ANA CLAUDIA DE FRANCO SUZUKI

**Correlação entre a densidade capilar da retina peripapilar e macular
medidas com a angiotomografia de coerência óptica e as medidas de
espessura retiniana e campimetria visual em olhos com atrofia em
banda do nervo óptico**

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

Programa de Oftalmologia
Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz
Ribeiro Monteiro

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Suzuki, Ana Claudia de Franco
Correlação entre a densidade capilar da retina
peripapilar e macular medidas com a angiotomografia
de coerência óptica e as medidas de espessura
retiniana e campimetria visual em olhos com atrofia
em banda do nervo óptico / Ana Claudia de Franco
Suzuki. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientador: Mário Luiz Ribeiro Monteiro.

Descritores: 1.Atrofia óptica 2.Quiasma óptico
3.Vasos retinianos 4.Fibras nervosas 5.Células
ganglionares da retina 6.Angiotomografia de
coerência óptica 7.Tomografia de coerência óptica
8.Testes de campo visual

USP/FM/DBD-261/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese aos meus pais.

À minha mãe, **Maria Cecília Yara De Franco Suzuki**, exemplo de inteligência, amor, fé e dedicação à família. Presente em todas as pequenas e grandes memórias da minha infância, nunca mediu esforços para ser (e é) a melhor mãe do mundo para mim. A ela, que consegue ser aquela que coloca meus pés no chão sem deixar de torcer pelos grandes voos.

Ao meu pai, **Sérgio Kiyoshi Suzuki**, que desde que eu era um bebê sussurrava ao meu ouvido palavras de incentivo e confiança, que é meu exemplo de que é preciso questionar o “é impossível” e pensar diferente da maioria, de que se deve tentar (“o não a gente já tem”) e encarar nossos medos, ajudar o outro com tudo o que estiver ao nosso alcance. A ele, que me mima e protege e ao mesmo tempo me encoraja a ser independente e a ir atrás de todos os meus sonhos.

Entre as tantas páginas desse trabalho, essa é a mais difícil de ser escrita porque é impossível expressar em uma dedicatória a gratidão e o orgulho que eu sinto pelos meus pais. Que sorte a minha poder crescer e viver rodeada de tanto amor e segurança. Essa tese e todas as conquistas da minha vida são dedicadas aos dois.

Dedico também,

Ao meu irmão, **Luiz Fernando De Franco Suzuki**, por ser fonte de inspiração, segurança e proteção desde que nasci. À minha cunhada, **Luciana Simmenauer Suzuki**, pelo apoio e companheirismo em todos os momentos e aos meus amados afilhados **Mariana Simmenauer Suzuki**, que me auxiliou na confecção de figuras dessa tese apesar dos seus 9 anos de idade, e **Fernando Simmenauer Suzuki**, fontes de alegria e de luz na vida de todos da nossa família.

Ao **Prof. Dr. Mario Luiz Ribeiro Monteiro**, que, com seu fascínio pela medicina e pela pesquisa, me inspirou a estudar neuro-oftalmologia e, mais tarde, a ingressar na pós-graduação. Serei eternamente grata pela confiança e paciência. É um privilégio e uma honra poder conviver e aprender com alguém tão competente e dedicado à profissão, mas que também compreende a vida fora da medicina. Alguém que tem o domínio não só da pesquisa (uma ideia de um trabalho ou ainda o texto de um artigo surge em sua mente de forma tão natural) como também da assistência (seu exame detalhado e seu raciocínio clínico fazem parecer muito simples os casos mais complexos). Dedico também essa tese a ele com toda admiração e respeito.

AGRADECIMENTOS

Ao **Douglas Okada Souza**, grande amigo e engenheiro que disponibilizou seu conhecimento e seu tempo e traduziu a ideia do projeto em linguagem de programação, viabilizando esse trabalho em um momento em que o aparelho utilizado ainda não nos fornecia a ferramenta necessária para quantificação dos vasos da retina.

Ao **Prof. Dr. Leonardo Provetti Cunha**, que auxiliou na coleta de dados desse projeto, que compartilhou conhecimento e é um exemplo de oftalmologista e pesquisador.

À **Regina Ferreira de Almeida**, secretária da pós-graduação, que esteve presente nessa jornada me dando suporte técnico e pessoal, que faz tudo que está ao seu alcance pelos alunos e pela pós-graduação da oftalmologia com muito amor e dedicação.

A todos os **pacientes e controles** pela participação voluntária neste projeto. Obrigada por tanta confiança e por tornarem possíveis os aprendizados e resultados dessa pesquisa.

A todos os **professores, assistentes, colegas oftalmologistas, residentes e funcionários da Oftalmologia USP** que foram responsáveis pela minha formação e que contribuíram de alguma forma para que esse projeto acontecesse.

A **todos os meus amigos e familiares** que fizeram parte dessa jornada e que são minha estrutura e suporte sempre.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pelo suporte financeiro por meio da bolsa de doutorado.

“Dizem que a vida é para quem sabe viver, mas ninguém nasce pronto. A vida é para quem é corajoso o suficiente para se arriscar e humilde o bastante para aprender.”

(Clarice Lispector)

Normatização Adotada

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. Divisão 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 Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação – DBD/FMUSP; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
2.1 Objetivos Gerais.....	5
2.2 Objetivos Específicos.....	5
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3.1 Anatomia da via óptica anterior	7
3.1.1 Tipos de degeneração neural	11
3.2 Lesões compressivas do quiasma óptico.....	12
3.2.1 Epidemiologia	12
3.2.2 Quadro clínico e diagnóstico.....	14
3.2.3 Avaliação oftalmológica funcional e estrutural	17
3.2.4 Tratamento, recuperação visual e seguimento	22
3.3 Tomografia de coerência óptica na quantificação da perda neural em afecções compressivas da via óptica	25
3.4 Avaliação da microvasculatura retiniana nas afecções da via óptica anterior	31
3.4.1 Anatomia vascular da retina	31
3.4.2 Angiotomografia de coerência óptica	33
3.4.3 Angiotomografia de coerência óptica na avaliação dos capilares da retina em neuropatias ópticas	37

4. MÉTODOS	41
4.1 Desenho do estudo	42
4.2 Amostra	42
4.2.1 Participantes com AB do nervo óptico.....	42
4.2.2 Grupo Controle.....	43
4.2.3 Critérios de exclusão	44
4.3 Avaliação oftalmológica	45
4.3.1 Exame de campo visual.....	45
4.3.2 Tomografia de coerência óptica	47
4.3.3 Angiotomografia de coerência óptica	49
4.4 Análise dos dados e estatística	51
5. RESULTADOS.....	52
6. DISCUSSÃO.....	61
7. CONCLUSÕES.....	69
8. ANEXOS.....	72
8.1 Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética Institucional.....	73
8.2 Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Participantes com AB do nervo óptico)	76
8.3 Anexo C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Grupo Controle).....	79
8.4 Anexo D: Publicação <i>Eye - Nature</i> 2020	82
9. REFERÊNCIAS	91

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

μm	Micrômetros
1/L	1/Lambert
AB	Atrofia em banda
AGF	Angiofluoresceinografia
Angio-TCO	Angiotomografia de coerência óptica
AROC	Área sob curvas ROC
ARVO	Do inglês, <i>Association for Research in Vision and Ophthalmology</i>
AV	Acuidade visual
CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CCG	Camada de células ganglionares
cd/m^2	Candel por metro quadrado
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CGR	Células ganglionares da retina
cm	Centímetros
CNI	Camada nuclear interna
CPE	Camada plexiforme externa
CPI	Camada plexiforme interna
CV	Campo visual
CxCG	Complexo de células ganglionares
dB	Decibéis
DV	Densidade vascular
ETDRS	Do inglês, <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
GEE	Equações de estimativas generalizadas

GHT	Do inglês, <i>Glaucoma Hemifield Test</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
I	Inferior
IRM	Imagem por ressonância magnética
mCxCG	Complexo de células ganglionares macular
MD	Do inglês, <i>Mean Deviation</i>
mDV	Densidade vascular macular
mDVprof	Densidade vascular macular profunda
mDVsup	Densidade vascular macular superficial
MLI	Membrana limitante interna
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
N	Nasal
N-T	Nasotemporal
NI	Nasal inferior
nm	Nanômetros
NS	Nasal superior
pCFNR	Camada de fibras nervosas da retina peripapilar
PCI	Plexo capilar intermediário
PCP	Plexo capilar profundo
PCPR	Plexo capilar peripapilar radial
pDV	Densidade vascular peripapilar
PERG	Eletroretinograma de padrão reverso
PEV	Potencial evocado visual
PSD	Do inglês, <i>Pattern standard deviation</i>

PVS	Plexo vascular superficial
ROC	Do inglês, <i>Receiver Operating Characteristic</i>
S	Superior
S-I	Supero-inferior
Scans/s	Escaneamentos por segundo
SITA	Do inglês, <i>Swedish interactive thresholding algorithm</i>
SM	Sensibilidade média
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Software</i> estatístico – do inglês, <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T	Temporal
TC	Tomografia computadorizada
TCO	Tomografia de coerência óptica
TCO-SD	<i>TCO-Spectral Domain</i>
TCO-SS	<i>TCO-Swept Source</i>
TCO-TD	<i>TCO-Time Domain</i>
TI	Temporal inferior
TS	Temporal superior
ZAF	Zona avascular da fóvea

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da distribuição das camadas de fibras nervosas da retina originárias da hemirretina temporal (em azul) e da hemirretina nasal (em vermelho)	7
Figura 2 - Representação da via óptica com destaque para o quiasma óptico, local onde ocorre o cruzamento das fibras nervosas com origem na retina nasal. Essas fibras são responsáveis pelo campo visual temporal de cada olho	9
Figura 3 - Desenho esquemático da posição do quiasma óptico em relação a estruturas vizinhas	9
Figura 4 - Imagem representando o posicionamento dos plexos vasculares da retina em relação às camadas da retina	32
Figura 5 - Imagem esquemática da divisão em 6 setores do CV 24-2 utilizada no estudo	46
Figura 6 - Representação esquemática da área macular de 6x6mm dividida em 100 pequenos quadrados iguais onde foram obtidas as medidas de espessura das camadas da retina pela TCO (imagem à esquerda). À direita, setores considerados para medidas da espessura da pCFNR geradas a partir de um mapa circular de 3,4mm de diâmetro centrado no nervo óptico.....	48

Figura 7 - Coluna A: Representação das áreas escaneadas pela Angio-TCO centradas no disco óptico e na fóvea. Coluna B: Limites considerados para análise da pDV (primeira linha) e mDVsup (segunda linha). Coluna C: imagens *en-face* da DV em escala de cinza 49

Figura 8 - Imagem *en-face* da pDV em escala de cinza (à esquerda) obtida pelo *software* do aparelho de Angio-TCO e respectiva imagem após processo de binarização (à direita) 50

Figura 9 - À esquerda, imagem esquemática dos setores temporal (90°), superior (80°), nasal (110°) e inferior (80°) da área anelar considerada para medida da pDV. À direita, região macular dividida em quadrantes através de linhas ortogonais passando pela fóvea para medida da mDV 51

Figura 10 - Imagens de exames de um olho do grupo controle (primeira linha), dois casos de defeito de CV temporal parcial (segunda e terceira linhas) e um caso de defeito de CV temporal completo (última linha). Coluna A: gráfico em escala de cinza do exame de perimetria computadorizada 24-2. Coluna B: mapa de probabilidade de desvio da normalidade da espessura da pCFNR baseado em banco de dados do aparelho (amarelo=fora dos 95% normais; vermelho=fora dos 99% normais). Coluna C: mapa pseudo-colorido da pDV obtido pelo *software* do aparelho de Angio-TCO. Coluna D: mapa de probabilidade de desvio da normalidade da espessura do CxCG baseado em banco de dados do aparelho (amarelo=fora dos 95% normais; vermelho=fora dos 99% normais). Coluna E: mapa pseudo-colorido da mDVsup obtido pelo *software* do aparelho de Angio-TCO..... 54

Figura 11 - Gráfico de caixa (*boxplot*) mostrando as porcentagens médias da DV peripapilar (A) e macular superficial (B) de olhos com AB e controles de acordo com a área estudada (média global, setores, quadrantes maculares e hemirretina). Os setores seguidos por um asterisco (*) não apresentaram diferenças significativas para $p < 0,05$. O setor seguido por dois asteriscos (**) apresentou diferença estatisticamente significativa para $p < 0,05$, mas não apresentou diferença significativa para $p < 0,001$. N-T: média nasotemporal; S-I: média superoinferior; NS: nasal superior; NI: nasal inferior; TS: temporal superior; TI: temporal inferior55

Figura 12 - Gráficos de dispersão (*scatterplots*) mostrando os maiores coeficientes de correlação (r) entre a densidade vascular peripapilar (pDV) e as medidas de espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (pCFNR) em (A) e entre a pDV e as medidas de perda de sensibilidade de campo visual (CV) 24-2 em escala 1/L em (B)...60

Figura 13 - Gráficos de dispersão (*scatterplots*) mostrando maiores coeficientes de correlação (r) entre a densidade vascular macular superficial (mDVsup) e as medidas de espessura do complexo de células ganglionares (CxCG) em (A) e entre a mDVsup e as medidas de perda de sensibilidade de campo visual (CV) 10-2 em escala 1/L em (B).....60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação das médias ($\pm$ desvio padrão) da densidade vascular peripapilar e macular superficial (pDV e mDVsup) em 33 olhos com atrofia em banda (AB) do nervo óptico e em 42 olhos de controles, com área sob curva ROC (AROC).....56

Tabela 2 - Comparação das médias ($\pm$ desvio padrão) da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (pCFNR) e do complexo de células ganglionares macular (mCxCG) medidas pela TCO em 33 olhos com atrofia em banda (AB) do nervo óptico e em 42 olhos de controles, com área sob curva ROC (AROC).....57

Tabela 3 - Relação entre a densidade vascular peripapilar (pDV), espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (pCFNR) e perda de sensibilidade do campo visual (CV) medida através do exame de perimetria automatizada (24-2 SITA *Standard test*)58

Tabela 4 - Relação entre a densidade vascular macular superficial (mDVsup) e as medidas de espessura do complexo de células ganglionares macular (mCxCG) e a perda de sensibilidade do campo visual (CV) 10-259

RESUMO

Suzuki ACF. *Correlação entre a densidade capilar da retina peripapilar e macular medidas com a angiotomografia de coerência óptica e as medidas de espessura retiniana e campimetria visual em olhos com atrofia em banda do nervo óptico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Objetivo: Comparar a densidade vascular peripapilar e macular superficial (pDV e mDVsup) medida pela angiotomografia de coerência óptica (Angio-TCO) de olhos com atrofia em banda (AB) do nervo óptico e defeito de campo visual (CV) temporal por compressão quiasmática com controles e avaliar a performance diagnóstica da Angio-TCO. Verificar a relação da densidade vascular (DV) com parâmetros da tomografia de coerência óptica (TCO) e do CV. **Métodos:** Trinta e três olhos de 26 pacientes com AB do nervo óptico e 42 olhos de 22 controles foram avaliados. Medidas da DV média e setorial da região peripapilar e macular superficial foram obtidas com a Angio-TCO. Foram também realizados o exame de TCO com medidas da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (pCFNR) e do complexo de células ganglionares da retina macular (mCxCG) e os exames de CV 24-2 e 10-2. **Resultados:** Em comparação ao grupo controle, a pDV e a mDVsup dos olhos com AB do nervo óptico mostrou-se reduzida em seus valores médios ($p<0,001$, AROC=0,91 para ambos) e em medidas setoriais, especialmente na média dos setores peripapilar nasal e temporal ($p<0,001$, AROC=0,96) e no quadrante nasal inferior da mácula ($p<0,001$, AROC 0,93). Os valores de DV demonstraram significativa correlação ($p<0,001$) com as medidas da pCFNR (r entre 0,67 e 0,78), mCxCG (r entre 0,56 e 0,76) e da perda de CV (r entre 0,45 e 0,68) nas áreas afetadas pela doença. **Conclusão:** A pDV e a mDVsup em olhos com AB do nervo óptico encontram-se reduzidas em comparação a controles e apresentam forte correlação com medidas de perda neural e defeitos de CV. Esses achados podem indicar que redução da DV medida pela Angio-TCO poderia ocorrer de forma secundária à perda neural em neuropatias compressivas e, no futuro, contribuir no acompanhamento dessas patologias.

Descritores: Atrofia óptica; Quiasma óptico; Vasos retinianos; Fibras nervosas; Células ganglionares da retina; Angiotomografia de coerência óptica; Tomografia de coerência óptica; Testes de campo visual.

SUMMARY

Suzuki ACF. *Correlation between circumpapillary and macular vessel density assessed by optical coherence tomography angiography and retinal thickness and visual field measurements in eyes with band atrophy of the optic nerve* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Purpose: To compare the circumpapillary and superficial macular vessel density (cpVD and mVDsup) of eyes with temporal visual field (VF) defect and band atrophy (BA) of the optic nerve and normal controls using optical coherence tomography angiography (OCTA) and to verify the association of vessel density parameters with retinal neural loss assessed by conventional optical coherence tomography (OCT) and VF loss. **Methods:** Thirty-three eyes of 26 patients with BA and 42 eyes of 22 age-matched normal controls underwent OCT + OCTA scanning. cpVD and circumpapillary retinal nerve fiber layer (cpRNFL) thickness were expressed as average and sector measurements. mVDsup and macular ganglion cell complex (mGCC) thickness were calculated as averages and in quadrants and hemiretinas. VF loss was estimated using the 24-2 and the 10-2 protocols. **Results:** Compared with controls, BA eyes displayed smaller average cpVD and mVDsup values ($p < 0.001$ and AROC = 0.91 for both). Sectorial measurements were also reduced, especially the nasotemporal sector average cpVD ($p < 0.001$ and AROC = 0.96) and the nasal inferior retina mVDsup measurements ($p < 0.001$ and AROC = 0.93). cpVD and mVDsup correlated strongly ($p < 0.001$) with corresponding cpRNFL and mGCC thickness measurements in affected regions (r range: 0.67–0.78 and 0.56–0.76, respectively). Similarly, cpVD and mVDsup parameters correlated significantly with corresponding VF loss (r range: 0.45–0.68). **Conclusion:** cpVD and mVDsup are significantly reduced in BA eyes compared with controls and are strongly correlated with retinal neural and VF loss. cpVD and mVDsup reduction on OCTA could serve as a surrogate for retinal neural loss in compressive optic neuropathy and might be useful in its management.

Descriptors: Optic atrophy; Optic chiasm; Retinal vessels; Nerve fibers; Retinal ganglion cells; Optical coherence tomography angiography; Optical coherence tomography; Visual field tests.

1. INTRODUÇÃO

As afecções que acometem a via óptica anterior são as doenças mais comuns em neuro-oftalmologia e incluem lesões compressivas, inflamatórias, isquêmicas, tóxicas, carenciais, degenerativas e traumáticas. O diagnóstico e a orientação terapêutica destas afecções sofreram uma grande revolução com o surgimento da tomografia de coerência óptica (TCO)^(1, 2), uma tecnologia que permitiu não só avaliar em detalhes a morfologia da retina e do nervo óptico como também quantificar a camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar e obter medidas de espessura total da região macular, bem como de camadas específicas da mácula como a camada de fibras nervosas e a camada de células ganglionares (CCG) da retina. Os achados do exame da TCO, além de se relacionarem de forma objetiva à integridade da via óptica, mostram importante correlação com exames funcionais como o exame de acuidade visual (AV), o campo visual (CV) e medidas de exames eletrofisiológicos como o eletrorretinograma de padrão reverso (PERG) e o potencial evocado visual (PEV)⁽³⁻⁶⁾.

Avanços na resolução e na velocidade de aquisição das imagens de TCO possibilitaram o desenvolvimento da angiotomografia de coerência óptica (Angio-TCO), uma nova tecnologia que mapeia a microcirculação retiniana e do disco óptico sem a necessidade de injeção de contraste intravenoso⁽⁷⁾. A posição desses pequenos vasos na retina é estimada a partir da variação de sinal que ocorre em aquisições de imagens de TCO realizadas repetidamente em um mesmo local (essa variação é interpretada como movimento do sangue dentro dos vasos). Essa tecnologia permitiu a avaliação de diversas doenças vasculares da retina sob um novo ângulo: obtendo-se imagens detalhadas das alterações estruturais nos plexos capilares superficiais e profundos, que antes não eram acessados por tecnologias usadas clinicamente.

Se, por um lado, nas doenças vasculares da retina as alterações capilares já eram esperadas⁽⁸⁻¹⁰⁾, por outro, estudos passaram a apontar que os capilares retinianos

apresentam redução em sua densidade também em doenças presumivelmente sem um comprometimento vascular primário como o glaucoma e neuropatias ópticas hereditárias e compressivas⁽¹¹⁻¹³⁾, indicando que poderia haver um remodelamento dos capilares da retina secundário à perda axonal. Porém, sendo difícil descartar completamente que exista um componente vascular na patogênese de muitas dessas doenças, questiona-se se as alterações encontradas nos capilares retinianos ocorrem como causa ou consequência da perda neural.

Nesse cenário, a doença compressiva do quiasma figura como um excelente modelo para estudo das alterações vasculares relacionadas a perda neural, uma vez que a doença ocorre longe do globo ocular, sendo improvável um componente vascular primário. Além disso, o acometimento das fibras que cruzam o quiasma óptico está relacionado a um padrão típico de perda neural na hemirretina nasal, causando defeitos temporais de CV, além de uma atrofia da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar nasal e temporal ao disco óptico conhecida como atrofia em banda (AB) do nervo óptico⁽¹⁴⁾. Portanto, nesses pacientes, o padrão e a localização das áreas afetadas são bem definidos, o que auxilia na interpretação dos possíveis achados.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo desse estudo é avaliar a densidade vascular (DV) macular superficial e peripapilar medidas com a Angio-TCO em pacientes com AB do nervo óptico e defeito de CV restrito ao hemisfério temporal e comparar os achados com um grupo controle, além de correlacionar as medidas de DV com os defeitos de CV e a perda neural estimada pelas medidas da CFNR e da CCG da retina realizadas pela TCO.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar se a Angio-TCO é capaz de discriminar olhos com AB do nervo óptico de controles normais pela densidade capilar peripapilar e macular. Avaliar qual a habilidade diagnóstica do equipamento para este fim.
2. Verificar se a TCO *Swept-Source* (TCO-SS) é capaz de discriminar olhos de pacientes com AB de controles normais pelas medidas da CFNR peripapilar (pCFNR) e do complexo de células ganglionares (CxCG) macular. Avaliar a habilidade diagnóstica do equipamento para este fim e compará-la com a da Angio-TCO.
3. Estudar como se correlacionam as medidas da densidade capilar observados à Angio-TCO com os dados de medidas da pCFNR e do CxCG obtidos com a TCO-SS e com os achados do CV nos olhos com AB do nervo óptico.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ANATOMIA DA VIA ÓPTICA ANTERIOR

As estruturas oculares direcionam a luz que chega aos olhos para garantir a formação da imagem na retina, onde o estímulo visual é transformado em impulso nervoso. Compreende-se por via óptica anterior as estruturas por onde esses impulsos nervosos passam até chegar ao corpo geniculado lateral, ou seja: as células ganglionares e fibras nervosas da retina, o nervo óptico, o quiasma e o trato óptico. De acordo com estudos realizados em ratos, existem diferentes subtipos de células ganglionares da retina (CGR), com características morfológicas e moleculares que poderiam se relacionar à função de cada subtipo^(15, 16). Em relação à sua distribuição espacial na retina humana, um padrão conhecido é descrito: aquelas originadas na retina nasal penetram o disco óptico nos seus 360 graus, incluindo as regiões nasal e temporal do disco; já, os axônios originados na retina temporal seguem um caminho arqueado e entram no disco óptico apenas nas regiões superior e inferior (Figura 1)^(14, 17, 18).

Figura 1 Representação esquemática da distribuição das camadas de fibras nervosas da retina originárias da hemirretina temporal (em azul) e da hemirretina nasal (em vermelho)

O nervo óptico é formado por mais de um milhão de axônios das CGR^(19, 20), separadas em septos de pia-máter. Ele pode ser dividido nas porções intraocular

(aproximadamente 1 mm), intraorbitária (entre 20 e 30 mm), intracanalicular (cerca de 9 mm) e intracraniana (medindo de 3 a 16 mm)⁽²¹⁾. Os nervos ópticos convergem para uma estrutura intracraniana chamada de quiasma óptico.

O quiasma apresenta um formato semelhante a um "X" e mede aproximadamente 8 mm de comprimento, 15 mm de largura e 4 mm de altura^(21, 22). A palavra grega *chiasma*, que significa "duas linhas cruzadas", dá origem ao termo quiasma em português, estrutura onde os nervos ópticos convergem e os tratos ópticos divergem em direção ao corpo geniculado lateral. Esse cruzamento de fibras é chamado de decussação, termo derivado do latim "deca", número dez, representado pelo "X" em romano. Em animais em que não há sobreposição de campos visuais, todos os axônios provenientes de um olho atravessam a linha média no quiasma óptico para o lado contralateral do sistema nervoso central (SNC). Entretanto, em espécies com visão binocular, como nos seres humanos, os axônios das CGR que compõem o nervo óptico projetam-se tanto para o lado contralateral quanto para o mesmo lado do cérebro, guiados a partir da transcrição e expressão de diversos fatores e da presença de diferentes receptores nas CGR⁽²³⁾. No quiasma óptico, as fibras nervosas originadas da região nasal da retina de cada olho cruzam do nervo óptico para o trato óptico contralateral - as fibras temporais, pelo contrário, não sofrem esse cruzamento, possibilitando que cada lado do lobo occipital processe imagens vindas dos dois olhos do CV contralateral (Figura 2). Uma proporção de 53:47 fibras cruzadas em relação a não cruzadas no quiasma óptico foi descrita em seres humanos em estudo baseado em autópsia⁽²⁴⁾.

Figura 2 Representação da via óptica com destaque para o quiasma óptico, local onde ocorre o cruzamento das fibras nervosas com origem na retina nasal. Essas fibras são responsáveis pelo campo visual temporal de cada olho

Chamamos de sela túrcica uma depressão profunda no corpo do osso esfenóide que é recoberta por dura-máter e abriga a glândula hipófise (Figura 3). Na maior parte dos indivíduos (aproximadamente 80%), o quiasma óptico posiciona-se de forma central acima de um prolongamento de tecido conjuntivo oriundo da dobra de dura-máter no teto dessa sela, o diafragma da sela túrcica, que isola e protege a hipófise. Em 15% dos casos, o quiasma óptico pode apresentar uma variação anatômica mais anterior, posicionado acima do tubérculo selar, e, em 5% dos indivíduos, posterior à sela túrcica^(25, 26).

Figura 3 Desenho esquemático da posição do quiasma óptico em relação a estruturas vizinhas

A porção anteroinferior do quiasma óptico é a região mais vulnerável a lesões hipofisárias expansivas e é formada por fibras nervosas originadas na retina nasal inferior (causando, portanto, defeitos de CV temporais superiores inicialmente quando comprimidas). Após o cruzamento no quiasma, essas fibras fariam uma alça para frente dentro do nervo óptico contralateral, segundo descrição de Wilbrand após estudo da anatomia da via óptica anterior de seres humanos *post mortem* com histórico de enucleação monocular. O "joelho de Wilbrand", como ficou conhecido, justificaria um defeito campimétrico que seria causado por lesões da porção distal do nervo óptico, próximas ao quiasma, que ficou conhecido como defeito juncional, um defeito de CV ipsilateral à lesão que pode ser parcial ou total associado a um defeito temporal superior contralateral. Estudos mais recentes questionam a existência do "joelho de Wilbrand", sugerindo que essa alça só ocorreria em pacientes anos após a enucleação de um dos olhos, provavelmente secundária à atrofia do nervo óptico do olho enucleado^(27, 28).

Já, as fibras oriundas da retina nasal superior cruzam o quiasma óptico na sua porção mais superior e posterior e são geralmente afetadas por lesões que crescem superiormente a ele, como os craniofaringeomas, causando defeitos temporais inferiores de CV⁽²⁹⁾. As fibras maculares geralmente se posicionam na região mais central e superior do quiasma óptico⁽³⁰⁾.

A porção anterior do assoalho do III ventrículo posiciona-se superior ao quiasma óptico e o infundíbulo e os corpos mamilares ficam posteriores a ele. O quiasma óptico apresenta ainda uma estreita relação com vasos arteriais, podendo ser afetado por alguns tipos de aneurismas e malformações: as artérias carótidas internas ascendem lateralmente a ele e a porção pré-comunicante das artérias cerebrais anteriores ficam em sua superfície⁽²⁵⁾.

3.1.1 Tipos de degeneração neural

O corpo celular do primeiro neurônio da via óptica localiza-se na CCG da retina e seu longo axônio percorre o nervo óptico, quiasma óptico e trato óptico, fazendo a primeira sinapse da via no corpo geniculado lateral.

Uma lesão ao axônio pode ocorrer de forma direta ou indireta em qualquer ponto ao longo desse trajeto, causando uma disfunção por diferentes mecanismos como alteração no transporte axonal, bloqueios de condução, desmielinização e destruição axonal, sendo que apenas esse último seria irreversível⁽³¹⁾.

Um dano irreversível em qualquer ponto do neurônio resultaria em uma degeneração de todo o axônio e do corpo celular. Essa degeneração ocorre tanto na direção do corpo celular, ou seja, contrária ao sentido do impulso nervoso, dita degeneração retrógrada, quanto na direção da porção distal do axônio lesado, conhecida como degeneração anterógrada (ou *walleriana*). De acordo com um estudo anatômico realizado em primatas⁽³²⁾, enquanto a degeneração anterógrada ocorre em aproximadamente 7 dias, o corpo celular e a porção do axônio que permanece conectada ao corpo celular mantêm-se íntegros após 3 a 4 semanas do dano axonal, evoluindo rapidamente nas semanas subsequentes e apresentando uma degeneração completa ao redor de 6 a 8 semanas, independentemente da distância da lesão até o corpo celular.

Como consequência desse processo degenerativo, ocorre então perda de fibras nervosas da retina e das CGR. Essas alterações podem ser notadas ao exame oftalmológico como defeitos na pCFNR e palidez de disco óptico, além de serem identificadas e quantificadas em exames complementares estruturais como a TCO⁽³³⁾.

3.2 LESÕES COMPRESSIVAS DO QUIASMA ÓPTICO

3.2.1 Epidemiologia

Pela sua posição no SNC, vizinho a estruturas que podem ser acometidas por neoplasmas com consequente aumento de volume, o quiasma óptico fica suscetível a compressões.

Em uma metanálise, Ezzat e colaboradores⁽³⁴⁾ estimaram uma prevalência de 16,7% dos adenomas de hipófise diagnosticados de forma incidental (14,4% em estudos envolvendo autópsias e 22,5% em estudos radiológicos). Nem todos os pacientes com adenomas de hipófise desenvolvem sintomas, uma vez que muitos tumores são pequenos ou não são secretores de hormônios. Mesmo assim, o adenoma de hipófise é o terceiro tumor sintomático mais comum do SNC, correspondendo a aproximadamente 10% desses tumores e a principal causa de compressão quiasmática^(29, 34, 35). Define-se como adenoma de hipófise os tumores benignos da glândula pituitária, que são a grande maioria dos tumores hipofisários (carcinomas são raros e respondem por apenas 0,1 a 0,2% dos casos)⁽³⁶⁾ e podem ter diversas apresentações clínicas a depender de suas características. São mais comuns nos adultos, com média de idade de diagnóstico entre 39 e 44 anos⁽³⁷⁾. Além da classificação entre funcionais ou não (a depender de sua capacidade de secreção de hormônios), os adenomas de hipófise podem ser classificados a partir de seu tamanho, sendo chamados de microadenomas quando têm diâmetro menor que 10mm, macroadenomas quando maiores que 10 mm e adenomas gigantes quando esse diâmetro excede 40 mm⁽³⁶⁾. A maior parte dos adenomas não secretores de hormônios (96,5%) apresentam-se como macroadenomas e 67,8% dos pacientes com esses tumores manifestam sintomas visuais⁽³⁸⁾, uma vez que o componente compressivo é o principal fator que leva o paciente a procurar auxílio

médico. Em um estudo envolvendo 2598 pacientes submetidos a exames de imagem por ressonância magnética (IRM) de hipófise em 10 anos em um hospital da Califórnia⁽³⁹⁾, o adenoma de hipófise foi o tumor mais identificado pelo exame (aproximadamente 82% das lesões identificadas pela IRM), sendo o prolactinoma o mais comum dos adenomas (40%), seguido dos adenomas não-funcionantes (37%) e adenomas secretores de GH (13%). Entre as lesões da região hipofisária não adenomatosas, os tumores mais frequentes identificados foram o cisto da bolsa de Rathke (19%), craniofaringeoma (15%) e meningioma (15%).

A bolsa de Rathke é uma estrutura embrionária que surge a partir da invaginação de células da cavidade oral em direção ao ectoderma neural, dando origem à porção anterior da glândula hipófise. Por uma falha durante o desenvolvimento fetal, remanescentes celulares podem formar uma lesão cística benigna na região selar e paraselar conhecida como cisto da bolsa de Rathke. Esse tipo de lesão é descrito como achado em autópsias em até 22% de pacientes sem histórico de disfunção hipofisária^(40, 41). Raramente, esses cistos podem crescer progressivamente e comprimir estruturas adjacentes como o quiasma óptico ou ainda sangrar⁽⁴²⁾, causando sintomas visuais, cefaleia e alterações hormonais agudas. A confirmação diagnóstica é histopatológica.

Outro tipo de tumor responsável por compressões quiasmáticas, o craniofaringeoma é um tumor embrionário benigno que apresenta uma incidência de 0,5 a 2 casos por milhão de pessoas por ano, sendo 30 a 50% dos casos em crianças, mas com um segundo pico de diagnóstico entre 50 e 74 anos de idade^(43, 44). O craniofaringeoma pode ocorrer em qualquer ponto do canal craniofaríngeo, mas ocorre de forma mais frequente na região selar e para-selar - aproximadamente 95% tem um componente supra-selar⁽⁴⁵⁾. Os craniofaringeomas geralmente comprimem a porção superior do quiasma óptico.

Os meningiomas são tumores intracranianos relativamente comuns e originados das células meningoendoteliais e aracnoides. Aproximadamente 1/5 dos meningiomas podem ocorrer na região selar e para-selar a partir do tubérculo selar, plano esfenoidal e diafragma selar, algumas vezes simulando adenomas de hipófise. Predominam no sexo feminino entre os 40 e 50 anos de idade⁽⁴⁶⁾.

Entre as massas selares e para-selares menos comuns estão as alterações vasculares de artérias adjacentes ao quiasma óptico^(47, 48), cistos dermóides e aracnóides, cordomas, linfomas, lesões inflamatórias, metástases, entre outras⁽⁴⁹⁾.

3.2.2 Quadro clínico e diagnóstico

Cefaleia, queixas visuais e distúrbios hormonais são manifestações clínicas comuns do paciente com compressão quiasmática, sendo a cefaleia descrita em 9,6% até 70% dos casos e sendo relacionada tanto a fatores estruturais como volume do tumor e invasão do seio cavernoso, como outros fatores como histórico familiar de cefaleia^(29, 50, 51). Entre as manifestações endócrinas, descritas em alguns estudos em aproximadamente 20% dos pacientes, sintomas como fadiga, redução da libido, galactorréia, amenorreia e infertilidade são as mais frequentes e podem estar associadas a tumores de hipófise funcionais e não funcionais, além de ocorrer de forma secundária à apoplexia ou à compressão da hipófise^(29, 52, 53).

Dentre as alterações oftalmológicas, perda visual progressiva uni ou bilateral e defeitos de CV principalmente periféricos e temporais são as queixas visuais mais prevalentes nas síndromes quiasmáticas. Em estudos com pacientes com síndrome quiasmática encaminhados para tratamento em centros de referência, os sintomas visuais foram a principal queixa inicial em 39-88% desses pacientes^(52, 54-56).

A avaliação oftalmológica nas síndromes quiasmáticas é importante tanto no paciente com queixas visuais iniciais em que o oftalmologista é o primeiro médico a ser procurado e pode ser o responsável pelo diagnóstico da lesão compressiva, quanto quando esse diagnóstico já existe e é necessária a análise da extensão das alterações oftalmológicas antes da indicação de um tratamento ou na avaliação do prognóstico do paciente⁽²⁹⁾.

O exame de CV é uma das ferramentas mais úteis em associar as queixas oftalmológicas de um paciente a uma desordem quiasmática, sendo o defeito de CV bitemporal o achado clássico. Entretanto, alterações de CV temporal que respeitam o meridiano vertical, mesmo que sutis ou assimétricas, também geram uma suspeita clínica e devem ser investigadas⁽⁵⁷⁾. Essas alterações podem variar a depender do tipo e tamanho da lesão e da posição anatômica do quiasma óptico: nas compressões por adenomas de hipófise, por exemplo, tendem a ser temporais superiores inicialmente e evoluir para o campo temporal inferior e nasal inferior se não houver tratamento; já, nos craniofaringeomas, por crescerem geralmente acima do quiasma e pressionar sua porção superior, os defeitos de CV iniciais mais comuns são os temporais inferiores. O mecanismo da perda visual temporal por acometimento preferencial das fibras nasais no quiasma ainda é controverso, porém uma das hipóteses considera que a lesão compressiva exerce uma pressão maior no centro do quiasma (que abrigaria essas fibras que decussam) do que na porção que contém as fibras originadas da retina temporal^(58, 59). Existe ainda uma teoria vascular: de acordo com essa teoria, as fibras nasais decussadas seriam mais susceptíveis por apresentarem um suprimento sanguíneo único (inferior), enquanto, nas demais fibras, haveria um duplo suprimento de sangue⁽⁶⁰⁾.

A AV em pacientes com compressão quiasmática pode variar de normal a percepção luminosa, sendo a visão de cores geralmente comprometida quando há baixa

AV. Reduções acentuadas da AV não são esperadas em pacientes com alterações de CV menores que 50%⁽⁶¹⁾. Ogra e colaboradores⁽⁵²⁾ relataram AV média de 20/25 ao analisar 98 olhos de pacientes referidos a uma unidade de neurocirurgia por adenoma de hipófise que apresentavam defeito de CV. O tipo e tamanho da lesão, o acesso à saúde e a melhora das técnicas de neuroimagem seriam fatores importantes para um diagnóstico precoce e melhor AV na apresentação. Em um outro estudo incluindo 104 pacientes com síndrome quiasmática, baixa AV foi o sintoma mais comum (54,8%), sendo a AV mediana 20/60 no pior olho (variando entre 20/20 e percepção luminosa), porém 41% dos pacientes apresentavam AV pior que 20/400, provavelmente relacionada a casos diagnosticados em estágios mais avançados⁽²⁹⁾.

Séries descritivas apontam sintomas como oftalmoplegia e diplopia em até 10% dos pacientes com macroadenoma^(62, 63), decorrente do acometimento do seio cavernoso e compressão dos nervos relacionados à função motora ocular (III, IV e VI nervos cranianos). Além disso, diplopia e dificuldade de leitura podem acontecer na ausência de alterações de motricidade ocular quando há defeito bitemporal completo, fenômeno conhecido por deslizamento do hemisfério visual. Com a perda da sobreposição do campo temporal de um olho com o campo nasal do olho contralateral, que permite a fusão das imagens e auxilia no alinhamento ocular, pacientes com desvios motores, anteriormente latentes, tendem a apresentar diplopia binocular⁽⁶⁴⁾.

Outro sintoma oftalmológico incomum, mas descrito nas compressões quiasmáticas, é a oscilopsia causada pelo nistagmo "em gangorra", um tipo de nistagmo pendular que consiste na elevação e intorsão de um olho e depressão e movimento de extorsão do olho contralateral^(65, 66).

Sinais como defeito aferente relativo nas compressões assimétricas, atrofia de disco óptico (especialmente a AB do nervo óptico) e aumento da escavação de disco óptico podem ainda ser encontradas no exame oftalmológico desses pacientes^(29, 67).

Um exame de imagem do SNC é mandatório em toda suspeita de lesão compressiva do quiasma óptico. Tipicamente, a IRM é o exame de escolha para avaliar o quiasma óptico e caracterizar possíveis alterações relacionadas a essa estrutura, auxiliando no diagnóstico da lesão compressiva. Quando comprimido, o quiasma óptico pode apresentar afilamento, deslocamento de sua estrutura e mudança de sinal nos exames radiológicos. A imagem deve ser adquirida em cortes finos e aquisições multiplanares, ponderadas em T1 e T2 e com injeção de contraste. Em alguns casos, as técnicas de difusão na ressonância magnética podem ajudar na análise da via óptica. A tomografia computadorizada (TC) é uma opção a ser considerada nos serviços de emergência que não contam com IRM e em pacientes com contraindicações à IRM; as imagens da TC podem relevar sangramentos agudos, alterações ósseas da região selar e calcificações presentes nos craniofaringeomas, por exemplo. Baseado na localização e características morfológicas da imagem, um diagnóstico do tipo de lesão pode ser presumido na maior parte dos casos^(68, 69).

3.2.3 Avaliação oftalmológica funcional e estrutural

Os exames funcionais oftalmológicos mais utilizados no diagnóstico e seguimento do paciente com síndrome quiasmática são a AV e o exame de CV. Outros exames como a avaliação da sensibilidade ao contraste e da visão de cores também são importantes nesses pacientes. Os principais defeitos adquiridos na visão de cores desses pacientes são os defeitos do tipo II (verde-vermelho). As CGR maculares responsáveis pela visão de cores apresentam uma posição mais central no quiasma óptico, assim

como aquelas responsáveis pela AV. Defeitos nos testes de visão de cores podem ocorrer com AV normal; entretanto, pacientes com AV alterada geralmente também apresentam alteração na visão de cores. Em um estudo com 29 pacientes com compressão quiasmática submetidos à cirurgia, 83% apresentavam alterações em teste de visão de cores. Nesse estudo, esses defeitos adquiridos foram relacionados a lesões hipofisárias que acometiam regiões pré-quiasmáticas e pacientes com pior AV⁽⁷⁰⁾. Em um trabalho que avaliou 73 pacientes com macroadenoma hipofisário e perda visual (de CV ou baixa AV) submetidos a cirurgia transesfenoidal, 41,2% dos olhos apresentavam alterações em testes de visão de cores. Nesse estudo, defeitos de CV menores estariam associados a olhos com visão de cores normal⁽⁷¹⁾. Em relação à sensibilidade ao contraste, Monteiro mostrou que essa função visual medida pelo método de ARDEN se mostrou mais comprometida na presença de compressão ativa em pacientes com defeitos de campo temporal em relação àqueles com defeitos campimétricos sequelares secundários a compressão por adenomas de hipófise⁽⁷²⁾.

Pacientes com síndromes quiasmáticas podem apresentar-se tanto com AV normal quanto gravemente comprometida. Alguns estudos sugerem que boa AV pré-operatória estaria relacionada a uma boa AV final e a um prognóstico de recuperação funcional mais favorável, enquanto outros estudos divergem quanto esses resultados⁽⁷³⁾.

Para a realização do exame de CV, a perimetria manual de Goldmann e a perimetria computadorizada convencional são as principais técnicas. A campimetria manual, apesar de ser considerada o método de referência na avaliação perimétrica das doenças neuro-oftalmológicas, tem seu uso limitado pelo pequeno grupo de profissionais com domínio da técnica, pelo número restrito de clínicas que contam com o aparelho para a realização do exame e pela dificuldade na comparação entre exames realizados por diferentes examinadores. Apesar disso, ainda figura com uma importante

técnica em pacientes com baixa visão ou pouco colaborativos, ou ainda na detecção de defeitos discretos e do remanescente temporal nos defeitos quiasmáticos avançados⁽⁷⁴⁾.

Por outro lado, a perimetria computadorizada está disponível na maior parte das grandes clínicas oftalmológicas e permite uma avaliação numérica da sensibilidade da visão em diferentes pontos do CV e a comparação evolutiva dos exames, uma vez que seus resultados são geralmente reprodutíveis, com estratégias rápidas e sem um grande viés do examinador. Grochowicki e colaboradores⁽⁷⁵⁾ mostraram uma boa concordância (79%) entre as técnicas de exame de CV manual e computadorizado na determinação do defeito perimétrico quiasmático.

A eletrofisiologia possibilita outras formas de avaliação funcional da integridade da via óptica. No PERG, analisa-se o potencial elétrico gerado por um estímulo estruturado (em tabuleiro de xadrez ou em barras) posicionado na área de fixação central do paciente, de forma padronizada através de eletrodos posicionados na margem palpebral. As ondas geradas pelo estímulo seriam originadas da atividade de estruturas internas da retina, da atividade das CGR, e estariam alteradas em doenças da via óptica anterior como glaucoma, neurite óptica desmielinizante, neuropatia óptica isquêmica e neuropatias compressivas. Monteiro e colaboradores⁽³⁾ e Cunha e colaboradores⁽⁷⁶⁾ mostraram eficácia na diferenciação de pacientes com AB e controles pelas amplitudes do PERG e boa correlação entre as amplitudes do PERG e do CV em pacientes com AB e perdas iniciais de CV.

No PEV, o paciente também é exposto a estímulos estruturados brancos e pretos que se alternam de forma pré-definida, porém o potencial elétrico originado na retina é captado no córtex occipital, fornecendo informações para estimar a integridade da via óptica e a AV do paciente avaliado. O PEV pode ser analisado como um conjunto de respostas dispostas em uma mapa semelhante ao do CV, chamado então de PEV

multifocal, que demonstrou capacidade em discriminar pacientes com AB de controles semelhante a TCO⁽⁷⁷⁾.

Estudos envolvendo exames eletrofisiológicos sugerem que pequenas disfunções da via óptica anterior secundárias à compressão poderiam ser detectadas de forma precoce com o PERG e o PEV (antes mesmo de alterações na TCO ou no exame de CV), podendo prevenir perdas visuais irreversíveis nos casos em que o tratamento fosse prontamente indicado. As amplitudes das ondas desses exames também já foram relacionadas ao prognóstico visual ou recuperação visual desses pacientes⁽⁷⁸⁾.

Apesar de dispormos dessas várias ferramentas de análise funcional da visão, atualmente não é possível identificar casos de compressão quiasmática com potencial de melhora visual dos demais apenas com base apenas nos exames funcionais.

Nesse sentido, a avaliação estrutural da via óptica anterior tem papel fundamental e inicia-se com o exame de fundo de olho e análise qualitativa do aspecto do nervo óptico e da CFNR. Como já mencionado, o paciente com compressão quiasmática e defeito de CV temporal apresenta tipicamente perda de fibras nervosas da retina nasal. Como essas fibras penetram preferencialmente nas regiões temporal e nasal do nervo óptico, sua perda acarreta uma atrofia do nervo óptico conhecida como AB ou ainda atrofia em formato de uma gravata borboleta, em razão das regiões em que se nota a palidez do disco. Unsold e Hoyt⁽¹⁴⁾ descreveram as alterações histológicas do nervo óptico com AB, mais tarde confirmadas por outros autores. O registro fotográfico da retina (retinografia colorida com ou sem uso de filtros como a luz anerita) também pode revelar perda de CFNR. Porém, é importante citar que, em alguns casos, um defeito detectável na CFNR por esses métodos poderia ocorrer apenas em perdas maiores que a metade das fibras nervosas locais, além de serem análises subjetivas e dependentes da experiência do examinador⁽⁷⁹⁾.

Dessa forma, avaliações estruturais objetivas da via óptica anterior são importantes no diagnóstico precoce e no seguimento das doenças neuro-oftalmológicas. Polarímetro de varredura a *laser* (GDx - Laser Diagnostic Technologies, San Diego, CA, Estados Unidos), *laser* confocal de varredura e TCO podem ser utilizados nesse tipo de avaliação. No primeiro, a luz polarizada que incide na CFNR sofre um retardo que é relacionado à sua espessura e às propriedades birrefringentes da CFNR (decorrente da disposição paralelas dos seus microtúbulos e neurofilamentos axonais)⁽⁸⁰⁾. É dessa forma que o GDx de varredura faz a análise da espessura da CFNR⁽⁸¹⁾. Em estudos prévios, apesar de boa correlação dos defeitos de CV com as medidas de GDx das áreas superior e inferior peripapilar, o GDx falharia na detecção da perda neural temporal do disco óptico relacionada a síndromes quiasmáticas, mesmo nas versões mais modernas com técnicas de compensação de possíveis interferências do tecido corneano⁽⁸²⁻⁸⁴⁾.

Através do *laser* confocal de varredura, adquire-se uma série de imagens verticais e horizontais da superfície retiniana para formar uma imagem tridimensional do disco óptico e da retina. O aparelho mais conhecido é o tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT). A área do disco óptico, da escavação e da rima neural são as principais medidas fornecidas pelo *software*. A CFNR pode ser apenas estimada pelo HRT a partir de cálculos baseados em um plano de referência, sendo esses dados pouco utilizados na prática clínica no diagnóstico e seguimento das síndromes quiasmáticas⁽⁸⁵⁾.

Finalmente, a TCO permitiu a quantificação da CFNR e de outras camadas específicas da retina (cada vez mais individualizadas com o avanço da tecnologia e da resolução das imagens da TCO - o que chamamos de segmentação)⁽⁸⁶⁾. Sendo um exame de fácil acesso e execução e de grande reprodutibilidade, tornou-se uma das

principais ferramentas na prática clínica para a avaliação estrutural da via óptica anterior. Menores valores de espessura da pCFNR medida pré e pós cirurgia em pacientes com quadro de compressão de quiasma ativa, por exemplo, foi associada a piores recuperações da função visual⁽⁸⁷⁾.

3.2.4 Tratamento, recuperação visual e seguimento

A maior parte dos tumores que são diagnosticados ao acaso e não tem sinais de contato com o quiasma óptico, não demandam tratamento e são apenas acompanhados ao longo do tempo. A presença de alterações clínicas e radiológicas de compressão quiasmática ativa são determinantes na conduta terapêutica, sendo a ressecção cirúrgica indicada na maior parte desses casos (com exceção dos prolactinomas).

Na maioria dos pacientes com prolactinomas, o tratamento inicial é medicamentoso, com agonistas dopaminérgicos como a bromocriptina e a cabergolina, sendo essa última mais utilizada por estar associada a menores efeitos colaterais e maior eficácia na redução do tumor e dos níveis de prolactina. Aproximadamente 15 a 20% dos pacientes podem necessitar de uma dose maior do que a convencional para controle do prolactinoma, especialmente nos macroadenomas. Impulsividade e hipersexualidade são efeitos colaterais que podem ocorrer em uma taxa de até 5% dos pacientes em uso de agonistas dopaminérgicos⁽⁸⁸⁾.

Nos demais tumores, a cirurgia transesfenoidal é o tratamento de escolha, sendo o acesso via craniotomia raramente necessário. A taxa de remissão pode chegar a 90% nos casos de microadenomas operados e 40% a 70% nos casos de macroadenomas, com uma taxa de recorrência de 10 a 20% em razão de crescimento do tecido tumoral remanescente no decorrer dos anos⁽⁸⁹⁾. Dentre as complicações cirúrgicas, o hipopituitarismo e o diabetes insípido são os mais comuns ocorrendo em cerca de 7%

dos casos. Perda visual e oftalmoplegia poderiam decorrer do procedimento cirúrgico em 0,5 e 0,4% dos casos, respectivamente⁽⁹⁰⁾.

A radioterapia é uma opção de tratamento quando não se obteve uma adequada redução do tumor e/ou controle dos níveis hormonais após cirurgia ou tratamento medicamentoso ou ainda nas recidivas. A radiação ionizante interfere na reprodução celular do tumor ao lesar o ácido desoxirribonucleico (DNA) celular. Seus efeitos são mais evidentes quando acontece a mitose e, portanto, não são imediatos. A radioterapia fracionada convencional, apesar de se mostrar eficaz no controle do tamanho tumoral, apresenta uma lenta resposta hormonal devido ao limite de dose e ao seu fracionamento. Nesse tipo de radioterapia, o campo de irradiação pode envolver todo o eixo hipotálamo-hipófise, existindo um maior risco de complicações como perda visual, hipopituitarismo e vasculopatias. Esse contexto gerou um estímulo para o desenvolvimento de outros métodos de radioterapia. Na radioterapia estereotáxica fracionada, a radiação é direcionada ao tecido de interesse através do mapeamento da lesão por exames de imagem, tornando o tratamento mais preciso e poupando as áreas adjacentes, apesar de ainda existir um período de latência pelo fracionamento das doses. A radiocirurgia (que pode utilizar raios gama, raios-X e partículas pesadas como prótons) surgiu como uma forma de tratamento que utiliza uma dose única de radiação direcionada ao volume-alvo, evitando, na maior parte das vezes, lesão nos tecidos vizinhos⁽⁹¹⁾.

A recuperação visual após tratamento cirúrgico varia muito de acordo com a população estudada, tipo de tumor, técnica cirúrgica e parâmetros visuais testados⁽⁷³⁾. A distinção das baixas visuais associadas a danos neurais irreversíveis daquelas associadas a alterações temporárias é essencial na previsão de melhora clínica após tratamento da compressão quiasmática. Em uma meta-análise avaliando o resultado

visual após cirurgia transesfenoidal de adenomas de hipófise, Muskens e colaboradores⁽⁹²⁾ mostraram melhora visual completa em 40,4% dos pacientes com defeitos de CV. A melhora da função visual ocorre geralmente nas duas primeiras semanas e poderia estar relacionada a duração dos sintomas, sendo observado em alguns estudos que pacientes operados com menos de 6 meses de história apresentariam mais chance de recuperação do que aqueles com sintomas por longo período^(93, 94).

Alguns estudos associaram AV normal a maiores chances de manter a visão após cirurgia; outros, relacionaram defeitos de CV menores que 2 quadrantes a melhores chances de recuperação⁽⁹⁵⁾. Entretanto, AV e exame de CV não se apresentam como fatores isolados para prever a recuperação da função visual de forma consistente na literatura, provavelmente porque esses testes não diferenciam lesões reversíveis da via óptica das lesões permanentes. Os estudos envolvendo a eletrofisiologia como fator de presunção de melhora visual são escassos, apesar de alguns trabalhos mostrarem sinais de valor prognóstico. Alguns estudos com IRM associam maior tamanho da lesão com piores prognósticos visuais, uma das hipóteses é que tumores maiores estariam associados a outros fatores como maior tempo de compressão e lesões axonais mais extensas^(96, 97). Outros estudos associam ainda as imagens por difusão da IRM com a chance de recuperação visual⁽⁹³⁾. Um estudo recente mostrou correlação da degeneração do corpo geniculado lateral através de medidas baseadas na IRM e o prognóstico visual dos pacientes com compressão quiasmática submetidos a cirurgia. Sugere-se que reduções volumétricas poderiam indicar uma degeneração anterógrada e possivelmente uma pior recuperação visual⁽⁹⁸⁾.

Dos exames estruturais, a TCO é o exame mais utilizado na prática clínica oftalmológica para avaliar a integridade da via óptica e acompanhar suas alterações. Resultados de uma análise multivariada recente apontam valores normais da espessura

da pCFNR como um fator preditivo independente de recuperação visual com risco de chances de 62,137 ($p < 0,001$)⁽⁹⁹⁾. A avaliação das camadas da retina macular é outro parâmetro usado na quantificação da perda neural, demonstrando correlação com a CFNR e a função visual⁽³³⁾.

No seguimento do paciente submetido a tratamento e com verificação de descompressão do quiasma óptico, é muito importante a avaliação clínica e oftalmológica com documentação das alterações sequelares e, a partir desse ponto, seguimento de possíveis novas alterações caso ocorra recidiva da compressão da via óptica. Esses pacientes são submetidos a IRM, avaliação endócrina e oftalmológica completa com exames complementares para análise da integridade da via óptica e de sua função de forma comparativa. A piora visual é um dos fatores que pode indicar um novo tratamento cirúrgico e a identificação de alterações mínimas e ainda reversíveis seria o cenário ideal para intervir e evitar novas sequelas.

3.3 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA NA QUANTIFICAÇÃO DA PERDA NEURAL EM AFECÇÕES COMPRESSIVAS DA VIA ÓPTICA

A primeira publicação acerca da TCO ocorreu em 1991⁽¹⁾ e, 5 anos depois, as primeiras versões do aparelho eram comercializadas e revolucionavam o diagnóstico e o seguimento de inúmeras doenças retinianas, do glaucoma e de outras neuropatias ópticas.

Simplificadamente, o aparelho funciona da seguinte forma: uma fonte emite uma luz com comprimento de onda infravermelha (aproximadamente 840nm) de baixa coerência e de grande largura espectral que é dividida em dois feixes: um direcionado a um espelho móvel de referência e, o outro, ao tecido de interesse. Esses dois feixes

são refletidos de volta, recombinados e direcionados a um detector. A interferência (medida por um interferômetro) que ocorre entre esses dois feixes de luz refletidos é o que permite a obtenção das imagens da TCO^(100, 101). Nos primeiros aparelhos, conhecidos como TCO *Time Domain* (TCO-TD), eram medidos os "atrasos" ou intervalos de tempo entre pulsos de luz refletidos pelo tecido e pelo espelho móvel; nos mais recentes, TCO *Spectral Domain* (TCO-SD), um espectrômetro é incorporado ao sistema e o espectro da luz refletida é transformado e interpretado, sem a necessidade de um espelho móvel no conjunto (o espelho é fixo nos aparelhos TCO-SD). Com a TCO-SD, reduziu-se muito o tempo de aquisição das imagens e a resolução do exame progressivamente melhorou. Existe hoje, ainda, a TCO *Swept Source* (TCO-SS), que utiliza um fotodiodo como detector e uma fonte luminosa de 1050 nm de comprimento de onda, propiciando maior penetração da luz nos tecidos e maior velocidade na aquisição de imagens. Nos primeiros aparelhos (TCO-TD), eram obtidos aproximadamente 400 *A-scans*/segundo com uma resolução axial de 8-10 μm no tecido. A TCO-SD foi comercializada a partir de 2006, com uma velocidade até 100 vezes maior que os aparelhos anteriores (de 20.000 a 52.000 *A-scans*/s) e resolução axial de 5-7 μm , permitindo a reconstrução das imagens em 3 dimensões. Já a TCO-SS possui velocidade de aquisição de imagens de 100.000 *A-scans*/s e imagens de melhor qualidade mesmo com meios menos transparentes; dessa forma, a coroide, por exemplo, passou a ser visualizada com mais detalhes^(100, 102).

As imagens obtidas pelos aparelhos de TCO permitem não só uma análise morfológica do tecido retiniano, como também fornecem dados quantitativos de espessura de camadas da retina. As medidas fornecidas pela TCO são geralmente comparadas a um banco de dados normativo do próprio aparelho, que geralmente incluem dados de uma população acima de 18 anos, de diversas etnias, sem patologias

oculares e sem altas ametropias. É importante lembrar que idade, gênero, raça, variações anatômicas do olho como tamanho do disco óptico, inclinação do disco óptico, comprimento axial, curvatura corneana, entre muitos outros, poderiam influenciar a comparação com o banco de dados normativo ou ainda a identificação correta das camadas retinianas pelo aparelho, alterando, portanto, a interpretação dessas medidas de espessura⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. De qualquer forma, as características de repetibilidade e reprodutibilidade das medidas de espessura da pCNFR e das camadas maculares tornam a TCO uma ferramenta de suma importância no auxílio diagnóstico e seguimento de diversas patologias⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾.

A análise da pCFNR é uma das formas de avaliação da perda neural nos pacientes com quadro de neuropatia compressiva. Compressões significativas e prolongadas provocariam um processo de degeneração axonal na via óptica anterior, causando morte das CGR e defeitos na CFNR. A redução da espessura da pCNFR global e, principalmente, nos setores nasal e temporal do disco óptico é a apresentação típica dos quadros de AB nos pacientes com compressão quiasmática^(109, 110). As medidas da pCNFR apresentam correlação com os defeitos de CV dos pacientes com perdas de CV temporais sequelares associadas a compressão quiasmática⁽³³⁾.

Em estudos prévios, a espessura da CFNR pré-operatória em síndromes quiasmáticas mostrou relação com o prognóstico visual pós-operatório. Em pacientes com espessura da pCFNR normal, observou-se uma melhora da função visual pós-cirúrgica, mesmo com grandes comprometimentos da AV e CV pré-operatórios, enquanto reduções da CFNR relacionaram-se a piores prognósticos^(87, 111). Estudos relacionam também uma maior duração dos sintomas com piores prognósticos visuais.^(111, 112) A correlação entre pCFNR e a perda de sensibilidade em exame de CV seria maior quanto maior o tempo no pós-operatório decorrido entre o procedimento de

descompressão e a perda visual no CV; uma das possíveis explicações seria que a perda visual de exames como o CV representaria não só a função das CGR que já estariam atrofiadas, mas também as que apresentam perda de função e ainda podem se recuperar. Já, a redução das medidas da CFNR estaria relacionada apenas às células que sofreram atrofia⁽¹¹³⁾. Danesh-Meyer e colaboradores⁽¹¹⁴⁾ avaliaram a relação entre a recuperação visual com a espessura da pCFNR pré-operatória em pacientes com adenoma de hipófise e observaram que a recuperação do CV para padrões próximos da normalidade foi significativamente mais frequente naqueles com a espessura média da CFNR > 80 µm e ocorreu de forma mais precoce em comparação com olhos com CFNR mais fina. Após um seguimento de aproximadamente 15 meses, 81% dos olhos sem alterações da espessura da pCFNR atingiram um MD (do inglês, *Mean Deviation*) de 2,00 dB no CV, comparado com apenas 37.1% dos olhos com redução da espessura da pCFNR. Em relação a AV, a grande maioria dos pacientes apresentavam AV preservada pré-cirúrgica e atingiram uma boa AV final (igual ou maior que 20/30). Uma meta-análise recente⁽¹¹⁵⁾ mostrou uma razão de chance de 15,61 (IC 95%:4,09-59,61) de recuperação visual em pacientes com pCFNR normal, comparado com aqueles que apresentam afilamento dessa camada. Em um estudo prospectivo que avaliou 456 olhos de 228 pacientes submetidos a cirurgia de ressecção de tumor de hipófise, Wang e colaboradores⁽¹¹⁶⁾ observaram que a recuperação visual dos pacientes que apresentavam espessura da pCFNR normais ocorreu, na maioria, nas 6 primeiras semanas após a descompressão; já, naqueles que apresentavam afilamento da pCFNR, a melhora ocorreu nos 6 primeiros meses.

Como já mencionado, outro parâmetro útil da TCO é a medida de espessura macular. A mácula corresponde a uma área ao redor da fóvea com cerca de 4-5 mm de diâmetro e abriga aproximadamente 50% das CGR⁽¹¹⁷⁾, havendo um pico na densidade

das CGR a uma distância de aproximadamente 800 micra da fóvea⁽¹¹⁸⁾. A maior parte das CGR localizam-se nos 8° centrais da mácula⁽¹¹⁹⁾ e, somadas a CFNR, contribuiriam com 30 a 35% da espessura retiniana na região macular⁽¹²⁰⁾. A atrofia da CGR e da CFNR seria responsável pela redução da espessura macular em diversas afecções do nervo óptico. Estudos prévios demonstraram redução da espessura macular total associada a perda neural em doenças como glaucoma, neuropatias ópticas inflamatórias e compressivas^(33, 119, 121-123). Vantagens da avaliação macular em relação às medidas da CFNR peripapilar ocorreriam em condições especiais como o edema de disco óptico, disco inclinado, drusas de papila e atrofia peripapilar, em que as alterações anatômicas do disco óptico podem dificultar ou falsear as medidas peripapilares. Além disso, a divisão da mácula em quadrantes por linhas perpendiculares passando pela fóvea favorece a correlação com áreas do CV. Monteiro e colaboradores⁽³³⁾ demonstraram que os defeitos de CV correlacionaram-se de maneira mais forte com a mácula dividida em quadrantes do que com os setores da pCFNR em pacientes com hemianopsia temporal.

Como os primeiros aparelhos de TCO mensuravam apenas a espessura total da mácula, pequenas perdas neurais seriam mais difíceis de ser demonstradas. Atualmente, *softwares* contidos nos aparelhos identificam os limites de cada camada e medem sua espessura⁽¹²⁴⁾. Dessa forma, as medidas isoladas da CFNR e da CCG macular puderam ser obtidas, melhorando a sensibilidade da quantificação da perda neural nas doenças da via óptica. Medidas do chamado complexo de células ganglionares (CxCG), composto pela CFNR, os corpos celulares das CGR e os axônios e dendritos da camada plexiforme interna (CPI), são muito utilizadas em estudos relacionados à via óptica anterior⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾.

Redução da espessura do CxCG já foi demonstrada no pré-operatório de lesões

compressivas hipofisárias^(114, 128) e nos pacientes com AB e defeitos de CV temporais sequelares^(33, 129) em relação a indivíduos normais, sendo na maioria dos estudos a região nasal da mácula a mais afetada. Alterações no CxCG poderiam ser detectadas na presença de defeitos temporais do CV mesmo sem alterações da CFNR⁽¹³⁰⁾.

Em alguns estudos, a espessura do CxCG apresentou maior relação com a recuperação de CV que a pCFNR^(128, 131, 132). Mesmo na presença de defeitos de CV profundos, observou-se grande recuperação funcional quando não se observavam alterações no CxCG^(131, 133). Porém, de forma controversa, alguns trabalhos mostram reduções significativas do CxCG sem alterações funcionais detectadas^(128, 134, 135). Tieger e colaboradores⁽¹²⁸⁾ demonstraram redução do CxCG binasal em pacientes com defeitos de CV mínimos ou inexistentes. Monteiro⁽¹³⁰⁾ descreveu redução da espessura do CxCG de uma paciente em seguimento por 21 meses precedendo piora do CV, sugerindo que a análise do CxCG poderia detectar compressões quiasmáticas precoces, possivelmente anteriores à ocorrência de perda de CFNR ou ainda de perda funcionais. Novos estudos poderão auxiliar esse entendimento.

Ainda sobre a análise da mácula pela TCO, de Araújo⁽¹³⁶⁾ e colaboradores descreveram aumento da espessura da camada nuclear interna (CNI), camada plexiforme externa (CPE) e camada de fotorreceptores, sugerindo que as alterações da retina interna poderiam afetar secundariamente as camadas mais externas. Monteiro e colaboradores demonstraram significativo aumento da espessura da CNI em relação a controles e espaços hiporrefletivos intrarretinianos (microcistos) nessa topografia em 21,2% de 33 olhos com AB do nervo óptico e defeito de CV temporal, que poderiam ser resultado de um processo de degeneração trans-sináptica; o aumento de espessura da CNI poderia estar relacionado tanto a esses microcistos quanto a um processo reativo secundário à degeneração axonal⁽¹²⁹⁾.

Podemos citar como limitações da TCO possíveis erros de segmentação, avaliação da camada sem distinção de células saudáveis das disfuncionais e ainda dados de referência para comparação que podem não corresponder ao indivíduo ou população em estudo.

3.4 AVALIAÇÃO DA MICROVASCULATURA RETINIANA NAS AFECÇÕES DA VIA ÓPTICA ANTERIOR

3.4.1 Anatomia vascular da retina

A artéria central da retina é um ramo da artéria oftálmica e entra no nervo óptico aproximadamente 1 cm atrás do globo ocular, originando arteríolas e capilares que são responsáveis pela nutrição das camadas mais internas da retina, enquanto o terço externo da retina é nutrido pela coriocapilar. Vênulas e veias retinianas formam a veia central da retina, que deixa o globo ocular e drena o sangue venoso para o seio cavernoso.

Estudos mais antigos baseados na histologia da retina de primatas^(137, 138) descrevem a existência de diferentes redes capilares, geralmente separados em planos mais superficiais (na CFNR e na CCG) e mais profundos (na CNI e na CPE). Podemos simplificar a descrição dos plexos capilares, com base em trabalhos como de Snodderly⁽¹³⁸⁾ e Spaide⁽¹³⁹⁾ e colaboradores, da seguinte forma: plexo capilar peripapilar radial (PCPR), com capilares paralelos às fibras nervosas da retina, responsáveis pelo seu suprimento sanguíneo⁽¹⁴⁰⁾; plexo vascular superficial (PVS), suprido pela artéria central da retina e composto por artérias, arteríolas, capilares, veias e vênulas posicionadas na CCG; plexo capilar intermediário (PCI) e plexo capilar profundo (PCP), sendo esses dois últimos mais profundos, com uma configuração lobular e

abastecidos por anastomoses do PVS (Figura 4). O PCI seria composto pelos capilares presentes entre a camada plexiforme interna (CPI) e o limite superior da camada nuclear interna, enquanto o PCP estaria na interface da camada nuclear interna com a camada plexiforme externa. Há ainda uma área livre de vasos localizada no centro da fóvea, conhecida como zona avascular da fóvea (ZAF). Nessa região central, as camadas internas da retina estão ausentes e encontramos a maior densidade de fotorreceptores⁽¹⁴¹⁾.

Figura 4 - Imagem representando o posicionamento dos plexos vasculares da retina em relação às camadas da retina

FONTE (figura adaptada): Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. JAMA Ophthalmol. 2015;133(1):45-50

Dos primeiros trabalhos publicados na década de 60 até recentemente, o exame de angiofluoresceinografia (AGF) era o exame padrão para avaliação clínica dos vasos da retina. Após a injeção de contraste intravenoso, são capturadas fotografias sequenciais dos momentos iniciais até os mais tardios utilizando estímulos luminosos e filtros específicos para avaliar a circulação sanguínea retiniana. O exame mostra a anatomia vascular e pode exibir alterações como quebra de barreira vascular e extravasamento do contraste em algumas patologias. Apesar da excelente aplicação clínica, observou-se que o exame não evidenciava todos os capilares retinianos descritos nos estudos histológicos, ou ainda a circulação da coroide (que poderia ser

estudada através de outro exame denominado angiografia com indocianina verde). Demonstrou-se que as imagens da AGF correspondiam aos vasos do PVS, enquanto o PCPR e os capilares dos plexos profundos não eram visualizados pelo método^(138, 142), possivelmente decorrente da dispersão da luz nos tecidos retinianos⁽¹⁴³⁾.

Com o advento da TCO, surgiu uma nova ferramenta para que se tentasse analisar o fluxo sanguíneo retiniano, sem a necessidade de uso de contraste. Os primeiros estudos utilizaram os princípios do efeito *Doppler* na análise de sucessivos *A-scans* para detectar o movimento nos capilares retinianos, descrito como TCO-*Doppler*^(144, 145). A direção do fluxo sanguíneo na retina, perpendicular ao feixe de luz emitido pelo aparelho de TCO seria um dos limitadores do método. De qualquer forma, as pesquisas envolvendo a TCO-Doppler, junto ao crescente aumento da velocidade de aquisição de imagens pela TCO, impulsionaram novas pesquisas e o surgimento da Angio-TCO.

3.4.2 Angiotomografia de coerência óptica

A Angio-TCO surgiu como um novo método diagnóstico que permite a visualização da microcirculação da retina e da coroide de forma não invasiva, sem a necessidade de injeção de contraste intravenoso^(146, 147). Essa tecnologia utiliza os princípios da TCO convencional com rápidas velocidades de aquisição (TCO-SD e TCO-SS) da seguinte forma: múltiplos *B-scans* são realizados de forma repetida em uma mesma região do tecido retiniano e o aparelho baseia-se na comparação dessas imagens ponto a ponto, interpretando variações de refletividade como locais onde há objetos em movimento. Entre as estruturas da retina, o único movimento esperado seria o oriundo do fluxo sanguíneo. Dessa forma, esses pontos de variação de sinal são interpretados como os vasos retinianos e o aparelho gera imagens desses capilares nas

diferentes camadas segmentadas da retina. Os locais em que não há uma diferença entre as repetidas imagens são interpretados como áreas estacionárias e, portanto, sem vasos. Os primeiros estudos clínicos oftalmológicos utilizando essa tecnologia começaram a ser publicados em 2012^(7, 148, 149).

Entre as vantagens da Angio-OCT podemos citar a visualização dos capilares retinianos em imagens com alto contraste e boa definição sem a utilização de contraste intravenoso, de forma rápida e sem potenciais danos ao paciente, podendo inclusive ser repetida se necessário sem riscos, fornecendo informações reprodutíveis⁽¹⁵⁰⁾. Dados volumétricos podem ser gerados para cada região de interesse (chamada de *slab* em inglês), possibilitando imagens dos plexos capilares superficiais e profundos, além da coriocapilar. Além disso, os dados da TCO convencional são adquiridos simultaneamente.

Por outro lado, a Angio-TCO tem suas limitações. Como são realizadas repetidas imagens de uma mesma região, necessita-se de alta velocidade de aquisição de imagens e, muitas vezes, de um tempo de aquisição maior. O tempo entre os repetidos escaneamentos é um fator de grande importância na detecção de áreas com fluxo sanguíneo: intervalos curtos reduziram os artefatos produzidos pelos movimentos do globo ocular, mas também teriam menor sensibilidade em detectar objetos em movimento lento uma vez que esses poderiam ter se deslocado muito pouco em um intervalo curto de tempo (vasos com baixo fluxo sanguíneo, por exemplo, não seriam detectados). Por outro lado, intervalos maiores, apesar de proporcionarem maior sensibilidade na detecção de moléculas em movimento lento, não distinguem diferenças de fluxo de moléculas mais rápidas a partir de um certo limite de velocidade, aumentam o tempo de exame e possibilitariam maiores movimentos do globo ocular durante a aquisição de imagem⁽¹⁵¹⁾. Na teoria, repetidos escaneamentos com intervalos muito

curtos e com um feixe de luz de pequeno diâmetro seriam capazes de medir o fluxo sanguíneo⁽¹⁵²⁾.

Na prática, os aparelhos de Angio-TCO em sua maioria fornecem informações sobre a densidade de vasos em cada região da retina com base na informação de ausência ou presença de fluxo sanguíneo, de acordo com uma velocidade de fluxo mínima e máxima para sua detecção; fluxos podem ser classificados como lentos ou rápidos em alguns aparelhos, mas não sua quantificação. Além disso, a Angio-TCO não possibilita uma avaliação dinâmica da permeabilidade vascular, ou seja, não identifica áreas de extravasamento vascular como a AGF. O papel do *software* e do tipo de algoritmo que define como a diferença entre as imagens é interpretada como fluxo sanguíneo é outro ponto de grande importância e que pode influenciar resultados e produzir potenciais artefatos. A diferença de fase ou de amplitude de sinal da TCO podem ser utilizadas pelos algoritmos. A depender do aparelho de Angio-TCO utilizado, os protocolos de varredura, o processamento de imagens e o algoritmo para análise de fluxo variam, influenciando a sensibilidade do aparelho e a aparência das imagens resultantes de sua análise. Com base nisso, é importante ter muito cuidado ao comparar exames realizados em diferentes aparelhos⁽¹⁵³⁾.

Artefatos relacionados a qualidade do sinal, movimentação do globo ocular, ato de piscar durante o exame, erros de segmentação e ferramentas de correção de imagem do próprio *software* podem ocorrer. Sinais de menor intensidade podem ocorrer por opacidades de meios como catarata ou ainda irregularidades corneanas, gerando artefatos e problemas na identificação de vasos com baixo fluxo. Sinais obtidos pela Angio-TCO provenientes do vítreo e da coroide, por exemplo, não oriundos da retina, podem ser chamados de interferências ou ruídos, e suas variações seriam capazes de produzir artefatos. Os aparelhos de Angio-TCO são programados para reduzir esses

artefatos muitas vezes considerando um sinal mínimo advindo do tecido ocular para ser interpretado. Com isso, podem surgir outros artefatos a partir dessa ferramenta, conhecidos como artefatos de atenuação (onde não seria identificado um fluxo sanguíneo lento que gera baixo sinal, apesar de ele existir)⁽¹⁵⁴⁾. Os movimentos do globo ocular também podem afetar a aquisição ou a interpretação das imagens da Angio-TCO. Para tentar reduzir esse artefato, os aparelhos contam com dois métodos: tentam detectar em tempo real o movimento do olho e ajustar a área de escaneamento enquanto a aquisição de imagem acontece ou ainda corrigem a imagem após sua aquisição (para isso, imagens ortogonais são adquiridas)⁽¹⁵⁵⁾. Influências dos movimentos dentro do próprio tecido ocular como o movimento pulsátil do enchimento coroideano também tentam ser eliminadas pelos algoritmos dos aparelhos de Angio-TCO, uma vez que poderiam influenciar seus resultados⁽¹⁵⁶⁾. Sombras dos plexos vasculares mais superficiais projetadas nos tecidos retinianos mais profundos são uma importante fonte de artefatos que também tentam ser corrigidas pelos aparelhos mas devem ser considerados na análise de camadas profundas⁽¹⁵⁷⁾. Por último, erros de segmentação das camadas da retina são um dos mais importantes artefatos na análise das imagens de Angio-TCO, principalmente em patologias com significativas alterações da anatomia retiniana. A revisão da identificação das camadas pelo *software* e correção de possíveis erros pode minimizar esse efeito⁽¹⁵⁸⁾.

Em um artigo de revisão, Brucher e colaboradores⁽¹⁵⁹⁾ relatam fortes indicativos de que a DV medida pela Angio-TCO é menor quanto maior a idade, o comprimento axial do globo ocular ou ainda nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica. Segundo estudo de Chua e colaboradores⁽¹⁶⁰⁾, redução da DV macular (mDV) seria observada em pacientes com pressões arteriais sistêmicas mais altas e menores taxas de filtração glomerular. Fatores como espessura total da mácula e cirurgia de catarata

prévia estariam relacionados a DV maiores. Outros fatores como ambliopia, suprimento de oxigênio do indivíduo, uso de cafeína, tabagismo, atividade física, uso de medicações poderiam influenciar a DV, com necessidade de mais estudos.⁽¹⁵⁹⁾

3.4.3 Angiotomografia de coerência óptica na avaliação dos capilares da retina em neuropatias ópticas

O advento da Angio-OCT possibilitou a visualização de detalhes da circulação retiniana que não eram acessados na prática clínica, podendo auxiliar no entendimento da patogênese de diversas doenças e, com o avanço dos estudos, no diagnóstico, avaliação de progressão e indicações de tratamentos.

Entre as principais doenças estudadas nos últimos anos através da Angio-TCO podemos citar a degeneração macular relacionada a idade^(149, 161), em que hoje se pode evidenciar complexos neovasculares da coroide que em alguns casos não são visualizados diretamente na TCO convencional e identificar a morfologia desse complexo neovascular (auxiliando em algumas condutas), o diabetes^(8, 162), na qual se permite a identificação de áreas de má perfusão retiniana, análise da ZAF, além de outras alterações vasculares, e inúmeras outras patologias como as oclusões venosas retinianas, telangiectasias maculares, coriorretinopatia central serosa e, entre as doenças que afetam o disco óptico, principalmente o glaucoma.

Se, por um lado, alterações capilares já eram esperadas em doenças vasculares da retina, por outro, reduções da medida de DV peripapilar (pDV) e mDV também foram descritas em estudos recentes envolvendo olhos com glaucoma⁽¹⁶³⁻¹⁶⁸⁾. No glaucoma, a Angio-OCT mostrou habilidade em diferenciar olhos saudáveis de olhos de pacientes com glaucoma e ainda poderia ajudar no seguimento de pacientes com glaucoma avançado, ou ainda na identificação daqueles com maior risco de progressão

da doença⁽¹⁶⁹⁾.

Nos últimos anos, diversos estudos utilizando a Angio-TCO analisaram os plexos capilares retinianos macular e peripapilar em doenças neuro-oftalmológicas. Em patologias isquêmicas, como a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, redução da pDV e mDV ocorreria principalmente nas fases mais tardias e essas alterações mostram correspondência com as alterações estruturais e funcionais encontradas em outros exames complementares^(170, 171). Na atrofia óptica dominante⁽¹⁷²⁾, redução da pDV foi documentada em relação a controles saudáveis, especialmente nos setores temporal e temporal inferior e apresentaram correlação com a AV, exame de CV e pCFNR dos pacientes. Balducci e colaboradores⁽¹⁷³⁾ avaliaram 22 pacientes com diagnóstico de neuropatia óptica hereditária de Leber em diferentes estágios, mostrando alterações vasculares progressivas principalmente no setor peripapilar temporal; um dado importante desse estudo é a observação de que a redução da pDV foi detectada junto com a redução da espessura das CCG e CPI, mas antes da redução da espessura da pCFNR.

Redução da mDV superficial (mDVsup) e da pDV em pacientes com esclerose múltipla (EM) também foi documentada em estudos com Angio-TCO em pacientes com ou sem história de neurite óptica prévia⁽¹⁷⁴⁾. Alterações no fluxo sanguíneo do disco óptico em pacientes com EM também foram descritos por Spain e colaboradores⁽¹⁷⁵⁾ e Wang e colaboradores⁽¹⁷⁶⁾. Na neuromielite óptica⁽¹⁷⁷⁾, redução da pDV e mDV também pode ser identificada em pacientes com ou sem história de neurite óptica (NO) prévia e poderia ocorrer antes mesmo de um episódio de NO ou ainda da atrofia da pCFNR.

Alterações microvasculares da retina medidas pela Angio-TCO em patologias que acometem o SNC também vem sendo estudadas recentemente na busca de

biomarcadores para doenças neurológicas, uma vez que a retina e o cérebro compartilham origens embrionárias semelhantes e alterações vasculares retinianas poderiam ser homólogas a alterações vasculares cerebrais⁽¹⁷⁸⁾. Redução da DV retiniana foi observada na doença de Parkinson por Shi e colaboradores⁽¹⁷⁹⁾. Redução da mDV e aumento da ZAF foram reportados em pacientes com doença de Alzheimer (DA) e comprometimentos cognitivos⁽¹⁸⁰⁻¹⁸²⁾. Em pacientes assintomáticos com marcadores positivos para DA, O'Bryhim e colaboradores⁽¹⁸³⁾ observaram aumento da ZAF em 14 pacientes com sinais de DA pré clínica em comparação com controles; por outro lado, em um estudo de Kreeker e colaboradores⁽¹⁸⁴⁾, mDV e pDV foram maiores nos pacientes com DA pré clínica em relação a controles, levantando hipóteses de que poderia haver uma fase pré-clínica de angiogênese. A DA é uma doença neurodegenerativa em que o paciente apresenta perda gradual de funções cerebrais de forma irreversível e o diagnóstico precoce e o reconhecimento de indivíduos com grande risco de progressão seriam de suma importância em possíveis tratamentos. Acredita-se que componentes vasculares façam parte da história natural da doença, contribuindo na ocorrência e/ou progressão da patologia ou ainda como alterações secundárias e, portanto, a pesquisa de alterações microvasculares na retina como biomarcadores da doença é um assunto de grande interesse científico, ainda mais sendo acessado por um exame não invasivo como a Angio-TCO^(185, 186). Mais estudos acerca desse tema são necessários e podem auxiliar no entendimento da fisiopatologia da doença e na busca por opções terapêuticas.

Em relação às doenças compressivas da via óptica, as publicações apontam para uma redução da DV retiniana associada a perda neural. Higayashima e colaboradores⁽¹⁸⁷⁾ relataram redução da pDV em correspondência com defeitos de CV por compressão quiasmática em 4 pacientes. Não foram observadas alterações na mDV

nesse trabalho. O pequeno número de olhos do estudo, a falta de um grupo controle, as diferenças de métodos de CV realizados e a análise da DV de forma ortogonal (dividida em quadrantes por linhas horizontal e vertical passando pelo disco óptico) foram fatores limitantes do trabalho. Parrozani e colaboradores⁽¹³⁾ identificaram redução da mDV profunda (mDVprof) e da pDV, entretanto, sem alterações na mDVsup em pacientes com atrofia óptica por gliomas da via óptica posterior. Os achados da pDV e pCFNR demonstraram correlação (em suas médias globais uma vez que setores específicos não foram avaliados), enquanto as mDV não mostraram correlação com o CxCG. Exames de CV não foram realizados no estudo. Com os achados, sugeriu-se que um remodelamento vascular da retina poderia ocorrer secundário a alterações neurais retinianas em pacientes com perda neural por gliomas da via óptica posterior.

Nesse contexto, como o padrão de perda neural e de perda de CV é bem definido nos casos de compressão quiasmática e não há um componente vascular primário provável em sua fisiopatologia, a avaliação da DV nesses pacientes em comparação com controles e a correlação dos parâmetros da DV com parâmetros funcionais e estruturais por setores poderia auxiliar no entendimento da relação das alterações microvasculares e da perda neural da retina.

4. MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, transversal, descritivo e prospectivo, realizado segundo os princípios da Declaração de Helsinki, com aprovação da comissão de ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) em 06/07/2017, parecer n° 2.160.495 (Anexo A). Assumindo que indivíduos saudáveis apresentam uma mDV de $41.2 \pm 3.4\%$ ⁽¹⁸⁸⁾, 24 olhos em cada um dos grupos permitiria que se encontrasse uma diferença de pelo menos 10% da DV macular com poder do teste de 80% e intervalo de confiança de 95%. O tamanho da amostra foi calculado para comparar os dois grupos, assumindo um teste bicaudal.

4.2 AMOSTRA

4.2.1 Participantes com AB do nervo óptico

Os participantes com AB do nervo óptico do presente estudo foram selecionados entre os pacientes do ambulatório de neuro-oftalmologia do HCFMUSP. Todos os participantes foram orientados quanto ao protocolo de pesquisa e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo B). Foram incluídos 33 olhos de 26 pacientes obedecendo os seguintes **critérios de inclusão**:

1. Idade acima de 18 anos;
2. Presença de compressão quiasmática por tumores de hipófise com evidência radiológica na época do diagnóstico e tratada clínica ou cirurgicamente, com documentação radiológica de descompressão da via

- óptica há pelo menos seis meses;
3. Defeito campimétrico restrito ao hemisocampo temporal avaliado através de CV Humphrey 24-2 SITA (*Swedish interactive thresholding algorithm*) Standard (CV 24-2) com parâmetros confiáveis com pelo menos três pontos adjacentes dentro do hemisocampo temporal com PSD com $P < 5\%$, respeitando a linha média vertical e estável há pelo menos 6 meses;
 4. Hemisocampo nasal dentro da normalidade, definido como a ausência de 3 ou mais pontos no *pattern deviation* com sensibilidade $p < 5\%$ no CV 24-2;
 5. AV melhor que ou igual a 20/30;
 6. Erros de refração de até 5 dioptrias esféricas no eixo de maior ametropia;
 7. Boa colaboração para realização dos exames;
 8. Pressão intraocular aferida menor que 21 mmHg.

4.2.2 Grupo controle

O grupo controle foi formado por voluntários compostos de acompanhantes de pacientes e funcionários do hospital com idades semelhantes aos participantes do grupo de estudo. Todos os participantes foram orientados quanto ao protocolo de pesquisa e assinaram o TCLE (Anexo C). Dos 44 olhos examinados de 22 pacientes, 2 olhos foram excluídos (por opacidade de meios – catarata e opacidade corneana - prejudicando os exames complementares) e os demais 42 olhos foram incluídos obedecendo os seguintes **critérios de inclusão**:

1. Indivíduo com idade acima de 18 anos pareada com o respectivo participante do grupo de estudo com um desvio de mais ou menos cinco anos;

2. AV corrigida de 20/20;
3. Erro de refração de até cinco dioptrias esféricas no eixo de maior ametropia;
4. Exame de CV automatizado confiável e normal definido como MD (do inglês, *Mean Deviation*) e PSD (do inglês, *pattern standard deviation*) dentro de 95% da normalidade e resultado normal do GHT (do inglês *Glaucoma Hemifield Test*);
5. Exame de fundo de olho normal;
6. Boa colaboração para realização dos exames;
7. Pressão intraocular aferida menor que 21 mmHg.

4.2.3 Critérios de exclusão

Dos 2 olhos excluídos do grupo controle, 1 apresentava catarata e, o outro, opacidade corneana. Foram critérios de exclusão do grupo de estudo e do grupo controle a presença de qualquer uma das seguintes condições:

1. Cirurgia intraocular prévia, exceto por cirurgia de catarata sem complicações há mais de 6 meses;
2. Opacidade de meios oculares;
3. Diagnóstico de doença retiniana;
4. Utilização de drogas como cloroquina, hidroxicloroquina ou outras que sabidamente interfiram na condução nervosa ou que causem patologias maculares conhecidas;
5. Diagnóstico de glaucoma e outras neuropatias ópticas ou anomalias de papila;
6. Diagnóstico de diabetes;

7. Diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em tratamento com mais de 3 medicações anti-hipertensivas;
8. Tabagismo, uso abusivo de álcool ou outras drogas;
9. Condições médicas ou psicológicas que impediam o paciente de concluir o estudo ou assinar o TCLE.

4.3 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Todos os indivíduos foram submetidos a exame oftalmológico completo incluindo medida da AV com melhor correção, avaliação da motilidade ocular extrínseca, reações pupilares, biomicroscopia anterior, tonometria de aplanção, mapeamento de retina, exame de CV computadorizado, TCO e Angio-TCO.

4.3.1 Exame de campo visual

O exame de CV foi realizado no perímetro computadorizado de Humphrey (Humphrey systems, San Diego, CA, modelo HFA II 750) com a estratégia 24-2 (SITA-Standard test) utilizando o estímulo do tamanho III de Goldman sobre um fundo de luz branca com luminância de 100cd/m². Para que o exame de CV fosse considerado confiável, deveria apresentar índices de perdas de fixação iguais ou menores que 20%, falso-positivos iguais ou menores que 15% e falso-negativos iguais ou menores que 30%. Nos participantes com AB de nervo óptico, além da presença de defeitos campimétricos temporais parciais ou completos, o hemisocampo nasal deveria se apresentar dentro da normalidade, definida como a ausência de 3 ou mais pontos no *pattern deviation* com sensibilidade $p < 5\%$ no CV 24-2. O exame com a estratégia 10-2 foi realizado após um período de descanso de pelo menos 15 minutos.

A sensibilidade média (SM) global do CV 24-2 foi calculada a partir dos valores de sensibilidade em dB dos 50 pontos do mapa de desvio total (excluindo os 2 pontos mais nasais, 1 ponto acima da mancha cega e 1 ponto abaixo da mancha cega). A SM do CV 24-2 também foi calculada para o hemisfério nasal (26 pontos nasais do teste), para o hemisfério temporal (24 pontos temporais do teste) e para 6 setores do CV conforme mapa descrito por Garway-Heath e colaboradores⁽¹⁸⁹⁾. Para o propósito desse trabalho, calculamos a média dos 6 pontos no feixe papilomacular, correspondendo ao setor 6 do disco óptico e dos 4 pontos da região 1 correspondentes aos setores temporal e nasal do disco óptico, respectivamente, exatamente como os setores descritos pelos autores. Os 21 pontos superiores do CV correspondentes aos setores nasal-inferior (NI), setor 2, e temporal-inferior (TI), setor 3, do disco óptico descritos por Garway-Heath⁽¹⁸⁹⁾ foram agrupados e tiveram sua média calculada, assim como os 21 pontos inferiores correspondentes aos setores nasal-superior (NS), setor 5, e temporal-superior (TS), setor 4, do disco óptico (Figura 5). A SM do CV 10-2 (68 pontos de teste) foi calculada de forma global, média dos 34 pontos dos hemisférios nasal e temporal e em quadrantes.

Figura 5 – Imagem esquemática da divisão em 6 setores do CV 24-2 utilizada no estudo.
 FONTE (figura adaptada, baseada no mapa descrito por Garway-Heath e colaboradores⁽¹⁸⁹⁾): Monteiro ML, Costa-Cunha LV, Cunha LP, Malta RF. Correlation between macular and retinal nerve fibre layer Fourier-domain OCT measurements and visual field loss in chiasmal compression. Eye (Lond). 2010;24(8):1382-90.

Os valores da SM do CV foram convertidos de dB (escala logarítmica) para a unidade 1/Lambert (escala linear) de acordo com a fórmula: $1/L=10^{(dB/10)}$, ou seja, 10 elevado à potência do valor do dB dividido por 10.

Esta conversão baseia-se em estudos prévios que sugerem uma correlação linear entre a perda de sensibilidade diferencial a luz no CV e número de CGR^(113, 190-192).

4.3.2 Tomografia de coerência óptica

Os participantes do estudo foram submetidos ao exame de TCO e Angio-TCO utilizando o aparelho TCO-SS (DRI OCT Triton Plus® V.10.11., Topcon, Japan) com velocidade de aquisição de imagens de 100.000 *A-scans*/s. Os protocolos de varredura das imagens da TCO abrangeram uma área macular de 7x7mm centrada na fóvea e uma área de 6x6mm ao redor do nervo óptico com uma densidade de 512 *A-scans* x 256 *B-scans*. Apenas imagens com índices de qualidade maior que 40, sem sinais de artefatos ou movimentos oculares foram analisadas.

As medidas da espessura pCFNR foram obtidas através do *software* do fabricante que gera esses dados em um mapa circular de 3.4mm de diâmetro centrado no nervo óptico. Foram obtidos o valor médio global da pCFNR e os valores de espessura da pCFNR em 6 setores ao redor do nervo óptico: temporal (T) (310-41°), TS (41-80°), NS (80-120°), nasal (N) (121-230°), NI (231-270°) e TI (271-310°), de acordo com o mapa descrito por Garway-Heath e colaboradores⁽¹⁸⁹⁾. Com base nos objetivos desse estudo, os setores NS e TS foram agrupados, assim como os setores NI e TI resultando nos setores superior (S) (80°) e inferior (I) (80°), respectivamente (Figuras 5 e 6). Foram ainda estimadas as médias dos setores S e I, denominada média supero-inferior (S-I) e dos setores N e T, denominada média nasotemporal (N-T).

A segmentação das camadas da região macular foi gerada automaticamente pelo *software* do aparelho e foram obtidas com base em um mapa de espessura quadrado cobrindo uma área de 6x6mm da área total de 7x7mm de escaneamento da mácula e dividido em 100 pequenos quadrados iguais (Figura 6). As medidas de espessura macular foram calculadas de forma global, nas metades nasal e temporal da mácula com 50 pequenos quadrados cada e em quadrantes (25 pequenos quadrados cada).

Figura 6 – Representação esquemática da área macular de 6x6mm dividida em 100 pequenos quadrados iguais onde foram obtidas as medidas de espessura das camadas da retina pela TCO (imagem à esquerda). À direita, setores considerados para medidas da espessura da pCFNR geradas a partir de um mapa circular de 3,4mm de diâmetro centrado no nervo óptico.

Para análise macular foram calculadas a espessura total da mácula, as medidas de espessura da CFNR e da CCG somada a CPI. Para correlação com a mDVsup foram utilizadas as medidas do CxCG (CFNR+CCG+CPI) macular (mCxCG).

Essas diferentes áreas de análise das medidas da região peripapilar e macular foram obtidas com intuito de melhor estudar as correlações de estrutura-função, uma vez que a perda neural da compressão quiasmática em pacientes com perda de CV em hemisfério temporal ocorre principalmente na metade nasal da mácula e nos setores nasal e temporal da pCFNR.

4.3.3 Angiotomografia de coerência óptica

As imagens de Angio-TCO foram obtidas com o mesmo aparelho de TCO-SS (DRI OCT Triton Plus® V.10.11., Topcon, Japan). No presente estudo, foram obtidas imagens peripapilares de 4,5x4,5mm centradas no disco óptico e de 6x6mm centradas na fôvea (Figura 7). As imagens *en-face* foram analisadas por um examinador externo para garantir que não existissem sinais de grandes movimentos oculares (definidos como duplicação de bordos das imagens, descontinuidades abruptas de grandes vasos retinianos) ou artefatos gerados pelo ato de piscar (presença de faixas horizontais pretas na imagem *en-face*) e deveriam ainda apresentar um índice de qualidade de sinal maior que 40. O exame era repetido nos casos que não fossem obtidas imagens satisfatórias.

A segmentação das camadas da retina foi realizada de forma automática pelo *software* do aparelho (IMAGEnet 6V.1.21.11783) gerando diferentes imagens *en-face*. A pDV foi avaliada da membrana limitante interna (MLI) até a interface da CFNR e a CCG. As imagens do plexo capilar superficial da mácula correspondem à região de 2,6µm abaixo da MLI até 15,6µm abaixo da interface da CPI e da CNI, fornecidas automaticamente pelo *software* do aparelho e esquematizadas na figura (Figura 7). Todas as imagens foram revisadas quanto à centralização e à segmentação, corrigidas de forma manual na presença de erros.

Figura 7 – Coluna A: Representação das áreas escaneadas pela Angio-TCO centradas no disco óptico e na fôvea. Coluna B: Limites considerados para análise da pDV (primeira linha) e mDVsup (segunda linha). Coluna C: imagens *en-face* da DV em escala de cinza

Para a quantificação da DV, que não era fornecida automaticamente pelo aparelho no momento do estudo, as imagens foram exportadas e analisadas utilizando o *software* ImageJ (National Institute of Health, Bethesda, MD, E.U.A.). As imagens em escala de cinza foram transformadas em imagens binárias (preto e branco) baseadas no limiares de intensidade do método de Otsu⁽¹⁹³⁾. Como resultado, obtém-se uma imagem em branco e preto onde a área em branco corresponde aos vasos retinianos (Figura 8). A DV foi obtida pela divisão dos pixels da imagem correspondentes aos vasos pelo número de pixels da imagem inteira.

Figura 8 – Imagem *en-face* da pDV em escala de cinza (à esquerda) obtida pelo *software* do aparelho de Angio-TCO e respectiva imagem após processo de binarização (à direita)

Para a análise peripapilar, definimos uma área circular de 3,4mm centrada no disco óptico e excluimos uma área concêntrica de 1,7mm de diâmetro, restando um anel de 0,7mm de largura (Figura 9). A pDV foi calculada nessa área anelar de forma global (360°) e nos setores T (90°), S (80°), N (110°) e I (80°), e médias S-I e N-T (médias dos setores S e I e dos setores nasal e temporal, respectivamente).

A mDV foi calculada de forma global, em quadrantes e nas metades nasal e temporal da retina passando pela fóvea (Figura 9).

Figura 9 – À esquerda, imagem esquemática dos setores temporal (90°), superior (80°), nasal (110°) e inferior (80°) da área anelar considerada para medida da pDV. À direita, região macular dividida em quadrantes através de linhas ortogonais passando pela fôvea para medida da mDV

4.4 ANÁLISE DOS DADOS E ESTATÍSTICA

Os olhos foram separados em dois grupos: 1) olhos de pacientes com AB do nervo óptico e 2) olhos de controles normais. O teste Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a aderência ou não à normalidade dos dados. Os dois grupos foram comparados utilizando Equações de Estimativas Generalizadas (GEE)⁽¹⁹⁴⁾ de tal forma a compensar a interdependência entre os dois olhos, já que alguns pacientes tiveram os dois olhos incluídos no estudo. Área sob curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) ou AROC foram usadas para avaliar a habilidade diagnóstica dos parâmetros estudados e foram comparadas com o método de DeLong et al⁽¹⁹⁵⁾.

Para avaliar a correlação entre as diferentes medidas da TCO-SS, a função visual (defeito de CV) e a Angio-TCO foi utilizado o teste de Pearson. Além disso, foi utilizada a análise de regressão linear para avaliar a correlação entre os valores obtidos na Angio-TCO, na TCO-SS e a perda de CV expressa na escala 1/L. Os cálculos foram feitos com a ajuda do pacote estatístico SPSS, versão 20.0. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Uma vez que múltiplas comparações foram feitas durante o estudo, também foram estimados os valores com significância $p < 0,01$ e $p < 0,001$.

5. RESULTADOS

Um total de 33 olhos com AB do nervo óptico de 26 pacientes (13 mulheres) e 42 olhos de 22 controles (11 mulheres) foram estudados. Entre os indivíduos com AB do nervo óptico, 22 eram caucasianos, 2 negros e 2 orientais. No grupo controle, havia 20 caucasianos e 2 orientais. A média de idade foi de 47.8 ± 12.4 anos (entre 21-75) nos olhos com AB do nervo óptico e de 48.4 ± 14.3 anos (entre 24-71) nos controles ($p=0.90$). A média $\pm$ desvio padrão do equivalente esférico foi de -0.33 ± 0.89 dioptrias no grupo da AB, sendo a AV nesse grupo 20/20 em 29 olhos, 20/25 em 2 olhos e 20/30 em outros dois olhos. No grupo controle, todos apresentavam AV 20/20, com equivalente esférico de $+0.14 \pm 1.60$ ($p=0.22$). Dos 26 participantes com AB do nervo óptico, 24 tinham diagnóstico de adenoma de hipófise, enquanto 2 foram diagnosticados com craniofaringeoma. Dezesseis olhos apresentaram defeito de CV temporal completo, 6 tinham defeito campimétrico de aproximadamente 1 quadrante e 11 olhos, defeitos menores que 1 quadrante. A figura 10 mostra os exames de CV, TCO e Angio-TCO de um olho do grupo controle e exemplos ilustrativos de 3 participantes com AB do nervo óptico e diferentes graus de defeitos de CV temporal.

Figura 10 – Imagens de exames de um olho do grupo controle (primeira linha), dois casos de defeito de CV temporal parcial (segunda e terceira linhas) e um caso de defeito de CV temporal completo (última linha). Coluna A: gráfico em escala de cinza do exame de perimetria computadorizada 24-2. Coluna B: mapa de probabilidade de desvio da normalidade da espessura da pCFNR baseado em banco de dados do aparelho (amarelo=fora dos 95% normais; vermelho=fora dos 99% normais). Coluna C: mapa pseudo-colorido da pDV obtido pelo *software* do aparelho de Angio-TCO. Coluna D: mapa de probabilidade de desvio da normalidade da espessura do CxCG baseado em banco de dados do aparelho (amarelo=fora dos 95% normais; vermelho=fora dos 99% normais). Coluna E: mapa pseudo-colorido da mDVsup obtido pelo *software* do aparelho de Angio-TCO

Os valores da SM global, em hemis campo temporal e em hemis campo nasal dos CV dos olhos com AB foram -9.3 ± 5.1 , -19.8 ± 10.8 e -2.1 ± 1.4 dB, respectivamente. Os valores correspondentes aos olhos normais foram -0.7 ± 1.2 , -0.5 ± 1.2 e -0.9 ± 1.4 dB. Divididos por setores, os defeitos de CV foram -21.8 ± 10.8 (setor 1), -9.8 ± 4.6 (média dos setores 2 e 3), -7.9 ± 5.3 (média dos setores 4 e 5) e -13.5 ± 9.1 dB (setor 6) nos olhos com AB do nervo óptico. Os valores correspondentes dos olhos controles foram -0.1 ± 1.3 , -0.7 ± 1.7 , -0.8 ± 1.2 e -0.2 ± 1.3 dB. Todos os parâmetros calculados do CV foram significativamente menores nos pacientes com AB quando comparados com os controles. A tabela 1 e a Figura 11 mostram as comparações entre as medidas de DV

nos dois grupos. Todos os parâmetros da pDV foram significativamente reduzidos nos olhos com AB comparados aos controles considerando $p < 0,05$. Apenas o setor peripapilar superior não apresentou diferença estatisticamente significativa considerando $p < 0,001$. Todos os parâmetros exceto o quadrante temporal superior e a hemirretina temporal da mácula foram significativamente menores nos olhos com AB em comparação aos controles.

Figura 11 - Gráfico de caixa (*boxplot*) mostrando as porcentagens médias da DV peripapilar (A) e macular superficial (B) de olhos com AB e controles de acordo com a área estudada (média global, setores, quadrantes maculares e hemirretina). Os setores seguidos por um asterisco (*) não apresentaram diferenças significativas para $p < 0,05$. O setor seguido por dois asteriscos (**) apresentou diferença estatisticamente significativa para $p < 0,05$, mas não apresentou diferença significativa para $p < 0,001$. N-T: média nasotemporal; S-I: média superoinferior; NS: nasal superior; NI: nasal inferior; TS: temporal superior; TI: temporal inferior

Tabela 1 - Comparação das médias ($\pm$ desvio padrão) da densidade vascular peripapilar e macular superficial (pDV e mDVsup) em 33 olhos com atrofia em banda (AB) do nervo óptico e em 42 olhos de controles, com área sob curva ROC (AROC)

Parâmetros	AB (n=33)	Controles (n=42)	valor de p *	AROC (erro padrão)
Densidade Vascular Peripapilar (%)				
Média	34,2 $\pm$ 5,7	43,4 $\pm$ 4,5	<i><0,001</i>	0,91 (0,04)
Setor Superior	48,8 $\pm$ 9,9	54,4 $\pm$ 7,5	<i>0,011</i>	0,71 (0,06)
Setor Temporal	24,2 $\pm$ 8,5	38,0 $\pm$ 8,5	<i><0,001</i>	0,88 (0,04)
Setor Inferior	47,9 $\pm$ 9,1	56,8 $\pm$ 7,3	<i><0,001</i>	0,77 (0,06)
Setor Nasal	21,7 $\pm$ 4,0	30,1 $\pm$ 5,9	<i><0,001</i>	0,89 (0,04)
Média Nasotemporal	22,9 $\pm$ 4,1	33,6 $\pm$ 4,8	<i><0,001</i>	0,96 (0,02)
Média Superoinferior	48,4 $\pm$ 8,8	55,6 $\pm$ 6,1	<i><0,001</i>	0,76 (0,06)
Densidade Vascular Macular (%)				
Média	21,5 $\pm$ 3,2	26,1 $\pm$ 1,7	<i><0,001</i>	0,91 (0,04)
Quadrante NS	26,5 $\pm$ 6,5	32,1 $\pm$ 4,8	<i><0,001</i>	0,78 (0,06)
Quadrante NI	21,9 $\pm$ 6,0	32,4 $\pm$ 3,9	<i><0,001</i>	0,93 (0,03)
Quadrante TS	21,7 $\pm$ 4,8	20,9 $\pm$ 3,1	<i>0,373</i>	0,50 (0,07)
Quadrante TI	15,7 $\pm$ 4,2	18,8 $\pm$ 4,0	<i>0,004</i>	0,70 (0,06)
Hemirretina Nasal	24,2 $\pm$ 5,4	32,3 $\pm$ 3,5	<i><0,001</i>	0,89 (0,04)
Hemirretina Temporal	18,7 $\pm$ 2,8	19,8 $\pm$ 2,4	<i>0,077</i>	0,64 (0,07)

*Equações de Estimativas Generalizadas. Valores significativos para $p < 0,05$ em itálico. NS= nasal superior, NI= nasal inferior, TS= temporal superior, TI= temporal inferior.

Os parâmetros da pDV que melhor diferenciaram os dois grupos foram a média nasotemporal da pDV (AROC=0.96), seguida da média global da pDV (AROC=0.91) e do setor nasal da pDV (AROC=0.89). Em relação a mDVsup, reduções significativas de medidas do grupo com AB foram observadas na medida global, NS, NI, TI e hemirretina nasal (Tabela 1). O parâmetro da mDVsup que melhor diferenciou os dois grupos foi a medida da região NI (AROC=0,93), seguida da média global macular (AROC=0,91) e da mDVsup da hemirretina nasal (AROC=0,89).

A tabela 2 mostra os resultados das medidas da pCFNR e da mCxCG. Os dois grupos diferiram em ambos os parâmetros e em todos os setores estudados ($p < 0,05$,

GEE). Os melhores parâmetros da pCFNR para diferenciar os dois grupos foram a média global da pCFNR, o setor nasal e a média N-T (os três parâmetros apresentaram AROC=1,00). Em relação às medidas da mCxCG, os setores NI e a hemirretina nasal foram os mais eficientes em diferenciar os grupos (AROC=1,00 nos dois casos), seguidos da média global e do quadrante NS (AROC=0,99 nos dois casos).

Tabela 2 - Comparação das médias ($\pm$ desvio padrão) da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (pCFNR) e do complexo de células ganglionares macular (mCxCG) medidas pela TCO em 33 olhos com atrofia em banda (AB) do nervo óptico e em 42 olhos de controles, com área sob curva ROC (AROC)

Parâmetro	AB (n=33)	Controles (n=42)	valor de <i>p</i> *	AROC (erro padrão)
Espessura pCFNR (μm)				
Média	64,67 $\pm$ 10,53	104,21 $\pm$ 12,09	<0,001	1,00 (0,00)
Setor Superior	90,46 $\pm$ 18,38	127,34 $\pm$ 15,90	<0,001	0,93 (0,03)
Setor Temporal	39,36 $\pm$ 10,87	76,67 $\pm$ 11,12	<0,001	0,99 (0,01)
Setor Inferior	97,83 $\pm$ 16,73	141,89 $\pm$ 22,21	<0,001	0,97 (0,02)
Setor Nasal	42,52 $\pm$ 8,60	82,50 $\pm$ 14,61	<0,001	1,00 (0,00)
Média Nasotemporal	41,09 $\pm$ 7,39	79,88 $\pm$ 9,39	<0,001	1,00 (0,00)
Média Superoinferior	94,14 $\pm$ 16,58	134,63 $\pm$ 17,00	<0,001	0,97 (0,02)
Espessura mCxCG (μm)				
Média	80,60 $\pm$ 10,17	105,45 $\pm$ 7,57	<0,001	0,99 (0,01)
Quadrante NS	76,64 $\pm$ 11,80	117,36 $\pm$ 9,25	<0,001	0,99 (0,01)
Quadrante NI	82,54 $\pm$ 11,94	119,22 $\pm$ 9,68	<0,001	1,00 (0,00)
Quadrante TS	79,50 $\pm$ 9,82	93,33 $\pm$ 6,85	<0,001	0,83 (0,05)
Quadrante TI	83,74 $\pm$ 9,82	93,33 $\pm$ 6,85	<0,001	0,77 (0,06)
Hemirretina Nasal	79,59 $\pm$ 11,51	118,29 $\pm$ 9,16	<0,001	1,00 (0,00)
Hemirretina Temporal	81,61 $\pm$ 9,68	92,61 $\pm$ 6,78	<0,001	0,81 (0,05)

*Equações de Estimativas Generalizadas. Valores significativos para $p < 0,05$ em *itálico*. NS= nasal superior, NI= nasal inferior, TS= temporal superior, TI= temporal inferior.

Os parâmetros estudados da Angio-TCO com melhor performance (média N-T da pDV e mDV do quadrante NI) apresentaram significativamente ($p < 0,05$) menores AROCs em relação aos parâmetros de melhor performance medidos pela TCO (média

global, setor nasal e média N-T da pCFNR e espessura do mCxCG do quadrante NI e da hemirretina nasal)

A Tabela 3 mostra as correlações entre as medidas da pDV, pCFNR e SM do CV 24-2. O maior coeficiente de correlação foi observado entre a média N-T da pDV e o setor temporal da pCFNR ($r=0,78$), entre a média N-T da pDV e a média N-T da pCFNR ($r=0,75$) e entre o setor nasal da pDV e o setor nasal da pCFNR ($r=0,74$). A maior correlação de pDV e SM do CV ocorreu entre a média N-T da pDV e três áreas medidas da perda de sensibilidade do CV: o hemis campo temporal ($r=0,68$), o setor 1 ($r=0,67$) e a média global ($r=0,66$).

Tabela 3 - Relação entre a densidade vascular peripapilar (pDV), espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (pCFNR) e perda de sensibilidade do campo visual (CV) medida através do exame de perimetria automatizada (24-2 SITA *Standard test*)

Parâmetro	Espessura da pCFNR							Perda de sensibilidade no CV 24-2 em 1/L						
pDV (%)	G	S	T	I	N	S-I	N-T	Setores do CV (196)					NSM	TSM
								SM	1	2+3	4+5	6		
Média Global	<u>0,67</u>	<u>0,64</u>	<u>0,69</u>	<u>0,62</u>	<u>0,54</u>	<u>0,66</u>	<u>0,65</u>	<u>0,62</u>	<u>0,58</u>	<u>0,55</u>	<u>0,61</u>	<u>0,56</u>	<u>0,33</u>	<u>0,61</u>
Setor Superior	<u>0,36</u>	<u>0,45</u>	<u>0,41</u>	<u>0,34</u>	0,19	<u>0,41</u>	<u>0,30</u>	<u>0,33</u>	0,25	0,24	<u>0,38</u>	<u>0,33</u>	0,13	0,29
Setor Temporal	<u>0,56</u>	<u>0,50</u>	<u>0,73</u>	<u>0,52</u>	<u>0,38</u>	<u>0,53</u>	<u>0,56</u>	<u>0,51</u>	<u>0,52</u>	<u>0,44</u>	<u>0,49</u>	<u>0,48</u>	0,23	<u>0,51</u>
Setor Nasal	<u>0,64</u>	<u>0,57</u>	<u>0,52</u>	<u>0,51</u>	<u>0,74</u>	<u>0,56</u>	<u>0,69</u>	<u>0,59</u>	<u>0,60</u>	<u>0,59</u>	<u>0,53</u>	<u>0,51</u>	<u>0,32</u>	<u>0,61</u>
Setor Inferior	<u>0,48</u>	<u>0,48</u>	<u>0,42</u>	<u>0,52</u>	<u>0,37</u>	<u>0,52</u>	<u>0,42</u>	<u>0,48</u>	<u>0,41</u>	<u>0,42</u>	<u>0,49</u>	<u>0,40</u>	<u>0,34</u>	<u>0,46</u>
Média N-T	<u>0,73</u>	<u>0,64</u>	<u>0,78</u>	<u>0,63</u>	<u>0,65</u>	<u>0,66</u>	<u>0,75</u>	<u>0,66</u>	<u>0,67</u>	<u>0,61</u>	<u>0,61</u>	<u>0,61</u>	<u>0,33</u>	<u>0,68</u>
Média S-I	<u>0,47</u>	<u>0,52</u>	<u>0,46</u>	<u>0,48</u>	<u>0,31</u>	<u>0,52</u>	<u>0,40</u>	<u>0,45</u>	<u>0,36</u>	<u>0,37</u>	<u>0,48</u>	<u>0,40</u>	0,26	<u>0,42</u>

N=75. Coeficientes de correlação de Pearson. G=média global; S= setor superior; T=setor temporal; I=setor inferior; N=setor nasal, S-I=superoinferior; NT=nasotemporal; SM=sensibilidade média; NSM=sensibilidade média nasal; TSM=sensibilidade média temporal; Itálico= $p<0,05$; negrito= $p<0,01$; negrito e sublinhado= $p<0,001$.

A tabela 4 mostra as correlações entre mDVsup, mCxCG e os parâmetros do CV de estratégia 10-2. A maior correlação ocorreu entre a média global da mDVsup e a média global da mCxCG, assim como entre o quadrante NI da mDV e o quadrante NI da mCxCG ($r=0,76$ para ambos), seguida da correlação entre a média global da

mDVsup e o quadrante NS da mCxCG assim como entre a média global da mDVsup e a hemirretina nasal da mCxCG ($r=0,75$ para ambos). Correlações significativas foram também encontradas entre as medidas de mDVsup e parâmetros do CV 10-2. A maior delas ocorreu entre a média global da mDVsup e a SM global do CV, entre a média global da mDVsup e a SM do hemicampo temporal, entre o quadrante NI da mDV e a SM da região TS do CV e entre a região NI da mDVsup e a SM do hemicampo temporal ($r=0,68$ em todas essas correlações descritas). As figuras 12 e 13 mostram gráficos de dispersão das correlações mais fortes encontradas entre os parâmetros estudados.

Tabela 4 - Relação entre a densidade vascular macular superficial (mDVsup) e as medidas de espessura do complexo de células ganglionares macular (mCxCG) e a perda de sensibilidade do campo visual (CV) 10-2

Parâmetro	mCxCG (μm)							Perda de sensibilidade no CV 10-2 em 1/L						
mDVsup (%)	G	Quadrantes Maculares				TH	NH	SM	Quadrantes do CV				NSM	TSM
		NS	NI	TS	TI				NS	NI	TS	TI		
Média Global	<u>0,76</u>	<u>0,75</u>	<u>0,73</u>	<u>0,70</u>	<u>0,64</u>	<u>0,68</u>	<u>0,75</u>	<u>0,68</u>	0,36	<u>0,45</u>	<u>0,66</u>	<u>0,67</u>	<u>0,44</u>	<u>0,68</u>
Quadrante NS	<u>0,57</u>	<u>0,56</u>	<u>0,54</u>	<u>0,58</u>	<u>0,47</u>	<u>0,54</u>	<u>0,55</u>	<u>0,46</u>	0,18	0,25	<u>0,43</u>	<u>0,45</u>	0,23	<u>0,44</u>
Quadrante NI	<u>0,71</u>	<u>0,72</u>	<u>0,76</u>	<u>0,56</u>	<u>0,53</u>	<u>0,55</u>	<u>0,74</u>	<u>0,67</u>	0,37	<u>0,44</u>	<u>0,68</u>	<u>0,66</u>	<u>0,43</u>	<u>0,68</u>
Quadrante TS	0,06	0,00	-0,05	0,26	0,21	0,30	-0,03	-0,06	0,01	0,02	-0,08	-0,06	0,02	-0,08
Quadrante TI	0,29	0,33	0,29	0,16	0,23	0,20	0,31	0,36	0,24	<u>0,30</u>	<u>0,39</u>	<u>0,39</u>	0,29	<u>0,39</u>
TH	0,28	0,27	0,20	0,33	0,35	0,34	0,24	0,26	0,21	0,27	0,25	0,28	0,25	0,27
NH	<u>0,73</u>	<u>0,70</u>	<u>0,74</u>	<u>0,64</u>	<u>0,57</u>	<u>0,61</u>	<u>0,74</u>	<u>0,65</u>	0,32	<u>0,39</u>	<u>0,64</u>	<u>0,64</u>	0,38	<u>0,64</u>

N=75. Coeficientes de correlação de Pearson. G=média global; NS= nasal superior; NI=nasal inferior; TS=temporal superior; TI=temporal inferior, TH=hemirretina temporal; NH=hemirretina nasal; SM=sensibilidade média central; NSM=sensibilidade média nasal; TSM=sensibilidade média temporal; Itálico= $p<0,05$; negrito= $p<0,01$; negrito e sublinhado= $p<0,001$.

Figura 12 - Gráficos de dispersão (*scatterplots*) mostrando os maiores coeficientes de correlação (r) entre a densidade vascular peripapilar (pDV) e as medidas de espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (pCFNR) em (A) e entre a pDV e as medidas de perda de sensibilidade de campo visual (CV) 24-2 em escala 1/L em (B)

Figura 13 - Gráficos de dispersão (*scatterplots*) mostrando maiores coeficientes de correlação (r) entre a densidade vascular macular superficial (mDVsup) e as medidas de espessura do complexo de células ganglionares (CxCG) em (A) e entre a mDVsup e as medidas de perda de sensibilidade de campo visual (CV) 10-2 em escala 1/L em (B)

6. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram uma significativa redução na pDV e mDVsup dos olhos com AB em relação aos controles e, mais que isso, uma correspondência entre esses achados com parâmetros funcionais (CV) e com outros parâmetros estruturais (perda neural) decorrentes da compressão quiasmática. Os resultados dessa tese já foram publicados em 2020 na revista *Eye* (Anexo D)⁽¹⁹⁷⁾.

As medidas de pDV e mDVsup foram efetivas em diferenciar olhos com AB do nervo óptico por compressão quiasmática e defeito de CV temporal sequelar (estável há pelo menos 6 meses) de olhos normais. Dos sete parâmetros da pDV avaliados, todos foram significativamente reduzidos nos olhos com AB em relação aos controles com nível de significância $p < 0,05$. O setor peripapilar superior foi o único que não apresentou diferença estatística significativa para $p < 0,001$. O adenoma de hipófise ser a principal causa de compressão quiasmática nos pacientes selecionados (apresentando, portanto, um maior acometimento das fibras inferiores da retina nasal) seria uma das possíveis explicações para esse resultado. Os setores nasal e temporal do disco óptico apresentaram grande redução da pDV enquanto, em relação as medidas de mDVsup, reduções significativas foram verificadas na hemirretina nasal dos olhos com AB do nervo óptico, em especial o quadrante NI. Esses achados estão de acordo com a perda neural esperada em olhos com hemianopsia temporal por compressão quiasmática prolongada, preservando a hemirretina temporal e afetando de forma mais significativa os setores nasal e temporal do disco óptico⁽¹⁹⁸⁾. O significativo acometimento da mDVsup no quadrante NI poderia também ser explicado pela etiologia da maior parte dos pacientes selecionados relacionar-se ao adenoma de hipófise (que geralmente comprime inicialmente as fibras nasais inferiores da retina que cruzam o quiasma óptico). Esses achados foram confirmados pelo estudo posterior de Lee e colaboradores⁽¹⁹⁹⁾ que recentemente avaliaram 36 olhos de pacientes com compressão

quiasmática e compararam os achados da mDV e pDV medidos pela Angio-TCO com controles. Os autores demonstraram redução da pDV média e em todos os setores peripapilares em pacientes com compressão quiasmática e também da média da mDVsup e da mDVsup apenas do setor nasal desses pacientes, analisando, porém, uma área de 3mmx3mm ao redor da fóvea e utilizando a divisão em grade conforme o ETDRS e não a divisão por quadrantes por nós utilizada e que é mais adequada para avaliação das alterações maculares em pacientes com lesões quiasmáticas⁽³³⁾.

Dentre os resultados, o achado de redução da mDV no quadrante TI chama a atenção, já que alterações na hemirretina temporal não seriam esperadas em pacientes selecionados com AB do nervo óptico com CV nasal normal, sugerindo que os parâmetros de DV poderiam ser mais efetivos que o CV para detectar anormalidades. A mesma suposição poderia ser feita em relação às medidas da mCxCG, que mostram alterações na hemirretina temporal (correspondendo, novamente, ao setor de CV nasal normal) nos olhos com AB quando comparados aos controles (Tabela 2). Esses achados das CGR já foram relatados anteriormente^(128, 135, 200) e podem estar relacionados a danos das fibras temporais que não cruzam o quiasma óptico que ocorreram antes do tratamento.

Nossos dados mostram ainda que as alterações da DV encontradas pela Angio-TCO estão de acordo com as anormalidades na pCFNR e mCxCG detectadas pela TCO na hemirretina nasal e nos setores nasal e temporal do disco óptico (Tabelas 1 e 2). As medidas de DV apresentaram grande habilidade de discriminar o grupo com AB do controle, com valores de AROC de 0,96 correspondentes à medida média N-T pDV e 0,93 em relação aos valores do quadrante NI da mDV. Esses valores de AROC são menores ($p < 0,05$) se comparados aos da TCO (espessura média N-T da pCNFR e espessura do quadrante NI do mCxCG).

Grandes coeficientes de correlação entre as medidas de pDV e pCFNR foram encontrados no presente estudo (variando entre 0,67 à 0,78 para a média global e regiões peripapilar nasal, temporal e média N-T), estando de acordo com publicações prévias em relação a olhos com glaucoma^(163, 164, 166, 168), atrofia óptica dominante⁽¹⁷²⁾, neuromielite óptica⁽¹⁷⁷⁾ e, mais recentemente, neuropatias compressivas⁽¹⁹⁹⁾. Correlações variando de 0,51 a 0,60 foram encontradas entre a pDV e setores da pCFNR por Lee e colaboradores⁽¹⁹⁹⁾, em estudo com pacientes com história de compressão quiasmática, sendo as maiores correlações nos setores nasal e inferior. Nossos resultados mostraram fortes correlações em setores específicos e condizentes com as áreas mais afetadas na doença estudada (setor nasal $r=0,74$, setor temporal $r=0,73$ e média N-T $r=0,78$). O mesmo ocorre em relação aos coeficientes de correlação entre as medidas de pDV e SM do CV: nossos achados também estão de acordo com os encontrados na literatura em relação a diferentes neuropatias ópticas^(165, 166, 168, 201), em sua maioria comparando médias globais peripapilares. Os coeficientes de correlação entre a DV dos setores preferencialmente afetados na AB do nervo óptico e a SM do CV variou de 0,48 a 0,68 (Tabela 03), de forma comparável a correlações entre a TCO e os parâmetros de CV encontrados em estudo prévio com o mesmo perfil de pacientes⁽³³⁾.

As medidas da mDVsup também demonstraram grande habilidade em diferenciar olhos com AB dos controles: além dos valores globais da mDVsup (AROC=0,91), o quadrante NI (AROC=0,93) e a hemirretina nasal (AROC=0,89) mostraram-se importantes na diferenciação dos dois grupos. Esses achados reforçam estudos prévios com pacientes com glaucoma^(165, 188, 202, 203), neuromielite óptica⁽¹⁷⁷⁾ e, recentemente, neuropatias compressivas⁽¹⁹⁹⁾ que também encontraram redução da mDVsup nesses pacientes quando comparados com indivíduos normais. Outros estudos

não demonstraram diferenças significativas da mDVsup em pacientes com glaucoma⁽¹⁶⁸⁾, esclerose múltipla⁽¹⁷⁶⁾ e gliomas acometendo a via óptica⁽¹³⁾. Os critérios de seleção de pacientes e os protocolos de aquisição de imagens de Angio-TCO poderiam ser as causas desses resultados discrepantes. Nosso estudo incluiu apenas olhos com defeito de CV temporal permanente, ou seja, com alterações estruturais na região macular nasal, fornecendo um excelente modelo para avaliação do poder diagnóstico de novas tecnologias como a Angio-TCO. Além disso, o uso do equipamento *swept-source* e o protocolo de aquisição de 6x6mm centrado na fóvea (ao invés de utilizar o protocolo de aquisição de 3x3mm utilizado amplamente em estudos prévios) pode ter corroborado com nossos resultados. Como a maior parte das CGR localizam-se nos 8° centrais da mácula⁽¹¹⁹⁾, a maioria das alterações da mDVsup secundárias à degeneração neural provavelmente estariam além da área abrangida pelo protocolo de 3x3mm. Nossos dados ainda demonstram grandes correlações entre as médias globais, os quadrantes e os hemisférios da mDVsup e os correspondentes valores da mCxCG e SM do CV 10-2 (Tabela 4).

Enquanto na maior parte das neuropatias ópticas um mecanismo vascular não pode ser completamente excluído^(172, 177, 204), na perda neural decorrente da compressão quiasmática um componente vascular primário é improvável, uma vez que a compressão da via óptica é distante do olho. Em um estudo recente, Wang e colaboradores⁽²⁰⁵⁾ mostraram redução da pDV e pCNFR em pacientes com compressão quiasmática em relação a controles. Em uma sub-análise, compararam a pDV e pCFNR dos pacientes com invasão do seio cavernoso (11 pacientes) e dos que não apresentavam invasão óbvia do seio cavernoso (20 pacientes) e não encontraram diferença significativa, sugerindo que a proximidade dos tumores selares com o seio cavernoso e as artérias carótidas internas e seus ramos não teria interferência nos

achados da DV retiniana e a redução da pDV ocorreria como um resultado da perda neural.

A perda neural ocorreria após compressão prolongada da via óptica e uma das hipóteses é que a atrofia das CGR poderia, de alguma forma, regular o fluxo sanguíneo nos capilares retinianos, possivelmente relacionado à demanda metabólica reduzida. Dessa forma, a redução da DV encontrada em nosso estudo poderia ser considerada secundária à perda neural. As CGR, cujos axônios não mielinizados formam a CFNR, apresentam alta demanda metabólica⁽²⁰⁶⁾. Yu e colaboradores⁽²⁰⁷⁾ demonstraram que, na retina normal, o PCPR ocuparia de 7,2 a 8,6% da espessura da CFNR. Uma importante correlação entre a espessura da pCFNR e o volume da PCPR foi observada em olhos sem patologias, sugerindo que esse plexo radial poderia ter um papel importante na manutenção de um balanço metabólico delicado entre células com alta demanda energética e um suprimento sanguíneo limitado. Retina e cérebro compartilham origens embrionárias semelhantes e alterações da vasculatura retiniana poderiam refletir alterações vasculares cerebrais ou ainda se comportar de forma semelhante.⁽¹⁷⁸⁾ A interação entre a atividade neural e o sistema vascular ocorre desde antes do nascimento e é tema de muito estudo na neurologia e poderia explicar as correlações entre perda neural e alterações microvasculares retinianas⁽²⁰⁸⁾.

A análise da microvasculatura da retina poderia ainda auxiliar no entendimento do prognóstico visual do paciente a ser submetido à cirurgia para descompressão do quiasma óptico. Cennamo e colaboradores⁽²⁰⁹⁾, em um estudo com 14 pacientes com compressão quiasmática avaliados no pré-operatório e após cirurgia endoscópica endonasal para exérese de adenoma de hipófise, reportou um aumento significativo da pDV no exame após 48 horas do procedimento, apesar de uma redução da CCG. Entretanto, Lee e colaboradores⁽²¹⁰⁾ relataram redução da mDVsup, mDVprof e da pDV

no pós operatório tardio (4 a 6 meses) de 62 olhos de pacientes submetidos a cirurgia para tratamentos de lesões hipofisárias com compressão quiasmática. A mDVsup pré-operatória mostrou correlação com as alterações de CV após cirurgia, sugerindo que esse poderia ser um dado relevante para prever uma possível recuperação visual⁽²¹¹⁾.

Essas observações, entretanto, devem ser interpretadas com cautela: a Angio-TCO é uma tecnologia nova e em evolução; apesar de seus notáveis resultados, um maior desenvolvimento é esperado em breve. Portanto, a redução da DV poderia ser tanto um resultado da degeneração dos vasos como de um fluxo muito reduzido ou ausente, ou uma combinação de ambos, sendo uma das possíveis explicações uma menor demanda metabólica das células retinianas^(212, 213). A Angio-TCO utiliza a detecção do fluxo sanguíneo para identificar a posição dos capilares retinianos, apesar de não o medir. Se o fluxo estiver reduzido a um nível abaixo do limite de detecção do aparelho em olhos com certas patologias, esses vasos podem não ser identificados mesmo estando presentes. Dessa forma, não é possível concluir se as alterações na DV ocorrem apenas após a atrofia das células nervosas ou se já poderiam ser detectadas na presença de disfunção das CGR.

Alguns estudos prévios sugeriram que a redução da DV poderia ser detectada antes mesmo da perda de CFNR. A presença de CGR disfuncionais com uma menor demanda energética, mas que ainda não teriam atrofiado em estágios iniciais da doença, poderiam ser uma possível explicação, apesar de um componente vascular primário não poder ser excluído em diversas patologias. Yarmohammadi e colaboradores⁽¹⁶³⁾ mostraram correlações mais fortes entre a pDV e a perda de CV do que entre a pCFNR e a área da rima nervosa e a perda de CV no glaucoma. Nos resultados de Penteado e colaboradores⁽²¹⁴⁾, a mDV mostrou-se significativamente reduzida nos indivíduos suspeitos de glaucoma quando comparados a controles; entretanto, não se demonstrou

diferença estatística da espessura da CGG entre os grupos, sugerindo que a DV macular também poderia ser detectada precocemente, antes da perda neural no glaucoma. Huang e colaboradores⁽¹⁷⁷⁾ mostraram DV reduzida nas regiões peripapilar e parafoveal no espectro da neuromielite óptica com ou sem episódios de neurite óptica prévia, insinuando que alterações capilares poderiam ocorrer antes da neurite óptica ou da atrofia da CFNR. Em estudo envolvendo pacientes com neuropatia óptica de Leber, Balducci e colaboradores⁽¹⁷³⁾ detectaram redução da pDV junto com a redução da espessura das CCG e CPI, mas antes da redução da espessura da pCFNR.

O caráter observacional e as amostras relativamente pequenas são fatores limitantes do nosso estudo, que impedem uma interpretação conclusiva sobre os achados de DV reduzidos. O avanço no desenvolvimento da tecnologia da Angio-TCO e novos estudos prospectivos avaliando pacientes com compressão quiasmática antes e após tratamento (e com recuperação visual) poderiam auxiliar no esclarecimento dessas questões. Mais estudos acerca do papel da microvasculatura da retina na história natural da compressão quiasmática e sua relação com o prognóstico de melhora visual são necessários. Esperamos que estudos longitudinais possam elucidar melhor a fisiopatologia da perda visual na compressão quiasmática e a sequência das alterações nos capilares, nos axônios da via óptica e na perda visual.

7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados dessa tese, concluímos que existe uma redução da mDVsup e da pDV medidas pela Angio-TCO em olhos com AB do nervo óptico e CV restrito ao hemisfério temporal em relação a controles e que essas medidas de DV mostram correlações significativas com os defeitos de CV e com as medidas da espessura da pCFNR e do mCxCG realizadas pela TCO. Os resultados desse estudo possibilitaram ainda as seguintes conclusões, com base nos objetivos específicos dessa tese:

- 1- A Angio-TCO é capaz de discriminar olhos com AB do nervo óptico em relação a controles normais pelas medidas da pDV (sendo a média N-T da pDV o parâmetro que melhor discriminou os dois grupos com AROC=0,96) e pelas medidas da mDVsup (sendo a mDV do quadrante NI a que melhor diferenciou os dois grupos com AROC=0,93). Podemos concluir que pacientes com perda neural retiniana decorrente de compressão quiasmática apresentam alterações na microvasculatura retiniana, necessitando de mais estudos para melhor compreender a ordem cronológica dos eventos.
- 2- A TCO-SS é capaz de discriminar olhos com AB do nervo óptico em relação a controles normais pelas medidas da pCFNR e do mCxCG com valores de AROC=1,00 em suas medidas de espessura média, setor nasal e média N-T da pCFNR e no quadrante NI e hemirretina nasal da mCxCG, sendo discretamente maiores se comparados à Angio-TCO. Porém, é importante ressaltar que as informações obtidas com cada exame são diferentes e podem ser complementares na análise de um paciente com histórico de compressão quiasmática.

- 3- Os dados mostram forte correlação das medidas da pDV com as medidas da pCFNR e com a SM do CV 24-2. As medidas da mDVsup correlacionaram-se com as medidas do CxCG e com a SM do CV 10-2 também de forma significativa. Os resultados mostram que as alterações microvasculares da retina ocorrem nos locais esperados para a patologia estudada, nas mesmas regiões onde é documentada perda neural e são compatíveis com as perdas funcionais dos pacientes. Futuramente, essas correlações podem auxiliar na compreensão do prognóstico de pacientes com compressão quiasmática.

8. ANEXOS

8.1 Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética Institucional

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre a densidade capilar da retina peripapilar e macular e as medidas de espessura retiniana, medidos com a angiotomografia e a tomografia de coerência óptica em olhos com atrofia em banda do nervo óptico.

Pesquisador: MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 69238217.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.160.495

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal, com grupo controle, em que 30 sujeitos portadores de macroadenoma hipofisário e com evidências neuro-radiológicas de compressão da via óptica e 30 sujeitos normais (controle) serão submetidos ao exame oftalmológico completo, de campo visual, de tomografia e angiotomografia de coerência óptica.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a densidade capilar peripapilar superficial e macular superficial e profunda e quantificar a espessura da camada de fibras nervosas peripapilar bem como a espessura das diferentes camadas da retina na região macular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco baixo, com exceção dos relacionados à doença de base.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é pertinente e o estudo está bem desenhado. O TCLE está claro e completo.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.160.495

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_929734.pdf	05/06/2017 08:24:08		Aceito
Folha de Rosto	FR_Protocolo_16635assinada.pdf	05/06/2017 08:23:24	MÁRIO LUIZ RIBEIRO	Aceito
Outros	Cadastro_Cappesq_Registro_16635.pdf	05/06/2017 08:22:51	MÁRIO LUIZ RIBEIRO	Aceito
Outros	Oficio_181_Aprovacao_Depto_Oftalmologia.pdf	05/06/2017 08:22:30	MÁRIO LUIZ RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CONTROLES_Atrofia_Banda_x_OCT_CV_ERG_versao_19_05_17.doc	25/05/2017 15:58:57	MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Protocolo_Atrofia_Banda_OCT_x_CV_x_Angio_TCO_versao_19_05_17.doc	25/05/2017 15:56:11	MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Atrofia_em_Banda_x_OCT_x_CV_x_Angio_TCO_versao_19_05_17.doc	25/05/2017 15:54:52	MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.160.495

Não

SAO PAULO, 06 de Julho de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8.2 Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Participantes com AB do nervo óptico)

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Correlação entre a densidade capilar da retina peripapilar e macular e as medidas de espessura retiniana, medidos com a angiotomografia e a tomografia de coerência óptica em olhos com atrofia em banda do nervo óptico”**
2. **PESQUISADOR : PROF.DR. MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO**
3. **CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado FMUSP**
Chefe do Serviço de Neuro-oftalmologia HCFMUSP.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 36445
UNIDADE DO HCFMUSP: Depto. De Oftalmologia e Otorrinolaringologia
4. **DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses**

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

As seguintes informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar pacientes com doenças compressivas do quiasma óptico, por adenoma de hipófise e craniofaringioma. Leia cuidadosamente este termo de consentimento livre e esclarecido e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo. Sua decisão de aceitar participar deste estudo é voluntária e você pode sair do estudo a qualquer momento. Se decidir não participar ou retirar-se do estudo, você não perderá os benefícios a que teria direito de outra forma. Você será informado sobre toda informação nova que possa surgir durante a pesquisa que possa alterar sua disposição em participar deste estudo. Seu médico pode descontinuar sua participação deste estudo, independentemente de seu consentimento, se ele/ela considerar que esta é a melhor conduta no seu caso em particular.

Informações sobre a sua doença e objetivos da pesquisa para portadores da doença:

Você é portador de uma doença compressiva do quiasma óptico (estrutura semelhante ao nervo responsável pela visão), que se caracteriza pelo crescimento de um tumor próximo a região do quiasma óptico, comprimindo esta estrutura, o que acaba por danificar as fibras nervosas no local podendo causar perda visual. Esta perda visual se deve ao fato que as células que passam pelo quiasma óptico são as mesmas células que estão na retina, porção do fundo do olho que recebe os estímulos visuais pela luz. Neste estudo, iremos avaliar o quanto essas doenças compressivas do quiasma óptico podem afetar as células e os capilares da retina, nas suas diferentes camadas. A sua participação neste estudo poderá contribuir para melhor compreensão desse tipo de doença e para futuras melhorias no seu diagnóstico e tratamento.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros**

Nesse estudo serão utilizados dois aparelhos, sendo um conhecido por tomógrafo de coerência óptica de alta resolução, que mede a espessura das estruturas do fundo do olho e possui protocolo que mede também os vasos da retina. A realização deste exame é feita de forma semelhante à de uma fotografia do fundo-de-olho, onde o paciente deverá ficar com o olho fixo por alguns instantes para a realização da foto, porém sem flash.

O exame seguinte será o de campimetria visual automatizada com o aparelho Humphrey, possibilitando a identificação dos defeitos de campo visual. O exame é realizado com o paciente sentado de frente para uma cúpula na qual, o computador projeta estímulos luminosos de diversos tamanhos e o paciente deve apertar a campainha do aparelho toda vez que perceber o estímulo apresentado. Para realização deste exame não é necessário nenhum preparo especial por parte do paciente, como guardar jejum, ficar internado ou usar medicações ou colírios. Não é necessário, também, saber ler ou escrever.

3 – Benefícios que poderão ser obtidos

Não há benefício direto ao paciente ou compensação em dinheiro para aqueles que participam desse estudo. A sua participação deve ser voluntária e os resultados do estudo poderão ajudar na melhor compreensão e tratamento da doença dos pacientes participantes do estudo.

4 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Não se aplica às condições deste estudo.

5 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você não perderá benefícios de tratamento de saúde que de outra forma teria se decidir não participar ou se desistir de participar do estudo a qualquer momento.

6 – Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Qualquer informação coletada é estritamente confidencial. Seu nome nunca será revelado nos relatórios do estudo e sua identidade não será comunicada a terceiros, podendo ser fornecido apenas aos médicos envolvidos nesta pesquisa. Os dados obtidos na pesquisa poderão ser utilizados para futuras publicações, respeitando-se a confidencialidade de cada paciente.

7 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

Você poderá ter acesso a qualquer informação e qualquer dúvida sobre seu caso e de todos os exames que estão sendo realizados, através de seu médico.

8 – Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

9 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Os dados e informações referentes a esta pesquisa serão utilizados somente para esta pesquisa e poderão ser utilizados na publicação de trabalhos e artigos científicos, conforme explicado no item 6.

10 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador responsável é o Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro e a investigadora executante Dra. Ana Claudia F. Suzuki, que poderão ser encontrados no **Ambulatório de Oftalmologia HCFMUSP – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155 – 6º andar, Bloco 8 - Bairro Cerqueira César - São Paulo, Capital - CEP 05403-000 – Fone: 11 2661.6213. Contato para emergência 24 horas - Enfermaria da Oftalmologia 11 2661.6287.** Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPESQ) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661.7585 – E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e outra com o pesquisador responsável.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Correlação entre a densidade capilar da retina peripapilar e macular e as medidas de espessura retiniana, medidos com a angiotomografia e a tomografia de coerência óptica em olhos com atrofia em banda do nervo óptico.”**

Eu discuti com a **Dra. Ana Cláudia F. Suzuki** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ Data ____/____/____
Assinatura do paciente/representante legal

Impressão
datiloscópica do
participante

(Somente para o responsável do projeto)

Como pesquisador responsável pelo estudo **‘Correlação entre a densidade capilar da retina peripapilar e macular e as medidas de espessura retiniana, medidos com a angiotomografia e a tomografia de coerência óptica em olhos com atrofia em banda do nervo óptico.’** declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Data ____/____/____
Assinatura do responsável pelo estudo

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

8.3 Anexo C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Grupo Controle)

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO CONTROLE)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Correlação entre a densidade capilar da retina peripapilar e macular e as medidas de espessura retiniana, medidos com a angiotomografia e a tomografia de coerência óptica em olhos com atrofia em banda do nervo óptico”**
2. PESQUISADOR : **PROF.DR. MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO**
3. CARGO/FUNÇÃO: **Professor Associado FMUSP**
Chefe do Serviço de Neuro-oftalmologia HCFMUSP.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **36445**
UNIDADE DO HCFMUSP: **Depto. De Oftalmologia e Otorrinolaringologia**
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : **24 meses**

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

As seguintes informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar pacientes com doenças compressivas do quiasma óptico, como adenoma de hipófise e craniofaringiomas. Leia cuidadosamente este termo de consentimento livre e esclarecido e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo. Sua decisão de aceitar participar deste estudo é voluntária e você pode sair do estudo a qualquer momento. Se decidir não participar ou retirar-se do estudo, você não perderá os benefícios a que teria direito de outra forma. Você será informado sobre toda informação nova que possa surgir durante a pesquisa que possa alterar sua disposição em participar deste estudo. Seu médico pode descontinuar sua participação deste estudo, independentemente de seu consentimento, se ele/ela considerar que esta é a melhor conduta no seu caso em particular.

Informações sobre a sua doença e objetivos da pesquisa para portadores da doença:

Você é uma pessoa saudável, que será utilizado na pesquisa a fim de comparar os dados encontrados nos portadores de doença compressiva do quiasma óptico com o normal. Neste estudo, iremos avaliar o quanto essas doenças compressivas do quiasma óptico podem afetar as células da retina, nas suas diferentes camadas. A sua participação neste estudo poderá contribuir para melhor compreensão desse tipo de doença e para futuras melhorias no seu diagnóstico e tratamento.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

Nesse estudo serão utilizados três aparelhos, sendo um conhecido por tomógrafo de coerência óptica de alta resolução, que mede a espessura das estruturas do fundo do olho. A realização deste exame é feita de forma semelhante à de uma fotografia do fundo-de-olho, onde o paciente deverá ficar com o olho fixo por alguns instantes para a realização da foto, porém sem flash.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O exame seguinte será o de campimetria visual automatizada com o aparelho Humphrey, possibilitando a identificação dos defeitos de campo visual. O exame é realizado com o paciente sentado de frente para uma cúpula na qual, o computador projeta estímulos luminosos de diversos tamanhos e o paciente deve apertar a campainha do aparelho toda vez que perceber o estímulo apresentado. Para realização deste exame não é necessário nenhum preparo especial por parte do paciente, como guardar jejum, ficar internado ou usar medicações ou colírios. Não é necessário, também, saber ler ou escrever.

3 – Benefícios que poderão ser obtidos

Não há benefício direto ao paciente ou compensação em dinheiro para aqueles que participam desse estudo. A sua participação deve ser voluntária e os resultados do estudo poderão ajudar na melhor compreensão e tratamento da doença dos pacientes participantes do estudo.

4 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Não se aplica às condições deste estudo.

5 – É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você não perderá benefícios de tratamento de saúde que de outra forma teria se decidir não participar ou se desistir de participar do estudo a qualquer momento.

6 – Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Qualquer informação coletada é estritamente confidencial. Seu nome nunca será revelado nos relatórios do estudo e sua identidade não será comunicada a terceiros, podendo ser fornecido apenas aos médicos envolvidos nesta pesquisa. Os dados obtidos na pesquisa poderão ser utilizados para futuras publicações, respeitando-se a confidencialidade de cada paciente.

7 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

Você poderá ter acesso a qualquer informação e qualquer dúvida sobre seu caso e de todos os exames que estão sendo realizados, através de seu médico.

8 – Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

9 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Os dados e informações referentes a esta pesquisa serão utilizados somente para esta pesquisa e poderão ser utilizados na publicação de trabalhos e artigos científicos, conforme explicado no item 6.

10 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador responsável é o Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro e a investigadora executante Dra Ana Claudia F. Suzuki, que poderão ser encontrados no **Ambulatório de Oftalmologia HCFMUSP – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155 – 6º andar, Bloco 8 - Bairro Cerqueira César - São Paulo, Capital - CEP 05403-000 – Fone: 11 2661.6213. Contato para emergência 24 horas - Enfermaria da Oftalmologia 11 2661.6287, ou o Prof. Leonardo P. Cunha que poderá ser encontrado no Hospital de Olhos de Juiz de Fora, telefone (32) 32575400.** Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPESQ) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661.7885 – E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e outra com o pesquisador responsável.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Correlação entre a densidade capilar da retina peripapilar e macular e as medidas de espessura retiniana, medidos com a angiotomografia e a tomografia de coerência óptica em olhos com atrofia em banda do nervo óptico”**

Eu discuti com a Dra Ana Claudia F. Suzuki ou o Dr Leonardo P. Cunha sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Impressão
datiloscópica do
participante

(Somente para o responsável do projeto)

Como pesquisador responsável pelo estudo **“Correlação entre a densidade capilar da retina peripapilar e macular e as medidas de espessura retiniana, medidos com a angiotomografia e a tomografia de coerência óptica em olhos com atrofia em banda do nervo óptico”** declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

8.4 Anexo D: Publicação *Eye - Nature* em 2020

Eye
https://doi.org/10.1038/s41433-019-0564-2

ARTICLE

Circumpapillary and macular vessel density assessment by optical coherence tomography angiography in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. Correlation with retinal neural and visual field loss

Ana Claudia F. Suzuki¹ · Leandro C. Zacharias¹ · Rony C. Preti¹ · Leonardo P. Cunha^{1,2} · Mário L. R. Monteiro¹

Received: 22 February 2019 / Revised: 12 July 2019 / Accepted: 29 July 2019
© The Author(s), under exclusive licence to The Royal College of Ophthalmologists 2019

Abstract

Aims To compare the circumpapillary and macular vessel density (cpVD/mVD) of eyes with temporal visual field (VF) defect and band atrophy (BA) of the optic nerve and normal controls using OCTA and to verify the association of VD parameters with circumpapillary retinal nerve fibre layer (cpRNFL) thickness, macular ganglion cell complex (mGCC) thickness and VF loss.

Methods Thirty-three eyes of 26 patients with BA and 42 eyes of 22 age-matched normal controls underwent OCT + OCTA scanning. cpVD and cpRNFL were expressed as average and sector measurements. mVD and mGCC were calculated as averages and in quadrants and hemiretinas. VF loss was estimated using the 24-2 and the 10-2 protocols. Generalized estimated equation models were used for comparisons and area under the receiver operating characteristics (AROC) were calculated.

Results Compared with controls, BA eyes displayed smaller average cpVD and mVD values ($p < 0.001$ and AROC = 0.91 for both). Sectorial measurements were also reduced, especially the nasotemporal sector average cpVD ($p < 0.001$ and AROC = 0.96) and the nasal retina mVD measurements ($p < 0.001$ and AROC = 0.93). cpVD and mVD correlated strongly with corresponding cpRNFL and mGCC thickness measurements in affected regions (r range: 0.67–0.78 and 0.56–0.76, respectively). Similarly, cpVD and mVD parameters correlated significantly with corresponding VF loss (r range: 0.45–0.68).

Conclusions cpVD and mVD are significantly reduced in BA eyes compared with controls and are strongly correlated with retinal neural and VF loss. cpVD and mVD reduction on OCTA could serve as a surrogate for retinal neural loss in compressive optic neuropathy and might be useful in its management.

Introduction

Optical coherence tomography (OCT) is now widely used to detect and quantify retinal axonal loss in glaucoma and a number of other optic pathway diseases [1–4]. More recently, OCT angiography (OCTA), a technology that maps retinal and optic nerve microcirculation, was developed and revolutionized the assessment of retinal vascular diseases [5]. Moreover, studies have shown that OCTA-measured retinal circumpapillary and macular vessel density (cpVD/mVD) can be affected even in patients with nonprimarily vascular optic nerve diseases including glaucoma, inflammatory and hereditary optic neuropathies [6–10]. In many such conditions, however, a contributing vascular component is suspected in the pathogenesis [8, 10, 11], making it

Supplementary information The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41433-019-0564-2>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Mário L. R. Monteiro
mlrmonteiro@terra.com.br

¹ Division of Ophthalmology and the Laboratory of Investigation in Ophthalmology (LIM 33), University of São Paulo, São Paulo, Brazil

² Department of Ophthalmology, Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

difficult to distinguish primary vascular compromise from vascular reduction secondary to retinal neural loss.

Patients with chiasmal lesions may provide an important model to evaluate whether retinal axonal damage is associated with retinal VD reduction. Eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression experience preferential damage to axons originating in the nasal hemiretina (which cross in the chiasm) and develop optic nerve head (ONH) fibre loss in a pattern known as band atrophy (BA) of the optic nerve, with axonal loss affecting predominantly the nasal and temporal quadrants of the optic disc [12]. Retinal neural loss tends to affect the nasal and leave the temporal hemiretina relatively preserved [13, 14]. Because the lesion occurs at the chiasm, there is no indication of primary vascular involvement in the eye.

In this study, we used OCTA to quantitatively assess average and sector cpVD as well as average, quadrant and hemiretinal mVD in patients with BA from chiasmal compression and temporal visual field (VF) defects and compared with controls. We also assessed the correlation of VD with VF defect and retinal axonal loss expressed as thinning of the circumpapillary retinal nerve fibre layer (cpRNFL) and the macular ganglion cell complex (mGCC).

Materials and methods

This prospective, cross-sectional study included 33 eyes from 26 patients (11 female) with BA and temporal VF defects from previously treated suprasellar tumours (24 pituitary adenoma and 2 craniopharyngioma) and 42 eyes from 22 (13 female) controls. All patients were imaged using MRI scanning to confirm chiasmal compression at the time of diagnosis and to document effective decompression after treatment. Patients had stable VF defects for at least 6 months prior to study entry. Assuming that healthy controls have mVD of $41.2 \pm 3.4\%$ [7], 24 eyes for each group could permit demonstrating a difference of at least 10% of mVD with a power of 80% and a confidence of 95%. Sample size was estimated to compare the two groups, assuming a two-tailed test. We enrolled 33 eyes from patients and 42 from controls in order to account for differences in study populations and instrumentation.

Subjects underwent a complete ophthalmologic examination, including VF examination. Among the inclusion criteria were best-corrected VA $\geq 20/30$ in the study eye, refractive error within ± 5 dioptres for the more ametropic meridian and intraocular pressure < 21 mmHg. Exclusion criteria were: media opacities, history of other optic neuropathies, retinal diseases, clinical signs of glaucoma, optic disc anomalies, a history of alcohol abuse, tobacco, diabetes mellitus or arterial hypertension treated with more than three antihypertensive medications.

In 19 patients, only one eye met the inclusion criteria while in 7 both eyes were included. The control eyes were from healthy volunteers with normal ophthalmic and VF findings, recruited from among hospital staff. In controls, both eyes were included, except for two subjects (one had cataract; the other corneal opacity in one eye). The study followed the tenets of the Declaration of Helsinki, was approved by the Institutional Review Board Ethics Committee. Informed consent was obtained from all participants. The study was registered at plataformabrasil.saude.gov.br (number 69238217.0.0000.0068).

VF testing

VF was assessed on standard automated perimetry (SAP) with the 24-2 SITA-Standard strategy (Humphrey Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) using Goldmann size III stimulus. After resting for at least 15 min, subjects were also submitted to the SITA 10-2 testing strategy. Reliability criteria were fixation loss $\leq 20\%$, false-positive rate $\leq 15\%$ and false-negative rate $\leq 30\%$. BA eyes were required to have partial or complete temporal hemianopia and a nasal hemifield within normal limits, defined as the absence of clusters of three or more points with $p < 5\%$ on the pattern deviation plot (24-2 test).

VF sensitivity (VFS) loss were averaged on the total deviation plot in 50 test points of the 24-2 test (excluding the 2 most nasal points, 1 above and 1 below the blind spot) to calculate the mean deviation (MD). VFS loss was also grouped for the nasal hemifield (26 test points), labelled the nasal mean defect (NMD), for the temporal hemifield (24 test points), labelled the temporal mean defect (TMD) and for six VF sectors of the Garway-Heath et al.'s optic disc-VF map [15]. We averaged 21 superior test points corresponding to the inferonasal (IN – sector 2) and inferotemporal (IT – sector 3) disc sectors, 21 inferior test points corresponding to the superotemporal (ST – sector 4) and superonasal (SN – sector 5) disc sectors, 6 temporal test points corresponding to the papillomacular bundle and 4 most temporal test points corresponding to the temporal (sector 6) and nasal (sector 1) disc sectors, respectively. VFS loss in the 10-2 test (68 test points) was also averaged globally to calculate the central MD (cMD), in two hemifields (nasal and temporal) and in quadrants. VFS loss was converted from dB to 1/Lambert linear units by dividing the dB value by 10 and anti-logging the quotient.

OCT scanning

Subjects underwent OCT and OCTA scanning using a 1050 nm swept-source OCT (DRI OCT Triton Plus® V.10.11., Topcon, Japan), with an acquisition speed of

Fig. 1 Samples from a normal subject (first row), two cases with partial temporal visual field defect (second and third rows), and one case with complete temporal visual field defect (bottom row). **a** grayscale graphic of 24-2 standard automated perimetry (SAP). **b** significance pattern deviation of circumpapillary RNFL thickness based on the normative range of the DRI OCT Triton Plus® equipment with colour-coded grids (yellow = outside the 95% normal limit; red = outside the 99% normal limit). **c** pseudo-coloured OCTA circumpapillary density map. **d** significance pattern of macular ganglion cell complex thickness based on the normative range of the equipment with colour-coded grids (yellow = outside the 95% normal limit; red = outside the 99% normal limit). **e** pseudo-coloured OCTA macular vessel density map

= outside the 99% normal limit). **e** pseudo-coloured OCTA circumpapillary density map. **d** significance pattern of macular ganglion cell complex thickness based on the normative range of the equipment with colour-coded grids (yellow = outside the 95% normal limit; red = outside the 99% normal limit). **e** pseudo-coloured OCTA macular vessel density map

100,000 A-scans/s. OCT images in a raster pattern covering a 6×6 mm area of the disc and a 7×7 mm area of the macula, were obtained. Only well-centered images with signal intensity >40 , without motion or blinking artefacts were analysed.

cpRNFL thickness measurements were generated on a circular map ($\varnothing = 3.4$ mm) drawn around the ONH when measuring global average thickness (360°) and sector thickness: temporal ($310\text{--}41^\circ$), ST ($41\text{--}80^\circ$), SN ($80\text{--}120^\circ$), nasal ($121\text{--}230^\circ$), IN ($231\text{--}270^\circ$), and ITm ($271\text{--}310^\circ$), according to the Garway-Heath et al.'s map [15]. In this study, the superior (SN and ST) and inferior (IT and IN) segments were averaged, resulting in four parameters: temporal (90°), superior

(80°), inferior (80°) and nasal (110°) sectors. We also estimated the superoinferior (SI) sector (average of the superior and the inferior sectors) and the nasotemporal (NT) sector (average of nasal and temporal sectors).

The software automatically segmented the macular thickness measurements, providing the sum of the macular RNFL and the GCL + inner plexiform layer, referred to as the mGCC and registered according to an overlaid OCT-generated checkerboard (100 checks) covering an area of 6×6 mm and subsequently averaged in four macular quadrants (25 checks). The mGCC global average thickness and the average of the nasal and temporal hemiretinas (50 checks each) were also calculated.

Table 1 Mean values ($\pm$ standard deviation) circumpapillary and macular vessel density (VD) in 33 eyes with band atrophy (BA) of the optic nerve and 42 healthy control eyes, with area under the receiver operating characteristic curve (AROC)

Parameter	BA eyes ($n = 33$)	Controls ($n = 42$)	p -value ^a	AROC (SE)
Circumpapillary vessel density (%)				
Global average	34.2 $\pm$ 5.7	43.4 $\pm$ 4.5	<0.001	0.91 (0.04)
Superior sector	48.8 $\pm$ 9.9	54.4 $\pm$ 7.5	0.011	0.71 (0.06)
Temporal sector	24.2 $\pm$ 8.5	38.0 $\pm$ 8.5	<0.001	0.88 (0.04)
Inferior sector	47.9 $\pm$ 9.1	56.8 $\pm$ 7.3	<0.001	0.77 (0.06)
Nasal sector	21.7 $\pm$ 4.0	30.1 $\pm$ 5.9	<0.001	0.89 (0.04)
NT sector average	22.9 $\pm$ 4.1	33.6 $\pm$ 4.8	<0.001	0.96 (0.02)
SI sector average	48.4 $\pm$ 8.8	55.6 $\pm$ 6.1	<0.001	0.76 (0.06)
Macular vessel density (%)				
Global average	21.5 $\pm$ 3.2	26.1 $\pm$ 1.7	<0.001	0.91 (0.04)
SN quadrant	26.5 $\pm$ 6.5	32.1 $\pm$ 4.8	<0.001	0.78 (0.06)
IN quadrant	21.9 $\pm$ 6.0	32.4 $\pm$ 3.9	<0.001	0.93 (0.03)
ST quadrant	21.7 $\pm$ 4.8	20.9 $\pm$ 3.1	0.373	0.50 (0.07)
IT quadrant	15.7 $\pm$ 4.2	18.8 $\pm$ 4.0	0.004	0.70 (0.06)
Nasal hemiretina	24.2 $\pm$ 5.4	32.3 $\pm$ 3.5	<0.001	0.89 (0.04)
Temporal hemiretina	18.7 $\pm$ 2.8	19.8 $\pm$ 2.4	0.077	0.64 (0.07)

NT nasotemporal, SI superoinferior, SN superonasal, IN inferonasal, ST superotemporal, IT inferotemporal, SE standard error

^aGeneralized estimating equations. Significant values are in italics

OCT angiography

OCTA data were obtained using the same OCT device. Scans were taken from 4.5 $\times$ 4.5 mm cubes centred on the disc and 6 $\times$ 6 mm cubes centred on the fovea (Fig. S1). En-face OCT images should have absent signs of large eye movements (defined as abrupt shift completely disconnecting a large retinal vessel) or black bands (resulting from blinking) and should have uniform signal quality >40.

The automated layer segmentation of the equipment's software (IMAGEnet 6 V.1.21.11783) generated different en face slabs. We evaluated cpVD within the cpRNFL in a slab from the inner-limiting membrane (ILM) to the junction of the RNFL/GCL. In the macula, the superficial capillary plexus en face images were generated in a slab from 2.6 μ m beneath the ILM to 15.6 μ m beneath the interface of the inner plexiform layer and inner nuclear layer (Fig. S1). Images were reviewed for correct centration and segmentation.

Quantitative VD

Exported OCTA images were analysed using ImageJ software (National Institute of Health, Bethesda, MD). Images were binarized with intensity thresholding by Otsu's method [16], and VD expressed as a ratio by dividing the total number of pixels coinciding with the vessels by the total number of pixels in the image.

For cpVD evaluation, a circular area ($\varnothing = 3.4$ mm) centred on the ONH was delimited. A smaller concentric

circle ($\varnothing = 1.7$ mm) was used to block the data from the disc, limiting the analysis to a halo around the ONH. cpVD was expressed as global average (360°) and four sectors: temporal 90°, superior 80°, nasal 110° and inferior 80°. We also calculated the NT and SI sector cpVD (average of nasal, temporal, superior and inferior, respectively). These parameters had correspondence with cpRNFL thickness parameters.

Macular VD was expressed as global average, quadrant and hemiretina averages passing through the fovea (Fig. S2). Figure 1 depicts pseudocolored maps representing cpVD and mVD in one control and three eyes with BA and different degrees of VF defect.

Data analysis and statistics

Descriptive statistics included mean values $\pm$ SD. Analysis of histograms and the Kolmogorov–Smirnov test evaluated the normality assumption. The two groups were compared with generalized estimating equation (GEE) models to compensate for intereye correlation from the same subject. Areas under the receiver operating characteristic curves (AROCs) were calculated and compared using DeLong et al.'s method [17].

Correlation of the VD parameters with OCT and VF measurements was analysed with Pearson's correlation test. The level of statistical significance was defined as $p < 0.05$. We also estimated the significance at $p < 0.01$ and $p < 0.001$. Statistical analyses were performed using the software IBM SPSS Statistics V.20.

Circumpapillary and macular vessel density assessment by optical coherence tomography angiography in...

Table 2 Mean values ($\pm$ standard deviation) optical coherence tomography (OCT) circumpapillary retinal nerve fibre layer (cpRNFL) and macular ganglion cell complex (mGCC) (in μ m) in 33 eyes with band atrophy (BA) of the optic nerve and 42 healthy control eyes with areas under the receiver operating characteristic curve (AROC)

Parameter	BA eyes ($n = 33$)	Controls ($n = 42$)	p -value ^a	AROC (SE)
cpRNFL thickness (μ m)				
Average	64.67 $\pm$ 10.53	104.21 $\pm$ 12.09	<0.001	1.00 (0.00)
Superior sector	90.46 $\pm$ 18.38	127.34 $\pm$ 15.90	<0.001	0.93 (0.03)
Temporal sector	39.36 $\pm$ 10.87	76.67 $\pm$ 11.12	<0.001	0.99 (0.01)
Inferior sector	97.83 $\pm$ 16.73	141.89 $\pm$ 22.21	<0.001	0.97 (0.02)
Nasal sector	42.52 $\pm$ 8.60	82.50 $\pm$ 14.61	<0.001	1.00 (0.00)
NT sector average	41.09 $\pm$ 7.39	79.88 $\pm$ 9.39	<0.001	1.00 (0.00)
SI sector average	94.14 $\pm$ 16.58	134.63 $\pm$ 17.00	<0.001	0.97 (0.02)
mGCC thickness (μ m)				
Average	80.60 $\pm$ 10.17	105.45 $\pm$ 7.57	<0.001	0.99 (0.01)
SN quadrant	76.64 $\pm$ 11.80	117.36 $\pm$ 9.25	<0.001	0.99 (0.01)
IN quadrant	82.54 $\pm$ 11.94	119.22 $\pm$ 9.68	<0.001	1.00 (0.00)
ST quadrant	79.50 $\pm$ 9.82	93.33 $\pm$ 6.85	<0.001	0.83 (0.05)
IT quadrant	83.74 $\pm$ 9.82	93.33 $\pm$ 6.85	<0.001	0.77 (0.06)
Nasal hemiretina	79.59 $\pm$ 11.51	118.29 $\pm$ 9.16	<0.001	1.00 (0.00)
Temporal hemiretina	81.61 $\pm$ 9.68	92.61 $\pm$ 6.78	<0.001	0.81 (0.05)

RNFL retinal nerve fibre layer, NT nasotemporal, SI superoinferior, SN superonasal, IN inferonasal, ST superotemporal, IT inferotemporal, SE standard error

^aGeneralized estimated equations. Significant values are in italics

Table 3 Relationship between circumpapillary vessel density (cpVD), retinal nerve fibre layer (cpRNFL) thickness parameters and visual field (VF) sensitivity loss parameters calculated in the standard automated perimetry (24-2 SITA Standard test)

Parameter	cpRNFL thickness							VF sensitivity loss (24-2 test) in I/L units						NMD	TMD
	GA	SS	TS	IS	NS	SIS	NTS	MD	VF sectors [15]						
									1	2 + 3	4 + 5	6			
cpVD (%)															
GA	<u>0.67</u>	<u>0.64</u>	<u>0.69</u>	<u>0.62</u>	<u>0.54</u>	<u>0.66</u>	<u>0.65</u>	<u>0.62</u>	<u>0.58</u>	<u>0.55</u>	<u>0.61</u>	<u>0.56</u>	<u>0.33</u>	<u>0.61</u>	
SS	<u>0.36</u>	<u>0.45</u>	<u>0.41</u>	<u>0.34</u>	0.19	<u>0.41</u>	<u>0.30</u>	<u>0.33</u>	0.25	0.24	<u>0.38</u>	<u>0.33</u>	0.13	0.29	
TS	<u>0.56</u>	<u>0.50</u>	<u>0.73</u>	<u>0.52</u>	<u>0.38</u>	<u>0.53</u>	<u>0.56</u>	<u>0.51</u>	<u>0.52</u>	<u>0.44</u>	<u>0.49</u>	<u>0.48</u>	0.23	<u>0.51</u>	
NS	<u>0.64</u>	<u>0.57</u>	<u>0.52</u>	<u>0.51</u>	<u>0.74</u>	<u>0.56</u>	<u>0.69</u>	<u>0.59</u>	<u>0.60</u>	<u>0.59</u>	<u>0.53</u>	<u>0.51</u>	<u>0.32</u>	<u>0.61</u>	
IS	<u>0.48</u>	<u>0.48</u>	<u>0.42</u>	<u>0.52</u>	0.37	<u>0.52</u>	<u>0.42</u>	<u>0.48</u>	<u>0.41</u>	<u>0.42</u>	<u>0.49</u>	<u>0.40</u>	<u>0.34</u>	<u>0.46</u>	
NTS	<u>0.73</u>	<u>0.64</u>	<u>0.78</u>	<u>0.63</u>	<u>0.65</u>	<u>0.66</u>	<u>0.75</u>	<u>0.66</u>	<u>0.67</u>	<u>0.61</u>	<u>0.61</u>	<u>0.61</u>	<u>0.33</u>	<u>0.68</u>	
SIS	<u>0.47</u>	<u>0.52</u>	<u>0.46</u>	<u>0.48</u>	<u>0.31</u>	<u>0.52</u>	<u>0.40</u>	<u>0.45</u>	<u>0.36</u>	<u>0.37</u>	<u>0.48</u>	<u>0.40</u>	0.26	<u>0.42</u>	

$N = 75$. Pearson's correlation coefficients. Italics = $p < 0.05$; bold type = $p < 0.01$; bold and underlined type = $p < 0.001$

GA global average, SS superior sector, TS temporal sector, IS inferior sector, NS nasal sector, SIS superoinferior sector average, NTS nasotemporal sector average, MD mean deviation, NMD nasal mean defect, TMD temporal mean defect

Results

A total of 33 eyes with BA and 42 control eyes were studied. The average age was 47.8 ± 12.4 years (range 21–75) in the BA patients, and 48.4 ± 14.3 years (range 24–71) in controls ($p = 0.90$). The mean $\pm$ SD spherical equivalent was -0.33 ± 0.89 dioptres in the BA group and $+0.14 \pm 1.60$ in controls ($p = 0.22$). Sixteen eyes presented complete/nearly complete temporal hemianopia, 6 approximately one quadrant VF defect, and 11 defects < one quadrant. MD, TMD and NMD values in BA eyes were -9.3 ± 5.1 , -19.8 ± 10.8 and -2.1 ± 1.4 dB, respectively. Corresponding values for normal eyes were -0.7 ± 1.2 ,

-0.5 ± 1.2 and -0.9 ± 1.4 dB. When divided in sectors VF defect was -21.8 ± 10.8 (sector 1), -9.8 ± 4.6 (average sectors 2 and 3), -7.9 ± 5.3 (average sectors 4 and 5) and -13.5 ± 9.1 dB (sector 6). Corresponding values for controls were -0.1 ± 1.3 , -0.7 ± 1.7 , -0.8 ± 1.2 and -0.2 ± 1.3 dB. All VF parameters were significantly smaller in BA patients than controls.

Table 1 and Fig. S3 show the comparisons between VD measurements in both groups. All of the cpVD parameters (except superior sector) were significantly smaller in BA eyes than in controls. The best-performing parameters was the NT sector cpVD (AROC = 0.96) followed by the global average cpVD (AROC = 0.91) and the nasal sector cpVD

Table 4 Relationship between macular vessel density (mVD) from the superficial capillary plexus (SCP) measurements and macular ganglion cell complex (mGCC) or the central (10-2 test) visual field (VF) loss parameters. Values calculated in quadrants, hemiretinas, hemifields and average measurements

Parameter	mGCC (μm)						VF sensitivity loss (10-2 test, 1/L)							
	Avg	Macular quadrants				THR	NHR	cMD	Visual field quadrants				cNMD	cTMD
		SN	IN	ST	IT				cSN	cIN	cST	cIT		
Average	0.76	0.75	0.73	0.70	0.64	0.68	0.75	0.68	0.36	0.45	0.66	0.67	0.44	0.68
SN quadrant	0.57	0.56	0.54	0.58	0.47	0.54	0.55	0.46	0.18	0.25	0.43	0.45	0.23	0.44
IN quadrant	0.71	0.72	0.76	0.56	0.53	0.55	0.74	0.67	0.37	0.44	0.68	0.66	0.43	0.68
ST quadrant	0.06	0.00	-0.05	0.26	0.21	0.30	-0.03	-0.06	0.01	0.02	-0.08	-0.06	0.02	-0.08
IT quadrant	0.29	0.33	0.29	0.16	0.23	0.20	0.31	0.36	0.24	0.30	0.39	0.39	0.29	0.39
THR	0.28	0.27	0.20	0.33	0.35	0.34	0.24	0.26	0.21	0.27	0.25	0.28	0.25	0.27
NHR	0.73	0.70	0.74	0.64	0.57	0.61	0.74	0.65	0.32	0.39	0.64	0.64	0.38	0.64

$N = 75$. Pearson's correlation coefficients. Italics = $p < 0.05$; bold type = $p < 0.01$; bold and underlined type = $p < 0.001$

Avg average, SN superonasal, IN inferonasal, ST superotemporal, IT inferotemporal, THR temporal hemiretina; NHR nasal hemiretina, cMD central mean deviation, cSN central superonasal, cIN central inferonasal, cST central superotemporal, cIT central inferotemporal, cNMD central nasal mean deviation, cTMD central temporal mean deviation

(AROC = 0.89). Regarding mVD, significant reductions were observed for global average, SN, IN, IT and nasal hemiretina in BA eyes (Table 1). The best-performing mVD parameter was the IN mVD (AROC = 0.93), followed by the average (AROC = 0.91) and the nasal hemiretina (AROC = 0.89) mVD.

Table 2 shows results of OCT cpRNFL and mGCC parameters. The two groups differed significantly in all parameters ($p < 0.05$, GEE). The best-performing cpRNFL parameters were average cpRNFL, NS cpRNFL and NTS cpRNFL (AROC = 1.00 for all three). The best-performing mGCC parameter was IN or nasal hemiretina (AROC = 1.00 for both), followed by average or SN mGCC (AROC = 0.99 for both). The best-performing OCT parameters had significantly greater AROCs than the best-performing OCTA-measured parameters ($p < 0.05$).

Table 3 shows the correlations among cpVD, cpRNFL and VF parameters (24-2 strategy test). The largest correlation coefficients were observed between NT sector cpVD and temporal sector cpRNFL ($r = 0.78$), between NT sector cpVD and NT sector cpRNFL ($r = 0.75$), and between nasal sector cpVD and nasal sector cpRNFL ($r = 0.74$). Regarding the relationship between cpVD measurements and VFS loss, the strongest correlations were observed between NT sector cpVD and three VFS loss parameters: the TMD ($r = 0.68$), VF sector 1 ($r = 0.67$) and the MD ($r = 0.66$).

Table 4 shows the correlations among mVD, mGCC and 10-2 VF parameters. The strongest correlations were between average mVD and average mGCC, or between IN mVD and IN mGCC ($r = 0.76$ for both), followed by the correlation between average mVD and SN mGCC or nasal hemiretina mGCC ($r = 0.75$ for both). Highly significant correlations were also found between mVD and VF parameters based on the 10-2 strategy test. The largest

correlation coefficients were between average mVD and cMD or cTMD ($r = 0.68$ for both) and between IN mVD and cST or cTMD ($r = 0.68$ for both). Figure S4 shows scatterplots of the strongest relationships (OCTA, OCT and VF parameters) encountered.

Discussion

In the present study, we found that superficial cpVD and mVD parameters effectively differentiate affected eyes with BA and temporal VF defect (stable for at least 6 months) from normal controls. Of the seven cpVD parameters evaluated, all but the superior sector were significantly smaller in BA than in controls. cpVD reduction was most pronounced in the nasal and temporal disc sectors. Similarly, there was significant reduction of nasal hemiretina macular VD parameters in BA eyes (Table 1). These findings are in agreement with the knowledge that eyes with long-standing temporal hemianopia, normal nasal VF and BA of the optic nerve display significant neural loss in the nasal and relative preservation of the temporal hemiretina [18]. Furthermore, the reduction of IT mVD despite the fact that the sample of BA eyes had normal nasal MD, suggests that VD parameters might be more effective than VF parameters at detecting abnormality. The same conclusion is true for the mGCC parameters showing abnormalities in the temporal hemiretina (corresponding to the nasal VF within normal limits) in BA eyes, when compared with controls (Table 2), as previously reported [19–21]. Presumably damage to the uncrossed fibres corresponding to the nasal VF occurred before tumour treatment. An analysis of our OCT and OCTA data shows that the VD parameters matched the abnormalities detected on cpRNFL and mGCC

with regard to measurements in the nasal hemiretina and the temporal and nasal sectors of the disc (Tables 1, 2). Although slightly less efficient than cpRNFL and mGCC parameters, VD measurements displayed high discrimination ability with AROC values as high as 0.96 for NT sector cpVD and 0.93 for IN mVD.

In our study, the correlation coefficients between cpVD and cpRNFL parameters were strong (r ranging from 0.67 to 0.78 for global average and preferentially affected regions: nasal, temporal and NT sectors), matching the correlation coefficients of earlier studies in glaucoma [6, 9, 22, 23], dominant optic atrophy [8] and neuromyelitis optica [10]. Most previous studies, however, have evaluated only the relationship between global cpVD and cpRNFL; in contrast, we found a strong correlation between the two sets of measurements even when more localized data were analysed, especially the most severely affected areas (nasal sector 0.74, temporal sector 0.73, NT sector 0.78). Regarding the relationship between cpVD and VFS loss, our findings also match the correlation coefficients reported in previous studies that evaluated the relationship between global cpVD and VF MD in different optic nerve diseases [9, 23–25]. In our study, the correlation coefficients between the circumpapillary sectors preferentially affected in BA eyes and VFS loss in corresponding VF areas ranged from 0.48 to 0.68 (Table 3), comparable to the relationship between sector cpRNFL thickness parameters and VFS loss in a previous study on a similar set of patients [26].

Our data also shows that BA eyes differed significantly from controls with regard to mVD values. The discrimination ability was high not only for global average mVD measurement (AROC = 0.91), but also for IN quadrant (AROC = 0.93) and nasal hemiretina (AROC = 0.89) mVD parameters. Significant differences, although with a slightly worse performance, were also found in the SN (AROC = 0.78) and IT (AROC = 0.70) quadrants mVD parameters (Table 1). Our findings are in agreement with some previous studies in glaucoma [7, 25, 27, 28] and neuromyelitis optica [10] which found reduced average mVD values compared with healthy controls. Nevertheless, other studies have failed to find significantly reduced superficial mVD parameters in patients with glaucoma [23], multiple sclerosis [29] and optic pathway glioma [30]. We believe that some of these discrepancies might be explained by differences in patient selection and scanning protocol. The inclusion in our study of eyes with permanent temporal VF defects and clearly abnormal nasal macular structural parameters provided a robust model capable of evaluating the diagnostic power of mVD parameters. Furthermore, the use of a swept-source device and a 6×6 mm scanning protocol (rather than the more commonly employed 3×3 mm protocol) likely favoured our results. Since most of the GCL in the macular area is within an 8° radius circle centred on the fovea [2],

most mVD loss secondary to neural degeneration is likely to be beyond the 3×3 mm central macular area and therefore better assessed with the 6×6 mm scanning protocol. Our data also shows strong correlations between average/quadrantic/hemifield mVD and the corresponding mGCC parameters and VFS loss assessed in directly corresponding regions of the VF using the 10-2 threshold test (Table 4).

While in many optic neuropathies, a vascular mechanism cannot be completely excluded [8, 10, 11], our data of reduced VD parameters in patients with damage from chiasmal compression (i.e., distant from the eye) renders a primary vascular component unlikely and indicates that VD reduction is probably secondary to retinal neural degeneration based on the strong relationships among VD, retinal thickness and VFS loss in directly corresponding areas. The reduction of cpVD and mVD may be associated with either capillary drop-out or reduced capillary blood flow possibly related to a reduction in metabolic demand [31, 32]. These observations, however, should be interpreted with caution: OCTA technology is at an early stage, and while its performance was remarkable, it is expected to evolve considerably in the near future. It is therefore not possible to conclude that retinal VD damage occurs only after cpRNFL and mGCC loss or dysfunction. Further developments in OCTA technology and evaluations of VD parameters in compressive chiasmal lesions before and after treatment (and visual recovery) could help to clarify these issues.

Our study was limited by the relatively small sample size and the cross-sectional design, that precluded observation of whether VD reduction might be detected before retinal axonal loss due to dysfunctional (but not atrophic) RCG with reduced energy demands, as suggested in glaucoma [6]. We hope that longitudinal studies of patients with compressive optic pathway diseases will shed more light on the pathophysiology and sequence of changes in VD, axonal and VF parameters.

In conclusion, we found cpVD and mVD parameters to be significantly reduced in BA eyes compared with controls, and were strongly correlated with retinal neural and VF loss in patients with chiasmal compression, suggesting that cpVD and mVD reduction could serve as a surrogate for retinal neural loss in compressive optic neuropathy and might be useful in its diagnosis and management. However, further longitudinal studies are necessary to confirm these findings.

Summary

What was known before

- Optical coherence tomography angiography shows reduced peripapillary and macular vessel density in a number of anterior optic pathway diseases. Therefore, a

vascular component is suspected in many such conditions.

What this study adds

- Eyes with band atrophy of the optic nerve from chiasmal compression differed significantly from controls with regard to circumpapillary and macular vessel density, with reduction significantly correlated with retinal neural loss and visual field loss.
- Circumpapillary vessel density and macular vessel density reduction on OCTA could serve as a surrogate for retinal neural loss in compressive optic neuropathy and might be useful in its management.

Acknowledgements This work is supported by grants from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Grant No. 4951-10-07), Brasília, Brazil and and CNPq—Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (No. 308172/2018-3), Brasília, Brazil. The funding organizations had no role in the design or conduct of this research.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

- Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:688–710. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.08.001>.
- Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* 2013;32:1–21. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.08.003>.
- Danesh-Meyer HV, et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. *J Clin Neurosci.* 2015;22:1098–104. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.02.001>.
- Costello F. Optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. *Neurol Clin.* 2017;35:153–63. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.08.012>.
- Kashani AH, et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:66–100. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.07.002>.
- Yarmohammadi A, et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology.* 2016;123:2498–508. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.041>.
- Akil H, et al. Swept-source OCT angiography imaging of the macular capillary network in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2017. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309816>.
- Balducci N, et al. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina and optic nerve head in dominant optic atrophy. *Mitochondrion.* 2017;36:60–5. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.03.002>.
- Sakaguchi K, Higashide T, Udagawa S, Ohkubo S, Sugiyama K. Comparison of sectoral structure-function relationships in glaucoma: vessel density versus thickness in the peripapillary retinal nerve fiber layer. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:5251–62. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21955>.
- Huang Y, et al. Peripapillary and parafoveal vascular network assessment by optical coherence tomography angiography in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Br J Ophthalmol.* 2018. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312231>.
- Tobe LA, et al. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:609–12. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305780>.
- Unsold R, Hoyt WF. Band atrophy of the optic nerve. The histology of temporal hemianopsia. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:1637–8.
- Cunha LP, Oyama MK, Monteiro ML. Pattern electroretinograms for the detection of neural loss in patients with permanent temporal visual field defect from chiasmal compression. *Doc Ophthalmol.* 2008;117:223–32.
- Monteiro ML, et al. Evaluation of inner retinal layers in eyes with temporal hemianopic visual loss from chiasmal compression using optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:3328–36. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14118>.
- Garway-Heath DF, Poinsoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology.* 2000;107:1809–15.
- Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9:671–5.
- 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.
- Akashi A, et al. The detection of macular analysis by SD-OCT for optic chiasmal compression neuropathy and nasotemporal overlap. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:4667–72. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14766>.
- Tieger MG, et al. Ganglion cell complex loss in chiasmal compression by brain tumors. *J Neuroophthalmol.* 2017;37:7–12. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000424>.
- Blanch RJ, Miceli JA, Oyesiku NM, Newman NJ, Biousse V. Optical coherence tomography retinal ganglion cell complex analysis for the detection of early chiasmal compression. *Pituitary.* 2018;21:515–23. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0906-2>.
- Yum HR, Park SH, Park HY, Shin SY. Macular ganglion cell analysis determined by cirrus HD optical coherence tomography for early detecting chiasmal compression. *PLoS One.* 2016;11:e0153064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153064>.
- Akil H, Huang AS, Francis BA, Sadda SR, Chopra V. Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. *PLoS ONE.* 2017;12:e0170476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170476>.
- Triolo G, et al. Optical coherence tomography angiography macular and peripapillary vessel perfusion density in healthy subjects, glaucoma suspects, and glaucoma patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:5713–22. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22865>.
- Yarmohammadi A, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:451–9. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18944>.

25. Chen HS, Liu CH, Wu WC, Tseng HJ, Lee YS. Optical coherence tomography angiography of the superficial microvasculature in the macular and peripapillary areas in glaucomatous and healthy eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:3637–45. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21846>.
26. Monteiro MLR, Costa-Cunha LVF, Cunha LP, Malta RFS. Correlation between macular and retinal nerve fibre layer Fourier-domain OCT measurements and visual field loss in chiasmal compression. *Eye*. 2010;24:1382–90. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.48>.
27. Moghimi S, et al. Macular and optic nerve head vessel density and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.006>.
28. Wan KH, Lam AKN, Leung CK. Optical coherence tomography angiography compared with optical coherence tomography macular measurements for detection of glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:866–74. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.1627>.
29. Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1368–73. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304547>.
30. Parrozzani R, et al. Retinal vascular and neural remodeling secondary to optic nerve axonal degeneration. A study using OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*. 2018;2:827–35. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.12.001>.
31. Kiryu J, Asrani S, Shahidi M, Mori M, Zeimer R. Local response of the primate retinal microcirculation to increased metabolic demand induced by flicker. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:1240–6.
32. Attwell D, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010;468:232–43. <https://doi.org/10.1038/nature09613>.

9. REFERÊNCIAS

1. Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman J, Stinson W, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.
2. Chen JJ, Costello F. The role of optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. *Annals of Eye Science*. 2018;3:35-.
3. Monteiro ML, Cunha LP, Costa-Cunha LV, Maia OO, Jr., Oyamada MK. Relationship between optical coherence tomography, pattern electroretinogram and automated perimetry in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3535-41.
4. Hokazono K, Raza AS, Oyamada MK, Hood DC, Monteiro ML. Pattern electroretinogram in neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis and its correlation with FD-OCT and perimetry. *Doc Ophthalmol*. 2013;127(3):201-15.
5. Afonso CL, Raza AS, Kreuz AC, Hokazono K, Cunha LP, Oyamada MK, et al. Relationship Between Pattern Electroretinogram, Frequency-Domain OCT, and Automated Perimetry in Chronic Papilledema From Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3656-65.
6. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi S, Olzi D, Bucci M. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2001;108(5):905-12.
7. Jia Y, Morrison J, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 2012;3(12):3127-37.

8. Gildea D. The diagnostic value of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a systematic review. *Int Ophthalmol*. 2018.
9. Ghashut R, Muraoka Y, Ooto S, Iida Y, Miwa Y, Suzuma K, et al. EVALUATION OF MACULAR ISCHEMIA IN EYES WITH CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Retina*. 2018;38(8):1571-80.
10. Kadomoto S, Muraoka Y, Ooto S, Miwa Y, Iida Y, Suzuma K, et al. EVALUATION OF MACULAR ISCHEMIA IN EYES WITH BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Retina*. 2018;38(2):272-82.
11. Werner AC, Shen LQ. A Review of OCT Angiography in Glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(4):279-86.
12. Borrelli E, Balasubramanian S, Triolo G, Barboni P, Sadda SR, Sadun AA. Topographic Macular Microvascular Changes and Correlation With Visual Loss in Chronic Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:217-28.
13. Parrozzani R, Leonardi F, Frizziero L, Trevisson E, Clementi M, Pilotto E, et al. Retinal Vascular and Neural Remodeling Secondary to Optic Nerve Axonal Degeneration: A Study Using OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(8):827-35.
14. Unsöld R, Hoyt W. Band atrophy of the optic nerve. The histology of temporal hemianopsia. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(9):1637-8.
15. Kay JN, De la Huerta I, Kim IJ, Zhang Y, Yamagata M, Chu MW, et al. Retinal

ganglion cells with distinct directional preferences differ in molecular identity, structure, and central projections. *J Neurosci*. 2011;31(21):7753-62.

16. Sanes JR, Masland RH. The types of retinal ganglion cells: current status and implications for neuronal classification. *Annu Rev Neurosci*. 2015;38:221-46.

17. Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(6):1154-8.

18. Radius RL, Anderson DR. The histology of retinal nerve fiber layer bundles and bundle defects. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(5):948-50.

19. Provis JM, van Driel D, Billson FA, Russell P. Human fetal optic nerve: overproduction and elimination of retinal axons during development. *J Comp Neurol*. 1985;238(1):92-100.

20. Saadati HG, Hsu HY, Heller KB, Sadun AA. A histopathologic and morphometric differentiation of nerves in optic nerve hypoplasia and Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):911-6.

21. Tamraz J, Outin-Tamraz C, Saban R. MR imaging anatomy of the optic pathways. *Radiol Clin North Am*. 1999;37(1):1-36.

22. Daniels D, Haughton V, Williams A, Gager W, Berns T. Computed tomography of the optic chiasm. *Radiology*. 1980;137(1 Pt 1):123-7.

23. Williams SE, Mann F, Erskine L, Sakurai T, Wei S, Rossi DJ, et al. Ephrin-B2 and EphB1 Mediate Retinal Axon Divergence at the Optic Chiasm. *Neuron*. 2003;39(6):919-35.

-
24. Kupfer C, Chumbley L, Downer J. Quantitative histology of optic nerve, optic tract and lateral geniculate nucleus of man. *J Anat* 1967;101(Pt 3):393-401.
 25. Kidd D. The optic chiasm. *Clin Anat*. 2014;27(8):1149-58.
 26. Miller NR, Newman NJ. Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 27. Horton J. Wilbrand's knee of the primate optic chiasm is an artefact of monocular enucleation. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1997;95:579-609.
 28. Lee JH, Tobias S, Kwon JT, Sade B, Kosmorsky G. Wilbrand's knee: does it exist? *Surg Neurol*. 2006;66(1):11-7; discussion 7.
 29. Astorga-Carballo A, Serna-Ojeda JC, Camargo-Suarez MF. Chiasmal syndrome: Clinical characteristics in patients attending an ophthalmological center. *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31(4):229-33.
 30. Hoyt W. Correlative functional anatomy of the optic chiasm. *Clin Neurosurg*. 1970;17:189-208.
 31. Clifford-Jones R, McDonald W, Landon D. Chronic optic nerve compression. An experimental study. *Brain*. 1985;108(Pt 1):241-62.
 32. Anderson DR. Ascending and Descending Optic Atrophy Produced Experimentally in Squirrel Monkeys. *Am J Ophthalmol*. 1973;76(5):693-711.
 33. Monteiro ML, Costa-Cunha LV, Cunha LP, Malta RF. Correlation between macular and retinal nerve fibre layer Fourier-domain OCT measurements and visual field loss in chiasmal compression. *Eye (Lond)*. 2010;24(8):1382-90.

-
34. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-9.
 35. 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(5):908-13.
 36. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):R121-32.
 37. Lim CT, Korbonits M. Update on the Clinicopathology of Pituitary Adenomas. *Endocr Pract*. 2018;24(5):473-88.
 38. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):823-9.
 39. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1633-41.
 40. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology*. 1994;193(1):161-4.
 41. Zada G. Rathke cleft cysts: a review of clinical and surgical management. *Neurosurg Focus*. 2011;31(1):E1.
 42. Suzuki AC, Araujo RB, Souza EC, Monteiro ML. Bilateral acute visual loss from Rathke's cleft cyst apoplexy in a patient with dengue fever. *Arq Bras Oftalmol*.

2014;77(5):330-3.

43. Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsen L, Kristensen LO, Astrup J, Jorgensen JO, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. *J Neurooncol.* 2011;104(3):755-63.

44. Bunin G, Surawicz T, Witman P, Preston-Martin S, Davis F, Bruner J. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 1998;89(4):547-51.

45. Muller HL. Craniopharyngioma. *Endocr Rev.* 2014;35(3):513-43.

46. Czepielewski M, Rollin G, Casagrande A, Ferreira M, Ferreira N. Tumores não hipofisários da região selar. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(5):674-90.

47. Sibony PA, Lessell S, Wray S. Chiasmal syndrome caused by arteriovenous malformations. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(3):438-42.

48. Liu JK, Lu Y, Raslan AM, Gultekin SH, Delashaw JB, Jr. Cavernous malformations of the optic pathway and hypothalamus: analysis of 65 cases in the literature. *Neurosurg Focus.* 2010;29(3):E17.

49. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(10):3455-9.

50. Levy MJ, Jäger HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ. Pituitary volume and headache: size is not everything. *Arch Neurol.* 2004;61(5):721-5.

51. Gondim JA, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Schops M, Gomes E, Ferraz T. Headache associated with pituitary tumors. *J Headache Pain.* 2009;10(1):15-20.

-
52. Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, Savino PJ, Danesh-Meyer HV. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. *J Clin Neurosci*. 2014;21(5):735-40.
53. Foroozan R. Visual Findings in Chiasmal Syndromes. *Int Ophthalmol Clin*. 2016;56(1):1-27.
54. Ebersold MJ, Quast LM, Laws ERJ, Scheithauer BW, Randall RV. Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 1986;64(5):713-9.
55. Marcus M, Vitale S, Calvert PC, Miller NR. Visual parameters in patients with pituitary adenoma before and after transsphenoidal surgery. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1991;19(2):111-8.
56. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J. Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 1985;17:446-52.
57. Fujimoto N, Saeiki N, Miyauchi O, Adachi-Usami E. Criteria for early detection of temporal hemianopia in asymptomatic pituitary tumor. *Eye (Lond)*. 2002;16(6):731-8.
58. Kosmorsky GS, Dupps WJ, Jr., Drake RL. Nonuniform pressure generation in the optic chiasm may explain bitemporal hemianopsia. *Ophthalmology*. 2008;115(3):560-5.
59. Wang X, Neely AJ, McIlwaine GG, Tahtali M, Lillicrap TP, Lueck CJ. Finite element modeling of optic chiasmal compression. *J Neuroophthalmol*. 2014;34(4):324-

-
- 30.
60. Bergland R. The arterial supply of the human optic chiasm. *J Neurosurg.* 1969;31(3):327-34.
61. Findlay G, McFadzean R, Teasdale G. Recovery of vision following treatment of pituitary tumours; application of a new system of assessment to patients treated by transsphenoidal operation. *Acta Neurochir (Wien).* 1983;68(3-4):175-86.
62. Poon A, McNeill P, Harper A, O'Day J. Patterns of visual loss associated with pituitary macroadenomas. . *Australian & New Zealand Journal of Ophthalmology.* 1995;23:107-15.
63. Farooq K, Tayyaba Gul M, Rashid A. Pituitary macroadenomas; demographic, visual, and neuro-radiological patterns. . *Professional Medical Journal* 2010;17:623-7.
64. Kirkham TH. The ocular symptomatology of pituitary tumours. *Proc R Soc Med* 1972;65(6):517-8.
65. Moura FC, Goncalves AC, Monteiro ML. Seesaw nystagmus caused by giant pituitary adenoma: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(1):139-41.
66. Maddox E. Seesaw nystagmus with bitemporal hemianopsia. . *Proc R Soc Med.* 1914;7:12-3.
67. Kupersmith MJ, Krohn D. Cupping of the optic disc with compressive lesions of the anterior visual pathway. *Ann Ophthalmol.* 1984;16(10):948-53.
68. Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2007;109(2):111-24.

-
69. Menjot de Champfleur N, Menjot de Champfleur S, Galanaud D, Leboucq N, Bonafé A. Imaging of the optic chiasm and retrochiasmal visual pathways. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(10):957-71.
70. Cruysberg JRM, Pinckers A. Acquired color vision defects in compressive optic neuropathy. *Neuro-Ophthalmology*. 1982;2(3):169-81.
71. Barzaghi LR, Medone M, Losa M, Bianchi S, Giovanelli M, Mortini P. Prognostic factors of visual field improvement after trans-sphenoidal approach for pituitary macroadenomas: review of the literature and analysis by quantitative method. *Neurosurg Rev* 2012;35(3):369-78; discussion 78-9.
72. Monteiro MLR. Sensibilidade ao contraste em portadores de defeitos campimétricos atribuídos a tumores hipofisários. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 1994;57(5).
73. Danesh-Meyer HV, Yoon JJ, Lawlor M, Savino PJ. Visual loss and recovery in chiasmal compression. *Prog Retin Eye Res*. 2019.
74. Pereira A, Monteiro M. Perimetria computadorizada e manual em pacientes com defeitos perimétricos temporais avançados causados por tumores supra-selares. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(5):587-91.
75. 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(4):219–21.
76. Cunha LP, Oyamada MK, Monteiro ML. Pattern electroretinograms for the detection of neural loss in patients with permanent temporal visual field defect from

chiasmal compression. *Doc Ophthalmol*. 2008;117(3):223-32.

77. Sousa R, Oyamada M, Cunha L, Monteiro M. Multifocal Visual Evoked Potential in Eyes With Temporal Hemianopia From Chiasmal Compression: Correlation With Standard Automated Perimetry and OCT Findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4436-49.

78. Lachowicz E, Lubinski W. The importance of the electrophysiological tests in the early diagnosis of ganglion cells and/or optic nerve dysfunction coexisting with pituitary adenoma: an overview. *Doc Ophthalmol*. 2018;137(3):193-202.

79. Quigley H, Addicks E. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(5):807-14.

80. Zhou Q, Knighton R. Light scattering and form birefringence of parallel cylindrical arrays that represent cellular organelles of the retinal nerve fiber layer. 1997. 1997;36(10):2273-85.

81. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning Laser Polarimetry to Measure the Nerve Fiber Layer of Normal and Glaucomatous Eyes. *American Journal of Ophthalmology*. 1995;119(5):627-36.

82. 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 (Lond)*. 2008;22(5):641-8.

83. Monteiro ML, Moura FC, Medeiros FA. Scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation for detection of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(4):747-54.

-
84. Monteiro M, Medeiros F, Ostroski M. Quantitative analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve using scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(1):32-7.
85. Monteiro ML. Avaliação da camada de fibras nervosas da retina nas afecções neuroftalmológicas da via óptica anterior. *Rev Bras Oftalmol*. 2012;71(2):125-38.
86. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczynska I, Targowski P, Kowalczyk A, Wasilewski W, et al. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):412-9.
87. Danesh-Meyer H, Papchenko T, Savino P, Law A, Evans J, Gamble G. In vivo retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography predicts visual recovery after surgery for parachiasmal tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):1879-85.
88. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5):516-24.
89. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):843-9.
90. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery*. 1997;40(2):225-36; discussion 36-7.
91. Castro D, Salvajoli J, Canteras M, Cecílio S. Radiocirurgia nos adenomas hipofisários. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(6):996-1004.

-
92. Muskens IS, Zamanipoor Najafabadi AH, Briceno V, Lamba N, Senders JT, van Furth WR, et al. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2017;20(5):539-52.
93. Anik I, Anik Y, Cabuk B, Caklili M, Pirhan D, Ozturk O, et al. Visual Outcome of an Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach in Pituitary Macroadenomas: Quantitative Assessment with Diffusion Tensor Imaging Early and Long-Term Results. *World Neurosurgery*. 2018;112:e691-e701.
94. Dutta P, Gyurmey T, Bansal R, Pathak A, Dhandapani S, Rai A, et al. Visual outcome in 2000 eyes following microscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: Protracted blindness should not be a deterrent. *Neurol India*. 2016;64(6):1247-53.
95. Klauber A, Rasmussen P, Lindholm J. Pituitary adenoma and visual function. The prognostic value of clinical, ophthalmological and neuroradiologic findings in 51 patients subjected to operation. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1978;56:252-63.
96. Lee J, Kim SW, Kim DW, Shin JY, Choi M, Oh MC, et al. Predictive model for recovery of visual field after surgery of pituitary adenoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2016;130(1):155-64.
97. Monteiro ML, Zambon BK, Cunha LP. Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(4):404-8.
98. Rutland JW, Schefflein J, Arrighi-Allisan AE, Ranti D, Ladner TR, Pai A, et al. Measuring degeneration of the lateral geniculate nuclei from pituitary adenoma compression detected by 7T ultra-high field MRI: a method for predicting vision

recovery following surgical decompression of the optic chiasm. *J Neurosurg.* 2019;1-10.

99. Yoneoka Y, Hatase T, Watanabe N, Jinguji S, Okada M, Takagi M, et al. Early morphological recovery of the optic chiasm is associated with excellent visual outcome in patients with compressive chiasmal syndrome caused by pituitary tumors. *Neurol Res.* 2015;37(1):1-8.

100. Fujimoto J, Swanson E. The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):OCT1-OCT13.

101. Podoleanu AG, Rosen RB. Combinations of techniques in imaging the retina with high resolution. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(4):464-99.

102. Lim H, Mujat M, Kerbage C, Lee EC, Chen Y, Chen TC, et al. High-speed imaging of human retina in vivo with swept-source optical coherence tomography. *Opt Express.* 2006;14(26):12902-8.

103. Ramyashri S, Rao HL, Jonnadula GB, Addepalli UK, Choudhari N, Senthil S, et al. Determinants of Optical Coherence Tomography Parameters in a Population-based Study. *Am J Ophthalmol.* 2021;224:163-71.

104. Kim NR, Lim H, Kim JH, Rho SS, Seong GJ, Kim CY. Factors associated with false positives in retinal nerve fiber layer color codes from spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1774-81.

105. Chong GT, Lee RK. Glaucoma versus red disease: imaging and glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(2):79-88.

-
106. Menke MN, Knecht P, Sturm V, Dabov S, Funk J. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using 3D fourier-domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5386-91.
107. Menke MN, Dabov S, Knecht P, Sturm V. Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(3):467-72.
108. Mwanza JC, Chang RT, Budenz DL, Durbin MK, Gendy MG, Shi W, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5724-30.
109. 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(7):896-9.
110. Kanamori A, Nakamura M, Matsui N, Nagai A, Nakanishi Y, Kusuhara S, et al. Optical coherence tomography detects characteristic retinal nerve fiber layer thickness corresponding to band atrophy of the optic discs. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2278-83.
111. Loo JL, Tian J, Miller NR, Subramanian PS. Use of optical coherence tomography in predicting post-treatment visual outcome in anterior visual pathway meningiomas. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(11):1455-8.
112. Galal A, Faisal A, Al-Werdany M, El Shehaby A, Lotfy T, Moharram H. Determinants of postoperative visual recovery in suprasellar meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(1):69-77.

-
113. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, Savino PJ, Fan J, Jiang Y, et al. 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(11):4827-35.
114. Danesh-Meyer HV, Wong A, Papchenko T, Matheos K, Stylli S, Nichols A, et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. *J Clin Neurosci*. 2015;22(7):1098-104.
115. Zhang J, Zhang S, Song Y, Zhu C, He M, Ren Q, et al. Predictive value of preoperative retinal nerve fiber layer thickness for postoperative visual recovery in patients with chiasmal compression. *Oncotarget*. 2017;8(35):59148-55.
116. Wang MTM, King J, Symons RCA, Stylli SS, Daniell MD, Savino PJ, et al. Temporal patterns of visual recovery following pituitary tumor resection: A prospective cohort study. *J Clin Neurosci*. 2021;86:252-9.
117. Curcio C, Allen K. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300(1):5-25.
118. Wässle H, Grünert U, Röhrenbeck J, Boycott B. Cortical magnification factor and the ganglion cell density of the primate retina. *Nature*. 1989;341(6243):643-6.
119. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res*. 2013;32:1-21.
120. 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(2):224-31.

-
121. Kim KE, Park KH. Macular imaging by optical coherence tomography in the diagnosis and management of glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(6):718-24.
122. Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(9):1837-53.
123. Fernandes DB, Raza AS, Nogueira RG, Wang D, Callegaro D, Hood DC, et al. Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013;120(2):387-94.
124. Mansouri K, Medeiros FA, Tatham AJ, Marchase N, Weinreb RN. Evaluation of retinal and choroidal thickness by swept-source optical coherence tomography: repeatability and assessment of artifacts. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):1022-32.
125. Kim N, Lee E, Seong G, Kim J, An H, Kim C. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(9):4646-51.
126. Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2305-14 e1-2.
127. Seong M, Sung KR, Choi EH, Kang SY, Cho JW, Um TW, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(3):1446-52.
128. Tieger MG, Hedges TR, 3rd, Ho J, Erlich-Malona NK, Vuong LN, Athappilly

GK, et al. Ganglion Cell Complex Loss in Chiasmal Compression by Brain Tumors. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(1):7-12.

129. Monteiro ML, Hokazono K, Fernandes DB, Costa-Cunha LV, Sousa RM, Raza AS, et al. Evaluation of inner retinal layers in eyes with temporal hemianopic visual loss from chiasmal compression using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(5):3328-36.

130. Monteiro MLR. Macular Ganglion Cell Complex Reduction Preceding Visual Field Loss in a Patient With Chiasmal Compression With a 21-Month Follow-Up. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(1):124-7.

131. Moon CH, Hwang SC, Ohn YH, Park TK. The time course of visual field recovery and changes of retinal ganglion cells after optic chiasmal decompression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):7966-73.

132. Moon CH, Hwang SC, Kim BT, Ohn YH, Park TK. Visual prognostic value of optical coherence tomography and photopic negative response in chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8527-33.

133. Ohkubo S, Higashide T, Takeda H, Murotani E, Hayashi Y, Sugiyama K. Relationship between macular ganglion cell complex parameters and visual field parameters after tumor resection in chiasmal compression. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(1):68-75.

134. Cennamo G, Auriemma RS, Cardone D, Grasso LF, Velotti N, Simeoli C, et al. Evaluation of the retinal nerve fibre layer and ganglion cell complex thickness in pituitary macroadenomas without optic chiasmal compression. *Eye (Lond)*. 2015;29(6):797-802.

-
135. Yum HR, Park SH, Park HY, Shin SY. Macular Ganglion Cell Analysis Determined by Cirrus HD Optical Coherence Tomography for Early Detecting Chiasmal Compression. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153064.
136. de Araujo RB, Oyamada MK, Zacharias LC, Cunha LP, Preti RC, Monteiro MLR. Morphological and Functional Inner and Outer Retinal Layer Abnormalities in Eyes with Permanent Temporal Hemianopia from Chiasmal Compression. *Front Neurol*. 2017;8:619.
137. Provis J. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(6):799-821.
138. Snodderly D, Weinhaus R, Choi J. Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Neurosci*. 1992;12(4):1169-93.
139. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45-50.
140. Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. *Br J Ophthalmol*. 1967;51(2):115–23.
141. Provis JM, Dubis AM, Maddess T, Carroll J. Adaptation of the central retina for high acuity vision: cones, the fovea and the avascular zone. *Prog Retin Eye Res*. 2013;35:63-81.
142. Weinhaus RS, Burke JM, Delori FC, Snodderly DM. Comparison of fluorescein angiography with microvascular anatomy of macaque retinas. *Exp Eye Res*. 1995;61(1):1-16.

-
143. Mendis K, Balaratnasingam C, Yu P, Barry C, McAllister I, Cringle S, et al. Correlation of histologic and clinical images to determine the diagnostic value of fluorescein angiography for studying retinal capillary detail. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5864-9.
144. Chen Z, Milner TE, Dave D, Nelson JS. Optical Doppler tomographic imaging of fluid flow velocity in highly scattering media. *Opt Lett*. 1997;22(1):64-6.
145. Izatt JA, Kulkarni MD, Yazdanfar S, Barton JK, Welch AJ. In vivo bidirectional color Doppler flow imaging of picoliter blood volumes using optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1997;22(18):1439-41.
146. Fingler J, Readhead C, Schwartz D, Fraser S. Phase-contrast OCT imaging of transverse flows in the mouse retina and choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):5055-9.
147. Mariampillai A, Standish B, Moriyama E, Khurana M, Munce N, Leung M, et al. Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2008;33(13):1530-2.
148. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1322-32.
149. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1435-44.
150. Fernandez-Vigo JI, Kudsieh B, Macarro-Merino A, Arriola-Villalobos P,

Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, et al. Reproducibility of macular and optic nerve head vessel density measurements by swept-source optical coherence tomography angiography. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(4):756-63.

151. Braaf B, Vermeer KA, Vienola KV, de Boer JF. Angiography of the retina and the choroid with phase-resolved OCT using interval-optimized backstitched B-scans. *Opt Express*. 2012;20(18):20516-34.

152. Lee J, Wu W, Jiang JY, Zhu B, Boas DA. Dynamic light scattering optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(20):22262-77.

153. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018;64:1-55.

154. Cole ED, Moulton EM, Dang S, Choi W, Ploner SB, Lee B, et al. The Definition, Rationale, and Effects of Thresholding in OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(5):435-47.

155. Camino A, Zhang M, Gao SS, Hwang TS, Sharma U, Wilson DJ, et al. Evaluation of artifact reduction in optical coherence tomography angiography with real-time tracking and motion correction technology. *Biomed Opt Express*. 2016;7(10):3905-15.

156. Flower RW, Fryczkowski AW, McLeod DS. Variability in choriocapillaris blood flow distribution. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(7):1247-58.

157. Zhang M, Hwang TS, Campbell JP, Bailey ST, Wilson DJ, Huang D, et al. Projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Biomed Opt Express*. 2016;7(3):816-28.

-
158. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image Artifacts in Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35(11):2163-80.
159. Brucher VC, Storp JJ, Eter N, Alnawaiseh M. Optical coherence tomography angiography-derived flow density: a review of the influencing factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(4):701-10.
160. Chua J, Chin CWL, Hong J, Chee ML, Le TT, Ting DSW, et al. Impact of hypertension on retinal capillary microvasculature using optical coherence tomographic angiography. *J Hypertens*. 2019;37(3):572-80.
161. Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V, Corvi F, Mazzaferro A, Querques L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography: A Useful Tool for Diagnosis of Treatment-Naive Quiescent Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:189-98.
162. Choi W, Waheed NK, Moulton EM, Adhi M, Lee B, De Carlo T, et al. Ultrahigh Speed Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal and Choriocapillaris Alterations in Diabetic Patients with and without Retinopathy. *Retina*. 2017;37(1):11-21.
163. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2498-508.
164. Akil H, Huang AS, Francis BA, Sadda SR, Chopra V. Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170476.

-
165. Chen HS, Liu CH, Wu WC, Tseng HJ, Lee YS. Optical Coherence Tomography Angiography of the Superficial Microvasculature in the Macular and Peripapillary Areas in Glaucomatous and Healthy Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3637-45.
166. Sakaguchi K, Higashide T, Udagawa S, Ohkubo S, Sugiyama K. Comparison of Sectoral Structure-Function Relationships in Glaucoma: Vessel Density Versus Thickness in the Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5251-62.
167. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Saunders LJ, Suh MH, Wu Z, et al. Peripapillary and Macular Vessel Density in Patients with Glaucoma and Single-Hemifield Visual Field Defect. *Ophthalmology*. 2017;124(5):709-19.
168. Triolo G, Rabiolo A, Shemonski ND, Fard A, Di Matteo F, Sacconi R, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Macular and Peripapillary Vessel Perfusion Density in Healthy Subjects, Glaucoma Suspects, and Glaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(13):5713-22.
169. Rao HL, Pradhan ZS, Suh MH, Moghimi S, Mansouri K, Weinreb RN. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2020;29(4):312-21.
170. Liu J, Chen C, Li L, Yi Z, Zheng H. Peripapillary and Macular Flow Changes in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) by Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A). *J Ophthalmol*. 2020;2020:3010631.
171. Pujari A, Bhaskaran K, Sharma P, Singh P, Phuljhele S, Saxena R, et al. Optical coherence tomography angiography in neuro-ophthalmology: Current clinical role and future perspectives. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(3):471-81.

-
172. Balducci N, Ciardella A, Gattegna R, Zhou Q, Cascavilla ML, La Morgia C, et al. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina and optic nerve head in dominant optic atrophy. *Mitochondrion*. 2017;36:60-5.
173. Balducci N, Cascavilla ML, Ciardella A, La Morgia C, Triolo G, Parisi V, et al. Peripapillary vessel density changes in Leber's hereditary optic neuropathy: a new biomarker. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(9):1055-62.
174. Ulusoy MO, Horasanli B, Isik-Ulusoy S. Optical coherence tomography angiography findings of multiple sclerosis with or without optic neuritis. *Neurol Res*. 2020;42(4):319-26.
175. Spain RI, Liu L, Zhang X, Jia Y, Tan O, Bourdette D, et al. Optical coherence tomography angiography enhances the detection of optic nerve damage in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(4):520-4.
176. Wang X, Jia Y, Spain R, Potsaid B, Liu JJ, Baumann B, et al. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(10):1368-73.
177. Huang Y, Zhou L, Zhang Bao J, Cai T, Wang B, Li X, et al. Peripapillary and parafoveal vascular network assessment by optical coherence tomography angiography in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(6):789-96.
178. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005;206(4):319-48.

-
179. Shi C, Chen Y, Kwapong WR, Tong Q, Wu S, Zhou Y, et al. Characterization by Fractal Dimension Analysis of the Retinal Capillary Network in Parkinson Disease. *Retina*. 2020;40(8):1483-91.
180. Wu J, Zhang X, Azhati G, Li T, Xu G, Liu F. Retinal microvascular attenuation in mental cognitive impairment and Alzheimer's disease by optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(6):e781-e7.
181. Bulut M, Kurtulus F, Gozkaya O, Erol MK, Cengiz A, Akidan M, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(2):233-7.
182. Jiang H, Wei Y, Shi Y, Wright CB, Sun X, Gregori G, et al. Altered Macular Microvasculature in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(3):292-8.
183. O'Bryhim BE, Apte RS, Kung N, Coble D, Van Stavern GP. Association of Preclinical Alzheimer Disease With Optical Coherence Tomographic Angiography Findings. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(11):1242-8.
184. van de Kreeke JA, Nguyen HT, Konijnenberg E, Tomassen J, den Braber A, Ten Kate M, et al. Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(2):157-61.
185. Gommer ED, Martens EG, Aalten P, Shijaku E, Verhey FR, Mess WH, et al. Dynamic cerebral autoregulation in subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and controls: evidence for increased peripheral vascular resistance with possible predictive value. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(4):805-13.

-
186. Lin YF, Smith AV, Aspelund T, Betensky RA, Smoller JW, Gudnason V, et al. Genetic overlap between vascular pathologies and Alzheimer's dementia and potential causal mechanisms. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):65-75.
187. Higashiyama T, Ichiyama Y, Muraki S, Nishida Y, Ohji M. Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Perfusion in Chiasmal Compression. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(8):724-9.
188. Akil H, Chopra V, Al-Sheikh M, Ghasemi Falavarjani K, Huang AS, Sadda SR, et al. Swept-source OCT angiography imaging of the macular capillary network in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:515-9.
189. Garway-Heath D, Poinoosawmy D, Fitzke F, Hitchings R. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1809-15.
190. Garway-Heath D, Holder G, Fitzke F, Hitchings R. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(7):2213-20.
191. Hood D, Kardon R. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(6):688-710.
192. Hood DC, Anderson SC, Wall M, Kardon RH. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3662-8.
193. Otsu N. A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*. 1979;9(1):62-6.

-
194. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol*. 2003;157(4):364-75.
195. DeLong E, DeLong D, Clarke-Pearson D. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
196. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1809-15.
197. Suzuki ACF, Zacharias LC, Preti RC, Cunha LP, Monteiro MLR. Circumpapillary and macular vessel density assessment by optical coherence tomography angiography in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. Correlation with retinal neural and visual field loss. *Eye (Lond)*. 2020;34(4):695-703.
198. Akashi A, Kanamori A, Ueda K, Matsumoto Y, Yamada Y, Nakamura M. The detection of macular analysis by SD-OCT for optic chiasmal compression neuropathy and nasotemporal overlap. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(7):4667-72.
199. Lee GI, Park KA, Oh SY, Kong DS. Analysis of Optic Chiasmal Compression Caused by Brain Tumors Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2020;10(1):2088.
200. Blanch RJ, Micieli JA, Oyesiku NM, Newman NJ, Biousse V. Optical coherence tomography retinal ganglion cell complex analysis for the detection of early chiasmal compression. *Pituitary*. 2018;21(5):515-23.

-
201. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT451-9.
202. Moghimi S, Zangwill LM, Penteadó RC, Hasenstab K, Ghahari E, Hou H, et al. Macular and Optic Nerve Head Vessel Density and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2018;125(11):1720-8.
203. Wan KH, Lam AKN, Leung CK. Optical Coherence Tomography Angiography Compared With Optical Coherence Tomography Macular Measurements for Detection of Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(8):866-74.
204. Tobe LA, Harris A, Hussain RM, Eckert G, Huck A, Park J, et al. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(5):609-12.
205. Wang G, Gao J, Yu W, Li Y, Liao R. Changes of Peripapillary Region Perfusion in Patients with Chiasmal Compression Caused by Sellar Region Mass. *J Ophthalmol*. 2021;2021:5588077.
206. Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, Morgan WH, Yu PK, Su EN. Retinal ganglion cells: Energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Prog Retin Eye Res*. 2013;36:217-46.
207. Yu PK, Cringle SJ, Yu DY. Correlation between the radial peripapillary capillaries and the retinal nerve fibre layer in the normal human retina. *Exp Eye Res*. 2014;129:83-92.

-
208. Andreone BJ, Lacoste B, Gu C. Neuronal and vascular interactions. *Annu Rev Neurosci.* 2015;38:25-46.
209. Cennamo G, Solari D, Montorio D, Scala MR, Melenzane A, Fossataro F, et al. Early vascular modifications after endoscopic endonasal pituitary surgery: The role of OCT-angiography. *PLoS One.* 2020;15(10):e0241295.
210. Lee GI, Park KA, Oh SY, Kong DS. Changes in parafoveal and peripapillary perfusion after decompression surgery in chiasmal compression due to pituitary tumors. *Sci Rep.* 2021;11(1):3464.
211. Lee GI, Park KA, Oh SY, Kong DS. Parafoveal and Peripapillary Perfusion Predict Visual Field Recovery in Chiasmal Compression due to Pituitary Tumors. *J Clin Med.* 2020;9(3).
212. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature.* 2010;468(7321):232-43.
213. Kiryu J, Asrani S, Shahidi M, Mori M, Zeimer R. Local response of the primate retinal microcirculation to increased metabolic demand induced by flicker. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(7):1240-6.
214. Penteadó RC, Zangwill LM, Daga FB, Saunders LJ, Manalastas PIC, Shoji T, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Macular Vascular Density Measurements and the Central 10-2 Visual Field in Glaucoma. *J Glaucoma.* 2018;27(6):481-9.