

## Avaliação da espessura epitelial corneana e macular em pacientes glaucomatosos usuários de análogos prostaglandina

### *Assessment of corneal and macular epithelial thickness in glaucomatosus patients using prostaglandin analogues*

Bruno Cardoso Riera, Alexandre Manetta, Eric Pinheiro de Andrade  
Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

**Introdução:** O uso de medicamentos hipotensores oculares é a primeira linha de tratamento e busca o controle da pressão intraocular em pacientes glaucomatosos. Dentre os medicamentos disponíveis para tratamento, os análogos de prostaglandina são frequentemente escolhidos devido a sua eficácia e posologia. São mediadores inflamatórios e podem estar relacionados ao edema macular cistóide, em casos de diminuição da integridade da barreira hemato-retiniana. Recentemente a espessura do epitélio corneano foi sugerida como indicador de dano epitelial.

**Objetivo:** Avaliar a espessura macular central e do epitélio corneano em pacientes usuários crônicos de análogos de prostaglandina e a aplicabilidade do uso da tomografia de coerência óptica para detecção precoce das alterações nessas estruturas. **Métodos:** Vinte e sete olhos de 14 pacientes em uso de colírios de análogos de prostaglandina foram acompanhados mensalmente pelo período de três meses com exame oftalmológico geral e tomografia de coerência óptica para avaliação da espessura epitelial corneana e espessura macular central.

**Resultados:** Foram avaliados 27 olhos de 14 pacientes, sendo 11 mulheres (78,5%), com média de idade de  $71 \pm 7,35$  anos. A análise da variância (ANOVA) da espessura epitelial corneana e da espessura macular não foi estatisticamente significativa ( $p=0,6$  e  $p=0,14$  respectivamente).

**Conclusão:** A espessura epitelial corneana e a espessura macular central aparentemente não sofrem alterações em pacientes em uso prévio de colírios análogos de prostaglandina.

**Descritores:** Glaucoma de ângulo aberto, Agentes Antiglaucoma, Epitélio Corneano, Macula Lútea, Tomografia de Coerência Óptica.

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of ocular hypotensive medications is the first line of treatment and seeks to control intraocular pressure in glaucoma patients. Among the medications available for treatment, prostaglandin analogues are often chosen due to their efficacy and dosage. They are inflammatory mediators and may be related to cystoid macular edema in cases of decreased integrity of the blood-retinal barrier. Recently, the thickness of the corneal epithelium has been suggested as an indicator of epithelial damage. **Objective:** To evaluate the central macular and corneal epithelial thickness in patients chronic users of prostaglandin analogues and the applicability of the use of optical coherence tomography for early detection of changes in these structures. **Methods:** Twenty-seven eyes of 14 patients using prostaglandin analogue eye drops were monitored monthly for a period of three months with a general ophthalmological examination and optical coherence tomography to assess corneal epithelial thickness and central macular thickness. **Results:** Twenty-seven eyes of 14 patients were evaluated, 11 of whom were women (78.5%), with a mean age of  $71 \pm 7.35$  years. Analysis of variance (ANOVA) of corneal epithelial thickness and macular thickness was not statistically significant ( $p=0.6$  and  $p=0.14$ , respectively). **Conclusion:** Corneal epithelial thickness and central macular thickness appear to be unchanged in patients previously using prostaglandin analogue eye drops.

**Keywords:** Open-angle glaucoma, Antiglaucoma agents, Corneal epithelium, Macula lutea, Optical coherence tomography.

**Correspondência:**

Bruno Cardoso Riera  
E-mail: brunocr\_1@hotmail.com  
Data de submissão: 06/12/2024  
Data de aceite: 10/12/2024

**Trabalho realizado:**

Serviço de Oftalmologia do Hospital do Servidor Públco Estadual  
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 3º andar - Vila Clementino -  
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.  
Centro Universitário São Camilo  
R. Raul Pompéia, 144 - Pompeia, São Paulo - SP, 05025-010

## INTRODUÇÃO

Segundo dados do relatório mundial de visão, publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2019, 64 milhões de pessoas são acometidas pelo glaucoma, sendo esta a primeira causa de cegueira não reversível no mundo. Esta condição ocorre devido ao desenvolvimento de neuropatia óptica, muitas vezes relacionada a níveis elevados da pressão intraocular<sup>1-6</sup>.

O uso de medicamentos hipotensores oculares é a primeira linha de tratamento e busca o controle da pressão intraocular associado a um bom perfil de segurança para o paciente. Dentre as classes de medicamentos disponíveis estão os análogos de prostaglandina, frequentemente escolhidos devido a sua eficácia, posologia e estabilidade da pressão intraocular ao longo do dia<sup>1</sup>.

As prostaglandinas são mediadoras inflamatórias e podem estar relacionadas tanto ao edema macular cistóide (EMC), em casos de diminuição da integridade da barreira hemato-retiniana e a alterações da superfície ocular como a inflamação conjuntival, alteração do filme lacrimal e epiteliopatia corneana<sup>2,3</sup>.

Recentemente a espessura do epitélio corneano (EEC) foi sugerida como indicador de dano epitelial, podendo ser medida por microscopia confocal e ultrassom de alta frequência. No entanto estes dispositivos usam técnicas que dependem do contato do aparelho com a córnea, que demanda o uso de anestésico local e promove risco de dano à superfície ocular<sup>4-7</sup>.

Portanto, a tomografia de coerência óptica pode trazer, de modo não invasivo e rápido, informações pertinentes ao diagnóstico do edema macular cistóide e da epiteliopatia corneana, possivelmente permitindo controle precoce de alterações de superfície ocular e celeridade no tratamento do EMC em pacientes usuários crônicos de análogos de prostaglandina.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado no ambulatório do Serviço de Oftalmologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO de São Paulo, vinculado ao Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe) de São Paulo, entre agosto e novembro de 2024 após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Iamspe (CEP-Iamspe) sob o número do parecer: 6.966.577.

Foram selecionados pacientes com diagnóstico de glaucoma, usuários regulares de colírios de prostaglandina (n=14), de acordo com critérios clínicos previamente observados no prontuário médico.

Uma vez que o participante foi identificado e sua elegibilidade confirmada, obteve-se o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de qualquer procedimento do estudo.

Pacientes com doença sistêmica que reconhecidamente acomete os olhos, menores de 18 anos, impossibilitados de realizar os exames propostos ou de se manter no estudo por qualquer motivo, com opacidade de meios oculares, trauma ocular prévio, cirurgia ocular recente, erro refracional com equivalente esférico acima de +/- 5 dioptrias ou com acuidade visual pior que 0,05 em ambos os olhos foram excluídos do estudo.

Os indivíduos selecionados foram acompanhados por três meses em consultas oftalmológicas mensais com registro das seguintes variáveis: idade, acuidade visual com melhor correção óptica para longe, obtida pela tabela de Snellen, exame da motilidade extrínseca ocular, biomicroscopia do segmento anterior e do polo posterior realizada, pressão Intraocular aferida com tonômetro de aplanação de Goldman, espessura epitelial corneana dos 4 milímetros centrais e espessura macular central obtidas com tomografia de

coerência óptica, sendo incluídas no estudo somente imagens capturadas com força de sinal acima ou igual a 8.

Os dados estatísticos foram obtidos a partir da análise pelo software Graph Pad Prism 11. O nível de significância adotado foi de  $p \leq 0,05$ . Neste estudo, não houve grupo controle, por isso, os dados obtidos a partir das consultas foram comparados com dados normativos descritos na literatura em pesquisas que estabeleceram a espessura média do epitélio corneano em indivíduos hígidos separados por idade. O valor utilizado como referência foi de  $53,64 \mu\text{m} \pm 3,21$  como observado por Kanellopoulos et al<sup>8</sup>. Da mesma forma, também foi utilizada a espessura macular média para indivíduos hígidos separados por faixa etária com valor de  $235 \mu\text{m}$  como descrito por Nieves-Moreno et al<sup>9</sup>.

## RESULTADOS

Um total de 27 olhos de 14 pacientes, sendo três homens (21,5%) e 11 mulheres (78,5%), em uso de colírios análogos de prostaglandina, com média de idade de  $71 \pm 7,35$  anos (mediana 69 anos) foram avaliados neste estudo. O valor médio encontrado para a espessura epitelial corneana foi de  $55,6 \pm 5,51 \mu\text{m}$  (mediana  $54 \mu\text{m}$ ), sendo o valor mínimo de  $44 \mu\text{m}$  e o valor máximo de  $72 \mu\text{m}$ . Com relação à espessura macular central foi observado o valor médio de  $182,28 \pm 16,67 \mu\text{m}$  (mediana  $179,5 \mu\text{m}$ ), sendo o valor mínimo de  $156 \mu\text{m}$  e o valor máximo de  $244 \mu\text{m}$  (tabela 1).

**Tabela 1** - Estatística descritiva da espessura epitelial corneana e da espessura macular central.

	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo
<b>Idade (anos)</b>	71	69	7,35	60	84
<b>Espessura Epitelial Corneana</b>	55,6	54	5,51	44	72
<b>Espessura Macular</b>	182,28	179,5	16,67	156	244

A média de duração de uso de análogos de prostaglandina foi de dois anos, sendo que cinco dos 14 pacientes (35%) apresentavam queixas subjetivas da superfície ocular como irritação e sensação de “areia nos olhos”.

As análises estatísticas foram obtidas a partir do software Graph Pad Prism, versão 11. A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk, sendo os mesmos classificados como normais, realizou-se a análise de variância. O nível de significância adotado foi de  $p \leq 0,05$ .

A análise da variância (ANOVA) da espessura epitelial corneana e da espessura macular foi realizada com base em dados normativos avaliados na literatura e apresentou  $p=0,6$  e  $p=0,14$ ,

respectivamente sem revelar o valor de significância estatística com  $p \leq 0,05$ .

## DISCUSSÃO

A intolerância aos colírios para tratamento de glaucoma é frequentemente associada a reações adversas oculares, como olho seco, sensação de queimação ou ardor, que podem ser exacerbadas por conservantes como o cloreto de benzalcônio. Esses efeitos adversos podem levar à descontinuação do tratamento e, consequentemente, à piora do controle da pressão intraocular e à progressão da doença<sup>10-11</sup>.

Em metanálise foi revelado que os análogos de prostaglandina causam uma redução significativa na espessura central corneana, com evidência de ocorrência a partir de oito semanas de uso do medicamento<sup>12</sup>.

Essa diminuição pode estar relacionada à ativação de enzimas de degradação da matriz extracelular, sobretudo de metaloproteinases, com consequente queda da densidade de colágeno nos tecidos oculares<sup>13</sup>. Embora o afinamento corneano possa teoricamente levar à diminuição da pressão intraocular pela aferição em tonometria de aplanação de Goldmann, essa relação não foi observada em estudo prospectivo conduzido por Harasymowycz et al (2007)<sup>14</sup>.

Corroborando resultados obtidos por Batawi et al.<sup>13</sup>, não se observou diminuição estatisticamente significativa da EEC em pacientes usuários de colírios análogos de prostaglandina, logo, a diminuição da EEC parece estar mais associada ao número de colírios usados do que necessariamente à droga hipotensora ocular. Além disso, é possível que a resolução das imagens obtidas pelo OCT não seja suficiente para detecção de alterações sutis na EEC<sup>15,16</sup>.

Pode-se observar que os estudos que avaliaram a espessura corneana total

apresentam, com frequência, a diminuição dela após exposição aos colírios para tratamento do glaucoma. No entanto, quando se observa a espessura epitelial, essa diminuição não se apresenta neste estudo. Tal discordância pode estar relacionada ao fato de que os pacientes já apresentavam longo tempo de exposição às medicações e aos conservantes prévios. Desse modo, não é possível afirmar que as avaliações partiram de córneas com epitélios previamente lesados e afinados.

A associação entre drogas antiglaucomatosas e espessura epitelial corneana pode ser explicada pelo potencial regenerativo das células pluripotentes do limbo. Medicamentos para o tratamento do glaucoma contêm conservantes como o cloreto de benzalcônio, que são tóxicos para as células epiteliais, podendo levar à diminuição e disfunção das células limbares<sup>17-18</sup>.

O uso de análogos de prostaglandina também foi associado ao edema macular cistóide, particularmente nos pacientes afálicos ou pseudofálicos com ruptura da cápsula posterior. No entanto, a incidência desta alteração é bastante baixa; atinge cerca de 0,09% dos pacientes. Portanto, estudos têm apresentado baixa incidência de aumento na espessura macular central nos usuários de análogos de prostaglandina, e mesmo quando ocorre, não é clinicamente significativo<sup>19-21</sup>.

Este estudo teve limitações ambientais como uso de colírios de diferentes fabricantes, número limitado de participantes, impossibilidade de afirmar o uso regular das medicações pelos pacientes e aferição da espessura epitelial em diferentes horários do dia. Além disso, a medida da EEC em pacientes virgens de tratamento pode apresentar achados não observados neste trabalho, uma vez que os indivíduos acompanhados já faziam uso das medicações em média há 2 anos. Isso ocorreu em virtude da captação dos pacientes

ter sido feita em hospital terciário, o qual recebe pacientes encaminhados já em tratamento e, na maior parte das vezes, com histórico de uso de uma ou mais drogas hipotensoras oculares no passado.

Mais estudos são necessários para averiguar a possibilidade do uso da tomografia de coerência óptica na avaliação da epiteliose corneana relacionada ao uso de colírios, sobretudo para separar pacientes em uso de colírios sem cloreto de benzalcônio e captar indivíduos virgens de tratamento. A aplicação de questionário validado para avaliação de sintomas de olho seco como Ocular Surface

Disease Index (OSDI), no início e no fim do estudo, pode também trazer informações relevantes para quantificar e correlacionar a EEC com a intensidade dos sintomas.

## CONCLUSÃO

O presente estudo não mostrou diferença estatística entre a espessura epitelial corneana e a espessura macular central em pacientes em uso prévio de colírios análogos de prostaglandina comparados aos níveis de normalidade presentes na literatura.

## REFERÊNCIAS

1. Klimko PG, Sharif NA. Discovery, characterization and clinical utility of prostaglandin agonists for the treatment of glaucoma. *Br J Pharmacol.* 2019 Apr;176(8):1051-1058. doi: 10.1111/bph.14327. Epub 2018 May 17. PMID: 29665040; PMCID: PMC6451111.
2. Selen F, Tekeli O, Yanık Ö. Assessment of the Anterior Chamber Flare and Macular Thickness in Patients Treated with Topical Antiglaucomatous Drugs. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017 Apr;33(3):170-175. doi: 10.1089/jop.2016.0128. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28165835.
3. Yeom HY, Hong S, Kim SS, Kim CY, Seong GJ. Influence of topical bimatoprost on macular thickness and volume in glaucoma patients with phakic eyes. *Can J Ophthalmol.* 2008 Oct;43(5):563-6. doi: 10.3129/i08-092. PMID: 18982033.
4. Mastropasqua L, Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, Nobile M, Toto L, Carpineto P, Ciancaglini M. In vivo laser scanning confocal microscopy of the ocular surface in glaucoma. *Microsc Microanal.* 2014 Jun;20(3):879-94. doi: 10.1017/S1431927614000324. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24576766.
5. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2008 Jun;24(6):571-81. doi: 10.3928/1081597X-20080601-05. PMID: 18581782; PMCID: PMC2592549.
6. World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Ye Y, Xu Y, Yang Y, Fan Y, Liu P, Yu K, Yu M. Wide Corneal Epithelial Thickness Mapping in Eyes With Topical Antiglaucoma Therapy Using Optical Coherence Tomography. *Transl Vis Sci Technol.* 2022 Jan 3;11(1):4. doi: 10.1167/tvst.11.1.4. PMID: 34985508; PMCID: PMC8742533.
8. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. In vivo three-dimensional corneal epithelium imaging in normal eyes by anterior-segment optical coherence tomography: a clinical reference study. *Cornea.* 2013 Nov;32(11):1493-8. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182a15cee. PMID: 24042485.
9. Nieves-Moreno M, Martínez-de-la-Casa JM, Cifuentes-Canorea P, Sastre-Ibáñez M, Santos-Bueso E, Sáenz-Francés F, Morales-Fernández L, García-Feijoó J. Normative database for

- separate inner retinal layers thickness using spectral domain optical coherence tomography in Caucasian population. *PLoS One.* 2017 Jul 5;12(7):e0180450. doi: 10.1371/journal.pone.0180450. PMID: 28678834; PMCID: PMC5498048.
10. Kadri R, Shetty A, Parameshwar D, Kudva AA, Achar A, Shetty J. Effect of prostaglandin analogues on central corneal thickness in patients with glaucoma: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Indian J Ophthalmol.* 2022 May;70(5):1502-1512. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1971\_21. PMID: 35502015; PMCID: PMC9332944.
11. Hatanaka M, Vessani RM, Elias IR, Morita C, Susanna R Jr. The effect of prostaglandin analogs and prostamide on central corneal thickness. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009 Feb;25(1):51-3. doi: 10.1089/jop.2007.0125. PMID: 19232014.
12. Baudouin, C. (2008). Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmologica*, 86: 716-726. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01250.x>
13. Kaštelan S, Tomić M, Metež Soldo K, Salopek-Rabatić J. How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome. *Biomed Res Int.* 2013;2013:696328. doi: 10.1155/2013/696328. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24224176; PMCID: PMC3809958.
14. Harasymowycz PJ, Papamatheakis DG, Ennis M, Brady M, Gordon KD; Travoprost Central Corneal Thickness Study Group. Relationship between travoprost and central corneal thickness in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Cornea.* 2007 Jan;26(1):34-41. doi: 10.1097/ICO.0b013e31802e3ce4. PMID: 17198011.
15. Batawi H, Lollett IV, Maliakal C, Wellik SR, Anderson MG, Feuer W, Karp CL, Galor A. A Comparative Study of Central Corneal Epithelial, Stromal, and Total Thickness in Males With and Without Primary Open-Angle Glaucoma. *Cornea.* 2018 Jun;37(6):712-719. PMID: 29553989; PMCID: PMC5938118.
16. Doğan E, Çakır BK, Aksoy NÖ, Celik E, Erkorkmaz Ü. Effects of topical antiglaucomatous medications on central corneal epithelial thickness by anterior segment optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Nov;30(6):1519-1524. doi: 10.1177/1120672120901698. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31964173.
17. Baudouin, C., Labbé, A., Liang, H., Pauly, A., & Brignole-Baudouin, F. (2010). Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Progress in Retinal and Eye Research*, 29(4), 312-334. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.03.001
18. Hande Güçlü, Ayça Küpeli Çınar, Abdülkadir Can Çınar, İrfan Akaray, Merve Şambel Aykutlu, Ahmet Kürşad Sakallıoğlu & Vuslat Gürlü (2021): Corneal epithelium and limbal region alterations due to glaucoma medications evaluated by anterior segment optic coherence tomography: a case-control study, *Cutaneous and Ocular Toxicology*, DOI: 10.1080/15569527.2021.1902341
19. LUMIGAN. Label via DailyMed. Food and Drug Administration. Updated date: 2024-06-01
20. Hu J, Vu JT, Hong B, Gottlieb C. Uveitis and cystoid macular edema secondary to topical prostaglandin analogue use in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2020 Aug;104(8):1040-1044. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315280. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32532763; PMCID: PMC7577108.
21. Walkden A, Porter LF, Morarji J, Kelly SP, Sioras E. Pseudophakic cystoid macular edema and spectral-domain optical coherence tomography-detectable central macular thickness changes with perioperative prostaglandin analogs. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Aug;43(8):1027-1030. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.05.029. Erratum in: *J Cataract Refract Surg.* 2017 Sep;43(9):1241. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.09.015. PMID: 28917401.