúde e com descritores em português, inglês e espanhol, foram selecionados os seguintes termos: “Glaucoma e diabetes mellitus”; “Glaucoma de Ângulo aberto e diabetes mellitus”; “Glaucoma de ângulo aberto”.

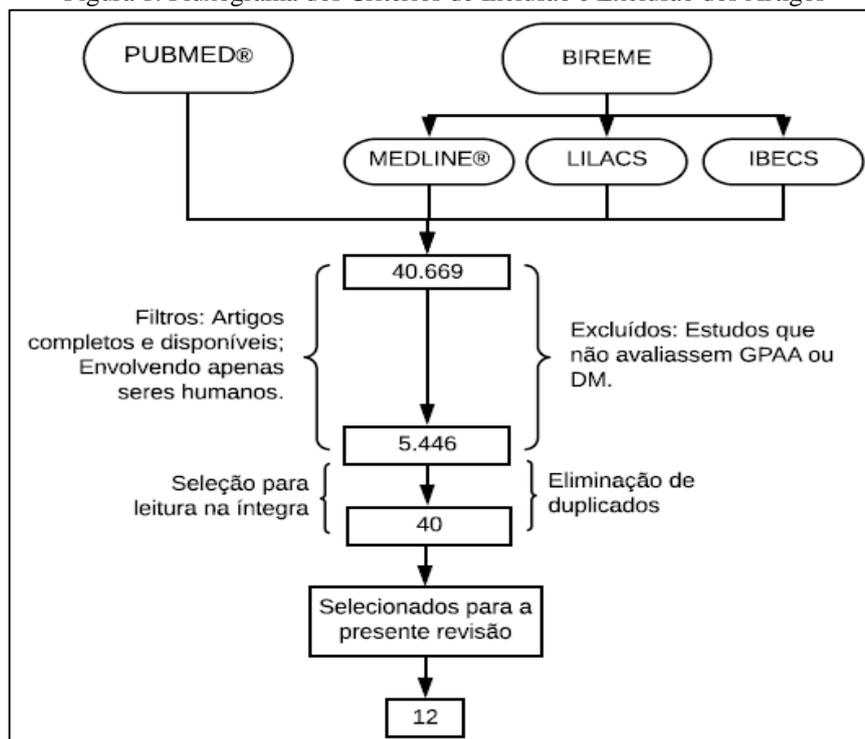
Os critérios de inclusão da pesquisa corresponderam a artigos originais (transversais, longitudinais e de caso-controle), completos, disponíveis, sem limite cronológico ou limitação de faixa etária e que abordassem apenas seres humanos, sendo utilizado 12 artigos que abordassem GPAA ou DM quanto aos aspectos anatômicos e genéticos para análise superposta dessas doenças.

Os critérios de exclusão da presente revisão sistemática foram: revisões sistemática e meta-análise, relatos de caso, ensaios clínicos randomizados controlados e os artigos que não preencheram os critérios de inclusão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os termos adequados da plataforma DECS, obteve-se um total de 40.669 artigos e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão captou-se 5.546 publicações. Após leitura adequada do título e resumo bem como eliminação de duplicados, foram selecionados 40 artigos para leitura na íntegra, sendo 12 a quantidade elegível para a presente revisão sistemática. O fluxograma (figura 1) demonstra tais etapas do processo metodológico.

Figura 1: Fluxograma dos Critérios de Inclusão e Exclusão dos Artigos



Fonte: elaboração própria.

Os estudos supracitados refletem aspectos genéticos e anatômicos presentes em pacientes com GPAA concomitantemente ao DM, cujo resultado e metodologia estão simplificados a seguir (tabela 1).

Tabela 1: Artigos utilizados na presente revisão sistemática segundo sua metodologia e achado clínico e epidemiológico

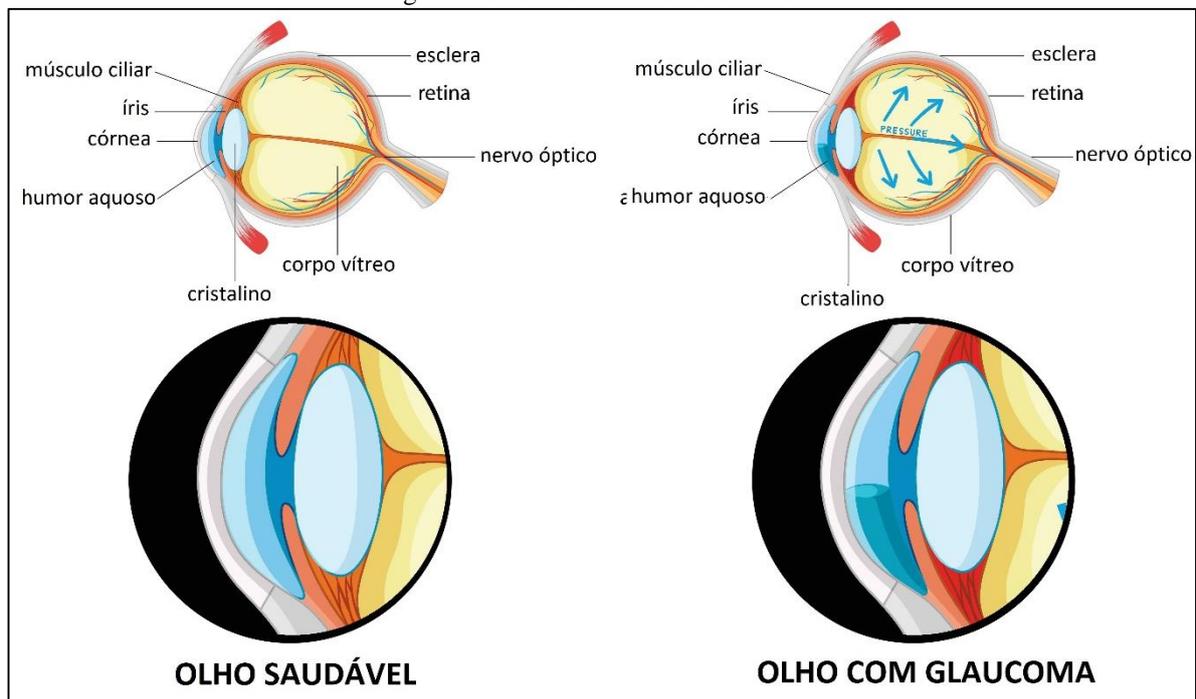
Autor	Metodologia	Achado Clínico e Epidemiológico
AMERASINGHE, N. et al., 2008.	Transversal	Relação positiva entre escavação óptica e disco óptico em pacientes sem DM.
FRANCIS, B. S. et al., 2011.	Transversal	Melhor acurácia dos testes de campo visual de Humphrey, medição de PIO e análise do disco da cúpula vertical do nervo óptico para o diagnóstico de GPAA quando utilizados isoladamente.
JEONG, S. Y. et al., 2016.	Caso-controle	A região da cabeça do nervo óptico foi identificada como boa região anatômica para avaliação de GPAA via Tomografia de Coerência Óptica (TCO).
KHANG, J.H. et al., 2015.	Longitudinal	Houve relação entre o GPAA central e periférico com o DM.
KIM, N. R. et al., 2014.	Transversal	Razão de risco de 9,76 quando comparada uma prole em que pais tinham Pressão Intraocular (PIO) = 19 mmHg alta em comparação a valores abaixo desta.
LUO, X. Y. et al., 2019.	Transversal	DM e hiperglicemia foram associadas a Espessura Central da Córnea (ECC) mais espessa, que somados são fatores correlacionados com GPAA.
PARK, H. Y. L. et al., 2017.	Caso-controle	DM2 quando associada a oclusão da veia retiniana, aumenta ainda mais o risco de desenvolvimento de GPAA.

SHEN, L. et al., 2016.	Caso-controle	A desregulação das células beta previu significativamente o GPAA, mesmo em indivíduos sem DM.
SHIM, S. S. H. et al., 2015.	Transversal	O teste tornozelo-braquial em pacientes com GPAA e Glaucoma de Tensão Normal (GTN) foi positivamente correlacionado ao DM devido a associação com a rigidez arterial.
SHIGA, Y. et al. 2018.	Caso-controle	7 novos locus gênicos associados ao GPAA (FNDC3B, ANKRD55-MAP3K1, LMX1B, LHPP, HMGA2, MEIS2 e LOXL1).
SIM, Y. S. et al., 2019.	Transversal	Aumento da espessura pré-laminar significativa em pacientes com GPAA e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).
WILLIAMS, S. E. et al., 2015.	Caso-Controle	O gene WDR26 foi associado ao DM em pacientes com GPAA.

Fonte: elaboração própria.

O GPAA é deflagrado pela produção excessiva de humor aquoso, superando a capacidade de reabsorção pelas células do corpo ciliar, e caracterizado por escavação do nervo óptico e déficit no campo visual e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, é a segunda causa mais comum de amaurose em todo o mundo (RESNIKOFF et al., 2004), cujo processo está representado na figura 2.

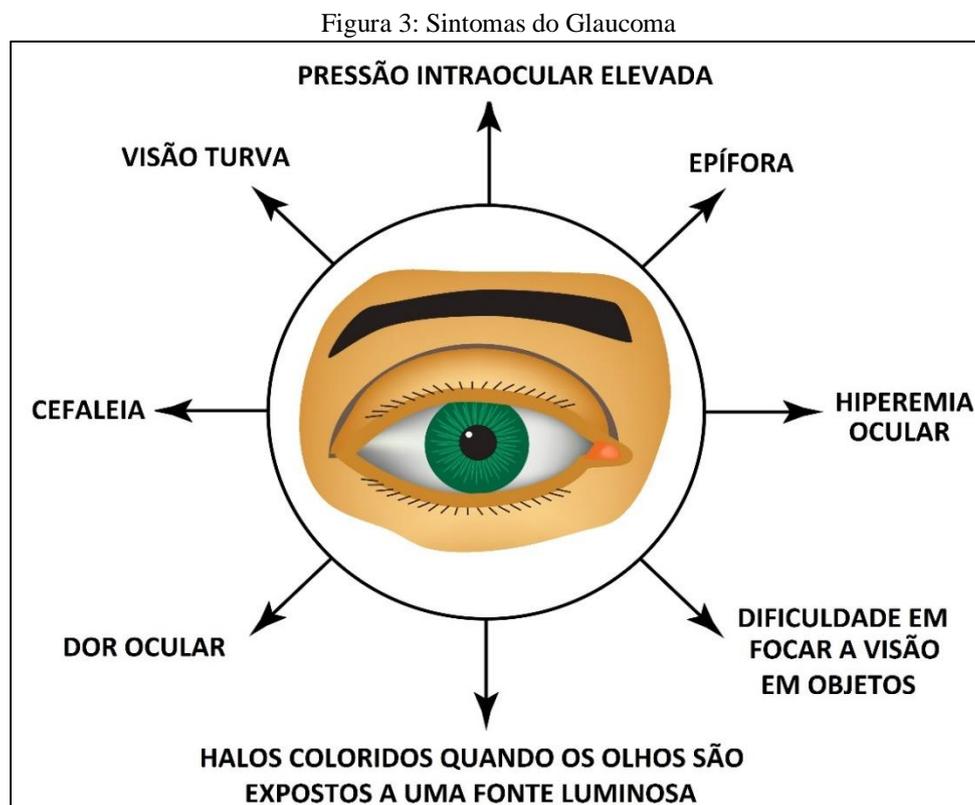
Figura 2: Desenvolvimento do Glaucoma



Legenda: à esquerda está representado um olho saudável: o humor aquoso produzido é drenado adequadamente pelas células do corpo ciliar. À direita está representado um olho com glaucoma de ângulo aberto: a tonalidade do azul mais escuro representa o humor aquoso excessivo que não foi drenado pelas células do corpo ciliar. Fonte: elaboração própria.

A fisiopatologia subjacente ao GPAA é multifatorial, sendo os fatores mais relevantes associados a: idade avançada, história familiar positiva com parentesco de primeiro grau, elevado grau de miopia, alta PIO, etnia (asiática e africana) e DM (COLEMAN e MIGLIOR, 2008; LESKE et al., 1995; MAIER et al., 2005; THYLEFORS e NEGREL, 1994; YAMAMOTO et al., 2005; ZHAO et al., 2015).

O glaucoma pode se manifestar como quadro clínico agudo com turvação visual, elevação da PIO, cefaleia, epífora, hiperemia ocular, dificuldade em focar a visão em objetos, halos coloridos quando exposto a uma fonte luminosa e dor ocular, mas o GPAA geralmente é assintomático até a ocorrência de perda do campo visual, necessitando de políticas de saúde de rastreamento e diagnóstico precoce (LOUREIRO e FÉLIX, 2020; SEAH et al., 1997). Esse quadro clínico está simplificado na figura 3.



Legenda: o esquema mostra os principais sintomas do quadro clínico agudo de glaucoma, que eventualmente pode ocorrer nos casos de GPAA. Fonte: elaboração própria.

Além disso, aspectos genéticos e alterações anatômicas predisponentes têm sido estudadas quanto a relação GPAA e DM com o intuito de corroborar o quadro clínico presente em pacientes com a associação dessas doenças.

Sim et al. (2019) em uma pesquisa de caráter transversal analisaram a região anterior do nervo óptico em indivíduos com GPAA em três grupos: GPAA com DM2, GPAA sem DM e pacientes saudáveis, com 64, 68 e 36 participantes em cada grupo, respectivamente, cujos achados por tomografia de coerência óptica corresponderam ao aumento da espessura pré-laminar significativa no grupo GPAA com DM2 quando comparado ao GPAA sem DM ($p=0,033$). Tais resultados implicam na relevância de se fazer estudos de acompanhamento clínico como longitudinal a fim de melhor determinar as consequências do aumento da espessura dessa região sobre a visão em indivíduos com GPAA e DM2.

Um estudo avaliou a espessura central da córnea (ECC), no qual incluiu 8.846 participantes (33,8% de malaios, 33,0% de indianos e 33,1% de chineses), no qual 2.599 pessoas (29,4%) tinham DM (36,9% de malaios, 43,7% de indianos e 19,3% de chineses). E verificou-se que os pacientes com DM tinham PIO mais alta, curvatura corneana mais acentuada e eram mais propensos a ter glaucoma e hipertensão ocular e tendiam a não ter miopia. Além disso, após o ajuste para idade, sexo e etnia, os participantes com DM tiveram ECC mais espessa em comparação com participantes sem DM ($p < 0,001$), assim esses dados sugerem que o DM e a hiperglicemia estão associados a ECC mais espessa (LUO et al., 2019). Este dado é relevante quanto ao GPAA, pois foi associado a elevação da PIO, início e progressão do glaucoma (COLEMAN e MIGLIOR, 2008; MAIER et al., 2005).

De outro modo, um estudo longitudinal de 11 anos de base populacional nacional com uma amostra de 1.025.340 de participantes, verificou-se a oclusão da veia retiniana como associada ao risco aumentado de desenvolvimento de GPAA (razão de risco de 3,25; intervalo de confiança de 95%, 2,39-4,42) e as comorbidades de hipertensão arterial sistêmica e DM aumentaram ainda mais o risco de desenvolvimento de GPAA (razão de risco de 3,58 e 5,98, respectivamente) (PARK et al., 2017). Em outra pesquisa de aspecto metodológico semelhante, por período de 20 anos, foi avaliado os subtipos centrais ($n=440$) e periféricos ($n=865$) em pacientes com GPAA em uma amostra de 119.930 participantes, verificando-se relação da DM com ambos (KANG et al., 2015).

A tomografia de coerência óptica e status do controle glicêmico também foi estudada, no qual pacientes com GPAA com DM foram comparados com GPAA não portadores de DM. Os resultados corresponderam ao fato da região anatômica da cabeça do nervo óptico apresentar melhor capacidade para a identificação de GPAA em indivíduos com DM com controle glicêmico ineficiente (JEONG et al., 2016).

Shim et al. (2015), em um estudo transversal, avaliaram a rigidez arterial por meio da velocidade de onda de pulso tornozelo-braquial em pacientes com glaucoma e GPAA ($n=20$) e

glaucoma de tensão normal (n= 55), e comparou com um grupo controle de mesma idade (n= 92). Tal teste foi positivamente associado ao glaucoma (OR: 3,74; IC 95%: 1,03–13,56) em pacientes com DM, embora mais relacionado ao glaucoma de tensão normal. Assim, verifica-se que o aumento anatômico da rigidez arterial pode apresentar papel relevante no GPAA em pacientes com DM.

Amerasinghe et al. (2008) analisaram a relação da escavação óptica com o disco óptico em 3.081 participantes, encontrando associação desta de maneira estatisticamente significativa em pessoas sem DM. Embora não especifique o tipo de glaucoma e os pacientes não tenham DM no ato da avaliação, tal associação pode ser um fator exacerbador em pacientes que possam evoluir para o quadro clínico de GPAA.

O diagnóstico de GPAA pode ser desafiador mesmo na presença de fatores de risco como DM e se apenas um único exame complementar for utilizado. Francis et al. (2011) ao investigar maior sensibilidade e especificidade em grupos de risco (mais de 65 anos, história familiar positiva para glaucoma e DM) em uma amostra de 6.082 participantes, avaliaram os pacientes por meio do teste de campo visual de Humphrey, medição de PIO, análise do disco da cúpula vertical do nervo óptico, perimetria de duplicação de frequência e espessura central da córnea. Nenhum dos testes apresentou isoladamente alta sensibilidade e especificidade, sendo indicado e com melhor acurácia a aplicação desses três primeiros testes.

Em relação aos aspectos genéticos, Williams et al. (2015), em um estudo de caso-controle, compararam 215 pacientes com GPAA com 214 controles, e verificaram que o gene WDR36 teve associação a essa doença oftalmológica. Ademais, Shiga et al. (2018) também investigaram de maneira semelhante novos locus gênicos como fator de risco para GPAA, comparando 7.378 casos de GPAA com 36.385 controles de uma população japonesa, cujos resultados corresponderam a 7 novos locus gênicos (FNDC3B, ANKRD55-MAP3K1, LMX1B, LHPP, HMGA2, MEIS2 e LOXL1) com relação estatisticamente significativa ($p < 5.10^{-8}$). Estudos desse gênero aplicados em populações específicas, tal como de DM, são necessários para a melhor compreensão dos mecanismos de suscetibilidade.

Nesse ponto de vista, uma pesquisa de caso-controle de cunho genético analisou 39 polimorfismos genéticos em 70.018 participantes com intuito de avaliar o DM2 como fator de risco para GPAA. Destes, 3.554 eram portadores de GPAA e 7.045 de DM2, verificando-se uma prevalência substancialmente maior de DM2 entre os casos de GPAA quando comparado a indivíduos sem GPAA (14,5% vs. 9,8%; $p < 0,0001$). Além disso, a desregulação das células beta previu significativamente o GPAA (odds ratio= 5,26, IC=95%), mesmo em indivíduos sem DM2.

Assim tais dados sugerem que a desregulação metabólica pelo DM2 pode aumentar o risco do GPAA antes mesmo da ocorrência do diagnóstico de DM2 (SHEN et al., 2016).

O histórico familiar de PIO foi estudado quanto à relação com o glaucoma. Um estudo transversal com análise de 9.700 participantes constatou uma razão de chances para uma PIO alta (≥ 19 mmHg) de 9,76 (IC 95%; 2,16-44,12) na prole com ambos os pais com uma PIO alta em comparação com a prole sem um dos pais com uma PIO alta, mas não houve associação estatisticamente significativa ($p > ,005$) de DM dos pais com a PIO da prole (KIM et al., 2014).

4 CONCLUSÃO

A partir dos estudos supracitados, verifica-se a relevância dos fatores genéticos e anatômicos quanto a presença de GPAA, em que a DM se apresenta como fator exacerbador. Ademais, as alterações anatômicas nesse tipo de glaucoma tendem a culminar com amaurose total e irreversível se não tratadas precocemente, por isso a importância da identificação de populações com fatores risco por meio de pesquisas abordando esses aspectos.

REFERÊNCIAS

AMERASINGHE, N. et al. Determinants of the optic cup to disc ratio in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study (SiMES). *Archives of Ophthalmology*, v. 126, n. 8, p. 1101-1108, 2008. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/420711>>. Acesso em: 26 set. 2020.

AOYAMA, E. A. et al. Genética e meio ambiente como principais fatores de risco para a obesidade/Genetics and the environment as major risk factors for obesity. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 1, n. 2, p. 477-484, 2018. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/819>>. Acesso em: 05 de set. 2020.

BRASIL. Diário Oficial da União. Ministério da Saúde. Portaria nº 11, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do glaucoma. Brasília (DF); Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/9579448/do1-2018-04-09-portariaconjunta-%20n-11-de-02-de-abril-de-2018%e2%80%94949579444>. Acesso em: 11 out. 2020.

COLEMAN, A. L.; MIGLIOR, S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv of Ophthalmology*, v. 53, n. 6, p. S3-S10, 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039625708001318>>. Acesso em: 14 ago. 2020.

FRANCIS, B. A. et al. Population and high-risk group screening for glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*, v. 52, n. 9, p. 6257-6264, 2011. Disponível em: <<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2187359>>. Acesso em: 26 jul. 2020.

FROTA, R. S. et al. A Interferência do Sedentarismo em Idosos com doenças Crônicas não transmissíveis. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 4, p. 10518-10529, 2020. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/15602>>. Acesso em: 12 out. 2020.

JEONG, S. Y. et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Features in Open-Angle Glaucoma With Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 57, n. 7, p. 3024-3031, 2016. Disponível em: <<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleID=2527956>>. Acesso em: 24 ago. 2020.

KANG, J. H. et al. Comparison of risk factor profiles for primary open-angle glaucoma subtypes defined by pattern of visual field loss: a prospective study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 56, n. 4, p. 2439-2448, 2015. Disponível em: <<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2279162>>. Acesso em: 07 out. 2020.

KIM, N. R. et al. Heritabilities of intraocular pressure in the population of Korea: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2009. *Jama Ophthalmology*, v. 132, n. 3, p. 278-285, 2014. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/1813320>>. Acesso em: 25 set. 2020.

LESKE, M. C. et al. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Archives of Ophthalmology*, v. 113, n. 7, p. 918-924, 1995. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/641247>>. Acesso em: 28 jul. 2020.

LOUREIRO, F. L. B.; FÉLIX, K. A. D. C. Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com glaucoma atendidos em um ambulatório no interior da Amazônia. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 79, n. 1, p. 12-20, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72802020000100012&script=sci_arttext>. Acesso em: 18 out. 2020.

LUO, X. Y. et al. Association of diabetes with central corneal thickness among a multiethnic asian population. *JAMA network open*, v. 2, n. 1, p. e186647-e186647, 2019. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2720068>>. Acesso em: 24 ago. 2020

MAIER, P. C. et al. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, v. 331, n. 7509, p. 134, 2005. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/331/7509/134.short>>. Acesso em: 15 set. 2020.

PARK, H. Y. L. et al. Health care claims for primary open-angle glaucoma and retinal vein occlusion from an 11-year nationwide dataset. *Scientific reports*, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-017-07890-6>>. Acesso em: 18 ago. 2020.

PETERSMANN, A. et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, v. 126, n. 07, p. 406-410, 2018. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0584-6223>>. Acesso em: 20 set. 2020.

POITOUT, V.; ROBERTSON, R. P. Minireview: Secondary beta cell failure in type 2 diabetes - a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*, v. 143, n. 2, p. 339-342, 2002. Disponível em: <<https://academic.oup.com/endo/article/143/2/339/2988888>>. Acesso em: 18 out. 2020.

RESNIKOFF, S. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 82, p. 844-851, 2004. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/article/bwho/2004.v82n11/844-851>>. Acesso em: 07 out. 2020.

SEAH, S. K. et al. Incidence of acute primary angle-closure glaucoma in Singapore: an island-wide survey. *Archives of Ophthalmology*, v. 115, n. 11, p. 1436-1440, 1997. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/642366>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

SHAKYA-VAIDYA, S. et al. Understanding and living with glaucoma and non-communicable diseases like hypertension and diabetes in the Jhaukhel-Duwakot Health Demographic Surveillance Site: a qualitative study from Nepal. *Global health action*, v. 7, n. 1, p. 25358, 2014.

Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/gha.v7.25358>>. Acesso em: 19 jul. 2020.

SHEN, L. et al. Diabetes pathology and risk of primary open-angle glaucoma: evaluating causal mechanisms by using genetic information. *American journal of epidemiology*, v. 183, n. 2, p. 147-155, 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/aje/article/183/2/147/2195911>>. Acesso em: 28 jul. 2020.

SHIGA, Y. et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Human molecular genetics*, v. 27, n. 8, p. 1486-1496, 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/hmg/article/27/8/1486/4857230>>. Acesso em: 20 set. 2020.

SHIM, S. H. et al. The role of systemic arterial stiffness in open-angle glaucoma with diabetes mellitus. *BioMed research international*, v. 2015, n. 1, 2015. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/425835/>>. Acesso em: 03 out. 2020.

SIM, Y. S. et al. Increased prelaminar tissue thickness in patients with open-angle glaucoma and type 2 diabetes. *PloS one*, v. 14, n. 2, p. e0211641, 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0211641>>. Acesso em: 17 ago. 2020.

THYLEFORS, B.; NEGREL, A. D. The global impact of glaucoma. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 72, n. 3, p. 323, 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486713/>>. Acesso em: 15 set. 2020.

WENSOR, M. et al., The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology*, v. 105, n. 4, p. 733-739, 1998. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642098940313>>. Acesso em: 09 set. 2020.

WILLIAMS, S. E. I. et al. The genetics of POAG in black South Africans: a candidate gene association study. *Scientific reports*, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/srep08378>>. Acesso em: 18 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Vision 2020: the right to sight. Global initiative for the elimination of avoidable blindness. Action plan 2006-2011. Geneva, 2007. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43754/9789241595889_eng.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2020.

YAMAMOTO, T. et al. The Tajimi Study report 2: prevalence of primary angleclosure and secondary glaucoma in a Japanese population. *Ophthalmology*, v. 112, n. 10, p. 1661-1669, 2005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642005007943>>. Acesso em: 18 out. 2020.

ZHAO, D. et al. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*, v. 122, n. 1, p. 72-78, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642014006976>>. Acesso em: 11 ago. 2020.