

FREDERICO CASTELO MOURA

**Comparação das medidas da espessura macular e
da camada de fibras nervosas retiniana para
detecção de atrofia em banda do nervo óptico
através da tomografia de coerência óptica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Moura, Frederico Castelo

Comparação das medidas da espessura macular e da camada de fibras nervosas retiniana para detecção de atrofia em banda do nervo óptico através da tomografia de coerência óptica / Frederico Castelo Moura. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia .

Área de concentração: Oftalmologia.

Orientador: Mário Luiz Ribeiro Monteiro.

Descritores: 1.Atrofia óptica/diagnóstico 2.Quiasma óptico/patologia 3.Mácula lútea/patologia 4.Fibras nervosas/patologia 5.Tomografia de coerência óptica/métodos

USP/FM/SBD-302/07

Dedicatória

Ao meu pai, amigo, colega e mestre,
Prof. Leopoldo Farias Moura,
que, entre inúmeras lições,
me ensinou a arte de tratar o paciente.

À minha mãe,
Yêda Maria Castelo Moura,
pelo seu eterno amor incondicional.

Ao meu irmão e parceiro,
Eugênio Castelo Moura,
pelo apoio mesmo à distância.

Ao **Prof. Dr. Mário Luiz Monteiro Ribeiro**,
chefe do serviço de Neuro-Oftalmologia e Órbita do
Departamento de Oftalmologia da USP, exemplo maior
de dedicação e respeito à Ciência Oftalmológica.
Mais do que meu orientador, um marco na minha vida
profissional. Meus sinceros agradecimentos.

Agradecimientos

A todos os profissionais do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que de alguma forma contribuíram com esse projeto.

Ao amigo e mestre, **Felipe Andrade Medeiros**, pela colaboração e pelos ensinamentos fundamentais para realização deste projeto.

À **Regina Ferreira de Almeida**, pela extrema dedicação e compromisso com a pós-graduação da Oftalmologia.

Às Ortoptistas **Patrícia Mucedola**, **Sílvia Bernardoni** e **Clarice Ikedo** pela cooperação, compreensão e paciência durante este projeto.

Aos pacientes, por vossa colaboração.

À **Roberta Melissa Benetti Zagui**, minha melhor amiga. “Essa Tese é tão sua, quanto minha.”

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	xiii
Lista de figuras.....	xvii
Lista de tabelas	xviii
Lista de gráficos	xix
Resumo	xx
<i>Summary</i>	xxii
1 INTRODUÇÃO	01
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	06
2.1 Síndromes quiasmáticas por compressão tumoral	07
2.2 Manifestações neuro-oftalmológicas das síndromes quiasmáticas compressivas.....	11
2.3 Perda da camada de fibras nervosas da retina nos pacientes com hemianopsia temporal por compressão quiasmática.....	16
2.4 Avaliação das funções visuais nas síndromes compressivas da via óptica: importância potencial no diagnóstico e prognóstico visual	17
2.5 Métodos para avaliação da camada de fibras nervosas retinianas nas neuropatias ópticas	19
2.6 Tomografia de coerência óptica	23
2.7 Avaliação da espessura macular pela tomografia de coerência óptica.....	32
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	39
3.1 Participantes	40
3.1.1 Pacientes	40
3.1.2 Indivíduos normais	43
3.2 Tomografia de coerência óptica	45
3.2.1 Avaliação da espessura macular	45
3.2.2 Avaliação da espessura da camada de fibras nervosas da retina	48
3.3 Análise estatística	51
4 RESULTADOS	57
4.1 Dados demográficos e clínicos dos indivíduos do estudo	58
4.2 Resultados dos parâmetros maculares do Stratus OCT	60
4.3 Resultados dos parâmetros da camada de fibras nervosas da retina do Stratus OCT	64
4.4 Resultados da comparação do desempenho diagnóstico entre os parâmetros maculares e da CFNR pelo Stratus OCT	68

4.5	Resultados do modelo de regressão logística dos melhores parâmetros do Stratus OCT no diagnóstico de atrofia em banda do nervo óptico	69
4.6	Resultados do coeficiente de correlação de Spearman entre os parâmetros do Stratus OCT e a co-variável TMD	70
4.7	Desempenho diagnóstico dos parâmetros da camada de fibras nervosas da retina do Stratus OCT baseado no banco de dados normativos interno	75
5	DISCUSSÃO	78
5.1	Desempenho diagnóstico da tomografia de coerência óptica para detecção de atrofia em banda do nervo óptico	79
5.2	Correlação estrutura-função na atrofia em banda do nervo óptico	85
5.3	Desempenho diagnóstico dos parâmetros da CFNR para detecção de AB do nervo óptico através do banco de dados normativos interno	91
6	CONCLUSÕES	94
7	ANEXOS	96
8	REFERÊNCIAS	101

Listas

LISTA DE ABREVIATURA, SIGLAS E SÍMBOLOS

AB	Atrofia em banda
AROC	Área sob a curva ROC
CA	Califórnia
CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisas
CFN	Camada de fibras nervosas
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CGR	Células ganglionares da retina
CPE	Camada plexiforme externa
CPSD	Desvio padrão médio corrigido – do inglês, <i>Corrected Pattern Standard Deviation</i>
CRE	Complexo retiniano externo
CRI	Complexo retiniano interno
CV	Coefficiente de variação
DAR	Defeito pupilar aferente relativo
dB	Decibel
DP	Desvio padrão
ed	Edição
EPR	Epitélio pigmentado da retina
<i>et al</i>	E outros – do latim <i>et alli</i>
ETDRS	Estudo de avaliação do tratamento precoce da retinopatia diabética – do inglês, <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EUA	Estados Unidos da América

<i>Fast Macular Thickness Map</i>	Algoritmo rápido da espessura macular
<i>Fast RNFL Thickness</i>	Algoritmo rápido da camada de fibras nervosas da retina – do inglês, <i>Fast Retinal Nerve Fiber Layer Thickness</i>
FDT	Perimetria de frequência duplicada – do inglês, <i>Frequency Doubling Technology</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GDx	Polarímetro de varredura a laser – do inglês, <i>Glaucoma Diagnosis</i>
GDx VCC	Polarímetro de varredura laser com compensador corneano variável
GHT	Teste do hemisfério de glaucoma – do inglês, <i>Glaucoma Hemifield Test</i>
H	hora
HFA	Perímetro automatizado de Humphrey – do inglês, <i>Humphrey Field Analyzer</i>
HRT	Tomógrafo retiniano de Heidelberg – do inglês, <i>Heidelberg Retina Tomograph</i>
I	Inferior
IC	Intervalo de confiança
ICC	Correlação intraclassa – do inglês, <i>Intraclass Correlation</i>
IL	Illinois
Inc.	Sociedade anônima – do inglês, <i>incorporated</i>
Log	Logaritmo
MA	Massachusetts
<i>Macular Thickness Map</i>	Algoritmo de alta definição da espessura macular
MD	Desvio médio – do inglês, <i>Mean Deviation</i>
mm	Milímetro

mmHg	Milímetro de mercúrio
n	Número de participantes da amostra
N	Nasal
OCT	Tomografia de coerência óptica – do inglês, <i>Optical Coherence Tomography</i>
OCT 1	Primeira versão comercial do OCT
OCT 2000	Segunda versão comercial do OCT
Stratus OCT	Terceira versão comercial do OCT
p	Significância estatística
PVE	Potencial visual evocado
r_s	Coefficiente de correlação de Spearman
R^2	Coefficiente de determinação
RNFL	Camada de fibras nervosas da retina – do inglês, <i>Retinal Nerve Fiber Layer</i>
RNFL Thickness	Algoritmo de alta definição da camada de fibras nervosas da retina – do inglês, <i>Retinal Nerve Fiber Layer Thickness</i>
ROC	Característica do receptor operacional – do inglês, <i>Receiver Operating Characteristic</i>
RTA	Analisador de espessura retiniana – do inglês, <i>Retinal Thickness Analyzer</i>
S	Superior
SITA	Algoritmo limiar interativo sueco – do inglês, <i>Swedish Interactive Threshold Algorithm</i>
SITA standard	Estratégia padrão da perimetria SITA
SPSS	Pacote estatístico para ciências sociais – do inglês, <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SWAP	Perimetria automatizada azul-amarelo – do inglês, <i>Short-Wave Automated Perimetry</i>
T	Temporal

TM	Marca de fantasia – do inglês, Trade Mark
TMD	Defeito temporal médio – do inglês, <i>Temporal Mean Defect</i>
T/N	Temporal / Nasal
TSNIT	Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal
v	Versão
VCC	Compensador variável da polarização corneana – do inglês, <i>Variable Corneal Compensation</i>
WA	Washington
I	Primeiro algoritmo da escala romana
II	Segundo algoritmo da escala romana
III	Terceiro algoritmo da escala romana
IV	Quarto algoritmo da escala romana
VI	Sexto algoritmo da escala romana
%	Por cento
=	Igual a
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
±	Mais ou menos
μm	Micrômetro

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1 - Representação esquemática do princípio de funcionamento do tomógrafo de coerência óptica.....	25
Figura 2 - Representação esquemática dos pontos do gráfico <i>Total Deviation</i> utilizados para o cálculo do TMD	43
Figura 3 - Impresso dos parâmetros maculares obtido pelo Stratus OCT	47
Figura 4 - Impresso dos parâmetros da camada de fibras nervosas da retina obtido pelo Stratus OCT	51
Figura 5 - Representação esquemática do cálculo da área sob a curva ROC	53

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos 44 indivíduos com atrofia em banda do nervo óptico e os 47 indivíduos normais avaliados no estudo	59
Tabela 2 - Média \pm desvio padrão dos 16 parâmetros maculares do Stratus OCT em pacientes com AB do nervo óptico e indivíduos normais	61
Tabela 3 - Valores das áreas sob as curvas ROC e sensibilidades para especificidades fixas (80% e 95%) dos 16 parâmetros maculares do Stratus OCT	62
Tabela 4 - Média \pm desvio padrão dos 17 parâmetros da camada de fibras nervosas da retina do Stratus OCT em pacientes com AB do nervo óptico e indivíduos normais	65
Tabela 5 - Valores das áreas sob as curvas ROC e sensibilidades para especificidades fixas (80% e 95) 17 parâmetros da camada de fibras nervosas da retina do Stratus OCT	66
Tabela 6 - Correlação entre os parâmetros maculares e da camada de fibras nervosas da retina do Stratus OCT e o defeito temporal médio nos 44 olhos com AB do nervo óptico	71
Tabela 7 - Frequência relativa da categorização diagnóstica em 44 olhos com AB do nervo óptico e 47 olhos normais de acordo com banco de dados normativos do Stratus OCT	76
Tabela 8 - Sensibilidades e especificidades (em %) para os parâmetros da camada de fibras nervosas da retina para o diagnóstico de AB do nervo óptico de acordo com a categorização diagnóstica baseada no banco de dados normativos do Stratus OCT.....	77
Tabela 9 - Características clínicas e demográficas dos 44 pacientes com AB do nervo óptico envolvidos no estudo (em anexo)	97

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1 - Curvas ROC dos três parâmetros maculares do Stratus OCT que apresentaram melhor desempenho diagnóstico na AB do nervo óptico	63
Gráfico 2 - Curvas ROC dos parâmetros maculares do Stratus OCT para o diagnóstico de AB do nervo óptico	64
Gráfico 3 - Curvas ROC dos três parâmetros da camada de fibras nervosas da retina do Stratus OCT que apresentaram melhor desempenho diagnóstico na AB do nervo óptico	67
Gráfico 4 - Curvas ROC dos parâmetros da CFNR do Stratus OCT para o diagnóstico de AB do nervo óptico	68
Gráfico 5 - Dispersão dos valores do parâmetro espessura nasal média contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com AB do nervo óptico	72
Gráfico 6 - Dispersão dos valores do parâmetro espessura nasal interna contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com AB do nervo óptico	72
Gráfico 7 - Dispersão dos valores do parâmetro espessura nasal externa contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com AB do nervo óptico	73
Gráfico 8 - Dispersão dos valores do parâmetro espessura média da CFNR contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com AB do nervo óptico	73
Gráfico 9 - Dispersão dos valores do parâmetro espessura inferior da CFNR contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com AB do nervo óptico	74
Gráfico 10 - Dispersão dos valores do parâmetro espessura temporal da CFNR contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com AB do nervo óptico	74

Resumo

Moura FC. *Comparação das medidas da espessura macular e da camada de fibras nervosas retiniana para detecção de atrofia em banda do nervo óptico através da tomografia de coerência óptica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 136 p.

Pacientes com compressão quiasmática apresentam perda das fibras nervosas da retina nasal que decussam no quiasma óptico. Por conseguinte, ocorre perda das fibras nervosas, predominantemente, no setor nasal e temporal do disco óptico, que se manifesta por atrofia em banda do nervo óptico ao exame oftalmoscópico e hemianopsia temporal ao exame de campo visual. Trabalhos anteriores mostraram que o tomógrafo de coerência óptica é capaz de diferenciar pacientes com atrofia em banda do nervo óptico associada à hemianopsia temporal completa de indivíduos normais através da análise da camada de fibras nervosas peripapilar. Estudos em glaucoma têm sugerido que a avaliação da espessura macular poderia ser útil na quantificação da perda neural como um método alternativo ou complementar ao estudo da camada de fibras nervosas da retina. No presente estudo, a espessura macular e da camada de fibras nervosas foram avaliadas pelo tomógrafo de coerência óptica em pacientes com atrofia em banda do nervo óptico e graus variados de hemianopsia temporal. O desempenho dos parâmetros maculares para detecção da atrofia em banda do nervo óptico foi avaliado pela área sob a curva ROC (AROC) e sensibilidades para especificidades fixas e os resultados foram comparados aos parâmetros da camada de fibras nervosas peripapilar. Para identificar os parâmetros do Stratus OCT que apresentaram melhor desempenho para diferenciar pacientes com AB do nervo óptico de indivíduos normais, modelos de regressão logística foram utilizados. A correlação estrutura-função foi realizada entre o grau do defeito temporal e os valores de espessura macular e da camada de fibras peripapilar através do coeficiente de correlação de Spearman. A categorização diagnóstica dos parâmetros da camada de fibras nervosas através do banco de dados normativos foi avaliada pelos valores de sensibilidade e especificidade calculados pelo teste exato de Fisher. Quarenta e quatro olhos com atrofia em banda e 47 olhos normais foram avaliados no estudo. Entre os parâmetros maculares, os parâmetros da retina nasal apresentaram melhor desempenho para detectar atrofia em banda do nervo óptico comparados aos parâmetros da retina temporal. Não houve diferença significativa ($p=0,32$) entre as áreas sob a curva ROC do melhor parâmetro macular (AROC=0,97) e do melhor parâmetro da camada de fibras nervosas retiniana (AROC=0,99). Na avaliação da correlação estrutura-função, os parâmetros da retina nasal apresentaram maior correlação com o defeito campimétrico comparados aos parâmetros da camada de fibras nervosas da retina. Entre os parâmetros maculares, a espessura nasal média apresentou a maior correlação ($r_s=0,618$). Entre os parâmetros da camada de fibras nervosas da retina, a espessura média apresentou a maior correlação ($r_s=0,479$). Os parâmetros espessura média, espessura nasal e espessura temporal da camada de fibras nervosas da retina apresentaram melhor desempenho diagnóstico baseado na categorização diagnóstica do banco de dados normativos. Os resultados obtidos no estudo mostraram que os parâmetros maculares discriminam olhos com atrofia em banda do nervo óptico em pacientes com graus variados de defeito temporal. Além disso, os parâmetros da retina nasal podem colaborar com o exame perimétrico e os parâmetros da camada de fibras nervosas para o seguimento dos pacientes com compressão quiasmática.

Descritores: 1. Atrofia óptica/diagnóstico 2. Quiasma óptico/patologia 3. Mácula lútea/patologia 4. Fibras nervosas/patologia 5. Tomografia de coerência óptica/métodos.

Summary

Moura FC. *Comparison of macular thickness and retinal nerve fiber thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical coherence tomography* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2007. 136 p.

Patients with chiasmal compression present damage of crossed fibers of nasal retina. Therefore, retinal nerve fiber layer loss occurs predominantly on the nasal and temporal sides of the optic disc, a pattern that can be identified on ophthalmoscopy as band atrophy of the optic nerve and on visual field as temporal hemianopia. Previous studies have been demonstrated that optical coherence tomography is able to detect retinal nerve fiber layer loss in patients with lesions of the optic chiasm and complete temporal hemianopia. Studies in glaucoma have been suggested that macular thickness measurements could be useful in quantification of optical nerve axonal loss as alternative or complement method to evaluate the retinal nerve fiber layer. The purpose of the present study was to compare macular thickness and retinal nerve fiber thickness measurements in patients with band atrophy of the optic nerve and different severities of visual field defect using optical coherence tomography. Area under the receiver operating characteristic curve (AROC) and sensitivities at fixed specificities were performed for evaluation of diagnostic accuracy of macular and retinal nerve fiber layer parameters. To identify the best optical coherence tomography measurements to differentiate band atrophy of the optic nerve patients from normal individuals, logistic regression models were performed. Association between optical coherence tomography parameters and temporal field defect were examined by Spearman coefficient of correlation. Fisher's exact test was performed to evaluate diagnostic ability of retinal nerve fiber parameters by optical coherence tomography in eyes with band atrophy using comparison with its internal normative database. A total of 44 eyes with band atrophy of the optic nerve and 47 normal eyes were studied. Among macular parameters, nasal retina measurements showed diagnostic accuracy better than temporal retina measurements. No statistically significant difference ($p=0.32$) was found between areas under ROC curve for the best macular parameter (AROC=0.97) and the best retinal nerve fiber layer parameter (AROC=0.99). Nasal retina parameters correlations were higher than retinal nerve fiber parameters. The highest correlation was observed for the mean nasal thickness ($r_s=0.618$) for macular parameters. In retinal nerve fiber parameters, the highest correlation was observed for the average thickness ($r_s=0.479$). In evaluation of diagnostic ability of normative database, the average thickness parameter demonstrated the highest sensitivity for detection of abnormalities in eyes with band atrophy, followed by the parameters related to the nasal and temporal quadrants. These results suggest that macular thickness measurements discriminate eyes with band atrophy of the optic nerve with different severities of temporal field defect. Results also suggest that nasal retina thickness measurements could potentially be used to evaluate retinal ganglion cell loss in patients with chiasmal compression.

Keywords: 1. Optic atrophy/diagnostic 2. Optic chiasm/pathology 3. Macula lutea/pathology 4. Nerve fibers/pathology 5. Optical coherence tomography/methods

1 Introdução

A avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) nas neuropatias ópticas é feita de forma subjetiva através da oftalmoscopia ou por avaliação semiquantitativa através de retinografia com luz aneritra. A necessidade de uma análise quantitativa e clinicamente mais aplicável da CFNR e do nervo óptico impulsionou a criação de métodos de imagem como a tomografia de coerência óptica (OCT), a polarimetria de varredura a laser (GDx) e o tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT). A importância destes métodos de imagem para a avaliação das neuropatias ópticas já foi comprovada por inúmeros estudos utilizando olhos glaucomatosos¹⁻³ e atualmente a aplicação clínica destes instrumentos já é consagrada.

O diagnóstico e seguimento das neuropatias ópticas não-glaucomatosas são feitos de modo essencialmente clínico. Estudos das afecções neurooftalmológicas usando os métodos de imagem citados são fundamentais para verificar a capacidade de detecção da perda axonal associada a estas afecções e sua correlação com a disfunção visual, no intuito de provar a aplicabilidade clínica destes métodos além do glaucoma. Publicações prévias mostraram que o OCT é capaz de detectar a perda axonal existente em várias doenças neurooftalmológicas⁴⁻⁶.

Dentre as afecções neurooftalmológicas da via óptica anterior, as síndromes quiasmáticas se destacam por sua alta prevalência e por se

manifestarem clinicamente através de sinais característicos presentes na maioria dos pacientes acometidos. As duas principais características da síndrome quiasmática são a hemianopsia temporal e a atrofia em banda (AB) do nervo óptico, ambas decorrentes do acometimento das fibras nervosas originadas na retina nasal que decussam no quiasma óptico. A AB do nervo óptico é uma alteração morfológica observada clinicamente através da oftalmoscopia na qual o disco óptico denota palidez em faixa nos setores nasal e temporal e a CFNR peripapilar se mostra rarefeita principalmente nestes setores⁷.

A avaliação da AB do nervo óptico é um importante modelo para verificar a capacidade dos métodos de imagem em detectar dano axonal nos setores nasal e temporal do disco óptico. A habilidade em detectar a perda axonal nestas áreas é fundamental para o estudo das doenças neurooftalmológicas com predileção em acometer a CFNR nestes setores como as compressões quiasmáticas e do trato óptico, doenças heredodegenerativas, neuropatias ópticas nutricionais e tóxicas.

O estudo das neuropatias ópticas glaucomatosas e não-glaucomatosas é feito preferencialmente através da morfologia do disco óptico e da CFNR peripapilar. A avaliação da espessura macular vem recebendo uma maior importância no estudo das neuropatias ópticas devido o conceito da composição da espessura macular onde 30-35% da espessura macular é relacionada às células ganglionares da retina e CFNR⁸. Trabalhos recentes mostraram redução significativa da espessura macular pelo OCT no glaucoma^{9,10} e em atrofia óptica não glaucomatosa¹¹.

Além do desempenho diagnóstico, a análise da correlação estrutura-função nas neuropatias ópticas utilizando o OCT é fundamental para o seguimento da doença e para predizer o prognóstico visual. Trabalhos prévios mostraram que as medidas da espessura macular e da CFNR usando o OCT apresentam uma boa correlação com a severidade do defeito campimétrico glaucomatoso^{12,13}. Nas síndromes quiasmáticas, a associação estrutura-função foi analisada apenas com os parâmetros da CFNR do OCT¹⁴.

Assim, baseado nos conceitos descritos acima, os propósitos específicos deste estudo foram:

1. Verificar o desempenho dos parâmetros maculares da tomografia de coerência óptica (Stratus OCT) para a detecção de AB do nervo óptico.
2. Comparar o desempenho diagnóstico na AB do nervo óptico entre os parâmetros maculares e da CFNR pelo Stratus OCT em uma mesma população.
3. Avaliar quais parâmetros do Stratus OCT melhor discriminam a AB do nervo óptico através de modelos de regressão logística.
4. Avaliar a correlação entre as medidas de espessura macular e da CFNR pelo Stratus OCT e a severidade do defeito campimétrico.
5. Avaliar o desempenho diagnóstico dos parâmetros da CFNR para detecção de AB do nervo óptico através do banco de dados normativos interno do Stratus OCT.

Resultados preliminares do presente estudo foram publicados anteriormente na literatura^{15,16}.

2 Revisão da Literatura

Um dos capítulos mais importantes da neuro-oftalmologia é o das afecções da via óptica, principalmente da sua porção anterior que compreende: nervos ópticos, quiasma óptico, tratos ópticos e corpos geniculados laterais. O comprometimento dessas estruturas pode acarretar déficits nas funções visuais, entre elas a acuidade visual, a sensibilidade ao contraste, a visão de cores e o campo visual, podendo também causar danos nas fibras das células ganglionares retinianas, manifestando-se ao exame oftalmoscópico como palidez do disco óptico e perda difusa ou setorial das fibras nervosas retiniana peripapilar.

2.1 SÍNDROMES QUIASMÁTICAS POR COMPRESSÃO TUMORAL

Inúmeras afecções podem comprometer a via óptica anterior em seus diversos níveis como lesões compressivas, inflamatórias, isquêmicas, hereditárias, degenerativas, infiltrativas e traumáticas. O quiasma óptico, região de convergência dos nervos ópticos e de divergência dos tratos ópticos, é um dos segmentos mais acometidos da via óptica anterior, comumente por tumores benignos localizados próximos à sela túrcica. Os tumores benignos

freqüentemente associados às síndromes quiasmáticas são o adenoma hipofisário (ou pituitário), o craniofaringioma e o meningioma selar.

Os tumores hipofisários, adenomas em 90% dos casos, representam 7 a 17,8% dos tumores intracranianos¹⁷ e são responsáveis por aproximadamente 50% das afecções localizadas na região quiasmática¹⁸. Entretanto, sua incidência não é definida com acurácia já que glândulas hipófises de aspecto macroscópico normal podem apresentar um ou mais focos adenomatosos ao estudo histopatológico¹⁹. Os adenomas hipofisários se dividem em micro ou macro-adenoma. Os micro-adenomas se apresentam completamente dentro da sela túrcica, mostram fácil diferenciação da glândula normal adjacente e medem 10 mm ou menos de diâmetros. Os macro-adenomas são tumores que não apresentam essas definições. Existe outra forma de classificação dos adenomas pituitários que é baseada em sua característica histológica e no tipo de hormônio secretado. Portanto, podemos ter adenomas cromófobos, acidófilos e basófilos, além de adenomas secretores de prolactina (prolactinomas), adenomas secretores de hormônio do crescimento, entre outros²⁰. Os macro-adenomas hipofisários podem se estender para fora da sela em qualquer direção. A invasão superior é mais freqüente devido à fraca resistência exercida pelo diafragma selar. A forma de apresentação clínica do tumor dependerá do grau e da direção da extensão do tumor.

O adenoma hipofisário pode acometer indivíduos de qualquer idade, com incidência máxima entre a terceira e quarta décadas; entretanto é incomum na infância. Pode se manifestar por alterações endócrinas e/ou

visuais. As manifestações endócrinas mais comuns são amenorréia, galactorréia, impotência sexual e infertilidade e dependem do tipo de hormônio secretado. As manifestações oftalmológicas são associadas à compressão da via óptica anterior, particularmente o quiasma óptico, além das associadas ao comprometimento dos nervos oculomotores (III, IV e VI pares cranianos) devido à invasão dos seios cavernosos²¹. Perda visual, defeito campimétrico e atrofia óptica são os sinais oftalmológicos mais comuns nos pacientes acometidos por adenoma hipofisário¹⁷. Hollenhorst e Young²² revisaram 1000 pacientes portadores de tumores hipofisários e encontraram alterações visuais em 70% deles. No entanto, estudos mais recentes na mesma instituição demonstraram uma redução significativa deste percentual para 32% dos pacientes²¹.

Meningiomas intracranianos são neoplasias benignas que surgem das células meningoteliais da aracnóide. Representam cerca de 13-18% dos tumores intracranianos primários na maioria dos estudos²³ e são comumente detectados em indivíduos de meia-idade, com predominância para o sexo feminino (3:1)²⁴. Meningiomas intracranianos podem acometer pacientes jovens e comumente se comportam de forma mais agressiva nestes indivíduos²⁵. A presença de dois ou mais meningiomas no mesmo paciente não é rara e sugere associação com Neurofibromatose tipo I ²⁶. A localização do meningioma determina a forma de apresentação clínica e entre as localizações mais comuns e de maior importância oftalmológica estão: o tubérculo selar, o seio cavernoso, a asa maior do esfenóide e a bainha do nervo óptico. Meningiomas do tubérculo selar (ou simplesmente

meningiomas selares) são tumores que se originam das granulações aracnóides adjacentes à dura-máter do tubérculo selar. Devido a sua relação anatômica íntima com os nervos ópticos intracranianos e o quiasma óptico, estes tumores comumente se manifestam por sintomas e sinais neuro-oftalmológicos como perda visual, defeitos campimétricos (entre eles, hemianopsia temporal), paralisias oculomotoras e atrofia em banda do nervo óptico²¹.

Craniofaringiomas são tumores intracranianos que se originam do tecido remanescente do ducto craniofaríngeo embrionário, este também conhecido como bolsa de Rathke. Os craniofaringiomas representam aproximadamente 3% dos tumores intracranianos na população geral e 8-13% destes tumores na infância. Embora possam ocorrer em qualquer faixa etária, há evidências de que essas neoplasias apresentam incidência etária bimodal, com o primeiro pico na infância e o segundo na vida adulta entre 40-70 anos de idade²⁷. Ambos os sexos são igualmente afetados²⁸. Os craniofaringiomas se localizam freqüentemente na cisterna supra-selar (75%), mas podem ocorrer concomitantemente nas regiões supra e infra-selar (21%) e ocasionalmente na região intra-selar (4%)²⁹. Os nervos ópticos, o quiasma e os tratos ópticos podem ser afetados isoladamente ou em conjunto dependendo do grau e da direção da extensão tumoral. Além das manifestações associadas à síndrome quiasmática, os pacientes com craniofaringiomas freqüentemente apresentam sintomas e sinais de envolvimento do eixo hipotálamo-hipofisário, incluindo baixa estatura, atraso do desenvolvimento sexual, obesidade e diabetes insípido²⁸. Cefaléia,

defeito perimétrico e perda visual foram os sintomas de apresentação mais freqüentes em uma série de 121 pacientes com craniofaringioma (64%, 55% e 39% respectivamente)³⁰.

2.2 MANIFESTAÇÕES NEURO-OFTALMOLÓGICAS DAS SÍNDROMES QUIASMÁTICAS COMPRESSIVAS

Afecções compressivas do quiasma óptico acometem preferencialmente as fibras decussadas da retina nasal. Essa preferência pode ser explicada pela teoria vascular³¹ que considera um duplo suprimento sanguíneo (superior e inferior) para as fibras temporais não-decussadas, um único suprimento sanguíneo (inferior) para as fibras nasais decussadas e a ausência de anastomoses entre as circulações das fibras cruzadas e não-cruzadas. Uma teoria mecânica³² foi recentemente proposta para explicar o dano preferencial às fibras cruzadas. Baseada no fato que a força de uma compressão externa é inversamente proporcional à área sobre a qual a força é aplicada, a suscetibilidade preferencial das fibras cruzadas pode ser explicada pela menor área de contato entre elas comparada a maior área de contato entre as fibras não-cruzadas.

Classicamente a cefaléia é o sintoma inicial mais freqüente (70%) de um indivíduo acometido por um tumor quiasmático, levando-o a procurar uma avaliação neurológica³³. Os sintomas neuro-oftalmológicos relacionados à síndrome quiasmática são perda visual progressiva, uni ou bilateral e perda do campo visual, particularmente no setor temporal, embora

o paciente possa estar assintomático nos estágios iniciais. Além disso, um defeito campimétrico bitemporal pode ocasionar outros sintomas visuais como deficiência de estereopsia e diplopia causada pelo fenômeno conhecido como *hemifield slide phenomenon* que leva a descompensação de uma foria prévia devido à perda da fusão binocular e, conseqüentemente, à ausência da representação cortical dos pontos correspondentes do campo visual de cada olho²¹. Oscilopsia causada por nistagmo em gangorra é uma queixa clássica, embora rara, das síndromes quiasmáticas, geralmente associada aos tumores hipofisários³⁴.

Os sinais neuro-oftalmológicos da síndrome quiasmática são importantes para avaliar o grau de acometimento da via óptica e essas informações podem auxiliar na definição do prognóstico visual. A diminuição da acuidade visual pode estar presente nos estágios iniciais da doença, embora comumente ocorra nos estágios mais avançados³⁵. A sensibilidade ao contraste e visão de cores geralmente são acometidas precocemente e a avaliação dessas funções é importante, principalmente, na ausência de perda visual. Porciatti *et al.*³⁶ mostraram diferença significativa da sensibilidade ao contraste entre pacientes com compressão quiasmática e indivíduos normais. Monteiro³⁷ mostrou que a sensibilidade ao contraste dos pacientes com defeito temporal apresenta maior comprometimento nas compressões ativas do quiasma óptico comparada aos sem compressão ativa. Blamires *et al.*³⁸ compararam a sensibilidade de vários testes para detectar disfunção visual em compressão quiasmática e não encontraram diferença significativa entre sensibilidade ao contraste, visão de cores,

perimetria manual de Goldmann e potencial visual evocado (PVE), entretanto acuidade visual e a observação clínica das reações pupilares apresentaram sensibilidade significativamente menor. A avaliação do reflexo pupilar fotomotor, especificamente a avaliação da presença do defeito pupilar aferente relativo (DAR), é importante na detecção de uma possível assimetria na compressão quiasmática. Entretanto, a ausência do DAR não descarta a possibilidade da compressão quiasmática. Esses trabalhos confirmam a importância destes testes de função visual na diferenciação dos pacientes com compressão quiasmática e indivíduos normais, mas não são específicos para o diagnóstico nas síndromes quiasmáticas uma vez que estes testes se alteram em outras neuropatias ópticas. As alterações fundoscópicas da síndrome quiasmática revelam uma palidez horizontal do disco óptico principalmente nos setores temporal e nasal e rarefação da CFNR nestes setores. Essas alterações representam a degeneração retrógrada das células ganglionares e das fibras nervosas correspondentes da hemirretina nasal que decussam no quiasma óptico⁷.

Dentre as funções visuais acometidas pelas afecções quiasmáticas compressivas, o campo visual merece destaque por ser fundamental para o diagnóstico e o seguimento da doença. A alteração campimétrica característica das síndromes quiasmáticas é a hemianopsia temporal. Este defeito pode ser completo em estágios avançados da doença, entretanto defeitos parciais são os mais comuns, principalmente no quadrante temporal superior. Outros padrões campimétricos podem ocorrer na síndrome quiasmática, como o defeito juncional anterior, hemianopsia temporal

unilateral e, raramente, defeito binasal^{18,22}. Confusão diagnóstica pode ocorrer na presença desses padrões atípicos e nos casos de defeitos campimétricos respeitando a linha mediana vertical e associados a patologias não-quiasmáticas, como na síndrome do disco inclinado³⁹.

As principais técnicas utilizadas para realização do exame de campo visual são a perimetria manual de Goldmann e a perimetria computadorizada convencional de Humphrey. Tradicionalmente, a perimetria de Goldmann é considerada o método perimétrico de referência na investigação neurooftalmológica, entretanto os grandes avanços tecnológicos da perimetria computadorizada e sua fácil aplicação clínica colocaram em questão esse fato. Entre as vantagens da perimetria computadorizada estão a possibilidade de quantificar o grau de defeito por índices numéricos, a reprodutibilidade dos resultados, a comparação mais correta entre exames ao longo do tempo e a detecção mais precoce de defeitos campimétricos⁴⁰. Além disso, novas estratégias e formas de perimetria automatizada, como a estratégia SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*) e a perimetria de frequência duplicada (FDT), foram criadas para se diminuir o tempo de realização do exame de perimetria computadorizada e aumentar a sensibilidade para detecção de defeitos discretos em neuropatias glaucomatosas e neurooftalmológicas⁴¹⁻⁴⁵. Monteiro e Pereira mostraram uma maior capacidade do campo manual em detectar o remanescente temporal nos defeitos quiasmáticos avançados⁴⁶ e que a análise do exame computadorizado na escala de cinzas pode falhar na detecção de defeitos quiasmáticos discretos⁴⁷. Grochowicki *et al.*⁴⁸ mostraram uma boa

concordância (79%) entre as técnicas na determinação do defeito perimétrico quiasmático, mas apresentaram como desvantagem do exame manual o viés do prévio conhecimento da doença pelo examinador e, assim, a supervalorização de defeitos discretos no quadrante temporal superior. Na prática, a técnica de Goldmann mostra-se fundamental na avaliação dos pacientes com doenças neurológicas que apresentam colaboração insuficiente para realizar o exame automatizado. Portanto, ambas as técnicas apresentam importância particular e suas informações devem se complementar na avaliação do paciente com compressão quiasmática.

A determinação da existência de compressão ativa do quiasma óptico é fundamental na avaliação diagnóstica e na decisão terapêutica, principalmente nos casos suspeitos de recorrência da doença após tratamento cirúrgico. Atualmente, os métodos neuro-radiológicos, como a tomografia computadorizada e a imagem por ressonância magnética, são mais utilizados para esta finalidade por suas maiores sensibilidade e especificidade^{49,50}. A investigação da atividade da compressão quiasmática também pode ser feita por avaliação de campos visuais seriados. Quando se observa melhora progressiva do campo visual após o tratamento, considera-se que o defeito campimétrico era por compressão ativa; quando não, provavelmente o defeito perimétrico era sequelar³⁵. Kerrison *et al.*⁵¹ mostraram que a recuperação do campo visual ocorre principalmente no período entre um a quatro meses após a descompressão quiasmática.

2.3 PERDA DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA NOS PACIENTES COM HEMIANOPSIA TEMPORAL POR COMPRESSÃO QUIASMÁTICA

A disposição das fibras nervosas da retina no quiasma óptico é responsável pelo padrão da perda axonal na compressão quiasmática. As fibras da retina temporal atravessam diretamente o quiasma óptico em direção ao trato óptico ipsilateral, enquanto as fibras da retina nasal cruzam o quiasma óptico para o trato óptico contralateral (a proporção de fibras cruzadas e não cruzadas é de 53:47 respectivamente)⁵². Assim, lesões compressivas do quiasma óptico acometem as fibras nervosas da retina nasal e poupam as fibras nervosas da retina temporal até o estágio final da doença. A representação oftalmoscópica da perda de fibras nervosas da retina nasal é conhecida como atrofia em banda do nervo óptico, onde se observa palidez do disco óptico nos setores nasal (correspondendo às fibras da retina nasal periférica) e temporal (correspondendo às fibras maculares nasais) associada à rarefação do aspecto estriado da CFNR nos mesmos setores.

Unsold e Hoyt⁷ descreveram as características histológicas do nervo óptico de um paciente com atrofia em banda e hemianopsia temporal completa e demonstraram perda completa das fibras nervosas nasais e temporais com preservação dos feixes nervosos arqueados superior e inferior. Mikelberg e Yidegiligne⁵³ realizaram análises histológicas automatizadas de um nervo óptico com atrofia em banda, confirmando a perda acentuada que ocorre nos setores nasal e temporal conforme a

descrição de Unsold e Hoyt⁷. Mikelberg e Yidegiligne relataram que, embora ocorra a preservação das fibras da retina temporal que penetram o disco óptico pelas arcadas superior e inferior, existe perda axonal significativa também nestas arcadas, uma vez que parte das fibras nervosas destes setores também se originam da retina nasal, cujas fibras são acometidas no quiasma óptico⁵³.

2.4 AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES VISUAIS NAS SÍNDROMES COMPRESSIVAS DA VIA ÓPTICA: IMPORTÂNCIA POTENCIAL NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO VISUAL

A compressão do quiasma óptico por tumores pode levar ao comprometimento das funções visuais que pode persistir mesmo após a descompressão cirúrgica do quiasma óptico. A recuperação das funções visuais depende principalmente do grau de acometimento estrutural das células ganglionares retinianas por degeneração retrógrada⁵⁴⁻⁵⁶ e já foi comprovado que esse dano estrutural ocorre mesmo nos estágios iniciais da compressão quiasmática sem evidência de perda visual ou defeito perimétrico⁵⁷.

Clinicamente, a AB do nervo óptico em pacientes com compressão quiasmática pode ser utilizada como parâmetro para o prognóstico visual. Assim, enquanto que os pacientes que apresentam AB do nervo óptico podem mostrar algum grau de recuperação da acuidade visual e do campo

visual após tratamento adequado, os pacientes que não apresentam este sinal devem apresentar recuperação completa ou muito acentuada das funções visuais. Entretanto, a observação clínica da AB do nervo óptico nas síndromes quiasmáticas é um dado semiológico subjetivo e qualitativo e sua importância como parâmetro de prognóstico visual é mais fidedigna quando avaliada por um examinador experiente.

Os métodos que avaliam a integridade anatômica ou funcional da via óptica são promissores para avaliação do prognóstico visual nas síndromes compressivas e sua importância é devido à possibilidade de recuperação pós-tratamento das funções visuais nas afecções compressivas da via óptica. Estudos prévios utilizando eletrorretinograma de padrão reverso e o potencial visual evocado sugerem que esses métodos apresentam importante valor para o prognóstico visual^{58,59}. Parmar *et al.*⁶⁰ mostraram que as chances de melhora no campo visual após descompressão cirúrgica do quiasma óptico são maiores nos olhos com eletrorretinograma padrão normal no pré-operatório. Trabalhos prévios avaliaram a importância da avaliação da CFNR como fator prognóstico em afecções neurooftalmológicas, entretanto os resultados são controversos e sua aplicação clínica limitada^{61,62}.

2.5 MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA NAS NEUROPATIAS ÓPTICAS

A avaliação da integridade anatômica da CFNR é fundamental para o diagnóstico e seguimento das neuropatias ópticas. O aspecto da CFNR varia com a região da retina observada e sua visualização é mais fácil quanto mais próxima ao disco óptico. O aspecto característico é de estrias e quanto mais espessas são as estrias, mais brilhantes elas parecem. O brilho é resultado do reflexo da luz na limitante interna que incide sobre os feixes nervosos e os septos gliais que os separam⁶³. Hoyt *et al.*^{64,65} foram os primeiros a observar defeitos da CFNR através da oftalmoscopia. Além disso, demonstrou-se correlação entre as alterações na CFNR e o grau do defeito perimétrico⁶⁶. Embora, a oftalmoscopia seja importante para avaliação de um paciente com suspeita de neuropatia óptica, esta apresenta limitações por ser um método subjetivo e qualitativo e dependente da experiência do examinador. A necessidade da detecção precoce da perda axonal glaucomatosa propiciou o surgimento de métodos semiológicos mais objetivos e que permitissem uma análise quantitativa da CFNR. A documentação fotográfica da CFNR utilizando filme branco e preto foi um dos primeiros métodos instrumentais a serem utilizados para esta finalidade⁶⁷. Sommer *et al.*⁶⁸ mostraram defeitos da CFNR através da fotografia em 88% dos pacientes com defeito campimétrico. Entretanto, este método apresenta limitações já que sua realização, reprodutibilidade e interpretação dependem da cooperação do paciente, da ausência de opacidades dos meios ópticos e da experiência do examinador⁶⁹.

Outras técnicas de avaliação da CFNR foram desenvolvidas com o intuito de tornar mais objetiva e quantitativa a análise dessa estrutura. Dentre elas temos: a densitometria de refletância através de retinografia⁷⁰ e a oftalmoscopia confocal de varredura a laser⁷¹. Porém, outros dois métodos tornaram-se mais promissores na avaliação da CFNR e atualmente são os mais estudados e utilizados na prática clínica; são eles: a polarimetria de varredura a laser e a tomografia de coerência óptica.

A polarimetria de varredura a laser (GDxTM Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA, EUA) baseia-se na propriedade de birrefringência da CFNR devido à disposição dos microtúbulos e neurofilamentos axonais^{2,72} que levam à alteração do estado de polarização da luz incidente sobre um meio birrefringente. Essa alteração conhecida como retardo da polarização pode ser quantificada e linearmente relacionada com a espessura da CFNR. O polarímetro a laser é composto por uma fonte de laser diodo (780 nm de comprimento de onda), um oftalmoscópio de varredura a laser, um modulador de polarização, um compensador corneano e um detector da luz polarizada². Diversos trabalhos comprovaram a capacidade do GDx em quantificar a espessura da CFNR peripapilar⁷³⁻⁷⁵ e em detectar a perda axonal no glaucoma⁷⁶⁻⁸⁰. Tjon-Fo-Song e Lemij⁸¹ encontraram sensibilidade de 96% e especificidade de 93% para detecção de glaucoma utilizando o GDx com compensação corneana fixa. Susanna e Galvão-Filho⁷⁹ encontraram perda axonal avaliada pelo GDx em olhos contralaterais de pacientes com defeito campimétrico unilateral à perimetria automática convencional.

Embora vários trabalhos tenham confirmado a capacidade diagnóstica do GDx na detecção da perda axonal no glaucoma, estudos recentes demonstraram que o emprego da compensação corneana fixa^{82,83} acarreta em medidas inadequadas do retardo da CFNR. Esse fato é devido às propriedades birrefringentes do segmento anterior, principalmente o eixo de polarização da córnea. O método de compensação variável da birrefringência corneana foi descrito originalmente por Zhou e Weinreb⁸⁴ e outros trabalhos confirmaram que a utilização da compensação variável melhora a capacidade do GDx na detecção do glaucoma^{85,86}. Bowd *et al.*⁸⁷ mostraram uma melhor correlação entre os parâmetros do GDx e os defeitos campimétricos com o compensador variável do que com o compensador fixo.

Estudos prévios confirmaram o desempenho do GDx em detectar a perda axonal em diferentes tipos de neuropatias ópticas, como glaucoma traumático⁸⁸, neurite óptica desmielinizante⁸⁹, trauma indireto do nervo óptico⁹⁰, neuropatia óptica isquêmica⁹¹ e enxaqueca⁹².

Em estudo pioneiro, Monteiro *et al.*⁹³ avaliaram a capacidade do GDx com compensação corneana fixa em detectar AB do nervo óptico utilizando olhos com defeitos campimétricos temporais completos ou com apenas remanescente temporal, causados por compressão prévia do quiasma óptico. Os valores médios da CFNR peripapilar dos olhos com AB nas regiões superior, temporal, inferior e nasal foram, respectivamente, $47,85 \pm 7,63$; $37,08 \pm 8,48$; $56,96 \pm 9,31$ e $37,17 \pm 8,86$ (média \pm desvio padrão em micra). A espessura média total dos pacientes foi de $43,68 \pm 12,03$ μm . No

grupo controle, a CFNR nas regiões superior, temporal, inferior e nasal mediu respectivamente $71,09 \pm 12,18$; $40,42 \pm 10,91$; $85,43 \pm 13,98$ e $49,77 \pm 10,10$ (média \pm desvio padrão em micra). A espessura média total foi de $67,89 \pm 11,15 \mu\text{m}$. As medidas de todos os parâmetros foram significativamente menores ($p < 0,001$) nos olhos com AB do que nos olhos normais, com exceção do parâmetro relacionado ao setor temporal ($p < 0,3$). Neste estudo foi avaliada a probabilidade do valor encontrado para cada parâmetro corresponder a um resultado anormal baseado no banco de dados normativos do aparelho. Anormalidades na CFNR com probabilidade abaixo de 5% foram observadas no setor superior em todos os 19 olhos, no setor inferior em oito olhos, no setor nasal em apenas dois olhos e em nenhum dos olhos no setor temporal. A mesma análise no grupo controle mostrou alteração na região superior e nasal em apenas um olho. O baixo desempenho dos setores temporal e nasal em detectar AB do nervo óptico foi possivelmente devido à compensação corneana fixa utilizada pelo instrumento do estudo. Outros trabalhos também questionaram a capacidade do GDx em detectar perda axonal nos setores temporal e nasal do disco óptico^{73,94}.

Monteiro *et al.*⁹⁵ em recente trabalho avaliaram a capacidade do GDx com compensação corneana variável (GDx VCC) para detectar AB do nervo óptico por compressão quiasmática e a correlação entre os valores de espessura da CFNR e o grau do defeito temporal. Os olhos envolvidos neste estudo apresentavam defeitos campimétricos variados desde discreta quadrantanopsia temporal superior até hemianopsia temporal completa. As

medidas de todos os parâmetros do GDx VCC dos olhos com AB foi significativamente menor comparados aos olhos normais ($p=0,001$ para o parâmetro espessura temporal; $p<0,001$ para os demais parâmetros). Os valores da área sob a curva ROC (AROC) dos parâmetros TSNIT, Superior, Temporal, Inferior e Nasal foram, respectivamente, 0,98, 0,94, 0,77, 0,96 e 0,92. Não houve diferença significativa entre as AROC's dos parâmetros TSNIT, superior, inferior e nasal ($p>0,05$, para todas as comparações), entretanto a AROC do parâmetro temporal foi significativamente menor comparada aos outros parâmetros ($p<0,05$, para todas as comparações). As correlações entre as medidas dos parâmetros da CFNR do GDx VCC e o defeito campimétrico foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson e a melhor correlação encontrada foi com o parâmetro Superior com $R^2 = 0,51$ e a pior correlação foi com o parâmetro Temporal ($R^2=0,0004$). Estes resultados confirmaram que a incorporação do compensador corneano variável melhora a capacidade diagnóstica do GDx em detectar a AB do nervo óptico, mas a análise do setor temporal ainda apresenta desempenho relativamente baixo para detectar a perda axonal naquele setor.

2.6 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

O tomógrafo de coerência óptica (*Optical Coherence Tomograph – OCT™*) é um instrumento de diagnóstico capaz de fornecer imagens

transversais e bi-dimensionais das micro-estruturas oculares internas do pólo posterior do olho, incluindo a camada de fibras nervosas da retina, o disco óptico e a mácula. As imagens transversais da retina são produzidas usando a tomografia de baixa coerência, uma técnica que é similar à ecografia, exceto por utilizar um feixe de luz em vez das ondas sonoras e não depender do contato com a superfície ocular⁹⁶.

O princípio físico utilizado pelo OCT se baseia na interferometria de baixa coerência⁹⁷ que utiliza a informação advinda das medidas das chamadas franjas de interferência para determinações precisas de distâncias ou espessuras muito pequenas. Estas franjas são faixas claras e escuras causadas pela interferência produzida por dois feixes de luz coerentes. Ondas coerentes são aquelas cuja relação entre as fases não varia com o tempo. A existência de coerência é um requisito necessário para que as duas ondas apresentem interferência. No OCT, a luz de baixa coerência é produzida por uma fonte de diodo, próxima da faixa de luz infravermelha (820 nm), que é acoplada ao interferômetro de Michelson. O interferômetro apresenta um divisor de feixes que divide o feixe de luz em um feixe de referência e outro feixe de varredura (**Figura 1**). O primeiro é direcionado a um espelho de referência móvel, ao passo que o último é direcionado ao olho. Ambos os feixes são refletidos de volta para um detector do sinal. O padrão de interferência gerado pelos dois feixes refletidos fornece informações sobre a distância e a espessura das estruturas retinianas⁹⁸.

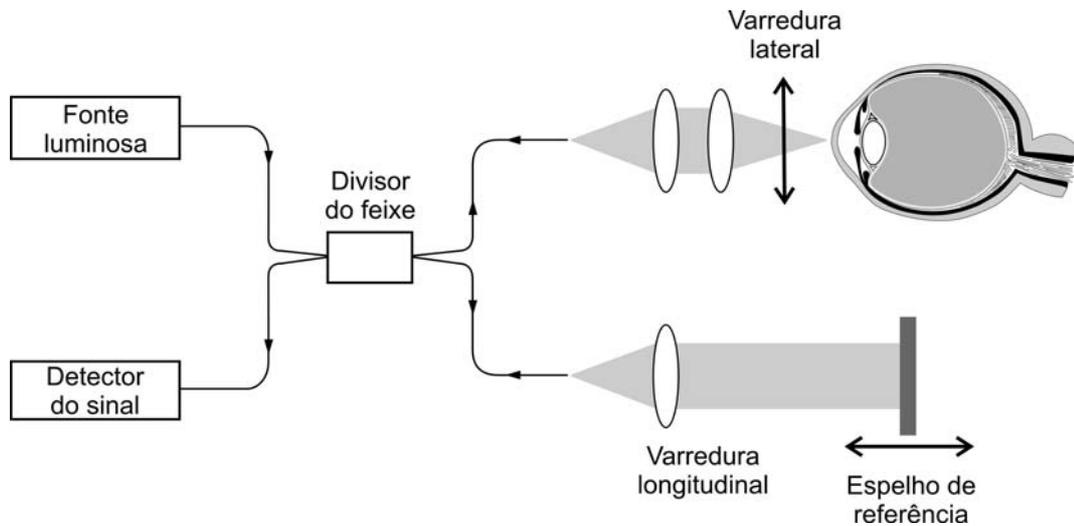


Figura 1 - Esquema de funcionamento do OCT. O feixe de luz de baixa coerência é dividido em um feixe de luz de varredura e um de referência. O primeiro feixe é direcionado para a retina, enquanto o segundo é direcionado para o espelho de referência. Ambos os feixes são refletidos de volta para um detector do sinal. O padrão de interferência gerado pelos dois feixes refletidos fornece informações sobre a distância e a espessura das estruturas retinianas.

A versão comercial mais recente do OCT (Stratus OCT™ Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA, EUA) apresenta avanços tecnológicos em relação às versões anteriores (OCT 1 e OCT 2000). Entre eles, a fixação luminosa interna e a possibilidade de aperfeiçoar a qualidade da imagem pelo ajuste da posição axial do *scan* (Z-offset) e aumento da intensidade do sinal por compensação da polarização da luz refletida pela retina⁹⁹. Entretanto, o maior progresso do Stratus OCT foi o aumento do número de pontos de varredura. A resolução axial varia de 128 a 768 pontos (*A-scans*), com um tempo de aquisição de 0,32 a 1,92 segundos respectivamente, dependendo da estratégia de aquisição utilizada. Tal tecnologia proporciona

uma resolução axial menor do que 10 μm e uma resolução transversal de 20 μm aproximadamente⁹⁹.

A imagem obtida pelo Stratus OCT é apresentada por um escala de cores de acordo com o grau de refletividade das estruturas oculares. Por convenção, cores mais escuras como o azul e o preto representam áreas de baixa refletividade óptica, enquanto cores mais claras como o vermelho e o branco representam áreas de alta refletividade. A interface vítreo-retiniana é definida pelo contraste entre o vítreo sem refletividade contra as estruturas de alta refletividade da retina. A CFNR é representada pela estrutura de alta refletividade logo após a interface vítreo-retiniana, e assim se determina o limite anterior da CFNR. O limite posterior da CFNR é arbitrariamente determinado pelo algoritmo computadorizado do Stratus OCT e é definido pela mudança na refletividade da CFNR, resultante da alteração na natureza dos tecidos entre a CFNR e a retina neuro-sensorial. A acurácia da determinação do limite posterior da CFNR não foi rigorosamente comprovada^{100,101} e alguns autores¹⁰² criticaram esse método para determinação da espessura da CFNR por considerarem que o limite posterior de alta refletividade não é específico da CFNR, devido a provável incorporação da camada de células ganglionares da retina e da camada plexiforme interna, o que levaria a uma superestimação da espessura da CFNR. Alguns trabalhos relataram condições, como córnea seca e catarata, que reduzem a qualidade da imagem obtida acarretando em medidas incorretas da espessura da CFNR por efeito na sua delimitação posterior^{103,104}.

A medida da reprodutibilidade de um exame fornece evidências de sua precisão, além de ser essencial para que alterações do exame ao longo do tempo possam ser adequadamente interpretadas⁹⁸. Schuman *et al.*¹⁰⁵, utilizando o OCT 1, mostraram boa reprodutibilidade nas medidas da CFNR, com desvio padrão (DP) de 10-20 μm para a espessura média total, 11-26 μm para as medidas dos quadrantes e 11-30 μm para as medidas referentes aos segmentos de 30 graus correspondentes às horas do relógio. Os autores encontraram uma maior reprodutibilidade utilizando o *scan* circular com diâmetro de 3,4 mm do que com 2,9 mm e 4,5 mm, e uma menor variabilidade dos valores com a fixação interna do que com a fixação externa. Jones *et al.*¹⁰⁶ encontraram DP de 6 μm , 10 μm e 11 μm para espessura média total, quadrantes e segmentos de 30 graus respectivamente. Paunescu *et al.*¹⁰⁷ avaliaram a reprodutibilidade intraconsulta e interconsulta do Stratus OCT usando diferentes protocolos de exame e encontraram DP de, aproximadamente, 4 μm para espessura média total, 7 μm para quadrantes e 1-15 μm para os segmentos de 30°. O protocolo de alta definição da CFNR (*RNFL Thickness*) não mostrou melhor reprodutibilidade das medidas provavelmente pela fixação interna excêntrica à fóvea relacionada a este protocolo e pelo posicionamento do *scan* depender do examinador. Estes resultados foram confirmados por Gurses-Ozden *et al.*¹⁰⁸. Budenz *et al.*¹⁰⁹ encontraram boa reprodutibilidade para todos os parâmetros, mesmo no quadrante nasal com estratégia de rápida aquisição (*Fast RNFL Thickness*) que apresentou o mais baixo valor de correlação intraclasse (ICC=0,79). Os autores não encontraram diferença

significante das medidas dos parâmetros nos olhos glaucomatosos entre os protocolos de aquisição, embora a estratégia de rápida aquisição tenha apresentado medidas com maiores valores. Entretanto, as medidas nos olhos glaucomatosos apresentaram uma variabilidade discretamente maior do que nos olhos normais. Provavelmente, a redução da espessura da CFNR nos olhos glaucomatosos dificulte a determinação dos limites posteriores pelo algoritmo do OCT^{110,111}.

A capacidade diagnóstica do OCT em detectar a perda axonal no glaucoma foi verificada por inúmeros trabalhos. Sanchez-Galeana *et al.*¹¹² avaliaram a sensibilidade e a especificidade do HRT, GDx e OCT 1 para detecção de glaucoma em estágios inicial e intermediário. Para o OCT 1, as sensibilidade e especificidade variaram de 76-79% e 68-81%, respectivamente. Bowd *et al.*⁸⁰ compararam o desempenho do GDx, OCT 2000, SWAP e FDT para detecção de glaucoma em estágio inicial. A maior AROC foi encontrada para o parâmetro espessura inferior usando OCT 2000 (AROC=0,91). Zangwill *et al.*¹¹³ compararam a habilidade do OCT 2000, HRT e GDx para discriminar entre olhos normais e olhos glaucomatosos em estágios iniciais. Não foram encontradas diferenças significativas entre as AROC's dos métodos avaliados e a maior AROC entre os parâmetros do OCT 2000 foi encontrada para o segmento 5 horas (AROC=0,87).

Pieroth *et al.*¹¹⁴ demonstraram que a unidade protótipo do OCT pode identificar defeitos focais na CFNR que ocorrem nos estágios iniciais do glaucoma. O OCT mostrou diminuição da espessura da CFNR nas áreas correspondentes aos defeitos focais observados por retinografias e nas

áreas correspondentes aos defeitos de campo visual, com sensibilidade e especificidade de 65% e 81% respectivamente. Resultados similares foram apresentados por Soliman *et al.*¹¹⁵ e Hwang *et al.*¹¹⁶.

Embora em menor número, alguns trabalhos mostraram que o OCT é capaz de detectar perda axonal em condições neuro-oftalmológicas^{6,117-119}. Medeiros *et al.*⁴ avaliaram longitudinalmente as medidas da CFNR em um paciente com neuropatia óptica traumática e observaram perda axonal progressiva em todos os segmentos do relógio, em todos os quadrantes e na média total da CFNR peripapilar. Barboni *et al.*¹²⁰ avaliaram pacientes com neuropatia óptica de Leber e encontraram aumento da espessura da CFNR nos casos iniciais (até 6 meses de doença) e redução da espessura nos casos mais tardios. Tatsumi *et al.*¹²¹ avaliaram um paciente com trauma do trato óptico direito associado a hemianopsia homônima à esquerda e encontraram redução da espessura da CFNR principalmente nos setores nasal e temporal do olho esquerdo e no setor inferior do olho direito. Esses achados foram compatíveis com o padrão de atrofia óptica associado à lesão do trato óptico¹²².

Monteiro *et al.*⁵ mostraram medidas da CFNR significativamente menores nos olhos com AB do nervo óptico e hemianopsia temporal completa do que nos olhos normais em todos os parâmetros do OCT 1. Kanamori *et al.*¹²³, em estudo similar, mostraram que a perda axonal ocorria de forma significativa em todos os parâmetros da CFNR do OCT 1 e que as menores medidas estavam associadas aos olhos com maior acometimento do campo temporal. Além disso, a taxa de redução da CFNR do setor

horizontal (quadrantes nasal e temporal = 43,6%±19,6%) era significativamente maior ($p<0,001$) do que no setor vertical (quadrantes superior e inferior = 27,7%±19,1%).

Recentemente, Monteiro *et al.*⁹⁵ compararam o Stratus OCT e o GDx VCC na detecção da AB do nervo óptico em olhos com graus variados de acometimento do campo temporal e avaliaram o poder diagnóstico de cada parâmetro dos aparelhos pela AROC. Os resultados confirmaram a boa capacidade diagnóstica do Stratus OCT em detectar AB do nervo óptico e as maiores AROC's foram encontradas para o parâmetro espessura média (AROC=0,99) e quadrantes temporal e nasal (ambos com AROC=0,98), embora sem diferença significativa. A comparação entre AROC's dos instrumentos mostrou diferença significativa apenas no setor temporal (GDx/AROC=0,77 e Stratus OCT/AROC=0,98; $p<0,001$).

Inúmeros trabalhos mostraram correlação significativa entre a perda axonal aferida pelo OCT e o grau de comprometimento da função visual em olhos glaucomatosos^{1,124-126}. Zangwill *et al.*¹²⁷ encontraram uma melhor associação dos parâmetros do OCT 1 ($R^2=35-43\%$; $p<0,001$) com o defeito à perimetria acromática em olhos glaucomatosos comparados à documentação fotográfica ($R^2=18-29\%$; $p<0,001$). Parisi *et al.*¹²⁸ mostraram associação significativa entre as medidas do OCT 1 e as alterações do eletrorretinograma padrão ($R^2=22-26\%$; $p<0,01$) e do potencial visual evocado ($R^2=17-21\%$; $p<0,01$) em olhos hipertensos com perimetria acromática normal. Bowd *et al.*¹²⁹ avaliaram olhos glaucomatosos, hipertensos e normais usando Stratus OCT, HRT II e GDx VCC. A

associação estrutura-função foi analisada para todos os instrumentos por modelos linear e não-linear (logarítmico) e a melhor associação foi entre os parâmetros do Stratus OCT relacionados ao setor temporal inferior e o defeito nasal superior da perimetria acromática em decibel (R^2 linear=33%, R^2 log=38%). Não houve diferença significativa entre os modelos de associação dos parâmetros do Stratus OCT. A definição do modelo de associação, se linear ou logarítmica, é importante para verificar se a associação entre a redução da espessura da CFNR e a disfunção visual ocorre de forma contínua (linear) ou se há uma reserva funcional das CGR (logarítmica) na neuropatia glaucomatosa¹³.

Fisher *et al.*¹³⁰ avaliaram a associação entre a função visual e a espessura da CFNR usando Stratus OCT em pacientes com perda axonal relacionada a esclerose múltipla. Utilizando a metodologia das equações de estimação generalizada, observaram que para cada linha de visão perdida na sensibilidade ao contraste (tabela de Pelli-Robson) e na acuidade visual em baixo contraste (tabela de Sloan-1,25%), a espessura média da CFNR peripapilar reduzia em 4,4 μ m e 3,8 μ m respectivamente. Essas duas medidas da função visual apresentaram a maior associação (coeficiente de correlação de Spearman) com a perda axonal (Sloan $r_s=0,33$ e Pelli-Robson $r_s=0,31$; $p<0,001$ para ambas as associações). Monteiro *et al.*⁹⁵ avaliaram olhos com AB do nervo óptico usando Stratus OCT e GDx VCC e encontraram correlações significantes entre a gravidade do defeito temporal e as medidas de espessura da CFNR (Stratus OCT espessura média $R^2=40\%$; GDx VCC espessura superior $R^2=51\%$; $p<0,001$ para ambas as

associações). Moura *et al.*¹⁵ avaliaram a associação entre o defeito temporal nos olhos com AB do nervo óptico e os parâmetros maculares e da CFNR. Para os parâmetros da CFNR, a maior correlação foi com o parâmetro espessura média ($R^2=32\%$; $p<0,001$). Para os parâmetros maculares, a maior correlação foi com o parâmetro espessura nasal média ($R^2=48\%$; $p<0,001$). Esses resultados sugerem que as medidas de espessura macular apresentam importância potencial para a avaliação da gravidade da doença e para o seguimento dos pacientes com AB do nervo óptico.

2.7 AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MACULAR PELA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A retina é um tecido neuro-sensorial composto por seis classes de neurônios (fotorreceptores, células horizontais, células bipolares, células amácrinas, células interplexiformes e células ganglionares) e dois tipos de células gliais (astrócitos e células gliais). A espessura média da retina é de 120 μm , com uma espessura máxima de 230 μm na mácula e uma espessura mínima de 100 μm na depressão foveal³⁵. A mácula corresponde a uma área circular ao redor do centro da fóvea com cerca de 4-5 mm de diâmetro, onde se localizam aproximadamente 50% das células ganglionares da retina, arranjadas em 4-6 camadas e com um pico de densidade celular ocorrendo entre 750-1100 μm do centro da fóvea^{131,132}. As CGR juntamente com a CFNR contribuem com aproximadamente 30-35% da espessura retiniana na região macular⁸.

O surgimento das novas tecnologias de avaliação da retina, em especial a tomografia de coerência óptica, é considerado um marco na ciência oftalmológica. Atualmente, o OCT é o principal método não invasivo para o diagnóstico e seguimento das doenças retinianas, em particular as maculopatias, e apresenta importância potencial para a determinação da patogênese de algumas condições, como o buraco macular¹⁰⁰. A tomografia de coerência óptica permite a quantificação da espessura macular em escalas micrométricas e a determinação de alterações estruturais nesta região. A correspondência histológica das imagens obtidas pelo OCT é um importante método para a validação das medidas de espessura macular e foi confirmada por trabalhos que utilizaram olhos de animais^{74,133-135} e olhos humanos normais^{136,137}. Para determinar a espessura retiniana na região macular, o algoritmo computadorizado do Stratus OCT localiza a camada mais interna da retina na interface vítreo-retiniana e a camada mais externa da retina no segmento externo dos fotorreceptores. Esse último corresponde à região de baixa refletividade anterior a área de alta refletividade posterior da retina, correspondendo ao epitélio pigmentado da retina (EPR) e a camada coriocalilar. O algoritmo dispõe uma linha branca na região mais interna da retina (correspondendo à borda anterior da CFNR) e outra na região mais externa (correspondendo ao EPR/camada coriocalilar) e, assim, a distância entre as duas linhas corresponde à espessura macular. A esclera e as camadas mais externas da coróide apresentam uma baixa refletividade devido a grande atenuação do sinal ao atravessar o segmento EPR/ camada coriocalilar, limitando a análise mais profunda do pólo posterior. Os vasos

sanguíneos da retina são estruturas de alta refletividade e por isso atenuam o sinal das estruturas retinianas mais profundas a eles relacionados, gerando um efeito de sombra na imagem gerada pelo OCT.

A presença de artefatos nas imagens obtidas pelo OCT pode influenciar potencialmente as medidas da espessura macular^{101,138}. Ray *et al.*¹³⁹ identificaram artefatos em aproximadamente 56% dos *scans* da região macular, ocasionando medidas errôneas da espessura macular em 62% destes *scans*. A limitação do programa para delimitação dos limites internos e externos da superfície retiniana e a descentralização foveal foram os principais fatores responsáveis por medidas incorretas da espessura macular, ocorrendo principalmente em olhos com maculopatias, especialmente na degeneração macular associada a membrana neovascular¹³⁹. A medida da espessura retiniana por delimitação manual do limite posterior foi proposta como alternativa para os casos onde ocorra falha na delimitação automática¹⁴⁰ e sua reprodutibilidade foi confirmada por Sanchez-Tocino *et al.*¹⁴¹. Costa *et al.*¹⁴² encontraram diferenças significativas entre as medidas de espessura retiniana utilizando as técnicas de delimitação automática e manual e justificaram este resultado pela falha cometida no método automatizado em determinar a primeira camada de alta refletividade posterior (correspondendo ao segmento interno dos fotorreceptores) como limite externo da retina, excluindo, assim, o segmento externo dos fotorreceptores do cálculo da espessura macular.

A reprodutibilidade das medidas de espessura macular usando a tomografia de coerência óptica já foi comprovada para todas as suas

versões^{105,108,143,144}. Paunescu *et al.*¹⁰⁷ avaliaram a reprodutibilidade das medidas da espessura macular em olhos normais com o Stratus OCT e encontraram medidas mais reprodutíveis (maiores ICC e menores DP's) com o protocolo de alta resolução (*Macular Thickness Map*) do que com o protocolo de resolução padrão (*Fast Macular Thickness Map*) devido uma determinação mais precisa dos limites retinianos utilizando o primeiro protocolo. Neste estudo não foram encontrados efeitos da dilatação pupilar sobre a reprodutibilidade do exame.

Recentemente, tem-se dado atenção ao papel da análise da espessura macular pelo OCT no diagnóstico do glaucoma. A diminuição da espessura macular no glaucoma é atribuída principalmente à atrofia das CGR e CFNR, uma vez que a camada de fotorreceptores não parece diminuir nesta doença^{8,145}. Estudos em macacos com glaucoma crônico experimental mostraram uma importante perda de células ganglionares retinianas na zona ao redor da fóvea^{146,147}. Análises *post mortem* de olhos de paciente glaucomatosos demonstraram que a perda de 20% das células ganglionares nos 30° centrais da retina foi associada a uma diminuição de 5dB à perimetria automatizada e uma perda de 40% das células ganglionares correspondeu a uma diminuição de 10dB¹⁴⁸.

A redução da espessura macular nos olhos glaucomatosos já foi comprovada por alguns trabalhos usando a tomografia de coerência óptica. Guedes *et al.*⁹ encontraram diferença significativa ($p < 0,001$) na espessura macular média entre olhos glaucomatosos e olhos normais usando o OCT 1, com valores das AROC's variando de 0,62 a 0,88. Greenfield *et al.*¹⁴⁹

mostraram que a espessura macular média no hemisfério com defeito foi significativamente menor ($p=0,005$) do que no hemisfério sem defeito usando OCT 1. Estes resultados foram confirmados por Bagga *et al.*¹⁵⁰ utilizando o Stratus OCT. Lederer *et al.*¹⁰ encontraram diferença significativa no volume macular dos olhos com glaucoma inicial e avançado comparados a olhos normais ($p<0,01$ e $<0,0001$ respectivamente), embora tenham encontrado superposição dos valores do volume macular entre os 3 grupos. Não foi encontrada diferença significativa ($p=0,56$) entre olhos com suspeita de glaucoma e olhos normais.

Estudos comparativos entre os parâmetros maculares e da CFNR foram realizados com o objetivo de avaliar o papel em potencial das medidas da espessura macular como método complementar, ou mesmo substituto, às medidas da CFNR no diagnóstico do glaucoma^{9,12,149,151,152}. Wollstein *et al.*¹⁵³ mostraram que a espessura macular média e o volume macular diferenciam olhos glaucomatosos de olhos normais, embora tenham apresentado poder diagnóstico significativamente mais baixo do que a espessura média da CFNR peripapilar (AROC espessura macular média = 0,80 e AROC volume macular = 0,80; AROC espessura média CFNR = 0,94; $p<0,01$ para ambas as comparações). Medeiros *et al.*¹⁵⁴ mostraram valores significativamente menores nos olhos glaucomatosos para a maioria dos parâmetros maculares, com as maiores AROC's encontradas para os parâmetros espessura inferior externa, espessura média e espessura temporal externa, sem diferença significativa entre eles (0,81, 0,75 e 0,75 respectivamente; $p>0,05$ para todas as comparações). Entretanto, o

desempenho dos parâmetros maculares para diferenciar olhos glaucomatosos e olhos normais foi limitado, baseado nos baixos valores de sensibilidades para especificidade fixa em 95% (espessura inferior externa=47%; espessura média=35%; espessura temporal externa=32%). A AROC do parâmetro macular espessura inferior externa foi significativamente menor ($p=0,004$) do que o melhor parâmetro da CFNR (espessura inferior=0,91). Além disso, a ausência dos parâmetros maculares no cálculo da função discriminante linear (que identifica e combina os melhores parâmetros para o diagnóstico de glaucoma) indica que a análise convencional das medidas de espessura macular apresenta baixa acurácia diagnóstica para o glaucoma¹⁵⁴.

Na literatura médica atual, o estudo das medidas de espessura macular como método de avaliação da perda axonal nas neuropatias ópticas não glaucomatosas é limitado. Kusuhara *et al.*¹¹ avaliaram a espessura macular e da CFNR em pacientes com atrofia óptica unilateral e encontraram redução significativa em todos os parâmetros do OCT 1 (mácula e CFNR), com exceção da fóvea, comparado aos olhos contralaterais normais ($p<0,01$ para todas as comparações). A espessura macular nos olhos com atrofia óptica apresentou pelo menos 60% da espessura macular dos olhos normais, corroborando com o conceito da CFNR e CGR contribuírem com aproximadamente 35% da espessura macular total. Moura *et al.*¹⁵ encontraram medidas de espessura macular significativamente menores nos olhos com AB do nervo óptico pelo Stratus OCT. O parâmetro temporal/nasal apresentou a maior AROC ($0,96\pm 0,03$) e

uma sensibilidade de 85% para uma especificidade de 95%. Esses resultados foram superiores aos encontrados por Medeiros *et al.*¹⁵⁴ e Guedes *et al.*⁹ para o diagnóstico do glaucoma. Alguns parâmetros maculares dos olhos com AB não apresentaram diferença estatisticamente significativa dos olhos normais, como a fóvea ($p=0,6$) que mostrou o menor valor de AROC (0,58) e uma sensibilidade de 15% para uma especificidade de 80%. Este fato foi relatado por outros autores^{9,155} e pode ser explicado pelo número reduzido de células ganglionares na região foveal.

O surgimento dos métodos de diagnóstico ocular por imagem na última década^{71,74,97} iniciou uma corrida tecnológica com o objetivo de se fazer prevalente um dos instrumentos em relação aos demais. Entretanto, ainda não se pode considerar que um determinado método é ideal para todos os propósitos médicos. O avanço tecnológico destes instrumentos é sabidamente fundamental, porém os estudos longitudinais¹⁵⁶ realizados com suas versões originais tornar-se-ão limitados e de baixa confiabilidade, principalmente no estudo do glaucoma, e comparações entre as versões dos instrumentos devem ser evitadas. Bourne *et al.*¹⁵⁷ encontraram medidas da CFNR em olhos glaucomatosos e olhos normais significativamente menores no OCT 2000 do que no Stratus OCT. Monteiro *et al.*¹⁵⁸ compararam OCT 1 e Stratus OCT e encontraram medidas da CFNR significativamente menores com a versão original em olhos com AB do nervo óptico e olhos normais. Pierre-Khan *et al.*¹⁵⁹ mostraram medidas de espessura retiniana significativamente menores pelo OCT 1 comparado ao Stratus OCT em olhos normais e olhos com edema macular diabético.

3 Casuística e Metodologia

3.1 PARTICIPANTES

3.1.1 Pacientes

Os pacientes selecionados para este estudo foram avaliados no ambulatório de Neuro-Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes do estudo. Todos os protocolos da pesquisa foram aprovados pela comissão de ética para análise de projetos de pesquisas (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo de pesquisa nº 369/05 aprovado em 25 de maio de 2005).

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a exame oftalmológico completo, incluindo medida da acuidade visual corrigida (tabela de Snellen), exame refracional dinâmico e estático, reflexos pupilares à luz, exame ocular externo, exame de motilidade ocular extrínseca, biomicroscopia do segmento anterior com lâmpada de fenda, medida da pressão intra-ocular utilizando o tonômetro de aplanção de Goldmann e exame fundoscópico direto e biomicroscópico utilizando lente esférica de Volk de 78 dioptrias.

O estudo obedeceu aos seguintes critérios de inclusão:

1. Idade entre 15 e 80 anos;
2. Acuidade visual corrigida do olho estudado melhor ou igual a 20/30, estável há pelo menos um ano após tratamento clínico, cirúrgico ou radioterápico, com erros de refração menores que seis dioptrias esféricas e três dioptrias cilíndricas;
3. Pressão intra-ocular < 22 mmHg e ausência de história prévia de elevação da PIO;
4. Defeito campimétrico restrito ao campo temporal (pela técnica manual e computadorizada), estável há pelo menos um ano após tratamento clínico, cirúrgico ou radioterápico;
5. Estudo radiológico recente com ausência de compressão ativa da via óptica (período máximo de seis meses antes do exame pelo Stratus OCT);
6. Ausência de sinais oftalmoscópicos de retinopatia diabética e outras maculopatias;
7. Ausência de sinais oftalmoscópicos de neuropatia óptica glaucomatosa, como assimetria de escavação maior do que 0,2, relação escavação/disco menor que 0,6, *notch* do disco ou sinal de Hoyt;
8. Ausência de história familiar de glaucoma;
9. Ausência de opacidades dos meios ópticos;
10. Boa colaboração durante os exames campimétricos e tomografia de coerência óptica.

Escolha *randomizada* do olho a ser estudado foi feita quando ambos os olhos de um mesmo paciente preencheram todos os critérios de inclusão.

Exames de campo visual foram obtidos através das técnicas manual e automatizada. O campo visual manual foi realizado por um examinador experiente com o paciente posicionado no perímetro de Goldmann (Haag-Streit AG, Bern, Switzerland) com a devida correção dióptrica para perto na avaliação da área central e utilizando as miras V/4e, I/4e, I/3e, I/2e e I/1e para desenhar as isópteras com apresentações cinéticas seguidas de apresentações estáticas dos estímulos, particularmente, nos trinta graus centrais para identificação de escotomas localizados. A perimetria automatizada foi realizada através do perímetro de Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, EUA; modelo HFA II 750) com correção dióptrica apropriada para perto, utilizando-se teste do tipo limiar com estratégia 24-2 *Full Threshold*. Esta estratégia examina 52 pontos dentro de 24° centrais e dois pontos na periferia nasal utilizando mira III durante 0,2 segundos¹⁶⁰. Para inclusão no estudo, todos os campos computadorizados deveriam apresentar resultados confiáveis (índices de perdas de fixação, falsos-positivos e falsos-negativos menores do que 25%). A gravidade do defeito no campo temporal dos pacientes do estudo foi avaliada a partir de uma co-variável denominada defeito temporal médio (TMD). O TMD foi calculado pela média dos 22 pontos temporais, excluindo os dois pontos imediatamente acima e abaixo da mancha cega, no gráfico *Total Deviation* do exame de perimetria computadorizada na estratégia 24-2 *Full Threshold* (**Figura 2**). Os valores do TMD foram dados em decibel(dB). Pacientes com

- 2- Acuidade visual corrigida de pelo menos 20/30 e refração dentro de seis dioptrias esféricas e três dioptrias cilíndricas;
- 3- Pressão intra-ocular < 22 mmHg;
- 4- Exame de campo visual automatizado confiável (mesmos critérios dos pacientes) e normal definido como MD e CPSD dentro dos 95% da normalidade e resultado normal no GHT;
- 5- Aspecto normal do nervo óptico (ausência de escavação glaucomatosa e defeitos da CFNR) e da mácula (ausência de edema ou irregularidades da superfície retiniana) à oftalmoscopia;
- 6- Ausência de doença ocular prévia;
- 7- Boa colaboração para realização dos exames de campo visual e tomografia de coerência óptica.

O critério de escolha para olho direito ou esquerdo respeitou a lateralidade do olho do paciente com o qual o indivíduo normal foi pareado.

Os indivíduos do grupo controle foram submetidos ao exame de campo visual computadorizado através do perímetro de Humphrey (Carl-Zeis Meditec, Dublin, CA, EUA; modelo HFA II 750) com correção dióptrica apropriada para perto, utilizando-se teste do tipo limiar com estratégia 24-2 SITA *Standard*. A estratégia SITA *Standard* foi utilizada para o grupo controle baseado nos trabalhos que comprovaram sua eficácia, menor tempo gasto e desempenho similar a estratégia *Full Threshold*^{162,163}. A estratégia SITA *Standard* foi realizada apenas para garantir a normalidade do campo visual dos indivíduos normais.

3.2 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA⁹⁹

Todos os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos ao exame de tomografia de coerência óptica através do modelo comercial, Stratus OCT™ 3000, disponível no ambulatório de Oftalmologia do HC-FMUSP. As análises da mácula e da CFNR foram realizadas durante uma mesma sessão em olhos sob midríase medicamentosa utilizando tropicamida 1%. A fixação interna disponível no aparelho foi utilizada para aumentar o grau de colaboração do paciente e permitir imagens de melhor qualidade. Os recursos *Z-offset* e *polarization* foram utilizados para otimizar a qualidade das imagens. Todos os exames do estudo apresentaram as seguintes características: presença de imagem clara e nítida, *scan* radial centrado na fóvea (isto é, imagem da depressão foveal no gráfico de cores dentro do círculo mais interno) ou *scan* circular centrado no disco óptico e valor do parâmetro *Signal Strength* (intensidade do sinal) maior que ou igual a sete. O valor de referência da intensidade do sinal utilizada neste estudo foi similar ao de outros trabalhos^{164,165}.

3.2.1 Avaliação da Espessura Macular

O protocolo *Fast Macular Thickness Map* foi utilizado para quantificar as medidas de espessura macular. Este protocolo consiste de seis *scans* lineares consecutivos medindo seis mm de comprimento, dispostos radialmente e centrados na fóvea. Cada uma das seis imagens obtidas apresenta uma resolução de 128 pontos, um tempo de aquisição de 0,32

segundos e um tempo total de 1,92 segundos para obtenção das seis imagens.

A análise das medidas de espessura macular foi obtida através do protocolo de análise quantitativa *Retinal Thickness Tabular Output Report – 4.0.1*. Este protocolo é composto de nove medidas setoriais de espessura retiniana, distribuídas em um gráfico formado por três círculos concêntricos medindo um, três e seis mm de diâmetro e duas linhas diagonais centralizadas na fóvea formando um ângulo de 45° com o meridiano horizontal (similar ao mapa retiniano do ETDRS¹⁶⁶). A área limitada pelo círculo externo (seis mm de diâmetro) e o intermediário (três mm de diâmetro) forma o anel externo, enquanto a área limitada pelo círculo interno (um mm de diâmetro) e o intermediário forma o anel interno. As linhas diagonais dividem os anéis em setores superior, inferior, nasal e temporal. Assim, as medidas apresentadas pelo impresso correspondem à espessura retiniana média em cada um dos nove setores: fóvea, temporal interno, superior interno, nasal interno, inferior interno, temporal externo, superior externo, nasal externo e inferior externo. Três medidas relativas de espessura macular são calculadas pelo algoritmo do instrumento e tabuladas no impresso: superior/inferior externo, temporal/nasal interno e temporal/nasal externo (**Figura 3**).

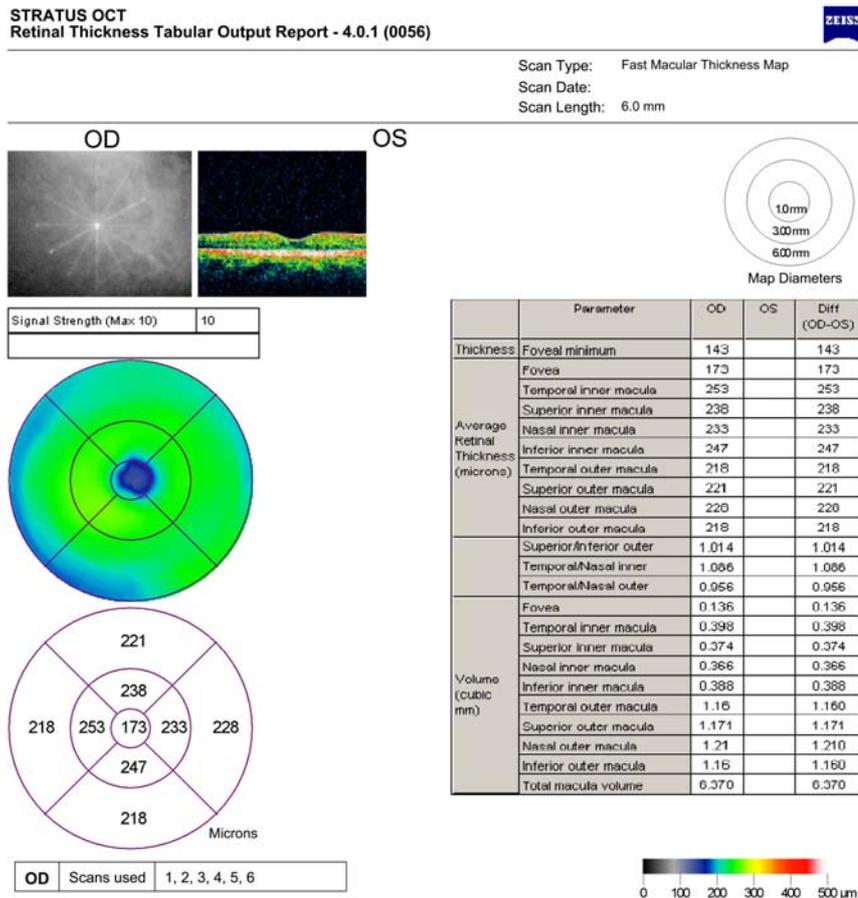


Figura 3 - Impresso dos parâmetros maculares obtido pelo Stratus OCT. Os seis *scans* radiais (acima), os círculos concêntricos com as nove medidas e sua escala de cores (esquerda) e a tabela com todas as medidas tabuladas (direita) são apresentados

A espessura macular média foi calculada a partir da média ponderada das medidas de espessura macular setorial:

$$\text{Espessura Macular Média} = 1,6875[(T + S + N + I)_{\text{EXTERNO}}] + 0,5[(T + S + N + I)_{\text{INTERNO}}] / 8,75$$

onde T, S, N e I representam os setores temporal, superior, nasal e inferior respectivamente.

A medida da espessura foveal foi excluída do cálculo devido à ausência de células ganglionares nesta região^{150,155}.

Para avaliar a relação entre espessura temporal média e nasal média, a média ponderada da espessura em cada setor foi calculada e a razão temporal/nasal foi obtida:

$$\text{Espessura Temporal Média} = [1,6875(\text{Temporal Externo})] + [0,5(\text{Temporal Interno})] / 2,1875$$

$$\text{Espessura Nasal Média} = [1,687(\text{Nasal Externo})] + [0,5(\text{Nasal Interno})] / 2,1875$$

Temporal / Nasal = espessura temporal média / espessura nasal média

3.2.2 Avaliação da Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina

O protocolo *Fast RNFL Thickness* foi utilizado para medir a espessura da CFNR peripapilar. Esta estratégia combina concomitantemente três *scans* circulares em um único círculo de 3,46 mm de diâmetro centrado no disco óptico e apresenta um tempo total para aquisição de 1,92 segundos. Assim, obtêm-se três imagens consistindo de 256 pontos de varredura em torno do disco óptico e uma imagem média é obtida pelo logaritmo do Stratus OCT.

A análise das medidas de espessura da CFNR foi obtida através do protocolo de análise quantitativa *RNFL Thickness Average Analysis Report – 4.0.1*. Neste protocolo, os dados são apresentados por dois gráficos circulares e dois gráficos lineares, além da média (em μm) das medidas dos

256 pontos em torno do disco óptico. Os gráficos circulares dividem as medidas da CFNR em quadrantes (superior, nasal, inferior e temporal) e em 12 segmentos de 30° (horas do relógio). Os parâmetros da espessura da CFNR distribuída por quadrantes seguem a definição abaixo:

1. Espessura superior (μm): média da espessura no quadrante superior, correspondendo à região entre 46° e 135°, onde o zero grau se situa na região temporal;
2. Espessura nasal (μm): média da espessura no quadrante nasal, correspondendo à região entre 136° e 225°;
3. Espessura inferior (μm): média da espessura no quadrante inferior, correspondendo à região entre 226° e 315°;
4. Espessura temporal (μm): média da espessura no quadrante temporal, correspondendo à região entre 316° e 45°.

A espessura para cada segmento de 30° é obtida extraindo-se a média das medidas de espessuras obtidas nos pontos incluídos em cada segmento. No estudo, a localização em horas dos segmentos foi padronizada levando-se em conta as diferenças de posição entre os olhos direito e esquerdo, de maneira que a espessura às 12 horas corresponda ao segmento de 30° localizado superiormente, a espessura às 6 horas se localiza inferiormente, os segmentos entre 12 e 6 horas se localizam nasalmente e as espessuras entre 6 e 12 horas se localizam temporalmente. Os gráficos lineares apresentam valores de espessura da CFNR em micra no eixo Y e, no eixo X, os 256 pontos analisados pela varredura dispostos de acordo com sua localização em torno do disco óptico. O protocolo ainda

fornece uma probabilidade de anormalidade baseada na comparação com o banco de dados normativos desenvolvido a partir da análise de 328 olhos normais e ajustado para o sexo¹⁶⁷. O banco de dados utiliza uma escala de cores para indicar os percentis da distribuição normal. A escala de cores é aplicada no gráfico circular para cada localização particular (isto é, quadrantes e segmentos de 30°). Assim, a medida de um parâmetro é considerada normal quando a probabilidade (ajustada para idade) é maior do que 5% de ser encontrada na população normal. A cor verde é atribuída para esta categorização. A cor amarela é atribuída para medidas limítrofes, isto é, com probabilidade entre 1% e 5%, enquanto a cor vermelha é atribuída para resultados anormais, com probabilidade menor que 1%. A categorização diagnóstica (normal, limítrofe e anormal) das medidas da CFNR será analisada neste estudo. O software para análise da probabilidade de anormalidade exige que todas as três imagens obtidas pelo protocolo estejam selecionadas. Caso contrário, a escala de cores não aparecerá no impresso do Stratus OCT (**Figura 4**).

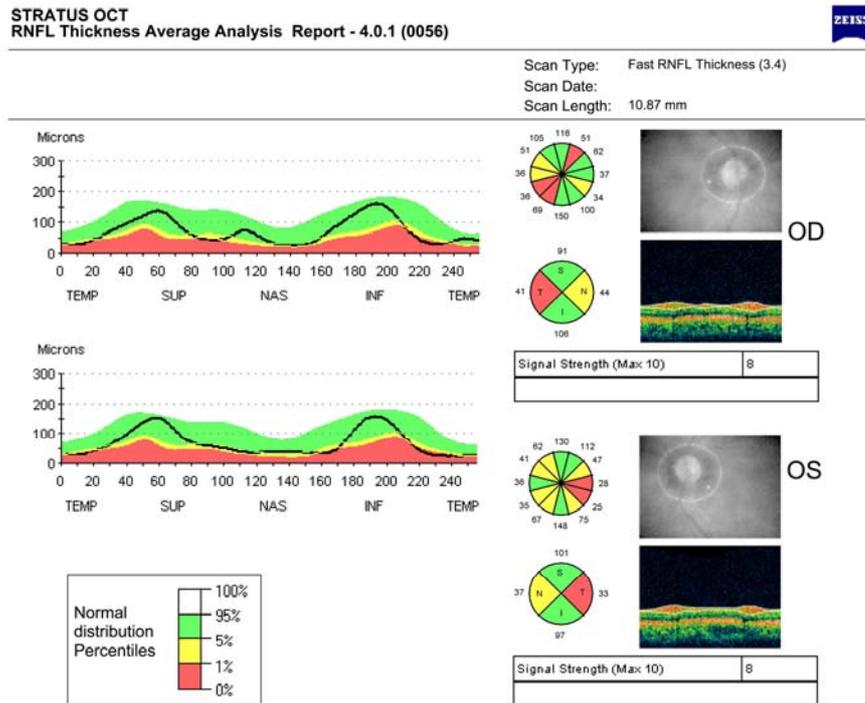


Figura 4 - Impresso dos parâmetros da CFNR obtido pelo Stratus OCT mostrando o *scan* circular e os dois gráficos circulares (direita) e o gráfico linear (esquerda), além da categorização diagnóstica dos parâmetros baseado no banco de dados normativos do aparelho

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados dos indivíduos estudados foram apresentados por média \pm desvio padrão (em μm) para os parâmetros que apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) e por mediana e quartis para os parâmetros que não apresentaram distribuição normal. A normalidade da distribuição foi testada pela inclinação, curtoses, análise de histogramas e pelo teste de Shapiro-Wilk. Este último foi preferido em relação ao teste de Kolmogorov-

Smirnov pois apresenta maior poder em estudos com amostra menor que 50 casos. As variáveis foram comparadas entre os grupos estudados utilizando o teste t de Student para amostras independentes, quando a variável contínua apresentava distribuição normal. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as variáveis contínuas que não mostraram distribuição normal. Teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado foram usados para comparações entre variáveis nominais e/ou dicotômicas a partir de uma tabela de contingência 2x2.

Para a realização dos testes de comparação, aceitou-se uma probabilidade máxima de cometer um erro falso-positivo (nível α) de 5%, quando a hipótese de ausência de diferença entre as médias comparadas for rejeitada. Um nível α de 5% pode ser considerado apropriado para uma comparação individual, mas para múltiplas comparações simultâneas pode levar a interpretações incorretas (erro tipo I). Para minimizar a chance do erro tipo I, pode-se utilizar a correção de Bonferroni. No estudo, optamos em não utilizar métodos de correção para múltiplas comparações devido a maior chance do erro tipo II e de redução do poder do estudo^{161,168}.

A análise quantitativa do desempenho dos parâmetros maculares e da CFNR em diferenciar olhos com AB do nervo óptico de olhos normais foi calculada pela área sob a curva ROC. A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) é um gráfico de função linear onde o eixo Y mostra a taxa de verdadeiros-positivos (sensibilidade) e o eixo X mostra a taxa de erro falso-positivo (1-especificidade). Como o cálculo da sensibilidade e especificidade não considera a proporção de indivíduos doentes e sadios, a curva ROC é

independente da prevalência da doença. A área sob a curva ROC é calculada pelo somatório das áreas dos trapézios que dividem a curva (Figura 5) e pode ser definida como a probabilidade de um indivíduo portador da doença ter um resultado ao teste diagnóstico de maior magnitude que aquele não doente, isto é, a taxa de verdadeiros-positivos maior do que a taxa de falsos-positivos^{169,170}.

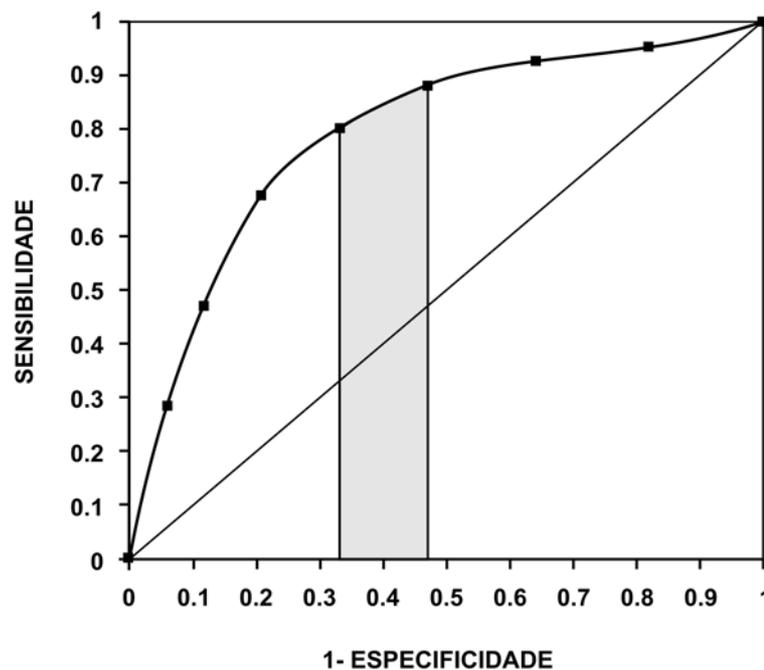


Figura 5 - Representação esquemática do cálculo da área sob a curva ROC (área do trapézio em destaque)

Um teste que discrimina perfeitamente indivíduos doentes e sadios apresentaria sensibilidade e especificidade de 100% em algum ponto de corte da curva ROC. Assim, a curva se aproximaria, durante o seu curso, do eixo vertical à esquerda e do eixo horizontal superior e a AROC se aproximaria de 1. Um teste incapaz de discriminar indivíduos doentes de

sadios apresentaria a mesma proporção de resultados positivos para ambos os indivíduos. Assim, a sensibilidade seria igual a “1-especificidade”, a curva ROC apresentaria uma trajetória que partiria da origem do gráfico até o canto superior direito e a AROC de 0,5. Para todos os parâmetros, um nível de significância foi calculado para a AROC. A comparação da AROC de dois ou mais testes diagnósticos foi feita por um método não paramétrico, baseado no teste U de Mann-Whitney, descrito por DeLong¹⁷¹.

Intervalos de confiança (IC) globais de 95% foram calculados para a curva ROC de cada parâmetro do estudo. Um IC de 95% significa que, se selecionarmos um número infinito de amostras sempre da mesma forma aleatória, em 95% delas estarão incluídos os valores "verdadeiros" no intervalo de confiança resultante. Esse intervalo de confiança é útil para se visualizar o desempenho global do teste diagnóstico em questão. Sensibilidades para especificidades fixas em 80% e 95% foram calculadas para cada parâmetro estudado. Esta análise, conhecida como intervalo de confiança pontual, é composta por um conjunto de intervalos de confiança aplicados a cada ponto de corte estimado da curva e são úteis para se visualizar a variabilidade amostral da sensibilidade e especificidade nas coordenadas da curva ROC correspondentes aos pontos de corte empírico¹⁶⁹. No estudo, os valores de especificidades fixas de 80% e 95% foram escolhidos arbitrariamente. Sensibilidades para especificidades fixas em 80% e 95% são consideradas uma forma alternativa de se comparar testes diagnósticos quando a comparação entre as AROC's não apresenta diferença estatisticamente significativa (situação apresentada neste estudo)

ou quando um teste é relacionado a uma variável contínua e o outro a uma variável discreta¹⁷². A análise do desempenho diagnóstico dos parâmetros do Stratus OCT a partir de pontos de corte nos valores de espessura não foi realizada no intuito de se evitar informações especulativas, haja vista a natureza investigativa e pioneira do estudo.

Para identificar os parâmetros do Stratus OCT que apresentaram melhor desempenho para diferenciar pacientes com AB do nervo óptico de indivíduos normais, modelos de regressão logística foram utilizados. Modelos de regressão logística são usados para prever o valor da variável dependente baseado nos valores das variáveis independentes e para determinar a importância relativa de cada variável independente. Modelos de regressão logística binária são usados quando a variável dependente é dicotômica. No estudo, a ausência ou presença da doença foi considerada a variável dependente. Para os melhores parâmetros, apresentamos fórmula do modelo de regressão, coeficiente de determinação (R^2) entre a variável dependente e a independente em questão e um valor de significância do teste.

A correlação estrutura-função do estudo foi realizada entre as medidas de espessura macular e da CFNR quantificadas pelo Status OCT e a gravidade do defeito campimétrico dos pacientes com AB do nervo óptico avaliada pelo TMD. No uso estatístico geral, correlação se refere a medida de relação entre duas variáveis, embora correlação não implique causalidade. O coeficiente de correlação de postos de Spearman (r_s) é um método não paramétrico utilizado como alternativa para o coeficiente de

Pearson para verificar a associação entre variáveis categóricas ou quando pelo menos uma das variáveis da associação não apresenta distribuição normal. Nestes casos, uma linha curva descreveria melhor a relação do que uma reta. No presente estudo, a co-variável TMD não apresentou distribuição normal. O valor de r_s pode variar de -1 a +1, passando por zero e, assim, o grau de associação pode ser categorizado. Cohen *et al.*¹⁷³ sugerem uma forma arbitrária para categorizar uma determinada associação a partir do valor do coeficiente de correlação: fraca associação (-0,29 a -0,10 e 0,10 a 0,29), intermediária (-0,49 a -0,30 e 0,30 a 0,49), forte associação (-1,00 a -0,50 e 0,50 a 1,00). Valores entre -0,1 e 0,1 significam ausência de associação. O coeficiente de determinação (R^2) não foi expresso, pois seu cálculo envolve regressão linear e esta é inapropriada para o coeficiente de correlação de Spearman¹⁷⁴.

A categorização diagnóstica dos parâmetros da CFNR fornecida pelo Stratus OCT baseada no banco de dados normativos foi avaliada neste estudo a partir da sensibilidade e especificidade de cada parâmetro obtidas pelo teste exato de Fisher. Para essa análise, a categorização limítrofe foi considerada como resultado anormal.

Análises estatísticas foram realizadas utilizando os pacotes estatísticos SPSS v. 15.0 (SPSS inc., Chicago, IL, EUA) e MedCalc Software v. 9.3.0.0 (Mariakerke, Belgica).

4 Resultados

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS INDIVÍDUOS DO ESTUDO

Noventa e um olhos de 91 indivíduos (44 olhos com AB do nervo óptico e 47 olhos normais) preencheram os critérios de inclusão para o estudo. A **tabela 1** apresenta as comparações entre as características clínicas e demográficas dos indivíduos dos dois grupos de estudo. As características clínicas e demográficas dos 44 pacientes com AB do nervo óptico estão dispostas de forma detalhada na **tabela 9** (em anexo). O adenoma hipofisário prevaleceu (81% dos pacientes) entre as etiologias da AB do nervo óptico, de forma semelhante aos achados de outros estudos envolvendo pacientes com síndrome quiasmática^{60,175,176}.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos 44 indivíduos com atrofia em banda do nervo óptico e os 47 indivíduos normais avaliados no estudo

Variável	AB (N=44)	Normais (N=47)	P
Idade (anos)	42 (33; 51)	43 (37; 52)	0,641
Sexo, n (%)			0,941
Feminino	20 (45,4%)	21 (44,7%)	
Masculino	24 (54,6%)	26 (55,3%)	
Raça, n (%)			1,00
Caucasiana	33 (75%)	35 (74,5%)	
Negra	9 (20,5%)	9 (19%)	
Asiática	2 (4,5%)	3 (6,5%)	
Olho estudado, n (%)			0,751
Direito	21 (47,8%)	24 (51%)	
Esquerdo	23 (52,3%)	23 (49%)	
Acuidade visual, n (%)			0,608
20 / 20	42 (95,5%)	46 (98%)	
20 / 25	2 (4,5%)	1 (2%)	
MD (dB)	-7,9 (-14,2; -4,2)	-1,1 (-2; -0,35)	<0,001
TMD (dB)	-19,2 (-29,6; -10,9)	-1,1 (-1,8; -0,15)	<0,001

NOTA: Valores dos parâmetros idade, MD e TMD se referem à mediana, 1º quartil e 3º quartil.

O exame no perímetro de Goldmann foi realizado nos 44 pacientes com atrofia em banda do nervo óptico e apresentou os seguintes resultados: seis (13,6%) olhos apresentaram hemianopsia temporal completa; sete (15,9%) olhos com remanescente temporal com estímulo V/4e; 11 (25%) olhos com remanescente temporal com estímulos V/4e e I/4e (e defeito completo com estímulos \leq I/3e); 20 (45,5%) olhos apresentaram defeitos no quadrante temporal superior com os estímulos I/3e, I/2e e/ou I/1e. No exame perimétrico automatizado dos pacientes com AB do nervo óptico, 13 (29,5%) olhos apresentaram hemianopsia temporal completa, 23 (52,3%) olhos com

defeitos acometendo um ou mais quadrantes; oito (18,2%) olhos apresentaram defeitos menores do que um quadrante. Mediana, primeiro e terceiro quartis do TMD dos pacientes foram respectivamente -19,2 dB, -29,6 dB e -10,9 dB.

Dentre os pacientes avaliados quanto à possibilidade de participar do estudo, os principais motivos de exclusão foram: defeito campimétrico acometendo o campo nasal (no exame perimétrico manual e/ou automatizado), sinais de compressão ativa do quiasma óptico documentada por exame radiológico e progressão do defeito campimétrico. Outros pacientes foram excluídos devido o erro de refração acentuado. Entre os indivíduos normais, o principal critério de exclusão foi a colaboração insuficiente para a realização do exame de campo visual.

4.2 RESULTADOS DOS PARÂMETROS MACULARES DO STRATUS OCT

A **tabela 2** apresenta a média e desvio-padrão dos 16 parâmetros de espessura macular analisados pelo Stratus OCT. Todos os parâmetros dos olhos com AB do nervo óptico foram significativamente menores do que aqueles dos olhos normais ($p < 0,05$), com exceção dos parâmetros fóvea e superior/inferior interno.

Tabela 2 - Média \pm desvio padrão (em μm) dos valores dos parâmetros maculares do Stratus OCT em olhos com AB do nervo óptico e dos olhos normais

Parâmetro	Atrofia em banda (AB) n = 44	Controles n = 47	P
Espessura Média	227,6 \pm 12,37	249,8 \pm 14,91	<0,001
Fóvea	192,8 \pm 18,67	197,4 \pm 21,16	0,12
Temporal Interno	253,7 \pm 14,69	266,4 \pm 18,97	<0,001
Superior Interno	248,0 \pm 15,40	279,0 \pm 17,55	<0,001
Nasal Interno	239,1 \pm 17,80	277,6 \pm 17,41	<0,001
Inferior Interno	252,7 \pm 15,23	278,4 \pm 17,44	<0,001
Temporal Externo	219,2 \pm 14,01	227,5 \pm 15,06	0,008
Superior Externo	224,6 \pm 12,93	245,6 \pm 15,64	<0,001
Nasal Externo	224,1 \pm 14,11	261,0 \pm 17,94	<0,001
Inferior Externo	217,9 \pm 12,26	234,9 \pm 17,27	<0,001
S / I Interno	1,03 \pm 0,04	1,05 \pm 0,05	0,113
T / N Interno	1,06 \pm 0,06	0,96 \pm 0,03	<0,001
T / N Externo	0,98 \pm 0,05	0,87 \pm 0,04	<0,001
Temporal	227,1 \pm 13,53	236,4 \pm 15,05	0,003
Nasal	235,7 \pm 16,35	273,8 \pm 16,29	<0,001
Temporal / Nasal	0,97 \pm 0,05	0,86 \pm 0,03	<0,001

Nota: S / I significa Superior / Inferior. T / N significa Temporal / Nasal.

A **tabela 3** mostra os valores das áreas sob as curvas ROC e as sensibilidades para especificidades fixas (80% e 95%) dos 16 parâmetros maculares analisados pelo Stratus OCT. Os parâmetros temporal/nasal (AROC=0,97), espessura nasal externa (AROC=0,95) e temporal/nasal externo (AROC=0,95) apresentaram as maiores áreas sob a curva ROC. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as AROCs destes

parâmetros ($p > 0,05$; para todas as comparações). As sensibilidades para especificidade de 95% dos parâmetros temporal/nasal, espessura nasal externa e temporal/nasal externo foram 86%, 80% e 79% respectivamente. Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) foi encontrada para a comparação entre a AROC do parâmetro espessura nasal média (0,94) e do parâmetro espessura temporal média (0,67).

Tabela 3 - Valores das áreas sob a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidade fixas em 80% e 95% para os parâmetros maculares do Stratus OCT

Parâmetro	AROC (DP)	P	AROC IC (95%)	Sensibilidade	
				Especificidade 95%	Especificidade 80%
Espessura Média	0,87 (0,03)	<0,001	0,80 – 0,94	0,51	0,78
Fóvea	0,59 (0,06)	0,12	0,47 – 0,71	0,02	0,34
Temporal Interno	0,69 (0,05)	0,001	0,58 – 0,80	0,29	0,40
Superior Interno	0,90 (0,03)	<0,001	0,84 – 0,96	0,53	0,80
Nasal Interno	0,93 (0,02)	<0,001	0,89 – 0,98	0,61	0,93
Inferior Interno	0,86 (0,03)	<0,001	0,78 – 0,93	0,53	0,72
Temporal Externo	0,65 (0,05)	0,01	0,54 – 0,76	0,17	0,36
Superior Externo	0,84 (0,04)	<0,001	0,77 – 0,92	0,53	0,72
Nasal Externo	0,95 (0,02)	<0,001	0,91 – 0,99	0,80	0,89
Inferior Externo	0,78 (0,04)	<0,001	0,69 – 0,87	0,44	0,59
S / I Interno	0,59 (0,06)	0,113	0,47 – 0,71	0,14	0,25
T / N Interno	0,94 (0,02)	<0,001	0,90 – 0,99	0,84	0,90
T / N Externo	0,95 (0,02)	<0,001	0,90 – 0,99	0,79	0,90
Temporal	0,67 (0,05)	0,005	0,56 – 0,78	0,19	0,42
Nasal	0,94 (0,02)	<0,001	0,90 – 0,99	0,74	0,95
Temporal / Nasal	0,97 (0,01)	<0,001	0,93 – 1,00	0,86	0,97

Nota: IC 95% significa Intervalo de confiança de 95%. S / I significa Superior / Inferior. T / N significa Temporal / Nasal.

O **gráfico 1** mostra as curvas ROC dos três parâmetros maculares com maiores valores de AROC. O **gráfico 2** mostra as curvas ROC dos demais parâmetros maculares.

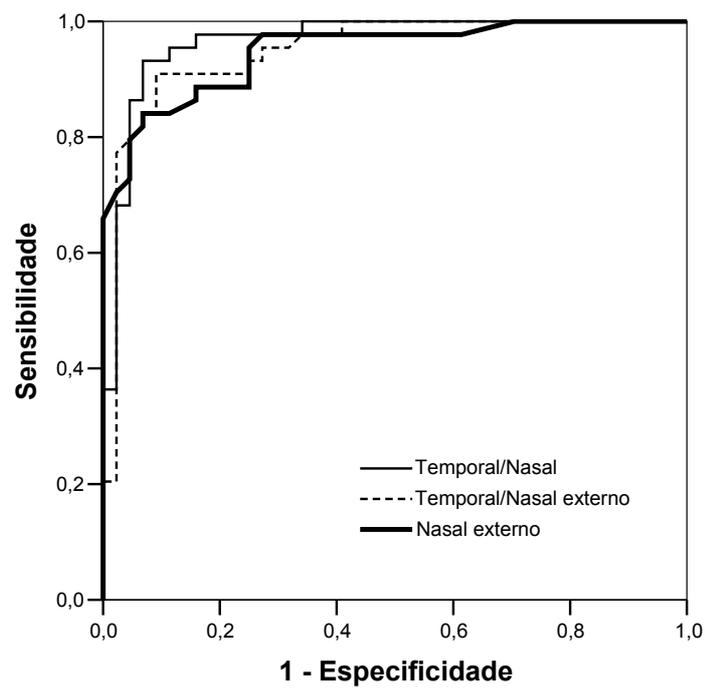


Gráfico 1 - Curvas ROC dos três parâmetros maculares do Stratus OCT que apresentaram melhor desempenho diagnóstico para atrofia em banda do nervo óptico

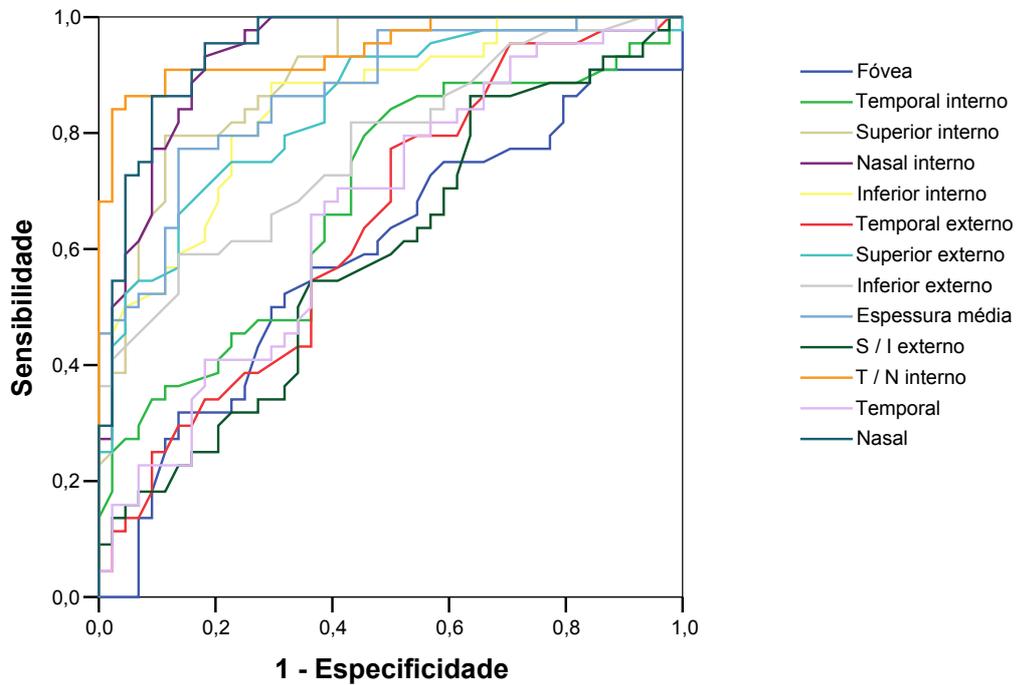


Gráfico 2 - Curvas ROC dos parâmetros maculares do Stratus OCT para o diagnóstico de atrofia em banda do nervo óptico

4.3 RESULTADOS DOS PARÂMETROS DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA DO STRATUS OCT

A **tabela 4** apresenta a média e desvio-padrão dos 17 parâmetros da camada de fibras nervosas da retina analisados pelo Stratus OCT. Todos os parâmetros dos olhos com AB do nervo óptico foram significativamente menores comparados aos olhos normais ($p < 0,001$).

Tabela 4 - Média \pm desvio padrão (em μm) dos valores dos parâmetros da camada de fibras nervosas da retina do Stratus OCT em olhos com atrofia em banda do nervo óptico e olhos normais

Parâmetro	Atrofia em banda (N=44)	Normais (N=47)	P
Espessura Média	68,09 \pm 10,52	105,5 \pm 10,59	<0,001
Espessura Superior	88,68 \pm 19,05	130,3 \pm 18,52	<0,001
Espessura Temporal	43,61 \pm 9,61	72,77 \pm 9,35	<0,001
Espessura Inferior	94,20 \pm 16,60	135,6 \pm 15,35	<0,001
Espessura Nasal	45,64 \pm 8,38	82,23 \pm 17,06	<0,001
Espessura 12 h	96,55 \pm 31,35	134,8 \pm 27,48	<0,001
Espessura 1 h	68,68 \pm 25,87	120,7 \pm 24,95	<0,001
Espessura 2h	52,00 \pm 14,07	101,0 \pm 22,79	<0,001
Espessura 3 h	40,98 \pm 8,25	70,21 \pm 17,34	<0,001
Espessura 4 h	44,93 \pm 11,09	76,94 \pm 18,31	<0,001
Espessura 5 h	67,09 \pm 25,42	114,3 \pm 22,63	<0,001
Espessura 6 h	111,7 \pm 24,27	149,8 \pm 21,99	<0,001
Espessura 7 h	105,3 \pm 28,74	142,8 \pm 21,38	<0,001
Espessura 8 h	43,16 \pm 13,67	73,68 \pm 14,63	<0,001
Espessura 9 h	34,80 \pm 9,72	58,00 \pm 8,52	<0,001
Espessura 10 h	55,07 \pm 21,43	86,85 \pm 13,53	<0,001
Espessura 11 h	102,6 \pm 30,37	136,6 \pm 16,94	<0,001

Nota: h significa horas.

A **tabela 5** mostra os valores das áreas sob as curvas ROC e as sensibilidades para especificidades fixas (80% e 95%) dos 17 parâmetros da CFNR analisados pelo Stratus OCT. Os parâmetros espessura média (AROC=0,99), espessura temporal (AROC=0,98) e espessura nasal

(AROC=0,97) apresentaram as maiores áreas sob a curva ROC. Não houve diferença significativa entre as AROCs destes parâmetros ($p>0,05$; para todas as comparações). As sensibilidades para especificidade de 95% dos parâmetros espessura média, espessura temporal e espessura nasal foram, respectivamente, 93%, 87% e 79%. Não houve diferença significativa ($p=0,11$) entre as AROCs das medidas do setor horizontal (AROC temporal e nasal=0,97) e as do setor vertical (AROC superior e inferior=0,95).

Tabela 5 - Valores das áreas sob a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidade fixas em 80% e 95% para os parâmetros da camada de fibras nervosas do Stratus OCT

Parâmetro	AROC (DP)	P	AROC IC (95%)	Sensibilidade	
				Especificidade	Especificidade
				95%	80%
Espessura Média	0,99 (0,01)	<0,001	0,97 – 1,00	93%	100%
Espessura Superior	0,93 (0,02)	<0,001	0,89 – 0,98	60%	93%
Espessura Temporal	0,98 (0,01)	<0,001	0,96 – 1,00	87%	98%
Espessura Inferior	0,96 (0,01)	<0,001	0,93 – 0,99	87%	94%
Espessura Nasal	0,97 (0,01)	<0,001	0,95 – 1,00	79%	98%
Espessura 12 h	0,82 (0,04)	<0,001	0,73 – 0,90	19%	71%
Espessura 1 h	0,92 (0,02)	<0,001	0,86 – 0,98	62%	90%
Espessura 2h	0,96 (0,01)	<0,001	0,93 – 0,99	83%	91%
Espessura 3 h	0,94 (0,02)	<0,001	0,90 – 0,98	79%	91%
Espessura 4 h	0,92 (0,02)	<0,001	0,86 – 0,97	62%	91%
Espessura 5 h	0,90 (0,03)	<0,001	0,84 – 0,96	56%	85%
Espessura 6 h	0,88 (0,03)	<0,001	0,81 – 0,95	45%	87%
Espessura 7 h	0,86 (0,04)	<0,001	0,78 – 0,93	41%	71%
Espessura 8 h	0,93 (0,02)	<0,001	0,88 – 0,99	83%	93%
Espessura 9 h	0,96 (0,02)	<0,001	0,91 – 1,00	94%	98%
Espessura 10 h	0,89 (0,03)	<0,001	0,82 – 0,96	49%	83%
Espessura 11 h	0,82 (0,04)	<0,001	0,73 – 0,91	17%	62%

NOTA: IC 95% significa intervalo de confiança de 95% e h significa horas.

O **gráfico 3** mostra as curvas ROC dos três parâmetros da CFNR com maiores valores da AROC. O **gráfico 4** mostra as curvas ROC dos demais parâmetros da CFNR.

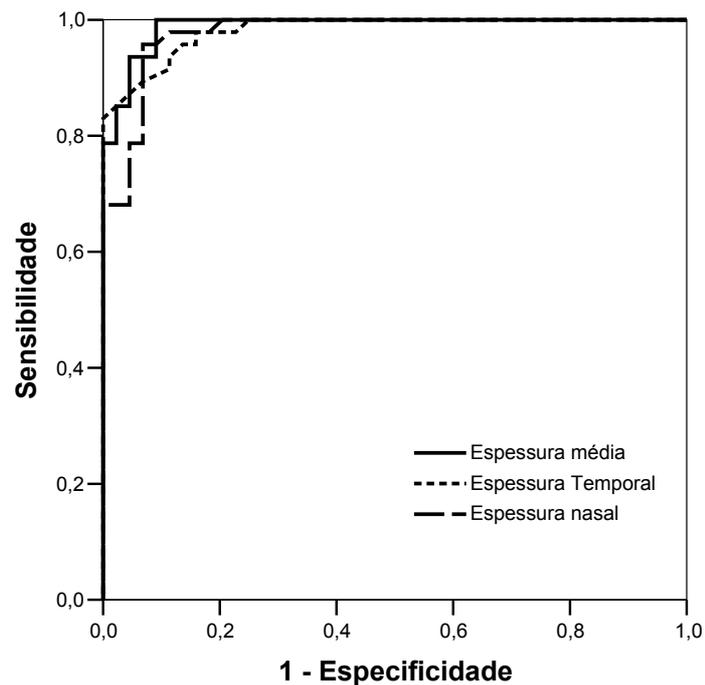


Gráfico 3 - Curvas ROC dos três parâmetros da camada de fibras nervosas da retina do Stratus OCT que apresentaram melhor desempenho diagnóstico na atrofia em banda do nervo óptico

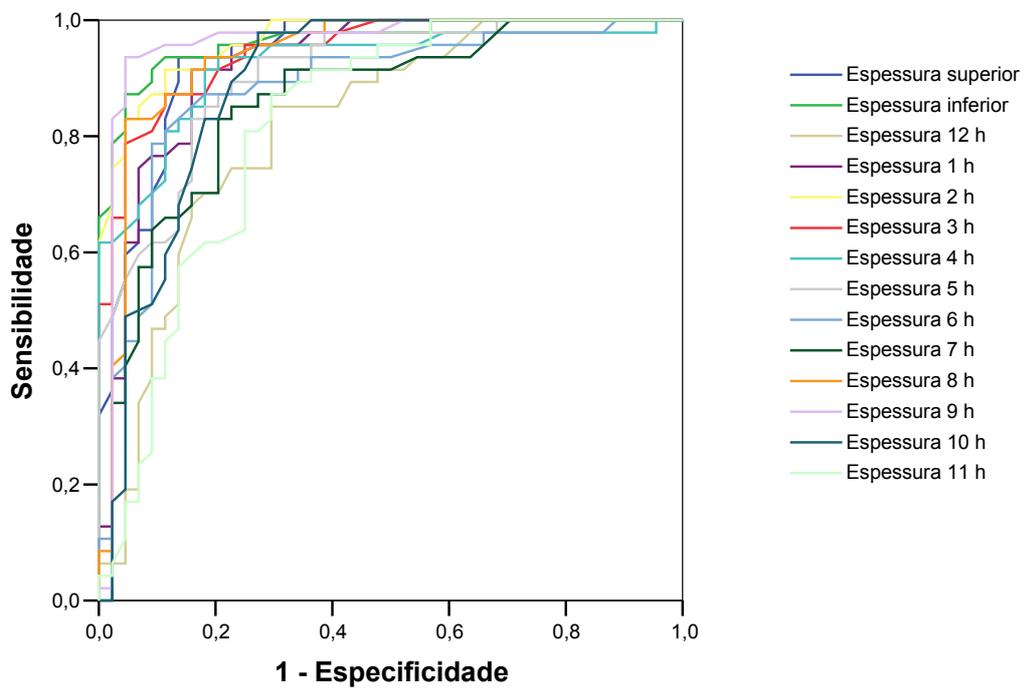


Gráfico 4 - Curvas ROC dos parâmetros da CFNR do Stratus OCT

4.4 RESULTADOS DA COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO DIAGNÓSTICO ENTRE OS PARÂMETROS MACULARES E DA CFNR PELO STRATUS OCT

Não houve diferença significativa ($p=0,32$) na comparação entre a AROC do melhor parâmetro da mácula (AROC temporal/nasal=0,97) e da CFNR (AROC espessura média=0,99). As sensibilidades para especificidades fixas de 80% e 95% do parâmetro temporal/nasal foram 97% e 86% respectivamente e do parâmetro espessura média da CFNR foram 100% e 93% respectivamente.

4.5 RESULTADOS DOS MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DOS MELHORES PARÂMETROS DO STRATUS OCT NO DIAGNÓSTICO DE ATROFIA EM BANDA DO NERVO ÓPTICO

Através do processo de seleção de variáveis, o parâmetro macular espessura nasal externa e o parâmetro da CFNR espessura temporal foram as variáveis independentes que melhor diferenciaram pacientes com AB do nervo óptico de indivíduos normais. Para ambos os modelos, o nível de significância foi menor que 0,001.

Para o parâmetro macular, o R^2 foi igual a 0,563 e a fórmula da regressão logística foi:

$$\log (p/(1-p)) = 49,84 - 0,20 * \text{Nasal Externo}$$

onde p = probabilidade de ocorrência da doença.

Para o parâmetro da CFNR, o R^2 foi igual a 0,493 e a fórmula de regressão logística foi:

$$\log (p/(1-p)) = 15,19 - 0,27 * \text{Temporal}$$

onde p = probabilidade de ocorrência da doença.

Correlação negativa ocorreu para ambas as variáveis independentes em questão e a probabilidade de ocorrência da doença (variável dependente). Assim, quanto menor a medida de espessura da variável independente, maior a probabilidade do diagnóstico da AB do nervo óptico.

4.6 RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN ENTRE OS PARÂMETROS DO STRATUS OCT E A CO-VARIÁVEL TMD

A **tabela 6** mostra a correlação entre as medidas dos parâmetros do Stratus OCT e os valores do TMD dos pacientes com AB do nervo óptico. Significantes correlações correspondem aos menores valores de espessura dos parâmetros do Stratus OCT associados aos menores valores do TMD. Os três parâmetros maculares com maiores valores do coeficiente de correlação de Spearman foram: espessura nasal média ($r_s=0,618$; $p<0,001$), espessura nasal interna ($r_s=0,580$; $p<0,001$) e espessura nasal externa ($r_s=0,558$; $p<0,001$). Os três parâmetros da CFNR com maiores valores do coeficiente de correlação de Spearman foram: espessura média ($r_s=0,479$; $p<0,001$), espessura inferior ($r_s=0,478$; $p<0,001$) e espessura temporal ($r_s=0,419$; $p=0,004$).

Tabela 6 - Correlação entre os parâmetros maculares e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) do Stratus OCT e o defeito temporal médio nos 44 olhos com atrofia em banda do nervo óptico

Parâmetros Maculares	r_s	P	Parâmetros CFNR	r_s	P
Espessura Média	0,505	<0,001	Espessura Média	0,479	<0,001
Fóvea	0,033	0,828	Espessura Superior	0,372	0,012
Temporal Interno	0,288	0,057	Espessura Temporal	0,419	0,004
Superior Interno	0,432	0,003	Espessura Inferior	0,478	<0,001
Nasal Interno	0,580	<0,001	Espessura Nasal	0,253	0,089
Inferior Interno	0,427	0,003	Espessura 12 h	0,135	0,379
Temporal Externo	0,354	0,018	Espessura 1 h	0,372	0,01
Superior Externo	0,437	0,003	Espessura 2h	0,386	0,009
Nasal Externo	0,558	<0,001	Espessura 3 h	0,009	0,950
Inferior Externo	0,479	0,001	Espessura 4 h	0,08	0,582
S / I Interno	-0,019	0,898	Espessura 5 h	0,377	0,011
T / N Interno	-0,392	0,008	Espessura 6 h	0,381	0,017
T / N Externo	-0,241	0,113	Espessura 7 h	0,296	0,050
Temporal Média	0,341	0,02	Espessura 8 h	0,301	0,046
Nasal Média	0,618	<0,001	Espessura 9 h	0,374	0,012
Temporal / Nasal	-0,386	0,009	Espessura 10 h	0,328	0,029
			Espessura 11 h	0,283	0,062

NOTA: r_s significa coeficiente de correlação de Spearman.

Os **gráficos 5, 6 e 7** mostram a dispersão das medidas de espessura dos três parâmetros maculares com maiores valores de r_s .

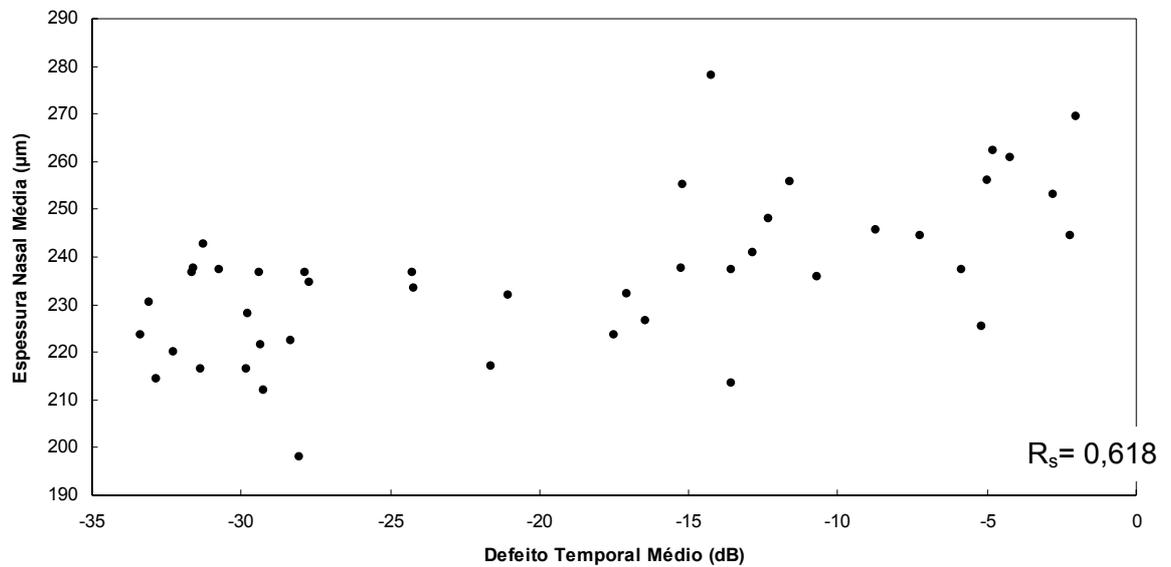


Gráfico 5 - Dispersão dos valores do parâmetro macular espessura nasal média contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com atrofia em banda do nervo óptico

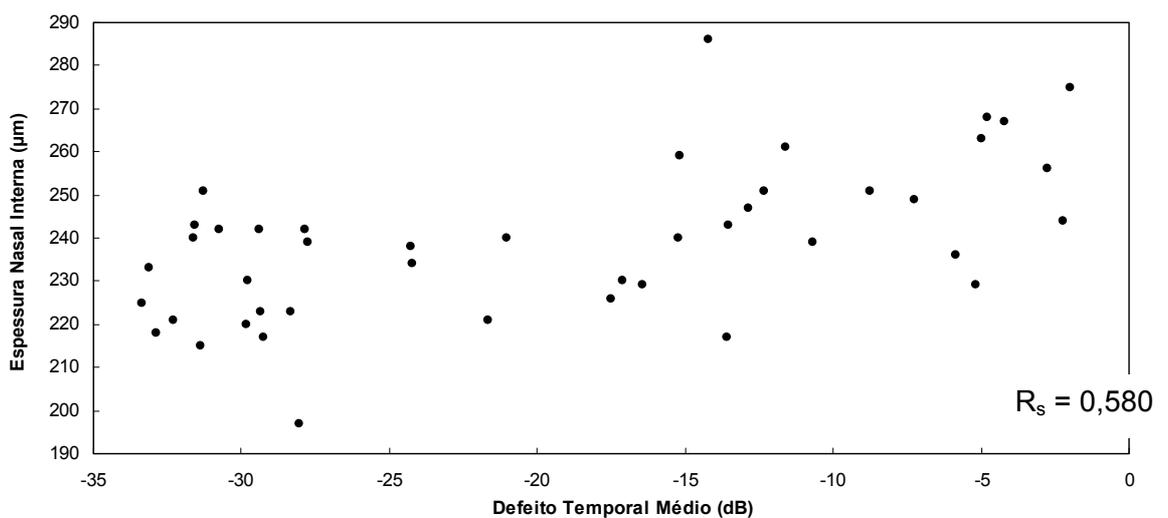


Gráfico 6 - Dispersão dos valores do parâmetro macular espessura nasal interna contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com atrofia em banda do nervo óptico

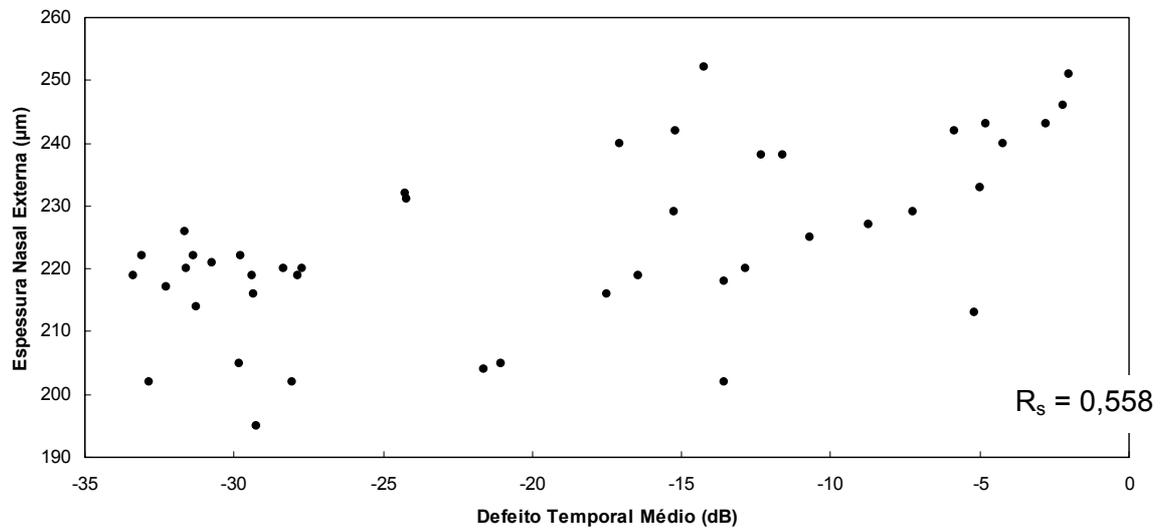


Gráfico 7 - Dispersão dos valores do parâmetro macular espessura nasal externa contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com atrofia em banda do nervo óptico

Os **gráficos 8, 9 e 10** mostram os gráficos de dispersão dos três parâmetros da CFNR com maiores valores de r_s .

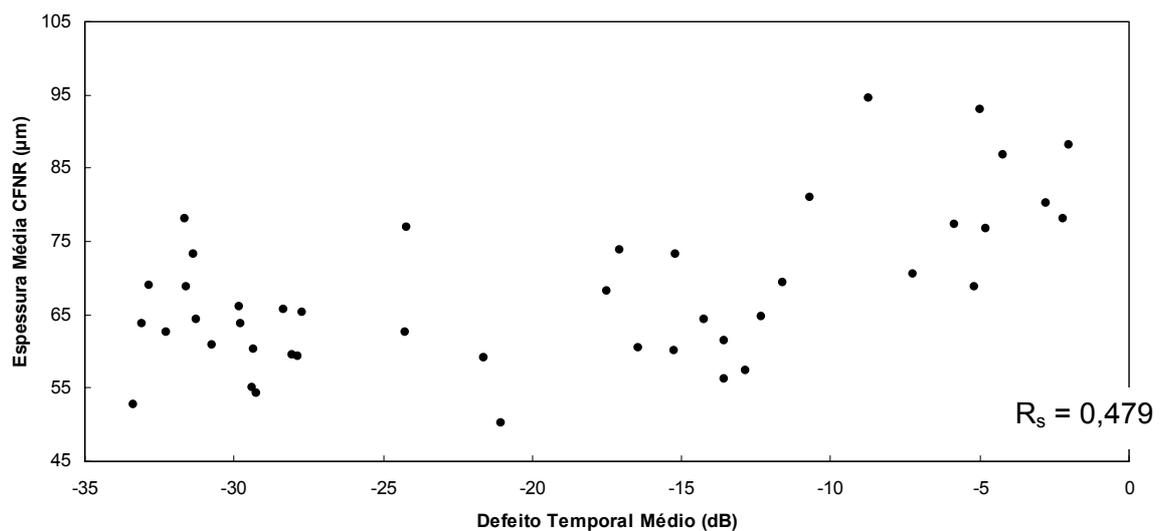


Gráfico 8 - Dispersão dos valores do parâmetro espessura média da CFNR contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com atrofia em banda do nervo óptico

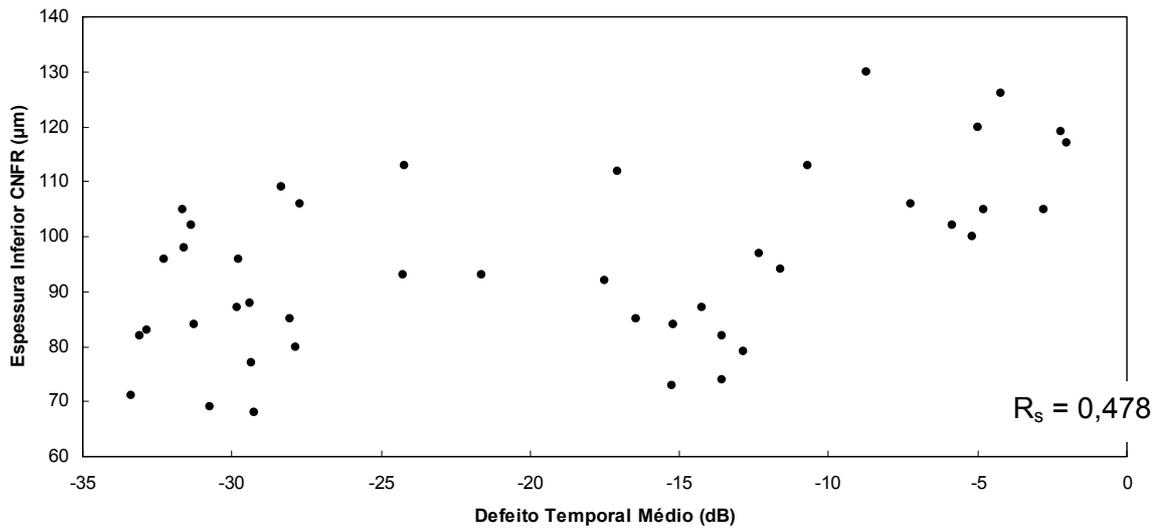


Gráfico 9 - Dispersão dos valores do parâmetro espessura inferior da CFNR contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com atrofia em banda do nervo óptico

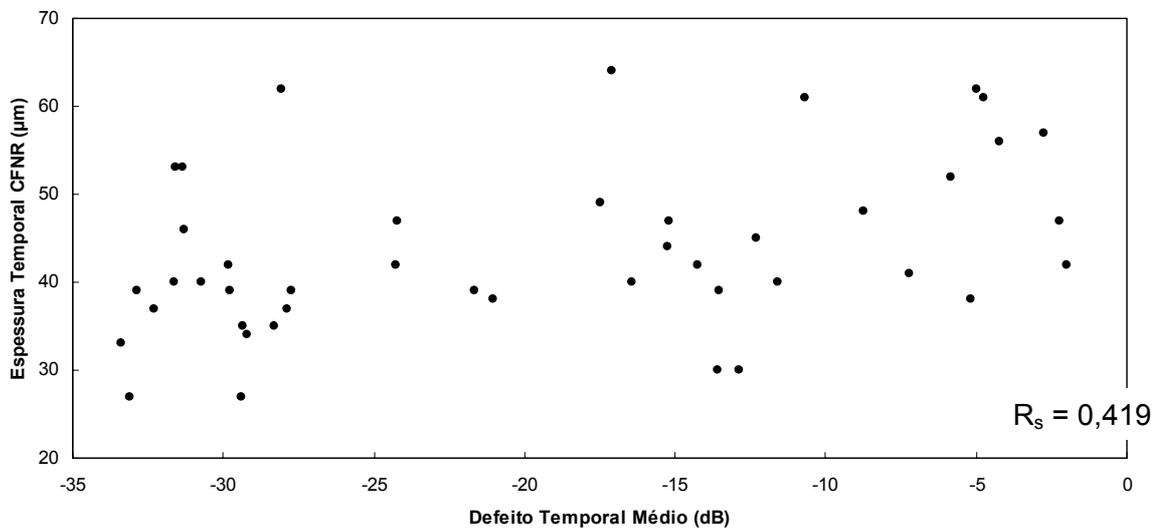


Gráfico 10 - Dispersão dos valores do parâmetro espessura temporal da CFNR contra os valores do defeito temporal médio nos 44 olhos com atrofia em banda do nervo óptico

4.7 DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DOS PARÂMETROS DA CFNR DO STRATUS OCT BASEADO NO BANCO DE DADOS NORMATIVOS INTERNO

A **tabela 7** apresenta as frequências relativas das categorizações diagnósticas (normal, limítrofe ou anormal) de acordo com o banco de dados normativos do Stratus OCT. A **tabela 8** mostra as sensibilidades e especificidades dos parâmetros da CFNR para o diagnóstico da AB do nervo óptico baseado no banco de dados normativos do Stratus OCT. O parâmetro espessura média apresentou maior sensibilidade, seguido dos parâmetros relacionados ao setor nasal e temporal. Os valores de sensibilidade dos segmentos de 30° (horas do relógio) foram relativamente menores. A sensibilidade do parâmetro 3 horas, no quadrante nasal do disco óptico, apresentou sensibilidade de 50%, enquanto a sensibilidade do parâmetro 9 horas, no quadrante temporal do disco óptico, foi de 77,3%.

Tabela 7 - Frequência relativa da categorização diagnóstica em 44 olhos com atrofia em banda do nervo óptico e 47 olhos normais de acordo com o banco de dados normativos do Stratus OCT

Parâmetro	Atrofia em Banda n = 44			Normais N = 47		
	Normal	Limítrofe	Anormal	Normal	Limítrofe	Anormal
Espessura Média	5 (11%)	10 (23%)	29 (66%)	47 (100%)	0	0
Espessura Superior	17 (39%)	5 (11%)	22 (50%)	47 (100%)	0	0
Espessura Temporal	11 (25%)	7 (16%)	26 (59%)	46 (98%)	1 (2%)	0
Espessura Inferior	17 (39%)	12 (27%)	15 (34%)	46 (98%)	1 (2%)	0
Espessura Nasal	6 (14%)	22 (50%)	16 (36%)	45 (96%)	2 (4%)	0
Espessura 12h	29 (66%)	4 (9%)	11 (25%)	46 (98%)	1 (2%)	0
Espessura 11h	28 (63%)	7 (16%)	9 (21%)	46 (98%)	1 (2%)	0
Espessura 10h	18 (41%)	7 (16%)	19 (43%)	47 (100%)	0	0
Espessura 9h	10 (23%)	19 (43%)	15 (34%)	46 (98%)	1 (2%)	0
Espessura 8h	14 (32%)	10 (23%)	20 (45%)	46 (98%)	0	0
Espessura 7h	34 (77%)	2 (5%)	8 (18%)	47 (100%)	0	0
Espessura 6h	36 (82%)	4 (9%)	4 (9%)	46 (98%)	1 (2%)	0
Espessura 5h	12 (27%)	9 (21%)	23 (52%)	45 (96%)	1 (2%)	1 (2%)
Espessura 4h	11 (25%)	19 (43%)	14 (32%)	43 (91%)	4 (9%)	0
Espessura 3h	22 (50%)	18 (41%)	4 (9%)	46 (98%)	1 (2%)	0
Espessura 2h	9 (20%)	14 (32%)	21 (48%)	44 (94%)	3 (6%)	0
Espessura 1h	10 (23%)	8 (18%)	26 (59%)	47 (100%)	0	0

Nota: h significa horas.

Tabela 8 - Sensibilidades e especificidades (em %) para os parâmetros da camada de fibras nervosas da retina para o diagnóstico de atrofia em banda do nervo óptico de acordo com o banco de dados normativos do Stratus OCT

Parâmetro	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	P
Espessura Média	88,6 (82,7-88,6)	100 (94,5-100)	< 0,01
Espessura Superior	61,4 (54,8-61,4)	100 (93,5-100)	< 0,01
Espessura Temporal	79,5 (71,6-79,9)	97,9 (90,9-99,6)	< 0,01
Espessura Inferior	61,4 (53,8-63,2)	97,9 (90,8-99,6)	< 0,01
Espessura Nasal	86,4 (78,8-89,6)	95,7 (88,7-98,7)	< 0,01
Espessura 12 h	34,1 (26,8-36)	97,9 (91,1-99,6)	< 0,01
Espessura 1 h	77,3 (70,9-77,3)	100 (94-100)	< 0,01
Espessura 2h	79,5 (71,2-83,8)	93,6 (85,8-97,6)	< 0,01
Espessura 3 h	50 (42,4-51-9)	97,9 (90,8-99,6)	< 0,01
Espessura 4 h	75 (66,2-80,2)	91,5 (83,2-96,3)	< 0,01
Espessura 5 h	72,7 (64,6-76)	95,7 (88,2-98,2)	< 0,01
Espessura 6 h	18,2 (11,9-20)	97,9 (92-99,6)	< 0,01
Espessura 7 h	22,7 (16,8-22,7)	100 (94,5-100)	< 0,01
Espessura 8 h	68,2 (60,7-70)	97,9 (90,8-99,6)	< 0,01
Espessura 9 h	77,3 (69,9-79,1)	97,9 (91-99,6)	< 0,01
Espessura 10 h	59,1 (52,5-59,1)	100 (93,8-100)	< 0,01
Espessura 11 h	36,4 (29-38,2)	97,9 (91-99,6)	< 0,01

5 Discussão

5.1 DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA PARA DETECÇÃO DE AB DO NERVO ÓPTICO

Neste estudo, a avaliação do desempenho diagnóstico dos parâmetros maculares do Stratus OCT em detectar atrofia em banda do nervo óptico foi feita por comparação dos valores médios, análise da área sob a curva ROC e das sensibilidades para especificidades fixas.

A maioria dos parâmetros maculares do Stratus OCT foi capaz de diferenciar olhos com AB do nervo óptico de olhos normais. Os parâmetros maculares associados à retina nasal (espessura nasal média, espessura nasal interna e espessura nasal externa) e as medidas de relação entre o setor temporal e nasal (T/N, T/N interno e T/N externo) apresentaram os melhores desempenhos diagnósticos, enquanto os parâmetros associados à retina temporal (espessura temporal média, espessura temporal média e espessura temporal externa) apresentaram menor diferenciação entre olhos afetados e normais. Esses resultados estão de acordo com o padrão de perda axonal da AB do nervo óptico e corroboram com o potencial dos parâmetros maculares em diferenciar a patologia em estudo de outras neuropatias ópticas. Como nossos pacientes possuíam perda de campo temporal, era de se esperar que encontrássemos diferença entre as espessuras das retinas nasais (campo temporal) de pacientes com AB

quando comparados com indivíduos normais. Por outro lado, as espessuras das retinas temporais (campo nasal) dos pacientes se apresentaram estatisticamente menores do que dos indivíduos normais, mesmo com preservação do campo nasal, o que nos faz acreditar no possível comprometimento das fibras nervosas temporais em algum momento da doença quiasmática, com perda axonal discreta que não se traduziu por alteração do campo visual.

Estudos prévios mostraram redução significativa da espessura macular (ou do volume macular) em olhos glaucomatosos comparados a olhos normais^{9,10,154,155,177}. Bagga *et al.*¹⁵⁰ mostraram espessura significativamente menor ($p=0,002$) nos setores maculares correspondentes aos defeitos perimétricos comparados aos setores sem defeito perimétrico de olhos glaucomatosos. O parâmetro macular com melhor desempenho diagnóstico mostrou AROC de 0,85. Em estudo dos mesmos autores¹⁵², não foi encontrada diferença significativa ($p=0,41$) entre a espessura macular média do segmento não glaucomatoso de olhos glaucomatosos e olhos normais devido a uma superposição de valores entre os dois grupos. No presente estudo, as AROCs dos melhores parâmetros maculares para detectar AB do nervo óptico foram superiores às encontradas por Guedes *et al.*⁹ (AROC=0,80) e Medeiros *et al.*¹⁵⁴ (AROC=0,81) para discriminar olhos glaucomatosos de olhos normais. Similar a outros estudos com olhos glaucomatosos^{145,154,155}, não encontramos redução significativa da espessura foveal (círculo central com 1mm de diâmetro) nos olhos com AB do nervo óptico. Este resultado é justificado pela ausência de células ganglionares na

região foveal, onde se encontram principalmente fotorreceptores. Além disso, já foi comprovado que o glaucoma não está associado com a perda de fotorreceptores¹⁴⁵. Kusuhara *et al.*¹¹ enfatizaram a importância clínica das medidas de espessura foveal para distinguir neuropatias ópticas de condições retinianas sem alterações fundoscópicas nas quais a espessura foveal se apresenta reduzida^{178,179}. Comparações dos resultados dos parâmetros maculares do presente estudo não foram possíveis pela ausência de trabalhos envolvendo AB do nervo óptico e espessura macular na literatura médica.

No presente estudo, todos os parâmetros da CFNR do Stratus OCT foram significativamente menores nos olhos com AB do nervo óptico, de acordo com os estudos prévios de Monteiro *et al.*⁵ e Kanamori *et al.*¹²³ utilizando OCT 1. Embora as AROCs dos parâmetros da CFNR apresentadas neste estudo tenham sido similar às descritas previamente nos trabalhos citados acima, acreditamos que o Stratus OCT se mostre mais eficiente na avaliação de pacientes com suspeita de AB devido o maior número de pontos de varredura adquiridos por imagem, a aquisição mais fácil das imagens e a utilização de fixação interna. Os resultados do trabalho que compararam o OCT 1 com o Stratus OCT em AB do nervo óptico sustentam essa afirmação e mostram que o OCT 1 pode falhar na detecção de perdas axonais mais discretas¹⁵⁸.

A comparação da AROC entre o melhor parâmetro macular (temporal/nasal) e o melhor da CFNR (espessura média) não revelou, no presente estudo, diferença estatisticamente significativa, embora a

comparação das sensibilidades tenha sugerido uma vantagem do parâmetro da CFNR. Nos estudos com olhos glaucomatosos, os parâmetros da CFNR apresentaram melhor desempenho diagnóstico do que os parâmetros maculares^{9,12,154}. Teoricamente, a vantagem da análise da mácula comparada à CFNR peripapilar é devido ao fato do diâmetro dos corpos das CGR apresentar 10 a 20 vezes o diâmetros dos seus axônios e apresentar um maior número de camadas celulares^{9,180}. Entretanto, uma parcela menor de CGR é avaliada pela espessura macular (aproximadamente 50% das CGR) comparada com a CFNR peripapilar (100% das CGR). Para Wollstein *et al.*¹², a análise limitada aos 20° centrais e a avaliação da espessura macular total (isto é, não segmentada por camadas da retina) podem explicar o desempenho relativamente baixo dos parâmetros maculares. Outra desvantagem das medidas da espessura macular pelo Stratus OCT é a perda dos dados das regiões não analisadas entre os *scans* radiais centrados na fóvea. Leung *et al.*¹⁵⁵ compararam as medidas da CFNR peripapilar, da CFN macular (utilizando o protocolo *Fast RNFL thickness* com scan circular de 3,4 mm centrado na mácula) e da espessura macular em olhos glaucomatosos e normais e encontraram as maiores AROCs para os parâmetros da CFNR espessura inferior e espessura média (0,91 e 0,90, respectivamente), resultados similares a trabalhos prévios^{154,181}. Para os parâmetros da CFN macular, a espessura da região inferior apresentou o melhor desempenho (AROC=0,61). Não houve diferença significativa entre as AROCs dos parâmetros da CFN macular e da espessura macular (1-3mm), entretanto a exclusão dos olhos com estágio avançado da doença,

por apresentarem imagens de má qualidade, pode ter contribuído para um menor desempenho dos parâmetros da CFN macular¹⁵⁵.

O surgimento de softwares aplicáveis ao Stratus OCT com algoritmos capazes de realizar segmentação das estruturas retinianas reacendeu o interesse na avaliação dos parâmetros relativos à espessura macular na avaliação de pacientes com neuropatia óptica. Shahidi *et al.*¹⁸² mostraram significativa correlação e boa reprodutibilidade das medidas obtidas pelo algoritmo de segmentação macular aplicável ao Stratus OCT (Matlab algorithm, Mathworks, Naatick, MA, EUA) comparadas às medidas convencionais do mesmo instrumento. Ishikawa *et al.*¹⁸⁰ estudaram um algoritmo para segmentação macular (Visual Studio. Net, Microsoft, Redmond, WA, EUA) aplicável às imagens obtidas pelo protocolo *Fast Macular Mapping* do Stratus OCT e, assim, quantificaram a espessura da CFN macular, a espessura do complexo retiniano interno (CRI) (isto é, a camada de CGR, a camada plexiforme interna e a camada nuclear interna), a camada plexiforme externa (CPE) e o complexo retiniano externo (CRE) (isto é, a camada nuclear externa e os segmentos interno e externo dos fotorreceptores) em olhos glaucomatosos e olhos normais. As medidas de espessura macular total, CFN macular e CRI foram significativamente menores nos olhos glaucomatosos ($p < 0,001$). A CRE foi mais espessa nos olhos glaucomatosos ($p = 0,03$) e a medida da CPE não apresentou diferença significativa entre olhos glaucomatosos e normais ($p = 0,46$). A maior área sob a curva ROC foi encontrada para a medida conjunta da CFN macular/CRI (AROC=0,97) seguida da CFN macular (AROC=0,95) e do CRI

(AROC=0,94). Houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,02$) entre a AROC da espessura macular total (AROC=0,82) e a da CFN macular/CRI. Não houve diferença significativa entre a AROC da CFN macular/CRI e a da CFNR peripapilar (AROC=0,93; $p=0,15$). Os autores foram cautelosos em considerar que, mesmo com o Stratus OCT, a AROC da espessura macular total foi similar aos resultados de Guedes *et al.*⁹ usando o OCT 1 e que o efeito da alta resolução do Stratus OCT foi mais evidente no desempenho da CFN macular. Provavelmente, o fato da medida de espessura macular total se basear na distância entre a camada de alta refletividade da interface vítreo-retiniana e o EPR, ambos facilmente visualizados pelo OCT 1, tornou o desempenho diagnóstico da espessura macular total similar entre os dois modelos do OCT.

Em estudo piloto, Wollstein *et al.*¹⁸³ compararam imagens retinianas do Stratus OCT e de um protótipo do OCT com alta resolução (fonte de laser de titânio-safira e resolução axial de $3\mu\text{m}$) em olhos glaucomatosos e mostraram que alterações discretas na CFN macular e CGR foram mais facilmente identificadas pelo protótipo. A desvantagem do OCT de alta resolução é o maior tempo de aquisição das imagens (aproximadamente, 4 segundos por imagem) comparado ao Stratus OCT (aproximadamente, 1,3 segundos por imagem). Em trabalho realizado pelos mesmos autores¹⁸⁴, foi mostrado que a utilização da técnica de detecção espectral diminuiu o tempo de aquisição das imagens no protótipo de alta resolução e, conseqüentemente, reduziu a taxa de artefatos nas imagens e aumentou a reprodutibilidade dos resultados.

Os resultados do presente estudo, juntamente com os dos trabalhos de referência, mostraram um melhor (ou pelo menos similar) desempenho diagnóstico das medidas da CFNR peripapilar pelo OCT comparado ao das medidas maculares. Condições patológicas especiais mostram vantagens da avaliação da espessura macular pelo OCT como no edema de disco óptico que produz medidas falsamente aumentadas da CFNR¹⁸⁵, discos inclinados com áreas de atrofia peripapilar¹⁸⁶ e drusas do disco óptico¹⁸⁷. Na prática oftalmológica, as vantagens da avaliação macular se aplicam às condições relacionadas ao paciente como: escotoma central associado à fixação excêntrica (como na neuropatia tabaco-álcool), nos pacientes com nistagmo e nos indivíduos com baixa colaboração ao exame (crianças e pacientes neurológicos), onde todos apresentam uma dificuldade maior para visualizar a fixação interna nos protocolos de análise da CFNR. Estudos futuros que comparem as medidas maculares com as da CFNR são necessários para se confirmarem as vantagens da avaliação macular e definir se as novas tecnologias aplicadas ao estudo da mácula pelo OCT são importantes para o diagnóstico precoce e seguimento das neuropatias ópticas.

5.2 CORRELAÇÃO ESTRUTURA-FUNÇÃO NA ATROFIA EM BANDA DO NERVO ÓPTICO

No presente estudo, a correlação entre os parâmetros do Stratus OCT (espessura macular e CFNR peripapilar) e a função visual (TMD) foi avaliada para se determinar o grau de interferência do dano das CGR na função

visual (e vice-versa) na AB do nervo óptico. Para as medidas de espessura macular, os parâmetros da retina nasal apresentaram maior correlação comparada aos parâmetros temporais. Esse fato justifica as correlações negativas encontradas para os parâmetros de relação entre a retina nasal e temporal. Dentre os parâmetros da CFNR, o parâmetro espessura média apresentou a maior correlação seguido dos parâmetros espessura inferior e espessura temporal. O parâmetro espessura nasal não apresentou correlação significativa.

Trabalhos prévios avaliaram a correlação entre as alterações anatômicas e a disfunção visual no glaucoma. O trabalho pioneiro de Zeimer *et al.*⁸ encontrou uma associação significativa ($R^2 = 0,51$) entre a função visual e a espessura macular avaliada pelo RTA. Entretanto, Asrani *et al.*¹⁸⁸, em trabalho mais recente, mostraram uma correlação de 33,6% entre a espessura macular pelo RTA e o defeito perimétrico, resultado similar ao de Tanito *et al.*¹⁸⁹. Greenfield *et al.*¹⁴⁹ encontraram R^2 de 0,47 para o parâmetro MD e R^2 de 0,32 para o PSD em associação com a espessura macular média pelo OCT 1 em olhos glaucomatosos. Leung *et al.*¹⁵⁵ encontraram uma correlação de 15% para CFN macular média e 5% para a espessura macular média do anel intermediário (1-3mm) com o MD de olhos glaucomatosos. El betagi *et al.*¹²⁶ apresentaram R^2 de 0,57 para associação entre o parâmetro 7 horas da CFNR com OCT 2000 e o defeito no campo superior com a perimetria convencional. Sánchez-Galeana *et al.*¹²⁴ avaliaram a associação entre os parâmetros da CFNR do OCT 1 e os defeitos à

perimetria azul-amarelo e mostraram R^2 de 0,37 para o parâmetro 11 horas do OCT associado ao defeito no campo inferior.

Embora muitos trabalhos tenham mostrado o melhor desempenho diagnóstico dos parâmetros da CFNR no glaucoma, existem poucas referências comparando a correlação estrutura-função dos parâmetros maculares e da CFNR pelo OCT. Greenfield *et al.*¹⁴⁹ encontraram valores similares para a associação estrutura-função dos parâmetros maculares e da CFNR no glaucoma baseada nos valores do coeficiente de determinação (0,47 e 0,45, respectivamente), no paralelismo das linhas de regressão entre os parâmetros e na correlação significativa entre ambos os parâmetros (R^2 de 0,38; $p < 0,01$). Leung *et al.*¹⁵⁵ mostraram uma maior correlação entre o defeito perimétrico (analisado pelo MD) e a espessura média da CFNR comparado à espessura macular total e à espessura da CFN macular.

Alguns autores^{154,190} consideraram a disposição diagonal das linhas de delimitação da área macular (baseada no ETDRS¹⁶⁶) como fator importante para subestimação do desempenho diagnóstico e da correlação estrutura-função dos parâmetros maculares no glaucoma. A disposição diagonal não permite a divisão entre nasal e temporal dos quadrantes superior e inferior por não respeitar a linha média vertical da retina. No trabalho de Wollstein *et al.*¹², utilizando um protótipo do OCT 1, foram utilizadas linhas ortogonais centradas na fóvea para avaliação macular. Houve diferença significativa entre a medida de espessura da CFNR da região não relacionada ao defeito perimétrico em olhos glaucomatosos e a medida de espessura da mesma região em olhos normais. Essa diferença

não foi encontrada para a análise da espessura macular. Houve diferença entre AROCs do melhor parâmetro macular e da CFNR (0,63 e 0,78, respectivamente; $p=0,03$). Além disso, não houve aumento do desempenho dos parâmetros da CFNR em associação aos parâmetros maculares utilizando modelos de regressão logística. Possivelmente, a vantagem da delimitação ortogonal da mácula seja melhor observada pelo Stratus OCT associada ao software de segmentação macular.

Danesh-Meyer *et al.*¹⁴ avaliaram a associação entre os parâmetros da CFNR pelo Stratus OCT e o defeito campimétrico em pacientes com compressão quiasmática e encontraram uma maior correlação para o parâmetro temporal ($R^2 = 0,57$) seguido do inferior ($R^2 = 0,55$). Maiores valores foram encontrados quando se consideraram, para o cálculo do coeficiente de determinação, o método proposto por Garway-Heath *et al.*¹⁹¹ para divisão do campo visual, o tempo entre a descompressão quiasmática e a realização do exame e a unidade 1/Lambert para determinar o grau do defeito campimétrico. Os autores consideraram a existência de uma relação linear entre o dano funcional e anatômico na compressão quiasmática quando se utiliza a escala 1/Lambert em vez de dB, similar aos estudos com glaucoma^{192,193}. Entretanto, trabalhos recentes^{129,194} mostraram que o padrão de correlação estrutura-função no glaucoma não depende apenas da unidade utilizada para quantificar o defeito campimétrico, mas também do tipo de instrumento diagnóstico utilizado e das características da população do estudo.

Como visto no trabalho de Danesh-Meyer *et al.*¹⁴, uma maior correlação associada ao tempo após cirurgia significa que, em compressões ativas, o defeito campimétrico não é relacionado apenas com as CGR perdidas não detectadas pelo OCT, mas também com aquelas viáveis, não funcionantes e detectadas pelo OCT. Após a descompressão quiasmática, o campo visual melhora por meio das células viáveis que retornam a sua função. Assim, o defeito campimétrico após a descompressão reflete apenas, ou principalmente, as CGR mortas e apresenta maior correlação com o defeito estrutural avaliado pelo OCT. Segundo Kerrison *et al.*⁵¹, a maioria dos pacientes submetidos à descompressão quiasmática apresentam recuperação do campo visual nos primeiros seis meses após o tratamento. No presente estudo, apenas pacientes com intervalo mínimo de um ano após descompressão quiasmática e defeito campimétrico estável foram avaliados.

O estudo das afecções da via óptica, principalmente quiasmáticas e retroquiasmáticas, é importante para avaliar a correlação estrutura-função dos parâmetros maculares e da CFNR, tendo em vista que os defeitos destas doenças geralmente respeitam a linha média vertical e, assim, a correlação pode ser verificada de forma mais fidedigna. Teoricamente, a correspondência entre dano neural e defeito campimétrico seria mais facilmente detectável na mácula do que no nervo óptico, em especial nos defeitos de quadrante. Por exemplo, a perda neural de um defeito no quadrante temporal superior seria mais facilmente identificada na avaliação da mácula nasal inferior do que no nervo óptico, onde as fibras nervosas em

questão estariam localizadas nos setores nasal, temporal e inferior. No presente estudo, os maiores valores de coeficiente de determinação dos parâmetros maculares comparados aos da CFNR corroboram essa teoria.

Modificação no algoritmo do Stratus OCT para possibilitar uma análise ortogonal da região macular poderá melhorar a correlação estrutura-função das neuropatias ópticas. A análise da correlação estrutura-função do nosso estudo foi pioneira por avaliar os parâmetros maculares em compressões quiasmáticas; entretanto apresenta limitações devido à análise diagonal da região macular e avaliação do defeito campimétrico utilizando somente a escala em dB. Além disso, o método de divisão do campo visual de Garway-Heath *et al.*¹⁹¹ deve ser adotado em estudos futuros de correlação estrutura-função em neuropatias ópticas e comparado com o método do TMD.

Apesar dos inúmeros trabalhos de associação estrutura-função no glaucoma, os resultados destes trabalhos não devem ser extrapolados para outras neuropatias ópticas não glaucomatosas. Os mecanismos e padrões distintos de lesão das CGR e a possibilidade de reversão do defeito campimétrico nas neuropatias compressivas apontam para a necessidade de novos estudos de associação estrutura-função utilizando o Stratus OCT e outras modalidades de testes psicofísicos como a perimetria azul-amarelo e a perimetria de frequência duplicada. Possivelmente, estes estudos contribuiriam com informações sobre a natureza do dano axonal nas síndromes quiasmáticas e o valor prognóstico do Stratus OCT.

5.3 DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DOS PARÂMETROS DA CFNR PARA DETECÇÃO DE AB DO NERVO ÓPTICO ATRAVÉS DO BANCO DE DADOS NORMATIVOS INTERNO

A introdução do banco de dados normativos no modelo Stratus OCT possibilita a categorização diagnóstica dos parâmetros maculares e da CFNR de pacientes suspeitos de neuropatia óptica e contribui para uma rápida interpretação dos resultados mediante a probabilidade de um resultado anormal.

No presente estudo, o parâmetro espessura média apresentou maior sensibilidade (88,6%), seguido dos parâmetros espessura nasal média (86,4%) e espessura temporal média (79,5%) de acordo com o padrão de perda axonal da AB do nervo óptico. O parâmetro 3 horas (setor nasal) apresentou uma sensibilidade relativamente baixa comparada aos segmentos adjacentes (2 e 4 horas). A alta variabilidade das medidas no quadrante nasal relatada em trabalhos prévios^{105,107,195} pode explicar este resultado. Jones *et al.*¹⁰⁶ encontraram um coeficiente de variação (CV) de 20% para o setor nasal utilizando o OCT 2000. Budenz *et al.*¹⁰⁹ encontraram menor reprodutibilidade no setor nasal em olhos normais e glaucomatosos (CV de 8,2% e 11,9%, respectivamente). A alta variabilidade das medidas do setor nasal pode estar relacionada à baixa refletância das fibras nervosas¹⁹⁶ e pelo maior número de vasos retinianos nesta região¹⁰⁸. Em nosso estudo, a alta variabilidade do setor nasal pode ser a causa do baixo valor de correlação de Spearman ($\rho=0,009$) para o parâmetro 3 horas. Resultados preliminares do nosso estudo foram previamente publicados¹⁶.

Na literatura, poucos trabalhos estudaram o desempenho diagnóstico do OCT baseado no banco de dados normativos. Jeoung *et al.*¹⁶⁷ encontraram sensibilidade de 85,9% e especificidade de 97,4% para detecção de defeitos localizados da CFNR em olhos glaucomatosos. Budenz *et al.*¹⁹⁷ encontraram sensibilidade e especificidade de 89% e 92% respectivamente utilizando como critério de anormalidade uma ou mais horas do relógio com probabilidade menor do que 5%. Kim *et al.*¹⁹⁸ encontraram sensibilidade de 40,8% no diagnóstico de glaucoma pré-perimétrico baseado no banco de dados normativos.

Recentemente, um banco de dados normativos para parâmetros maculares foi introduzido no Stratus OCT. Kanadani *et al.*¹⁹⁰ encontraram uma sensibilidade de 78% para o segmento inferior externo e 65% para o segmento inferior interno na detecção de defeitos campimétricos em olhos glaucomatosos. Fernando *et al.*¹⁹⁹ encontraram sensibilidade de 66% e especificidade de 95% para detecção de glaucoma, considerando dois ou mais setores maculares com $p < 5\%$ como anormal.

Para a análise da categorização diagnóstica através do banco de dados normativos, a distribuição racial dos indivíduos normais utilizados no banco de dados deve ser considerada (para os parâmetros da CFNR: 63% caucasianos, 24% latinos, 8% negros e 3% asiáticos¹⁹⁸). Por consequência, o desempenho diagnóstico baseado no banco de dados normativos pode se diferenciar dependendo do grupo étnico estudado.

Consideramos de fundamental importância os estudos que avaliam a acurácia dos métodos de categorização diagnóstica, tendo em vista que a

maioria dos médicos utiliza estes parâmetros para a identificação de anormalidades na CFNR. No futuro, combinações entre os algoritmos de categorização dos parâmetros maculares e da CFNR poderão aumentar a sensibilidade destes métodos no diagnóstico das neuropatias ópticas. Entretanto, devemos ressaltar que nenhum teste diagnóstico apresenta, ao mesmo tempo, sensibilidade e especificidade perfeitas e, portanto, decisões clínicas não devem ser baseadas nos resultados dos testes de forma isolada.

7 Conclusões

Os resultados desse estudo possibilitaram as seguintes conclusões:

1. Os parâmetros maculares relacionados à retina nasal, incluindo as razões entre os setores temporal e nasal, foram capazes de diferenciar entre pacientes com AB do nervo óptico e indivíduos normais.
2. O desempenho diagnóstico para detecção de AB do nervo óptico foi semelhante entre o melhor parâmetro macular (Temporal/Nasal) e o melhor parâmetro da CFNR (Espessura Média).
3. O parâmetro macular Espessura Nasal Externa e o da CFNR Espessura Temporal apresentaram melhor desempenho diagnóstico de acordo com os modelos de regressão logística.
4. Os parâmetros maculares relacionados à retina nasal apresentaram maiores valores de correlação com o defeito temporal médio comparados aos parâmetros da CFNR.
5. A habilidade diagnóstica para detecção da AB feita pelo banco de dados foi adequada para os parâmetros espessura média e os relacionados aos quadrantes. A categorização diagnóstica não foi adequada para os segmentos de 30° (horas do relógio), particularmente o segmento 3 horas que apresentou sensibilidade abaixo do esperado.

8 Anexos

Tabela 9 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com atrofia em banda do nervo óptico analisados no estudo

Paciente	Sexo	idade	Raça	Tumor	Olho	Defeito CV Goldmann	Defeito CV Humphrey	PH
1	M	43	N	Craniofaringioma	OE	Hemianopsia completa	Hemianopsia completa	Não
2	F	43	N	Craniofaringioma	OD	Hemianopsia completa	Hemianopsia completa	Não
3	F	54	B	Meningioma	OE	Hemianopsia completa	Hemianopsia completa	Não
4	M	48	N	Adenoma	OD	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Hemianopsia completa	Sim
5	M	50	N	Adenoma	OE	Hemianopsia completa	Hemianopsia completa	Sim
6	F	38	B	Adenoma	OE	Remanescente temporal V/4e	Hemianopsia completa	Sim
7	M	47	B	Adenoma	OD	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
8	F	34	A	Adenoma	OD	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
9	M	21	N	Adenoma	OD	Remanescente temporal V/4e	Hemianopsia completa	Não
10	M	18	N	Craniofaringioma	OD	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
11	F	36	B	Adenoma	OE	Remanescente temporal V/4e	Hemianopsia completa	Não
12	M	44	B	Adenoma	OD	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Sim
13	M	41	B	Adenoma	OE	Hemianopsia completa	Hemianopsia completa	Não
14	M	43	B	Adenoma	OD	Hemianopsia completa	Hemianopsia completa	Não
15	F	58	B	Adenoma	OD	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não

Nota: TS significa temporal superior.

continua

Tabela 9 (cont.) – Características clínicas e demográficas dos pacientes com atrofia em banda do nervo óptico analisados no estudo

Paciente	Sexo	idade	Raça	Tumor	Olho	Defeito CV Goldmann	Defeito CV Humphrey	PH
16	F	43	B	Meningioma	OE	Remanescente temporal V/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
17	M	40	B	Adenoma	OD	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
18	F	35	B	Adenoma	OD	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
19	F	61	B	Adenoma	OD	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
20	F	39	B	Adenoma	OE	Remanescente temporal V/4e	Hemianopsia completa	Não
21	M	52	B	Craniofaringioma	OE	Remanescente temporal V/4e	Hemianopsia completa	Não
22	M	49	N	Adenoma	OE	Remanescente temporal V/4e	Hemianopsia completa	Não
23	M	72	B	Adenoma	OD	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito ≥ 1 quadrante	Sim
24	M	69	N	Adenoma	OE	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Sim
25	F	37	B	Adenoma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
26	M	54	N	Adenoma	OD	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
27	M	69	B	Adenoma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
28	M	48	B	Adenoma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
29	M	52	B	Adenoma	OD	Remanescente temporal V/4e e I/4e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não
30	M	39	B	Adenoma	OD	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito ≥ 1 quadrante	Não

continua

Tabela 9 (conclusão) – Características clínicas e demográficas dos pacientes com atrofia em banda do nervo óptico analisados no estudo

Paciente	Sexo	idade	Raça	Tumor	Olho	Defeito CV Goldmann	Defeito CV Humphrey	PH
31	M	43	B	Adenoma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito \geq 1 quadrante	Não
32	F	41	B	Adenoma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito \geq 1 quadrante	Não
33	F	49	A	Adenoma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito \geq 1 quadrante	Não
34	F	24	B	Adenoma	OD	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito \geq 1 quadrante	Não
35	F	46	B	Adenoma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito \geq 1 quadrante	Não
36	F	33	B	Adenoma	OD	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito \geq 1 quadrante	Não
37	M	43	B	Adenoma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito $<$ 1 quadrante	Não
38	F	58	B	Meningioma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito $<$ 1 quadrante	Não
39	M	42	B	Adenoma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito $<$ 1 quadrante	Sim
40	F	35	B	Adenoma	OD	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito $<$ 1 quadrante	Não
41	F	26	B	Adenoma	OD	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito $<$ 1 quadrante	Não
42	F	72	B	Adenoma	OD	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito $<$ 1 quadrante	Não
43	M	51	B	Adenoma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito $<$ 1 quadrante	Não
44	M	26	B	Craniofaringioma	OE	Defeito TS com I/3e, I/2e e/ou I/1e	Defeito $<$ 1 quadrante	Não

ANEXO 2 - Carta de aprovação do estudo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisas (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



APROVAÇÃO

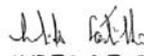
A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25.05.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **369/05**, intitulado: "Avaliação da espessura macular e da camada de fibras nervosas da retina com atrofia "em banda" do nervo óptico" apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. Frederico Castelo Moura**

CAPPesq, 25 de Maio de 2005.


PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

9 Referências

1. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:586-96.
2. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:627-36.
3. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology.* 1998;105:1557-63.
4. Medeiros FA, Moura FC, Vessani RM, Susanna R, Jr. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:406-8.

-
5. Monteiro ML, Leal BC, Rosa AA, Bronstein MD. Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:896-9.
 6. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2520-7.
 7. Unsold R, Hoyt WF. Band atrophy of the optic nerve. The histology of temporal hemianopsia. *Arch Ophthalmol*. 1980;98:1637-8.
 8. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology*. 1998;105:224-31.
 9. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, Lederer D, Voskanyan S, Velazquez L, Pakter HM, Pedut-Kloizman T, Fujimoto JG, Mattox C. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*. 2003;110:177-89.

10. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, Heltzer J, Velazques LJ, Fujimoto JG, Mattox C. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:838-43.
11. Kusuhara S, Nakamura M, Nagai-Kusuhara A, Nakanishi Y, Kanamori A, Negi A. Macular thickness reduction in eyes with unilateral optic atrophy detected with optical coherence tomography. *Eye.* 2006;20:882-7.
12. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Beaton SA, Stark PC, Fujimoto JG, Ishikawa H. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:218-25.
13. Badlani V, Shahidi M, Shakoor A, Edward DP, Zelkha R, Wilensky J. Nerve fiber layer thickness in glaucoma patients with asymmetric hemifield visual field loss. *J Glaucoma.* 2006;15:275-80.
14. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, Savino PJ, Fan J, Jiang Y, Vander Hoorn S. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4827-35.

15. Moura FC, Medeiros FA, Monteiro ML. Evaluation of macular thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007;114:175-81.
16. Monteiro ML, Moura FC, Medeiros FA. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:896-9.
17. Anderson D, Faber P, Marcovitz S, Hardy J, Lorenzetti D. Pituitary tumors and the ophthalmologist. *Ophthalmology*. 1983;90:1265-70.
18. Schiefer U, Isbert M, Mikolaschek E, Mildemberger I, Krapp E, Schiller J, Thanos S, Hart W. Distribution of scotoma pattern related to chiasmal lesions with special reference to anterior junction syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242:468-77.
19. Ironside JW. Best Practice No 172: pituitary gland pathology. *J Clin Pathol*. 2003;56:561-8.
20. Sam S, Molitch ME. The pituitary mass: diagnosis and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2005;6:55-62.
21. Miller NR, Newman NJ. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 5 th ed. Vol. 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

-
22. Hollenhorst R, Young B. Ocular manifestations produced by adenomas of the pituitary gland: analysis of 1000 cases. In: Kohler P, Ross G, eds. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973.
 23. Lumenta CB, Schirmer M. The incidence of brain tumors: a retrospective study. *Clin Neuropharmacol*. 1984;7:332-7.
 24. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*. 2005;57:1088-95; discussion -95.
 25. Kim JW, Rizzo JF, Lessell S. Controversies in the management of optic nerve sheath meningiomas. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45:15-23.
 26. Mashiyama S, Mori T, Seki H, Suzuki J. Multiple brain tumours with von Recklinghausen's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 1987;84:29-35.
 27. Sorva R, Heiskanen O. Craniopharyngioma in Finland. A study of 123 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986;81:85-9.
 28. Miller NR. Walsh and Hoyt's - Clinical Neuro-Ophthalmology, 4 th ed. Vol. Three. Baltimore, 1988.

-
29. Behari S, Banerji D, Mishra A, Sharma S, Chhabra DK, Jain VK. Intrinsic third ventricular craniopharyngiomas: report on six cases and a review of the literature. *Surg Neurol.* 2003;60:245-52; discussion 52-3.
 30. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, Shine B, Turner HE, Wass JA. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:397-409.
 31. Bergland R. The arterial supply of the human optic chiasm. *J Neurosurg.* 1969;31:327-34.
 32. McIlwaine GG, Carrim ZI, Lueck CJ, Chrisp TM. A mechanical theory to account for bitemporal hemianopia from chiasmal compression. *J Neuroophthalmol.* 2005;25:40-3.
 33. Levy MJ, Jager HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ. Pituitary volume and headache: size is not everything. *Arch Neurol.* 2004;61:721-5.
 34. Moura FC, Goncalves AC, Monteiro ML. Seesaw nystagmus caused by giant pituitary adenoma: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64:139-41.

-
35. Miller NR, Newman NJ, Hoyt WF, Walsh FB. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
 36. Porciatti V, Ciavarella P, Ghiggi MR, D'Angelo V, Padovano S, Grifa M, Moretti G. Losses of hemifield contrast sensitivity in patients with pituitary adenoma and normal visual acuity and visual field. Clin Neurophysiol. 1999;110:876-86.
 37. Monteiro M. Sensibilidade ao contraste em portadores de defeitos campimétricos atribuídos a tumores hipofisários. Arq. Bras. Oftal. 1994;57:339-47.
 38. Blamires TL, Reeves BC. Vision defects in patients with peri-chiasmal lesions. Optom Vis Sci. 1996;73:572-8.
 39. Shikishima K, Kitahara K, Mizobuchi T, Yoshida M. Interpretation of visual field defects respecting the vertical meridian and not related to distinct chiasmal or postchiasmal lesions. J Clin Neurosci. 2006;13:923-8.
 40. Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. Ophthalmology. 1995;102:21-6.

-
41. Bengtsson B, Heijl A, Olsson J. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. Swedish Interactive Thresholding Algorithm. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:165-9.
 42. Bengtsson B, Heijl A. SITA Fast, a new rapid perimetric threshold test. Description of methods and evaluation in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:431-7.
 43. Wall M, Neahring RK, Woodward KR. Sensitivity and specificity of frequency doubling perimetry in neuro-ophthalmic disorders: a comparison with conventional automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1277-83.
 44. Keltner JL, Johnson CA. Short-wavelength automated perimetry in neuro-ophthalmologic disorders. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:475-81.
 45. Wall M, Punke SG, Stickney TL, Brito CF, Withrow KR, Kardon RH. SITA standard in optic neuropathies and hemianopias: a comparison with full threshold testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:528-37.
 46. Pereira A, Monteiro ML. [Computerized and manual perimetry in patients with severe temporal visual field defects due to suprasellar tumors]. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68:587-91.

-
47. Monteiro ML, Pereira A. Perimetria computadorizada na detecção de defeitos campimétricos discretos (ao perímetro de Goldmann) causados por tumores hipofisários. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66:803-9.
 48. Grochowicki M, Vighetto A, Berquet S, Khalfallah Y, Sassolas G. Pituitary adenomas: automatic static perimetry and Goldmann perimetry. A comparative study of 345 visual field charts. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:219-21.
 49. Muhr C, Bergstrom K, Enoksson P, Hugosson R, Lundberg PO. Follow-up study with computerized tomography and clinical evaluation 5 to 10 years after surgery for pituitary adenoma. *J Neurosurg.* 1980;53:144-8.
 50. Hudson H, Rissell C, Gauderman WJ, Feldon SE. Pituitary tumor volume as a predictor of postoperative visual field recovery. Quantitative analysis using automated static perimetry and computed tomography morphometry. *J Clin Neuroophthalmol.* 1991;11:280-3.
 51. Kerrison JB, Lynn MJ, Baer CA, Newman SA, Biousse V, Newman NJ. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:813-20.

-
52. Kupfer C, Chumbley L, Downer JC. Quantitative histology of optic nerve, optic tract and lateral geniculate nucleus of man. *J Anat.* 1967;101:393-401.
 53. Mikelberg FS, Yidegiligne HM. Axonal loss in band atrophy of the optic nerve in craniopharyngioma: a quantitative analysis. *Can J Ophthalmol.* 1993;28:69-71.
 54. Elkington SG. Pituitary adenoma. Preoperative symptomatology in a series of 260 patients. *Br J Ophthalmol.* 1968;52:322-8.
 55. Holder GE. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol.* 1987;71:166-71.
 56. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye.* 1997;11 (Pt 6):924-34.
 57. Gutowski NJ, Heron JR, Scase MO. Early impairment of foveal magno- and parvocellular pathways in juxta chiasmal tumours. *Vision Res.* 1997;37:1401-8.
 58. Sadowski B, Altenmüller E, Zrenner E. Electrophysiological and psychophysical examination in patients with optic nerve compression. *Neuroophthalmology.* 1995;15:223-31.

-
59. Ruther K, Ehlich P, Philipp A, Eckstein A, Zrenner E. Prognostic value of the pattern electroretinogram in cases of tumors affecting the optic pathway. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236:259-63.
 60. Parmar DN, Sofat A, Bowman R, Bartlett JR, Holder GE. Visual prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:1024-6.
 61. Kuprjanowicz L, Zarzycki A, Karczewicz D, Kojder I, Szych Z. [Objective retinal nerve fiber laser assessment by scanning laser polarimetry in patients with chiasmal compression]. *Klin Oczna*. 2005;107:452-6.
 62. Uysal TF, Cengiz A, Reyhan G, Hatice D. Retinal nerve fiber layer analysis in idiopathic intracranial hypertension. *Neurol India*. 2006;54:168-72.
 63. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:807-14.
 64. Hoyt WF, Frisen L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol*. 1973;12:814-29.
 65. Hoyt WF, Newman NM. The earliest observable defect in glaucoma? *Lancet*. 1972;1:692-3.

-
66. Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1980;98:1564-71.
 67. Vannas A, Raitta C, Lemberg S. Photography of the nerve fiber layer in retinal disturbances. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1977;55:79-87.
 68. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:77-83.
 69. Quigley HA. Examination of the retinal nerve fiber layer in the recognition of early glaucoma damage. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:920-66.
 70. Eikelboom RH, Cooper RL, Barry CJ. A study of variance in densitometry of retinal nerve fiber layer photographs in normals and glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:2373-83.
 71. Weinreb RN. Laser scanning tomography to diagnose and monitor glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1993;4:3-6.
 72. Caprioli J. Recognizing structural damage to the optic nerve head and nerve fiber layer in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:516-20.

-
73. Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A. Retinal nerve fibre layer polarimetry: histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:684-90.
 74. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:557-60.
 75. Morgan JE, Waldock A. Scanning laser polarimetry of the normal human retinal nerve fiber layer: a quantitative analysis. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:76-82.
 76. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1583-9.
 77. Weinreb RN. Evaluating the retinal nerve fiber layer in glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1403-6.
 78. Kogure S, Iijima H, Tsukahara S. A new parameter for assessing the thickness of the retinal nerve fiber layer for glaucoma diagnosis. *Eur J Ophthalmol.* 1999;9:93-8.

-
79. Susanna R, Jr., Galvao-Filho RP. Study of the contralateral eye in patients with glaucoma and a unilateral perimetric defect. *J Glaucoma*. 2000;9:34-7.
 80. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, Vasile C, Sanchez-Galeana C, Bosworth CF, Sample PA, Weinreb RN. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:1993-2003.
 81. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:62-9.
 82. Weinreb RN, Bowd C, Greenfield DS, Zangwill LM. Measurement of the magnitude and axis of corneal polarization with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:901-6.
 83. Garway-Heath DF, Greaney MJ, Caprioli J. Correction for the erroneous compensation of anterior segment birefringence with the scanning laser polarimeter for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1465-74.
 84. Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2221-8.

-
85. Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Scanning laser polarimetry in monkey eyes using variable corneal polarization compensation. *J Glaucoma*. 2002;11:378-84.
 86. Greenfield DS, Knighton RW, Feuer WJ, Schiffman JC, Zangwill L, Weinreb RN. Correction for corneal polarization axis improves the discriminating power of scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:27-33.
 87. Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN. Association between scanning laser polarimetry measurements using variable corneal polarization compensation and visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:961-6.
 88. Lopes JF, Susanna R, Jr. Scanning laser polarimetry and progression of visual field defects after intraocular pressure increase. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1500-1.
 89. Steel DH, Waldock A. Measurement of the retinal nerve fibre layer with scanning laser polarimetry in patients with previous demyelinating optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:505-9.
 90. Medeiros FA, Susanna R, Jr. Retinal nerve fiber layer loss after traumatic optic neuropathy detected by scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:920-1.

-
91. Colen TP, van Everdingen JA, Lemij HG. Axonal loss in a patient with anterior ischemic optic neuropathy as measured with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:847-50.
 92. Medeiros F, Dantas N, Ginguerra M, Susanna Jr R. Análise da camada de fibras nervosas da retina em portadores de enxaqueca com aura. *Arq Bras Oftalmol.* 2001;64:389-93.
 93. Monteiro ML, Medeiros FA, Ostroscki MR. Quantitative analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve using scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:32-7.
 94. Kogure S. Assessment of the macula with scanning laser polarimetry. *Jpn J Clin Ophthalmol.* 1999;53:273-6.
 95. Monteiro ML, Moura FC. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter and the stratus optical coherence tomograph in the detection of band atrophy of the optic nerve. *Eye.* 2007.
 96. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:325-32.

-
97. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, *et al.* Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254:1178-81.
 98. Medeiros FA. Comparação de métodos de imagem do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina para o diagnóstico do glaucoma. Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia São Paulo: Universidade de São Paulo, 2005.
 99. Inc. CZM. Stratus OCT model 3000 User Manual. Dublin, 2003.
 100. Trick GL, Calotti FY, Skarf B. Advances in imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer. *J Neuroophthalmol*. 2006;26:284-95.
 101. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:156-69.
 102. Chauhan DS, Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2332-42.
 103. Stein DM, Wollstein G, Ishikawa H, Hertzmark E, Noecker RJ, Schuman JS. Effect of corneal drying on optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006;113:985-91.

-
104. Savini G, Zanini M, Barboni P. Influence of pupil size and cataract on retinal nerve fiber layer thickness measurements by Stratus OCT. *J Glaucoma*. 2006;15:336-40.
 105. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103:1889-98.
 106. Jones AL, Sheen NJ, North RV, Morgan JE. The Humphrey optical coherence tomography scanner: quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fibre layer. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:673-7.
 107. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto JG. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1716-24.
 108. Gurses-Ozden R, Teng C, Vessani R, Zafar S, Liebmann JM, Ritch R. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using optical coherence tomography (OCT-3). *J Glaucoma*. 2004;13:238-44.

-
109. Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2440-3.
 110. DeLeon Ortega JE, Sakata LM, Kakati B, McGwin G, Jr., Monheit BE, Arthur SN, Girkin CA. Effect of glaucomatous damage on repeatability of confocal scanning laser ophthalmoscope, scanning laser polarimetry, and optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1156-63.
 111. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2000;107:2278-82.
 112. Sanchez-Galeana C, Bowd C, Blumenthal EZ, Gokhale PA, Zangwill LM, Weinreb RN. Using optical imaging summary data to detect glaucoma. *Ophthalmology.* 2001;108:1812-8.
 113. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sanchez-Galeana CA, Vasile C, Weinreb RN. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:985-93.

-
114. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, Mattox C, Pedut-Kloizman R, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson E. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1999;106:570-9.
 115. Soliman MA, Van Den Berg TJ, Ismaeil AA, De Jong LA, De Smet MD. Retinal nerve fiber layer analysis: relationship between optical coherence tomography and red-free photography. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:187-95.
 116. Hwang JM, Kim TW, Park KH, Kim DM, Kim H. Correlation between topographic profiles of localized retinal nerve fiber layer defects as determined by optical coherence tomography and red-free fundus photography. *J Glaucoma*. 2006;15:223-8.
 117. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin Ophthalmol*. 2003;18:50-7.
 118. Mehta JS, Plant GT. Optical coherence tomography (OCT) findings in congenital/long-standing homonymous hemianopia. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:727-9.

-
119. Unoki K, Ohba N, Hoyt WF. Optical coherence tomography of superior segmental optic hypoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:910-4.
120. Barboni P, Savini G, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM, Sadun F, Bianchi S, Longanesi L, Zanini M, de Vivo A, Carelli V. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2005;112:120-6.
121. Tatsumi Y, Kanamori A, Kusuhara A, Nakanishi Y, Kusuhara S, Nakamura M. Retinal nerve fiber layer thickness in optic tract syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2005;49:294-6.
122. Miller NR, Newman NJ. *The essentials : Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology*, 5th edition, 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; xviii, 820 p.
123. Kanamori A, Nakamura M, Matsui N, Nagai A, Nakanishi Y, Kusuhara S, Yamada Y, Negi A. Optical coherence tomography detects characteristic retinal nerve fiber layer thickness corresponding to band atrophy of the optic discs. *Ophthalmology*. 2004;111:2278-83.

-
124. Sanchez-Galeana CA, Bowd C, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry results are correlated with optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements in glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2004;111:1866-72.
 125. Mok KH, Lee VW, So KF. Retinal nerve fiber layer measurement by optical coherence tomography in glaucoma suspects with short-wavelength perimetry abnormalities. *J Glaucoma*. 2003;12:45-9.
 126. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, Amini P, Sample PA, Zangwill LM, Weinreb RN. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2003;110:2185-91.
 127. Zangwill LM, Williams J, Berry CC, Knauer S, Weinreb RN. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;107:1309-15.
 128. Parisi V, Manni G, Gandolfi SA, Centofanti M, Colacino G, Bucci MG. Visual function correlates with nerve fiber layer thickness in eyes affected by ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1828-33.

-
129. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, Tavares IM, Hoffmann EM, Bourne RR, Sample PA, Weinreb RN. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2889-95.
 130. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2006;113:324-32.
 131. Wassle H, Grunert U, Rohrenbeck J, Boycott BB. Cortical magnification factor and the ganglion cell density of the primate retina. *Nature.* 1989;341:643-6.
 132. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol.* 1990;300:5-25.
 133. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, Birngruber R, Cain CP, DiCarlo CD, Roach WP. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:1425-8.

-
134. Shimazawa M, Tomita G, Taniguchi T, Sasaoka M, Hara H, Kitazawa Y, Araie M. Morphometric evaluation of changes with time in optic disc structure and thickness of retinal nerve fibre layer in chronic ocular hypertensive monkeys. *Exp Eye Res.* 2006;82:427-40.
 135. Huang Y, Cideciyan AV, Papastergiou GI, Banin E, Semple-Rowland SL, Milam AH, Jacobson SG. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2405-16.
 136. Chen TC, Cense B, Miller JW, Rubin PA, Deschler DG, Gragoudas ES, de Boer JF. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:1165-8.
 137. Ghazi NG, Dibernardo C, Ying HS, Mori K, Gehlbach PL. Optical coherence tomography of enucleated human eye specimens with histological correlation: origin of the outer "red line". *Am J Ophthalmol.* 2006;141:719-26.
 138. Costa RA. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:349-50.

-
139. Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:18-29.
 140. Costa RA, Farah ME, Cardillo JA, Calucci D, Williams GA. Immediate indocyanine green angiography and optical coherence tomography evaluation after photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization. *Retina.* 2003;23:159-65.
 141. Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montanes J, Garcia-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1588-94.
 142. Costa RA, Calucci D, Skaf M, Cardillo JA, Castro JC, Melo LA, Jr., Martins MC, Kaiser PK. Optical coherence tomography 3: Automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2399-406.
 143. Massin P, Vicaud E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1135-42.

-
144. Koozekanani D, Roberts C, Katz SE, Herderick EE. Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1486-91.
 145. Kendell KR, Quigley HA, Kerrigan LA, Pease ME, Quigley EN. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:200-5.
 146. Glovinsky Y, Quigley HA, Pease ME. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:395-400.
 147. Frishman LJ, Shen FF, Du L, Robson JG, Harwerth RS, Smith EL, 3rd, Carter-Dawson L, Crawford ML. The scotopic electroretinogram of macaque after retinal ganglion cell loss from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:125-41.
 148. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107:453-64.
 149. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:41-6.

-
150. Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Macular symmetry testing for glaucoma detection. *J Glaucoma*. 2005;14:358-63.
 151. Hess DB, Asrani SG, Bhide MG, Enyedi LB, Stinnett SS, Freedman SF. Macular and retinal nerve fiber layer analysis of normal and glaucomatous eyes in children using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:509-17.
 152. Bagga H, Greenfield DS. Quantitative assessment of structural damage in eyes with localized visual field abnormalities. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:797-805.
 153. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:39-43.
 154. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Jr., Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:44-55.

-
155. Leung CK, Chan WM, Yung WH, Ng AC, Woo J, Tsang MK, Tse RK. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2005;112:391-400.
 156. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Stark PC, Hertzmark E, Lai E, Ishikawa H, Mattox C, Fujimoto JG, Paunescu LA. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:464-70.
 157. Bourne RR, Medeiros FA, Bowd C, Jahanbakhsh K, Zangwill LM, Weinreb RN. Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1280-5.
 158. Monteiro ML, Leal BC, Moura FC, Vessani RM, Medeiros FA. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements using optical coherence tomography versions 1 and 3 in eyes with band atrophy of the optic nerve and normal controls. *Eye*. 2007;21:16-22.
 159. Pierre-Kahn V, Tadayoni R, Haouchine B, Massin P, Gaudric A. Comparison of optical coherence tomography models OCT1 and Stratus OCT for macular retinal thickness measurement. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1581-5.

-
160. Susanna Jr R, Medeiros F. Perimetria Computadorizada, 1º ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2001; 395.
 161. Jekel JF, Elmore JG, Katz DL. Epidemiologia, Bioestatística e Medicina Preventiva, 1 ed. Porto Alegre, 1999; 432.
 162. Schimiti RB, Avelino RR, Kara-Jose N, Costa VP. Full-threshold versus Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) in normal individuals undergoing automated perimetry for the first time. *Ophthalmology*. 2002;109:2084-92; discussion 92.
 163. Sekhar GC, Naduvilath TJ, Lakkai M, Jayakumar AJ, Pandi GT, Mandal AK, Honavar SG. Sensitivity of Swedish interactive threshold algorithm compared with standard full threshold algorithm in Humphrey visual field testing. *Ophthalmology*. 2000;107:1303-8.
 164. Huang ML, Chen HY. Development and comparison of automated classifiers for glaucoma diagnosis using Stratus optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4121-9.
 165. Duncan RO, Sample PA, Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Retinotopic organization of primary visual cortex in glaucoma: a method for comparing cortical function with damage to the optic disk. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:733-44.

-
166. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103:1796-806.
 167. Jeoung JW, Park KH, Kim TW, Khwarg SI, Kim DM. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. Ophthalmology. 2005;112:2157-63.
 168. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. Bmj. 1998;316:1236-8.
 169. Martinez EZ, Louzada-Neto F, Pereira BdB. A curva ROC para testes diagnósticos. Cadernos Saúde Coletiva. 2003;11:7-31.
 170. Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. Stat Med. 1987;6:411-23.
 171. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988;44:837-45.

-
172. Beam CA, Wieand HS. A statistical method for the comparison of a discrete diagnostic test with several continuous diagnostic tests. *Biometrics*. 1991;47:907-19.
173. Cohen J, P. C, West SG, Aiken LS. *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences*, 3rd ed. Hillsdale, NJ, 2003.
174. Costa-Neto PLdO. *Estatística*, 2º ed. São Paulo: Editora Edgard Blucher, 2002; 280.
175. Foroozan R. Chiasmal syndromes. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14:325-31.
176. Mejico LJ, Miller NR, Dong LM. Clinical features associated with lesions other than pituitary adenoma in patients with an optic chiasmal syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:908-13.
177. Giovannini A, Amato G, Mariotti C. The macular thickness and volume in glaucoma: an analysis in normal and glaucomatous eyes using OCT. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2002;236:34-6.
178. Kondo M, Ito Y, Ueno S, Piao CH, Terasaki H, Miyake Y. Foveal thickness in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:725-8.

-
179. Jacobson SG, Cideciyan AV, Huang Y, Hanna DB, Freund CL, Affatigato LM, Carr RE, Zack DJ, Stone EM, McInnes RR. Retinal degenerations with truncation mutations in the cone-rod homeobox (CRX) gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2417-26.
 180. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2012-7.
 181. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:513-20.
 182. Shahidi M, Wang Z, Zelkha R. Quantitative thickness measurement of retinal layers imaged by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:1056-61.
 183. Wollstein G, Paunescu LA, Ko TH, Fujimoto JG, Kowalevich A, Hartl I, Beaton S, Ishikawa H, Mattox C, Singh O, Duker J, Drexler W, Schuman JS. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography in glaucoma. *Ophthalmology.* 2005;112:229-37.

-
184. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, Duker JS. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2005;112:1734-46.
 185. Menke MN, Fekke GT, Trempe CL. OCT measurements in patients with optic disc edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3807-11.
 186. Park CY, Kim YT, Kee C. Evaluation of the influence of tilt of optic disc on the measurement of optic disc variables obtained by optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *J Glaucoma*. 2005;14:210-4.
 187. Katz BJ, Pomeranz HD. Visual field defects and retinal nerve fiber layer defects in eyes with buried optic nerve drusen. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:248-53.
 188. Asrani S, Challa P, Herndon L, Lee P, Stinnett S, Allingham RR. Correlation among retinal thickness, optic disc, and visual field in glaucoma patients and suspects: a pilot study. *J Glaucoma*. 2003;12:119-28.
 189. Tanito M, Itai N, Ohira A, Chihara E. Reduction of posterior pole retinal thickness in glaucoma detected using the Retinal Thickness Analyzer. *Ophthalmology*. 2004;111:265-75.

-
190. Kanadani FN, Hood DC, Grippo TM, Wangsupadilok B, Harizman N, Greenstein VC, Liebmann JM, Ritch R. Structural and functional assessment of the macular region in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1393-7.
 191. Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology.* 2000;107:1809-15.
 192. Schlottmann PG, De Cilla S, Greenfield DS, Caprioli J, Garway-Heath DF. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1823-9.
 193. Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW, Hitchings RA. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1774-82.
 194. Leung CK, Chong KK, Chan WM, Yiu CK, Tso MY, Woo J, Tsang MK, Tse KK, Yung WH. Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC, II: structure/function regression analysis in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3702-11.

-
195. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2003;110:190-5.
 196. Knighton RW, Qian C. An optical model of the human retinal nerve fiber layer: implications of directional reflectance for variability of clinical measurements. *J Glaucoma*. 2000;9:56-62.
 197. Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology*. 2005;112:3-9.
 198. Kim TW, Park UC, Park KH, Kim DM. Ability of Stratus OCT to Identify Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Patients with Normal Standard Automated Perimetry Results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:1635-41.
 199. Fernando SM, Wollstein G, Ishikawa H, Jones BL, Noecker RJ, Schuman JS. Glaucoma detection using the OCT normative database. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:E-Abstract 4806.