Bruno Campelo Leal

**Análise comparativa das medidas de espessura da camada de
fibras nervosas da retina de pacientes com atrofia em banda do
nervo óptico e de indivíduos normais através da tomografia de
coerência óptica e da polarimetria a laser**

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

Área de concentração: Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro

São Paulo

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Leal, Bruno Campelo

Análise comparativa das medidas de espessura da camada de fibras nervosas da retina de pacientes com atrofia em banda do nervo óptico e de indivíduos normais através da tomografia de coerência óptica e da polarimetria a laser / Bruno Campelo Leal. -- São Paulo, 2006.

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

Área de concentração: Oftalmologia.

Orientador: Mário Luiz Ribeiro Monteiro.

Descritores: 1.ATROFIA ÓPTICA/diagnóstico 2.TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA 3.LASER/uso diagnóstico 4.CÉLULAS DO GÂNGLIO RETINIANO 5.RETINA 6.TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO OFTALMOLÓGICO

USP/FM/SBD-093/06

Dedicatória

*Aos meus pais Etelvina e José Leal e meus
irmãos Bianca e Matheus pelo carinho e amor
incondicionais.*

*Ao Prof Dr Newton Kara José e ao Prof Dr
Mário Luiz Ribeiro Monteiro pelo apoio e
modelo na busca acadêmica e profissional.*

Agradecimentos

*Ao meu orientador e amigo Prof Dr Mario Luiz Ribeiro Monteiro pela ajuda, dedicação e atenção inesgotável desde o princípio desta linha de pesquisa. O considero um verdadeiro “**Modelo de Orientador**” . Obrigado pela confiança em mim depositada neste projeto.*

A todos os professores da pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial ao Prof. Dr Carlos Alberto Rodrigues Alves e ao Prof Dr Newton Kara-José pelo apoio não só ao longo deste projeto, mas em toda minha formação oftalmológica.

A todos os Médico-assistentes da clínica oftalmológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo por toda dedicação e apoio na minha formação profissional, em especial ao Prof Dr Remo Susanna Jr., pelo incentivo direto ou indireto à pesquisa científica.

Aos colegas da clínica oftalmológica por todo apoio e amizade ao longo desta jornada, em especial, aos amigos Felipe Medeiros, Frederico Castelo Moura, Alexandre Rosa e Vitor Cortizo, que, de diversas formas, colaboraram para realização deste sonho.

A Sra Regina Ferreira Almeida pela incansável dedicação e paciência na secretaria da pós-graduação. Você é nosso “elo” com a perseverança!

As Sras Silvia Bernardoni e Clarice Ikedo, técnicas em perimetria e polarimetria de varredura a laser, pela boa vontade em tornar viável uma grande parte da metodologia deste estudo.

Ao Professor Dr Paulo Jesuíno, cujos ensinamentos médicos fundamentais agradecerei em cada passo ou realização profissional. “-O futuro pertence aqueles que acreditam na beleza dos seus sonhos”

Aos meus familiares pela base de, absolutamente, tudo. Obrigado Oscar e Raimunda Campelo e Manoel e Olívia Leal, “troncos” de toda minha história.

*Aos meus fantáticos pais, em especial a minha mãe, cuja renúncia de vida em nome dos filhos e do amor, sempre disse SIM pra todos os meus sonhos. Por mais que tente jamais saberei agradecer com palavras tal dedicação. Você é **doutora** no maior dos sentimentos do homem: O amor. Te amo muito.*

A Andreza, o amor da minha vida, que compreendeu os dias fantásticos que deixamos de passar juntos. Ainda bem que temos a eternidade!

Sumário

Lista de Abreviaturas e Símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1	Introdução	1
1.1	Camada de Fibras Nervosas Retinianas.....	3
1.2	Afecções da Via Óptica ao Nível do Quiasma Óptico.....	5
1.3	Tumores Supraselares	6
1.4	Achados Oftalmológicos nas Síndromes Quiasmáticas	8
1.5	Compressão Ativa do Quiasma Óptico e Defeitos Sequelares	10
1.6	Perda da camada de fibras nervosas em pacientes com hemianopsia temporal por lesão quiasmática.....	12
1.7	Avaliação Clínica e Instrumental da Camada de Fibras Nervosas da Retina.....	13
1.7.1	Histórico	13
1.7.2	Oftalmoscopia da Camada de Fibras Nervosas da Retina	13
1.7.3	Documentação Fotográfica da CFNR.....	14
1.7.4	Novas Tecnologias	15
1.7.4.1	Tomografia de Coerência Óptica (OCT)	17
1.7.4.2	Polarímetro de varredura a laser –GDx	25
2	Justificativa do Estudo	35
3	Objetivos.....	37

4 Métodos	40
4.1 Grupo de Estudo (pacientes com AB)	41
4.2 Grupo Controle (pacientes normais)	45
4.3 Métodos	47
4.3.1 Comparação dos valores médios dos segmentos analisados pelo Polarímetro de varredura a laser (GDx) entre os indivíduos normais e portadores de atrofia em banda	48
4.3.2 Comparação dos valores médios dos segmentos analisados pelo Tomógrafo de Coerência Óptica OCT e Stratus OCT entre os indivíduos normais e portadores de atrofia em banda	48
4.3.3 Cálculo de Sensibilidade e Especificidade dos Parâmetros Analisados com o Polarímetro de varredura a laser e com o Tomógrafo de Coerência Óptica	49
4.3.3.1 Definição de Sensibilidade e Especificidade	49
4.3.3.2 Criação de Curvas “Receiver Operator Chracteristic” (ROC) para o Polarímetro de varredura a laser e o Tomógrafo de Coerência Óptica	50
5 Resultados	52
5.2 Valores absolutos das espessuras da CFNR (em micra) para o OCT I nos pacientes do grupo controle e grupo de estudo	58
5.3 Valores absolutos das espessuras da CFNR (em micra) para o Stratus OCT nos pacientes do grupo controle e grupo de estudo	62
5.4 Valores absolutos das espessuras da CFNR (em micra) para o GDx nos pacientes do grupo controle e grupo de estudo	66
5.5 Comparação entre as Médias dos Parâmetros Medidos (segmentos analisados e <i>average</i>) com o OCT- 1 e o Stratus OCT nos Grupos Normal e com Atrofia em Banda	68

5.6	Comparação entre as Médias dos Parâmetros Medidos (segmentos analisados e <i>average</i>) com o Polarímetro de varredura a laser (<i>GDx</i>) nos Grupos Normal e com Atrofia em Banda.....	71
5.7	Valores dos Parâmetros analisados pelo Stratus OCT com as áreas sob a curva ROC (receiver Operator Characteristic) e sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80%.....	72
5.8	Valores dos Parâmetros analisados pelo OCT com as áreas sob a curva ROC (receiver Operator Characteristic) e sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80%	73
5.9	Valores dos Parâmetros analisados pelo do <i>GDx</i> com as áreas sob a curva ROC (receiver Operator Characteristic) e sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80%.....	74
5.10	Análise de desempenho do Stratus OCT, OCT e <i>GDx</i> nos setores analisados e do “ <i>average</i> ” através da comparação das áreas sob a curva ROC	75
5.10.1	Espessura média (<i>Average</i>)	76
5.10.2	Setor Superior	77
5.10.3	Setor Temporal.....	78
5.10.4	Setor Inferior.....	79
5.10.5	Setor Nasal.....	80
5.10.6	Comparação entre o Stratus OCT e o OCT para cada segmento de 30 graus.....	81
5.10.7	Valores de <i>p</i> na comparação entre as AROCs dos três exames nos segmentos avaliados e espessura média	82
6	Discussão	83
7	Conclusões	91
8	Referências.....	93

Lista de Abreviaturas e Símbolos

%	- Porcentagem
±	- Mais ou menos
μm	- Micrômetro
<	- Menor que
>	- Maior que
AB	- Atrofia em Banda
apud	- Citado por
AROC	- Área sob a curva ROC
CA	- Califórnia
CFNR	- Camada de fibras nervosas da retina.
CIGTS	- “ <i>Collaborative Initial glaucoma treatment</i> ”
CPSD	- “ <i>Corrected Pattern standart deviation</i> ”
CV	- Campo visual
DB	- Decibéis
DD	- Diâmetro de disco óptico
DP	- Desvio padrão
<i>et al</i>	- E outros autores
FDT	- “ <i>Frequency Doubling Perimetry</i> ”
GDx	- Polarímetro de varredura a laser
HRT	- “ <i>Heidelberg Retina Tomograph</i> ”
Inc.	- “ <i>Incorporation</i> ”

MD	- Desvio da média
mm	- milímetro
n	- Tamanho da amostra
NFA	- “Nerve Fiber Analyser”
Nm	- Nanômetro
°	- Graus
OCT	- Tomógrafo de coerência óptica
OD	- Olho direito
OE	- Olho esquerdo
P	- Probabilidade de erro
ROC	- <i>“Receiver operator characteristic curve”</i>
S.E	- Erro padrão
Sita	- <i>“swedish Interactive Threshold Algorithm”</i>
Swap	- <i>“Short –wavelength Automated Perimetry”</i>
USA	- Estados Unidos da América
USP	- Universidade de São Paulo
VCC	- Compensação corneana variável

Lista de Tabelas

Tabela 1: Sensibilidade e especificidade (em percentagem) do polarímetro de varredura a laser encontradas em estudos realizados por diversos Autores.....	32
Tabela 2: Dados demográficos do grupo com atrofia em banda, mostrando idade (em anos), diagnóstico, acuidade visual (AV), olho estudado e alteração na campimetria manual	54
Tabela 3: Dados demográficos do grupo controle, mostrando idade (em anos), acuidade visual (AV) e olho estudado	55
Tabela 4: Valores de desvio médio (<i>MD</i>) e desvio padrão (<i>PSD</i>) obtidos com perímetro de Humphrey para o grupo estudo (Atrofia em banda).....	57
Tabela 5: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (<i>average</i>), pelo OCT- 1 nos pacientes do grupo controle	58
Tabela 6: Valores de espessura da CFNR (em micras), por segmentos de 30 graus em “horas de relógio” (colunas), pelo OCT- 1 nos pacientes do grupo controle.....	59
Tabela 7: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (<i>average</i>), pelo OCT- 1 nos pacientes do grupo estudo (com atrofia em banda)	60
Tabela 8: Valores de espessura da CFNR (em micras), por segmentos de 30 graus em “horas de relógio” (colunas), pelo OCT- 1 nos pacientes do grupo estudo (com atrofia em banda)	61
Tabela 9: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (<i>average</i>), pelo Stratus OCT nos pacientes do grupo controle.....	62
Tabela 10: Valores de espessura da CFNR (em micras), por segmentos de 30 graus em “horas de relógio” (colunas), pelo Stratus OCT nos pacientes do grupo controle	63
Tabela 11: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (<i>average</i>), pelo Stratus OCT nos pacientes do grupo estudo (com atrofia em banda)	64
Tabela 12: Valores de espessura da CFNR (em micras), por segmentos de 30 graus em “horas de relógio” (colunas), pelo Stratus OCT nos pacientes do grupo estudo (com atrofia em banda)	65

Tabela 13: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (<i>average</i>), pelo GDx nos pacientes do grupo controle.....	66
Tabela 14: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (<i>average</i>), pelo GDx nos pacientes do grupo estudo (com atrofia em banda)	67
Tabela 15: OCT -1. Comparação dos valores médios $\pm$ desvio padrão (em micra) de cada quadrante e espessura média, com respectivos valores de p para ambos os grupos.....	69
Tabela 16: OCT -1. Comparação dos valores médios $\pm$ desvio padrão (em micra) de cada segmento de 30° em “horas de relógio” de ambos os grupos com respectivos valores de p	69
Tabela 17: Stratus OCT - Comparação dos valores médios $\pm$ desvio padrão da CFNR (em micra) de cada quadrante e espessura média de ambos os grupos, com respectivos valores de p	70
Tabela 18: Stratus OCT - Comparação dos valores médios $\pm$ desvio padrão da espessura da CFNR(em micra) de cada segmento de 30° de ambos os grupos, com respectivos valores de p	70
Tabela 19 . Polarímetro de varredura a laser (GDx) - Comparação dos valores médios $\pm$ desvio padrão da espessura da CFNR (em micra) de cada quadrante e espessura média de ambos os grupos, com respectivos valores de p	71
Tabela 20: Valores dos setores analisados pelo Stratus OCT com as áreas sob a curva ROC (AROC) e erro padrão (SE) e respectivas sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80%	72
Tabela 21: Valores dos setores analisados pelo OCT com as áreas sob a curva ROC (AROC) e erro padrão (SE) e respectivas sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80 %	73
Tabela 22: Valores dos setores analisados pelo GDx com as áreas sob a curva ROC (AROC) e erro padrão (SE) e respectivas sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80%	74
Tabela 23: Comparação da AROC entre o Stratus OCT e o OCT-1 para cada segmento de 30 graus em “horas de relógio” da CFNR com respectivos valores de p	81

Lista de Figuras

- Figura 1:** Representação em cores das camadas da retina, gráficos de espessura nos quadrantes e representação numérica dos círculos divididas por quadrantes e “horas de relógio” do exame de Tomografia de coerência óptica realizado em paciente do grupo controle..... 20
- Figura 2:** Gráfico de espessura nos quadrantes e representação numérica das elipses divididas por quadrantes e “horas de relógio” do exame de tomografia de coerência óptica realizado em paciente do grupo controle. (olho normal) 21
- Figura 3:** Gráfico de espessura nos quadrantes e representação numérica das elipses divididas por quadrantes e “horas de relógio” do exame de tomografia de coerência óptica realizado em paciente do grupo estudo (olho com atrofia em banda). 21
- Figura 4:** Gráfico do exame de tomografia de coerência óptica realizado em paciente do grupo controle demonstrando espessura nos quadrantes e representação numérica em tabela. Cores da tabela representam percentis de normalidade observado na legenda abaixo e a esquerda.(olho normal) 24
- Figura 5:** Gráfico do exame de tomografia de coerência óptica realizado em paciente do grupo estudo demonstrando espessura nos quadrantes e representação numérica em tabela. Cores da tabela representam percentis de normalidade observado na legenda abaixo e a esquerda. (olho com atrofia em banda) 24
- Figura 6:** Impressão principal do GDx em paciente normal com foto da elipse ao redor do disco óptico e gráfico mostrando desvio da normalidade em relação ao banco de dados do aparelho..... 27
- Figura 7:** Impressão numérica do GDx com dados de espessura da CFNR (em micra) por setor em paciente normal..... 28
- Figura 8:** Exemplo de Curva ROC aleatória com a ordenada representando sensibilidade e a abscissa representando a especificidade em percentagem..... 51
- Figura 9:** AROC da espessura média (*Average*) da camada de fibras nervosas medida com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT. 76
- Figura 10:** AROC do setor superior da camada de fibras nervosas medida com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT..... 77

Figura 11: AROC do setor Temporal da camada de fibras nervosas medida com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT.....	78
Figura 12: AROC do setor inferior da camada de fibras nervosas medida com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT.....	79
Figura 13: AROC do setor nasal da camada de fibras nervosas medida com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT.....	80

RESUMO

Leal, B.C. *Análise comparativa da medida da espessura da camada de fibras nervosas da retina de pacientes com atrofia em banda do nervo óptico e de indivíduos normais através da tomografia de coerência óptica e da polarimetria a laser [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 106 p.

As afecções que acometem a via óptica anterior se traduzem, clinicamente, por perda de uma ou mais funções visuais, incluindo a acuidade visual, a visão de cores, a sensibilidade ao contraste e o campo visual. Dentre estas afecções assumem papel relevante, as lesões quiasmáticas causadas, na maioria das vezes, por tumores supraselares que determinam compressão da via óptica. Quando tais lesões acometem a via visual anterior, podem acarretar perda de fibras das células ganglionares retinianas, gerando alterações na camada de fibras nervosas da retina (CFNR). Estimulados pelas dificuldades encontradas no diagnóstico do glaucoma e pela subjetividade da avaliação perimétrica e de mudanças no disco óptico, novos métodos de avaliação objetiva e quantitativa da CFNR foram estudados e desenvolvidos, promovendo a possibilidade de aplicação de tais tecnologias na avaliação quantitativa da CFNR de portadores de atrofia em banda (AB) do nervo óptico decorrente de compressão quiasmática prévia. O objetivo deste trabalho foi o de comparar a capacidade da tomografia de coerência óptica (OCT) 1, do OCT 3 (Stratus OCT) e do polarímetro de varredura a laser (GDx) em diferenciar olhos normais de olhos com AB do nervo óptico e hemianopsia temporal. Foi realizada uma análise comparativa da CFNR entre pacientes com AB do nervo óptico e hemianopsia temporal completa ou quase completa e acuidade visual preservada e um grupo controle normal emparelhado por sexo e idade ao grupo de estudo. A análise foi realizada através do OCT 1 e 3 (Stratus OCT) e do GDx, tendo por objetivo observar a capacidade das tecnologias referidas em discriminar pacientes doentes dos controles, assim como, avaliar o melhor desempenho entre elas comparando as respectivas áreas sob as curvas *receiver operating characteristic* (AROC). Foram estudados 37 indivíduos, 19 com AB e 18 normais num total de 46 olhos divididos igualmente em dois grupos. Todos os indivíduos foram submetidos avaliação dos segmentos nasal, temporal, superior e inferior e da espessura média ao redor do disco óptico e, para o OCT, foram avaliados ainda os 12 segmentos de 30 graus fornecidos pelo programa do aparelho. Todos os parâmetros avaliados mostraram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) quando comparamos pacientes normais com os doentes, à exceção do setor nasal avaliado pelo GDx ($p = 0,597$). Quando comparadas as curvas ROC, as sensibilidades sob especificidades fixas e as AROC mostraram valores absolutos sempre maiores para o Stratus OCT quando comparadas ao OCT 1 e ao GDx. No entanto, na comparação entre Stratus OCT e OCT 1, esses valores foram estatisticamente significativos apenas para a espessura média ($p = 0,048$) e para o setor temporal ($p = 0,003$). Na comparação entre o OCT 1 e o GDx, essa diferença foi

significativa apenas no setor nasal ($p=0,014$) e quando comparamos Stratus OCT e GDx a diferença foi significativa em todos os quadrantes à exceção do superior ($p=0,5$). O Stratus OCT, o OCT 1 e o GDx se mostraram capazes de identificar corretamente a redução global (*average*) da espessura da CFNR dos indivíduos com AB comparados com uma população normal, sendo estatisticamente significativo para todos os segmentos analisados a exceção do setor nasal com o GDx. Observamos uma melhora progressiva das sensibilidades/especificidades e das AROC, com o desempenho melhor do OCT1 sobre o GDx e do Stratus OCT sobre o OCT 1.

SUMMARY

Leal, B.C. *A comparative analysis of the retinal nerve fiber layer thickness measurements in patients with band atrophy of the optic nerve and in normal controls using optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. [thesis].* São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 106 p.

Most diseases that affect the optic pathways present clinically with loss of one or more visual functions, including visual acuity, colour vision, contrast sensibility and visual fields. Optic chiasmal lesions, generally caused by suprasellar tumors, are among such conditions and can lead to optic chiasmal compression. When optic pathway injuries involve the anterior visual pathways they may cause loss of the retinal ganglionic cells fibers and of the retinal nerve fiber layer (RNFL). Stimulated by the difficulties encountered in the diagnosis of glaucoma and the subjectivity of the perimetric and optic nerve evaluation, new methods of objective and quantitative evaluation of the RNFL have been studied and developed, making it possible to evaluate quantitatively the RNFL in cases of band atrophy (BA) of the optic nerve secondary to previous chiasmal compression. The purpose of this study was therefore to compare the ability of the optical coherence tomography (OCT) 1, the OCT 3 (Stratus OCT) and the scanning laser polarimetry (GDx) to differentiate normal eyes from eyes with BA of the optic nerve and temporal hemianopsia. We have performed a comparative analysis of the RNFL thickness measurements between a group of patients with BA of the optic nerve with complete or almost complete temporal hemianopsia and an age- and sex-matched control group of normal eyes. Measurements using OCT 1 and 3 (Stratus OCT) and GDx were performed in order to evaluate the ability of such technologies in discriminating patients with BA of the optic nerve and normal controls, as well as, evaluating the best performance between them comparing the respective areas under the receiver operating characteristic curve (AROC). Thirty-seven individuals, 19 with pituitary tumor and 18 from normal subjects in a total of 46 eyes divided equally in two groups were studied. Each one of the individuals had been submitted to evaluation of the quadrants: nasal, temporal, superior, inferior as well as to the "average" measurement around the optic disc. For the OCT 1 and 3 (Stratus OCT) each of 12 30-degree segments supplied for its software were also measured. Each one of the parameters except the values from the nasal quadrant measured by the GDx ($p=0,597$) showed statistically significant difference when we compare normal patients with the BA group,. Comparing the AROC curve, the sensibilities under fixed specificities and the areas have shown higher absolute values for Stratus OCT when compared to the OCT 1 and the GDx. However, when we compared the Stratus OCT and OCT 1 measurements, differences were statistically significant only in the average measurements ($p=0,048$) as well as in the temporal quadrant ($p=0,003$). Between OCT 1 and GDx, this difference was significant only in the nasal quadrant ($p=0,014$) and when we compared Stratus OCT and GDx measurements the difference was significant in all sectors except the

superior quadrant ($p=0,5$). Stratus OCT, OCT 1 and GDx were able to correctly identify the reduction in average measurements of RNFL thickness measurements in eyes with BA of the optic nerve when compared to normal eyes. The same result was obtained in each quadrant except for the nasal one with the GDx. The study also showed a gradual improvement of the sensibilities/specificities and of the AROC, with a better performance of the OCT1 compared to GDx and of the Stratus OCT compared to the OCT 1.

1 Introdução

As inúmeras afecções que acometem a via óptica se traduzem, clinicamente, por perda de uma ou mais funções visuais, incluindo a acuidade visual, a visão de cores, a sensibilidade ao contraste e o campo visual. As afecções mais comuns da via óptica são aquelas que acometem a sua porção anterior envolvendo os nervos ópticos e o quiasma óptico. As neuropatias ópticas são bastante diversas incluindo neuropatias inflamatórias, isquêmicas, compressivas, tóxicas, carenciais, heredo-degenerativas e traumáticas. Por outro lado, as afecções que acometem o quiasma óptico são representadas na sua grande maioria por lesões compressivas. Embora lesões inflamatórias, isquêmicas e mesmo traumáticas do quiasma sejam bem documentadas, a grande maioria das lesões quiasmáticas é causada por tumores supraselares que determinam compressão da via óptica. Quando tais lesões acometem a via visual anterior, podem acarretar perda de fibras das células ganglionares retinianas, traduzindo-se ao exame fundoscópico como palidez do nervo óptico e perda difusa ou setorial das fibras nervosas retinianas.

1.1 Camada de Fibras Nervosas Retinianas.

A camada de fibras nervosas da retina (CFNR) é composta, principalmente, de axônios das células ganglionares, astrócitos e componentes das células de Muller, estimando-se de 700 mil a 2 milhões de células ganglionares retinianas organizadas em quatro a seis camadas na mácula e duas na periferia (Mikelberg *et al*, 1989). Da população original, há uma perda de cerca de cinco mil e seiscentas fibras por ano (Balazsi, *et al*, 1984). A CFNR peripapilar é mais espessa em humanos que em primatas não humanos, sendo a região do feixe papilomacular a mais delgada (Varma, *et al*, 1996). A CFNR é ainda mais fina na periferia e mais espessa nas adjacências das margens superior e inferior do nervo óptico, onde mede aproximadamente 200 μm em humanos. A uma distância de dois diâmetros de disco óptico, a CFNR chega a menos de 40 μm em todos os meridianos. Na fóvea essa espessura é de 60 μm e em seu centro não há CFNR (Quigley & Addicks, 1982).

A organização geral da CFNR tem três características principais. A primeira é que as fibras do feixe papilomacular são as fibras que se originam na área foveal. Aquelas que são do setor nasal da mácula projetam diretamente ao nervo óptico, enquanto aquelas da mácula temporal arqueiam em torno das primeiras. A segunda característica é que as fibras da retina temporal à região macular arqueiam em torno das fibras maculares que têm uma origem mais precoce no desenvolvimento em relação à retina mais periférica. Estas fibras da retina temporal periférica ou da média

periferia entram, portanto, nos pólos superior e inferior do disco óptico. Uma linha de transição ou rafe, não só anatômica quanto funcional, se desenvolve na retina temporal, delimitando as fibras que vão arquear por cima daquelas que seguirão o trajeto inferior à rafe (retina temporal superior e inferior). A terceira característica é a distribuição radial das fibras que entram no setor nasal do disco óptico. A divisão naso-temporal da retina (e do campo visual) é uma linha vertical que passa pela fóvea e não pelo disco óptico, perpendicular à rafe horizontal supracitada. As fibras que se originam das células ganglionares, localizadas nasalmente na fóvea, cruzam no quiasma óptico, enquanto as demais não se cruzam. As fibras da retina temporal que não cruzam no quiasma penetram o disco óptico apenas nos pólos superior e inferior, enquanto as fibras originárias na retina nasal e que cruzam no quiasma penetram o disco óptico em toda sua volta (Miller, 1988). O conhecimento desta particularidade anatômica é de fundamental importância para a compreensão das alterações observadas clinicamente em diversas afecções da via óptica.

Fisiologicamente, o estímulo luminoso gera sinais elétricos dos fotorreceptores para células bipolares e daí para as células ganglionares de condução axonal rápida (células P sensíveis a baixo contraste) e de condução axonal lenta (células M e W) estruturadas em feixes envolvidos em vasos, células de Müller e astrócitos. Esses dois últimos são responsáveis pela estrutura e nutrição das células ganglionares e os vasos situam-se superficial e internamente na CFNR, encobertos por fibras nervosas o que lhes parece borrar o limite à oftalmoscopia (Quigley & Addicks, 1982).

1.2 Afecções da Via Óptica ao Nível do Quiasma Óptico

As lesões quiasmáticas decorrem, na grande maioria dos casos, de compressões por processos expansivos, usualmente originários de estruturas vizinhas ao quiasma óptico. O conhecimento das relações anatômicas e da disposição das fibras visuais no quiasma óptico é de fundamental importância no entendimento das manifestações visuais da sua compressão.

Superiormente o quiasma óptico se relaciona com o limite anterior do assoalho do terceiro ventrículo entre os dois tálamos. Acima do quiasma esta a *lamina terminales* que fecha o limite anterior do diencéfalo, formando a parede anterior do terceiro ventrículo e se estendendo até a comissura anterior. As artérias cerebral anterior e comunicante anterior podem estar situadas acima do quiasma ou apoiadas diretamente nessas estruturas. A porção do quiasma óptico que forma a região anterior do terceiro ventrículo se invagina nesta região, separando a cavidade ventricular em dois recessos: o óptico e o infundibular (Miller, 1988)

Ainda segundo Miller (1988), o quiasma óptico passa sobre o corpo do osso esfenoide em localização variável, usualmente acima do diafragma da sela túrcica, sendo mais ventral em indivíduos braquicefálicos e mais dorsal em indivíduos dolicocefálicos. Os nervos ópticos intracranianos seguem uma rota direcionada para cima, em torno de 45 graus, e o quiasma mantém esse plano de inclinação, fazendo relação inferior com a sela túrcica, a glândula pituitária, o diafragma da sela e, quando se estende mais posteriormente no corpo do esfenoide, relaciona-se com o seio esfenoidal.

Dois milhões de fibras nervosas passam através do quiasma óptico e, embora muito se saiba sobre a organização topográfica delas, ainda não há uma base concreta para tal disposição anatômica. Surgiram diversas teorias desde a “teoria da semidecussação”, ventilada por Isaac Newton (1704). Delas, a mais aceita é a “retinotópica”, na qual cada fibra nervosa originada em áreas retinianas específicas tem um arranjo estabelecido e definitivo na via sensorial visual. Por essa teoria, o quiasma possuiria fibras cruzadas e não cruzadas, incluindo as maculares, numa razão de 53:47, respectivamente, com a separação entre elas se iniciando na terminação do nervo óptico no ângulo anterior do quiasma. Fibras não cruzadas, dorsal e ventral, mantêm-se lateralmente e passam diretamente para o trato ipsilateral. Fibras dorsais extramaculares cruzadas de cada olho decussam posteriormente e entram na região mais dorsomedial do trato óptico contralateral. Fibras maculares cruzadas o fazem nas porções central e posterior do quiasma. Em consequência disso, as alterações visuais em hemisfério temporal de ambos os olhos pelo comprometimento das fibras nasais mais superficiais são o achado mais freqüente nestes pacientes (Miller, 1988).

1.3 Tumores Supraselares

Dentre as causas de acometimento quiasmático, as lesões compressivas secundárias aos tumores supraselares como os adenomas hipofisários, craniofaringiomas e meningiomas ganham destaque em relação

a demais causas (inflamatórias infiltrativas e traumáticas). Dentre os tumores supraselares, os adenomas representam a grande maioria dos casos encontrados, representando cerca de 7 a 17,8% dos tumores intracranianos (Anderson D, *et al.* 1983) . Sua incidência não é acuradamente mensurada, pois muitos estudos histológicos nem sempre distinguem claramente focos adenomatosos considerados “hiperplásicos”, de verdadeira neoplasia, mas certamente sua freqüência merece destaque entre as afecções que acometem a via óptica.

Quando os adenomas se alojam dentro da sela túrcica, são claramente separados da glândula normal adjacente e têm 10 mm ou menos de diâmetro, eles são denominados microadenomas. São, então, denominados macroadenomas quando apresentam dimensões maiores. Esses últimos têm como característica o crescimento em várias direções, tais sejam: para baixo, contra o assoalho da sela, podendo estender-se até o seio esfenoidal; lateralmente para o seio cavernoso ou acima dele para a superfície orbitária do lobo frontal ou região medial do lobo temporal; ou ainda, posteriormente em direção à artéria basilar. No entanto, a maioria se dirige superiormente, onde a resistência é menor, rumo à via óptica. Nos casos de microadenomas as manifestações observadas são basicamente endócrinas, enquanto nos macroadenomas o acometimento visual é freqüentemente observado.

A classificação atual dos adenomas divide-os em tumores secretantes e não - secretantes, com os adenomas secretantes representando a grande maioria. Qualquer célula secretória da glândula pode proliferar e produzir um adenoma com ou sem manifestações clínicas (Paiz e Hennigar, 1970; Wilson

e Dempsey, 1978; Burde, 1980; Klibanski *et al*, 1987) dependendo da idade e do sexo do paciente, tamanho e direção do tumor e hormônio secretado.

Hollenhorst e Younge (1973) revisaram 1000 pacientes portadores de tumores hipofisários e encontraram alterações visuais em 70% deles. No entanto, estudos mais recentes na mesma instituição demonstraram uma redução significativa deste percentual para 32% (Miller, 1988). As manifestações visuais são mais importantes nos adenomas não secretantes, secretores de prolactina e naqueles secretores de gonadotropinas (Miller, 1988) e, apesar dos grandes avanços nos métodos de imagem, ainda existe grande número de casos, principalmente em nosso meio, nos quais as alterações oftálmicas representam o sintoma inicial da afecção.

1.4 Achados Oftalmológicos nas Síndromes Quiasmáticas

Dentre as manifestações clínicas encontradas nas síndromes quiasmáticas, a principal é a disfunção visual sensorial, especialmente a hemianopsia bitemporal (Bakay, 1950; Anderson *et al*, 1983; Trautmann e Laws, 1983). Os defeitos podem ser periféricos, centrais ou uma combinação de ambos. Tais defeitos podem ser ainda absolutos ou relativos e, quando relativos, são identificados apenas com estímulo vermelho. Muitos desses pacientes com hemianopsia bitemporal são diagnosticados em exames de rotina por terem visão normal, estando assim assintomáticos em até 4 a 50 % dos casos (Wilson e Falconer, 1968; Anderson *et al*, 1983).

Outras funções visuais também podem estar acometidas e podem ser de grande valia no diagnóstico e no tratamento dos tumores hipofisários. Monteiro (1994) avaliou a sensibilidade ao contraste em portadores de defeitos campimétricos e observou que os pacientes com compressão ativa tinham alteração mais importante na sensibilidade ao contraste, quando comparados com aqueles com defeitos campimétricos sequelares, sendo este, portanto, um método que pode ser útil em tal diferenciação. Nesse estudo foram avaliados apenas indivíduos com acuidade visual preservada e defeitos campimétricos discretos a moderados. Em estudo com pacientes portadores de adenoma de hipófise com acuidade e campo visual normais, Porciatti *et al* (1999) observaram alterações significativas da sensibilidade de contraste comparados a controles. Portanto, a sensibilidade ao contraste se mostra simples e eficaz na detecção de disfunções visuais; porém, por ser uma função visual que se altera muito precocemente, o uso deste método apresenta certas restrições para a sua utilização rotineira. Além disso, trata-se de uma função visual que se altera com inúmeras outras alterações oculares, sendo, portanto, pouco específica das compressões da via óptica.

Os reflexos pupilares, sobretudo em relação aos defeitos aferentes relativos, devem ser avaliados cautelosamente pelo caráter simétrico do comprometimento quiasmático.

Os principais métodos de avaliação utilizados no seguimento destes tumores são: a medida da acuidade visual, o exame do campo visual, os reflexos pupilares, a avaliação oftalmoscópica do disco óptico e da retina e, mais recentemente, a análise instrumental da CFNR.

1.5 Compressão Ativa do Quiasma Óptico e Defeitos Sequelares

Dentre os métodos semiológicos, assume importância especial o exame dos campos visuais, uma vez que os achados são bastante característicos nos tumores hipofisários. Os defeitos de campo se caracterizam pela preferência do comprometimento nos hemis campos temporais de cada olho, embora outros tipos de defeito também sejam possíveis. No entanto, a mensuração do defeito campimétrico por si só não permite definir se este é indicativo de uma compressão ativa do quiasma óptico ou se é decorrente de um defeito seqüelar, resultado de uma compressão antiga e já sem possibilidade de melhora visual. Na maioria dos casos, a diferenciação entre defeitos campimétricos por compressão ativa e defeitos seqüelares é feita com o auxílio de métodos neurorradiológicos, tais como a tomografia computadorizada e a imagem por ressonância magnética. Tal diferenciação pode também ser feita em retrospecto pela avaliação periódica dos campos visuais. Quando se observa melhora visual progressiva, sabe-se que o defeito anterior decorria de uma compressão ativa e quando não se observa alteração a despeito de um tratamento adequado, pode-se concluir que o defeito é seqüelar.

Embora em grande número de casos esta diferenciação seja feita adequadamente através da perimetria seqüencial e dos métodos neurorradiológicos, isso nem sempre é possível. A dificuldade nessa diferenciação ocorre especialmente nos tumores recidivados, ou naqueles submetidos a tratamento clínico e que apresentam redução (incompleta) do

seu volume, mas ainda persistem com defeitos campimétricos. Frequentemente se procura responder aos seguintes questionamentos: a função visual do paciente poderá ser melhorada se ele for submetido a um procedimento cirúrgico (ou a uma re-intervenção cirúrgica) ou o defeito de campo atual representa uma seqüela de lesão prévia de um paciente que apresentou compressão das fibras por um tempo prolongado e que, portanto, não se beneficiará de um novo tratamento mais agressivo?

Do ponto de vista oftalmológico, a melhor maneira de se diferenciar uma compressão atual e potencialmente reversível da via óptica de uma seqüela de compressão antiga é o estudo do aspecto do disco óptico e, principalmente, da camada de fibras nervosas retinianas, uma etapa de fundamental importância na avaliação do indivíduo com compressão quiasmática. À semelhança do que ocorre no estudo de pacientes com glaucoma, a correlação entre os achados do campo visual e os achados fundoscópicos é também muito importante nesta afecção. Diferentemente do glaucoma, no entanto, o defeito campimétrico na maioria das vezes não se correlaciona diretamente com a perda da CFNR. Nos casos em que existe compressão ativa e de curta evolução da via óptica, pode haver grande defeito campimétrico sem que exista uma perda correspondente da CFNR. Em tais situações, a descompressão da via óptica por métodos clínicos ou cirúrgicos deverá ser acompanhada de melhora visual significativa. Por outro lado, nos casos de compressão crônica e de longa duração, a atrofia óptica já se mostra instalada e a melhora campimétrica será muito menos evidente, mesmo que se obtenha a remoção completa do tumor.

1.6 Perda da camada de fibras nervosas em pacientes com hemianopsia temporal por lesão quiasmática.

A atrofia em banda (AB) do nervo óptico é uma alteração morfológica observada tanto clinicamente, quanto em estudos histológicos, onde o nervo óptico denota alterações “em faixa” horizontal na sua rima neural, poupando, ainda que parcialmente, o pólo superior e inferior. Unsöld e Hoyt (1980) descreveram típica AB do nervo óptico com preservação dos feixes de fibras arqueadas superior e inferior por compressão quiasmática secundária a um aneurisma supraclinóide gigante. Mikelberg *et al* (1993), num primeiro relato quantitativo de perda axonal na hemianopsia temporal, observaram padrão de perda nasal importante (com porção formada completamente por fibras cruzadas), padrão de perda de 50 por cento do total de fibras (padrão de mistura de fibras cruzadas e não cruzadas) e perda variável temporal, dependendo do número de fibras originadas da porção temporal da fóvea e que entravam por esse segmento do nervo. Isso ocorreu em função do comprometimento do quiasma óptico por um craniofaringioma, podendo ocorrer com patologias diversas, como tumores pituitários ou alterações vasculares que de alguma forma e direção, comprimem esta estrutura de forma a acometer, em graus variáveis, desde camadas mais superficiais até camadas mais profundas da via óptica.

1.7 Avaliação Clínica e Instrumental da Camada de Fibras Nervosas da Retina.

1.7.1 Histórico

Historicamente, os primeiros relatos de avaliação da CFNR datam do começo do século XX, através da descrição do seu padrão à oftalmoscopia direta feita por VOGT, apud Quigley (1996). Ainda durante este século, outros autores (Potts, 1965; Behrendt e Wilson, 1965; Mizuno *et al*, 1968; Quigley, 1996) registraram as primeiras fotos anéritas com o padrão normal da CFNR. Na busca pelo diagnóstico precoce das lesões glaucomatosas na CFNR, em 1973, Hoyt *et al* descreveram as primeiras alterações do padrão normal pela oftalmoscopia antes das alterações correspondentes na campimetria manual. Tal fato foi ratificado pelo *CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study)* que, através de fotos coloridas obtidas anualmente de olhos suspeitos de glaucoma, observou e descreveu a ocorrência de alterações da CFNR, em média, um ano e meio antes do surgimento de alterações perimétricas, podendo ocorrer até cinco anos antes (Sommer *et al*, 1977)

1.7.2 Oftalmoscopia da Camada de Fibras Nervosas da Retina

Ao examinarmos a CFNR com o oftalmoscópio, observamos o reflexo de grande parte da luz incidente em função de sua estrutura de microtúbulos que são vistos como finas estriações brilhantes desde o nervo óptico e

diminuem sua intensidade em direção à periferia. Tais estriações seriam, de acordo com microscopia eletrônica (*Radius e Anderson, 1979*), estruturas de canais de feixes agrupados pelos processos de células de Müller.

O exame clínico se dá através da observação direta ou com auxílio de lentes para biomicroscopia de fundo, ou ainda, através da oftalmoscopia indireta com lentes de 20 dioptrias, preferencialmente, com luz azul-verde (550nm) de forte intensidade quase que totalmente refletidas pelas camadas superficiais da retina (CFNR), com lentes transparentes e pupila dilatada.

O aspecto normal da CFNR é variável dependendo do local observado, sendo mais visível próximo ao nervo. O aspecto característico é o de estriações finas e brilhantes bordeadas por bandas paralelas, escuras e finas. O brilho, mais intenso quanto mais espessa a CFNR é resultado do reflexo da luz na limitante interna que incide sobre os feixes nervosos e os septos gliais que os separam (*Quigley e Addicks, 1982*). A textura é comparada a um campo de trigo e os vasos são envoltos por fibras nervosas, o que lhes dá um aspecto borrado. Já no afilamento da CFNR, os vasos se mostram mais nítidos (*Quigley, 1996*).

1.7.3 Documentação Fotográfica da CFNR

O uso da documentação fotográfica ganhou força na avaliação da CFNR desde que *Sommer et al* (1984) demonstraram que sua sensibilidade na detecção do glaucoma foi de 80% e sua especificidade de 94%, dados corroborados por outros estudos de *Quigley et al* (1980) e do mesmo

Sommer *et al* (1991). Embora não tendo a mesma importância, como observada por Jonas e Dichtl (1996) no acompanhamento da progressão de lesões focais e difusas da CFNR no glaucoma, a documentação fotográfica na atrofia em banda pode ser útil no diagnóstico e acompanhamento, a longo prazo, de lesões quiasmáticas.

A documentação pode ser feita através de retinógrafo com câmera de fundo de olho acoplada, utilizando-se filtro de excitação de 495nm e filme preto e branco de alto contraste, ou ainda, com processador digital. O flash deve ser ajustado em 25 ou 480 a 720 watts /segundo. Analisa-se as fotos observando as estriações arqueadas superior e inferior que são mais brilhantes e mais evidentes e em seguida o feixe papilo-macular e a porção nasal ao nervo da camada de fibras nervosas da retina. Nessa observação, vê-se, usualmente, o padrão clássico descrito da atrofia em banda (Unsöld e Hoyt, 1980; Mikelberg *et al*, 1993).

1.7.4 Novas Tecnologias

Estimulados pelas dificuldades encontradas no diagnóstico do glaucoma e pela subjetividade da avaliação perimétrica e de mudanças no disco óptico, novos métodos de avaliação objetiva e quantitativa da CFNR foram estudados e desenvolvidos (Schuman *et al* 1995 e Guedes *et al* 2003), como imagens obtidas por computador e que medem indiretamente a CFNR (Caprioli, 1990), a densitometria de refletância (Eikelboom *et al*, 1990) e tomografia através de laser confocal (Burk *et al*, 1993). Todas as técnicas

foram e são estudadas com a finalidade de se obter um exame cada vez mais reprodutível e objetivo. Pela grande variabilidade do canal escleral e do disco óptico, optou-se pela avaliação da CFNR peripapilar, embora a variação do número de fibras nervosas, mesmo na população normal, ainda seja um fator limitante (Zeimer e Vitale, 2000).

Sanchez-Galeana *et al* (2001) avaliaram a sensibilidade e a especificidade do HRT, GDx e OCT para detecção de glaucoma em estágios inicial ou intermediário. Para o OCT, sensibilidade e especificidade variaram de 76 a 79% e 68 a 81%, respectivamente.

Bowd *et al* (2001) compararam o poder discriminativo do GDx, OCT, SWAP e FDT para detecção de glaucoma em estágio inicial. A maior área sob a curva ROC foi encontrada para o OCT para a espessura da CFNR no quadrante inferior.

Dois métodos têm recebido atenção especial como modelo de tecnologia para avaliação da CFNR. A primeira é a tomografia de coerência óptica que se baseia no princípio da interferometria de baixa coerência, próxima da faixa infravermelha, produzindo imagens bidimensionais de alta resolução, de corte coronal na retina, onde se pode medir a espessura da camada de fibras nervosas da retina (Shumann *et al*, 1995). A segunda é o polarímetro de varredura a laser, que se baseia nas propriedades birrefringentes da camada de fibras nervosas da retina (Weinreb *et al*, 1995 e Caprioli, 1997) que induz a alteração do estado de polarização da luz incidente e causa um retardo que é correlacionado, linearmente, com a espessura da CFNR. Os princípios físicos e a tecnologia utilizada em ambos os métodos serão detalhados a seguir.

1.7.4.1 Tomografia de Coerência Óptica (OCT)

O OCT é uma técnica relativamente nova para medidas de alta resolução e imagens bidimensionais de corte coronal da retina, podendo-se medir a espessura da CFNR (Schuman *et al*, 1995) e macular (Shuman, 1995; Ghanta apud Guedes, 1999, Massin, 2001), obtida através do uso de uma luz de 830 nm produzida por uma fonte diodo num sistema de interferometria (Pedut-Kloizman, 1998).

Huang *et al* (1991) relataram correlação positiva entre as características histológicas de olhos de cadáver humano e as propriedades de reflexão das microestruturas retinianas através da unidade protótipo do OCT. Toht *et al* (1997) demonstraram correspondência entre a localização das camadas da retina e as imagens obtidas pelo protótipo do OCT. No entanto, tal capacidade de correlação “histologia x imagens do OCT” não foi observada por Chauhan e Marshall (1999) com a unidade comercial do OCT.

Em 1995, Shuman *et al*, elegeram o círculo de diâmetro de 3.4 mm centrado no disco óptico como o de maior reprodutibilidade em estudos avaliando a CFNR em pacientes com glaucoma. Em 1996 os mesmos autores estudaram 21 olhos de 21 pacientes (10 olhos glaucomatosos e 11 normais) com a unidade protótipo da OCT e demonstraram boa reprodutibilidade para avaliar CFNR, observando um desvio-padrão (DP) em torno de 10 a 20 μm e de 5 a 9 μm para a espessura retiniana total.

Tais medidas são realizadas baseadas em princípios de interferometria de baixa coerência. Isto ocorre a partir do direcionamento de um feixe de luz de baixa coerência, análogo a uma série de pulsos curtos de

luz, em direção a um espelho de refletividade parcial, gerando-se dois feixes: feixe de referência e feixe de medida. O feixe de medida é direcionado para o olho do paciente examinado e é refletido por microestruturas intra-oculares e tecidos de acordo suas diferentes distâncias, espessura e refletividades. O feixe de luz é refletido por um espelho de referência em uma posição conhecida e variável. Em seguida, ambos trafegam de volta ao espelho de refletividade parcial, recombina-se e são transmitidos a um detector fotossensível. Para que os feixes se recombinem, seus pulsos precisam chegar quase ao mesmo tempo ao espelho. Um sinal de interferência é então criado quando os trajetos dos comprimentos dos feixes se igualam num comprimento de coerência de luz.

As medidas são realizadas com um interferômetro integrado Michaelson com uma força diodo superluminescente de curto comprimento de coerência. O OCT é montado em lâmpada de fenda onde existe uma lente condensadora de 78 dioptrias acoplada a uma câmera de vídeo que mostra uma visão do “scan” no fundo do olho. O scan utilizado foi o de tomogramas retinianos de 100 pixels laterais com uma profundidade de 3 mm. Este protótipo adquire imagens em 2,5 segundos com resolução de 10-17 μm (Schumann apud Huang, 1991), semelhante à observada por Jaffe e Caprioli em 2004 para as versões comerciais do OCT-1 e OCT -2 (Produzidos pela Carl Zeiss Meditec Inc.) que foram de 12 a 15 μm .

A espessura da CFNR é quantificada através de um algoritmo computadorizado, que identifica as borda anterior e posterior da CFNR que são, respectivamente, a interface vitreoretiniana e o epitélio pigmentado da retina.

Esses limites representados por linhas densas ocorrem devido ao alto contraste da reflectividade óptica entre o vítreo, quase sem reflectividade, e a retina neurosensorial; assim como, entre os segmentos externos dos fotorreceptores (mínima reflectividade) e conjunto epitélio pigmentar retiniano/coriocapilar (alta reflectividade). No gráfico de cores, a CFNR é representada pela cor vermelha abaixo da borda anterior ou mais interna da retina.

Os dados obtidos, referentes à espessura da CFNR, são apresentados em quadrantes: nasal, temporal, superior, inferior, através da espessura média (Izatt *et al*, 1994; Hoh *et al*, 2000) e em segmentos de 30 graus representados por “horas de relógio”. No OCT-1 os valores numéricos são representados em gráficos de espessura da CFNR nos quadrantes analisados (nasal, temporal, superior e inferior) e nos segmentos de 30 graus divididos em “horas de relógio”, sendo o valor médio global da espessura da CFNR mostrado na tabela de informações sobre o olho do paciente avaliado Figura 1.

Em relação ao OCT 3 (Stratus OCT , versão 3.0 do *software*), o aparelho parece demonstrar uma melhor equalização da dispersão óptica gerando uma resolução teórica melhor e menor que 10 μm (Jaffe e Caprioli, 2004). Para esta versão, os valores são apresentados em tabela , gráficos de espessura da CFNR e junto aos segmentos ou quadrantes mencionados, com o recurso de comparar os valores obtidos com dados provenientes de um banco de normalidade dividido em percentis representados por cores conforme será descrito posteriormente Figuras 2 e 3.

Figura 1: Representação em cores das camadas da retina, gráficos de espessura nos quadrantes e representação numérica dos círculos divididas por quadrantes e “horas de relógio” do exame de Tomografia de coerência óptica realizado em paciente do grupo controle.

Figura 2: Gráfico de espessura nos quadrantes e representação numérica das elipses divididas por quadrantes e “horas de relógio” do exame de tomografia de coerência óptica realizado em paciente do grupo controle. (olho normal)

Figura 3: Gráfico de espessura nos quadrantes e representação numérica das elipses divididas por quadrantes e “horas de relógio” do exame de tomografia de coerência óptica realizado em paciente do grupo estudo (olho com atrofia em banda).

A unidade protótipo do OCT mostrou ainda boa reprodutibilidade com o mapa de espessura macular (Ghanta *et al*, 1999), assim como a unidade comercial (MacNutt, 1999; Wang, 1999; Massin, 2001; Muscat, 2002). Uma maior variabilidade foi observada na região central, provavelmente justificada pela variabilidade encontrada na zona de depressão foveal (Koozekanani *et al*, 2000; Massin *et al*, 2001).

Em relação ao glaucoma, diversos estudos mostraram boa correlação entre os dados e imagens obtidas pela OCT, a avaliação funcional (perimetria computadorizada) e o exame clínico fundoscópico. Diminuição significativa da espessura da CFNR em pacientes glaucomatosos medida através do OCT foi observada quando comparada a grupos de pacientes normais (Schuman *et al*, 1995; Pieroth *et al*, 1999; Zangwill *et al*, 2000) demonstrando, inclusive, segundo Schuman *et al* (1995), melhor associação com perda de campo visual do que a observação da rima neural e da escavação do nervo óptico. Em termos de alterações focais na CFNR, a OCT foi capaz de detectá-las com uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 81% .

A boa reprodutibilidade da OCT peripapilar com círculo de 3.4 mm pode ser afetada por alguns fatores como miose, catarata e alterações refracionais significativas (Massin *et al*, 2001). Em estudo recente, Alamouti e Funk (2003) observaram um coeficiente de variação de apenas 3,5% com a OCT; no entanto observaram que a idade, embora não afetasse a aquisição da medida da espessura retiniana, deteriorava a aquisição da medida da espessura da CFNR e que ambas apresentavam deterioração de até 0,53 μ m e 0,44 μ m por ano, respectivamente. Jonas *et al* (1989), também encontraram diferenças na correlação entre a visibilidade em fotos anéritas da CFNR e a idade. Alguns trabalhos, porém, não encontraram tal relação. Varma *et al* (1996) examinando histologicamente 10 olhos humanos normais e enucleados, só encontrou correlação significativa com a idade nas regiões nasal superior e temporal inferior. Repka e Quigley (1989) também encontraram correlação entre número de axônios e idade em 19 pacientes examinados histologicamente.

Novos avanços da tecnologia do tomógrafo de coerência óptica OCT melhoraram o programa do aparelho, criando o Stratus OCT 3.0, que apresenta, em relação ao original, algumas vantagens: melhor resolução, que, “*in vivo*”, passou a ser estimada em 8 -10 μ (contra estudos mostrando 10 a 17 μ no OCT original); aumento no número de “scans A”, chegando de 128 a 512 pixels laterais num scan circular de 360° da CFNR, cada um com 1024 pontos de dados com uma profundidade de 2 a 3 mm e, por último, redução da necessidade de dilatação pupilar. A versão original do OCT fazia 100 “scans” num mesmo círculo de 360° e exigia dilatação pupilar maior que 5mm (Zangwill *et al*, 2004).

O Stratus OCT ainda disponibiliza um gráfico da distribuição dos valores da espessura da camada de fibras nervosas da retina ao redor do disco óptico representada por uma linha negra. Essa linha é inserida dentro dos intervalos de percentis de normalidade obtidos de um banco de dados de pacientes normais com idade pareada. A distribuição dos percentis é representada por cores, onde o verde representa 95 % de intervalo de confiança dos limites de normalidade. O amarelo representa valores limítrofes e o vermelho representa valores observados em menos de 1% da população normal (Figuras 4 e 5). Gráficos de avaliação em quadrantes e segmentos em “horas de relógio” também são fornecidos com valores encontrados, representados pelas cores de acordo com a probabilidade de anormalidade. Os parâmetros são resumidos em uma tabela, incluindo espessura média da CFNR, razões entre setores e valores de espessura máxima da CFNR nos quadrantes superior e inferior. É possível, ainda, obter-se “scans” maculares que são impressos em dois mapas centrados na

mácula e que mostram dados da espessura retiniana e volume. Cada mapa é dividido em 3 círculos concêntricos que estabelecem 3 zonas: fóvea, mácula interna e mácula externa.

Figura 4: Gráfico do exame de tomografia de coerência óptica realizado em paciente do grupo controle demonstrando espessura nos quadrantes e representação numérica em tabela. Cores da tabela representam percentis de normalidade observado na legenda abaixo e a esquerda.(olho normal)

Figura 5: Gráfico do exame de tomografia de coerência óptica realizado em paciente do grupo estudo demonstrando espessura nos quadrantes e representação numérica em tabela. Cores da tabela representam percentis de normalidade observado na legenda abaixo e a esquerda. (olho com atrofia em banda)

Em relação à reprodutibilidade do Stratus OCT, atualmente existem poucos dados relatados na literatura. O que se sabe é que grande parte da variabilidade das medidas da CFNR pelo OCT é devida à pequena quantidade de pontos analisados em cada imagem ao redor do nervo e que, aumentando-se a densidade de pontos avaliados, a reprodutibilidade parece crescer (Gurses-Ozden *et al*, 1999). Tal dado infere uma expectativa de melhora na reprodutibilidade do Stratus OCT.

Embora estudos diversos indiquem o OCT como exame de grande reprodutibilidade na avaliação do glaucoma, não ha relatos na literatura de estudos quantificando perdas assimétricas como as observadas na atrofia em banda da CFNR com nenhuma versão desta tecnologia.

1.7.4.2 Polarímetro de varredura a laser –GDx

O GDx (NFA II, Laser Diagnostic Technologies Inc, San Diego, CA, USA, software version 2.1.15) é um polarímetro a laser de varredura para análise da CFNR. Esta técnica não invasiva consiste na emissão de uma luz de laser polarizada de 780 nm através da camada de fibras nervosas da retina que, por sua propriedade birrefringente e disposição paralela, causa uma alteração na polarização (retardo) da luz refletida do olho para o detector do aparelho (Weinreb, 1990). O grau desse retardo corresponde à espessura da camada de fibras nervosas da retina, captado pela unidade de detecção de polarização do aparelho e a espessura é calculada automaticamente em cada um dos 256 pontos dentro do limite da elipse de 1,5 a 2,0 diâmetros de disco ao redor do nervo óptico e concêntrico com

sua margem. A média e a proporção dos valores de espessura da CFNR, ao longo da elipse, é calculada pelo programa do aparelho, levando-se em consideração toda a circunferência e, separadamente, os quadrantes superior, temporal, inferior e nasal. Uma imagem da polarização de cada exame é mostrada na tela do aparelho e uma imagem “base” é calculada pelo programa a partir de uma compilação de 2 a 8 imagens do mesmo olho. A “variância” das imagens utilizadas para o cálculo da imagem “base” também é feita pelo programa do aparelho, não sendo necessário definir um plano de referência ou corrigir a magnificação. Para compensar a polarização corneana central e cristaliniana, é fundamental a presença de uma unidade compensatória do aparelho. Iluminação axial e pupila não dilatada são recomendáveis para os altos índices de polarização da periferia corneana não excederem o poder de compensação do aparelho. Os dados são visualizados nas folhas de impressão do programa do aparelho Figura 6 e 7.

Age: 38, Gender: Female, Race: White

Print Date : 07-Jul-1999

NERVE FIBER ANALYSIS

	Act. Value	Status	Probability		Act. Value	Status	Probability
Symmetry	0.86	Borderline	6.9%	The Number	6		
Superior Ratio	2.61	Within Normal		Average Thickness	64	Within Normal	
Inferior Ratio	3.04	Within Normal		Ellipse Average	67	Within Normal	
Superior/Nasal	2.89	Within Normal		Superior Average	71	Within Normal	
Max. Modulation	2.36	Within Normal		Inferior Average	93	Within Normal	
Ellipse Modulation	3.88	Within Normal		Superior Integral	0.179	Borderline	9.7%

Figura 6: Impressão principal do GDx em paciente normal com foto da elipse ao redor do disco óptico e gráfico mostrando desvio da normalidade em relação ao banco de dados do aparelho.

ID NUMBER : 3278999F
 DATE OF BIRTH : 19-Sep-1960
 GENDER : FEMALE
 GLAUCOMA : NO
 Image Quality : 93% Pass
 EYE : RIGHT (OD)

+-----

Polarimetric Data Analysis:

Total Polar Integral : 0.528 mm²
 Superior Integral : 0.179 mm²
 Temporal Integral : 0.044 mm²
 Inferior Integral : 0.240 mm²
 Nasal Integral : 0.065 mm²

Mean Sector Values:

Total Polar Average : 67.3 μm
 Superior Average : 70.5 μm
 Temporal Average : 34.6 μm
 Inferior Average : 93.4 μm
 Nasal Average : 41.9 μm

Polarimetric Data Analysis Above Blood Vessels:

Total Polar Integral : 0.084 mm²
 Superior Integral : 0.026 mm²
 Temporal Integral : 0.006 mm²
 Inferior Integral : 0.042 mm²
 Nasal Integral : 0.010 mm²

Mean Sector Values Above Blood Vessels:

Total Polar Average : 52.5 μm
 Superior Average : 52.1 μm
 Temporal Average : 65.0 μm
 Inferior Average : 79.7 μm
 Nasal Average : 49.6 μm

Integral Ratios:

Superior / Nasal : 2.771
 Inferior / Nasal : 3.717
 Temporal / Nasal : 0.673
 Superior / Inferior : 0.746
 Superior / Temporal : 4.117
 Inferior / Temporal : 5.521

Mean Ratios:

Superior / Nasal : 1.683

Figura 7: Impressão numérica do GDx com dados de espessura da CFNR (em micra) por setor em paciente normal

Weinreb *et al* (1990), descreveram a nova técnica de mensurar a espessura da CFNR de macacos, comparando os resultados obtidos com as medidas histológicas. Em 1995, os mesmos autores utilizando um polarímetro de varredura com laser diodo determinaram maior retardo nas arcadas superior e inferior e menor nos segmentos nasal e temporal. O laser polarizado permitia varredura de 65.536 pontos retinianos numa zona de 15° ao redor do nervo óptico. Nesse estudo foi observada ainda, relação inversa entre retardo e idade dos pacientes, sugerindo diminuição da espessura com a idade.

Morgan *et al* (1998), utilizando aparelho modulador de birrefringência, o *Mark II Nerve Fiber Analyzer*, em olhos de primatas, produziram um mapa de retardo que foi comparado com um mapa de espessura da CFNR feito por análise histológica. Nesse estudo as correlações foram feitas em 216 pontos diferentes e o coeficiente de correlação retardo/espessura foi muito significativo ($p < 0,001$) em todos os segmentos a exceção do segmento nasal ($p = 0,64$).

A reprodutibilidade do GDx e seus fatores de interferência vêm sendo avaliados desde a última década. Chi *et al* (1995) estudaram o coeficiente médio de variação do método comparando 6 olhos glaucomatosos com 6 olhos normais submetidos ao GDx (modelo *Nerve Fiber Analyzer I* - NFA). Foram feitas 3 medidas com anéis de 1,0 diâmetro de disco (DD), 1,5 DD e 2,0 DD, mostrando variação nos pacientes normais de 3,64%, 3,59% e 4,10% respectivamente, contra 10,20%, 5,65% e 6,08% nos pacientes glaucomatosos.

Swanson *et al* (1995), encontrou grande variabilidade interexaminador com o *NFA I* em 11 indivíduos avaliados por quatro examinadores diferentes. A variação foi atribuída à intensidade de ganho do aparelho, problema que

foi corrigido no modelo posterior do aparelho (*NFA II*). Fato semelhante foi observado por Junghardt *et al* (1996) os quais encontraram, em 56 indivíduos normais avaliados, uma melhor reprodutibilidade intraexaminador ($0,57 \pm 0,79$) que interexaminador ($0,11 \pm 0,44$). A reprodutibilidade interexaminador foi melhorada com o uso das razões das medidas no lugar dos números brutos e os autores concluíram que as razões derivadas das médias de retardo entre os setores avaliados (exemplo: média de retardo superior/ média de retardo inferior), devem ser usadas na comparação de exames subseqüentes realizados por examinadores distintos.

A nova versão do GDx (*NFA II*) teve sua reprodutibilidade avaliada por Zangwill *et al* 1997, que realizaram 5 mapas de retardo em 5 pacientes normais, por 3 examinadores diferentes em 3 dias consecutivos, com um total de 45 mapas por paciente. A média do desvio padrão do anel de 10 pixels de espessura de 1,5 DD foi de 0,43 graus de retardo, com coeficiente médio de variação de 4,4%.

Hoh *et al* (1998), utilizando dois examinadores com o *NFA II*, obtiveram seis imagens de cinco indivíduos normais em cinco sessões, em dias distintos, num intervalo de duas semanas. A reprodutibilidade intraexaminador foi boa; porém a reprodutibilidade interexaminador só se mostrou adequada, quando a elipse de 1,75 DD foi utilizada, sugerindo que uma mesma elipse devesse ser usada para cálculo de imagens subseqüentes. Duarte *et al* (1999) observaram boa reprodutibilidade para cada setor (acima de 95%) tanto interexaminador, quanto intra-examinador, desde que três imagens de boa qualidade sejam utilizadas para a construção de uma imagem média.

Weinreb *et al* (1998a), utilizando o GDx em 53 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto, compararam o campo visual com a espessura da CFNR. No estudo, observou-se uma diminuição do índice de retardo (retardo global/ retardo temporal) à medida que aumentava a profundidade de perda, em decibéis(dB), do campo visual (CV) . Piora dos índices globais do CV (MD e CPSD) também se correlacionaram significativamente com diminuição nos índices de retardo. Tjon-Fo-Sang *et al* (1997), através de regressão linear, também avaliaram a relação entre valores de retardo dos hemisférios superior e inferior da CFNR e os índices de campo visual.

Weinreb *et al* (1998b) mostraram uma sensibilidade e especificidade para detecção de glaucoma de, respectivamente, 82% e 62% para o parâmetro “the number” do AFN/GDx.

Galvão e Susanna (1999), estudando pacientes normais e glaucomatosos com o GDx/ NFA II, relataram redução significativa da espessura dos quadrantes superior e inferior da CFNR nos pacientes glaucomatosos. No entanto, os setores nasal e temporal não demonstraram diferenças entre os grupos.

Em estudos de sensibilidade e especificidade do polarímetro de varredura a laser para o diagnóstico do glaucoma, diversos autores encontraram valores que variaram de 70 a 96% para a sensibilidade e de 62,1 a 94,4% para a especificidade (Tjon-Fo-sang *et al*, 1997; Waldock *et al*, 1998; Susanna *et al*, 1998; Weinreb *et al*, 1998; Choplin, 2000). É importante frisar que a comparação entre esses estudos não pode ser feita por se tratar de modelos populacionais e de GDx diferentes entre os grupos Tabela 1.

Tabela 1: Sensibilidade e especificidade (em percentagem) do polarímetro de varredura a laser encontradas em estudos realizados por diversos Autores

Autor	Sensibilidade	Especificidade
TJON-FO-SANG <i>et al.</i> (1997)	96,0%	93,0%
SUSANNA <i>et al.</i> (1998)	87,3%	91,1%
WALDOCK <i>et al.</i> (1998)	70%	91,0%
WEIREB <i>et al.</i> (1998)	74%	92,0%
CHOPLIN <i>et al.</i> (2000)	40,4-91,5%	62,1-94,4%

Monteiro *et al* (2003) descreveram o emprego prospectivo do GDx/NFA II na avaliação quantitativa da CFNR de pacientes com compressão prévia da via óptica em 19 olhos de 17 pacientes com defeitos campimétricos temporais permanentes, com acuidade e campo visual preservado e um grupo controle de 19 olhos de indivíduos normais emparelhados por sexo e idade aos pacientes (49). Os pacientes envolvidos no grupo da atrofia em banda apresentavam defeito temporal completo ou quase completo, que se mostravam estáveis por pelo menos um ano. O estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a capacidade do GDx medir a perda da CFNR nos pacientes com defeito campimétrico seqüelar e verificar se é possível identificar corretamente o padrão de perda axonal típico da atrofia “em banda”, observado oftalmoscopicamente. Os valores médios da CFNR peripapilar dos olhos com atrofia em banda nas regiões superior, temporal, inferior e nasal foram, respectivamente, $47,85 \pm 7,63$; $37,08 \pm 8,48$; $56,96 \pm 9,31$ e $37,17 \pm 8,86$ (média $\pm$ desvio

padrão em micra). A média polar total (MPT) foi $43,68 \pm 12,03 \mu\text{m}$. No grupo controle a CFNR nas regiões superior, temporal, inferior e nasal mediu respectivamente $71,09 \pm 12,18$; $40,42 \pm 10,91$; $85,43 \pm 13,98$ e $49,77 \pm 10,10$. A MPT foi $67,89 \pm 11,15$. As medidas nos olhos com atrofia foram significativamente menores do que nos olhos normais. No entanto, não foi observada diferença significativa entre os valores médios da CFN no setor temporal dos dois grupos.

Neste estudo foi avaliado também o gráfico do pattern deviation fornecido pelo aparelho em cada olho estudado. Além do desvio da normalidade observado em cada quadrante, um valor atribuído à probabilidade ($>10\%$, $<10\%$, $<5\%$, $<2\%$ ou $<1\%$) é fornecido pelo aparelho. Esses valores representam a comparação dos achados observados no paciente estudado com aqueles do banco de dados do aparelho. O desvio da normalidade e as probabilidades são fornecidos de tal forma a permitir ao clínico uma avaliação rápida da CFNR em cada quadrante. Neste estudo, uma classificação de cada quadrante com relação ao desvio da normalidade foi realizada em ambos os grupos. Anormalidade na CFNR (com probabilidade menor que 5% de ser normal) foi observada na região superior em todos os 19 olhos, na região inferior em 8 olhos, na região nasal em apenas 2 olhos e em nenhum dos olhos na região temporal. A mesma análise no grupo controle mostrou alteração na região superior em um olho e na região nasal do disco em outro olho. Este estudo demonstrou que o GDx foi capaz de identificar a perda axonal que ocorre nas regiões superior, inferior e nasal e deixou de identificar as

alterações no setor temporal, apesar da nítida alteração neste setor. O exame também deixou de identificar alterações na CFNR no setor nasal em muitos olhos, demonstrando pouca sensibilidade neste setor. O resultado deste estudo demonstrou a fragilidade da avaliação da perda axonal da CFNR nasal e temporal com o GDx, devendo-se avaliar cautelosamente os resultados obtidos.

Um dos possíveis fatores para explicar falha no processo de mensuração do retardo da CFNR é que, em até 30% por cento dos casos, o GDx não compensava a polarização corneana através do compensador fixo de 15° nasalmente com magnitude de 60 nm (Greenfield, 2000; Weinreb, 2002). Para a resolução deste problema, foi desenhado o protótipo GDx/VCC (Laser Diagnostic Technologies, San Diego, CA), com a capacidade de personalizar a compensação da birrefringência corneana com a utilização do eixo e magnitude de polarização corneana específico para cada paciente examinado (Zhou *et al*, 2002; Weinreb *et al*, 2003). Em síntese, o mecanismo de compensação é baseado nas medidas da mácula que, pelo arranjo radial das fibras de Henle, apresenta birrefringência mínima e regularmente uniforme. Após a captação das imagens não compensadas da mácula como resultado do retardo da córnea e das fibras de Henle, o GDx/VCC calcula o eixo e a magnitude da compensação corneana e ajusta-se, automaticamente, para compensá-los. A diferença entre o sinal total e o sinal corneano é o retardo da CFNR.

2 Justificativa do Estudo

A grande maioria dos estudos clínicos para avaliação da capacidade de análise quantitativa da camada de fibras nervosas da retina peripapilar com novas tecnologias disponíveis foram feitos para o estudo do glaucoma. Motivados pela ausência de estudos avaliando novas tecnologias de quantificação da camada de fibras nervosas da retina em olhos com atrofia em banda, foi iniciada linha de pesquisa no sentido de comparar a capacidade de tais aparelhos em discriminar corretamente olhos afetados daqueles de indivíduos normais. Em estudo piloto desta tese, avaliamos o OCT 1 e observamos sua utilidade potencial em identificar tais olhos (Monteiro *et al*, 2004). O surgimento do Stratus OCT 3 associado à necessidade de aprofundamento do estudo da sensibilidade e da especificidade de cada um dos parâmetros da camada de fibras nervosas da retina nos levou a prosseguir nesta linha de pesquisa utilizando a nova versão do aparelho. Além disso, não encontramos estudos comparando o GDx e o OCT nos mesmos pacientes num mesmo período. No presente estudo, propomo-nos a avaliar os resultados do Stratus OCT, OCT-1 e GDx nos pacientes com atrofia em banda, comparando os resultados destas medidas entre si e com olhos de um grupo controle normal.

3 Objetivos

Isto posto, no estudo atual, propomo-nos a medir a espessura da camada de fibras nervosas da retina de pacientes com atrofia óptica em banda através do OCT 1, do OCT 3 (Stratus OCT, Versão 3.0) e da polarimetria a laser (GDx), procurando responder aos seguintes questionamentos:

- 1- O OCT 1 permite identificar corretamente a redução global e a espessura da CFNR dos indivíduos com AB comparados com uma população normal? Nesses pacientes, o OCT 1 permite identificar a perda da CFNR em cada um dos quatro quadrantes do disco óptico e em cada um dos segmentos de 30 °?
- 2- O Stratus OCT permite identificar corretamente a redução global espessura da CFNR dos indivíduos com AB comparados com uma população normal? Nesses pacientes, o Stratus OCT permite identificar a perda da CFNR em cada um dos quatro quadrantes do disco óptico e em cada um dos segmentos de 30 °?
- 3- Existe diferença de sensibilidade na detecção da perda da CFNR em cada quadrante e em cada segmento entre as duas versões do OCT acima citadas?

- 4- Nessa população, o GDx permite identificar corretamente a redução global espessura da CFNR dos indivíduos com AB comparados com uma população normal? Nesses pacientes, o GDx permite identificar a perda da CFNR em cada um dos quatro quadrantes do disco óptico?
- 5- Qual dos dois métodos (OCT e GDx) é o mais sensível na avaliação da CFNR nestes pacientes? Qual versão do OCT é a mais sensível nessa avaliação?

**Resultados preliminares do presente trabalho foram publicados anteriormente na literatura (Monteiro et al., 2004; Monteiro et al., 2005).*

4 Métodos

4.1 Grupo de Estudo (pacientes com AB)

Constou de pacientes estudados no serviço de neuro-oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, portadores de tumores supraselares já submetidos a tratamento clínico e/ou cirúrgico e com evidências neuro-radiológicas de compressão pregressa da via óptica e defeito campimétrico seqüelar em hemisocampo temporal.

Os pacientes foram incluídos obedecendo aos seguintes critérios:

- 1- Idade entre 15 e 72 anos;
- 2- Acuidade visual corrigida melhor ou igual a 20/30, com erros de refração menores que 6 dioptrias esféricas e 3 dioptrias cilíndricas.
- 3- Defeito campimétrico grave restrito ao hemisocampo temporal, estável há pelo menos 1 ano após tratamento clínico, cirúrgico ou radioterápico;
- 4- Estudo neurorradiológico recente demonstrando ausência de compressão atual da via óptica;
- 5- Ausência de afecções oculares e de história de enxaqueca clássica;
- 6- Boa colaboração para realização dos exames.

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a exame oftalmológico completo que constou de: acuidade visual mensurada através de optotipos de Snellen, exame de motilidade ocular extrínseca, exame refracional dinâmico e estático, reflexos pupilares à luz, exame ocular externo, biomicroscopia do segmento anterior e do fundo de olho, tonometria de aplanção de Goldmann montado sobre lâmpada de fenda, campimetria com perímetro de Goldmann, marca Haag-Streit, modelo 940, perimetria computadorizada com perímetro de Humphrey, modelo HFA II 750, polarimetria com polarímetro de varredura a laser (GDx) e tomografia de coerência óptica (Stratus OCT versão 3.0 Zeiss -Humphrey, Dublin, CA e OCT 1, Revisão A-5 de Software, Humphrey-Zeiss Medical Systems, San Leandro, CA, USA). O exame refracional estático e o OCT foram realizados após instilação de colírio de tropicamida 1% e fenilefrina 10%, 3 vezes com intervalo de 5 minutos e aguardando-se 30 minutos após a última instilação.

O campo visual manual foi realizado por examinador experiente com o paciente posicionado no perímetro de Goldmann (Haag-Streit AG, Bern, Switzerland) com a devida correção dióptrica para perto na avaliação da área central e utilizando-se as miras V/4e, I/4e, I/3e, I/2e e I/1e para desenhar as isópteras com apresentações cinéticas seguidas de apresentação estática dos estímulos, particularmente, nos trinta graus centrais, objetivando identificar defeitos localizados. A perimetria automatizada foi realizada com o paciente posicionado no perímetro de Humphrey (*Humphrey systems, San Diego, CA*) com a devida correção dióptrica para perto, utilizando-se teste dos limiares com a estratégia 24-2

("full threshold"), que estimula 54 pontos dentro de 24° centrais com mira III por 0.2 segundos.

Em seguida, os pacientes foram submetidos, por um mesmo examinador, a uma sessão de seis imagens de cada olho acometido com o GDx, e uma imagem média ("mean") foi criada a partir das três melhores imagens. O desvio padrão (DP) da imagem média foi menor ou igual a oito micra para inclusão. De cada imagem média, uma elipse demarcando as bordas do disco óptico foi desenhada e uma elipse de 1,75 diâmetros de disco foi determinada. Os vários parâmetros de espessura da camada de fibras nervosas foram, então, calculados pelo aparelho e comparados em sua média polar global ("total polar *average*") e por quadrantes (superior 120°, inferior 120°, nasal 70° e temporal 50°) que são impressos na folha numérica. O desvio da espessura da CFNR, em relação à população normal, foi calculada para cada quadrante, utilizando-se os 1500 pontos mais espessos para o quadrante superior e inferior e a média dos 1500 pontos dos quadrantes temporal e nasal. O desvio dos valores normais representa a diferença entre a espessura da CFNR do paciente e a média da população normal contida no banco de dados do aparelho, onde os valores negativos representam espessuras menores do que o normal. Sob o valor do desvio do normal, um valor de probabilidade (>10%, <10%, <5%, <2%, ou <1%) é também demonstrado. Uma imagem macular foi obtida para fins de verificação da polarização corneana, sendo excluídos os pacientes cuja polarização não foi compensada pelos dispositivos inerentes ao programa do aparelho utilizado.

Para avaliação da CFNR através do OCT, utilizamos o OCT-1 e o Stratus OCT, com intervalo máximo de seis meses entre eles, e desde que neste período não houvesse nenhuma modificação na situação da lesão supraselar já tratada anteriormente. No caso do OCT-1, dois examinadores experientes submeteram os pacientes a uma sessão para obtenção de cinco imagens consideradas “ótimas” da camada de após midríase medicamentosa com a instilação de três gotas de tropicamida a 1 %. Em cada imagem obtém-se um scan circular ao redor do centro do disco óptico utilizando-se um círculo padrão de 3,4 mm de diâmetro disponível no software do aparelho, de tal forma a permitir a medida da CFNR peripapilar.

A fixação interna foi escolhida por demonstrar melhor reprodutibilidade do que a fixação externa. Partindo de um processo algorítmico padrão, o aparelho fornece um valor médio global em micras da espessura da CFNR e os valores setorizados por quadrantes divididos a cada 90 graus (superior, inferior, nasal e temporal) e a cada 30 graus divididos em “horas de relógio”. Para os olhos direitos nomeamos de acordo com as horas do relógio, sendo o segmento 1 aquele à direita do segmento central superior (denominado segmento 12) e, no caso dos olhos esquerdos, denominamos segmento 1 aquele à esquerda do segmento central 12. Portanto, para o olho esquerdo os segmentos foram denominados a partir da imagem “em espelho” do olho direito, ou seja, segmento 1 de OD corresponde ao segmento 11 de OE; o segmento 2 de OD ao 10 de OE e assim por diante. Foi considerada elegível toda imagem na qual a papila

esteve central ao círculo padrão e onde artefatos não foram detectados por examinador experiente. Isto posto, foram obtidas cinco imagens elegíveis e em seguida, excluídos os extremos da média de espessura global fornecida pelo aparelho, considerando então para análise as três espessuras médias globais intermediárias e as médias para cada quadrante de 90 graus (superior, nasal, inferior e temporal) e para cada segmento de trinta graus dessas três imagens.

Para o Stratus OCT, os mesmos examinadores submetiam os pacientes a uma sessão do “fast retinal thickness”, presente no software do aparelho, onde três elipses de 1.73 mm de diâmetro são realizadas seqüencialmente para o cálculo de um valor médio global em micras das três espessuras da CFNR (espessura média) e a média dos valores, em micras, da espessura dos setores divididos a cada 90 graus (superior, inferior, nasal e temporal) e de cada segmento de 30 graus identificados como “horas de relógio”, identicamente ao descrito para o OCT -1.

No caso do Stratus OCT o software fornece, ainda, comparação com um banco de dados de normalidade conforme descrito anteriormente.

4.2 Grupo Controle (pacientes normais)

Foram incluídos neste grupo pacientes da triagem, acompanhantes ou funcionários do ambulatório de oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo que obedeciam aos seguintes critérios:

- 1- Olho e idade pareados com o respectivo paciente do grupo em estudo com um desvio de + ou - 5 anos;
- 2- Acuidade visual corrigida melhor que 20/30, com erros de refração menores que 6 dioptrias esféricas e 3 dioptrias cilíndricas.
- 3- Ausência de defeito campimétrico avaliado pela perimetria computadorizada;
- 4- Ausência de afecções oculares ou história de diabetes mellitus e de enxaqueca clássica.
- 5- Boa colaboração para realização dos exames.

Antes da inclusão, todos os pacientes foram orientados sobre o teor da pesquisa, importância clínica e científica, deixando claro o caráter voluntário da sua participação. Os voluntários assinaram então o consentimento informado conforme orientação da comissão de ética desta instituição e foram submetidos a exame oftalmológico completo pelo autor. Este exame constou de: acuidade visual mensurada através de optotipos de Snellen projetados em sala escura, exame de motilidade ocular extrínseca, exame refracional dinâmico e estático, reflexos pupilares à luz, exame ocular externo, biomicroscopia do segmento anterior e do fundo de olho e tonometria de aplanção de Goldmann montado sobre lâmpada de fenda, perimetria computadorizada com perímetro de Humphrey, modelo HFA II 750, polarimetria a laser (GDx) e tomografia de coerência óptica (OCT-1 e Stratus OCT versão 3.0, Carl

Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA). O exame refracional estático e a tomografia de coerência óptica foram realizados após instilação de colírio de tropicamida 1% e fenilefrina 10%, três vezes com intervalo de 5 minutos e aguardando-se 30 minutos após a última instilação.

Os indivíduos do GC foram submetidos a perimetria automatizada realizada com o paciente posicionado no perímetro de Humphrey (*Humphrey systems, San Diego, CA*) com a devida correção dióptrica para perto, utilizando-se teste dos limiares com a estratégia *Sita standart*, que utiliza mecanismos de inteligência artificial para dinamizar a estimativa dos limiares de sensibilidade. Os exames que apresentassem defeitos campimétricos eram repetidos e os pacientes excluídos, em caso de persistência dos mesmos, encaminhados para investigação específica. Todos os indivíduos do grupo controle foram submetidos à avaliação da camada de fibras nervosas retiniana através do GDx e do OCT, seguindo protocolo já mencionado para o GE.

4.3 Métodos

Após realização dos exames e adequação aos critérios do estudo, os pacientes de ambos os grupos tiveram suas imagens elegíveis obtidas pelo GDx, OCT-1 e Stratus OCT comparadas e avaliadas estatisticamente conforme descrito a seguir.

4.3.1 Comparação dos valores médios dos segmentos analisados pelo Polarímetro de varredura a laser (GDx) entre os indivíduos normais e portadores de atrofia em banda

As medidas da espessura da CFNR para cada quadrante (superior, nasal, temporal e inferior) e a espessura média da CFNR foram comparadas entre os pacientes com AB e o GC usando-se o teste t de Student, onde os valores de p menores que 0.05 foram considerados significativos.

4.3.2 Comparação dos valores médios dos segmentos analisados pelo Tomógrafo de Coerência Óptica OCT e Stratus OCT entre os indivíduos normais e portadores de atrofia em banda

As medidas da espessura da CFNR para cada quadrante (temporal, nasal, superior e inferior), a cada 30 graus e em todo o círculo analisado, foram comparadas entre os pacientes com AB e os indivíduos do GC usando-se o teste t de Student, onde os valores de p menores que 0.05 foram considerados significativos.

4.3.3 Cálculo de Sensibilidade e Especificidade dos Parâmetros Analisados com o Polarímetro de varredura a laser e com o Tomógrafo de Coerência Óptica

4.3.3.1 Definição de Sensibilidade e Especificidade

A aplicação de testes diagnósticos em determinadas doenças na busca do diagnóstico preciso é a razão da existência dos mesmos. Toda leitura realizada pelos diversos aparelhos é representada por uma escala de intervalo, na forma nominal ou ordinal, tornando-a o mais simples e funcional possível. No entanto, a interpretação de dados não gera um diagnóstico, mas uma probabilidade diagnóstica a partir da relação entre o teste realizado e a presença ou não de uma doença. Ou seja, o teste pode estar positivo ou negativo na presença ou ausência da doença, dando margem a quatro interpretações do exame: teste positivo na presença da doença (verdadeiro positivo); teste positivo na ausência de doença (falso positivo); teste negativo na presença de doença (falso negativo) e teste negativo na ausência de doença (verdadeiro negativo).

Sensibilidade é então definida como a razão entre indivíduos acometidos por uma doença e que são diagnosticados pelo teste. Quanto mais sensível o teste menor é a probabilidade de não diagnosticar a afecção.

Especificidade é definida como a razão entre indivíduos não acometidos e que apresentam teste negativo. Quanto mais específico menor

a probabilidade de um “falso positivo”, sendo assim útil na confirmação de um diagnóstico (Altman, 1997).

O “teste ideal” seria aquele altamente sensível e específico simultaneamente.

4.3.3.2 Criação de Curvas “Receiver Operator Characteristic” (ROC) para o Polarímetro de varredura a laser e o Tomógrafo de Coerência Óptica

A curva ROC (**Figura 3**) expressa a sensibilidade e especificidade de um determinado teste e é criada a partir de falsos positivos (abscissa da curva-Especificidade em %) e de verdadeiros positivos (ordenada da curva-Sensibilidade em %). Os pontos de corte possíveis na relação sensibilidade/especificidade são expressos na linha da curva ROC e a acurácia de determinado exame é definida como a área abaixo da referida linha, sendo as áreas próximas a 1,0 altamente significativas e as próximas a 0,5, consideradas de baixo poder discriminativo. Desta forma, se torna útil na definição do rendimento global de um teste, de qual o valor resultante que melhor discrimina casos positivos de casos negativos (ponto de corte do exame) (Pimentel, R. 2002) e auxilia também na comparação entre testes, determinando qual a melhor relação sensibilidade/especificidade (Weinreb *et al*, 1998).

Nesse estudo, utilizamos as curvas ROC para cada um dos parâmetros avaliados do GDx, Stratus OCT e OCT-1 e os pontos de corte das curvas foram arbitrariamente selecionados no intuito de obter a melhor

relação de sensibilidade/especificidade para cada um desses parâmetros. As áreas sob a curva ROC foram comparadas através do método de Delong *et al* (1988).

Calculamos as sensibilidades para especificidades fixas e comparamos o desempenho entre os grupos.

Figura 8: Exemplo de Curva ROC aleatória com a ordenada representando sensibilidade e a abscissa representando a especificidade em percentagem.

5 Resultados

5.1 Dados Demográficos

Um total de 37 indivíduos, 18 normais e 19 pacientes com AB do nervo óptico, foram incluídos no estudo com um total de 46 olhos avaliados (23 olhos em cada grupo). Os dados demográficos relevantes da amostra como: idade, diagnóstico e olho envolvido estão disponíveis nas tabelas **2** e **3**.

A média de idade no grupo com atrofia foi de $46,65 \pm 14,80$ anos sem diferença significativa para o grupo controle, $46,1 \pm 13,58$ anos ($p=0,78$). A distribuição de sexo e raça foi equivalente pelo pareamento entre os grupos, com predomínio de homens brancos, sendo 15 olhos (68,19%) de indivíduos do sexo masculino e 7 olhos (31,81%) de indivíduos do sexo feminino. Foram incluídos no estudo, 4 olhos de indivíduos negros em cada grupo.

Apartir de informações de prontuários médicos, consideramos o acompanhamento dos pacientes a partir da data de descompressão da via óptica ou a partir do primeiro registro de estabilidade pós-tratamento cirúrgico e /ou radioterápico, obedecendo a um dos critérios de inclusão que exige período mínimo de estabilidade da alteração campimétrica de pelo menos um ano. A média de tempo (em meses) de acompanhamento dos pacientes foi de 90,41 (18 a 255 meses).

Tabela 2: Dados demográficos do grupo com atrofia em banda, mostrando idade (em anos), diagnóstico, acuidade visual (AV), olho estudado e alteração na campimetria manual

	Idade	Diagnóstico	AV	olho	CV Goldmann
Paciente 1	44	craniofaringioma	20/20	OE	Hemianopsia completa
Paciente 2	46	craniofaringioma	20/20	OD	Hemianopsia completa
Paciente 3	55	meningioma	20/25	OE	Hemianopsia completa
Paciente 4	56	adenoma	20/25	OD	Remanescente c/ V4e
Paciente 4	56	adenoma	20/25	OE	Remanescente c/ V4e
Paciente 5	49	Adenoma	20/20	OD	Remanescente c/ V4 e l4e
Paciente 5	9	Adenoma	20/20	OE	Remanescente c/ V4e
Paciente 6	51	adenoma	20/30	OD	Hemianopsia completa
Paciente 6	51	adenoma	20/20	OE	Hemianopsia completa
Paciente 7	62	adenoma	20/20	OD	Remanescente c/ V4 e l4e
Paciente 8	39	Adenoma	20/20	OE	Remanescente V4e
Paciente 9	36	adenoma	20/20	OD	Remanescente c/ V4 e l4e
Paciente 10	48	Adenoma	20/20	OD	Remanescente c/ V4 e l4e
Paciente 11	73	adenoma	20/20	OD	Remanescente V4e
Paciente 12	56	Adenoma	20/20	OD	Remanescente V4e
Paciente 13	19	craniofaringioma	20/20	OD	Remanescente c/ V4 e l4e
Paciente 14	22	Adenoma	20/20	OD	Remanescente V4e
Paciente 14	22	Adenoma	20/20	OE	Remanescente V4e
Paciente 15	68	adenoma	20/25	OD	Remanescente c/ V4 e l4e
Paciente 16	23	Adenoma	20/20	OD	Hemianopsia completa
Paciente 17	62	adenoma	20/20	OE	Remanescente V4e
Paciente 18	49	Adenoma	20/20	OD	Remanescente c/ V4 e l4e
Paciente 19	37	Adenoma	20/20	OE	Remanescente V4e

Tabela 3: Dados demográficos do grupo controle, mostrando idade (em anos), acuidade visual (AV) e olho estudado

	Idade	AV	olho
Controle 1	41	20/20	OE
Controle 2	44	20/20	OD
Controle 3	49	20/20	OE
Controle 4	48	20/20	OD
Controle 4'	48	20/20	OE
Controle 5	50	20/20	OD
Controle 5'	50	20/20	OE
Controle 6	62	20/20	OD
Controle 7	42	20/20	OE
Controle 8	35	20/20	OD
Controle 9	51	20/20	OE
Controle 9'	51	20/20	OD
Controle 10	52	20/20	OD
Controle 11	70	20/20	OD
Controle 12	26	20/20	OD
Controle 12	26	20/20	OE
Controle 13	26	20/20	OD
Controle 14	18	20/20	OD
Controle 10'	52	20/20	OD
Controle 15	61	20/20	OE
Controle 16	64	20/20	OD
Controle 17	44	20/20	OD
Controle 18	43	20/20	OE

Os exames de campo visual computadorizado foram realizados nos dois grupos conforme técnica já descrita e os resultados dos parâmetros obtidos tiveram suas médias comparadas entre si, levando-se em consideração o MD (desvio médio) e o PSD, estando os dados obtidos resumidos na tabela 3. Dos 23 olhos com atrofia, o valor médio de MD foi de $-15,03 \pm 2,13$ e nos olhos normais foi de $-1,29 \pm 0,85$ mostrando diferença significativa entre os dois grupos ($p < 0,001$). Fato semelhante ocorreu com o valor médio do PSD, que no grupo da atrofia foi de $14,85 \pm 1,83$ e nos controles de $1,43 \pm 0,19$ ($p < 0,001$). Quando comparados ao banco de dados de pacientes normais do software do aparelho (*Humphrey HFA2-750*), a média global do PSD do grupo com AB sendo de 14,85 é enquadrada num $p < 0,5 \%$ de probabilidade de normalidade.

Tabela 4: Valores de desvio médio (*MD*) e desvio padrão (*PSD*) obtidos com perímetro de Humphrey para o grupo estudo (Atrofia em banda)

	MD	PSD
Paciente 1	-15,52	16,52
Paciente 2	-14,11	18,16
Paciente 3	-14,08	13,24
Paciente 4	-14,04	13,04
Paciente 4'	-18,23	14,27
Paciente 5	-15,97	13,77
Paciente 5'	-18,06	14,06
Paciente 6	-14,93	16,76
Paciente 6'	-14,71	16,4
Paciente 7	-9,77	13,51
Paciente 8	-14,11	17,44
Paciente 9	-15,04	15,09
Paciente 10	-14,0	15,77
Paciente 11	-14,96	12,11
Paciente 12	-20,1	11,73
Paciente 13	-13,43	12,71
Paciente 14'	-15,38	16,15
Paciente 14	-17,05	15,95
Paciente 15	-12,21	13,58
Paciente 16	-16,99	17,09
Paciente 17	-15,23	15,75
Paciente 18	-14,0	12,83
Paciente 19	-13,68	15,57

5.2 Valores absolutos das espessuras da CFNR (em micra) para o OCT I nos pacientes do grupo controle e grupo de estudo

Os valores absolutos (em micra) da espessura da camada de fibras nervosas da retina foram obtidos e listados nas tabelas 5 ,6 ,7 e 8.

Tabela 5: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (*average*), pelo OCT- 1 nos pacientes do grupo controle

	Nasal	Temporal	Superior	Inferior	<i>average</i>
Controle 1	91,00	85,67	144,00	149,00	117,67
Controle 2	116,33	94	158,67	155,33	132
Controle 3	115,33	139,33	124	143	130,67
Controle 4	73,33	68	115,33	137,67	99,33
Controle 4'	81,67	84,33	152,67	118,33	109,33
Controle 5	115,67	90,67	146	146,33	124,67
Controle 5'	115,67	77,33	147,33	134,67	118,67
Controle 6	105	86,33	134,33	129,67	114,33
Controle 7	72,7	86	138	136	108,33
Controle 8	70,70	62,67	112,67	156,33	101,33
Controle 9	72,67	72,33	142	154	111,3
Controle 9'	86	59	135,7	121,67	101,33
Controle 10	71,33	73	132	138,33	104,33
Controle 10'	72,67	51,33	124,67	136,33	97,00
Controle 11	68,67	63,67	128	144	101,67
Controle 12	104,33	70,33	140,33	117,33	108,33
Controle 12'	88	74	137	147	111,67
Controle 13	129,33	73,67	111,67	137	113,67
Controle 14	92,67	91,67	117	149,33	113,33
Controle 15	68,00	79,00	121,00	152,67	106,33
Controle 16	107,00	105,33	124,33	165,33	126,00
Controle 17	105,00	98,67	188,00	194,33	147,33
Controle 18	91,00	111,33	155,00	155,33	128,67

Tabela 6: Valores de espessura daCFNR (em micras), por segmentos de 30 graus em “horas de relógio” (colunas), pelo OCT- 1 nos pacientes do grupo controle

Segmentos ⇒	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Controle 1	158	131,33	98	79,67	96	152,67	159	130	70,67	94	94,34	144,67
Controle 2	163,34	172,7	141,3	96,0	116,67	168,33	172,33	126,67	89,67	84,00	110,00	135,33
Controle 3	127	135,33	138,67	99,67	109,33	149,33	159,33	120,67	143	150,67	124,67	115,67
Controle 4	103,34	122,3	102	63	58,33	116,33	173,33	120	70,67	56,33	78,33	117,33
Controle 4´	166,33	148,67	97,67	72,67	74,67	101,33	114,67	137	88,67	70	95,67	141,33
Controle 5	131,34	141,7	132,3	105,7	112	126,33	152,67	160,33	93	73	107,33	162,67
Controle 5´	155	147,33	136,67	103,33	105,67	104	142	151,33	70,33	75,67	86	142
Controle 6	141	123	112	98,3	106,67	146	144	97,67	70,67	88,67	101	134
Controle 7	152,7	122,67	86	64,67	69,67	103,67	148,67	153,67	110,33	65	83	140,33
Controle 8	98,33	115,33	75,00	59,33	83,33	164,00	151,67	140,00	91,00	75,33	112,67	129,33
Controle 9	168	100	67	60	51	104	157,67	103	104,67	58,67	100,67	134,67
Controle 9´	153	108,33	84	66	67,67	178	176,33	145	66,67	58,33	98,33	163,67
Controle 10	126	101	76,33	42	93,67	168	148,33	100,33	48,67	57,67	110,67	178
Controle 10´	138,67	130,67	132,67	54,67	49	117,33	150,33	107	41,33	48	71,33	107
Controle 11	147,67	92,33	87,00	41,33	81,67	125,67	169,67	135,00	68,33	51,67	71,67	136,67
Controle 12	149,34	130	87	54,67	70,34	100,67	127,34	125	109	87,67	118,34	139
Controle 12´	161,67	137,33	102,33	81,33	83,67	150,33	157,67	131	89	60,33	72,33	112
Controle 13	104	126,34	84,67	63	75	112	164,67	134,34	124	130,67	132,67	102,67
Controle 14	86,67	114,33	123,33	71,67	83,67	130,67	169	145,67	103,33	78,67	94,67	146,67
Controle 15	129,33	87	92,67	50,67	62	134,33	184,33	132,67	77,67	68	92,33	143,33
Controle 16	113,67	116,33	130,67	92,67	117,33	153,67	176,33	168	90,33	98,67	112	140,33
Controle 17	223,67	177,67	118,67	77	122	194,67	212,33	172,33	106,33	80,33	112,33	160
Controle 18	156	139,67	80,67	72	122	132	164	165,33	121,67	100,67	114,33	166

Tabela 7: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (*average*), pelo OCT- 1 nos pacientes do grupo estudo (com atrofia em banda)

	Nasal	Temporal	Superior	Inferior	Average
Paciente 1	26,67	66	106,33	90,33	72,67
Paciente 2	42,7	44,7	98	93	70
Paciente 3	58	70	108,33	96,33	83,33
Paciente 4	93,7	69,7	122	89	93,7
Paciente 4'	72,3	81,7	109,3	91,3	88,3
Paciente 5	36,67	56,33	92,33	116,33	76,33
Paciente 5'	55	50,33	89,67	112	77
Paciente 6	64	102,67	114,7	120	100,67
Paciente 6'	45	59,67	102	101,3	77,33
Paciente 7	49	60	98,67	109	79,3
Paciente 8	64,67	58	119,67	103	86,67
Paciente 9	85,00	94	126,67	126,67	108,33
Paciente 10	84,33	102,33	125	125,67	109,67
Paciente 11	60,33	64,33	108,33	90	80,67
Paciente 12	7	35,67	58,33	57,33	40
Paciente 13	57,33	49	83,33	86,67	69
Paciente 14	39,67	82,67	114,34	120	90
Paciente 14'	55,67	74,67	98,34	101	82
Paciente 15	30,00	65,00	69,33	89,33	63,33
Paciente 16	43,33	76	93,67	107,33	80,33
Paciente 17	80	75,67	65,67	83,67	76,33
Paciente 18	35,67	61,33	105,67	126	82,67
Paciente 19	76,67	45,33	123,67	93,33	85

Tabela 8: Valores de espessura da CFNR (em micras), por segmentos de 30 graus em “horas de relógio” (colunas), pelo OCT- 1 nos pacientes do grupo estudo (com atrofia em banda)

Segmento⇒	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Paciente 1	144,33	81,33	26,67	17	34,67	44	81,33	145,33	82,33	56,36	59	88
Paciente 2	86,67	67,33	50,33	34	42,67	51,33	123	105,67	49	30	57,67	133
Paciente 3	126,33	88	58,33	58,67	56,67	61,67	89	140	83,67	52	74	113
Paciente 4	152	104	103,33	72,33	104	80,67	108	80,67	47,33	68,33	92,33	106
Paciente 4´	117	103,33	96	71,33	46	82	90	102	89,33	76	81	109,33
Paciente 5	129,33	75,67	61,33	18,67	34	89,67	148,33	102,33	47	58	70	69,67
Paciente 5´	115,33	72	63	45,33	60,67	94	120,33	114	52,67	50,67	48	81
Paciente 6	119,67	84,67	71,33	60,33	61	89,33	138	133,33	85,33	116	107,33	138
Paciente 6´	107,33	76,33	56,33	44,67	32,33	52,33	104,33	141,67	55,67	42,67	81,33	122,33
Paciente 7	100	88,33	98,67	19,67	29,67	43,67	107	141,33	68,67	46	72	105,33
Paciente 8	122,67	92	78	62	55,67	73,33	115,67	115,67	56,33	45	74	146
Paciente 9	154,67	104	92,33	104,67	87,67	128	133	117,33	95	94,33	93	121,33
Paciente 10	132,67	98,33	81,67	75,33	94,33	131,67	142	100,33	114,67	102	89,67	138,67
Paciente 11	134,33	100	84	45	54,33	57,67	91,67	118,67	83	56	59,33	85,33
Paciente 12	63,67	61	9	0	16,67	61,33	71	34,33	30,67	38,33	40	45,33
Paciente 13	90,67	63	56,67	60,33	55,67	69,33	78,33	109,67	61,67	34,33	53,33	93,33
Paciente 14	116	86,33	57	17,33	45	76	152,67	130,33	78,67	77,67	93	137
Paciente 14´	88,00	81,67	63,67	35,00	31,67	62,67	104,33	144,67	79,33	68,33	71,00	116,33
Paciente 15	73,67	51	42,67	8,67	39,67	36	100	129,33	85,33	52,33	63	82,33
Paciente 16	97,33	74,33	95	15	25,67	86,33	112,33	114	103,33	69,67	56	102,67
Paciente 17	55,67	72,33	86,33	73,67	80,00	81,67	104,67	61,33	69,33	87,00	66,33	69,33
Paciente 18	101,00	59,00	40,00	29,33	48,67	92,00	130,33	143,67	70,33	46,67	74,00	151,33
Paciente 19	152,67	127,00	94,33	66,33	68,00	73,33	102,67	98,67	48,00	44,67	43,33	90,67

5.3 Valores absolutos das espessuras da CFNR (em micra) para o Stratus OCT nos pacientes do grupo controle e grupo de estudo

Os valores absolutos (em micra) da espessura da CFNR foram obtidos através do Stratus OCT e listados nas tabelas 9, 10, 11 e 12.

Tabela 9: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (*average*), pelo Stratus OCT nos pacientes do grupo controle

	Nasal	Temporal	Superior	Inferior	Average
Controle1	103	68	150	139	115,10
Controle 2	83	77	165	145	117,73
Controle 3	80	49	112	132	93,18
Controle 4	86	64	125	118	98,13
Controle 4'	71	69	125	116	95,25
Controle 5	96	82	137	127	110,45
Controle 5'	100	90	146	125	115,17
Controle 6	80	77	142	144	110,9
Controle 7	78	71	152	138	109,79
Controle 8	81	55	111	176	105,82
Controle 9	58	65	121	128	93,18
Controle 9'	79	65	141	118	100,83
Controle 10	61	57	113	133	91,15
Controle 10'	86	57	130	136	102
Controle 11	97	78	120	144	109,67
Controle 12	59	73	125	117	93,45
Controle 12'	62	68	130	136	99,05
Controle 13	99	62	129	139	107,17
Controle 14	94	85	124	145	112,01
Controle 15	48	69	118	137	92,98
Controle 16	89	76	125	128	104,19
Controle 17	111	73	202	157	135,82
Controle 18	100	74	153	157	120,94

Tabela 10: Valores de espessura da CFNR (em micras), por segmentos de 30 graus em “horas de relógio” (colunas), pelo Stratus OCT nos pacientes do grupo controle

Segmento⇒	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Controle1	147	151	133	93	84	134	154	128	62	53	89	153
Controle 2	164	157	93	66	92	143	170	124	58	66	108	173
Controle 3	135	100	107	62	70	125	165	106	48	41	59	100
Controle 4	124	122	96	70	91	108	141	105	57	58	77	129
Controle 4´	137	116	87	59	66	105	119	124	74	58	76	122
Controle 5	130	120	105	90	92	113	129	139	74	69	104	160
Controle 5´	140	133	121	90	89	92	138	145	69	82	117	167
Controle 6	157	132	97	65	78	120	154	157	81	56	94	138
Controle 7	162	138	77	68	88	127	160	128	73	57	83	156
Controle 8	124	94	95	60	89	168	194	165	59	44	63	116
Controle 9	133	142	84	46	44	95	159	130	66	62	68	88
Controle 9´	159	135	84	70	83	108	146	101	56	59	81	127
Contole 10	85	110	93	40	51	125	148	127	44	35	85	110
Controle 10´	133	124	114	66	78	147	150	112	50	45	75	133
Controle 11	115	94	63	58	60	112	166	158	79	51	92	165
Controle 12	134	104	79	41	56	103	126	124	71	58	89	136
Controle 12´	153	130	68	51	67	130	149	130	75	53	75	107
Controle 13	150	115	130	80	88	137	167	113	63	48	73	122
Controle 14	107	117	111	85	86	125	173	138	76	73	105	148
Controle 15	144	74	63	43	39	81	161	168	84	50	144	74
Controle 16	131	114	111	64	91	106	124	153	93	57	79	129
Controle 17	223	202	114	79	139	152	165	156	78	51	91	180
Controle 18	158	155	99	81	119	145	177	150	70	59	93	146

Tabela 11: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (average), pelo Stratus OCT nos pacientes do grupo estudo (com atrofia em banda)

	Nasal	Temporal	Superior	Inferior	Average
Paciente 1	51	39	103	83	69,09
Paciente 2	37	37	81	96	62,7
Paciente 3	54	40	80	69	60,91
Paciente 4	61	30	82	83	64,1
Paciente 4'	49	38	102	78	66,86
Paciente 5	39	37	80	80	59,24
Paciente 5'	47	37	81	70	58,76
Paciente 6	50	58	79	86	68,31
Paciente 6'	40	47	98	105	72,67
Paciente 7	44	47	103	113	76,9
Paciente 8	39	53	85	98	68,73
Paciente 9	39	27	72	89	56,66
Paciente 10	48	39	69	106	65,38
Paciente 11	53	32	86	75	61,4
Paciente 12	66	27	74	60	56,76
Paciente 13	35	38	70	58	50,26
Paciente 14	46	40	69	94	62,09
Paciente 14'	48	41	64	81	58,37
Paciente 15	31	38	45	75	47,31
Paciente 16	56	34	61	78	57,05
Paciente 17	37	39	62	75	53,31
Paciente 18	31	46	88	104	67,11
Paciente 19	43	28	99	97	66,55

Tabela 12: Valores de espessura da CFNR (em micras), por segmentos de 30 graus em “horas de relógio” (colunas), pelo Stratus OCT nos pacientes do grupo estudo (com atrofia em banda)

Segmento⇒	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Paciente 1	139	92	62	47	44	42	73	134	60	24	33	79
Paciente 2	80	52	43	26	41	53	126	110	36	26	47	113
Paciente 3	116	56	50	61	52	45	61	103	57	33	29	69
Paciente 4	89	62	74	57	51	63	99	88	35	21	35	95
Paciente 4´	138	100	70	31	46	71	92	70	47	36	31	69
Paciente 5	121	64	43	39	35	43	95	102	39	36	37	56
Paciente 5´	107	74	56	40	44	61	89	60	27	47	38	60
Paciente 6	75	52	56	52	42	65	109	85	50	48	75	110
Paciente 6´	98	63	44	33	43	65	117	134	39	30	73	133
Paciente 7	117	69	69	33	31	59	132	150	40	29	71	124
Paciente 8	70	44	45	34	38	57	125	111	38	41	81	141
Paciente 9	99	36	35	33	48	85	112	69	22	23	34	82
Paciente 10	84	42	34	49	61	115	134	69	40	33	43	80
Paciente 11	117	69	28	25	43	87	89	51	48	52	58	72
Paciente 12	81	108	80	58	60	79	67	35	26	27	29	32
Paciente 13	76	48	37	32	35	33	63	79	37	30	48	86
Paciente 14	55	31	39	52	46	43	111	128	43	27	51	120
Paciente 14´	43	44	48	45	50	55	89	98	42	31	50	106
Paciente 15	55	38	31	27	34	40	72	113	52	30	32	43
Paciente 16	75	40	76	48	43	69	106	58	31	37	33	69
Paciente 17	71	44	36	34	40	78	94	54	40	39	37	72
Paciente 18	91	49	40	29	36	46	102	149	65	30	52	131
Paciente 19	131	77	30	24	30	106	116	69	43	32	53	88

5.4 Valores absolutos das espessuras da CFNR (em micra) para o GDx nos pacientes do grupo controle e grupo de estudo

Em relação ao GDx, obtivemos os dados de espessura da camada de fibras nervosas da retina (em micra) de ambos os grupos em cada quadrante e em relação à espessura média (*average*) dispostos nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (*average*), pelo GDx nos pacientes do grupo controle

	Nasal	Temporal	Superior	Inferior	Average
Controle1	41,10	41,90	85,90	79,00	68,90
Controle 2	40,80	31,6	52,5	67	53
Controle 3	71,6	38,2	43,8	61,8	54,4
Controle 4	39,5	27,9	73	72	59,6
Controle 4'	41,8	42,6	81,9	88,8	70,8
Controle 5	40,7	53,7	77,9	81,3	68,5
Controle 5'	50,6	30,4	58,8	73,2	56,7
Controle 6	49,1	29,9	59,8	72,6	57,9
Controle 7	60,3	33	78,7	68,1	65,2
Controle 8	55,7	58,6	90,4	74,7	73,9
Controle 9	57,8	50,7	92,4	105,6	85,4
Controle 9'	64,8	57,4	80,6	106,3	82,7
Controle 10	50,1	57,4	51,9	56,6	53,9
Controle 10'	50,3	27,6	58,2	57,3	52,1
Controle 11	51,6	42,6	70	77,1	65
Controle 12	44,3	35,4	64,2	79,3	61,1
Controle 12'	33,8	36,7	64	73,6	57,9
Controle 13	52,3	46,6	72,2	98,5	73,7
Controle 14	44,5	34,3	75,7	70,9	62,5
Controle 15	42,7	46,9	56,1	78,8	59,9
Controle 16	45,2	34,6	69,4	83,4	64,8
Controle 17	39,7	30,5	58,9	70,7	55,2
Controle 18	44,4	33,5	70,6	97,6	69,6

Tabela 14: Valores de espessura da CFNR (em micras), por quadrante e espessura média (*average*), pelo GDx nos pacientes do grupo estudo (com atrofia em banda)

	Nasal	Temporal	Superior	Inferior	<i>Average</i>
Paciente 1	42,4	42,4	58,5	63,8	55,6
Paciente 2	33,5	36,9	39,1	63	45,8
Paciente 3	54,3	36,8	66,8	48,3	54,1
Paciente 4	66,6	58,5	72,6	70	68,9
Paciente 4'	53,4	47	54,2	55,4	53,5
Paciente 5	45,5	39,1	53,6	67,7	54,4
Paciente 5'	48,6	51,4	65,6	72,4	62,3
Paciente 6	34,2	45,5	58,6	45,4	47,8
Paciente 6'	31	25,9	43,2	56,9	43,1
Paciente 7	44,4	32,8	59,7	67,6	55,9
Paciente 8	31,1	26	41,2	45	39,1
Paciente 9	26,80	29,9	38,4	46,3	37,7
Paciente 10	34	30,7	42,9	49,9	41,7
Paciente 11	33,6	32,1	42,9	43,4	39,9
Paciente 12	51,9	40,8	64,3	53,7	55,4
Paciente 13	32,6	34,1	40,5	39,2	37,8
Paciente 14	39,5	41,6	40,6	49,7	43,7
Paciente 14'	37,60	39,30	34,00	52,90	41,80
Paciente 15	55,60	53,80	54,60	82,20	64,00
Paciente 16	39,3	37	34,8	46,9	40,1
Paciente 17	29,5	32,4	33,5	42,9	35,6
Paciente 18	40,7	35,3	47,7	65,4	50,3
Paciente 19	36,1	39,3	57,9	64,4	53,5

5.5 Comparação entre as Médias dos Parâmetros Medidos (segmentos analisados e *average*) com o OCT- 1 e o Stratus OCT nos Grupos Normal e com Atrofia em Banda

Todos os pacientes foram submetidos ao OCT 1 e ao Stratus OCT conforme descrito anteriormente e os dados dos parâmetros analisados (quadrantes nasal, temporal, superior, inferior, *average* e segmentos de 30° da elipse) foram comparados entre os dois grupos. Os segmentos de 30° presentes no software dos aparelhos separa a elipse em 12 segmentos de 30 em horas do relógio. O segmento que denominamos de “segmento 1” foi aquele das “12 horas”, seguindo a ordem do sentido horário até segmento 12. Os resultados expostos nas tabelas **15** a **18** mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em todos os quadrantes e segmentos avaliados com ambas as versões do OCT. Conforme demonstrado nas tabelas abaixo os valores de p estiveram quase sempre menores que 0,001 e, em todos os casos, menores que 0,05, demonstrando a relevância estatística da amostra analisada.

Tabela 15: OCT -1. Comparação dos valores médios $\pm$ desvio padrão (em micra) de cada quadrante e espessura média, com respectivos valores de p para ambos os grupos

Parâmetro	Grupo Controle (n=23 olhos)	Grupo Atrofia em Banda (n=23 olhos)	Valor de p
Espessura Nasal	91,92 $\pm$ 19,06	54,90 $\pm$ 21,29	p < 0,001
Espessura Temporal	81,47 $\pm$ 19,07	67,18 $\pm$ 17,62	p = 0,02
Espessura Superior	136,07 $\pm$ 17,65	101,45 $\pm$ 18,82	p < 0,001
Espessura Inferior	144,30 $\pm$ 16,58	101,24 $\pm$ 16,85	p< 0,001
Average (espessura média)	114,23 $\pm$ 12,52	81,42 $\pm$ 14,63	p < 0,001

Tabela 16: OCT -1. Comparação dos valores médios $\pm$ desvio padrão (em micra) de cada segmento de 30° em “horas de relógio” de ambos os grupos com respectivos valores de p

Segmento 30°	Grupo Controle	Grupo Atrofia em Banda	Valor de p
12h	141,48 $\pm$ 29,54	112,22 $\pm$ 27,74	p=0,0012
1	127,01 $\pm$ 22,52	83,09 $\pm$ 17,9	p<0,001
2	103,77 $\pm$ 23,41	68,09 $\pm$ 24,65	p<0,001
3	72,58 $\pm$ 19,3	44,98 $\pm$ 26,75	p<0,001
4	87,45 $\pm$ 23,09	52,38 $\pm$ 22,58	p<0,001
5	136,23 $\pm$ 27,16	74,7 $\pm$ 24,06	p<0,001
6	159,81 $\pm$ 19,77	110,78 $\pm$ 22,48	p<0,001
7	134,85 $\pm$ 21,26	114,10 $\pm$ 27,74	p=0,006
8	89,09 $\pm$ 24,45	71,16 $\pm$ 20,77	p=0,01
9	78,78 $\pm$ 24,69	61,41 $\pm$ 22,33	P=0,016
10	99,77 $\pm$ 16,72	70,38 $\pm$ 17,39	p<0,001
11	138,81 $\pm$ 19,34	106,32 $\pm$ 27,63	p<0,001

Tabela 17: Stratus OCT - Comparação dos valores médios $\pm$ desvio padrão da CFNR (em micra) de cada quadrante e espessura média de ambos os grupos, com respectivos valores de p

Parâmetro	Grupo Controle (n=23 olhos)	Grupo Atrofia em Banda (n=23 olhos)	Valor de p
Espessura Nasal	82,65 $\pm$ 16,67	45,39 $\pm$ 9,09	p < 0,001
Espessura Temporal	69,74 $\pm$ 9,92	38,78 $\pm$ 7,74	p < 0,001
Espessura Superior	134,61 $\pm$ 20,60	79,69 $\pm$ 15,02	p < 0,001
Espessura Inferior	136,30 $\pm$ 14,39	84,91 $\pm$ 14,77	p < 0,001
Average (espessura média)	105,83 $\pm$ 11,02	62,20 $\pm$ 7,07	p < 0,001

Tabela 18: Stratus OCT - Comparação dos valores médios $\pm$ desvio padrão da espessura da CFNR(em micra) de cada segmento de 30° de ambos os grupos, com respectivos valores de p

Segmento 30°	Grupo Controle	Grupo Atrofia em Banda	Valor de p
12 h	141,09 $\pm$ 25,96	92,52 $\pm$ 27,01	p<0,001
1	125,17 $\pm$ 26,49	59,35 $\pm$ 21,20	p<0,001
2	96,70 $\pm$ 19,6	49,96 $\pm$ 15,39	p<0,001
3	66,39 $\pm$ 15,8	39,87 $\pm$ 11,08	p<0,001
4	80 $\pm$ 22,51	43,74 $\pm$ 7,63	p<0,001
5	121,78 $\pm$ 21,20	61,87 $\pm$ 18,90	p<0,001
6	153,7 $\pm$ 18,47	98,83 $\pm$ 21,70	p<0,001
7	133,96 $\pm$ 19,74	93,74 $\pm$ 32,52	p<0,001
8	67,83 $\pm$ 12,26	41,04 $\pm$ 10,84	p<0,001
9	55,87 $\pm$ 10,45	32,78 $\pm$ 8,25	p<0,001
10	85,04 $\pm$ 14,78	45,52 $\pm$ 16,14	p<0,001
11	138 $\pm$ 23,35	87,78 $\pm$ 29,67	p<0,001

5.6 Comparação entre as Médias dos Parâmetros Medidos (segmentos analisados e *average*) com o Polarímetro de varredura a laser (*GDx*) nos Grupos Normal e com Atrofia em Banda

O valor de **p** foi significativo nos quadrantes nasal, superior, inferior e na espessura média (*average*), tendo sempre valores abaixo de **0,05**. No caso da espessura do quadrante temporal, o valor de **p** não se mostrou estatisticamente significativo, apresentando valor de **0,597** (Tabela 19).

Tabela 19 . Polarímetro de varredura a laser (*GDx*) - Comparação dos valores médios $\pm$ desvio padrão da espessura da CFNR (em micra) de cada quadrante e espessura média de ambos os grupos, com respectivos valores de **p**

Parâmetro	Grupo Controle	Grupo Atrofia em Banda	Valor de p
Espessura Nasal	49,51 $\pm$ 9,55	41,79 $\pm$ 10,49	p < 0,05
Espessura Temporal	40,88 $\pm$ 10,5	39,08 $\pm$ 8,88	p = 0,597
Espessura Superior	70,10 $\pm$ 13,68	49,50 $\pm$ 12,13	p < 0,001
Espessura Inferior	77,28 $\pm$ 14,58	55,98 $\pm$ 11,55	p < 0,001
Average (espessura média)	64,38 $\pm$ 9,73	49,13 $\pm$ 9,45	p < 0,001

5.7 Valores dos Parâmetros analisados pelo Stratus OCT com as áreas sob a curva ROC (receiver Operator Characteristic) e sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80%

Os valores (em micra) da espessura da cama de fibras nervosas da retina para cada parâmetro avaliado foram calculados e comparados (valores de p). A área sob a curva ROC e suas sensibilidades em especificidades arbitrariamente fixadas ($\geq 95\%$ e $\geq 80\%$). Os dados obtidos foram demonstrados na tabela 20 e todas as representações das curvas ROC estão disponíveis nos anexos que seguem.

Tabela 20: Valores dos setores analisados pelo Stratus OCT com as áreas sob a curva ROC (AROC) e erro padrão (SE) e respectivas sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80%

Parâmetro	AROC(SE)	Sensibilidade/especificidade	
		Especificidade $\geq 95\%$	Especificidade $\geq 80\%$
Nasal	0,98(0,03)	83/95	99/84
Temporal	0,99(0,09)	97/95	99/88
Superior	0,98(0,02)	90/95	99/85
Inferior	0,99(0,005)	97/95	99/90
Average	0,99(0,01)	98/99	100/85
12h	0,90(0,04)	58/95	82/82
1	0,97(0,02)	75/97	97/82
2	0,97(0,03)	80/95	97/80
3	0,91(0,06)	50/95	86/81
4	0,94(0,08)	46/95	99/80
5	0,98(0,02)	91/95	98/81
6	0,97(0,01)	88/95	96/80
7	0,85(0,05)	59/95	72/86
8	0,95(0,03)	71/95	93/81
9	0,96(0,03)	77/95	96/80
10	0,96(0,02)	80/96	95/81
11	0,91(0,03)	66/95	83/82

5.8 Valores dos Parâmetros analisados pelo OCT com as áreas sob a curva ROC (receiver Operator Characteristic) e sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80%

Os valores (em micra) da espessura da cama de fibras nervosas da retina para cada parâmetro avaliado foram calculados e comparados (valores de p). A área sob a curva ROC e suas sensibilidades em especificidades arbitrariamente fixadas ($\geq 95\%$ e $\geq 80\%$). Os dados obtidos foram demonstrados na tabela **21** e todas as representações das curvas ROC estão disponíveis nos anexos que seguem.

Tabela 21: Valores dos setores analisados pelo OCT com as áreas sob a curva ROC (AROC) e erro padrão (SE) e respectivas sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80 %

Parâmetro	AROC(SE)	Sensibilidade/Especificidade	
		Especificidade $\geq 95\%$ / Especificidade $\geq 80\%$	
Nasal	0.90 (0,04)	60/95	81/83
Temporal	0,72 (0,08)	17/95	47/80
Superior	0,91 (0,04)	60/95	85/80
Inferior	0,97 (0,02)	81/95	95/81
Average	0,96 (0,02)	80/95	91/86
12h	0,76 (0,07)	22/96	55/80
1	0,94 (0,04)	61/95	92/80
2	0,85 (0,05)	42/95	74/80
3	0,80 (0,04)	44/95	64/82
4	0,86(0,05)	44/95	75/80
5	0,95 (0,03)	76/95	94/81
6	0,95 (0,02)	77/95	92/82
7	0,72 (0,05)	31/95	52/82
8	0,72 (0,09)	14/95	45/80
9	0,70 (0,08)	15/95	44/80
10	0,89 (0,05)	53/95	77/83
11	0,83 (0,04)	51/95	72/80

5.9 Valores dos Parâmetros analisados pelo do GDx com as áreas sob a curva ROC (receiver Operator Characteristic) e sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80%

Os valores (em micra) da espessura da cama de fibras nervosas da retina, para cada parâmetro avaliado pelo GDx, foram calculados e comparados (valores de p). A AROC e suas sensibilidades em especificidades arbitrariamente fixadas ($\geq 95\%$ e $\geq 80\%$). Os dados obtidos foram demonstrados na tabela 22 e todas as representações das curvas ROC estão disponíveis nos anexos que seguem.

Tabela 22: Valores dos setores analisados pelo GDx com as áreas sob a curva ROC (AROC) e erro padrão (SE) e respectivas sensibilidades em especificidades fixas de 95 e 80%

Parâmetro	AROC(SE)	Sensibilidade/Especificidade	
		Especificidade $\geq 95\%$	Especificidade $\geq 80\%$
Nasal	0,71 (0,07)	23/95	49/80
Temporal	0,54 (0,09)	0/95	20/80
Superior	0,86 (0,06)	43/95	76/80
Inferior	0,89 (0,06)	47/95	79/82
Average	0,88 (0,05)	46/96	78/81

5.10 Análise de desempenho do Stratus OCT, OCT e GDx nos setores analisados e do “*average*” através da comparação das áreas sob a curva ROC

O Stratus OCT apresentou áreas sob a curva ROC maiores que as do OCT 1 e em todos os parâmetros avaliados (nasal, temporal, superior , inferior , *average* e em todos os segmentos de 30). O OCT 1 por sua vez apresentou áreas sob a curva ROC maiores que as observadas com o GDx nos parâmetros nasal, temporal, superior , inferior e *average*. Os gráficos são ilustrados pelas figuras abaixo:

5.10.1 Espessura média (Average)

Para a espessura média, o Stratus OCT mostrou uma área sob a curva ROC maior que a do OCT 1 ($p=0,048$) e que a do GDx ($p=0,018$). No entanto, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa quando comparamos o OCT 1 e o GDx ($p=0,123$) (**Figura 9**).

Figura 9: AROC da espessura média (Average) da camada de fibras nervosas medida com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT.

5.10.2 Setor Superior

Para o setor superior, o Stratus OCT mostrou uma área sob a curva ROC maior que a do OCT ($p=0,12$) e que a do GDx ($p=0,06$), assim como, uma maior área do OCT comparado ao GDx ($p=0,5$). No entanto, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa quando comparamos os exames entre si (**Figura 10**).

Figura 10: AROC do setor superior da camada de fibras nervosas medida com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT.

5.10.3 Setor Temporal

Para o setor temporal, mais uma vez o Stratus OCT mostrou uma área sob a curva ROC maior que a do OCT ($p=0,003$) e que a do GDx ($p=0,001$), assim como, uma maior área do OCT comparado ao GDx ($p=0,197$). No entanto, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa quando comparamos os dois últimos exames entre si (Figura 11).

Figura 11: AROC do setor Temporal da camada de fibras nervosas medida com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT.

5.10.4 Setor Inferior

Para o setor inferior, o Stratus OCT mostrou uma área sob a curva ROC maior que a do OCT ($p=0,06$) e que a do GDx ($p=0,012$), assim como, uma maior área do OCT comparado ao GDx ($p=0,14$). No entanto, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa quando comparamos o Stratus OCT versus OCT e OCT versus GDx (**Figura 12**).

Figura 12: AROC do setor inferior da camada de fibras nervosas medida com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT.

5.10.5 Setor Nasal

Para o setor nasal, o Stratus OCT mostrou uma área sob a curva ROC maior que a do OCT ($p=0,25$) e que a do GDx ($p=0,03$), assim como, uma maior área do OCT comparado ao GDx ($p=0,014$). No entanto, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa quando comparamos o Stratus OCT versus OCT (**Figura 13**).

Figura 13: AROC do setor nasal da camada de fibras nervosas medida com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT.

5.10.6 Comparação entre o Stratus OCT e o OCT para cada segmento de 30 graus

Em todos os segmentos analisados, o Stratus OCT demonstrou uma maior área sob a curva ROC e a análise estatística desses dados constam da tabela **23** a seguir.

Tabela 23: Comparação da AROC entre o Stratus OCT e o OCT-1 para cada segmento de 30 graus em “horas de relógio” da CFNR com respectivos valores de p

Segmento 30°	AROC OCT-1	AROC Stratus OCT	Valor de p
12	0,76 (0,07)	0,90(0,04)	0,06
1	0,94 (0,04)	0,97(0,02)	0,42
2	0,85 (0,05)	0,97(0,03)	0,07
3	0,80 (0,04)	0,91(0,06)	0,19
4	0,86(0,05)	0,94(0,08)	0,55
5	0,95 (0,03)	0,98(0,02)	0,27
6	0,95 (0,02)	0,97(0,01)	0,26
7	0,72 (0,05)	0,85(0,05)	0,046
8	0,72 (0,09)	0,95(0,03)	0,007
9	0,70 (0,08)	0,96(0,03)	0,02
10	0,89 (0,05)	0,96(0,02)	0,19
11	0,83 (0,04)	0,91(0,03)	0,07

5.10.7 Valores de p na comparação entre as AROCs dos três exames nos segmentos avaliados e espessura média

Os valores de p para as diferenças entre as áreas sob a curva ROC (AROC) para os segmentos avaliados foram calculados mostrados na tabela 24, demonstrando uma melhora progressiva de desempenho observada na significativa ampliação das AROCs do OCT-1 em relação ao GDx e, posteriormente, do Stratus OCT em relação ao OCT-1 em pelo menos um setor e na espessura média.

Tabela 24: Valor de p na comparação entre as AROC nos diversos setores analisados com o GDx, OCT-1 e Stratus OCT

Parametros	Stratus OCT x OCT-1	Stratus OCT x GDx	OCT-1 x GDx
Espessura Média	P=0,048	P=0,018	P=0,123
Temporal	P=0,003	P=0,001	P=0,197
Inferior	P=0,06	P=0,012	P=0,14
Nasal	P=0,25	P=0,03	P=0,014
Superior	P=0,12	P=0,06	P=0,5

6 Discussão

Mensurar a acurácia diagnóstica de novas tecnologias que surgem e se renovam a todo instante é atualmente um grande desafio médico-científico, sendo de fundamental importância na formação dos conceitos sobre o papel de tais tecnologias no dia - a - dia do examinador tanto no diagnóstico como no acompanhamento das mais diversas doenças oculares. Baseados na necessidade de definir o papel do OCT na análise da espessura da camada de fibras nervosas da retina de pacientes com atrofia em banda desenvolvemos este que foi o primeiro estudo comparativo das características e acurácia diagnósticas do OCT, Stratus OCT e da polarimetria a laser numa mesma amostra populacional.

A preocupação com a estimativa da espessura da CFNR surgiu desde as primeiras observações com oftalmoscopia direta por Hoyt e Newman em 1972. Desde então muitos estudos têm enfatizado a importância da avaliação clínica da CFNR. A obtenção de imagens de corte seccional da CFNR com o OCT foi utilizada em estudos com drusas de papila (Roh S *et al.* 1998), trauma do nervo óptico (Medeiros FA *et al.* 2003), esclerose múltipla (Parisi *et al.* 1999) e em diversos estudos avaliando a perda axonal em pacientes portadores de glaucoma. Mais recentemente, foi iniciada essa linha de pesquisa com o OCT 1 , analisando quantitativamente a CFNR de pacientes com AB do nervo óptico e a capacidade de diferenciá-las daquelas de

pacientes do grupo controle pareados por sexo e idade (Monteiro *et al*, 2004). No estudo atual, ampliamos a amostra populacional, acrescentamos a análise através do Status OCT e do GDx e aprofundamos a análise de acurácia diagnóstica com a comparação das áreas sob a curva ROC e da avaliação das sensibilidades sob especificidades fixas dos instrumentos analisados.

Estudos anteriores compararam áreas sob a curva ROC de pacientes glaucomatosos com o OCT 2000 e o GDx Nerve Fiber Analyzer (Laser Diagnostic Technologies, Inc), onde o melhor parâmetro do OCT já demonstrava melhor sensibilidade que o melhor parâmetro do GDx (Zangwill *et al*, 2001).

Para todos os parâmetros analisados observamos diferenças estatisticamente significativas na comparação com o grupo controle, à exceção do parâmetro temporal do GDx ($p= 0,597$) em concordância com achado semelhante para a polarimetria a laser (Monteiro *et al*, 2003), que também não evidenciou diferença estatisticamente significativa para o parâmetro temporal.

Em nossa amostra, o GDx se mostrou de baixa acurácia nos setores nasal e temporal, indicando uma limitação importante em sua utilização em afecções neuroftalmológicas que muitas vezes acometem estas regiões. O fato de ter identificado como anormal os valores médios da maioria dos pacientes provavelmente se deveu ao fato de nossa amostra ter incluído indivíduos com defeitos campimétricos importantes, com hemianopsia temporal completa ou quase completa. Uma das explicações possíveis para essa baixa acurácia naqueles setores seria a presença do compensador fixo

de polarização, já que as medidas dos setores mencionados, avaliadas pelo software do GDx disponibilizado por nós, estão diretamente relacionadas à polarização corneana. Desta forma, não refletiriam bem a espessura da CFNR, por serem passíveis da variabilidade de polarização “interindivíduo” (Knighton *et al* 2002). Greenfield *et al* (2000) observaram ainda uma melhora da acurácia do GDx com compensador do eixo de polarimetria corneana específico para cada olho inserido no aparelho, o que foi demonstrado principalmente para as medidas de espessura média, média inferior e superior, média da elipse e superior integral (Greenfield *et al* 2002).

Em recente estudo, Cense *et al* (2004) observaram, com a utilização da tomografia de coerência óptica sensível à polarização (OS-OCT), a capacidade deste aparelho em fornecer informações objetivas sobre a espessura da CFNR e sua birrefringência. Foram analisados dois indivíduos sadios com scans do PS-OCT, utilizando-se 10 círculos concêntricos de raios progressivamente maiores, nos quais foram mensuradas a espessura e a birrefringência em 48 setores de cada círculo. Foi observada a variação da espessura e birrefringência nos diversos setores do mesmo círculo e a espessura foi menor à medida que se distanciava do disco óptico, enquanto a birrefringência se mantinha praticamente inalterada em função da distância do disco. Em conclusão, as medidas de birrefringência variaram dentro de um mesmo círculo, gerando valores de espessura maiores nas porções superiores e inferiores do disco óptico, mostrando que, com a utilização de birrefringência espacial fixa, a conversão do scan de polarimetria a laser em espessura da CFNR poderá apresentar valores incorretos. Fato semelhante também foi

observado em estudo de Huang *et al* (2004), onde ele defende a teoria de que a variação da birrefringência seria devido às diferenças estruturais dos feixes de fibras nervosas que estão dispostos nas diferentes regiões da retina e a constatação de que a birrefringência não variava dentro de um mesmo feixe de fibras em círculos diferentes era consistente com tal hipótese. Em resumo, como a birrefringência nos setores temporal e nasal é mais baixa, o retardo medido nesses setores é conseqüentemente mais baixo. Assim, além da espessura ser menor nesses setores, a birrefringência também é menor, o que gera um retardo muito baixo ($\text{retardo} = \text{espessura} \times \text{birrefringência}$). Como o GDx opera dentro de um limite de 20 a 180 micra (“dynamic range”), ou seja, valores próximos ou menores que 20 o aparelho não detecta, o retardo nos setores temporais e nasais ficam muito próximos do limite inferior (“floor”) do aparelho, que tem dificuldade de avaliar a perda nesses setores.

Os valores de espessura nos setores nasais e temporais parecem portanto, subestimados. O GDx calcula a espessura da seguinte forma: $\text{Espessura} = \text{retardo} / \text{birrefringência}$ e. Para o valor da birrefringência é utilizado um fator de conversão fixo que, para os setores temporais e nasais, é maior que o valor real, gerando uma medida de retardo subestimada. Esses estudos corroboram com o nosso achado de pior desempenho do GDx para os setores temporais e nasais, já que utilizamos software com compensador fixo de birrefringência.

Com o surgimento do GDx – VCC (compensador corneano variável; Laser Diagnostic Technologies, Inc., San Diego, CA), o software tem a capacidade de compensar o componente de polarização corneana através

do “scaneamento” da área foveal, que mede o padrão de birrefringência gerado pelas fibras de Henle. Qualquer alteração da uniformidade dessa região é atribuída a polarização do segmento anterior (córnea e cristalino) e o passo seguinte é a obtenção de um scan já com a polarização compensada da retina peripapilar (Garway-Heath *et al* 2002). Desta forma, com um fator de conversão variável, geramos um valor real de birrefringência, aumentando a capacidade discriminatória do aparelho para setores nasais e temporais.

No entanto, esta pode não ser a única explicação, uma vez que estudos em andamento, dando prosseguimento à linha de pesquisa atual indicam que também o GDx com compensador corneano variável (GDx VCC) falha em identificar como anormais tais setores e , embora não existam publicações com essa finalidade, estudos preliminares realizados no nosso serviço, mostraram também baixa acurácia do GDx VCC na detecção da perda axonal horizontal existente na atrofia em banda, indicando que a falha na detecção da perda axonal no quadrante temporal do nervo óptico parece não depender somente do compensador fixo de córnea do aparelho antigo e sim de uma limitação outra do aparelho no que se refere à mensuração destes setores.

Todos os valores mostraram diferenças estatisticamente significativas para o OCT 1 e Stratus OCT na comparação entre olhos normais e olhos com AB do nervo óptico. Quando observamos ainda as sensibilidades sob especificidades fixas, as comparações entre os dois aparelhos demonstraram valores de sensibilidade sempre maiores para o Stratus OCT. Porém, quando

analisamos o desempenho através do método de DeLong *et al.* (1988) comparando as áreas sob as curvas ROC em cada setor analisado, nem sempre a maior área sob a curva ROC representou um desempenho com maior significância estatística. Em relação a espessura média (“*average*”) o Stratus OCT se mostrou com a AROC significativamente maior que o OCT 1 e o GDx; contudo, não houve impacto estatístico na comparação entre o GDx e o OCT 1. Quando avaliamos os quadrantes superior e inferior, não observamos diferenças estatisticamente significativas entre as AROC dos três exames, a exceção da comparação entre Stratus OCT e GDx no quadrante inferior. No setor temporal, o Stratus OCT se mostrou mais eficiente que o OCT 1 e o GDx em identificar a perda axonal da atrofia em banda.

Estudos comparativos semelhantes já foram realizados em pacientes com glaucoma. Em 2001, Zangwill e colaboradores comparando OCT 2000 e GDx em pacientes com glaucoma não encontrou diferença significativa entre as AROCs dos melhores parâmetros obtidos, entretanto o melhor parâmetro do OCT 2000 demonstrou maior sensibilidade do que o melhor parâmetro do GDx. Medeiros *et al.* (2004) observaram que as áreas sob a curva ROC de pacientes glaucomatosos avaliados com o GDx –VCC e Stratus OCT se mostraram similares quando comparados entre si.

Na avaliação dos setores de trinta graus da elipse, observamos que as diferenças entre os olhos normais e com AB foram mais acentuadas com o Stratus-OCT do que com o OCT-1, no entanto esse dado só se mostrou estatisticamente significativo nos segmentos 7,8 e 9, representando o setor temporal. Em resumo, a comparação dos instrumentos demonstrou que o

OCT 1 e o Stratus OCT possuem uma capacidade superior à do GDx em identificar a perda axonal da AB, com uma superioridade do Stratus OCT em relação ao OCT 1, provavelmente, devido a sua melhor resolução (Bourne *et al*, 2005). A comparação entre as áreas sob as curvas ROC mostrou claramente a superioridade do Stratus-OCT sobre o OCT-1 e o GDx (e também do OCT-1 sobre o GDx). Observamos que apenas no quadrante superior não houve diferença significativa entre os 3 aparelhos. Em todas as demais mensurações (espessura média, quadrante temporal, inferior e nasal) o Stratus-OCT foi superior ao GDx

Ao longo deste estudo, Kanamori *et al* (2004) publicou trabalho avaliando também com uma versão inicial do OCT, olhos com AB e controles normais e evidenciou a capacidade deste aparelho em identificar o padrão típico de perda da CFNR nestes pacientes. Observou uma redução significativa da CFNR em toda região ao redor do nervo óptico, incluindo os setores nasal e temporal confirmando nosso trabalho pioneiro, com dados preliminares desta tese (Monteiro *et al*, 2004).

Por fim, Stratus-OCT representa uma evolução sobre as versões iniciais do OCT-1 e, naturalmente, sobre o GDx, com uma aquisição mais rápida das imagens e com um maior número de scans por segmento estudado. A observação de sua melhor resolução e melhor poder de discriminação confirmou a expectativa que tínhamos antes do início do estudo.

7 Conclusões

- 1- O OCT 1 mostrou-se capaz de identificar corretamente a redução da espessura média CFNR dos indivíduos com AB do nervo óptico comparados com uma população normal, assim como se mostrou estatisticamente significativo para todos os segmentos analisados.
- 2- A mesma capacidade de identificação foi observada através do Stratus OCT, que obteve valores estatisticamente significativos para redução global (*average*) e de todos os segmentos analisados.
- 3- O Stratus OCT se mostrou mais sensível na identificação de pacientes com AB quando comparado ao OCT 1 em todos os setores.
- 4- Nessa população, o GDx foi capaz de identificar corretamente a redução global de espessura da CFNR dos indivíduos com AB comparados com uma população normal, assim como em todos os segmentos analisados a exceção do quadrante nasal (**p = 0,597**).
- 5- Quando comparado às áreas sob a curva ROC, o Stratus OCT se mostrou mais eficiente (**p, 0,05**) ao OCT 1 apenas para a espessura média e no setor temporal, apesar da maior sensibilidade observada em todos os setores analisados.

8 Referências

ALAMOUTI B.; FUNK J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. **Br J Ophthalmol.**, v. 87,p. 899-901,2003.

ALTMAN, D.V. **Practical statistic for Medical Research.** London : Chapman & Hall, 1997

ANDERSON D, FABER P, MARCOVITZ S, HARDY J, LORENZETTI D. Pituitary tumors and the ophthalmologist. **Ophthalmology.** v. 90, p.1265 – 70, 1983.

BAKAY, L. The results of 300 pituitary adenoma operations (Prof. Herbert Olivecrona's series). **J Neurosurg.** v.7, p. 240-55, 1950.

BALAZSI, A.G.; ROOTMAN, J.; DRANCE, S.M.; SCHULZER,M.; DOUGLAS, G.R..The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. **Am. J. Ophthalmol.** , v. 97, p.760-6, 1984.

BEHRENDT T, WILSON LA. Spectral Reflectance Photography Of The Retina. **Am J Ophthalmol.** v. 59, p. 1079-88, 1965.

BOURNE RR, MEDEIROS FA, BOWD C. Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of optical coherence tomography instruments. **Invest Ophthalmol Vis Sci** v. 46(4), p.1280-5, 2005.

BOWD C, ZANGWILL LM, BERRY CC, BLUMENTHAL EZ, VASILE C, SANCHEZ-GALEANA C, BOSWORTH CF, SAMPLE PA, WEINREB RN. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 42, p. 1993-2003, 2001.

BURDE, RM; LOEWY, AD. Central origin of oculomotor parasympathetic neurons in the monkey. **Brain Res.** v.198, p. 434-9, 1980.

BURK RO, ROHRSCHEIDER K, TAKAMOTO T, VOLCKER HE, SCHWARTZ B. Laser scanning tomography and stereophotogrammetry in three-dimensional optic disc analysis. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.**, v. 231, p. 193-8, 1993.

CAPRIOLI J. The contour of the juxtapapillary nerve fiber layer in glaucoma. **Ophthalmology**, v.97, p. 358-65; discussion 365-6, 1990.

CAPRIOLI, J. Recognizing structural damage to the optic nerve head and nerve fiber layer in glaucoma [Editorial]. **Am. J. Ophthalmol.**, v.124, p. 516 – 9, 1997.

CENSE, B.; CHEN, T.C.; PARK, B.H.; PIERCE, M.C.; DE BOER, J.F. Thickness and birefringence of healthy retinal nerve fiber layer tissue measured with polarization-sensitive optical coherence tomography. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**,v. 45, p. 2606-12, 2004.

CHAUHAN, D.S.; MARSHALL, J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 40, p. 2332-42, 1999.

CHI, W.N.; TOMITA, G.; INAZUMI, K.; HAYAKAWA, T.; IDO, T.; KITAZAWA, Y. Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry. **Ophthalmology**,v. 105, p. 2068–76, 1998.

CHOPLIN, N. T. the sensitivity and specificity of scanning laser polarimetry in the detection of glaucoma in a clinical setting. In: LEMIJ, H.G.; SCHUMAN, J.S.; ed. **The shape of glaucoma: quantitative neural imaging techniques**. Netherlands , Kugler Publications, p.63-74, 2000.

DELONG, E.R.; DELONG,D.M.; CLARKE-PEARSON D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a non-parametric approach. **Biometrics** ,v. 44, p. 837-45, 1988.

DUARTE, F.B.; PARANHOS, A . Jr.; GALHARDO, R.A .; ABDANUR, L.R.A.A.; PRATA JR, J.A. ; MELLO, P.A.A . Reprodutibilidade do exame de medida da camada de fibras nervosas da retina por meio da polarimetria de varredura a laser. **Arq bras oftalmol** .,v. 62, p. 555-60, 1999.

EIKELBOOM RH, COOPER RL, BARRY CJ. A study of variance in densitometry of retinal nerve fiber layer photographs in normals and glaucoma suspects. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v.31, p. 2373-83, 1990.

GALVÃO, R.P.; SUSANNA,R.JR. estudo da camada de fibras nervosas em pacientes normais e glaucomatosos. **Rev. Brás. Oftal.**, v. 58, p. 15-18, 1999.

GARWAY-HEATH, D.F.; HOLDER, G.E.; FITZKE, F.W.; HITCHINGS, R.A. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 43, p. 2213-20, 2002.

GHANTA, R.K.; SCHUMAN, J.S.; GUEDES, V.; DREXLER, W.; HERTZMARK, E.; MILLER,V.M.; MACNUTT,J.; PULIAFITO,C.A.; FUJIMOTO,J.G. **Reproducibility of topographic macular thickness mapping using optical coherence tomography**. Invest. Ophtalmol.Vis. Sci., v.40, p.S570. [Apresentado na “Association for research vision and ophthalmology(ARVO), Fortlauderdale, 1999]

GREENFIELD, D.S.; KNIGHTON, R.W.; FEUER, W.J.; SCHIFFMAN, J.C.; ZANGWILL, L.; WEINREB, R.N. Correction for corneal polarization axis improves the discriminating power of scanning laser polarimetry. **Am J Ophthalmol.** , v. 134, p. 27-33, 2002.

GREENFIELD, D.S.; KNIGHTON, R.W.; HUANG, X.R. Effect of corneal polarization axis on assessment of retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry **Am J Ophthalmol.** ,v.129, p. 715-22, 2000.

GUEDES V, SCHUMAN JS, HERTZMARK E, WOLLSTEIN G, CORRENTI A, MANCINI R, LEDERER D, VOSKANIAN S, VELAZQUEZ L, PAKTER HM, PEDUT-KLOIZMAN T, FUJIMOTO JG, MATTOX C. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. **Ophthalmology.**, v.110, p. 177-89, 2003.

GURSES-OZDEN, R.; ISHIKAWA, H.; HOH, S.T.; LIEBMANN, J.M.; MISTLBERGER, A.; GREENFIELD, D.S.; DOU, H.L.; RITCH, R. Increasing sampling density improves reproducibility of optical coherence tomography measurements. **J Glaucoma.**,v. 8, p. 238-41, 1999.

HOH, S.T.; GREENFIELD, D.S.; MISTLBERGER, A.; LIEBMANN, J.M.; ISHIKAWA, H.; RITCH, R. Optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. **Am J Ophthalmol.** v.129, p. 129-135, 2000.

HOH, S.T.; ISHIKAWA, H.; GREENFIELD, D.S.; LIEBMANN, J.M.; CHEW, S.J.; RITCH, R. Peripapillary nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using scanning laser polarimetry. **J Glaucoma.**, v.7, p. 12-5, 1998.

HOLLENHORST, R.W.;YOUNG, B.R. Ocular manifestations produced by adenomas of teh pituitary gland: analysis of 1000 cases. In: Kohler PO, Ross, GT ed. *Diagnosis and tretatment of pituitary tumors*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1973. P. 53-68.

HOYT WF, FRISEN L, NEWMAN NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. **Invest Ophthalmol.** v.12, p. 814-29, 1973.

HUANG, D.; SWANSON,E.A.; LIN, C.P.; SCHUMAN, J.S.; STINSON, W.G.; CHANG, W., HEE, M.R.; FLOTTE, T.; GREGORY, K.; PULIAFITO, C.A.; *ET AL*. Optical coherence tomography. **Science**. ,v. 254, p. 1178-81, 1991.

IZATT, J.A.; HEE, M.R.; SWANSON, E.A.; LIN, C.P.; HUANG, D.; SCHUMAN, J.S.; PULIAFITO, C.A.; FUJIMOTO, J.G. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. **Arch Ophthalmol**.,v.112, p. 1584-9, 1994.

JAFFE, G.J; CAPRIOLI, J. Optical Coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. **Am J Ophthalmol**. v.137, p. 156-169, 2004.

JONAS, J.B.; DICHTL, A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. **Surv Ophthalmol**. ,v.40, p. 369-78, 1996.

JONAS,J.B.;BERGUA,A.;SCHMITZ-VALCKENBERG,P;; PAPASTATHOPOULOS, K.I.; BUDDE, W.M. Ranking of optic disc variables for detection of glaucomatous optic nerve damage. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. , v. 41, p.1764-73, 2000.

JUNGHARDT, A.; SCHMID, M.K.; SCHIPPER, I.; WILDBERGER, H.; SEIFERT, B. Reproducibility of the data determined by scanning laser polarimetry. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**.,v. 234, p. 628-32,1996.

KANAMORI,A.; NAKAMURA,M.; MATSUI,N.;NAGAI, A.; NAKANISHI,Y.; KUSUHARA,S. ; YAMADA,Y. NEGI,A. Optical coherence tomography detects characteristic retinal nerve fiber layer thickness corresponding to band atrophy of the optic discs. **Ophthalmology**. V.111, p. 2278-83,2004.

KLIBANSKI, A. Nonsecreting pituitary tumors. **Endocrinol Metab Clin North Am**. v.16, p.793 - 804, 1987.

KNIGHTON, R.W.; HUANG, X.R.; GREENFIELD, D.S. Analytical model of scanning laser polarimetry for retinal nerve fiber layer assessment. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 43, p. 383-92, 2002.

KOOZEKANANI, D.; ROBERTS, C.; KATZ, S.E.; HERDERICK, E.E. Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 41, p.1486-91, 2000.

MACNUTT, J.M; SCHUMAN, J.S; GUEDES, V.; MILLER,V. M.; PAKTER, H.M.; GHANTA, R.K.; DREXLER, W.; HERTZMARK, E.; PEIRIS, J.D.; PULIAFITO, C.A.; FUGIMOTO, J.G. Reproducibility of macular thickness mapping on the commercial optical coherence tomography device. **Invest. Ophthalmol. Vis.Sci.**, v. 40, p. S125. [Apresentado na Association for research in vision and ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, 1999]

MASSIN, P.; VICAUT, E.; HAOUCHINE, B.; ERGINAY, A.; PAQUES, M.; GAUDRIC, A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography.**Arch Ophthalmol.** ,v.119, p.1135-42, 2001.

MEDEIROS, F.A.; MOURA, F.C.; VESSANI, R.M.; SUSANNA, R. JR. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. **Am J Ophthalmol.** ,v.135, p. 406-8, 2003.

MEDEIROS, F.A.; ZANGWILL,L.M; BOWD,C.;WEINREB,R.N. Comparison of the GDx Vcc Scanning Laser Polarimeter ,HRT II Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope, and Stratus OCT Optical Coherence Tomograph for the detection of glaucoma. **Arch Ophtalmol** , v. 122, p. 827-37, 2004.

MIKELBERG FS, YIDEGILIGNE HM. Axonal loss in band atrophy of the optic nerve in craniopharyngioma: a quantitative analysis. **Can J Ophthalmol.** v. 28, p. 69-71, 1993.

MIKELBERG, F.; DRANCE, S.; SCHULZER, M.; YIDEGLIGNE, H.; WESI, H. The normal human optic nerve-axon diameter distribution. **Ophthalmology**, v.96, p.1325-8, 1989.

MILLER NR. Walsh and Hoyt's **Clinical neuro-ophthalmology**. 4 ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988, vol. 3, cap. 48, p. 1433-84.

MIZUNO K, MAJIMA A, OZAWA K, ITO H. Red-free light fundus photography. Photographic optogram. **Invest Ophthalmol**. v. 7, p. 241-9, 1968.

MONTEIRO, MLR. Sensibilidade ao contraste em portadores de defeitos campimétricos atribuídos a tumores hipofisários. **Arq. Bras. Oftal.**, v.57, p. 339-47, 1994.

MONTEIRO, M.L.R.; MEDEIROS, F.A.; OSTROSKI, M.R. Quantitative analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve using scanning laser polarimetry. **Br J Ophthalmol**. ,v. 87, p. 32-7, 2003.

MONTEIRO, M.L.R.; LEAL, B.C.; ROSA, A. A .M.; BRONSTEIN, M.D. Optical Coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. **Br J Ophthalmol**. ,v. 88, p. 896-899, 2004.

MONTEIRO, MLR; LEAL, B.C.; MOURA, F.C.; VESSANI, R.M.; MEDEIROS, F.A. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements using optical coherence tomography versions 1 and 3 in eyes with band atrophy of the optic nerve and normal controls. **Eye**. v, p. , 2005.

MORGAN, J.E.; WALDOCK, A.; JEFFERY, G.; COWEY, A. Retinal nerve fibre layer polarimetry: histological and clinical comparison. **Br J Ophthalmol**., v. 82, p. 684-90, 1998.

MUSCAT, S.; PARKS, S.; KEMP, E.; KEATING, D. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the Humphrey OCT system. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 43, p. 490-5, 2002.

PAIZ ,C; HENNIGAR, GR. Electron microscopy and histochemical correlation of human anterior pituitary cells. **Am J Pathol.** v.59, p. 43-74,1970.

PARISI, V.; MANNI, G.; SPADARO, M.; COLACINO, G.; RESTUCCIA, R.; MARCHI, S.; BUCCI, M.G.; PIERELLI, F. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**,v.40, p.2520-7,1999.

PEDUTK-LOIZMAN,T.;PAKTER,H.M.;SCHUMAN,J.S.;SZWARTZ,J.C.;
HEE,M.R. Ophthalmic diagnosis using optical coherence tomography. **Ophthalmol,Clin.N. Am.**, v. 11, p. 465-86,1998.

PIEROTH, L.; SCHUMAN, J.S.; HERTZMARK, E.; HEE, M.R.; WILKINS, J.R.; COKER, J.; MATTOX, C.; PEDUT-KLOIZMAN, R.; PULIAFITO, C.A.; FUJIMOTO, J.G.; SWANSON, E. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. **Ophthalmology.**,v. 106, p. 570-9,1999.

PORCIATTI V, CIAVARELLA P, GHIGGI MR, D'ANGELO V, PADOVANO S, GRIFA M, MORETTI G. Losses of hemifield contrast sensitivity in patients with pituitary adenoma and normal visual acuity and visual field. **Clin Neurophysiol.** V.110, p. 876-86, 1999.

POTTS DG. Brain tumors: radiologic localization and diagnosis. **Radiol Clin North Am.** v.3, p. 511-28, 1965.

QUIGLEY, H.A. **Diagnosing early glaucoma with nerve fiber layer examination**. New York, Igaku Shoin, 1996. 99p.

QUIGLEY, H.A.; ADDICKS, E.M. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. **Arch. Ophthalmol.**, v. 100, p.807 – 14, 1982

QUIGLEY, H.A.; ADDICKS, E.M; Green, W.R. Optic nerve damage in human glaucoma III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma. Isquemic neuropathy papilledema and toxic neuropathy. **Arch. Ophthalmol.**, v.100, p. 135 – 46, 1982.

QUIGLEY, H.A.; MILLER, N. R.; GEORGE, T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. **Arch. Ophthalmol.**, v.98, p.1564 – 71, 1980.

RADIUS, R.L.; ANDERSON, D. R. The course of axons through the retina and the optic nerve head. **Arch. Ophthalmol.**, v. 97, p. 1154- 58, 1979.

REPKA MX, QUIGLEY HA. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. **Ophthalmology**,v. 96, p. 26-32, 1989.

REUS, N.J.; COLEN, T.P.; LEMIJ, H.G. The prevalence of glaucomatous defects with short-wavelength automated perimetry in patients with elevated intraocular pressures. **J Glaucoma** , v.14, p. 26-9, 2005.

ROH, S.; NOECKER, R.J.; SCHUMAN, J.S.; HEDGES, T.R. 3RD; WEITER, J.J.; MATTOX, C. Effect of optic nerve head drusen on nerve fiber layer thickness. **Ophthalmology**, v.105, p.878-85, 1998.

SANCHEZ-GALEANA C, BOWD C, BLUMENTHAL EZ, GOKHALE PA, ZANGWILL LM, WEINREB RN. Using optical imaging summary data to detect glaucoma. **Ophthalmology**, v. 108, p. 1812-8, 2001.

SCHUMAN JS, HEE MR, PULIAFITO CA, WONG C, PEDUT-KLOIZMAN T, LIN CP, HERTZMARK E, IZATT JA, SWANSON EA, FUJIMOTO JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. **Arch Ophthalmol.**, v.113, p. 586-96, 1995.

SCHUMAN, J.S.; NOECKER, R.J. Imaging of the optic nerve head and nerve fiber layer in glaucoma. **Ophthalmol. Clin.N. Am.**, v. 8, p. 259 – 79, 1995.

SLAMOVITS, T.L. Anatomy and Physiology of the optic Chiasm. In: Walsh and Hoyt. **Clinical Neuro – Ophthalmology**. 4 ed. Baltimore ; 1988. p. 85- 100.

SOMMER , A.; QUIGLEY, H.A.; ROBIN, A.L. ; MILLER, N. R.; KATZ, J.; ARKEL, S. Evaluation of nerve fiber layer assessment. **Arch. Ophthalmol.**, v.102, p. 1766 – 71, 1984.

SOMMER A, MILLER NR, POLLACK I, MAUMENEE AE, GEORGE T. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. **Arch Ophthalmol.** v. 95, p. 2149-56, 1977.

SUSANNA JR., R.; TAKAHASHI, W.Y.; NAKAMURA, N.K.F. Sensibilidade e especificidade da avaliação da camada de fibras nervosas examinadas através da polarimetria a laser. **Rev Bras Oftal** .,v. 57, v.17-22, 1998.

TJON-FO; SANG, M.J.; LEMIJ, H.G. The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. **Am J Ophthalmol** .,v. 123, p. 62-69, 1997.

TOTH, C.A.; NARAYAN, D.G.; BOPPART, S.A.; HEE, M.R.; FUJIMOTO, J.G.; BIRNGRUBER, R.; CAIN, C.P.; DICARLO, C.D.; ROACH, W.P. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. **Arch Ophthalmol.** , v.115, p.1425-8, 1997.

TRAUTMANN ,JC; LAWS ER Jr. Visual status after transssphenoidal surgery at the Mayo Clinic, 1971-1982. **Am J Ophthalmol.** v. 96, p. 200-8, 1983.

UNSOLD R, HOYT WF. Band atrophy of the optic nerve. The histology of temporal hemianopsia. **Arch Ophthalmol.** v. 98, p. 1637-8, 1980.

VARMA, R.; SKAF, M.; BARRON, E. Retinal nerve fiber layer thickness in normal human eyes. **Ophthalmology**,v.103, p. 2114 -19, 1996.

WALDOCK A, POTTS MJ, SPARROW JM, KARWATOWSKI WS. Clinical evaluation of scanning laser polarimetry: II. Polar profile shape analysis. **Br J Ophthalmol.**, v.82, p. 260-6, 1998.

WANG, R.C; KOOZEKANANI, D.; HERDERICK, E.E.; ROBERTS, C.; KATZ, S.E. Reprodutibility of retinal thickness measurements using optical coherence tomography. **Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.**, v. 40, p. S125. [Apresentado na Association for research in vision and ophtalmology(ARVO), Fort Lauderdale, 1999]

WEINREB, R.N.; DREHER, A.W.; COLEMAN, A.; QUIGLEY, H.; SHAW, B.; REITER, K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. **Arch Ophthalmol.**,v. 108, p. 557-60,1990.

WEINREB RN, SHAKIBA S, ZANGWILL L: Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. **Am J Ophthalmol.** , v. 119, p. 627-36, 1995.

WEINREB, R.N.; ZANGWILL, L.; BERRY, C.C.; BATHIJA, R.; SAMPLE, P.A. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. **Arch Ophthalmol.**, v.116, p.1583-9, 1998.

WEINREB, R.N.; BOWD, C.; ZANGWILL, L.M. Scanning laser polarimetry in monkey eyes using variable corneal polarization compensation. **J Glaucoma**. , v.11, p. 378-84, 2002.

WEINREB, R.N.; BOWD, C.; ZANGWILL, L.M. Glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal polarization compensation. **Arch Ophthalmol**. , v. 121, p. 218-24, 2003.

WILSON, P.; FALCONER, M.A. Patterns of visual failure with pituitary tumours. Clinical and radiological correlations. **Br J Ophthalmol**. v. 52, p. 94-110, 1968.

WILSON, CB ; DEMPSEY, LC. Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. **J Neurosurg**. v.48, p. 13-22 ,1978.

ZANGWILL, L.; BERRY, C.A.; GARDEN, V.S.; WEINREB, R.N. Reproducibility of retardation measurements with the nerve fiber analyzer II. **J Glaucoma** .,v . 6, p. 384-389,1997.

ZANGWILL, L.M.; WILLIAMS, J.; BERRY, C.C.; KNAUER, S.; WEINREB, R.N. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. **Ophthalmology**., v. 107,p. 1309-15,2000.

ZANGWILL, L.M.; BOWD, C.; BERRY, C.C.; WILLIAMS, J.; BLUMENTHAL, E.Z.; SANCHEZ-GALEANA, C.A., VASILE, C.; WEINREB, R.N. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. **Arch Ophthalmol**. ,v. 119, p. 985-93, 2001.

ZEIMER, R.; VITALE, S. The shape of glaucoma-Quantitative nerval imaging techniques. In: LEMIJ, H.G.; SCHUMAN, J.S.; eds. **Use of retinal thickness analyzer in the diagnosis and monitoring of glaucoma**. The Hagne, the Netherlands, Kugler Publications, 2000, p. 253-305.

ZHOU, Q.; WEINREB, R.N. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 43, p. 2221-8, 2002.