

# Impacto do Diâmetro do Nervo Óptico na Amplitude de Pulso Ocular no Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

L. Abegão Pinto<sup>1</sup>, J. Ferreira<sup>1</sup>, M. Patrício<sup>2</sup>, C. Rios<sup>3</sup>, J. P. Cunha<sup>4</sup>, C. Marques-Neves<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Interno do Internato Complementar de Oftalmologia

<sup>2</sup>Interno do Internato Complementar de Neurorradiologia

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduado de Neurorradiologia

<sup>4</sup>Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia

<sup>5</sup>Professor Auxiliar de Fisiologia

Serviços Hospitalares e Institutos Universitários:

1. Centro Hospitalar de Lisboa Central

Serviço de Oftalmologia, Director: Dr. J. Pita Negrão

Serviço de Neurorradiologia, Director: Dr. João Reis

2. Instituto de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Director: Prof<sup>a</sup> Isabel Rocha

Hospital de Santo António dos Capuchos, Serviço de Oftalmologia

Alameda de Santo António dos Capuchos, 1169-050 Lisboa

Email: abegaopinto@gmail.com

Prémio Borges de Sousa

## RESUMO

**Introdução:** A pressão intra-craniana (PIC) tem sido descrita como estando envolvida no glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA). A sua avaliação está contudo limitada pela necessidade de métodos invasivos, como a punção lombar. A ecografia ocular permite uma avaliação indirecta da PIC através da medição do diâmetro da bainha do nervo óptico (NO). Desconhece-se se esta nova variável tem capacidade de modular factores de risco normalmente investigados em doentes com GPAA.

**Objectivo:** Avaliar o impacto do diâmetro da bainha do NO na pressão intra-ocular (PIO) e na amplitude de pulso ocular (OPA) de doentes com GPAA.

**Métodos:** Quinze doentes com GPAA foram submetidos a medição da PIO por tonometria de contorno dinâmico, avaliação topográfica do disco óptico e ecografia ocular modo B com sonda doppler. Apenas o olho com maior dano glaucomatoso foi seleccionado por doente.

**Resultados:** A média do diâmetro da bainha do NO foi de  $5,6 \pm 0,67$ mm, a PIO média de  $17,8 \pm 2,2$ mmHg e a OPA de  $3,1 \pm 1,7$ mmHg. O diâmetro da bainha do NO correlacionou-se negativamente a OPA ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,05$ ), não tendo influenciado a PIO ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,41$ ). Da avaliação hemodinâmica, apenas o índice de resistência da artéria central da retina (CRA) foi influenciado pelo diâmetro da bainha do NO ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,04$ ).

**Conclusão:** O diâmetro da bainha do NO correlaciona-se negativamente com a OPA. Este efeito poderá ser explicado pela alteração da resistência vascular da artéria que atravessa este espaço sub-aracnoideu, a CRA. O estudo da região retrobulbar e do balanço entre as pressões aí exercidas é assim um campo cuja importância será crescente na avaliação do doente com GPAA.

### Palavras-chave

Nervo óptico, glaucoma, amplitude de pulso ocular, resistência vascular, pressão intra-craniana.

---

## *Impact of the optic nerve diameter on the ocular pulse amplitude in primary open angle glaucoma*

### SUMMARY

**Introduction:** Intra-cranial pressure (ICP) has been described as being involved in primary open angle glaucoma (POAG). However, its usefulness is limited by the need of invasive procedures, such as the lumbar puncture. Ocular ultrasound allows an indirect evaluation of ICP, through the measuring of the optic nerve (ON) sheath diameter. It is unknown whether this new variable has any capacity to modulate risk factors normally studied in POAG patients.

**Purpose:** Evaluate the impact of ON sheath diameter in intra-ocular pressure (IOP) and ocular pulse amplitude (OPA) in POAG patients.

**Methods:** 15 POAG patients were subject to IOP measuring with dynamic contour tonometry, topographic evaluation of the optic disc and ocular ultrasound mode B with a Doppler probe. Only the eye with greater glaucomatous damage was selected.

**Results:** The average ON sheath diameter was  $5,6 \pm 0,67$ mm, average IOP was  $17,8 \pm 2,2$ mmHg and average OPA  $3,1 \pm 1,7$ mmHg. ON sheath diameter negatively correlated with OPA ( $r = -0.54$ ,  $p = 0.05$ ), having failed to influence IOP ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,41$ ). Of the hemodynamic evaluation, only the resistance index of the central retina artery (CRA) was influenced by the ON diameter ( $r = -0.52$ ,  $p = 0.04$ ).

**Conclusion:** ON sheath diameter negatively correlates with OPA. This effect may be explained by the change in vascular resistance of the artery that crosses the sub-arachnoid space, the CRA. The importance of studying the retrobulbar region and the balance of pressures existing in the region cannot be understated in the workout evaluation of the POAG patient.

---

## INTRODUÇÃO

A fisiopatologia subjacente ao glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) permanece por esclarecer. Na grande maioria dos pacientes, existe uma elevação da pressão intra-ocular (PIO), que constitui o mais importante factor de risco para o desenvolvimento e progressão da neuropatia glaucomatosa<sup>1</sup>. No entanto, existe um número significativo de doentes cuja patologia progride apesar de um controlo tensional considerado adequado, ou mesmo quando a PIO nunca atingiu valores superiores a 21mmHg<sup>2</sup>. Na procura de outros factores de risco que pudessem explicar esta evolução aparentemente não-dependente da PIO, tem sido dada grande ênfase aos factores de risco vasculares. Estes factores (como a existência de enxaquecas<sup>3</sup>, fenómenos pe-

riféricos de vasospasmo<sup>4</sup> ou hipotensão sistémica<sup>5</sup>), não parecem explicar as alterações estruturais características desta doença, apesar de estar já demonstrada a sua importância na evolução da doença. Patologias vasculares como neuropatias ópticas isquémicas anteriores não arteríticas, oclusão da veia ou artéria central da retina e a retinopatia diabética não causam alargamento da escavação ou perda do anel neuroretiniano<sup>6-8</sup>. Um dos factores que se conhece conduzir ao aparecimento de alterações glaucomatosas do disco é a pressão intra-craniana<sup>9</sup> (PIC). Variações neste parâmetro podem originar alterações no gradiente de pressões ao nível da lâmina crívosa<sup>10</sup>. O interesse clínico destes achados tem sido reduzido, uma vez que o seu estudo directo implica a utilização de técnicas invasivas, nomeadamente a punção lombar. No entanto, existe um modelo já validado de

avaliação indirecta da PIC através da avaliação ecográfica do diâmetro da bainha do nervo óptico (NO) na sua porção retrobulbar<sup>11</sup>. A bainha que envolve o NO circunscreve também uma parte do espaço sub-aracnoideu, que aumenta em função da PIC<sup>12</sup>. Ainda que esta técnica seja utilizada já frequentemente em doentes com dificuldades de mobilização para realização de exames imagiológicos ou de maior risco de complicações decorrentes da punção lumbar<sup>13</sup>, a sua utilização em oftalmologia não foi até agora descrita.

Os autores propõem-se estudar o diâmetro da bainha do NO numa população com GPAA e o impacto desta variável em factores de risco habitualmente estudados na avaliação desta patologia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, transversal e não aleatorizado envolvendo doentes com GPAA. Foram considerados, como critérios de inclusão, para além de GPAA, a existência de PIO máximas sem terapêutica superiores a 21mmHg, idade superior a 18 anos e o consentimento informado da realização do estudo. O critério relacionado com a PIO procura evitar a inclusão de doentes com NTG, limitando as variáveis em estudo. O diagnóstico de GPAA foi feito através da identificação de alterações características da cabeça do nervo óptico e defeitos no campo visual identificados por perimetria computadorizada, como descrito na literatura<sup>14</sup>. Foram considerados critérios de exclusão: ametropia superior a 4 dioptrias, a história de cirurgia intra-ocular (excepto facoemulsificação sem complicações), causas secundárias de elevação da PIO (ex. trauma, iridociclite), a existência de outras doenças oculares, existência de outras patologias condicionando os campos visuais (ex. doenças dismielinizante, retinopatia diabética ou lesões hipofisárias), bem como a existência de patologia neurológica conhecida. O estudo clínico foi conduzido em concordância com as regras de boa prática clínica, incluindo as descritas na Declaração de Helsínquia. Os doentes foram instruídos para evitar a cafeína, hábito tabágico ou exercício físico pelo menos 3 horas antes da realização dos exames. Apenas o olho com maior dano glaucomatoso foi seleccionado para o estudo.

Foram realizadas no mesmo dia as avaliações referentes à PIO, OPA, microscopia confocal do disco óptico e CDI da vascularização retrobulbar, sendo a perimetria estática computadorizada (PEC) realizada num período inferior a 6 meses da data dos restantes exames.

A OPA foi avaliada com recurso a um tonómetro de contorno dinâmico (Pascal®, Ziemer Ophthalmic System, Suíça), com avaliação da PIO e OPA. Foram aceites apenas

índices de qualidade superiores a 3.

A avaliação das velocidades de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica (OA), artéria central da retina (CRA) e artérias ciliares curtas posteriores nasais (NPCA) e temporais (TPCA) foram avaliadas por imagiologia colour doppler com recurso a sonda linear de 7,5MHz, estando a técnica descrita na literatura<sup>15</sup>. Em cada vaso foram determinadas as velocidades sistólica máxima (PSV) e a velocidade telediastólica (EDV), tendo o índice de resistência de Pourcelot (RI), uma medida de resistência vascular periférica, sido calculado da seguinte forma:  $RI = (PSV - EDV) / PSV$ . Foi igualmente avaliada a dimensão do porção retrobulbar do NO 3mm atrás do globo ocular, por ecografia modo B utilizando a mesma sonda descrita para o CDI (figura 1). Das perimetrias automáticas computadorizadas realizadas (por recurso ao programa G1 - Octopus®, Haag-Streit, Suíça), foi obtido o defeito médio (MD - mean defect) sempre que os critérios de validação foram respeitados<sup>16</sup>.

A avaliação estrutural do disco óptico foi efectuada com recurso a um microscópio confocal (HRT3® - Heidelberg Engineering, Alemanha), tendo sido registado o tamanho do disco óptico, tal como obtido pelo contorno do disco desenhado pelo operador do instrumento na captação da imagem. Apenas se o desvio padrão da qualidade de imagem fosse inferior a  $\pm 30\mu m$  se incluiu o doente para análise.

A análise estatística dos resultados foi realizada com recurso ao teste de Kruskal-Wallis, e à correlação de Spearman. Foram considerados estatisticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

15 doentes foram incluídos no estudo, 7 dos quais do sexo masculino. A tabela 1 sumariza os dados demográficos, a avaliação morfológica e funcional dos doentes analisados. A PIO média foi de  $17,8 \pm 2,2$  mmHg, com a OPA a apresentar valores de  $3,07 \pm 1,7$  mmHg. O MD obtido pela PEC foi de  $6,95 \pm 4,2$ . O diâmetro da bainha do NO registado foi de  $5,69 \pm 0,73$  mm e a área do disco óptico foi de  $2,16 \pm 0,38$  mm<sup>2</sup>. Os valores das velocidades do fluxo dos vasos retrobulbares obtidos através do CDI estão descritos na tabela 2.

Verificou-se uma correlação negativa entre o diâmetro da bainha do NO e a OPA ( $r = -0,54$ ;  $p = 0,05$ ) e o RI da CRA ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,04$ ) (gráfico 1 e 2, respectivamente). Não se verificou a existência de correlações estatisticamente significativas entre o diâmetro da bainha do NO e a PIO ( $p = 0,41$ ), a idade ( $p = 0,79$ ), a área do disco óptico ( $p = 0,48$ ), o MD ( $p = 0,27$ ) ou qualquer das velocidades ou índices das res-

tantes artérias estudadas (OA: PSV  $p=0,28$ ; EDV  $p=0,50$ ; RI  $p=0,41$ ; NPCA: PSV  $p=0,81$ ; EDV  $p=0,93$ ; RI  $p=0,33$ ; TPCA: PSV  $p=0,47$ ; EDV  $p=0,51$ ; RI  $p=0,61$ ; CRA: PSV  $p=0,42$ ; EDV  $p=0,07$ ).

## DISCUSSÃO

O diâmetro da bainha do NO parece modular variáveis conhecidas por influenciar a progressão da patologia glaucomatosa. Concretamente, este diâmetro parece ter uma correlação negativa nas variáveis de OPA e resistência vascular da ACR, em que a uma diminuição do diâmetro se associa a um aumento da OPA e da resistência vascular da ACR. Considerando a literatura existente, em que este método de avaliação indirecta da PIC já foi validado, esta diminuição do diâmetro poderá ser interpretada como revelando uma diminuição da PIC<sup>11,13</sup>. Estes resultados são compatíveis com os achados de Jonas et al<sup>17</sup>, que mostraram recentemente que, em relação a uma população saudável, os doentes com glaucoma, normotensional ou não, apresentam menores valores de PIC. Os valores da PIC poderão ter importância na manutenção de um gradiente de pressão elevado entre as estruturas intra e extra-oculares através da lâmina crivosa. Este gradiente, mesmo em indivíduos saudáveis com PIC e PIO normais, é um dos maiores gradientes de pressão a que qualquer neurónio do organismo está exposto<sup>18</sup>. Um aumento da PIO ou uma diminuição da espessura da lâmina crivosa desequilibram a equação a favor de uma maior pressão sobre os axónios que a atravessam. De igual modo, uma diminuição da PIC levará matematicamente ao mesmo efeito, merecendo por isso um estudo detalhado quando a variável modificável clinicamente na equação (a PIO) se encontra dentro dos valores de normalidade.

A ACR é a única artéria das estudadas por CDI que atravessa este espaço sub-aracnoideu. Uma diminuição do diâmetro da bainha do NO como reflexo de uma alteração da PIC pode originar alterações no jogo de forças que se sabe existir na região retrobulbar entre as estruturas extra-oculares (tecido adiposo e conjuntivo) e o NO<sup>19</sup>. Essa diminuição poderá levar a um aumento na resistência à passagem de sangue, aumentando assim a diferença entre as velocidades sistólicas e diastólicas – e consequente aumento da RI. Os restantes vasos, não estando anatomicamente ligados a este espaço sub-aracnoideu, não parecem ser influenciados por estas variações do diâmetro da bainha do NO.

A OPA, reflectindo o impacto do ciclo cardíaco na PIO, reflectirá provavelmente uma variação no aporte de sangue ao globo ocular entre a sístole e a diástole. Considerando os territórios vasculares oculares, a maior contribuição para

este efeito seria a vascularização coroideia. No entanto, vários são os factores que modulam a OPA, nomeadamente as resistências vasculares da artéria central da retina. Stalmans et al<sup>20</sup> correlacionaram a RI da CRA com a OPA, explicando-a pelo facto de ambas se basearem em diferenças entre parâmetros sistólicos e diastólicos, variando assim da mesma maneira. Esta é no entanto uma relação que existe apenas em doentes com glaucoma, não se verificando em indivíduos saudáveis, indicando provavelmente que esta linearidade se deverá a uma falência da capacidade de auto-regulação vascular que se crê existir nestes doentes<sup>21</sup>.

Estas variações do diâmetro da bainha do NO não dependeram da idade, do tamanho do disco óptico ou do estadio da doença. Num estadio avançado da doença, e por morte neuronal, o diâmetro do nervo óptico deveria diminuir<sup>22</sup>. Estes achados foram feitos em cadáver por secção histológica, não tendo em consideração a presença do líquido cefalo-raquidiano que envolvia o nervo óptico. Os nossos achados – em que não se verifica uma diminuição do diâmetro da bainha do NO ao longo da idade – reflectem provavelmente uma alteração do rácio entre o espaço sub-aracnoideu e as fibras do NO dentro da bainha do NO, mantendo um diâmetro constante apesar da diminuição esperada de axónios provocada pela doença glaucomatosa.

O estudo sobre o que se passa por detrás da lâmina crivosa e do gradiente de pressão que se estabelecem entre os dois compartimentos, tem sido até aqui anteriormente apenas possível no âmbito de ensaios clínicos, frequentemente com recurso a tecnologias invasivas e dispendiosas. A medição indirecta da PIC através do diâmetro da bainha do NO por ecografia é um método rápido, já validado, de fácil execução e acesso por parte da comunidade oftalmológica. Este estudo é uma primeira abordagem no impacto que a PIC terá na doença glaucomatosa. As variáveis que estudamos em doentes com GPAA com PIO máximas não tratadas superiores a 21 mmHg poderão ter outro comportamento quando estudadas em doentes posicionados noutra espectro da doença, em que o componente não dependente da PIO terá uma maior importância – concretamente no glaucoma normotensional.

## BIBLIOGRAFIA

1. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol.* 2008, Vol. 53, S1-10.
2. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pres-

- ures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998, Vol. 126(4), 487-97.
3. Klein BE, Klein R, Meuer SM, Goetz LA. Migraine headache and its association with open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993, Vol. 34(10), 3024-7.
  4. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol.* 1998, Vol. 82(8), 862-70.
  5. SS, Hayreh. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001, Vol. 20(5), 595-624.
  6. Jonas JB, Xu L. Optic disc morphology in eyes after nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993, Vol. 34, 2260-5.
  7. Jonas JB, Fernández MC, Naumann GO. Parapapillary atrophy and retinal vessel diameter in nonglaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991, Vol. 32, 2942-7.
  8. Jonas JB, Hayreh SS. Optic disk morphology in experimental central retinal artery occlusion in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol.* 1999, Vol. 127, 523-30.
  9. Yablonski M, Ritch R, Pokorny KS. Effect of decreased intracranial pressure on optic disc. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1979, Vol. 18, S165.
  10. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003, Vol. 44, 5189-95.
  11. Tayal VS, Neulander M, Norton HJ. Emergency department sonographic measurement of optic nerve sheath diameter to detect findings of increased intracranial pressure in adult head injury patients. *Ann Emerg Med.* 2007, Vol. 49, 508-14.
  12. Liu D, Kahn M. Measurement and relationship of subarachnoid pressure of the optic nerve to intracranial pressures in fresh cadavers. *Am J Ophthalmol.* 1993, Vol. 116, 548-56.
  13. T Soldatos, K Chatzimichail, M Papathanasiou. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J.* 2009, Vol. 26, 630-634.
  14. Mills R, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, Evans SJ, Doyle JJ. Categorizing the Stage of Glaucoma From Pre-Diagnosis to End-Stage Disease. *Am J Ophthalmol.* . 2006, Vol. 141 (1), 24-30, pp. 141: 24-30.
  15. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler Imaging of the eye and orbit - technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol.* 1991, Vol. 109, 527-31.
  16. Flammer, J. *Automated Perimetry - visual field digest.* Berna : Haag Streit, 2004.
  17. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, Wang H, Li B, Zhang X, Wang N. Cerebrospinal Fluid Pressure in Glaucoma - A Prospective Study. *Ophthalmology.* 2010, Vol. 117, 259-266.
  18. Berdahl JP, Allingham RR. Intracranial pressure and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* . 2010, Vol. 21(2), 106-11.
  19. Morgan WH, Yu DY, Balaratnasingam C. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: the dark side of the optic disc. *J Glaucoma.* 2008, Vol. 17(5), 408-13.
  20. Stalmans I, Harris A, Fieuws S, Zeyen T, Vanbellin ghen V, McCranor L, Siesky B. Color Doppler imaging and ocular pulse amplitude in glaucomatous and healthy eyes. *Eur J Ophthalmol.* 2009, Vol. 19(4), 580-7.
  21. Resch H, Garhofer G, Fuchsjäger-Mayrl G, Hommer A, Schmetterer L. Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2009, Vol. 87(1), 4-12.
  22. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Schldrzer-Schrehardr UM. Human Optic Nerve Fiber Count and Optic Disc Size. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992, Vol. 33, 2012-2018.