

Alexandre Soares Castro Reis

**Tomografia de coerência óptica em olhos
glaucomatosos com defeito assimétrico de
hemicampo visual**

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

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Reis, Alexandre Soares Castro

Tomografia de coerência óptica em olhos glaucomatosos com defeito
assimétrico de hemicampo visual / Alexandre Soares Castro Reis. -- São Paulo,
2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientador: Mário Luiz Ribeiro Monteiro.

Descritores: 1.Glaucoma/diagnóstico 2.Tomografia de coerência
óptica/métodos 3.Fibras nervosas/patologia 4.Neurônios retinianos/patologia
5.Células ganglionares da retina/patologia 6.Disco óptico/patologia 7.Testes de
campo visual/métodos 8.Estudos de casos e controles

USP/FM/DBD-321/13

Dedicatória

À minha esposa Beatriz Sayuri Takahashi, meu grande amor, minha companheira, minha metade. À nossa filha Alice Miho Takahashi Reis por nos dar um novo sentido à vida.

Aos meus pais Gaspar Silva dos Reis e Maria Zebina Soares Silva, meu porto seguro, para onde eu sempre voltarei não importa o que aconteça. Aos meus irmãos Jannaína Soares Silva Reis Ferreira e Leandro Soares Silva Reis.

Aos meus sogros Walter Yukihiko Takahashi e Regina Toshie Takahashi pelo apoio, minha eterna gratidão e admiração.

Aos pacientes que gentilmente participaram desse estudo, meus sinceros agradecimentos e profundo respeito.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Roberto Freire Santiago Malta, por acreditar e confiar-me esta oportunidade. Ao Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro, por ajudar-me a concluir esta tese, pela dedicação ao ensino e pesquisa, e competência com que coordena a pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Remo Susanna Jr., referência na oftalmologia, pela devoção ao departamento de oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

À secretária Regina Ferreira de Almeida pela dedicação, paciência e apoio ao longo dos anos de pós-graduação.

Aos amigos que encontrei e que me acolheram durante estágio no Canadá, Marcelo T. Nicolela, Balwantry C. Chauhan, Paul H. Artes, Neil O'Leary e Claude F. Burgoyne, mestres! A todos que durante o estágio apoiaram de alguma forma meu trabalho e aprendizado. Aos amigos que ajudaram a alegrar o longo inverno canadense.

Aos mestres Dr. José Carlos Eudes Carani, Dra. Mariza Polati, Dr. Milton Ruiz Alves, Dr. Edilberto Olivalves e Dr. Hisashi Suzuki, grandes exemplos na oftalmologia, minha profunda admiração e agradecimentos.

Aos colegas Kallene Summer Moreira Vidal, André Carvalho Kreuz e Silvia Bernardoni pela valiosa ajuda, amizade e apoio com o projeto.

Aos colegas de residência, com os quais compartilhei intensos três anos de aprendizado e aos preceptores com os quais dei meus primeiros passos na oftalmologia.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela concessão da bolsa no Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior.

Sumário

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Lista de Siglas	xi
Lista de Símbolos	xiv
Lista de Tabelas	xvi
Lista de Figuras	xviii
Resumo	xxii
<i>Abstract</i>	xxv
1. Introdução e Objetivos	1
2. Revisão da literatura	4
2.1. Visão geral do glaucoma	5
2.1.1. Conceito e patogênese	5
2.1.2. Epidemiologia e classificação	8
2.2. Assimetria no glaucoma	10
2.3. Diagnóstico no glaucoma	14
2.4. Tomografia de coerência óptica	17
3. Métodos	24
3.1. Participantes	25
3.2. Exame de campo visual	28
3.3. Tomografia de coerência óptica	29

3.4. Análise	31
4. Resultados	32
4.1. Descrição da população de estudo	33
4.2. Análise dos hemicampos e hemirretinas	35
4.3. Análise da assimetria entre os hemicampos e hemirretinas	39
5. Discussão	40
6. Conclusões	45
7. Referências	47
8. Apêndice	60

Lista de Siglas

AROC	Área sob a curva ROC
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CGR	Células ganglionares da retina
DP	Desvio padrão
<i>Et al</i>	E outros, do latim, <i>et alli</i>
Fast RNFL	Algorítmo rápido da camada de fibras nervosas, do inglês, <i>fast retinal nerve fiber layer</i>
GHT	Do inglês, <i>glaucoma hemifield test</i>
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
GPAF	Glaucoma primário de ângulo fechado
GPN	Glaucoma de pressão normal
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
MD	Desvio médio, do inglês <i>mean deviation</i>
OCT	Tomografia de coerência óptica, do inglês <i>optical coherence tomography</i>
PIO	Pressão intra-ocular
PSD	Do inglês, <i>pattern standard deviation</i>
SD	Domínio espectral, do inglês <i>spectral domain</i>

SITA	Do inglês, <i>Swedish Interactive Threshold Perimetry</i> , algorítmo usado para realização do exame de campo visual
TD	Domínio temporal, do inglês <i>time domain</i>
USA	Estados Unidos da América, do inglês <i>United States of America</i>
USP	Universidade de São Paulo

Lista de Símbolos

dB	Decibel
μm	Micrômetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
ρ	Rho, décima sétima letra do alfabeto grego, em estatística representa o coeficiente de correlação de postos de <i>Spearman</i>
=	Igual
>	Maior
\geq	Maior ou igual
<	Menor
\leq	Menor ou igual
\pm	Mais ou menos

Lista de Tabelas

Tabela 1. Capacidade diagnóstica das medidas de espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) dos vários aparelhos de <i>spectral domain</i> (SD) <i>optical coherence tomography</i> (OCT) comparados ao <i>time domain</i> (TD) OCT (stratus)	22
Tabela 2. Dados demográficos e principais características clínicas dos pacientes com glaucoma e indivíduos normais [média e desvio padrão (DP)]	34
Tabela 3. <i>Mean deviation</i> dos hemicampos e espessura da camada de fibras nervosas das hemirretinas de indivíduos normais e pacientes com glaucoma [média e desvio padrão (DP)]	36

Lista de Figuras

Figura 1. Paciente com glaucoma acompanhado ao longo de 10 anos. (A) Disco óptico de aparência normal, com presença de atrofia coriorretiniana peripapilar. (B) Após 10 anos houve um aumento generalizado da escavação central do disco óptico. FONTE: Reis ASC, Toren A, Nicolela MT. *Clinical Optic Disc Evaluation in Glaucoma. European Ophthalmic Review*, 2012;6(2):92-7 5

Figura 2. Disco óptico de paciente com glaucoma no qual a presença de uma artéria ciliarretiniana (acr indicada pela seta em A) é visível clinicamente. Nos B-scans adquiridos nos locais indicados pelas linhas x e y podemos notar a artéria ciliarretiniana sob a membrana de Bruch (MB) e na superfície da retina em x e curvando-se ao redor da membrana de Bruch em y. (A) Fotografia do disco óptico com destaque para região englobada pela linha tracejada branca, onde se observa demarcação da margem do disco óptico (pontos verdes) e da terminação da membrana de Bruch (pontos vermelhos). (B) Imagem infravermelho com indicação dos scans adquiridos em x e y. FONTE: Reis ASC, Sharpe GP, Yang H, Nicolela MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. *Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. Ophthalmology* 2012;119:738-747 19

Figura 3. Paciente do estudo com defeito de campo visual proveniente de dano glaucomatoso em hemicampo superior (A). O *mean deviation* (MD) do hemicampo superior (afetado) foi -8,15 dB. O hemicampo inferior apresentou ausência de qualquer ponto com nível de significância menor do que 5%, com MD calculado de -1,15 dB. Também são mostrados os exames (B) *time domain* (TD) e (C) *spectral domain* (SD) *optical coherence*

tomography (OCT) com os respectivos protocolos da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar. Em ambos houve redução anormal da espessura da CFNR no quadrante inferior ($P < 5\%$), comparado aos respectivos banco de dados normativos. O SD-OCT também detectou um afinamento anormal no quadrante superior ($P < 5\%$) 27

Figura 4. Paciente do estudo com defeito de campo visual em hemicampo superior, exemplificando o cálculo do *mean deviation* para cada hemicampo e o cálculo do índice de assimetria 29

Figura 5. Variação do *mean deviation* (MD) em 36 hemicampos não-afetados de pacientes com glaucoma e 72 hemicampos de indivíduos normais apresentados em *boxplots**. São apresentados também *boxplots* mostrando a variação das medidas de espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) com *time domain* (TD) e *spectral domain optical coherence tomography* (SD-OCT). As linhas tracejadas verticais mostram os limites dos percentis 5% e 95%, as caixas delimitam a amplitude interquartil. As medianas são indicadas pelas linhas pretas horizontais em negrito e as médias são indicadas pelos pontos brancos 37

Figura 6. Diagrama de *Venn* mostrando a concordância na detecção de afinamento da camada de fibras nervosas da retina entre *time domain* (TD, linha tracejada) e *spectral domain optical coherence tomography* (SD-OCT, linha

* *Boxplot* é uma maneira conveniente de apresentar graficamente grupos de dados numéricos através de cinco números chave: percentil 5%, quartil inferior, mediana, quartil superior e percentil 95%.

sólida) nas hemirretinas correspondentes a hemicampos não-afetados	39
--	----

Resumo

Reis ASC. *Tomografia de coerência óptica em olhos glaucomatosos com defeito assimétrico de hemicampo visual* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Objetivo: Estudar as medidas de espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar obtidas com as tomografias de coerência óptica (OCT) *time domain* (TD) e *spectral domain* (SD) em pacientes com perda assimétrica glaucomatosa de hemicampo visual, compará-las entre si e com aquelas de controles normais.

Métodos: Trinta e seis pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto e perda de campo visual em um hemicampo (afetado) e ausência de perda no hemicampo oposto (não-afetado), e 36 controles pareados por idade tiveram o olho de estudo examinado com o *Stratus-OCT* (*Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA*) e o *3D OCT-1000* (*Topcon, Tokyo, Japan*). As medidas de espessura da CFNR peripapilar e a classificação normativa fornecida pelos aparelhos foram registrados para análise. A média aritmética dos valores do mapa *total deviation* em cada hemicampo (*mean deviation* do hemicampo) foi calculada para cada indivíduo. “Índices de assimetria” para o campo visual e para a CFNR foram calculados como a razão entre o *mean deviation* dos hemicampos afetado e não-afetado, e como a razão entre a espessura da CFNR das hemirretinas afetada e não-afetada, respectivamente. As variáveis contínuas foram comparadas usando os testes de *Mann-Whitney*, *Kruskal-Wallis* ou *Wilcoxon*, quando apropriados. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste qui-quadrado de *Pearson*. O coeficiente de correlação de *Spearman* foi usado para testar as correlações entre as medidas de espessura da CFNR fornecidas pelos OCTs. A presença de afinamento da CFNR foi estabelecida com base nos dados normativos fornecidos pelos *softwares* dos OCTs. As espessuras de CFNR fora do intervalo de previsão de 95% para a mesma faixa etária foram consideradas anormais.

Resultados: As medidas de CFNR correspondentes a hemicampos não-afetados [média (DP) 87,0 (17,1) µm e 84,3 (20,2) µm, para TD e SD-OCT, respectivamente]

foram menores do que as dos controles [média (DP) 119,0 (12,2) µm e 117,0 (17,7) µm, para TD e SD-OCT, respectivamente, $P < 0,001$, para ambos]. O banco de dados normativo classificou como alterado 42% e 67% das hemirretinas correspondentes a hemicampos não-acometidos com TD e SD-OCT, respectivamente ($P = 0,01$). As medidas da CFNR foram consistentemente mais espessas com TD comparadas com SD-OCT. Os índices de assimetria da CFNR em pacientes com glaucoma foram semelhantes entre TD [média (DP) 0,76 (0,17)] e SD-OCT [média (DP) 0,79 (0,12), $P = 0,89$] e significantemente maiores do que o índice de assimetria do campo visual [média (DP) 0,36 (0,20), $P < 0,001$]. **Conclusões:** Os hemicampos normais de pacientes com glaucoma apresentaram CFNR mais fina do que de olhos saudáveis. As medidas da CFNR foram mais espessas com TD do que com SD-OCT, o qual por sua vez detectou anormalidades na espessura da CFNR mais frequentemente do que o TD-OCT.

Descritores: 1. Glaucoma/diagnóstico 2. Tomografia de coerência óptica/métodos 3. Fibras nervosas/patologia 4. Neurônios retinianos/patologia 5. Células ganglionares da retina/patologia 6. Disco óptico/patologia 7. Testes de campo visual/métodos 8. Estudos de casos e controles

Abstract

Reis, ASC. *Optical coherence tomography in glaucomatous eyes with assymetrical hemifield loss* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Objective: To study the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurements obtained with time-domain (TD) and spectral-domain (SD) optical coherence tomography (OCT) in glaucomatous patients with asymmetric visual hemifield loss, to compare themselves and with those obtained from normal controls.

Methods: Thirty six patients with primary open-angle glaucoma with visual field loss in one hemifield (affected) and absence of loss in the other (non-affected), and 36 age-matched healthy controls had the study eye imaged with Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA) and 3D OCT-1000 (Topcon, Tokyo, Japan). Peripapillary RNFL thickness measurements and normative classification were recorded for analysis. Total deviation values were averaged for each hemifield (hemifield *mean deviation*) for each subject. Visual field and RNFL "asymmetry indexes" were calculated as the ratio between the mean deviation of affected versus non-affected hemifields and RNFL thickness between affected versus non-affected hemiretinas, respectively. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney, Kruskal-Wallis or Wilcoxon tests, when appropriate. Categorical variables were compared using the Pearson's chi-square test. The Spearman's rank correlation coefficient was used to test the correlation between RNFL thickness measurements provided by both OCTs. The presence of RNFL thinning was established based on the normative data provided by the OCTs' software. The RNFL thicknesses outside the prediction interval of 95% for the same age group were considered abnormal.

Results: The RNFL measurements in non-affected hemifields [mean (SD) 87.0 (17.1) µm and 84.3 (20.2) µm, for TD and SD-OCT, respectively] were thinner than those of normal controls [mean (SD) 119.0 (12.2) µm and 117.0 (17.7) µm, for TD and SD-OCT, respectively, $P < 0.001$ for both]. The OCT normative database classified 42% and 67% of hemiretinas corresponding to non-affected hemifields as abnormal in TD and SD-

OCT, respectively ($P = 0.01$). The RNFL measurements were consistently thicker with TD compared to SD-OCT. The RNFL thickness asymmetry index in patients with glaucoma was similar with TD [mean (SD) 0.76 (0.17)] and SD-OCT [mean (SD) 0.79 (0.12), $P = 0.89$] and significantly greater than the visual field asymmetry index [mean (SD) 0.36 (0.20), $P < 0.001$]. **Conclusions:** Normal hemifields of glaucoma patients had thinner RNFL measurements than healthy eyes, as measured by TD and SD-OCT. The RNFL measurements were thicker with TD than SD-OCT. SD-OCT detected abnormal RNFL more often than TD-OCT.

Keywords: 1. Glaucoma/diagnostic 2. Tomography, optical coherence/methods 3. Nerve fibers/pathology 4. Retinal neurons/ pathology 5. Retinal ganglion cells/pathology 6. Optic disc/pathology 7. Visual field tests/methods 8. Case-control studies

1. Introdução e Objetivos

A tomografia de coerência óptica (OCT*) é uma tecnologia de imagem baseada em interferometria de baixa coerência que utiliza o espectro de luz próximo ao infravermelho para gerar imagens transversais de alta resolução da retina *in vivo*.¹ Amplamente utilizada no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com glaucoma, a medida de espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) obtida pelo OCT pode detectar alterações estruturais relacionadas ao glaucoma antes do desenvolvimento de alterações funcionais em exames de campo visual.²⁻⁴

Avanços recentes na tecnologia do OCT utilizando o método de deteção *spectral domain* (SD, domínio espectral), aumentaram significativamente a velocidade de escaneamento e resolução das imagens da retina e disco óptico comparado ao método utilizado previamente, *time domain* (TD, domínio temporal).⁵⁻⁹ No TD-OCT o movimento do espelho de referência é um fator limitante, no SD-OCT o espelho de referência é estacionário. Entre as vantagens do SD-OCT sobre o TD-OCT podemos citar a redução dos artefatos de movimento, o aumento da resolução axial e a melhor reproduzibilidade nas medidas de espessura da CFNR.¹⁰⁻¹⁴ Entretanto, ainda é controverso se o SD-OCT apresenta melhor habilidade diagnóstica no glaucoma comparado ao TD-OCT.¹⁵⁻¹⁸ Além disso, estudos recentes demonstram que as medidas de espessura de CFNR obtidas por estes dois métodos relacionados, porém distintos, não são intercambiáveis, existindo diferenças significativas nas medidas obtidas entre eles.^{19, 20}

As alterações de campo visual decorrentes de lesão glaucomatosa comumente ocorrem de forma assimétrica, tanto entre olhos contralaterais como entre hemicampos superior e inferior de um mesmo olho.²¹⁻²³ Além disso, frequentemente as alterações de campo visual respeitam o meridiano horizontal até fases moderadas a avançadas da doença. A suposição de que o dano glaucomatoso acontece assimetricamente através do meridiano horizontal (hemicampos superior e inferior) é

* A sigla OCT, do inglês *optical coherence tomography*, por ser um termo amplamente usado entre oftalmologistas de língua portuguesa será mantido neste trabalho.

levado em consideração por exemplo quando o *Glaucoma Hemifield test* (GHT*) avalia diferenças significativas entre regiões superiores e inferiores do campo visual.²⁴ O dano glaucomatoso assimétrico também é observado em hemirretinas, tanto nas medidas de espessura da CFNR peripapilar^{25, 26} quanto nas medidas de espessura da retina na região macular.^{27, 28}

Levando em conta substancial evidência na literatura indicando que a perda de células ganglionares da retina (CGR) e os defeitos da CFNR precedem as alterações de campo visual em grande número de pacientes com glaucoma,^{29, 30} utilizamos olhos com alteração de campo visual localizadas em apenas um hemicampo para avaliar as medidas da CFNR antes do desenvolvimento de alterações de campo visual no hemicampo normal.

Este estudo teve como objetivos:

- i. Avaliar as medidas de espessura da CFNR peripapilar de pacientes glaucomatosos com defeito assimétrico de hemicampo visual utilizando o TD-OCT e o SD-OCT;
- ii. Comparar a habilidade diagnóstica dos métodos de aquisição TD-OCT e SD-OCT em diferenciar a espessura da CFNR peripapilar entre hemicampos normais de pacientes com glaucoma e controles normais;
- iii. Avaliar o grau de assimetria entre os hemicampos superior e inferior e hemirretinas superior e inferior de pacientes glaucomatosos com defeito assimétrico de hemicampo visual.

* GHT do inglês *glaucoma hemifield test* (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, California, USA), estratégia que compara os limiares de sensibilidade dos hemicampos superior/inferior e classifica o campo visual quanto à assimetria em uma das três categorias: “dentro dos limites da normalidade”, “limítrofe” e “fora dos limites da normalidade”.

2. Revisão da literatura

2.1. Visão geral do glaucoma

2.1.1. Conceito e patogênese

O glaucoma é uma neuropatia óptica com amplo espectro clínico, que tem como característica fundamental a degeneração progressiva das CGR e seus axônios. O dano morfológico típico em olhos glaucomatosos pode ser observado clinicamente como um aumento da escavação central do disco óptico (Figura 1), o qual é decorrente da degeneração dos axônios das CGR. Este dano ao disco óptico ocasiona perdas irreversíveis ao campo visual. Se o glaucoma não for tratado adequadamente e a tempo, as perdas de campo visual podem se intensificar e se espalhar até a perda completa e irreversível da visão.



Figura 1. Paciente com glaucoma acompanhado ao longo de 10 anos. (A) Disco óptico de aparência normal, com presença de atrofia corioretiliana peripapilar. (B) Após 10 anos houve um aumento generalizado da escavação central do disco óptico. FONTE: Reis ASC, Toren A, Nicolela MT. *Clinical Optic Disc Evaluation in Glaucoma*. European Ophthalmic Review, 2012;6(2):92-7.

A patogênese da atrofia óptica glaucomatosa tornou-se uma questão controversa desde a metade do século 19, quando em 1858 dois conceitos foram introduzidos. Müller propôs a teoria mecânica, na qual o aumento da pressão intra-ocular (PIO) levaria a uma compressão direta e morte dos neurônios, enquanto Jaeger propôs a teoria vascular, na qual anormalidades vasculares, com consequente isquemia, seriam a causa da atrofia óptica.³¹ Em 1968, entretanto, o papel do fluxo axoplasmático como evento inicial na atrofia óptica glaucomatosa foi introduzido, o qual deu força à teoria mecânica, sem excluir a possível influência da isquemia.³² Os axônios que formam o nervo óptico saem do olho posteriormente, através do canal escleral, o qual é ocupado por uma estrutura porosa chamada lâmina cribrosa. A lâmina é a estrutura ao redor da qual a obstrução do transporte axoplasmático foi notado por vários investigadores em modelos experimentais de glaucoma.³³⁻³⁵ Embora os mecanismos desta obstrução não estejam completamente elucidados, eles podem estar relacionados ao gradiente significativo de pressão que os axônios sofrem ao passar através da lâmina cribrosa, do meio intra-ocular para o espaço retro-laminar,³⁶ ou ainda às mudanças que ocorrem no tecido conectivo da lâmina com a progressão da doença.^{37, 38} Nos últimos anos, considerável investigação tem sido direcionada para as mudanças biomecânicas da cabeça do nervo óptico, especificamente ao redor da lâmina cribrosa, e em como tais mudanças podem ajudar a explicar a patogênese da atrofia óptica glaucomatosa.³⁷

A PIO elevada é o principal fator de risco para o desenvolvimento e piora do glaucoma.³⁹⁻⁴¹ A PIO “normal” foi definida como aquela encontrada dentro de 2 desvios padrões da média da PIO na população geral sem a doença (15,5 mmHg).⁴² Hipertensão ocular é a condição na qual a PIO está acima deste limite superior (> 21 mmHg). Por um período acreditou-se que o glaucoma era causado unicamente por PIO elevada, e as definições para o glaucoma historicamente basearam-se neste conceito, além disso, o termo hipertensão ocular foi erroneamente usado como sinônimo de pré-glaucoma ou glaucoma sem dano.⁴³ Hoje sabe-se que o glaucoma

pode ocorrer com pressões “normais” (< 21 mmHg), e que apenas aproximadamente 10% dos pacientes com hipertensão ocular não tratados desenvolvem dano glaucomatoso ao disco óptico ou campo visual dentro de um período médio de acompanhamento de 5 anos.⁴⁰ Neste contexto, a PIO é melhor interpretada como um importante fator de risco e que alguns olhos são mais susceptíveis à lesão glaucomatosa, desenvolvendo a doença mesmo em baixos níveis de PIO. Sendo assim, a PIO “normal” pode ser melhor definida como a pressão que não ocasiona dano glaucomatoso ao nervo óptico, e tal definição não pode ser expressa em termos numéricos precisos. Ainda assim, a PIO é o único fator de risco tratável, e sua redução é fundamental para o controle do glaucoma, mesmo nos casos em que a PIO encontra-se abaixo de 21 mmHg.^{41, 44}

Muitos outros fatores de risco foram identificados, porém apenas um pequeno número têm forte evidência de associação com o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA).⁴⁵ Estudos de base populacional que avaliaram a prevalência e a incidência do GPAA, mostram consistentemente que a idade também é um importante fator de risco.⁴⁶⁻⁵¹ De forma geral, esses estudos relataram que as taxas de prevalência do glaucoma dobram a cada década após os 40 anos de idade. Estudos sobre fatores de risco raciais mostram que ser de origem Africana ou Afro-americana aumenta o risco de desenvolver GPAA em 4 vezes comparado a pacientes caucasianos, independente do grupo etário.^{46, 52, 53} História familiar positiva da doença também traz ao indivíduo maior risco de desenvolver GPAA, embora a doença não apresente herança mendeliana. Evidência de um fundo genético vem de estudos que indicam que a prevalência de GPAA em parentes de primeiro grau é 7-10 vezes maior do que na população geral.^{54, 55} Além disso, existe também uma alta taxa de concordância para GPAA entre gêmeos monozigóticos.⁵⁶

2.1.2. Epidemiologia e classificação

O glaucoma é um importante problema de saúde pública, e é a segunda maior causa de cegueira mundial.⁵⁷ Estimativas sugerem a existência de mais de 60,5 milhões portadores de glaucoma no mundo, sendo que destes mais de 8,4 milhões são cegos bilateralmente.^{58, 59} Surpreendentemente, em países desenvolvidos, mais de metade dos portadores de glaucoma não sabem que tem a doença, e esta proporção pode ser ainda maior nos países subdesenvolvidos. Este fato é justificado em parte pela típica história natural da doença, na qual a visão central é preservada até estágios finais, atrasando a procura por assistência oftalmológica. Levando-se em conta a alta prevalência do glaucoma em indivíduos idosos e o aumento na expectativa de vida da população mundial, estima-se que em 2020 o número de portadores de glaucoma aumentará para 80 milhões e o número de cegos para 11 milhões.⁵⁹ Não existe cura para o glaucoma, porém uma vez detectado, a cegueira tem grande chance de prevenção através do tratamento efetivo.⁶⁰

O glaucoma pode ser dividido em sub-categorias dependendo da sua etiologia e do mecanismo de ação.⁶¹ Assim sendo, pode ser classificado como primário, quando não relacionado a qualquer outra condição desencadeante, ou secundário quando resultado de outra doença ocular ou sistêmica, trauma ou utilização de certas drogas. Glaucomas primários ou secundários podem ainda ser classificados em:

- i. Glaucoma de ângulo aberto;
- ii. Glaucoma de ângulo fechado;
- iii. Glaucoma congênito.

O GPAA juntamente com o glaucoma primário de ângulo fechado (GPAF) representam a imensa maioria dos casos de glaucoma no mundo. No GPAF a íris é empurrada contra a malha trabecular, por vezes, aderindo e fechando o ângulo de

drenagem. O GPAF representa quase 50% dos casos de glaucoma no mundo, com maior prevalência entre asiáticos.⁵⁹ O glaucoma congênito é uma condição rara, geralmente caracterizado pelo desenvolvimento inadequado e consequente disfunção das vias de drenagem de humor aquoso.

Este trabalho estuda pacientes com GPAA, o qual é definido pelas últimas diretrizes da Academia Americana de Oftalmologia como “um processo de doença ocular crônico, progressivo, geralmente bilateral, mas frequentemente assimétrico”.⁶² De acordo com estas diretrizes o GPAA tem as seguintes características:

- i. Evidência de dano estrutural do disco óptico e/ou anormalidade reproduzível de campo visual;
- ii. Início na idade adulta;
- iii. Ângulo da câmara anterior aberto;
- iv. Ausência de outra causa (por exemplo: glaucoma secundário) para as alterações progressivas do disco óptico.

O GPAA é a forma mais comum de glaucoma na Europa, África e populações da América do Norte, e a segunda forma mais comum na Ásia.⁵⁹ Estudos recentes relataram prevalência de 1,5 a 2,4% em Caucasianos,^{47-49, 51} 6 a 8% em Afro-descendentes^{46, 50} e 1,7 a 2% em Chineses.^{63, 64} O glaucoma de pressão normal (GPN) é uma subdivisão do GPAA, caracterizado por $\text{PIO} \leq 21 \text{ mmHg}$. O GPAA e o GPN parecem representar um contínuo de glaucomas com sobreposição considerável de fatores causais. No Japão o GPN é a forma mais comum de glaucoma.⁶⁵

2.2. Assimetria no glaucoma

O glaucoma é melhor compreendido uma vez entendidos alguns princípios e características básicos da transmissão do sinal neuronal do olho para o cérebro. Após a luz entrar no olho e atingir a retina, dois diferentes tipos de células fotorreceptoras, (cones e bastonetes) convertem o estímulo luminoso em sinal elétrico. As CGR em última instância recebem e processam os sinais provenientes destes fotorreceptores antes de enviá-los ao cérebro através dos seus axônios, que convergem para o disco óptico para sair do olho e fazer sinapse no núcleo geniculado lateral. Existem aproximadamente 1 milhão de CGR em humanos, cujos axônios juntamente com astrócitos e componentes das células de Muller formam a CFNR. A espessura da CFNR aumenta da periferia da retina em direção ao disco óptico, atingindo espessura máxima nas suas margens, com maior espessura nas margens superior e inferior do que nas margens nasal e temporal. Em humanos, os valores de espessura da CFNR variam de 240 a 405 µm superiormente e de 266 a 376 µm inferiormente, medidos na margem do disco óptico em olhos saudáveis enucleados.^{66, 67}

A distribuição dos axônios desde a sua origem nas CGRs até atingir o disco óptico é o elemento chave para a interpretação de como a perda do campo visual se relaciona com o dano glaucomatoso no disco óptico. Estes axônios convergem para o disco óptico segundo uma rede com três características fundamentais:

- i. O feixe papilo-macular, formado por axônios oriundos das CGR da mácula nasal, que se projetam diretamente até a margem temporal do disco óptico, e os axônios oriundos das CGR da mácula temporal, que descrevem um curso levemente arqueado em torno dos axônios maculares nasais;

- ii. Os axônios das CGR não-maculares localizados temporalmente à fóvea, que descrevem um curso arqueado ao redor do feixe papilo-macular para atingir as margens superior e inferior do disco óptico;
- iii. Os axônios das CGR não-maculares localizados nasalmente à fóvea, que seguem um curso relativamente direto ou levemente curvo em direção ao disco óptico.

Outro aspecto fundamental se deve ao fato de que uma rafe horizontal separa os axônios oriundos das CGR da retina temporal superior daqueles da retina temporal inferior, criando uma separação anatômica e fisiológica entre eles.⁶⁸

O GPAA é uma doença bilateral mas frequentemente assimétrica. O tamanho da escavação é similar entre os olhos contralaterais de indivíduos normais, exceto quando existe diferença no tamanho dos discos ópticos. De fato, estudos populacionais mostraram que a assimetria de escavação maior do que 0,2 é encontrada em apenas 2 a 6% dos indivíduos normais, enquanto que assimetria maior do que 0,3 apenas em 1%.⁶⁹⁻⁷¹ Portanto, quando os dois discos ópticos são de tamanho semelhante, a presença de assimetria no tamanho da escavação é um forte sinal de lesão glaucomatosa. O *Blue Mountains Eye Study* encontrou assimetria maior do que 0,2 em 24% dos pacientes com glaucoma e maior do que 0,3 em 10%.⁷⁰ Entretanto, a assimetria de escavação não deve ser utilizada como um critério isolado devido a sua baixa sensibilidade (em torno de 25%), mas deve ser associada a outros fatores como PIO elevada e alterações de campo visual para fortalecer o diagnóstico de glaucoma em casos suspeitos.

A lesão glaucomatosa também ocorre de forma assimétrica nos pólos superior e inferior do disco óptico. Defeitos de campo visual decorrentes de lesão glaucomatosa são precedidos de áreas de flutuação anormal dos limiares de sensibilidade (sofrimento perimétrico).⁷² Com a progressão da doença, estas áreas e áreas vizinhas perdem sensibilidade, de forma que o defeito se aprofunda e aumenta de tamanho, porém, comumente permanece confinado a um dos lados do meridiano

horizontal, especialmente no campo nasal, até fases moderadas a avançadas da doença. Tipicamente, as fibras nervosas arqueadas que entram nos pólos superior e inferior do disco óptico são afetadas mais precocemente no glaucoma. Esta característica anatômica, junto com a demarcação horizontal fisiológica (rafe), que separa os neurônios da retina temporal superior dos da retina temporal inferior, são a base de defeitos como o degrau nasal, os escotomas paracentrais e os defeitos arqueados típicos.^{73, 74}

O GHT é uma arma importante para o diagnóstico da lesão perimétrica.²⁴ Este teste baseia-se na suposição de que os defeitos de campo visual tendem a ocorrer de forma assimétrica entre os hemicampos superior e inferior. No GHT, cinco zonas (agrupamento de pontos) no hemicampo superior são comparados com cinco zonas em espelho no hemicampo inferior com base nos valores do gráfico do *pattern deviation*. O GHT é considerado fora dos limites da normalidade (*outside normal limits*) quando a diferença entre qualquer um dos pares (cinco zonas em espelho) é maior do que aquela encontrada em 99% da população normal, ou quando a depressão total de sensibilidade em duas zonas é maior do que a encontrada em 99,5% da população normal. O GHT é limítrofe (*borderline*) quando a diferença entre qualquer um dos pares é maior do que a encontrada em 97% da população normal. O GHT pode ainda ter os resultados “redução geral da sensibilidade” (*general reduction of sensitivity*) quando os pontos do campo visual tem sensibilidade tão baixa quanto aos níveis encontrados em apenas 0,5% da população normal e “sensibilidade anormalmente elevada” (*abnormally high sensitivity*) quando os pontos tem sensibilidade tão alta que são vistos em apenas 0,5% da população normal. Finalmente, o teste está dentro dos limites da normalidade (*within normal limits*) quando nenhum dos limites de significância prévios são alcançados. A interpretação do GHT deve sempre levar em consideração o quadro clínico do paciente. Na ausência de outras causas de alteração de campo visual e presença de suspeita de

glaucoma, um GHT fora dos limites de normalidade em dois exames consecutivos é muito sugestivo de glaucoma.

2.3. Diagnóstico no glaucoma

A preservação da função visual é o principal objetivo nos pacientes com glaucoma, ela depende da detecção precoce e do tratamento adequado. A detecção precoce por sua vez, depende do reconhecimento das manifestações clinicamente mensuráveis. Atualmente três aspectos são considerados cruciais para o reconhecimento do glaucoma: a PIO, o campo visual e o disco óptico. Embora a PIO seja o principal fator de risco, o diagnóstico do glaucoma não depende apenas da presença de PIO elevada. Alguns olhos são mais susceptíveis aos efeitos da PIO, desenvolvendo dano glaucomatoso mesmo em baixos níveis. Outros olhos, mesmo com PIO elevada não desenvolvem glaucoma.^{39, 44} Neste contexto, o melhor que podemos fazer é descrever a distribuição da PIO em populações de indivíduos normais e grupos de indivíduos com glaucoma, e assim estimar níveis de risco para desenvolvimento de glaucoma em diferentes níveis de pressão.

A avaliação do campo visual é de fundamental importância no diagnóstico e sobretudo no acompanhamento do glaucoma. O campo visual é definido como a porção do espaço na qual objetos são visíveis simultaneamente quando se mantém o olhar fixo em frente. A perda de sensibilidade no campo visual é um indicador de dano às CGR, e determina a quantidade efetiva de perda funcional de um paciente no curso da doença.⁷⁵ Perimetria é a técnica utilizada para medir a sensibilidade do campo visual. A técnica pode ajudar a resolver, portanto, o impacto real do dano glaucomatoso, como por exemplo, mudanças na qualidade de vida e aptidão para dirigir.⁷⁶⁻⁷⁸ A perimetria computadorizada, tipificada pelo comercialmente disponível *Humphrey Field Analyzer* (*Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA*), normalmente testa os 24° centrais do campo visual, e isto se tornou um padrão clínico. O teste é realizado através da apresentação de estímulos de luz de intensidade variável em

vários locais da retina, enquanto o paciente fixa o olhar em um alvo central. A localização e intensidade dos estímulos observados são registrados com base nas respostas do paciente. Apesar da sua importância, inúmeros estudos demonstraram que em grande parte dos pacientes, os defeitos de campo visual só são detectados tardeamente na evolução da doença, com as técnicas perimétricas atuais.^{30, 79, 80} Quigley *et al* demonstraram que 40% de perda de CGR pode ocorrer antes de qualquer mudança na função visual detectada na perimetria.⁸¹

O glaucoma por definição é uma neuropatia óptica, portanto, atenção especial deve ser dada à avaliação do disco óptico. De fato, as alterações do disco óptico e da CFNR são os sinais mais precoces da lesão glaucomatosa.³⁰ O exame direto do disco óptico à biomicroscopia de fundo com lâmpada de fenda é o padrão ouro para sua detecção. Fotografias monoscópicas ou preferencialmente estereoscópicas do disco óptico são complementares. Além de fornecer um registro de alta resolução e permanente da aparência do disco óptico, elas podem identificar sinais não observados no exame com a lâmpada de fenda. Por exemplo, no estudo *Ocular Hypertension Treatment Study*, 84% dos casos de hemorragia do disco óptico foram detectados apenas em fotografias e não no exame clínico.⁸² Entretanto, apesar de ainda ser considerada o padrão ouro na avaliação do disco óptico, a avaliação clínica, devido a sua característica subjetiva, apresenta alguns inconvenientes. Além do desconforto para o paciente, a concordância na estimativa de parâmetros do disco óptico intra-examinadores [variação do coeficiente de kappa* em diversos estudos⁸³⁻⁸⁶ entre 0,69 e 0,96] e inter-examinadores [variação do coeficiente de kappa entre 0,20 e 0,84], pode ser fraca ou apenas moderada, particularmente nos estudos baseados em cenário clínico.

O exame da CFNR é hoje parte essencial do diagnóstico precoce do glaucoma. Defeitos da CFNR podem estar presentes anos antes do surgimento de alterações de

* Coeficiente de kappa de Cohen é uma medida estatística de concordância para variáveis qualitativas (categóricas).

campo visual,³⁰ e em alguns pacientes mesmo antes da detecção de lesões no disco óptico.⁷⁹ Sommer *et al*³⁰ relataram que 60% dos pacientes com hipertensão ocular tinham evidência de perda de CFNR até 6 anos antes da detecção de defeitos na perimetria. O feixe de fibras nervosas é visível à oftalmoscopia como reflexos de fibras estriadas, mais facilmente observadas utilizando a luz aneritra (540 nm). A documentação da CFNR pode ser feita também com registro fotográfico (retinografia colorida ou com uso de filtros, luz anerita).⁸⁷ Porém, esta técnica está longe de ser objetiva e quantitativa, além de depender da experiência do examinador para a identificação de alterações. Em virtude disso, foram desenvolvidos métodos diagnósticos que possibilitam a quantificação objetiva da espessura da CFNR. Os principais instrumentos utilizados para esta finalidade são o OCT, a polarimetria de varredura a laser (do inglês, *scanning laser polarimetry*) e a oftalmoscopia confocal de varredura a laser (do inglês, *confocal scanning laser ophthalmoscopy*). Tais instrumentos desempenham tão bem, mas não melhor do que a avaliação qualitativa das fotografias estereoscópicas do disco óptico por especialistas na detecção do glaucoma perimétrico precoce.^{85, 86, 88-90} O uso de tais dispositivos deve ser considerado quando disponíveis e quando o acesso ao especialista não é possível. Dispositivos de imagem automatizados oferecem possibilidades interessantes para identificar o glaucoma e avaliar a sua progressão de forma mais precisa, o que pode melhorar ainda mais com maiores avanços tecnológicos na qualidade das imagens e melhores ferramentas para analisar as informações fornecidas. O OCT será o foco desta tese, seus princípios de operação e características serão descritos na seção 2.4.

2.4. Tomografia de coerência óptica

O OCT é uma técnica de diagnóstico por imagem baseado na interferometria de baixa coerência, que é capaz de produzir imagens de secções transversais de alta-resolução, de forma não-invasiva e sem contato com as microestruturas internas de tecidos vivos, tais como pele, dente e retina.¹ As aplicações em medicina foram relatadas há aproximadamente uma década, porém suas raízes recaem em trabalhos de interferometria de luz branca.¹ No OCT a coerência temporal dos fótons é explorada, resultando numa tecnologia capaz de medir a refletividade da luz em diferentes profundidades do tecido estudado. No campo da oftalmologia tem suas principais aplicações no imageamento da retina, disco óptico e segmento anterior do olho.⁹¹ Desde 1991, quando Huang *et al* relataram o uso do OCT pela primeira vez, esta tecnologia tem evoluído rapidamente.¹ Os princípios técnicos e teóricos foram descritos extensivamente desde então, em particular no que diz respeito às duas técnicas utilizadas pelo OCT para aquisição da imagem, o TD⁹² (*time domain* ou domínio de tempo) e mais recentemente, o SD⁹³ (*spectral domain* ou domínio espectral).

O TD tipificado no aparelho comercialmente disponível *Stratus OCT* (e versões anteriores, OCT 1 e OCT 2), contém uma fibra óptica e um interferômetro de Michelson*, que mede o atraso de tempo da luz refletida a partir de diferentes camadas da retina. A interferência se dá quando o interferômetro combina e compara a luz refletida a partir da retina com a luz refletida a partir do espelho de referência. O espelho de referência movimenta-se axialmente a distâncias conhecidas para determinar o tempo de atraso dos vários ecos provenientes da retina e também a localização longitudinal de cada local de reflexão (A-scans, ou scans axiais). A fonte

* Interferômetro de Michelson é o tipo mais fundamental de interferômetro de dois feixes. Este instrumento pode ser usado para medir comprimentos de onda com grande precisão.

de luz é então movida transversalmente através do tecido, permitindo a construção de um mapa bidimensional de locais de reflexão da microestrutura da retina. Esta técnica permite ao *Stratus OCT* uma velocidade de aquisição de 512 *scans* axiais em 1,3 segundos. As imagens de OCT são baseadas nas propriedades ópticas dos diferentes tecidos, e são construídas como mapas de cores falsas, onde a cor branca corresponde a um alto coeficiente de espalhamento e a cor preta a um baixo coeficiente de espalhamento na amostra estudada. O *software* localiza a retina interna ao nível da interface vítreo-retiniana e a retina externa ao nível da interface entre o epitélio pigmentado da retina-segmento externo dos fotorreceptores. No TD, o tempo gasto pela movimentação do espelho é um fator limitante. O olho humano se movimenta rapidamente e de forma involuntária, havendo prejuízo na digitalização de imagens durante o processo de aquisição de áreas não adjacentes.

O SD foi introduzido recentemente como um melhoramento na velocidade de aquisição e resolução da imagem. O SD-OCT utiliza um espectrômetro* como detector e o espelho de referência permanece fixo. Este melhoramento permitiu o aumento da velocidade de aquisição para 18000 – 40000 *scans* axiais em 1 segundo. O aumento da velocidade de aquisição reduziu consideravelmente a vulnerabilidade a artefatos gerados por movimentos oculares involuntários e possibilitou uma amostragem mais densa do tecido estudado. Outra vantagem do SD sobre o TD-OCT foi o aumento da resolução axial. A resolução axial de uma imagem de OCT é dependente do comprimento de coerência da fonte de luz, o qual é inversamente proporcional à largura de banda da fonte de luz. Para efeitos de aumento de resolução axial fontes de luz de banda larga são usadas no SD-OCT. Atualmente o SD tem resolução axial 2 a 3 vezes melhor (3 a 6 μm) do que o TD (10 μm). A Figura 2 mostra um exemplo de *scan* adquirido com SD-OCT do disco óptico de um paciente com glaucoma, destacando a alta resolução das imagens adquiridas.

* Espectrômetro é um instrumento óptico usado para medir as propriedades da luz em determinada faixa do espectro eletromagnético.

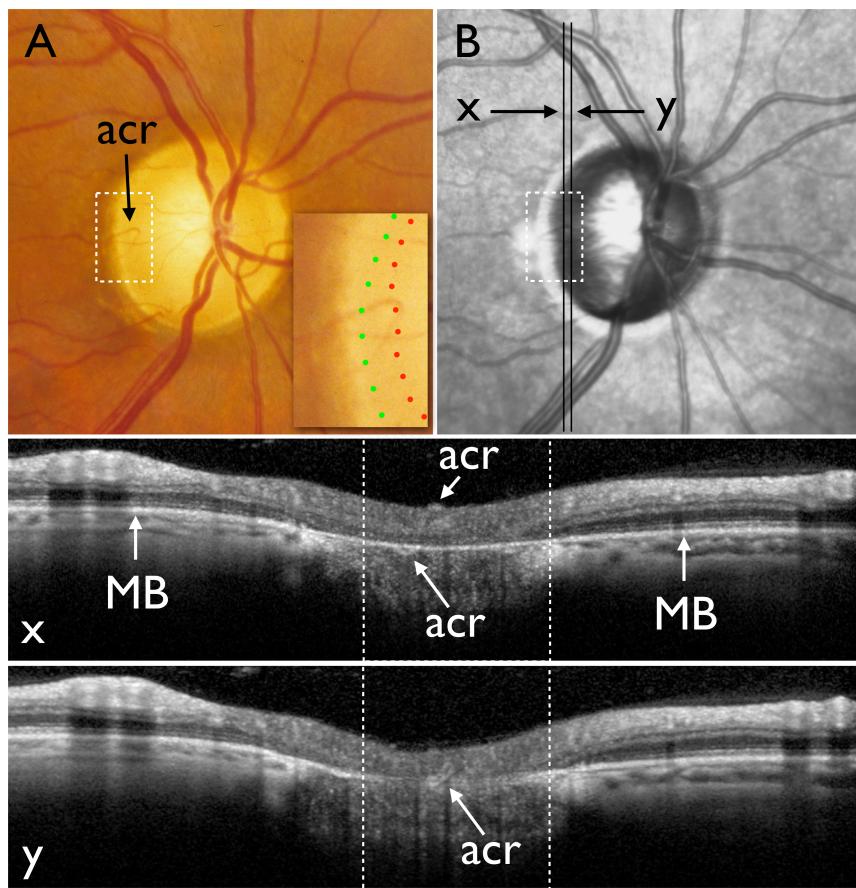


Figura 2. Disco óptico de paciente com glaucoma no qual a presença de uma artéria ciliarretiniana (acr indicada pela seta em A) é visível clinicamente. Nos B-scans adquiridos nos locais indicados pelas linhas x e y podemos notar a artéria ciliarretiniana sob a membrana de Bruch (MB) e na superfície da retina em x e curvando-se ao redor da membrana de Bruch em y. (A) Fotografia do disco óptico com destaque para região englobada pela linha tracejada branca, onde se observa demarcação da margem do disco óptico (pontos verdes) e da terminação da membrana de Bruch (pontos vermelhos). (B) Imagem infravermelho com indicação dos scans adquiridos em x e y.

FONTE: Reis ASC, Sharpe GP, Yang H, Nicolela MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. *Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography*. Ophthalmology 2012;119:738-747.

A reprodutibilidade das medidas é um requisito importante para um dispositivo de diagnóstico clínico. Vários estudos avaliaram a reprodutibilidade das medidas de espessura da CFNR dos diversos OCTs disponíveis.^{10, 94-97} De acordo com os resultados, os aparelhos que usam a tecnologia SD-OCT apresentam boa reprodutibilidade das medidas de espessura da CFNR, e geralmente melhor reprodutibilidade comparados ao TD-OCT. De forma geral, as medidas de espessura setoriais mostraram maior variabilidade quando comparadas à medidas globais da CFNR.⁹⁸ Medidas setoriais da CFNR são mais facilmente afetadas pelo posicionamento inconsistente do scan circular ao redor do disco óptico. Os resultados dos estudos sugerindo melhor reprodutibilidade do SD-OCT em medidas setoriais são bastante encorajadores. Danos estruturais no glaucoma geralmente se iniciam de forma localizada, portanto medidas setoriais reproduzíveis são cruciais para a detecção de progressão no glaucoma. A melhor reprodutibilidade de medidas setoriais do SD-OCT comparado ao TD-OCT encontrada nestes estudos é explicada pela melhora na resolução dos scans e registro dos dados na tecnologia do SD-OCT.

Muitos pacientes com glaucoma convivem com a doença durante grande parte de suas vidas. Pensando nisso, a avaliação estrutural deve ser traçada longitudinalmente. Considerando-se o rápido desenvolvimento da tecnologia e softwares utilizados no OCT, é muito provável que haverá muitos melhoramentos e novos dispositivos introduzidos durante a vida de um dado paciente. Por isso é necessário que a comparabilidade entre diferentes gerações de um dispositivo seja estudada. Vários pesquisadores investigaram a concordância entre as medidas de espessura da CFNR dos vários SD-OCTs comercialmente disponíveis com o TD-OCT.^{10, 12, 13, 16, 97} A maioria dos estudos apresentou correlação moderada a forte entre as medidas de espessura de CFNR do TD e do SD-OCT. No entanto, foram observadas diferenças sistemáticas entre as medidas das duas tecnologias. O SD-OCT *Cirrus* (*Carl Zeiss Meditec Inc*) apresentou tendência a ter medidas de CFNR mais finas do que o TD-OCT,^{12, 13, 97} entretanto, os SD-OCTs *RTVue* (*Optovue Inc*) e *SD-*

SLO/OCT (OTI, Opkos, Toronto, Canada) apresentaram tendência a ter medidas de CFNR mais espessas do que o TD-OCT.^{10, 16} Curiosamente, todos os aparelhos com a tecnologia SD-OCT apresentaram tendência a ter medidas da CFNR mais espessas do que o TD-OCT em olhos com glaucoma avançado, nos quais a CFNR é muito fina. Recentemente houveram tentativas de criar técnicas robustas para fazer das medidas de espessura da CFNR provenientes dos scans circulares do TD-OCT comparáveis com às obtidas dos volumes do SD-OCT.^{99, 100} Os resultados sinalizam que a conversão de dados do TD para o SD-OCT será possível no futuro, seja utilizando modelagem estatística ou técnicas de processamento de imagem, para garantir que a enorme quantidade de dados coletados anteriormente com TD-OCT não seja perdida. Dados atuais no entanto sugerem que deve haver cautela quando um indivíduo em acompanhamento longitudinal passa do TD para o SD-OCT, já que claramente as medidas obtidas com estas duas modalidades não são iguais.

Um número considerável de estudos avaliou a capacidade diagnóstica do OCT no glaucoma usando as medidas de espessura da CFNR, muitos deles compararam o TD ao SD-OCT (Tabela 1).^{15, 17, 18, 94, 101-108} Vários destes estudos utilizaram a área sob a curva de característica de operação do receptor (AROC, do inglês *area under ROC – Receiver Operating Characteristic – curve*) para avaliar a capacidade discriminativa entre olhos saudáveis e com glaucoma. Porém, é difícil comparar diretamente áreas sob a curva ROC entre os diversos estudos pois este valor pode variar de acordo com o estágio de evolução da doença e com os critérios de inclusão utilizados para pacientes com glaucoma. Entretanto, levando-se em conta apenas este parâmetro todos os SD-OCTs mostraram boa capacidade discriminativa entre pacientes com glaucoma e indivíduos normais. Porém, a maioria dos estudos não mostrou diferença significante na capacidade diagnóstica entre o TD e o SD-OCT.

Tabela 1. Capacidade diagnóstica das medidas de espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) dos vários aparelhos de *spectral domain (SD) optical coherence tomography (OCT)* comparados ao *time domain (TD) OCT (stratus)*

Autores	Aparelho de SD-OCT (compania)	Principais achados
Leung <i>et al</i> ⁹⁴	Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec)	AROC 0,956 para TD e 0,962 para SD-OCT*
Park <i>et al</i> ¹⁰⁷	Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec)	AROC 0,956 para TD e 0,962 para SD-OCT*
		O SD mostrou melhor capacidade discriminativa do que o TD-OCT nos estágios iniciais do glaucoma
Moreno-Montañés <i>et al</i> ¹⁵	Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec)	AROC 0,829 para TD e 0,837 para SD-OCT*
Cho <i>et al</i> ¹⁶	SD-SLO/OCT (OTI)	AROC 0,959 para TD e 0,969 para SD-OCT*
Sehi <i>et al</i> ¹⁷	RTVue (Optovue)	AROC 0,87 para TD e 0,88 para SD-OCT*
Jeoung <i>et al</i> ¹⁸	Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec)	AROC 0,760 para TD e 0,728 para SD-OCT*
Sung <i>et al</i> ¹³	Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec)	O SD-OCT demonstrou maior sensibilidade (63,6%) do que o TD-OCT (40,0%) usando a classificação normativa
Chang <i>et al</i> ¹⁰⁵	Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec)	A sensibilidade e especificidade parâmetros da CFNR com o SD são excelentes para pacientes com perda de campo visual inicial a moderada, e equivalentes ao TD-OCT

*Sem diferença estatisticamente significativa entre TD e SD-OCT

Abreviaturas: AROC – área sob a curva ROC; CFNR – camada de fibras nervosas da retina; TD-OCT – *time domain optical coherence tomography*; SD-OCT – *Spectral domain optical coherence tomography*

A classificação categórica das medidas de espessura da CFNR utilizando termos como “fora dos limites da normalidade”, “limítrofe” ou “dentro dos limites da normalidade”, com base na comparação com um banco de dados normativo, é outra vantagem que pode ajudar no julgamento da situação estrutural de um dado paciente com glaucoma de forma objetiva. Sung *et al* encontraram maior sensibilidade para o SD-OCT comparado ao TD-OCT em classificar como anormal a espessura global da CFNR em olhos com glaucoma perimétrico.¹³ Os autores levantam a hipótese de que a maior sensibilidade seja proveniente da maior resolução dos scans e do registro de dados mais preciso. Eles ainda argumentam que a diferença na distribuição racial do banco de dados normativo entre os aparelhos de SD e o TD-OCT poderia contribuir para esta diferença na sensibilidade entre as duas tecnologias. Chang *et al* entretanto relataram sensibilidade e especificidade semelhantes entre TD e SD-OCT na classificação de espessura da CFNR anormal para detecção de glaucoma.¹⁰⁵

3. Métodos

3.1. Participantes

O presente estudo, do tipo caso controle, foi conduzido no Setor de Glaucoma da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todos os participantes foram obtidos consecutivamente quando preenchiam os critérios de inclusão descritos abaixo. Após esclarecimento dos objetivos e dos métodos da pesquisa, um consentimento informado foi obtido para todos os participantes do estudo. O protocolo do presente estudo foi aprovado pela comissão de ética para análise de projetos de pesquisas (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e todos os aspectos do protocolo estavam de acordo com as normas da Declaração de Helsinki.¹⁰⁹

Todos os participantes do estudo foram submetidos ao exame oftalmológico completo antes da inclusão no estudo. O exame consistiu da medida da acuidade visual corrigida, exame biomicroscópico do segmento anterior, tonometria de aplanação de *Goldmann*, gonioscopia e fundoscopia utilizando lente asférica de 78 dioptrias. A população do estudo foi composta de indivíduos entre 45 e 85 anos de ambos os sexos, com diagnóstico de GPAA e perda assimétrica de hemicampo visual. Os pacientes foram selecionados com base no mapa *pattern deviation* do campo visual usando o critério de Hodapp modificado para diagnóstico de glaucoma,¹¹⁰ o qual foi aplicado aos hemicampos superior e inferior em vez do campo visual como um todo. Um olho foi classificado como tendo defeito de campo visual assimétrico (Figura 3) quando todas as seguintes condições estavam presentes:

- i. Presença de pelo menos três pontos anormais e contíguos em um hemicampo (hemicampo afetado), com nível de significância menor do que 1%, com pelo menos um deles menor do que 0,5%;
- ii. Presença de GHT fora dos limites da normalidade;

iii. Ausência de qualquer ponto no hemicampo oposto (hemicampo não afetado) com nível de significância menor do que 5% (Figura 3A).

Outros critérios de inclusão foram ângulo aberto à gonioscopia, melhor acuidade visual corrigida $\geq 20/40$, refração esférica dentro de $\pm 5,00$ dioptrias e refração cilíndrica dentro de $\pm 3,00$ dioptrias. Os pacientes foram excluídos no caso de existir doença ocular concomitante ou uso de medicação sistêmica que sabidamente afetasse o nervo óptico e/ou campo visual. Dois campos visuais consecutivos foram necessários para confirmar o defeito. Apenas um olho por paciente foi incluído e usado para análise. Quando os dois olhos eram elegíveis um olho foi selecionado randomicamente.

Os indivíduos normais foram recrutados entre parentes de pacientes e funcionários do HCFMUSP. Os indivíduos normais apresentaram exame oftalmológico normal, PIO < 21 mmHg, melhor acuidade visual corrigida $\geq 20/40$, refração esférica dentro de $\pm 5,00$ dioptrias e refração cilíndrica dentro de $\pm 3,00$ dioptrias, além de dois exames campo visual consecutivos normais, definidos com GHT dentro dos limites da normalidade e *mean deviation* (MD) ≥ -2 dB ($P > 5\%$). Assim como para pacientes com glaucoma, quando ambos os olhos eram elegíveis, apenas um olho foi randomicamente selecionado para análise.

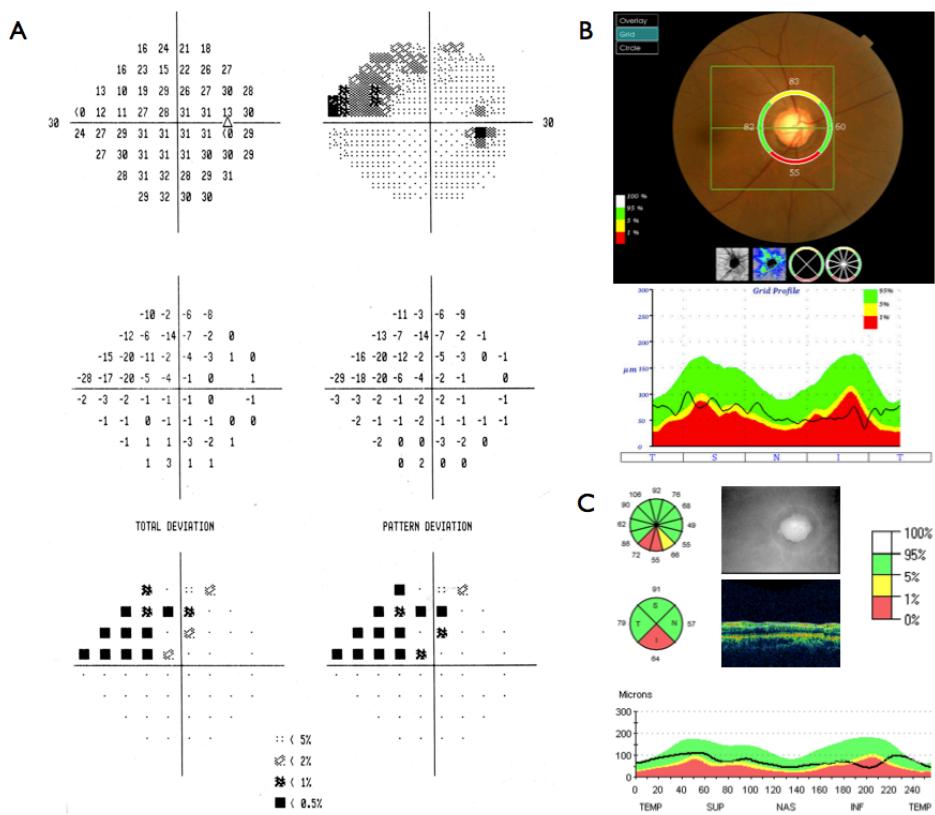


Figura 3. Paciente do estudo com defeito de campo visual proveniente de dano glaucomatoso em hemicampo superior (A). O *mean deviation* (MD) do hemicampo superior (afetado) foi -8,15 dB. O hemicampo inferior apresentou ausência de qualquer ponto com nível de significância menor do que 5%, com MD calculado de -1,15 dB. Também são mostrados os exames (B) *time domain* (TD) e (C) *spectral domain* (SD) *optical coherence tomography* (OCT) com os respectivos protocolos da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar. Em ambos houve redução anormal da espessura da CFNR no quadrante inferior ($P < 5\%$), comparado aos respectivos banco de dados normativos. O SD-OCT também detectou um afinamento anormal no quadrante superior ($P < 5\%$).

3.2. Exame de campo visual

Os exames de campo visual foram realizados com o perímetro automatizado Humphrey modelo 750 (*Carl-Zeiss Meditec, Dublin, California, USA*). Foi utilizada estratégia SITA (*Swedish Interactive Threshold Perimetry*) com o programa 24-2. Somente foram incluídos exames confiáveis, caracterizados por perda de fixação menor do que 20% e índices falso-positivo e falso-negativo menores do que 33%.

A perda de sensibilidade dos hemicampos superior e inferior foi calculada separadamente (em unidades de dB) através da média aritmética dos valores do mapa do *total deviation* nos hemicampos superior e inferior, respectivamente (Figura 5).

O grau de assimetria do campo visual foi avaliado através do “índice de assimetria”,²⁵ calculado pela razão entre os MDs dos hemicampos afetado e não-afetado em olhos com glaucoma e entre os MDs dos hemicampos superior e inferior em olhos normais. Para efeitos de comparação com a CFNR, cada ponto no mapa do *total deviation* foi convertido em unidades 1/Lambert [$\text{dB} = 10 \times \log(1/\text{Lambert})$]. Índices de assimetria próximos a 1 indicam valores semelhantes entre os hemicampos afetado e não-afetado, índices de assimetria diferentes de 1 indicam diferença entre os hemicampos, sendo que quanto menores são índices maior é a assimetria (Figura 4).²⁵

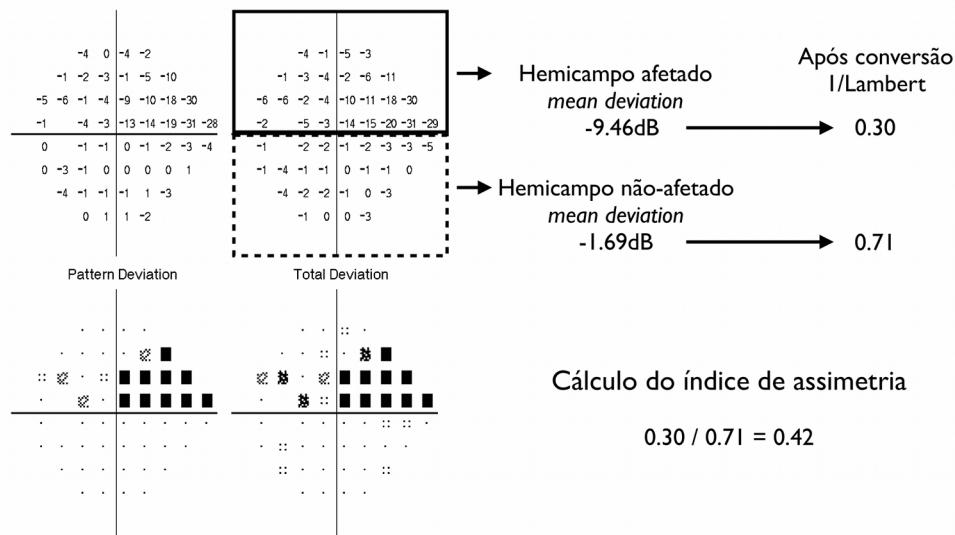


Figura 4. Paciente do estudo com defeito de campo visual em hemicampo superior, exemplificando o cálculo do *mean deviation* para cada hemicampo e o cálculo do índice de assimetria.

3.3. Tomografia de coerência óptica

Na mesma visita em que foi realizado o exame de campo visual os participantes foram examinados com dois aparelhos de OCT:

- i. *Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA)* e
- ii. *3D OCT-1000 (Topcon, Tokyo, Japan)*

O *Stratus-OCT* usa sinal de detecção TD para aquisição da imagem, fornece resolução axial de 8 a 10 μm com velocidade de 512 *scans* axiais em 1,3 segundos. O protocolo *fast RNFL* do *Stratus-OCT* foi usado para obter medidas de espessura da CFNR peripapilar com o TD. Neste protocolo cada imagem consiste de 256 *scans*

axiais ao longo de um círculo de 3,4 mm de diâmetro concêntrico ao disco óptico. Três imagens são adquiridas para cada olho e os valores médios são calculados automaticamente. Os parâmetros de espessura da CFNR calculados pelo *software* do *Stratus-OCT* (Figura 3B) e avaliados neste estudo foram a espessura média global (256 pontos, 360° ao redor do disco óptico), espessura média do quadrante superior (64 pontos, 46° a 135°) e espessura média do quadrante inferior (64 pontos, 226° a 315°).

O *3D OCT-1000* usa sinal de detecção SD para aquisição da imagem, fornece resolução axial de 6 μm com velocidade de 18000 *scans* axiais em 1 segundo. O protocolo de aquisição usado pelo SD-OCT adquire um conjunto de três imagens de alta definição, em um padrão de rastreamento, cobrindo uma área de 6 x 6 mm centrada no disco óptico. A densidade de escaneamento é de 128 *scans* transversais, cada um formado por 512 *scans* axiais, com tempo de aquisição de 3,6 segundos. Entre os mapas disponíveis no *3D OCT-1000* foi selecionado o mapa mais parecido com aquele usado pelo *Stratus-OCT* para que os achados fossem comparáveis (Figura 3C). Portanto, foi empregado o mapa de espessura da CFNR peripapilar, o qual consiste de um círculo de 3,4 mm de diâmetro concêntrico ao disco óptico. Os parâmetros de espessura da CFNR peripapilar calculados pelo *3D OCT-1000* e usados neste estudo foram similares aos usados no *Stratus-OCT*.

Um examinador revisou as imagens com respeito à qualidade subjetiva e objetiva. Para as imagens obtidas com TD-OCT foi necessário que os *scans* tivessem bom foco, qualidade do sinal ≥ 6 e presença de um anel circular centrado ao disco óptico. Critérios para uma imagem aceitável com o SD-OCT foram: ausência de grandes movimentos oculares, definidos como presença de desconexão abrupta de vasos retinianos de grande calibre, intensidade do sinal consistente ao longo do *scan* e ausência de faixas pretas, causadas por piscadas durante a aquisição do exame.

Os índices de assimetria foram calculados para espessura da CFNR em unidades de μm à semelhança dos índices de assimetria do campo visual, como a

razão entre da espessura da CFNR nas hemirretinas correspondentes aos hemicampos afetado e não-afetado em olhos glaucomatosos e entre a espessura da CFNR inferior e superior em olhos normais.

3.4. Análise

Os testes de *Mann-Whitney* e *Kruskal-Wallis* foram usados para comparar variáveis contínuas entre pacientes com glaucoma e indivíduos normais, e o teste de *Wilcoxon* para comparar variáveis contínuas entre os OCTs. O teste qui-quadrado de *Pearson* foi usado para comparar variáveis categóricas. O coeficiente de correlação de postos de *Spearman* foi usado para testar a correlações entre as medidas de espessura da CFNR fornecidas pelos OCTs.

A presença de afinamento da CFNR foi estabelecida com base nos dados normativos fornecidos pelos softwares dos OCTs. As espessuras de CFNR fora do intervalo de previsão de 95% para a mesma faixa etária foram considerados anormais. Toda a análise foi realizada com a linguagem de programação, ambiente de desenvolvimento integrado R.¹¹¹

4. Resultados

4.1. Descrição da população do estudo

Foram selecionados e incluídos neste estudo 36 olhos de 36 pacientes com glaucoma e 36 olhos de 36 indivíduos normais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade ($P = 0,92$), sexo ($P = 0,91$) ou raça ($P = 0,51$). Os dados demográficos e as principais características clínicas dos participantes do estudo são apresentados na Tabela 2. Os pacientes com glaucoma apresentaram dano leve a moderado de campo visual [média (DP) MD, -8,8 (3,4) dB], 27 apresentaram dano no hemicampo superior e 9 no hemicampo inferior.

As medidas globais de espessura da CFNR obtidas com os dois OCTs apresentaram correlação moderada entre si, tanto em pacientes com glaucoma ($\rho = 0,61$, $P < 0,001$) como em indivíduos normais ($\rho = 0,53$, $P < 0,001$). A CFNR global foi mais espessa quando medida com TD do que com SD-OCT ($P = 0,02$ e $P < 0,001$, para pacientes com glaucoma e indivíduos normais, respectivamente, Tabela 2).

Tabela 2. Dados demográficos e principais características clínicas dos pacientes com glaucoma e indivíduos normais [média (desvio padrão)]

	Glaucoma	Normais	P*
N (olhos)	36	36	
Idade (anos)	65,8 (11,4)	66,3 (6,2)	0,92
Sexo (masculino/feminino)	12/24	11/25	0,91
Raça (negra/branca/amarela)	15/17/4	19/16/1	0,63
<i>Mean Deviation</i> (dB)	-8,8 (3,4)	-1,5 (1,5)	<0,001
<i>Pattern Standard Deviation</i> (dB)	9,2 (3,5)	1,8 (0,6)	<0,001
Espessura da CFNR global	69,5 (13,0)	101,3 (8,6)	<0,001
TD-OCT (μm)			
Espessura da CFNR global	64,8 (13,7)	90,7 (8,6)	<0,001
SD-OCT (μm)			

*Teste de *Mann-Whitney* para variáveis contínuas e teste de qui-quadrado de *Pearson* para variáveis categóricas

Abreviaturas: N – número de olhos; TD-OCT – *time domain optical coherence tomography*; SD-OCT – *Spectral domain optical coherence tomography*

4.2. Análise dos hemicampos e das hemirretinas

Os valores médios do MD calculado para os hemicampos e da espessura da CFNR calculada para as hemirretinas são apresentados na Tabela 3. Os hemicampos afetados dos pacientes com glaucoma apresentaram menor valor médio de MD quando comparado aos hemicampos não-afetados ($P < 0,001$). As hemirretinas correspondentes aos hemicampos afetados apresentaram valores médios da CFNR menores quando comparados àqueles das hemirretinas opostas, tanto no TD-OCT quanto no SD-OCT ($P < 0,001$ para ambos). Indivíduos normais apresentaram MD semelhante em hemicampos opostos ($P = 0,65$), além de medidas semelhantes de espessura da CFNR em hemirretinas opostas, tanto no TD-OCT ($P = 0,61$) quanto no SD-OCT ($P = 0,54$).

Em média, o MD dos hemicampos não-afetados de pacientes com glaucoma [média (DP), -1,6 (0,7) dB] foi semelhante ao MD de hemicampos de indivíduos normais [média (DP), -1,8 (0,6) dB, $P = 0,15$, Tabela 2 e Figura 5]. Em média, espessura da CFNR de hemirretinas correspondentes a hemicampos não-afetados [média (DP), 87,0 (17,1) μm e 84,3 (20,2) μm , para TD e SD-OCT, respectivamente] foi mais fina quando comparada à espessura da CFNR em hemirretinas de indivíduos normais [média (DP), 119,3 (12,2) $P < 0,001$, e 117,0 (18,0) $P < 0,001$, para TD e SD-OCT, respectivamente, Figura 5].

Tabela 3. *Mean deviation* dos hemicampos e espessura da camada de fibras nervosas das hemirretinas de indivíduos normais e pacientes com glaucoma [média e desvio padrão (DP)]

	Glaucoma	Normais	<i>P*</i>	
	Afetados	Não-afetados	Todos**	
N (hemicampos)	36	36	72	
<i>Mean deviation</i> (dB)	-12,5 (6,2)	-1,6 (0,7)	-1,8 (0,6)	<0,001
Espessura da CFNR TD-OCT (μm)	66,4 (18,2)	87,0 (17,0)	119,3 (12,2)	<0,001
Espessura da CFNR SD-OCT (μm)	66,0 (18,6)	84,3 (20,3)	117,0 (18,0)	<0,001

*Teste de *Kruskal-Wallis*.

**Todos os 36 hemicampos superiores e 36 hemicampos inferiores incluídos

Abreviaturas: CFNR – camada de fibras nervosas da retina; N – número de hemicampos; TD-OCT – *time domain optical coherence tomography*; SD-OCT – *Spectral domain optical coherence tomography*

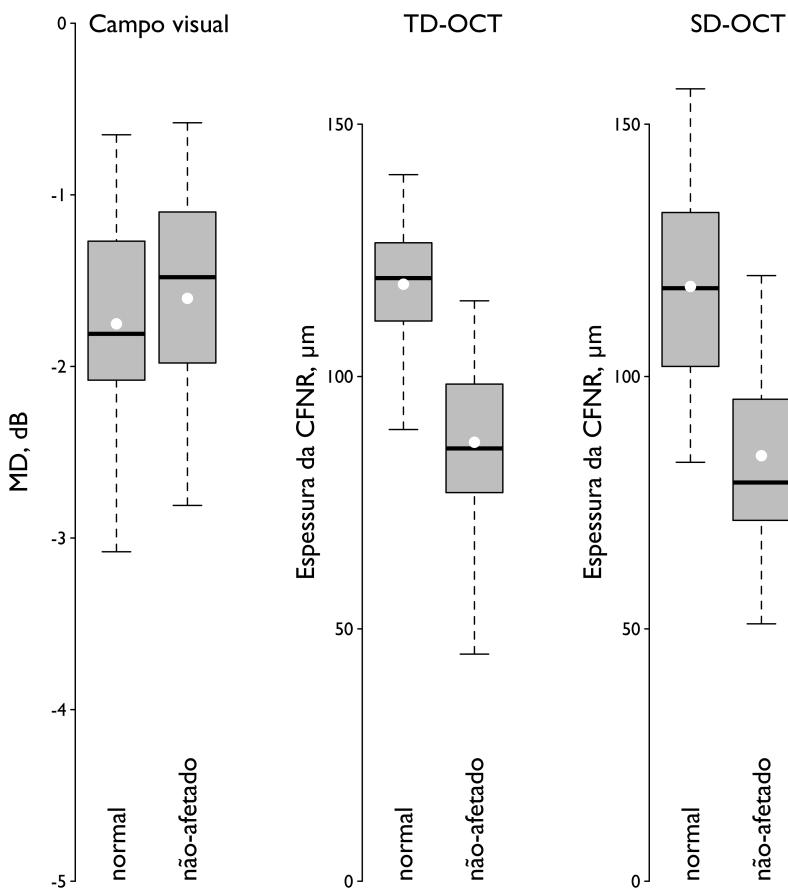


Figura 5. Variação do *mean deviation* (MD) em 36 hemicampos não-afetados de pacientes com glaucoma e 72 hemicampos de indivíduos normais apresentados em *boxplots**. São apresentados também *boxplots* mostrando a variação das medidas de espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) com *time domain* (TD) e *spectral domain optical coherence tomography* (SD-OCT). As linhas tracejadas verticais mostram os limites dos percentis 5% e 95%, as caixas delimitam a amplitude interquartil. As medianas são indicadas pelas linhas pretas horizontais em negrito e as médias são indicadas pelos pontos brancos.

* Boxplot é uma maneira conveniente de apresentar graficamente grupos de dados numéricos através de cinco números chave: percentil 5%, quartil inferior, mediana, quartil superior e percentil 95%.

Com base no banco de dados normativo fornecido pelos OCTs, o afinamento da CFNR (fora do intervalo de previsão de 95% para a CFNR em indivíduos normais) esteve presente em 32 de 36 (89%) das hemirretinas correspondentes a hemicampos afetados em ambos os OCTs. Afinamento da CFNR esteve presente em 15 de 36 (42%) para o TD-OCT e em 24 de 36 (67%) para o SD-OCT das hemirretinas correspondentes a hemicampos não-afetados ($P = 0,01$, teste de qui-quadrado de Pearson). Afinamento da CFNR não foi observado em hemirretinas de indivíduos normais de acordo com os bancos de dados normativo dos OCTs.

Quatorze (39%) das 36 hemirretinas de pacientes com glaucoma, correspondentes a hemicampos não-afetados apresentaram afinamento da CFNR em ambos os OCTs, uma (3%) apenas no TD-OCT, e 10 (28%) hemirretinas apenas no SD-OCT. O diagrama de *Venn* mostrado na Figura 6 mostra a concordância entre os OCTs na detecção de afinamento da CFNR nas hemirretinas correspondentes a hemicampos não-afetados.

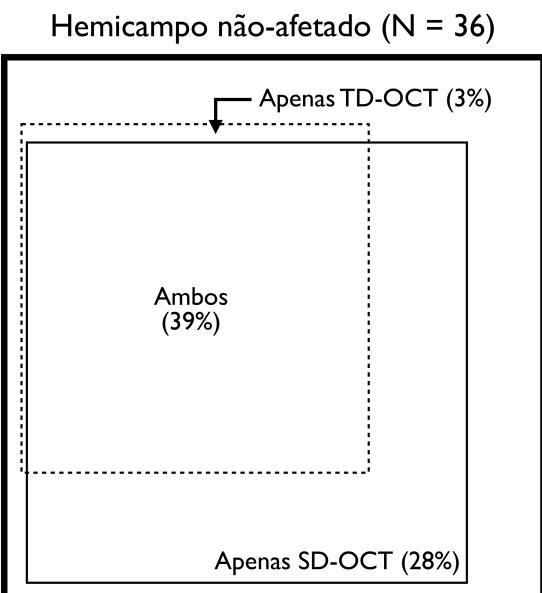


Figura 6. Diagrama de *Venn* mostrando a concordância na detecção de afinamento da camada de fibras nervosas da retina entre *time domain* (TD, linha tracejada) e *spectral domain optical coherence tomography* (SD-OCT, linha sólida) nas hemirretinas correspondentes a hemicampos não-afetados.

4.3. Análise da assimetria entre os hemicampos e hemirretinas

A média (DP) do índice de assimetria nos indivíduos normais foi 0,99 (0,19) para o campo visual, 1,02 (0,09) para o TD e 1,00 (0,21) para o SD-OCT ($P = 0,65$). Os índices de assimetria para espessura da CFNR em pacientes com glaucoma foram similares entre os OCTs [média (DP) 0,76 (0,17) para TD-OCT, e 0,79 (0,12) para SD-OCT, $P = 0,89$] e significativamente maiores do que os índices de assimetria do

campo visual [média (DP), 0,36 (0,20), $P < 0,001$] indicando maior assimetria entre hemicampos visuais do que entre hemirretinas.

5. Discussão

Numerosos estudos transversais mostraram que o OCT *Stratus*, que usa sinal de detecção TD para aquisição de imagens, é uma ferramenta eficaz para o diagnóstico de glaucoma.^{3, 9, 104, 112} Porém, recentemente várias empresas desenvolveram versões melhoradas do OCT, tais como o *3D OCT-1000*, que utiliza detecção SD para a aquisição de imagens. Esses OCTs de nova geração oferecem melhoramentos consideráveis na velocidade de aquisição de imagens (velocidade de escaneamento até 200 vezes mais rápida) e na resolução de imagens comparado à versão anterior TD-OCT.^{13, 101} Apesar destes melhoramentos, ainda é controverso como as medidas das duas versões se correlacionam, e se o SD-OCT melhora a capacidade de diagnóstico em relação ao TD-OCT em pacientes com glaucoma.^{13, 15, 101, 104} No presente estudo a presença de afinamento da CFNR em pacientes com glaucoma e perda assimétrica hemicampo visual foi investigada com *Stratus-OCT* e *3D OCT-1000*.

Como esperado, a espessura da CFNR em hemirretinas correspondentes a hemicampos com perda de campo visual (hemicampos afetados) foi significativamente menor do que em hemirretinas correspondentes a hemicampos normais (hemicampos não-afetados). A comparação das medidas de espessura da CFNR com o banco de dados normativo fornecido pelo *software* dos OCTs indicou que 89% dos hemicampos afetados apresentaram afinamento da CFNR em ambos os OCTs. Ambos os OCTs, com o protocolo utilizado no estudo, não detectaram o afinamento da CFNR em 11% das hemirretinas correspondentes aos hemicampos com perda de campo visual. É possível que os defeitos da CFNR estivessem presentes nestas hemirretinas, porém eram pequenos ou focais e, portanto, não foram capturados pelas medidas quadrânticas da espessura da CFNR. Levando-se em consideração a substancial evidência na literatura de que o dano estrutural precede o dano funcional irreversível no glaucoma em grande parte dos pacientes,^{30, 79, 80} era de particular interesse neste estudo investigar a capacidade do OCT em detectar a perda

da CFNR em hemirretinas correspondentes a hemicampos normais (não-afetados) de pacientes com glaucoma.

A maior parte dos estudos de diagnóstico em glaucoma foram desenhados para avaliar se a espessura da CFNR pode identificar pacientes com defeito perimétrico já estabelecido. Entretanto, é sabido que o dano estrutural pode preceder em vários anos o surgimento do dano funcional em grande número de pacientes. Portanto, espera-se que a maioria dos pacientes quando incluídos nestes estudos já tenham tido dano estrutural considerável. A superioridade de um dispositivo de imagem em comparação a outro, será mais difícil de ser avaliada quanto mais avançado o estágio da doença. Obviamente, se temos a intenção de avaliar a sensibilidade diagnóstica dos recentes melhoramentos presentes no SD-OCT, devemos avaliar os pacientes com estágios pré-perimétricos de glaucoma. No entanto, não existe um padrão ouro pelo qual podemos definir estágios pré-perimétricos. Assim, existem algumas limitações nesses estudos que comparam a capacidade de diagnóstico do glaucoma determinado pela presença de defeitos de campo visual. Sendo assim, o presente estudo foi realizado para avaliar a espessura da CFNR em áreas correspondentes a hemicampos normais de pacientes sabidamente portadores de glaucoma, utilizando o TD e o SD-OCT.

Ao contrário de outros estudos sobre habilidade diagnóstica,^{15-18, 94, 105} no presente estudo, o SD-OCT apresentou maior sensibilidade na detecção de glaucoma comparado ao TD-OCT, em áreas da retina correspondentes a campo visual normal. A comparação das medidas de espessura da CFNR com o banco de dados normativo fornecido pelo *software* dos OCTs, indicou um maior percentual de hemirretinas anormais (67%) com o SD em relação ao TD-OCT (42%). Sung *et al*¹³ encontraram sensibilidade e especificidade (63,3% e 100% para o SD-OCT e 40% e 96,7% para o TD-OCT, respectivamente) semelhantes ao presente estudo (67% e 100% para o SD-OCT e 42% e 96,7% para o TD-OCT, respectivamente) utilizando o banco de dados normativo fornecido pelos aparelhos. Também de acordo com os nossos resultados,

Park *et al*¹⁰⁷ encontraram sensibilidade diagnóstica superior com o SD em comparação ao TD-OCT em pacientes com glaucoma inicial. Esta diferença não se repetiu nos pacientes com glaucoma moderado a avançado.

Continuamente o OCT apresenta atualizações, novos *softwares* e novos recursos, com uma velocidade incompatível com a natureza crônica e lentamente progressiva do GPAA. Tendo em vista a importância da avaliação longitudinal no glaucoma, existe a preocupação de não perder a informação já coletada com uma determinada geração já ultrapassada da tecnologia. Apesar de diferenças fundamentais entre as tecnologias TD e SD-OCT, tais como registro de digitalização, algoritmos de segmentação de imagem e processamento de dados, as medições de espessura da CFNR demonstraram correlações moderadas entre os dois dispositivos. No entanto, as medidas de espessura da CFNR com o TD-OCT foram consistentemente maiores do que com o SD-OCT, confirmando observações anteriores.^{11, 113, 114} Estas diferenças parecem ser atribuídas principalmente aos algoritmos de segmentação utilizados para definir as fronteiras internas e externas da CFNR.^{20, 104} No presente estudo, apenas hemirretinas correspondentes a hemicampos afetados, portanto com dano mais avançado, tiveram uma tendência a apresentar medidas semelhantes de espessura de CFNR entre o TD e SD-OCT (Tabela 2). Tal achado está de acordo com estudo anterior de Knight *et al*¹² no qual os autores apontam que as medidas de espessura da CFNR realizadas com TD-OCT tendem a ser mais espessas do que as realizadas com SD-OCT, exceto quando o CFNR é muito fina, tal como no glaucoma avançado.

Badlani *et al*²⁵ relataram maior índice de assimetria para a espessura da CFNR [média (DP), 0,7 (0,3)] em relação ao campo visual [média (DP), 0,5 (0,3), $P = 0,005$] em pacientes com glaucoma e perda assimétrica hemicampo visual usando o TD-OCT. No presente estudo o índice de assimetria da CFNR foi ligeiramente maior quando medida com TD-OCT [média (DP), 0,79 (0,1)] em relação aquele estudo. Esta ligeira discordância pode ser explicada por diferenças no desenho entre os dois

estudos. Enquanto no presente estudo, os hemicampos não-afetados apresentaram ausência de qualquer ponto testado com nível de significância inferior a 5%, naquele estudo era permitido em tais hemicampos ter-se até 15% dos pontos com nível de significância abaixo de 1%. A presença de perda da CFNR mais simétrica em relação ao campo visual, encontrada em ambos os estudos reforça que o OCT é capaz de detectar perda da CFNR mais cedo, antes da ocorrência de novo defeito ou o desenvolvimento de perda de campo visual avançado. Estudos longitudinais em pacientes com glaucoma e perda assimétrica campo visual são necessários para confirmar esta hipótese.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Para usar o banco de dados normativo fornecido pelos dois OCTs, optamos pela medida quadrântica da espessura da CFNR, em vez de propriamente hemirretinas superior e inferior, para comparar com os respectivos hemicampos. Uma vez que não era objetivo do estudo avaliar a correlação estrutura-função, o que exige uma correspondência mais precisa entre os setores do disco óptico e as regiões do campo visual, julgamos a análise por quadrante apropriada para comparar os dois dispositivos. Os pacientes foram recrutados com base na perda assimétrica do campo visual, tornando difícil concluir que a perda da CFNR ocorre em padrão mais simétrico do que a perda de campo visual. Pode ser interessante em pesquisas futuras observar assimetria de campo visual em pacientes recrutados com base na perda assimétrica da espessura da CFNR, ou mesmo observar o comportamento do índice de assimetria da CFNR em pacientes com suspeita de glaucoma. É bem estabelecido que a gravidade da perda de campo visual tem influência direta e significativa sobre o desempenho dos dispositivos de imagem usados para o diagnóstico de glaucoma.¹¹⁵ No presente estudo, a inclusão de pacientes com perda moderada de campo visual pode ter aumentado a capacidade diagnóstica de ambos os dispositivos.

6. Conclusões

O presente estudo demonstrou que hemirretinas correspondentes a hemicampos normais de olhos com glaucoma tem CFNR mais fina do que correspondentes áreas retinianas de indivíduos normais, medidas com TD e SD-OCT. O SD-OCT apresentou uma tendência a detectar mais defeitos da CFNR nos pacientes com glaucoma quando comparado ao TD-OCT. Além disso, apesar de moderada correlação entre as medidas de espessura da CFNR obtidas com o TD e o SD-OCT, oftalmologistas devem estar cientes que existem diferenças sistemáticas entre as medidas feitas pelos dois métodos.

7. Referências*

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

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

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

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

1. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81.
2. Leung CK, Chong KK, Chan WM, Yiu CK, Tso MY, Woo J, et al. Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC, II: structure/function regression analysis in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Oct;46(10):3702-11.
3. Lalezary M, Medeiros FA, Weinreb RN, Bowd C, Sample PA, Tavares IM, et al. Baseline optical coherence tomography predicts the development of glaucomatous change in glaucoma suspects. *American Journal of Ophthalmology*. 2006 Oct;142(4):576-82.
4. Zangwill LM, Williams J, Berry CC, Knauer S, Weinreb RN. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. *Ophthalmology*. 2000 Jul;107(7):1309-15.
5. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1734-46.
6. van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2007 Jan;26(1):57-77.
7. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2008 Jan;27(1):45-88.
8. Chang R, Budenz DL. New developments in optical coherence tomography for glaucoma. *Current opinion in ophthalmology*. 2008 Mar;19(2):127-35.
9. Sakata LM, Deleon-Ortega J, Sakata V, Girkin CA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2009 Jan;37(1):90-9.
10. Gonzalez-Garcia AO, Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic

disc measurements and agreement with Stratus optical coherence tomography measurements. American Journal of Ophthalmology. 2009 Jun;147(6):1067-74, 74 e1.

11. Arthur SN, Smith SD, Wright MM, Grajewski AL, Wang Q, Terry JM, et al. Reproducibility and agreement in evaluating retinal nerve fibre layer thickness between Stratus and Spectralis OCT. Eye. 2011 Feb;25(2):192-200.

12. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. Ophthalmology. 2009 Jul;116(7):1271-7.

13. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. Ophthalmology. 2009 Jul;116(7):1264-70, 70 e1.

14. Shin HJ, Cho BJ. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness between Stratus and Spectralis OCT. Korean J Ophthalmol. 2011 Jun;25(3):166-73.

15. Moreno-Montanes J, Olmo N, Alvarez A, Garcia N, Zarzanz-Ventura J. Cirrus high-definition optical coherence tomography compared with Stratus optical coherence tomography in glaucoma diagnosis. Investigative ophthalmology & visual science. 2010 Jan;51(1):335-43.

16. Cho JW, Sung KR, Hong JT, Um TW, Kang SY, Kook MS. Detection of glaucoma by spectral domain-scanning laser ophthalmoscopy/optical coherence tomography (SD-SLO/OCT) and time domain optical coherence tomography. Journal of glaucoma. 2011 Jan;20(1):15-20.

17. Sehi M, Grewal DS, Sheets CW, Greenfield DS. Diagnostic ability of Fourier-domain vs time-domain optical coherence tomography for glaucoma detection. Am J Ophthalmol. 2009 Oct;148(4):597-605.

18. Jeoung JW, Park KH. Comparison of Cirrus OCT and Stratus OCT on the ability to detect localized retinal nerve fiber layer defects in preperimetric glaucoma. Investigative ophthalmology & visual science. 2010 Feb;51(2):938-45.

19. Johnson DE, El-Defrawy SR, Almeida DR, Campbell RJ. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements from time domain and spectral domain optical

coherence tomography systems. Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie. 2009 Oct;44(5):562-6.

20. Seibold LK, Mandava N, Kahook MY. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. American Journal of Ophthalmology. 2010 Dec;150(6):807-14.
21. Drance SM. The glaucomatous visual field. The British journal of ophthalmology. 1972 Mar;56(3):186-200.
22. Flammer J, Drance SM, Augustiny L, Funkhouser A. Quantification of glaucomatous visual field defects with automated perimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985 Feb;26(2):176-81.
23. Araie M. Pattern of visual field defects in normal-tension and high-tension glaucoma. Current opinion in ophthalmology. 1995 Apr;6(2):36-45.
24. Asman P, Heijl A. Glaucoma Hemifield Test. Automated visual field evaluation. Archives of ophthalmology. 1992 Jun;110(6):812-9.
25. Badlani V, Shahidi M, Shakoor A, Edward DP, Zelkha R, Wilensky J. Nerve fiber layer thickness in glaucoma patients with asymmetric hemifield visual field loss. Journal of glaucoma. 2006 Aug;15(4):275-80.
26. Choi J, Cho HS, Lee CH, Kook MS. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation in the area of apparently normal hemifield in eyes with normal-tension glaucoma. Ophthalmology. 2006 Nov;113(11):1954-60.
27. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. Archives of ophthalmology. 2003 Jan;121(1):41-6.
28. Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Macular symmetry testing for glaucoma detection. Journal of glaucoma. 2005 Oct;14(5):358-63.
29. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. Prog Retin Eye Res. 2007 Nov;26(6):688-710.

30. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol.* 1991 Jan;109(1):77-83.
31. Allingham RR, Shields MB. *Shields' textbook of glaucoma.* 5th ed. Philadelphia ; London: Lippincott Willlliams & Wilkins; 2005.
32. Lampert PW, Vogel MH, Zimmerman LE. Pathology of the optic nerve in experimental acute glaucoma. Electron microscopic studies. *Investigative Ophthalmology.* 1968 Apr;7(2):199-213.
33. Anderson DR, Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Investigative Ophthalmology.* 1974 Oct;13(10):771-83.
34. Gaasterland D, Tanishima T, Kuwabara T. Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. 1. Light and electron microscopic studies of the monkey optic nervehead during development of glaucomatous cupping. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1978 Sep;17(9):838-46.
35. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1977 May;16(5):426-41.
36. Morgan WH, Yu DY, Cooper RL, Alder VA, Cringle SJ, Constable IJ. The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1995 May;36(6):1163-72.
37. Burgoyne CF, Downs JC. Premise and prediction-how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *Journal of glaucoma.* 2008 Jun-Jul;17(4):318-28.
38. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2005 Jan;24(1):39-73.

39. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30.
40. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30.
41. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003 Nov;136(5):820-9.
42. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Survey of ophthalmology*. 1980 Nov-Dec;25(3):123-9.
43. Phelps CD. Ocular hypertension: to treat or not to treat. *Archives of ophthalmology*. 1977 Apr;95(4):588-9.
44. Drance SM. The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study and some of its lessons. *Can J Ophthalmol*. 1999 Feb;34(1):1-6.
45. Friedman DS, Wilson MR, Liebmann JM, Fechtner RD, Weinreb RN. An evidence-based assessment of risk factors for the progression of ocular hypertension and glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2004 Sep;138(3 Suppl):S19-31.
46. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1991 Jul 17;266(3):369-74.
47. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992 Oct;99(10):1499-504.

48. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *The British journal of ophthalmology.* 1993 Jan;77(1):17-21.
49. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. *The Rotterdam Study. Ophthalmology.* 1994 Nov;101(11):1851-5.
50. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Archives of ophthalmology.* 1994 Jun;112(6):821-9.
51. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. *The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology.* 1996 Oct;103(10):1661-9.
52. Girkin CA. Primary open-angle glaucoma in African Americans. *International ophthalmology clinics.* 2004 Spring;44(2):43-60.
53. Leske MC, Wu SY, Hyman L, Nemesure B, Hennis A, Schachat AP. Four-year incidence of visual impairment: Barbados Incidence Study of Eye Diseases. *Ophthalmology.* 2004 Jan;111(1):118-24.
54. Becker B, Kolker AE, Roth FD. Glaucoma family study. *American Journal of Ophthalmology.* 1960 Oct;50:557-67.
55. Gramer E, Thiele H, Ritch R. [Family history of glaucoma and risk factors in pigmentary glaucoma. A new clinical study]. *Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde.* 1998 Jun;212(6):454-64.
56. Goldschmidt E. The heredity of glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1973;120:27-31.
57. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004 Nov;82(11):844-51.

58. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *The British journal of ophthalmology*. 1996 May;80(5):389-93.
59. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British journal of ophthalmology*. 2006 Mar;90(3):262-7.
60. Kass MA, Gordon MO, Gao F, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study. *Archives of ophthalmology*. 2010 Mar;128(3):276-87.
61. Allingham RR. Shields' textbook of glaucoma. 6th ed. Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
62. The American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern. Glaucoma Panel. American Academy of Ophthalmology. 2010.
63. Foster PJ, Oen FT, Machin D, Ng TP, Devereux JG, Johnson GJ, et al. The prevalence of glaucoma in Chinese residents of Singapore: a cross-sectional population survey of the Tanjong Pagar district. *Archives of ophthalmology*. 2000 Aug;118(8):1105-11.
64. Wang YX, Xu L, Yang H, Jonas JB. Prevalence of glaucoma in North China: the Beijing Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2010 Dec;150(6):917-24.
65. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan--a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol*. 1991;35(2):133-55.
66. Varma R, Skaf M, Barron E. Retinal nerve fiber layer thickness in normal human eyes. *Ophthalmology*. 1996 Dec;103(12):2114-9.
67. Dichtl A, Jonas JB, Naumann GO. Retinal nerve fiber layer thickness in human eyes. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1999 Jun;237(6):474-9.
68. Vrabec F. The temporal raphe of the human retina. *American Journal of Ophthalmology*. 1966 Nov;62(5):926-38.

69. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, Hilton SC, Katz J, Spaeth GL, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Archives of ophthalmology*. 1994 Aug;112(8):1068-76.
70. Ong LS, Mitchell P, Healey PR, Cumming RG. Asymmetry in optic disc parameters: the Blue Mountains Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1999 Apr;40(5):849-57.
71. Ramrattan RS, Wolfs RC, Jonas JB, Hofman A, de Jong PT. Determinants of optic disc characteristics in a general population: The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1999 Aug;106(8):1588-96.
72. Werner EB, Drance SM. Early visual field disturbances in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1977 Jul;95(7):1173-5.
73. Drance SM. The glaucomatous visual field. *Br J Ophthalmol*. 1972 Mar;56(3):186-200.
74. Hart WM, Jr., Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*. 1982 Mar;89(3):268-79.
75. Heijl A, Patella VM. Essential perimetry : the field analyzer primer. 3rd ed. Dublin, Calif.: Carl Zeiss Meditec; 2002.
76. Parrish RK, 2nd, Gedde SJ, Scott IU, Feuer WJ, Schiffman JC, Mangione CM, et al. Visual function and quality of life among patients with glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 1997 Nov;115(11):1447-55.
77. Nelson P, Aspinall P, Papasouliotis O, Worton B, O'Brien C. Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function. *Journal of glaucoma*. 2003 Apr;12(2):139-50.
78. Richman J, Lorenzana LL, Lankaranian D, Dugar J, Mayer JR, Wizov SS, et al. Relationships in glaucoma patients between standard vision tests, quality of life, and ability to perform daily activities. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010 Jun;17(3):144-51.

79. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology*. 1992 Jan;99(1):19-28.
80. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL, 3rd, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Sep;40(10):2242-50.
81. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Archives of ophthalmology*. 1982 Jan;100(1):135-46.
82. Budenz DL, Rhee P, Feuer WJ, McSoley J, Johnson CA, Anderson DR. Comparison of glaucomatous visual field defects using standard full threshold and Swedish interactive threshold algorithms. *Archives of ophthalmology*. 2002 Sep;120(9):1136-41.
83. Lichter PR. Variability of expert observers in evaluating the optic disc. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1976;74:532-72.
84. Harper R, Reeves B, Smith G. Observer variability in optic disc assessment: implications for glaucoma shared care. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians*. 2000 Jul;20(4):265-73.
85. Badala F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, Leeprechanon N, Law SK, Caprioli J. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2007 Nov;144(5):724-32.
86. Girkin CA, DeLeon-Ortega JE, Xie A, McGwin G, Arthur SN, Monheit BE. Comparison of the Moorfields classification using confocal scanning laser ophthalmoscopy and subjective optic disc classification in detecting glaucoma in blacks and whites. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2144-9.
87. Hoyt WF, Frisen L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Investigative Ophthalmology*. 1973 Nov;12(11):814-29.

88. Deleon-Ortega JE, Arthur SN, McGwin G, Jr., Xie A, Monheit BE, Girkin CA. Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006 Aug;47(8):3374-80.
89. Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, Nakla M, Coleman AL, Caprioli J. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002 Jan;43(1):140-5.
90. Vessani RM, Moritz R, Batis L, Zagui RB, Bernardoni S, Susanna R. Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologists to differentiate normal from glaucomatous eyes. *Journal of glaucoma*. 2009 Mar;18(3):253-61.
91. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Archives of ophthalmology*. 1995 Mar;113(3):325-32.
92. Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett*. 1988 Mar 1;13(3):186-8.
93. Fercher AF, Hitzenberger CK, Kamp G, El-Zaiat SY. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Opt Commun*. 1995;117(1-2):43-8.
94. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*. 2009 Jul;116(7):1257-63, 63 e1-2.
95. Giani A, Cigada M, Choudhry N, Deiro AP, Oldani M, Pellegrini M, et al. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *American Journal of Ophthalmology*. 2010 Dec;150(6):815-24.
96. Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, Xu J, Wollstein G, Bilonick RA, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *The British journal of ophthalmology*. 2009 Aug;93(8):1057-63.

97. Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA, et al. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *The British journal of ophthalmology*. 2009 Jun;93(6):775-81.
98. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004 Jun;45(6):1716-24.
99. Kim JS, Ishikawa H, Gabriele ML, Wollstein G, Bilonick RA, Kagemann L, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010 Feb;51(2):896-902.
100. Lee KH, Kang MG, Lim H, Kim CY, Kim NR. A formula to predict spectral domain optical coherence tomography (OCT) retinal nerve fiber layer measurements based on time domain OCT measurements. *Korean J Ophthalmol*. 2012 Oct;26(5):369-77.
101. Sung KR, Kim JS, Wollstein G, Folio L, Kook MS, Schuman JS. Imaging of the retinal nerve fibre layer with spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *The British journal of ophthalmology*. 2011 Jul;95(7):909-14.
102. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Chu T, Ramsey JD, Glymour C, Noecker RJ, et al. Optical coherence tomography machine learning classifiers for glaucoma detection: a preliminary study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005 Nov;46(11):4147-52.
103. Leung CK, Chan WM, Yung WH, Ng AC, Woo J, Tsang MK, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2005 Mar;112(3):391-400.
104. Naithani P, Sihota R, Sony P, Dada T, Gupta V, Kondal D, et al. Evaluation of optical coherence tomography and heidelberg retinal tomography parameters in detecting early and moderate glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007 Jul;48(7):3138-45.

105. Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ, Budenz DL. Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diagnosing early to moderate glaucoma. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2294-9.
106. Vizzeri G, Balasubramanian M, Bowd C, Weinreb RN, Medeiros FA, Zangwill LM. Spectral domain-optical coherence tomography to detect localized retinal nerve fiber layer defects in glaucomatous eyes. *Optics express*. 2009 Mar 2;17(5):4004-18.
107. Park SB, Sung KR, Kang SY, Kim KR, Kook MS. Comparison of glaucoma diagnostic Capabilities of Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology*. 2009 Dec;127(12):1603-9.
108. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Cheung CY, Qiu Q, Liu S, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology* Feb;117(2):267-74.
109. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000 Dec 20;284(23):3043-5.
110. Hodapp E, Parrish II RK, Anderson DR. Clinical decisions in glaucoma. First ed. St. Louis, Mo: Mosby; 1993.
111. R Development Core Team. R - A Language and Environment for Statistical Computing: R - Foundation for Statistical Computing. 2011.
112. Kim TW, Park UC, Park KH, Kim DM. Ability of Stratus OCT to identify localized retinal nerve fiber layer defects in patients with normal standard automated perimetry results. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007 Apr;48(4):1635-41.
113. Costa-Cunha LV, Cunha LP, Malta RF, Monteiro ML. Comparison of Fourier-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jan;147(1):56-63 e2.

114. Hong S, Seong GJ, Kim SS, Kang SY, Kim CY. Comparison of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by spectral vs. time domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2011 Feb;36(2):125-34.
115. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2006 Mar;47(3):1008-15.

8. Apêndice

Apêndice. Publicação na revista Arquivos Brasileiros de Oftalmologia

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

Nerve fiber layer in glaucomatous hemifield loss: a case-control study with time- and spectral-domain optical coherence tomography

Camada de fibras nervosas na perda de hemicampo glaucomatoso: um estudo caso-controle com tomografia de coerência óptica time- e spectral-domain

ALEXANDRE SOARES CASTRO REIS^{1,2}, KALLENE SUMMER MOREIRA VIDAL¹, ANDRÉ CARVALHO KREUZ¹, MARIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO¹, MARCELO TEIXEIRA NICOLELA², ROBERTO FREIRE SANTIAGO MALTA¹

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the retinal nerve fiber layer measurements with time-domain (TD) and spectral-domain (SD) optical coherence tomography (OCT), and to test the diagnostic ability of both technologies in glaucomatous patients with asymmetric visual hemifield loss.

Methods: 36 patients with primary open-angle glaucoma with visual field loss in one hemifield (affected) and absent loss in the other (non-affected), and 36 age-matched healthy controls had the eye imaged with Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA) and 3 D OCT-1000 (Topcon, Tokyo, Japan). Peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and normative classification were recorded. Total deviation values were averaged in each hemifield (hemifield mean deviation) for each subject. Visual field and retinal nerve fiber layer "asymmetry indexes" were calculated as the ratio between affected versus non-affected hemifields and corresponding hemiretinas.

Results: Retinal nerve fiber layer measurements in non-affected hemifields (mean [SD] 87.0 [17.1] μ m and 84.3 [20.2] μ m, for TD and SD-OCT, respectively) were thinner than in controls (119.0 [12.2] μ m and 117.0 [17.7] μ m, $P<0.001$). The optical coherence tomography normative database classified 42% and 67% of hemiretinas corresponding to non-affected hemifields as abnormal in TD and SD-OCT, respectively ($P=0.01$). Retinal nerve fiber layer measurements were consistently thicker with TD compared to SD-OCT. Retinal nerve fiber layer thickness asymmetry index was similar in TD (0.76 [0.17]) and SD-OCT (0.79 [0.12]) and significantly greater than the visual field asymmetry index (0.36 [0.20], $P<0.001$).

Conclusions: Normal hemifields of glaucoma patients had thinner retinal nerve fiber layer than healthy eyes, as measured by TD and SD-OCT. Retinal nerve fiber layer measurements were thicker with TD than SD-OCT. SD-OCT detected abnormal retinal nerve fiber layer thickness more often than TD-OCT.

Keywords: Glaucoma; open-angle; visual fields; Tomography, optical coherence/methods; Optic disc; Optic nerve diseases/diagnosis; Nerve fibers/pathology; Retina

RESUMO

Objetivo: Avaliar as medidas da camada de fibras nervosas da retina com a tomografia de coerência óptica (OCT) "time domain" (TD) e "spectral domain" (SD), e testar a habilidade diagnóstica de ambas as tecnologias em pacientes com perda assimétrica glaucomatoso de hemicampo visual.

Métodos: Trinta e seis pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto com perda de campo visual em um hemicampo (acometido) e ausência de perda no hemicampo oposto (não-acometido), e 36 controles pareados por idade tiveram o olho de estudo examinado com Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA) e 3 D OCT-1000 (Topcon, Tokyo, Japan). As medidas de espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar e classificação normativa fornecida pelos aparelhos foram registrados para análise. A média aritmética dos valores do gráfico de desvio total em cada hemicampo foi calculada para cada indivíduo. Índices de assimetria para campo visual e camada de fibras nervosas da retina foram calculados como a razão entre hemicampos acometido e não-acometido e hemiretinas correspondentes, respectivamente.

Resultados: As medidas da camada de fibras nervosas da retina em hemicampos não-acometidos (média [SD] 87.0 [17.1] μ m e 84.3 [20.2] μ m, para TD e SD-OCT, respectivamente) foram menores que em controles (119.0 [12.2] μ m e 117.0 [17.7] μ m, $P<0.001$). O banco de dados normativo classificou como alterado 42% e 67% das hemiretinas correspondentes a hemicampos não-acometidos com TD e SD-OCT, respectivamente ($P=0.01$). As medidas da camada de fibras nervosas da retina foram consistentemente mais espessas com TD comparados com SD-OCT. Índices de assimetria da camada de fibras nervosas da retina foram semelhantes entre TD (0.76 [0.17]) e SD-OCT (0.79 [0.12]) e significamente maiores do que o índice de assimetria do campo visual (0.36 [0.20], $P<0.001$).

Conclusão: Os hemicampos normais de pacientes com glaucoma apresentaram camada de fibras nervosas da retina mais fina do que os olhos saudáveis. As medidas da camada de fibras nervosas da retina foram mais espessas com TD do que com SD-OCT, que por sua vez detectou anormalidades na espessura da camada de fibras nervosas da retina mais frequentemente do que o TD-OCT.

Descriptores: Glaucoma de ângulo aberto; Campos visuais; Tomografia de coerência óptica/métodos; Disco óptico; Doenças do nervo óptico/diagnóstico; Fibras nervosas/patologia; Retina

INTRODUCTION

Optical coherence tomography (OCT) is an imaging technology widely used in the management of glaucoma, which enables high-resolution, *in vivo* measurements of the retina^[1,2]. In particular, OCT-measured retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness may detect

glaucoma-related damage before the development of visual field (VF) defects^[3,4]. Recent advances in OCT technology, using spectral-domain (SD) signal detection, significantly increased scanning speed and resolution compared to time-domain (TD) OCT^[5-7]. The basic differences between TD and SD-OCT have been described elsewhere^[7].

Submitted for publication: August 26, 2011

Accepted for publication: December 6, 2011

Study carried out at the Departamento de Oftalmologia, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brazil.

¹ Physician, Department of Ophthalmology, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brazil.

² Physician, Ophthalmology and Visual Sciences, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada.

Funding: This study was supported by Fundação Capes, Ministério da Educação, Brasília, Brazil.

Financial support: Capes foundation, Brazilian Ministry of Education, Brasília, Brazil (ASCR), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, grant 2009/50174-0, MLRM).

Ethics approval: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPES) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Protocolo nº 0115/08.

Disclosure of potential conflicts of interest: A.S.C.Reis, None; K.S.M.Vidal, None; A.C.Kreuz, None; M.L.R.Monteiro, None; M.T.Nicolela, None; R.F.S.Malta, None.

Correspondence address: Alexandre S.C.Reis, Rua Pascoal Vitta, 342 apto. 122 - São Paulo (SP) - 05445-000 - Brazil - E-mail: alexandresreis@gmail.com

NERVE FIBER LAYER IN GLAUCOMATOUS HEMIFIELD LOSS: A CASE-CONTROL STUDY WITH TIME- AND SPECTRAL-DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

In brief, both technologies use an interferometer to measure echo time delay of backscattered light, however, SD-OCT utilizes information obtained from wavelength-specific interference patterns to determine signal depth. In contrast, TD-OCT depends on movements of a reference mirror resulting in increased image acquisition time. Among the advantages of SD over TD-OCT are: reduction in motion artifacts, improvement in axial resolution and better reproducibility of RNFL measurements^[8,9]. In fact, recent studies have shown that these related, but distinct technologies are not interchangeable, with significant differences in RNFL measurements between them^[10,11]. There is still controversy whether SD improves diagnostic ability compared to TD-OCT in glaucoma^[12-14].

Previous cross-sectional studies suggested that glaucomatous VF defects commonly occur in one hemifield (superior more commonly than inferior), frequently respecting the horizontal meridian until moderate to advanced stages of the disease^[15,16]. The assumption that glaucomatous damage occurs asymmetrically across the horizontal meridian is taken into account for example when Glaucoma Hemifield Test™ (GHT, Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA) assesses significant differences between superior and inferior regions of the VF. Asymmetric glaucomatous damage is also observed in hemiretinas, both in peripapillary RNFL^[17,18], and in macular thickness measurements^[19].

Taking into account evidence that RNFL thinning precedes VF loss in glaucoma^[20,21], the asymmetric glaucoma damage may be an interesting model to evaluate TD and SD-OCT ability to detect RNFL loss before development of VF defect. This study aims to evaluate the RNFL thickness measured with TD and SD-OCT, and to compare the diagnostic ability of both equipments to detect RNFL loss in glaucomatous patients with asymmetric VF loss restricted to one hemifield.

METHODS

SUBJECTS

Thirty-six patients with glaucoma and 36 age-matched healthy controls participated in this cross-sectional study, conducted at the Division of Ophthalmology of the University of São Paulo Medical School. Institutional Review Board / Ethics Committee approved the study, and written informed consent was obtained from all participants before inclusion in the study. The protocol was in compliance with Good Clinical Practices and the Declaration of Helsinki (1996).

The study population included adults between 45 and 85 years old from both genders, with diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG) and asymmetric glaucomatous hemifield sensitivity loss. Patients were selected based on pattern deviation maps using a modified Hodapp's criterion for diagnosis of glaucoma^[22], which was applied to hemifield rather than global VF deficit. An eye was classified as having asymmetrical VF loss when all the following conditions were present: (1) presence of at least 3 abnormal contiguous points in one hemifield (affected hemifield), at a significance level of less than 1%, with at least one of those less than 0.5%; (2) presence of a GHT "outside normal limits"; and (3) absence of any test point in the opposite hemifield (non-affected) with significance level of less than 2% (Figure 1). Two consecutive VFs were required to confirm the defect. Only one eye per patient was included; when both eyes were eligible one eye was randomly selected.

Other inclusion criteria were best corrected visual acuity (BCVA) equal to or better than +0.3 (20/40) logarithm minimum angle of resolution (logMAR) in the study eye, spherical refraction within ± 5.00 diopters (D) and cylinder refraction within ± 3.00 D. Exclusion criteria were concomitant ocular disease, systemic medication known to affect the optic nerve and/or the VF, and a mean deviation (MD) worse than -16.0 dB.

Healthy controls were recruited from patients' relatives and church groups. They had a normal eye examination, intraocular pressure <21 mmHg, BCVA equal to or better than +0.3 logMAR,

spherical refraction within ± 5.00 D, cylinder refraction within ± 3.00 D, and normal VFs (defined as a GHT "within normal limits" and an MD equal to or better than -2.0 dB). For comparative analysis one eye was randomly selected as the study eye.

VISUAL FIELD ASSESSMENT

Standard automated perimetry (SAP) was performed using the Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Sweedish Interactive Threshold Algorithm, 24-2 test). The hemifield sensitivity loss (hemifield MD) in dB units was calculated by averaging total deviation values in the superior and inferior hemifields separately for patients and healthy controls. Only patients with at least 2 previous VF tests were included.

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ASSESSMENT

On the same visit subjects underwent imaging with two commercially available OCT systems: 1) Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA), and 2) 3D OCT-1000 (Topcon, Tokyo, Japan). Stratus-OCT uses TD signal detection to acquire an image with 8 to 10 μm axial resolution and 512 axial scans in 1.3 seconds. The fast RNFL protocol was used to obtain RNFL thickness measurements in TD-OCT (Figure 1). Three images were acquired from each subject, with each image consisting of 256 A scans along a 3.4 mm-diameter circular ring. RNFL thickness parameters calculated by Stratus-OCT software (version 4.0.1) and evaluated in this study were average thickness (360 degrees), superior quadrant thickness (46-135 degrees) and inferior quadrant thickness (226-315 degrees).

The 3D OCT-1000 uses SD signal detection to acquire an image with 6 μm axial resolution. The acquisition scan protocol used for SD-OCT acquires a set of three high-definition OCT images of the optic nerve head (ONH) region in a raster pattern covering a 6 x 6 mm area with a scan density of 128 x 512 in 3.6 seconds (18,000 A scans/sec). Among the available analysis we chose the map closest to that used by the Stratus-OCT in order to make findings from the two devices as comparable as possible. Thus, we employed the RNFL peripapillary map, which consists of a 3.4 mm-diameter circle around the optic disc. RNFL thickness parameters calculated by 3 D OCT-1000 and used in this study were similar to the ones provided by Stratus-OCT.

One author (ASCR) reviewed the images with respect to their subjective and objective quality. For TD-OCT the examiner required that the scans had good quality with focused images, signal strength ≥ 7 and presence of a centered circular ring around the optic disc. Criteria for acceptable 3 D OCT-1000 included: 1) no large eye movements, defined as an abrupt shift completely disconnecting a large retinal vessel; 2) consistent signal intensity level across the scan; and 3) no black bands (caused by blinking) throughout the examination.

ANALYSIS

Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to compare continuous data between groups, and Wilcoxon between OCTs. Pearson's Chi-Square test was used to compare categorical data. Spearman rank correlation was performed to test correlations between the two devices. Presence of RNFL thinning was established on the basis of the normative database provided by OCT software. RNFL thickness measurements outside the 95% prediction interval for age-matched normal thickness were considered abnormal.

The degree of VF asymmetry was evaluated by "asymmetry index"^[17], defined as the ratio between affected and non-affected hemifield MD in eyes with glaucoma. For the purpose of comparing with RNFL thickness ratio, each test point in the total deviation plot was converted to 1/Lambert units ($\text{dB} = 10 \times \log(1/\text{Lambert})$). An asymmetry index of 1 indicated comparable values in the hemifields (perfect symmetry) and an asymmetry index lower than 1 signified larger differences between affected and non-affected glaucomatous hemifields (increased asymmetry)^[17]. RNFL ratios were calculated

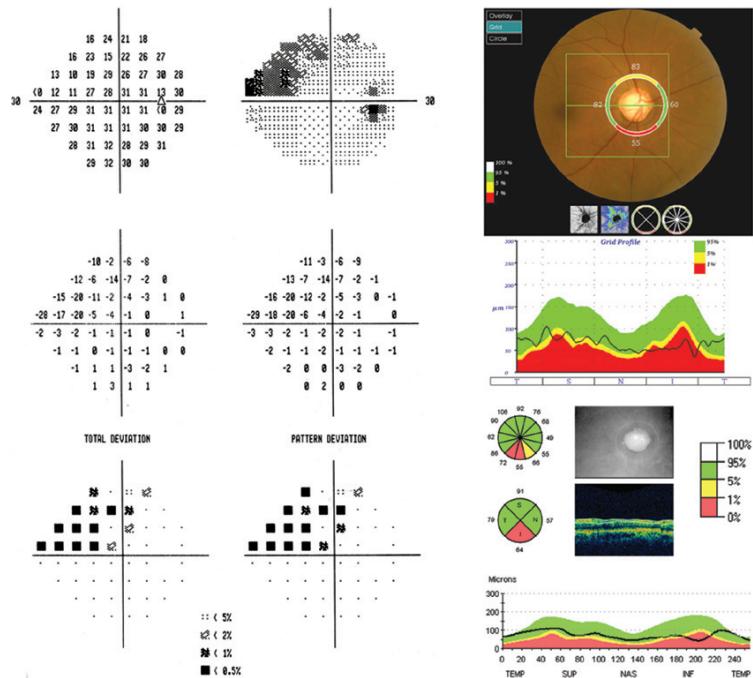


Figure 1. Selected study patient with (A) superior visual hemifield loss (affected, hemifield mean deviation [MD] of -8.15 dB). The inferior hemifield (non-affected) had absence of any test point with significance level of less than 2%, and a hemifield MD of -1.15 dB. (B) Time-domain and (C) spectral-domain (SD) optical coherence tomography (OCT) with respective retinal nerve fiber layer (RNFL) protocols. In both, there was abnormal RNFL thinning compared with respective normative databases in the inferior quadrant ($P < 1\%$). SD-OCT also detected abnormal thinning in the superior quadrant ($P < 5\%$).

using the inferior and superior peripapillary measurements similarly to VF "asymmetry index" in micron units. All analyses were performed in the open-source environment R⁽²³⁾.

RESULTS

Data from 36 patients with asymmetric hemifield defect and 36 healthy age-matched controls included in this analysis are shown in Table 1. The groups were similar in age ($P=0.92$) and gender ($P=0.91$). Patients with glaucoma had an average early to moderate VF damage (mean [SD] MD, -8.8 [3.4] dB; 27 had the superior and 9 had the inferior hemifield affected). Global RNFL thickness was greater with TD than with SD-OCT ($P=0.02$ and <0.001 , for patients and controls, respectively, Table 1).

The hemifield MD and corresponding hemiretina RNFL measurements in glaucoma patients and healthy controls are shown in Table 2. Affected hemifields had worse MD compared with non-affected hemifields ($P<0.001$). Hemiretinas corresponding to affected hemifields had thinner RNFL measurements compared to the opposite hemiretinas both in TD and in SD-OCT ($P<0.001$ for both). Healthy controls had similar MD in opposite hemifields ($P=0.65$), in addition to similar RNFL measurements in opposite hemiretinas, in both TD ($P=0.61$) and SD-OCT ($P=0.54$). RNFL measurements obtained with

both devices were correlated in patients ($p=0.61$ and 0.78, $P<0.001$, for global and hemiretina measurements, respectively) and controls ($p=0.53$ and 0.57, $P<0.001$, for global and hemiretina measurements, respectively).

Non-affected glaucomatous hemifields had similar MD (mean [SD], -1.6 [0.7] dB) compared to healthy controls (-1.8 [0.6] dB, $P=0.15$, Figure 2). RNFL measurements in hemiretinas corresponding to non-affected hemifields (8.70 [17.1] μ m and 84.3 [20.2] μ m, for TD and SD-OCT, respectively) were thinner than in hemiretinas of healthy controls (11.9.3 [12.2] $P<0.001$, and 117.0 [18.0] $P<0.001$, for TD and SD-OCT, respectively, Figure 2).

On the basis of the normative database supplied by OCT software, RNFL thinning (outside the 95% prediction interval for normal thickness) was present in 32 of 36 (89%) of hemiretinas corresponding to affected hemifields for both TD and SD-OCT. RNFL thinning was present in 15 of 36 (42%) for TD-OCT, and in 24 of 36 (67%) of hemiretinas corresponding to non-affected hemifields in SD-OCT ($P=0.01$, chi-square test). Fourteen (39%) hemiretinas corresponding to non-affected hemifields presented RNFL thinning in both TD and SD-OCT, 1 (3%) only in TD and 10 (28%) only in SD-OCT. RNFL thinning was not observed in hemiretinas of healthy controls according to normative databases.

The RNFL thickness asymmetry index in patients with glaucoma was similar between OCTs (mean, [SD] 0.76 [0.17] for TD, and 0.79

NERVE FIBER LAYER IN GLAUCOMATOUS HEMIFIELD LOSS: A CASE-CONTROL STUDY WITH
TIME- AND SPECTRAL-DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

[0.12] for SD-OCT) and significantly greater than the VF asymmetry index (0.36 [0.20], P<0.001), indicating greater asymmetry in VF sensitivity than in RNFL thickness between hemifields and hemiretinas, respectively. VF asymmetry indexes were better correlated to SD-OCT RNFL asymmetry indexes ($p=0.33$, $P=0.04$) than to TD-OCT asymmetry indexes ($p=0.19$, $P=0.33$).

DISCUSSION

Numerous cross-sectional studies have shown that the Stratus-OCT is an effective tool for the diagnosis of glaucoma^[4-12], but in recent years, several companies have developed newer versions of OCT, such as the 3D OCT-1000, which uses SD-OCT technology. These new generation OCTs offer scanning speed up to 200 times faster and higher axial resolution than the conventional TD-OCT^[14]. However, despite increased imaging resolution, it is still controversial whether SD-OCT has improved diagnostic ability compared to TD-OCT in glaucoma patients^[12-14,24].

In the current study the presence of RNFL thinning in glaucoma patients with asymmetric visual hemifield loss was investigated with Stratus-OCT and 3D OCT-1000. As expected, RNFL in corresponding hemifields with VF loss (affected hemifields) was found to be significantly thinner than in corresponding hemifields with no VF loss (non-affected hemifields). Comparison of RNFL thickness measurements with normative database supplied by OCT software indicated that 89% of affected hemifields had RNFL thinning for both devices. Surprisingly both OCTs did not detect RNFL loss in 11% of corresponding hemifields with confirmed VF loss. It is possible that in these hemiretinas, RNFL defects were present, but were small or focal and therefore not detected by the average RNFL thickness measurements.

Since structural damage may precede irreversible functional decay in glaucoma^[21,29], we were particularly interested in investigating

the OCT ability to detect RNFL loss in hemiretinas corresponding to normal hemifields of patients with glaucoma. RNFL thickness in such hemiretinas was significantly thinner than the corresponding hemiretinas of normal controls, measured with both devices. In addition, SD-OCT assigned a significant higher percentage of hemiretinas as abnormal (67%) compared to TD-OCT (42%). The higher sensitivity of SD-OCT in our study may be due to the higher scan resolution and more accurate data registration from the improved technology. Sung and colleagues^[13] also found a higher sensitivity of SD-OCT compared to TD-OCT in an abnormal classification of mean RNFL thickness from glaucomatous eyes as defined by the VF test. Differently, Chang et al.^[26], reported that the sensitivity and specificity of SD-OCT for classification of abnormal RNFL thickness for glaucoma detection were equivalent to those of TD-OCT.

Despite fundamental differences between these two technologies, such as distinct scan registration, image segmentation algorithms, data processing and analysis, RNFL measurements demonstrated moderate associations between the two devices ($p=0.61$ and 0.53 , $P<0.001$, for global measurements in glaucoma patients and healthy controls, respectively). However, RNFL measurements with TD-OCT were consistently greater than those with SD-OCT, confirming previous observations^[8,7,28]. These differences appear to be primarily attributable to the analysis algorithms used to set retinal inner and outer boundaries^[11,12]. In our study, only hemiretinas corresponding to affected hemifields had a tendency towards similar RNFL measurements between TD and SD-OCT (Table 2). This is in agreement with a previous published work by Knight et al.^[29], in which they pointed out that RNFL measurements made with TD-OCT tend to be thicker than those made with SD-OCT, except when the RNFL is very thin, as in severe glaucoma.

Badlani et al., found greater RNFL thickness symmetry compared to VF sensitivity symmetry in glaucoma patients with asymmetric visual hemifield loss using TD-OCT^[17]. Our results partially agree with theirs, although we did find a slightly greater RNFL asymmetry measured with TD-OCT. This slight disagreement between the two studies might be explained by differences in study design: while in our study the non-affected hemifields had absence of any test point with significance level of less than 2%, in their study such hemifields were allowed to have up to 15% of the points depressed below the 1% level. The presence of more symmetrical RNFL loss found in both studies suggests that OCT may be capable of detecting early RNFL loss before occurrence of new, or development of advanced VF loss. Longitudinal studies in glaucoma patients with asymmetric VF loss are needed to confirm this assumption.

Our study has some limitations. In order to use internal normative databases provided by the two OCTs, we chose the quadrant analysis rather than actual hemiretinas to compare superior and inferior hemifields to inferior and superior RNFL thickness, respectively. Since we were not reporting on structure-function relationship, which requires a more precise correspondence between regions in VF and sectors of

Table 1. Demographic details (mean and standard deviation [SD]) of patients with glaucoma and healthy controls

Variable	Glaucoma	Controls	P*
N (eyes)	36	36	
Age (y)	65.8 (11.4)	66.3 (6.2)	0.92
Gender (male/female)	12/24	11/25	0.91
Mean deviation (dB)	-8.8 (3.4)	-1.5 (1.5)	<0.001
Pattern standard deviation (dB)	9.2 (3.5)	1.8 (0.6)	<0.001
Time-domain	69.5 (13.0)	101.3 (8.6)	<0.001
Global RNFL thickness (μm)	64.8 (13.7)	90.7 (8.6)	<0.001

*Mann-Whitney test for continuous and Pearson's Chi-Square test for categorical data

Table 2. Hemifield mean deviation and hemiretina retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma patients and healthy controls (mean and standard deviation [SD])

Variable	Glaucoma		Controls	
	Affected	Non-affected	All**	P*
N (hemifields)	36	36	72	
Hemifield mean deviation (dB)	-12.5 (6.2)	-1.6 (0.7)	-1.8 (0.6)	<0.001
Time-domain	66.4 (18.2)	87.0 (17.0)	119.3 (12.2)	<0.001
RNFL thickness (μm)	66.0 (18.6)	84.3 (20.3)	117.0 (18.0)	<0.001
Spectral-domain				
RNFL thickness (μm)				

*Kruskal-Wallis test

**All 36 superior and 36 inferior hemifields included

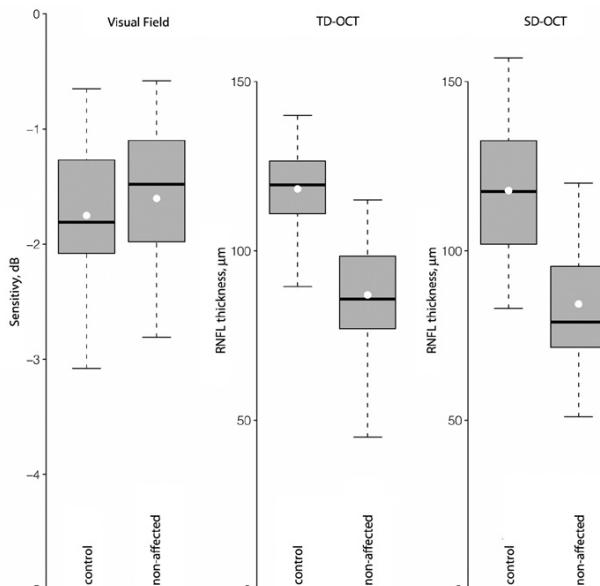


Figure 2. Boxplots showing variation of mean deviation in 36 non-affected glaucomatous hemiretinas, 72 control hemiretinas and retinal nerve fiber layer thickness in corresponding hemiretinas. Vertical dashed lines give the 5th and 95th percentiles, and boxes enclose the inter-quartile range. Medians (horizontal bolded black line) and means (white dot) are also shown. Abbreviations: Time domain optical coherence tomography (TD-OCT) and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).

optic disc, we judged the quadrant analysis appropriate to compare the two devices. Patients were recruited on the basis of asymmetric VF loss, making it difficult to conclude that RNFL loss occurs in a more symmetrical pattern than VF loss. It may be interesting in future research to observe VF asymmetry in patients recruited on the basis of asymmetric RNFL thickness loss. In addition, it has been established that the severity of visual field loss have significant influence on the performance of imaging devices used for glaucoma diagnosis^[30]. In our study, the inclusion of patients with moderate to advanced visual field loss may have increased the diagnostic performance in both TD and SD-OCT devices.

CONCLUSION

The current study demonstrates that hemiretinas corresponding to normal hemiretinas of glaucomatous eyes have significantly lower RNFL thickness parameters than the corresponding retinal regions of healthy eyes, as measured by TD and SD-OCT. SD-OCT tended to detect more RNFL loss in such patients than TD-OCT. In addition, despite moderate correlation between RNFL measurements acquired with Stratus-OCT and 3 D OCT-1000, clinicians should be aware that the two devices cannot be directly compared due to systematic differences between measurements made by the two instruments.

REFERENCES

- Chang R, Budenz DL. New developments in optical coherence tomography for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(2):127-35.
- Sakata LM, Deleon-Ortega J, Sakata V, Girkin CA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37(1):90-9.
- Kim TW, Park UC, Park KH, Kim DM. Ability of Stratus OCT to identify localized retinal nerve fiber layer defects in patients with normal standard automated perimetry results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(4):1635-41.
- Lalezy M, Medeiros FA, Weinreb RN, Bowd C, Sample PA, Tavares IM, et al. Baseline optical coherence tomography predicts the development of glaucomatous change in glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4):576-82.
- Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1734-46.
- van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(1):57-77.
- Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(1):45-88.
- Arthur SN, Smith SD, Wright MM, Grajewski AL, Wang Q, Terry JM, et al. Reproducibility and agreement in evaluating retinal nerve fibre layer thickness between Stratus and Spectralis OCT. *Eye (Lond)*. 2011;25(2):192-200.
- Gonzalez-Garcia AO, Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic disc measurements and agreement with Stratus optical coherence tomography measurements. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(6):1067-74.
- Johnson DE, El-Defawy SR, Almeida DR, Campbell RJ. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements from time domain and spectral domain optical coherence tomography systems. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(5):562-66. Comment in: *Can J Ophthalmol*. 2010;45(2):176; author reply 176-7.
- Seibold LK, Mandava N, Kahook MY. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(6):807-14.
- Nathani P, Sihota R, Sony P, Dada T, Gupta V, Kondal D, et al. Evaluation of optical coherence tomography and heidelberg retinal tomography parameters in detecting early and moderate glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(7):3138-45.
- Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness

NERVE FIBER LAYER IN GLAUCOMATOUS HEMIFIELD LOSS: A CASE-CONTROL STUDY WITH
TIME- AND SPECTRAL-DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

- measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1264-70.
14. Sung KR, Kim JS, Wollstein G, Folio L, Kook MS, Schuman JS. Imaging of the retinal nerve fibre layer with spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol*. 2010;95(7):909-14.
 15. Gazzard G, Foster PJ, Viswanathan AC, Devereux JG, Oen FT, Chew PT, et al. The severity and spatial distribution of visual field defects in primary glaucoma: a comparison of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(12):1636-43.
 16. Araie M. Pattern of visual field defects in normal-tension and high-tension glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995;6(2):36-45.
 17. Badiani V, Shahidi M, Shakoor A, Edward DP, Zelkha R, Wilensky J. Nerve fiber layer thickness in glaucoma patients with asymmetric hemifield visual field loss. *J Glaucoma*. 2006;15(4):275-80.
 18. Choi J, Cho HS, Lee CH, Kook MS. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation in the area of apparently normal hemifield in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113(11):1954-60.
 19. Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Macular symmetry testing for glaucoma detection. *J Glaucoma*. 2005;14(5):358-63.
 20. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(6):688-710.
 21. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(1):77-83.
 22. Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. Clinical decisions in glaucoma. St Louis: CV Mosby; 1993.
 23. Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing: R-Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2011.
 24. Moreno-Montañés J, Olmedo N, Alvarez A, García N, Zarzana-Ventura J. Cirrus high-definition optical coherence tomography compared with Stratus optical coherence tomography in glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):335-43.
 25. Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(1):162-5.
 26. Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ, Budenz DL. Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diagnosing early to moderate glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2294-99.
 27. Costa-Cunha LV, Cunha LP, Malta RF, Monteiro ML. Comparison of Fourier-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(1):56-63.
 28. Hong S, Seong GJ, Kim SS, Kang SY, Kim CY. Comparison of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by spectral vs. time domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2011;36(2):125-34.
 29. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1271-7.
 30. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(3):1008-15.