

Thais de Souza Andrade Benassi

**Estudo comparativo da largura mínima da rima neural e da
profundidade da escavação do disco óptico em olhos com
neuropatia óptica compressiva, glaucoma e controles usando a
tomografia de coerência óptica**

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

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro

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

São Paulo

2023

Thais de Souza Andrade Benassi

**Estudo comparativo da largura mínima da rima neural e da
profundidade da escavação do disco óptico em olhos com
neuropatia óptica compressiva, glaucoma e controles usando a
tomografia de coerência óptica**

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

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Benassi, Thais de Souza Andrade

Estudo comparativo da largura mínima da rima neural e da profundidade da escavação do disco óptico em olhos com neuropatia óptica compressiva, glaucoma e controles usando a tomografia de coerência óptica / Thais de Souza Andrade Benassi. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oftamologia.

Orientador: Mario Luiz Ribeiro Monteiro.

Descritores: 1.Tomografia de coerência óptica
2.Abertura da membrana de Bruch-largura mínima da rima
3.Compressão quiasmática 4.Glaucoma 5.Testes de campo visual
6.Hemianopsia temporal 7.Camada de fibras nervosas da retina peripapilar

USP/FM/DBD-289/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Vicente e Cristina, meu pilar inabalável e meu laço mais intenso e sublime.

Aos meus irmãos, meu elo singular, inestimável e incondicional.

Ao Renan, meu amor e contraponto mais perfeito.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro, por sua orientação primorosa e entusiasmada pelos caminhos que levaram à concretização desse projeto. Idealizador e fomentador maior desse resultado e de tantos outros que tenho a honra de presenciar, diariamente.

À Dra. Maria Kiyoko Oyamada, por ser combinação ímpar de competência e afetividade e por me ensinar sobre oftalmologia e sobre vida.

Ao Dr. Roberto Battistella, por sua marcante maestria em conciliar conhecimento, inteligência, cordialidade e receptividade.

Aos três, assistentes e amigos queridos, gratidão especial por serem inspiração e guia pelos meandros encantadores e desafiadores da Neuro-oftalmologia. Ensinam com excelência, retidão e afeto, cada um a seu modo e complementar. Todo o meu respeito e admiração.

Aos amigos da “Cambada de Fibras Nervosas”, especialmente Arthur Rocha, Luiz Guilherme Mello e Rodrigo Dahia, por deixarem o percurso mais leve e muito mais rico.

Aos meus Benassis amados: Bino, Newton e Lorena, por serem abraço, carinho e acolhimento. Por me ampararem nas fraquezas e me encherem de ânimo e fé. E por comemorarem junto comigo cada vitória, com a mesma alegria contagiante e sincera.

À Mara Vasquez, por ser ouvido atento e voz certa. Por sua habilidade, competência e zelo em me auxiliar a lapidar o sentido ao longo de todo o processo.

Ao caro colega Rafael Barbosa, pela contribuição valiosa, especialmente no pontapé inicial.

À sra. Regina Ferreira de Almeida, por ser presença marcante em meio às exigências e complexidades. Sua presteza, disposição e determinação reconhecidamente fazem a diferença na trajetória da Pós-Graduação.

Ao Laboratório de Oftalmologia LIM/33, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela contribuição financeira e incentivo para a realização deste projeto.

Aos demais familiares, amigos, assistentes, colegas e funcionários da Divisão de Clínica Oftalmológica, por fazerem parte dessa caminhada, nos bastidores ou palcos principais.

Aos pacientes, razão primordial de existir a busca pelo cuidado e pelo alívio. Por darem sentido à ciência e ao projeto.

A Deus, pela presença e autoria.

*Assaz o senhor sabe: a gente quer passar um rio a nado, e passa;
mas vai dar na outra banda é num ponto muito mais embaixo,
bem diverso do em que primeiro se pensou.
Viver nem não é muito perigoso?*

Guimarães Rosa, em "Grande Sertão: Veredas"

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação – DBD/FMUSP; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	6
2.1 Objetivo geral	6
2.2 Objetivos específicos.....	6
3. REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Arquitetura do disco óptico e do anel neuroretiniano	9
3.2 Aspecto fundoscópico da rima neuroretiniana no disco óptico normal	12
3.3 Alterações morfológicas decorrentes de lesões estruturais do nervo óptico: escavação <i>versus</i> palidez	12
3.4 Alterações estruturais do disco óptico na neuropatia óptica glaucomatosa .	15
3.5 Alterações estruturais do disco óptico na neuropatia compressiva da via óptica anterior	16
3.5.1 A neuropatia óptica compressiva quiasmática	17
3.6 A perda neuronal além do disco óptico: avaliação da camada de fibras nervosas da retina	18
3.7 A tomografia de coerência óptica como ferramenta útil na avaliação objetiva das alterações estruturais do disco óptico	19
4. MÉTODOS.....	22
4.1 Desenho do estudo	23

4.2 Amostra	23
4.2.1 Critérios de inclusão: grupo AB.....	24
4.2.2 Critérios de inclusão: grupo GL	24
4.2.3 Critérios de inclusão: grupo CT	25
4.2.4 Critérios de exclusão: pacientes e controles	25
4.3 Exame do campo visual	26
4.4 Tomografia de Coerência Óptica	27
4.4.1 Avaliação da largura mínima da rima	28
4.4.2 Avaliação da camada de fibras nervosas da retina	29
4.4.3 Avaliação da profundidade da escavação	30
4.4.4 Avaliação das razões LMR:CFNRP e LMR:PE	31
4.5 Análise dos dados e estatística	31
5. RESULTADOS.....	33
6. DISCUSSÃO.....	43
7. CONCLUSÕES.....	51
8. ANEXOS.....	55
8.1 Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética institucional.....	56
8.2 Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (participantes com neuropatia óptica copressiva e glaucoma).....	58
8.3 Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (grupo controle) ...	62
8.4 Anexo D – Publicação <i>American Journal of Ophthalmology</i> 2021	66
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição das fibras nervosas na retina em direção ao nervo óptico. À esquerda, figura esquemática original adaptada de Kline LB, 1996(KLINE, 1996), com sobreposição autoral representando em vermelho as fibras nasais, adentrando o nervo óptico radialmente em toda a sua circunferência; e em azul as fibras arqueadas provenientes da hemirretina temporal, chegando ao nervo óptico pelos pólos superior e inferior. À direita, representação desta disposição de fibras no anel neurorretiniano, ao longo de sua extensão: I: rima inferior; S: superior; N: nasal; T: temporal. HR: rafe horizontal (do inglês, *horizontal raphe*); PM: feixe papilomacular (do inglês, *papillomacular bundle*) 10

Figura 2 – Arquitetura glial do disco óptico, original adaptado de Lee EJ, Han JC, Park DY, Kee C, 2020(LEE; HAN; PARK; KEE, 2020). Figura esquemática representando as regiões da porção anterior do disco óptico: a camada de fibras nervosas superficial (*Superficial nerve fiber layer*, em rosa), a zona de transição (*Transition zone*, em lilás) e a região pré-laminar (em azul), formada pela área pré-laminar anterior (*Anterior prelaminar area*) e a área pré-laminar posterior (*Posterior prelaminar area*). Os astrócitos são as estruturas em cinza compostas pelo corpo celular (arredondado) e seus processos (prolongamentos lineares adjacentes). Observe a reorganização dos processos astrocitários, inicialmente paralelos ao feixe de axônios e após a zona de transição, perpendiculares até região laminar (*Lâmina cribrosa*, em branco) 11

Figura 3 – Respostas celulares ao dano tecidual na cabeça do nervo óptico, original adaptado de Lee EJ, Han JC, Park DY, Kee C, 2020(LEE; HAN; PARK; KEE, 2020). A) Disposição da arquitetura glial com aspecto semelhante a colmeia entremeadada pelos feixes axonais: no glaucoma (figura superior) há desorganização e perda astrocitária, além da perda axonal, diferente do que ocorre majoritariamente nas neuropatias não glaucomatosas, em que a estrutura glial é preservada, podendo apresentar hipertrofia em graus variáveis (figura inferior). B) Efeitos da resposta celular no disco óptico sadio, no glaucoma e na neuropatia não-glaucomatosa: afinamento da camada de fibras nervosas superficial (setas duplas pretas) e aumento da escavação com alteração do diâmetro axial (contorno vermelho). C) Fenótipos do disco óptico observados conforme as respostas celulares no glaucoma (figura superior) e na neuropatia óptica compressiva (figura inferior), de acordo com o local, tipo e gravidade do insulto patológico. NRR: anel neurorretiniano (do inglês, *neuroretinal rim*) 14

Figura 4 – Fisiopatologia da atrofia em banda, figura original adaptada de AAO, 2019(AMERICAN ACADEMY OF, 2019). A) Percurso das fibras axonais desde a retina até os tratos ópticos, passando pelo quiasma. As fibras provenientes da hemirretina temporal (linha contínua azul) permanecem no trajeto ipsilateral, enquanto as fibras nasais (linha tracejada vermelha) decussam no quiasma,

topografia onde estão particularmente sujeitas a lesões compressivas. B) Desenho esquemático representando o dano às fibras da hemirretina nasal, com preservação das fibras temporais promovendo o padrão de atrofia em banda ou “em gravata borboleta” (triângulos delineados por pontilhado vermelho no disco óptico). C) Retinografia demonstrando o aspecto clínico de um olho com atrofia em banda..... 18

Figura 5 – Representação esquemática do campo visual Humphrey 24-2. À esquerda, ilustração do fundo do olho demonstrando a disposição das fibras nervosas na retina, com sobreposição dos 52 pontos testados neste mapa (pontos brancos) e do meridiano vertical (tracejado branco); figura original adaptada de Kline LB, 1996(KLINE, 1996), sobreposição autoral (em branco). No centro, figura esquemática da divisão do disco óptico em setores, com sua respectiva correspondência campimétrica à direita (sobreposição em um exemplo de gráfico *Total Deviation*), com base no mapa proposto por Garway-Heath DF et al, 2000.(GARWAY-HEATH; POINOOSAWMY; FITZKE; HITCHINGS, 2000) Os setores estão representados por cores: lilás, setor temporal (T) do disco óptico; laranja, setor superotemporal (ST); cinza, setor superonasal (SN); verde, setor nasal, (N); branco, setor inferonasal (IN); azul, setor inferotemporal (IT). HR: rafe horizontal (do inglês, *horizontal raphe*); PM: feixe papilomacular (do inglês, *papillomacular bundle*) 27

Figura 6 – Avaliação da largura mínima da rima (A-C) e da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (D-F) à tomografia de coerência óptica Spectralis. Imagens originais com sobreposição autoral em A (em preto) e em B e E (em cores). A) Imagem do *infra-red* ilustrando os 24 *B-scans* radiais (linhas radiais verdes) centrados na cabeça do nervo óptico e a orientação do eixo conectando a fóvea (Fo) ao centroide da abertura da membrana de Bruch, delimitada pela terminação da BM (tracejado vermelho). Observe a divisão do disco óptico em setores (linhas brancas): temporal (T; 90°), superotemporal (ST; 40°), superonasal (SN; 40°), nasal (N; 110°), inferonasal (IN; 40°) e inferotemporal (IT, 40°). B) Imagem do *B-scan* obtido por um dos *scans* radiais: membrana limitante interna (ILM, linha vermelha), membrana de Bruch (BM, linha hiperrefletiva mais espessa), terminação da membrana de Bruch (pontos alaranjados, referência para tracejado vermelho delimitado em 7A), largura mínima da rima (MRW, linha amarela). D) Imagem do *infra-red* ilustrando os *scans* circulares de aquisição da CFNRp. E) Imagem do *B-scan* obtido a partir do *scan* circular de 3.5mm de diâmetro, demarcando a espessura da CFNRp: membrana limitante interna (ILM, linha vermelha) à margem profunda da pRNFL (RNFL, linha azul). C e F) Gráficos de classificação das médias das espessuras medidas para LMR e CFNRp, respectivamente, para os setores individuais e média global 29

Figura 7 – Medidas da profundidade da escavação do disco óptico (PE) a partir dos *scans* da tomografia de coerência óptica Spectralis. Imagens originais com

sobreposição autoral (A em preto, B em amarelo). A) Imagem do *infra-red* ilustrando os 24 *B-scans* radiais (linhas verdes) centrados na cabeça do nervo óptico com demarcações (linhas pretas) sobrepostas aos *scans* horizontal (H) e vertical (V), utilizados para o cálculo da PE. B) Imagem do *B-scan* obtido por um dos *scans* radiais: a profundidade de cada *scan* foi calculada a partir da medida do segmento (linha amarela) que conecta perpendicularmente o ponto mais profundo da escavação à outra linha traçada entre as terminações da membrana de Bruch (tracejado amarelo). Observa-se nesta figura outras marcações do aparelho: abertura da membrana de Bruch (tracejado vermelho), membrana limitante interna (linha vermelha) e largura mínima da rima (seta azul) 30

Diagrama 1 – Fluxo de inclusão e exclusão dos pacientes dos grupos 34

Figura 8 – Exemplos de Gráficos de Classificação das medidas da largura mínima da rima (LMR, coluna da esquerda) e camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp, coluna central) e da campimetria computadorizada Humphrey 24-2 (CV, coluna da direita) em um olho de controle (CT, primeira linha), um olho com NOC quiasmática (AB, segunda linha) e um olho com glaucoma (GL, terceira linha). Observe a redução predominante (mas não exclusiva) de ambos os parâmetros nos setores horizontais na NOC quiasmática e verticais no glaucoma 36

Figura 9 – Representação gráfica das medidas da largura mínima da rima (LMR, à esquerda), camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp, no centro) e profundidade da escavação do disco (PE, à direita) em olhos com NOC quiasmática (AB), neuropatia óptica glaucomatosa (GL) e controles. Abaixo de cada gráfico, observe a respectiva taxa de redução (TR) dos pacientes em comparação com os controles. Para LMR e CFNRp, os valores se referem a cada setor mensurado em torno do disco óptico, do temporal (T) ao inferotemporal (IT), e às médias calculadas: horizontal (HZ), vertical (VT) e global (GL). O desvio padrão de cada parâmetro está representado no gráfico 39

Figura 10 – Curvas ROC referentes à capacidade de discriminação entre neuropatia óptica compressiva quiasmática e glaucoma, para cada uma das variáveis: largura mínima da rima (LMR, superior esquerda: IN, IT e VT); camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp, superior no centro: T, N, IN e HZ); profundidade da escavação do disco (PE, superior direita); razão LMR:CFNRp (inferior esquerda: N, IN, G e HZ); e razão LMR:PE (inferior direita). Para as variáveis com mais de uma curva, foram representados os melhores parâmetros de cada. Os respectivos dados numéricos estão detalhados no texto 42

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Comparação dos dados demográficos e campimétricos dos pacientes com atrofia em banda (AB) do nervo óptico secundária a neuropatia óptica compressiva quiasmática, neuropatia óptica glaucomatosa (GL) e controles (CT) 35
- Tabela 2 – Medidas da espessura da largura mínima da rima (LMR), da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp) e da profundidade da escavação (PE) nos olhos com neuropatia óptica compressiva quiasmática (AB), neuropatia óptica glaucomatosa (GL) e controles (CT) 37
- Tabela 3 – Comparação da razão das espessuras da largura mínima da rima (LMR) pela camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp) (LMR:CFNRp) e pela profundidade da escavação (LMR:PE) nos olhos com neuropatia óptica compressiva quiasmática (AB), neuropatia óptica glaucomatosa (GL) e controles (CT). Áreas sob a curva ROC (AUC) com sensibilidade e especificidade, *likelihood ratio* positiva (LRP) e negativa (LRN) referentes à comparação entre os olhos com AB e GL 41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB	Atrofia em banda
AMB	Abertura da membrana de Bruch
ANR	Anel neuroretiniano
AOD	Atrofia óptica dominante
APLA	Área pré-laminar anterior
APLP	Área pré-laminar posterior
APS	Do inglês, <i>Anatomic Positioning System</i>
ART	Do inglês, <i>Automatic Real-Time Tracking</i>
AUC	Área sob a curva ROC; do inglês, <i>Area Under ROC Curve</i>
AV	Acuidade visual
BMO-MRW	Do inglês, <i>Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCG	Camada de células ganglionares da retina
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CFNRp	Camada de fibras nervosas da retina peripapilar
CFNS	Camada de fibras nervosas superficial
CNO	Cabeça do nervo óptico
CV	Campo visual
DO	Disco óptico
DP	Desvio-padrão
E/D	Relação escavação/disco
EDO	Escavação do disco óptico
Fo-AMB	Eixo fóvea-Abertura da membrana de Bruch
Fo-BMO	Do inglês, eixo <i>fovea-Bruch Membrane Opening</i>
G	Média global
GEE	do inglês, <i>Generalized Estimating Equations</i>
GFAP	Proteína ácida fibrilar glial
GHT	Do inglês, <i>Glaucoma Hemifield Test</i>

GPA	Glaucoma primário de ângulo aberto
GPN	Glaucoma de pressão normal
HCFMUSP	Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HFA	Do inglês, <i>Humphrey Field Analyzer</i>
HRT	Do inglês, <i>Heidelberg Retinal Tomography</i>
HZ	Média horizontal
ILM	Do inglês, <i>Internal Limiting Membrane</i>
IN	Setor inferonasal
IT	Setor inferotemporal
LC	Lâmina cribrosa
LMR	Largura mínima da rima
LMR-AMB	Abertura da membrana de Bruch-Largura mínima da rima
LRN	Do inglês, <i>likelihood ratio</i> negativa
LRP	Do inglês, <i>likelihood ratio</i> positiva
MB/EPR	Complexo membrana de Bruch/epitélio pigmentado da retina
MD	Do inglês, <i>Mean Deviation</i>
MLI	Membrana limitante interna
MRW	Do inglês, <i>Minimum Rim Width</i>
N	Setor nasal
NOC	Neuropatia óptica compressiva
NOG	Neuropatia óptica glaucomatosa
NOHL	Neuropatia óptica hereditária de Leber
NONG	Neuropatia óptica não-glaucomatosa
OCT	Tomografia de coerência óptica; do inglês, <i>Optical Coherence Tomography</i>
PD	Do inglês, <i>Pattern Deviation</i>
PE	Profundidade da escavação do disco óptico
PIO	Pressão intraocular
RL	Região laminar
ROC	Do inglês, <i>Receiver Operating Characteristic</i>

RPL	Região pré-laminar
RR	Região retrolaminar
SITA	Do inglês, <i>Swedish Interactive Thresholding Algorithm</i>
SN	Setor superonasal
ST	Setor superotemporal
T	Setor temporal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TR	Taxas de redução
VF	Do inglês, <i>visual field</i>
VT	Média vertical

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcento
<	menor que
=	igual a
≥	maior ou igual a
±	mais ou menos
β	Beta
μm	micrometro
1/L	1/Lambert
Cd/m ²	Candelas por metro quadrado
dB	Decibel
log	Logaritmo
logMAR	Logaritmo do Mínimo Ângulo de Resolução
mm ²	Milímetros quadrados
mmHg	Milímetros de mercúrio

RESUMO

Benassi TSA. Estudo comparativo da largura mínima da rima neural e da profundidade da escavação do disco óptico em olhos com neuropatia óptica compressiva, glaucoma e controles usando a tomografia de coerência óptica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

OBJETIVOS: Comparar os valores da abertura da membrana de Bruch-largura mínima da rima (LMR), da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp) e da profundidade da escavação do disco óptico (PE), medidas por tomografia de coerência óptica (OCT), e das respectivas razões calculadas, LMR:CFNRp e LMR:PE, em olhos com neuropatia óptica compressiva (NOC) quiasmática, glaucoma (NOG) e controles; avaliar a capacidade destes parâmetros em discriminar NOC e NOG. **MÉTODOS:** Estudo transversal, prospectivo e comparativo, com 47 olhos de 34 indivíduos com NOC quiasmática, 27 olhos de 21 indivíduos com glaucoma e 41 olhos de 22 controles, totalizando 115 olhos. Todos os indivíduos foram submetidos a exame com OCT (Heidelberg Spectralis), com obtenção de medidas da LMR, CFNRp, PE e posterior análise global e setorial dos parâmetros. Os dados foram comparados utilizando equações de estimativas generalizadas (GEE), as áreas sob a curva ROC (AUC) e as *likelihood ratios* positiva e negativa com seus respectivos *cut-off* foram calculados para cada parâmetro. **RESULTADOS:** As medidas de LMR e CFNRp foram significativamente reduzidas em NOC e glaucoma, em comparação com os controles ($p < 0,001$). A LMR se mostrou em geral mais afilada nos olhos com glaucoma que nos olhos com NOC, com diferença significativa nos setores inferotemporal (IT; $153,9 \pm 63,9$ vs $232,0 \pm 50,8$, $p < 0,001$), superonasal (SN; $200,6 \pm 49,7$ vs $245,4 \pm 70,4$, $p = 0,003$), inferonasal (IN; $208,8 \pm 53,8$ vs $283,2 \pm 61,0$, $p < 0,001$) e médias vertical (VT; $184,6 \pm 39,6$ vs $240,3 \pm 48,0$, $p < 0,001$) e global (G; $177,6 \pm 38,4$ vs $211,2 \pm 46,1$, $p = 0,003$), mas uma sobreposição relevante foi observada nos demais setores ($p = 0,092-0,509$). Os melhores parâmetros da LMR para diferenciar NOC de NOG foram o IN, IT e VT, sem diferença estatística entre eles (AUC = 0,84, 0,84 e 0,82, respectivamente; $p = 0,786-0,902$). Os parâmetros de CFNRp que diferenciaram os doentes de forma mais eficiente foram a média horizontal (HZ) e os setores temporal (T), nasal (N), IN e IT, sem diferença estatística entre eles (AUC = 0,93, 0,91, 0,89, 0,83 e 0,82, respectivamente; $p = 0,106-0,935$). A PE foi maior no glaucoma ($472,6 \pm 209,9$) que nos demais grupos (AB: $227,1 \pm 138,9$,

$p=0,004$; controles: $277,9 \pm 397,2$, $p=0,012$), com capacidade de discriminação entre os doentes semelhante aos parâmetros anteriores (AUC=0,83, $p=0,092-0,989$). A utilização da razão LMR:CFNRp aumentou a capacidade de discriminação entre NOC e glaucoma, com melhores AUCs e *likelihood ratios*, especialmente nos setores N e IN e nas médias HZ e G (AUC = 0,98, 0,97, 0,99 e 0,94, respectivamente; $p=0,083-0,582$). **CONCLUSÕES:** apesar de confirmar a maior tendência à escavação nos olhos com NOG, nossos resultados reforçam que há sobreposição importante das medidas desse parâmetro na NOG e NOC. A medida da LMR isolada não discrimina de maneira confiável NOC e glaucoma, mas a combinação com a avaliação da CFNRp através da razão LMR:CFNRp aumenta significativamente a capacidade de discriminação. As escavações são mais profundas nos olhos com NOG que na NOC e nos controles, o que corrobora o conhecimento vigente de deslocamento e remodelamento laminar nesta doença, mas tanto a sua avaliação isolada quanto a razão LMR:PE não apresentaram superioridade quanto à capacidade de discriminação em comparação com os demais parâmetros. Os melhores valores de AUC e *likelihood ratios* foram encontrados para a razão LMR:CFNRp, o que sugere que este parâmetro pode ser útil na prática clínica.

Palavras-chave: Tomografia de coerência óptica. Abertura da membrana de Bruch-largura mínima da rima. Compressão quiasmática. Glaucoma. Testes de campo visual. Hemianopsia temporal. Camada de fibras nervosas da retina peripapilar.

ABSTRACT

Benassi TSA. Comparative study of optic nerve head's minimum rim width and cup depth in eyes with compressive optic neuropathy, glaucoma and controls, using optical coherence tomography [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023

PURPOSE: To compare Optical Coherence Tomography (OCT)-measured Bruch's membrane opening-minimum rim width (MRW), peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and cup depth (CD) measurements and MRW:pRNFL and MRW:CD ratios in eyes with chiasmal compressive optic neuropathy (CON), glaucoma (GON) and controls; evaluate the ability of these parameters to differentiate CON from GON.

METHODS: Cross-sectional, prospective comparative study, with 47 eyes from 34 subjects with CON from chiasmal lesions, 27 eyes from 21 with glaucoma and 41 eyes from 22 normal controls, totalizing 115 eyes. All subjects underwent OCT (Heidelberg Spectralis) testing, with acquisition of global and setorial MRW, pRNFL and CD measurements. Correspondent MRW:pRNFL and MRW:CD ratios were calculated. Data were compared using generalized estimated equations (GEE) and area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and positive and negative likelihood ratios, along with their respective cut-off were calculated. **RESULTS:** MRW and pRNFL measurements were significantly reduced in CON and glaucoma compared to controls ($p < 0.001$). MRW was generally thinner in glaucoma than in CON, with statistical difference in the inferotemporal sector (IT; 153.9 ± 63.9 vs 232.0 ± 50.8 , $p < 0.001$), superonasal sector (SN; 200.6 ± 49.7 vs 245.4 ± 70.4 , $p = 0.003$), inferonasal sector (IN; 208.8 ± 53.8 vs 283.2 ± 61.0 , $p < 0.001$) and vertical (VT; 184.6 ± 39.6 vs 240.3 ± 48.0 , $p < 0.001$) and global (G; 177.6 ± 38.4 vs 211.2 ± 46.1 , $p = 0.003$) averages, but a significant overlap was observed in remaining sectors ($p = 0.092-0.509$). The best MRW parameters to discriminate CON from GON were IN, IT and VT, with no difference between them (AUC = 0.84, 0.84 e 0.82, respectively; $p = 0.786-0.902$). The most efficient pRNFL parameters were horizontal average (HZ) and temporal (T), nasal (N), IN and IT sectors, with no difference between them (AUC = 0.93, 0.91, 0.89, 0.83 and 0.82, respectively; $p = 0.106-0.953$). CD was deeper in GON (472.6 ± 209.9) than in the other groups (CON: 227.1 ± 138.9 , $p = 0.004$; controls: 277.9 ± 397.2 , $p = 0.012$), with similar discrimination ability in comparison to the previously mentioned parameters (AUC = 0.83, $p = 0.092-0.989$). MRW:pRNFL ratio increased the

ability to discriminate between CON and GON, as shown by the better AUCs and likelihood ratios, especially in the N and IN sectors and HZ and G averages (AUC = 0.98, 0.97, 0.99 and 0.94, respectively; $p=0.083-0.582$). **CONCLUSIONS:** Despite confirming the greater tendency in cupping in eyes with GON, our results reinforce the important overlap of these measurements between both diseases. MRW measurements alone cannot reliably distinguish CON from glaucoma, but the combination of MRW and pRNFL through MRW:pRNFL ratio significantly improves the discrimination ability. Cups are deeper in eyes with GON than in the others, which corroborates the current knowledge of lamellar displacement and remodeling in this disease. Nonetheless, neither its evaluation alone nor the MRW:CD ratio showed superiority to discriminate the diseases compared to the other parameters. When comparing the two conditions, MRW:pRNFL ratios yielded better AUC, PLR and NLR values, suggesting that this parameter may be helpful in clinical practice.

Keywords: Tomography, optical coherence. Bruch membrane opening-minimum rim width. Chiasmal compression. Glaucoma. Standard automated perimetry. Temporal hemianopia. Peripapillary retinal nerve fiber layer.

1. INTRODUÇÃO

O aumento patológico da escavação do disco óptico (EDO), caracterizado pela redução progressiva do anel neuroretiniano com aumento da relação escavação/disco (E/D), é um sinal semiológico tipicamente relacionado à neuropatia óptica glaucomatosa (NOG).¹ Entretanto, EDO não-glaucomatosa pode ocorrer em diversas condições neuro-oftalmológicas. A literatura é vasta de exemplos de neuropatias não-glaucomatosas que cursam com aumento da EDO simulando glaucoma e têm seu diagnóstico inicial equivocado, que incluem: neuropatias ópticas tóxico-metabólicas²⁻⁵, hereditárias⁶⁻⁸, infecciosas⁹, isquêmicas¹⁰⁻¹², hipóxicas¹³, inflamatórias¹⁴, traumáticas¹⁵, compressivas¹⁶⁻²³ dentre outras.

Algumas características clínicas podem direcionar o diagnóstico para EDO de causa glaucomatosa, como o afilamento localizado e a quebra do padrão esperado de espessura dos setores da rima (“padrão ISNT”), a presença de atrofia peripapilares, especialmente as do tipo β , a presença de assimetria de EDO entre os olhos superior a 0,2 ou o achado de hemorragia em chama de vela na rima do disco óptico (DO)^{24,25}. Entretanto, estes achados nem sempre estão presentes e, ainda que estejam, não são patognomônicos^{26,27}, e já foram inclusive descritos em pacientes com neuropatias ópticas não glaucomatosas²⁸.

Outras características mais específicas recentemente estabelecidas para a NOG, como o afilamento do tecido prelaminar e o deslocamento posterior da lâmina cribrosa¹, demandam avaliação mais complexa e podem ser facilmente negligenciados.

Na maioria dos casos, a diferenciação entre glaucoma e outras neuropatias é baseada nos achados clínicos sugestivos da causa neuro-oftalmológica, como história de perda súbita da visão, comprometimento precoce da acuidade visual (AV) e da visão de cores ou mesmo sintomas sistêmicos e neurológicos associados ao quadro oftalmológico. Ao exame, a observação dos padrões de defeito de campo visual (CV) e a presença de palidez de DO também são ferramentas que podem auxiliar na distinção.^{29,30} Por outro lado, em pacientes com neuropatia óptica compressiva (NOC), a evolução da perda visual é lenta e nem sempre central, geralmente sem quaisquer outros sintomas sistêmicos associados e, além da perda campimétrica progressiva, o aumento da EDO é frequentemente observado. Portanto estes casos podem não oferecer elementos diferenciadores na anamnese e no exame oftalmológico suficientes para a certeza diagnóstica, e a confusão com

glaucoma de pressão normal (GPN) não é incomum, particularmente quando há envolvimento bilateral e preservação da AV.³¹⁻³⁵

Além disso, a confusão com NOG pode também envolver casos de glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), que compartilha características morfológicas do disco óptico com GPN.^{36,37} Frequentemente, a medida da pressão intraocular (PIO) é valorizada como o diferenciador primário decisivo, mas apesar de ser reconhecida como o principal fator de risco associado à NOG, seus valores isolados nem sempre correspondem de maneira direta e fidedigna à situação fisiopatológica do olho³⁸⁻⁴⁰. A medida sofre influência de diversos fatores e sua flutuação ao longo do dia pode apresentar uma variação significativa tanto em olhos saudáveis quanto em glaucomatosos⁴¹⁻⁴⁵. Sommer e colegas, por exemplo, encontraram uma taxa de 41% de pacientes diagnosticados com glaucoma de pressão alta que inicialmente se apresentaram com PIO menor que 21mmHg.⁴⁶ Assim, o valor pode se encontrar dentro da normalidade em uma proporção significativa de casos com GPAA, o que tem motivado o estudo de novas propostas para a sua aferição⁴⁷. De forma oposta, a consideração isolada da PIO elevada pode também representar um problema, considerando a possibilidade de sua não-associação com glaucoma nos pacientes com hipertensão ocular.^{48,49} Quigley e Anderson relataram que dos dez casos estudados com aumento da EDO após neuropatia óptica isquêmica arterítica, cinco apresentavam fatores de confusão para diagnóstico de glaucoma, sendo em dois deles a elevação da PIO.¹¹

Diante de todos estes fatores de confusão, a acurácia diagnóstica de especialistas no contexto da diferenciação entre NOG e neuropatias ópticas não-glaucomatosas (NONG) já foi objeto de estudo. Dias et al avaliaram a capacidade de especialistas em glaucoma em analisar retinografias e campimetrias de pacientes com diagnóstico estabelecido de GPN e NONG de diversas etiologias. Na amostra deste estudo, 11.9% dos casos com glaucoma foram diagnosticados como doenças neuro-oftalmológicas e 25% das NONG foram diagnosticadas equivocadamente como NOG.⁵⁰ Já à avaliação fundoscópica isolada, Trobe et al. encontraram 20% de erro no diagnóstico de escavação glaucomatosa para olhos com NONG, com causas hereditárias e compressivas como principais etiologias.⁵¹ Em outro estudo do mesmo grupo, o equívoco ocorreu em 44% dos olhos.³¹ Seguindo ainda nesta linha de acurácia diagnóstica com base na aparência do nervo óptico, Oneil et al. analisaram a capacidade de especialistas diferenciarem

olhos com atrofia óptica dominante (AOD), neuropatia óptica hereditária de Leber (NOHL) e glaucoma: 48% dos olhos com AOD e 39% dos olhos com NOHL foram diagnosticados como glaucoma.⁵² Os dados destes estudos reforçam que na prática clínica, mesmo para profissionais experientes, a discriminação entre os aspectos fundoscópicos de glaucoma e NONG pode ser desafiadora, especialmente no que se refere à EDO.

Entretanto, mais do que preciosismo acadêmico, o cerne da questão está nos equívocos de conduta secundários à falta de precisão diagnóstica. Isto pode acarretar tanto impactos na saúde do paciente quanto desdobramentos econômicos, à medida em que promove, por exemplo, o uso desnecessário de colírios hipotensores, com todos os efeitos colaterais que os acompanham, ou a indicação equivocada de abordagem cirúrgica glaucomatosa em uma perda campimétrica que progride a despeito do tratamento clínico otimizado. Num cenário ainda pior, pode induzir à negligência do diagnóstico precoce e tratamento de condições possivelmente graves ou fatais, como aneurismas ou tumores intracranianos. Relatos de casos ilustrando esta última situação são frequentes na literatura.⁵³⁻⁵⁹ Kosior-Jarecka et al realizaram exame de imagem por ressonância magnética em 126 pacientes com diagnóstico de GPN e encontraram alterações patológicas que afetavam as vias ópticas em 18 deles (14,2%). A principal etiologia referida foi meningioma intracraniano.⁶⁰ Em estudos semelhantes, a frequência das alterações de vias ópticas em pacientes com GPN variou de 6.5 a 15%.⁶¹⁻⁶³ Shiose et al encontraram lesões intracranianas compressivas em 8 (5,7%) dos pacientes de uma coorte de 141 suspeitos de glaucoma.⁶⁴ Em todos estes estudos, as principais etiologias envolvidas na confusão diagnóstica foram as neuropatias ópticas compressivas, o que reitera que a diferenciação clínica entre NOG e NOC pode figurar como um desafio para o oftalmologista, exigindo conhecimentos de pormenores clínicos e habilidades para uso eficiente e adequado da propedêutica complementar disponível.

Nesse sentido, a tomografia de coerência óptica (OCT) se tornou nos últimos anos uma importante tecnologia aliada na condução de casos de pacientes com glaucoma e com diferentes afecções da via óptica.⁶⁵⁻⁶⁸ Dentre as NOC, aquelas secundárias às lesões hipofisárias que comprimem o quiasma óptico representam um grupo relevante para o estudo das doenças da via óptica anterior, uma vez que seu padrão típico de perda neural é bem definido, o que colabora para

a previsibilidade e interpretação dos achados da OCT e CV. Na NOC quiasmática ocorre dano preferencial às fibras axonais provenientes da hemirretina nasal de ambos os olhos, que se cruzam no quiasma, com preservação relativa das fibras da hemirretina temporal. Este modelo de perda, além de produzir o clássico defeito campimétrico bitemporal, se traduz clinicamente num padrão característico de palidez de DO nos setores nasal e temporal, denominado atrofia em banda (AB) do disco óptico.⁶⁹⁻⁷¹

Diversos estudos prévios utilizando a OCT demonstraram que as medidas da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp) e da espessura da camada de células ganglionares (CCG) macular são indicadores confiáveis da perda axonal nos olhos com AB.⁷²⁻⁷⁴ Entretanto, poucos estudos avaliaram alterações estruturais da cabeça do nervo óptico (CNO) destes pacientes, especialmente comparando os achados com NOG.

Dentro desta proposta, a medida da profundidade da escavação (PE) e da Largura Mínima da Rima com base na abertura da membrana de Bruch (LMR-AMB; em inglês: *Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width*, BMO-MRW) acrescentam dados objetivos à caracterização da CNO. Nesse sentido, ampliar a avaliação da CNO a partir do estudo de outros parâmetros tomográficos é uma lacuna relevante que pode contribuir para a definição mais detalhada destas neuropatias.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo desse estudo é avaliar as medidas de espessura global e setorial da LMR, CFNRp e PE, obtidas por OCT, e as respectivas razões LMR:CFNRp e LMR:PE em olhos com AB do nervo óptico e comparar os achados com olhos com glaucoma e controles, com o fim de avaliar a capacidade destes parâmetros em diferenciar NOC quiasmática de NOG e de olhos saudáveis.

2.2 Objetivos específicos

1. Verificar se a medida da LMR é reduzida e a escavação do DO é aumentada em olhos com AB do nervo óptico e verificar se tais alterações são proporcionais a perda neural retiniana medida pela CFNRp;
2. Verificar se as alterações da LMR, da CFNRp e da PE nos pacientes com NOC quiasmática têm características globais e setoriais distintas daquelas que ocorrem nos olhos com glaucoma;
3. Comparar a proporção relativa de redução da LMR em função da perda de CFNRp e da PE nos olhos com AB do nervo óptico e nos olhos com glaucoma;
4. Verificar se estes parâmetros apresentam capacidade de detecção da presença de doença em comparação com os controles e de discriminação das duas doenças entre si.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Arquitetura do disco óptico e do anel neuroretiniano

O disco óptico (DO) é a superfície anterior clinicamente visível da porção intraocular do nervo óptico. A cabeça do nervo óptico (CNO), como também é denominada, possui aproximadamente 1mm de comprimento ântero-posterior e é formada pela confluência de cerca de 1,1 milhão de axônios das células ganglionares da retina (corpo celular do neurônio), que convergem para compor o nervo óptico propriamente dito. Em seu trajeto retiniano, estes axônios compõem a camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e se direcionam para a confluência no nervo seguindo um padrão de distribuição espacial amplamente conhecido e de importância fundamental na compreensão das alterações estruturais observadas nas diversas neuropatias. Essa disposição das fibras respeita uma divisão naso-temporal da retina, com base em uma linha de referência vertical que passa pela fóvea (Figura 1). Assim, as fibras que se originam das células ganglionares da hemirretina nasal adentram o DO radialmente, em todos os seus setores (360°); já as fibras originadas das células ganglionares da hemirretina temporal seguem um trajeto arqueado, circundando o feixe papilomacular, e se direcionam somente aos pólos superior e inferior do disco (Figura 1). Portanto, as regiões temporal e nasal do DO recebem fibras provenientes exclusivamente da hemirretina nasal à fovea, enquanto os pólos superior e inferior recebem fibras originadas de células ganglionares de toda a retina.⁷¹

Ao se aproximar da borda do canal escleral, os axônios passam a compor o DO. Os feixes chegam em disposição radial no disco, adentram o canal se curvando em direção posterior e então se direcionam paralelamente, passando pelo canal escleral de modo a preenchê-lo circunferencialmente, deixando uma lacuna central, a escavação do disco óptico (EDO).⁷⁵ Seguindo então em direção posterior, os feixes de axônios passam por uma estrutura fenestrada, chamada lâmina cribrosa (LC).⁷⁶ A LC é um tecido especializado contínuo com a esclera, composto de fibroblastos e matriz extracelular densa, rica em colágeno, disposto em lamelas de modo a formar 200 a 300 fenestras, que compõem espaços de passagem e sustentação dos axônios.⁷⁷ A LC é a estrutura anatômica que serve de referência para a subdivisão regional do nervo óptico, descrita adiante.

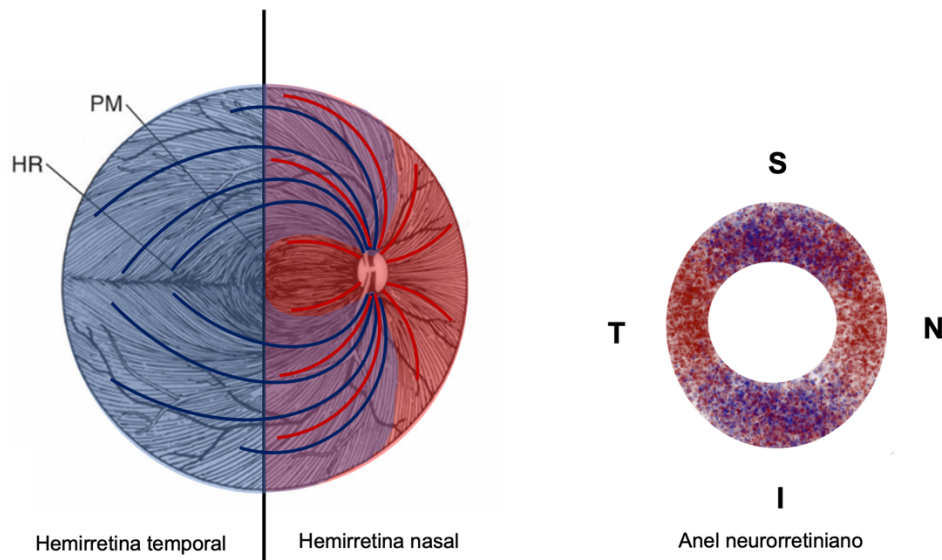


Figura 1 – Distribuição das fibras nervosas na retina em direção ao nervo óptico, exemplo de olho direito. À esquerda, figura esquemática original adaptada de Kline LB, 1996⁷⁸, com sobreposição autoral representando em vermelho as fibras nasais, adentrando o nervo óptico radialmente em toda a sua circunferência; e em azul as fibras arqueadas provenientes da hemirretina temporal, chegando ao nervo óptico pelos pólos superior e inferior. À direita, representação desta disposição de fibras no anel neurorretiniano, ao longo de sua extensão: I: rima inferior; S: superior; N: nasal; T: temporal. HR: rafe horizontal (do inglês, *horizontal raphe*); PM: feixe papilomacular (do inglês, *papillomacular bundle*)

No decorrer de todo este trajeto, os axônios são permeados e sustentados por astrócitos, cuja organização estrutural determina a divisão da CNO em quatro regiões com características anatômicas e fisiológicas distintas. A mais anterior, denominada camada de fibras nervosas superficial (CFNS), é uma extensão da CFNR e é composta pelas fibras que chegam à borda do canal escleral, permeadas por astrócitos finos e alongados que correm em sentido paralelo aos axônios, de maneira densa e organizada, em continuidade ao padrão observado na CFNR. Antes de chegar à segunda região propriamente dita, os axônios se curvam para adentrar o canal escleral. Nesta topografia, observa-se uma estreita zona de transição, em que a organização glial passa a apresentar um aspecto mais disperso, com astrócitos mais fusiformes e menos paralelos, que progressivamente adquirem o padrão observado na segunda região, denominada pré-laminar (RPL). A RPL, ou anel neurorretiniano (ANR), exibe uma conformação glial típica, caracterizada por astrócitos dispostos perpendicularmente aos axônios. Os processos astrocitários assim ordenados formam estruturas tubulares que se distinguem entre a parte mais distal, a área pré-laminar anterior (APLA,

anteriormente chamada *lâmina retinalis*) e a mais proximal, a área pré-laminar posterior (APLP, previamente denominada *lâmina choroïdal*). Na APLA, a arquitetura se assemelha a uma trama em rede que se torna mais densa e ininterrupta na APLP. As estruturas longitudinalmente colunares formadas pelos processos astrocitários têm aspecto geométrico alveolar ao corte transversal, originalmente descrito como “semelhante a colmeia”. Essa organização glial é o que confere majoritariamente o arcabouço estrutural do ANR, que ainda conta com reforço mecânico secundário à presença abundante de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), de *gap junctions* e desmossomos e de finos processos astrocitários que permeiam os axônios no interior dos tubos gliais.⁷⁹⁻⁸² A terceira porção do DO corresponde à região laminar (RL), topografia em que os axônios passam através das fenestras da LC, previamente descrita. Posterior a esta segue-se a quarta porção, região retrolaminar (RR), onde o denso tecido conectivo se anexa à pia mater e o nervo óptico passa a ser mielinizado (por oligodendrócitos) e revestido por meninges.^{83,84}

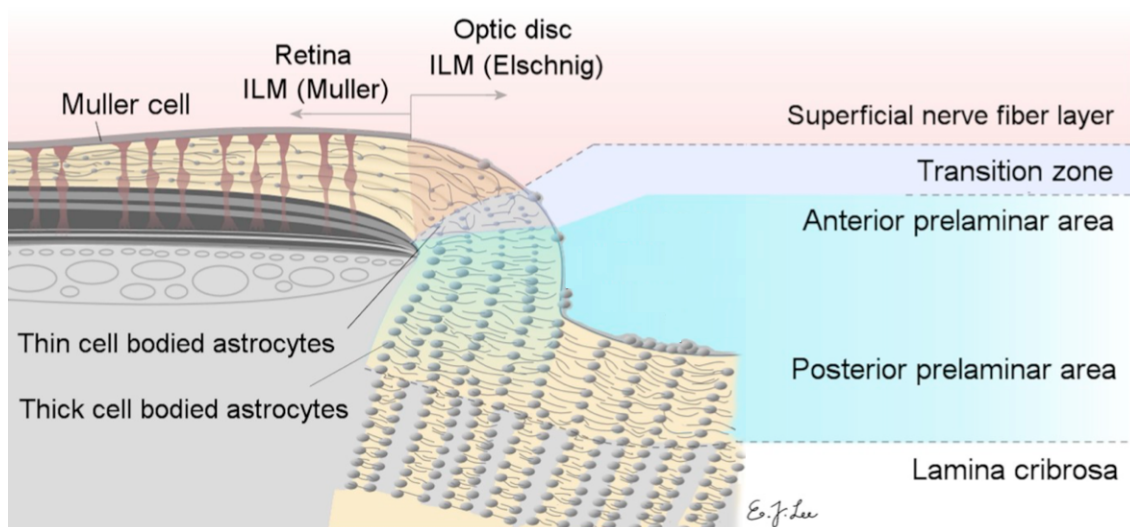


Figura 2 – Arquitetura glial do disco óptico, original adaptado de Lee EJ, Han JC, Park DY, Kee C, 2020⁸⁵. Figura esquemática representando as regiões da porção anterior do disco óptico: a camada de fibras nervosas superficial (*Superficial nerve fiber layer*, em rosa), a zona de transição (*Transition zone*, em lilás) e a região pré-laminar (em azul), formada pela área pré-laminar anterior (*Anterior prelaminar area*) e a área pré-laminar posterior (*Posterior prelaminar area*). Os astrócitos são as estruturas em cinza compostas pelo corpo celular (arredondado) e seus processos (prolongamentos lineares adjacentes). Observe a reorganização dos processos astrocitários, inicialmente paralelos ao feixe de axônios e após a zona de transição, perpendiculares até a região laminar (*Lamina cribrosa*, em branco). ILM: membrana limitante interna, do inglês *internal limiting membrane*; Muller cell: célula de Muller.

Além deste papel fundamental na composição do arcabouço estrutural do ANR, os astrócitos também lançam projeções para formar a membrana limitante interna (MLI) que recobre a toda a superfície do disco óptico (“membrana de Elschnig”), constituindo um marco anatômico que separa o tecido neural do humor vítreo nesta topografia.

3.2 Aspecto fundoscópico da rima neuroretiniana no disco óptico normal

Um DO normal habitualmente possui uma coloração rósea, conferida pela presença de capilares, admitindo-se leve palidez temporal “fisiológica”. Além disso, a visualização da LC no centro confere uma coloração mais clara à escavação central.^{76,86,87} Pode ter formato arredondado ou discretamente oval, com o diâmetro vertical levemente maior que o horizontal. Ao mesmo tempo, a escavação costuma ter as proporções invertidas, com o diâmetro horizontal levemente maior que o vertical. Isto resulta em um ANR cuja espessura segue habitualmente um padrão denominado “regra ISNT”, em que a região inferior (I) é a mais espessa, seguida pela região superior (S), depois região nasal (N) e finalmente a mais fina, região temporal (T).^{88,89}

O valor mediano da relação E/D em indivíduos saudáveis é de 0,3, admitindo-se uma assimetria de até 0,2 entre os olhos, se o diâmetro do DO não for significativamente diferente.^{90,91} Entretanto, fisiologicamente, o diâmetro da EDO pode variar conforme o tamanho da abertura escleral, uma vez que quanto maior a abertura, maior a área a ser preenchida e, portanto, maior o espaço central restante após a disposição circunferencial dos feixes.^{75,76,92} Portanto, uma relação E/D maior que 0,6 habitualmente representa uma escavação grande, mas não necessariamente patológica.⁸⁸

3.3 Alterações morfológicas decorrentes de lesões estruturais no nervo óptico: escavação *versus* palidez

Na organização estrutural do sistema nervoso central, as células gliais são as responsáveis pela manutenção da arquitetura histológica, promovendo sustentação aos neurônios⁹³. Além disso, a resposta celular aos diferentes

mecanismos de lesão tecidual não é homogênea, o que resulta em dois padrões morfológicos distintos conforme a natureza da agressão: a arquitetura do tecido lesionado pode estar preservada (o dano é exclusivo neuronal e a estrutura glial é poupada) ou pode estar comprometida (o dano tecidual se estende também à glia).⁹⁴⁻⁹⁷.

Como o nervo óptico é uma extensão do sistema nervoso central, observamos este padrão histopatológico também nas neuropatias ópticas. Apesar do conteúdo glial do nervo óptico representar apenas 10-20% do volume absoluto da área pré-laminar, a sua disposição geométrica confere um impacto volumétrico muito maior, constituindo o fator determinante da morfologia do DO nas diferentes neuropatias⁹⁸. A alteração da estrutura glial observada nos estudos histopatológicos pode ser decorrente de três processos: perda da sua conformação típica (“desabamento” das estruturas tubulares, sem inflamação ou reações fagocíticas associadas), proliferação glial (gliose em tentativa de compensação da perda axonal), ou morte celular dos astrócitos.^{98,99} A observação destas respostas gliais associadas ao dano neuronal permite estabelecer padrões de alteração estrutural do DO, com atribuição de características morfológicas distintas observadas à fundoscopia.⁹⁹

Clinicamente, a perda tecidual sem preservação da arquitetura glial corresponde ao aumento da EDO, isto é, da relação E/D.^{75,100,101} Isto se deve ao afinamento da rima neural, que reduz progressivamente o volume dos feixes axonais longitudinais e do arcabouço glial, aumentando o diâmetro axial da EDO. Em contrapartida, quando há perda axonal seletiva, a configuração colunar glial é tipicamente preservada, ainda que possivelmente colapsada em intensidade variável, se manifestando majoritariamente como palidez do DO, ou atrofia óptica sem redução axial importante do ANR. Em ambos os casos, a perda neuronal promove também o afinamento da CFNS, que apresenta processos astrocitários paralelos (e não os processos transversais com arcabouço semelhante a colmeia observados no restante do DO)^{85,102}(Figura 3A-B)

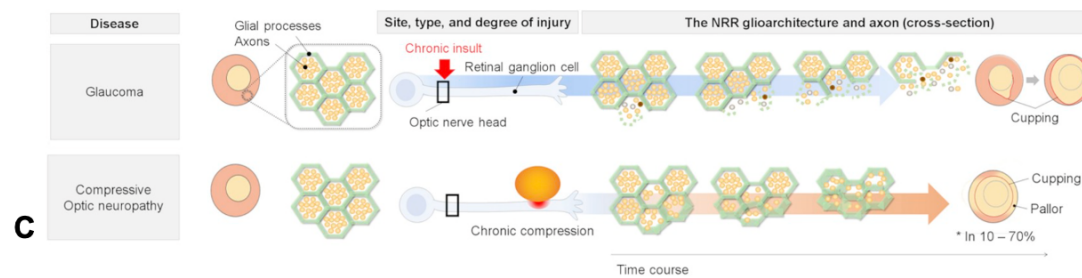
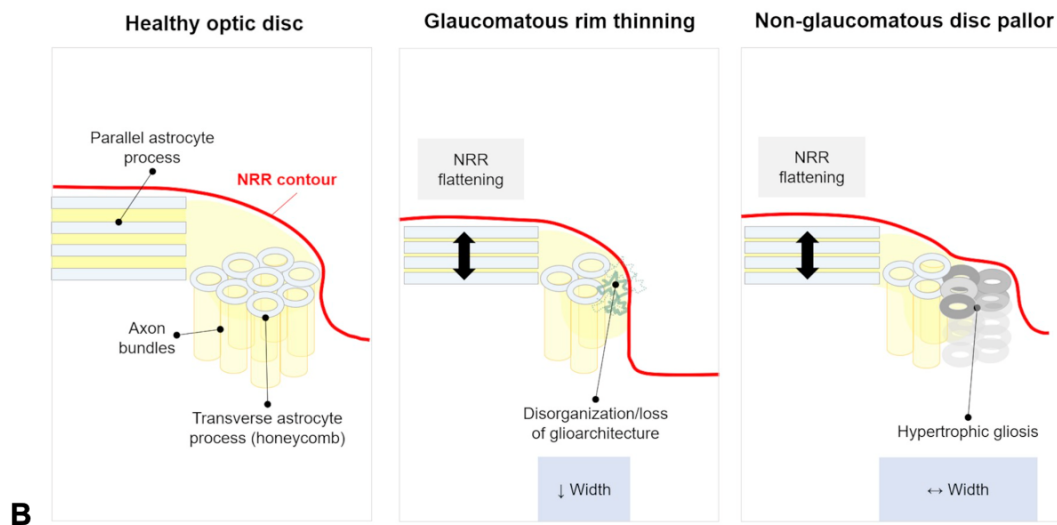
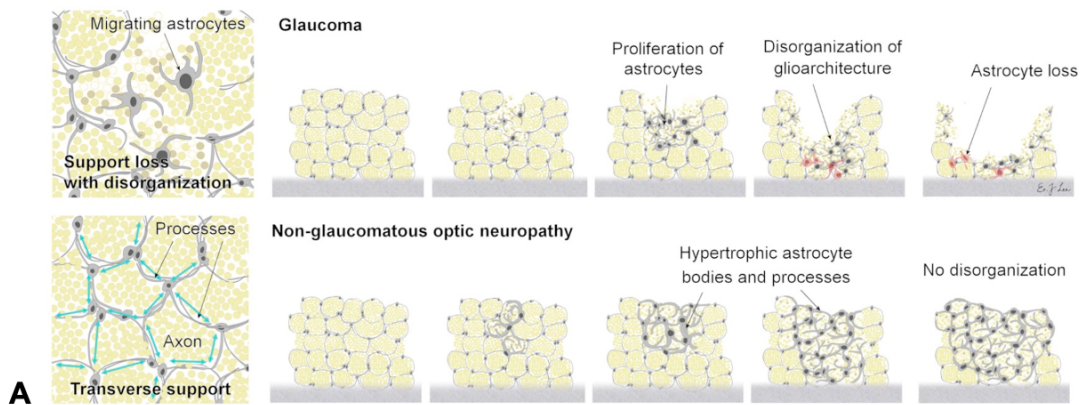


Figura 3 – Respostas celulares ao dano tecidual na cabeça do nervo óptico, original adaptado de Lee EJ, Han JC, Park DY, Kee C, 2020⁸⁵. A) Disposição da arquitetura glial com aspecto semelhante a colmeia entremeada pelos feixes axonais: no glaucoma (figura superior) há desorganização e perda astrocitária, além da perda axonal, diferente do que ocorre majoritariamente nas neuropatias não glaucomatosas, em que a estrutura glial é preservada, podendo apresentar hipertrofia em graus variáveis (figura inferior). B) Efeitos da resposta celular no disco óptico sadio, no glaucoma e na neuropatia não-glaucomatosa: afinamento da camada de fibras nervosas superficial (setas duplas pretas) e alteração do diâmetro axial da escavação (contorno vermelho). C) Fenótipos do disco óptico observados conforme as respostas celulares no glaucoma (figura superior) e na neuropatia óptica compressiva (figura inferior), de acordo com o local, tipo e gravidade do insulto patológico. NRR: anel neurorretiniano (do inglês, *neuroretinal rim*)

A explicação para essa diferença morfológica está na topografia do insulto que gera a lesão. As células gliais são acometidas quando o insulto ocorre diretamente sobre ou próximo a elas, enquanto em sítios mais distantes da lesão primária, apenas os neurônios seguem o curso da degeneração axonal. Em um estudo histológico, Portney e Roth realizaram a avaliação do nervo de um paciente com NOC por aneurisma intracraniano e observaram degeneração focal de ambos os grupos celulares próximo ao local da compressão, enquanto na CNO houve apenas perda axonal com preservação das células gliais.¹⁰² Dessa forma, em linhas gerais, a perda neural secundária a mecanismo fisiopatológico que atua diretamente na CNO se manifesta como aumento da EDO, enquanto a atrofia (palidez) é classicamente um sinal de acometimento da via óptica além do segmento retrobulbar (Figura 3C). Isto foi bem ilustrado por Trobe et al, que encontraram 94% de especificidade para palidez de DO em predizer escavação não-glaucomatosa, enquanto obliteração focal ou difusa do ANR apresentou 87% de especificidade para predição de EDO glaucomatosa.⁵¹

Portanto, a compreensão do mecanismo histopatológico da lesão tecidual e da sua tradução clínica através das alterações morfológicas do DO nas diferentes neuropatias permitem um aprofundamento da semiologia e subsequente acurácia diagnóstica, assim como também levanta potenciais oportunidades terapêuticas, como a possibilidade de neuroproteção direcionada à neuroglia.¹⁰³⁻¹⁰⁶

3.4 Alterações estruturais do disco óptico na neuropatia óptica glaucomatosa

Na NOG, o insulto patológico age primariamente na CNO, resultando no padrão descrito do típico aumento da EDO, que se caracteriza por dois componentes: 1) o afilamento pré-laminar, com redução progressiva da espessura do ANR; e 2) a deformação laminar, com deslocamento posterior progressivo da superfície (“fundo”) do DO e ampliação do espaço abaixo da Membrana de Bruch.¹ Em ambos os casos, o tecido conectivo e as células gliais têm papel determinante, e participam do processo diversos outros fatores biomecânicos que afetam a CNO e definem a morfologia da escavação glaucomatosa. A PIO parece possuir um papel crítico, não somente em níveis elevados absolutos, mas atuando sobre o DO em um continuum. Isto quer dizer que o dano glaucomatoso é resultante da relação

entre a tensão exercida pela pressão e a susceptibilidade individual dos tecidos da CNO (principalmente axônios e células gliais), podendo ocorrer em qualquer valor de PIO, desde que seja ultrapassada a capacidade de complacência tecidual.^{107,108}

Diversos mecanismos são estudados atualmente para explicar este comportamento morfológico, desde efeito compressivo direto da PIO promovendo o afinamento do ANR às custas de perda primariamente neural^{1,109-112} até causas não-neurais, como insulto primário às células gliais^{83,109,113,114} e remodelamento da matriz extracelular^{81,109,115,116}. A compreensão deste processo relativo de lesão tem contribuído para a ampliação das opções de tratamento do glaucoma para além da redução da PIO, passando a considerar também alvos terapêuticos direcionados ao remodelamento laminar¹¹⁷.

Clinicamente, as alterações estruturais do DO decorrentes do dano glaucomatoso incluem alargamento inicialmente focal da EDO (“notch”), com preferência inicial para os pólos superior e inferior do DO, aprofundamento da escavação com aumento da exposição da LC e finalmente redução difusa da rima neural^{101,118,119}

Outras características clínicas que merecem atenção são a presença de assimetria de EDO entre os olhos superior a 0,2, na ausência de diferença significativa no tamanho dos discos; a presença de atrofia peripapilar, especialmente do tipo β ; a observação de hemorragia de disco, especialmente em GPN, tipicamente observada perpendicular ao disco nas bordas supero-temporal ou infero-temporal, com formato em chama de vela ou farpa.^{24,34,120}

3.5 Alterações estruturais do disco óptico na neuropatia compressiva da via óptica anterior

Nas neuropatias ópticas compressivas da via óptica anterior, o insulto patológico age fora da CNO, promovendo classicamente o padrão de degeneração neuronal retrógrada, isto é, do axônio em direção ao corpo celular, contrária ao sentido do impulso nervoso.¹²¹ Conforme já descrito, esse mecanismo fisiopatológico preserva a arquitetura glial nos sítios distantes da lesão primária. Classicamente, portanto, o padrão morfológico observado é o de atrofia óptica, com palidez do ANR secundária à redução da densidade capilar. A palidez pode ser medida por técnicas sofisticadas (de difícil aplicação clínica) ou ser estimada pela

avaliação fundoscópica simples, técnica sujeita a vieses de subjetividade e alteração de transparência e tonalidade dos meios.^{51,75} Em um estudo utilizando software para reconhecimento de tonalidade de fotografias de fundo de olho, Nakano et al. encontraram boa capacidade de distinção entre olhos com NOC e NOG leves, mas não houve diferença objetiva na coloração da rima neural quando compararam os pacientes em estágios moderados a avançados das duas doenças¹²².

Além da atrofia óptica tipicamente esperada, a NOC pode levar a aumento da EDO, com muitos relatos de casos publicados e uma prevalência variável na literatura¹⁶⁻²². Uma análise histológica demonstrou desabamento da arquitetura glial no DO promovendo aumento da escavação em um paciente com NOC por aneurisma intracraniano.¹⁰² Em um estudo retrospectivo e mascarado, foi encontrada uma relação E/D maior em pacientes com NOC unilateral que em controles, além de uma maior assimetria entre os olhos dos pacientes.³² De maneira semelhante, Drance e King encontraram redução de 26-72% na área da rima neural de pacientes com NONG.¹²³

3.5.1 A neuropatia óptica compressiva quiasmática

Além das características descritas para as neuropatias compressivas da via óptica anterior, de um modo geral, a compressão quiasmática por tumores supresselares possui características específicas secundárias à distribuição singular dos feixes de neurônios nesta topografia da via óptica. Após percorrer o trajeto intraorbitário, os nervos ópticos convergem para o quiasma óptico, onde ocorre a decussação das fibras provenientes de cada hemirretina nasal em direção ao trato óptico contralateral e continuidade (sem decussação) das fibras provenientes das hemirretinas temporais.^{84,124,125} Nesta topografia, a via óptica está especialmente sujeita a compressões extrínsecas, sendo o adenoma hipofisário a principal etiologia.⁵⁹ Devido a essa singularidade, nos pacientes com esta afecção, o padrão e a localização dos defeitos gerados por compressão são conhecidos e previstos, o que torna este um excelente modelo para estudo. Assim, espera-se que a perda neuronal acometa preferencialmente a hemirretina nasal, com atrofia das fibras que entram radialmente no DO e preservação das fibras temporais que entram nos polos superior e inferior, resultando em uma atrofia típica conhecida como atrofia

em banda (AB) do nervo óptico.⁶⁹⁻⁷¹ (Figura 4)

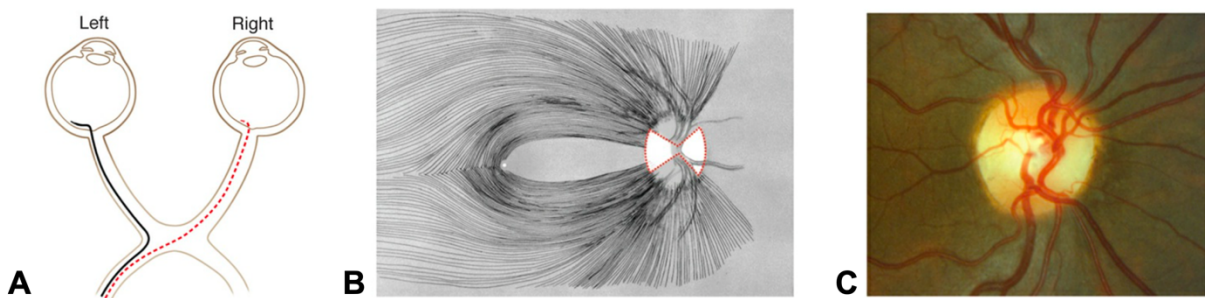


Figura 4 – Fisiopatologia da atrofia em banda, figura original adaptada de AAO, 2022⁹². A) Percurso das fibras axonais desde a retina até os tratos ópticos, passando pelo quiasma. As fibras provenientes da hemirretina temporal (linha contínua azul) permanecem no trajeto ipsilateral, enquanto as fibras nasais (linha tracejada vermelha) decussam no quiasma, topografia onde estão particularmente sujeitas a lesões compressivas. B) Desenho esquemático representando o dano às fibras da hemirretina nasal, com preservação das fibras temporais promovendo o padrão de atrofia em banda ou “em gravata borboleta” (triângulos delineados por pontilhado vermelho no disco óptico). C) Retinografia demonstrando o aspecto clínico de um olho com atrofia em banda.

Apesar destas características descritas, esta afecção também pode levar à EDO, possivelmente apresentando confusão clínica com glaucoma. Clinicamente, cabe ressaltar que a AV é frequentemente preservada na apresentação apesar do defeito campimétrico, o que foge do padrão esperado para as demais neuropatias compressivas da via óptica anterior (que usualmente cursam com redução da AV), contribuindo para confusão⁶⁹. De forma semelhante, a palidez de DO, embora seja uma característica esperada e reconhecida como um importante diferenciador fenotípico entre as etiologias, pode estar ausente em uma parcela dos casos. Choudhari e colegas relataram uma série de casos em que 6 pacientes com NOC quiasmática foram confundidos com glaucoma, 2 deles não apresentavam palidez de DO.¹²⁶ Outros relatos de casos em que pacientes com NOC quiasmática apresentam EDO simulando NOG são amplamente encontrados na literatura^{17,18,21,28,53,59,127-129}.

3.6 A perda neuronal além do disco óptico: avaliação da camada de fibras nervosas da retina

A morte neuronal observada na avaliação estrutural da CNO segue também

na continuidade das fibras até as respectivas células ganglionares da retina. À avaliação fundoscópica, a perda axonal se traduz em típica redução do brilho da CFNR no setor acometido, que pode ser observada em luz branca ou ainda melhor destacada através da utilização da luz com filtro azul-verde (*red-free*).¹³⁰

Assim, em perdas de fibras setoriais são observados defeitos em cunha, mais estreitos nas proximidades do disco e mais amplos à medida que vão se afastando, em concordância com a distribuição anatômica arqueada das fibras na retina (“sinal de Hoyt”)^{131,132}. À medida que a perda de fibras aumenta, amplia-se correspondentemente o defeito na camada, chegando à redução difusa do brilho em condições com acometimento global da cabeça do nervo óptico, como em casos de neuropatias ópticas graves ou glaucomas avançados.^{34,133}

Entretanto, conforme já abordado, a morte neuronal pode apresentar fenótipos diferentes na CNO e o processo de EDO envolve uma estrutura fisiopatológica que vai além da simples perda axonal. Por isso nem sempre uma relação proporcional e direta é observada clinicamente entre a perda visualizada na CFNR e as alterações estruturais do DO.

3.7 A Tomografia de Coerência Óptica como ferramenta útil na avaliação objetiva das alterações estruturais do disco óptico

A OCT é um importante aliado na avaliação complementar dos discos ópticos nas diversas neuropatias, contribuindo de forma revolucionária para a elaboração de diagnósticos diferenciais mais assertivos.^{68,134}

A avaliação da CFNRp utilizando OCT nas neuropatias ópticas compressivas quiasmáticas já foi bem estudada, e os padrões de perda axonal peripapilar preferencialmente nasal e temporal são bem descritos, em correlação com o aspecto clínico observado na AB.¹³⁵⁻¹³⁷ Já a EDO nesta afecção apresenta estudos mais escassos, com uso concomitante de aparelhos menos atuais, como o Heidelberg Retinal Tomography (HRT). Utilizando OCT e HRT, Danesh-Meyer et al.¹³⁸ avaliaram pacientes com glaucoma, NOC quiasmática e controles. Ao comparar as duas doenças, NOC apresentou espessuras de CFNRp significativamente menores nos setores nasal e temporal na OCT, enquanto glaucoma foi associado a escavações maiores, em dimensão e volume. Os olhos com NOC tiveram maior relação E/D que os controles, mas este resultado não

alcançou significância estatística. Por outro lado, em outro estudo utilizando OCT e HRT, Hata et al.¹³⁹ encontraram relação E/D significativamente maior em pacientes com NOC que em controles e, ainda que em comparação com NOG este parâmetro tenha sido menor, 15 dos 34 pacientes com NOC tiveram relação E/D anormal ou limítrofe, assemelhando-se aos olhos com glaucoma.

Os avanços tecnológicos trazidos pelas atualizações mais recentes do software da OCT permitiram um aumento considerável no nível de detalhamento da avaliação do DO, tornando possível acessar a perda neuronal não somente através da análise da CFNRp, mas também via aspectos estruturais da CNO. Com isso, um novo parâmetro estrutural pôde ser desenvolvido: a largura mínima da rima com base na abertura da membrana de Bruch (LMR-AMB), que avalia o componente de afilamento pré-laminar, isto é, o aumento do diâmetro axial da escavação.

A AMB é determinada pelo local de terminação do complexo membrana de Bruch-epitélio pigmentado da retina no DO e a facilidade de sua identificação no tecido da rima neural favoreceu seu uso como ponto de referência anatômico para mensuração da rima neuro-retiniana, com excelente reprodutibilidade.^{140,141} A avaliação da EDO era previamente limitada à retinografia ou tomografia com laser confocal de varredura, métodos que se baseiam na análise horizontal da rima neuroretiniana e não consideram a orientação axonal nem a alta variação inter-individual da arquitetura da rima neural. Esse novo parâmetro apresenta algumas vantagens sobre as medidas de avaliação convencional do DO, dentre elas, a aferição da espessura em um trajeto quase perpendicular aos feixes de axônios, o que permite maior precisão da medida da rima, e a possibilidade de avaliação do DO a partir da divisão em setores.^{134,142,143}

Com uso cada vez mais difundido na prática clínica, a LMR-AMB tem sido amplamente utilizada na avaliação objetiva da EDO na NOG, com capacidade de diagnóstico similar à já bem estabelecida CFNRp.¹⁴⁴⁻¹⁵² Entretanto, estudos utilizando a nova tecnologia da LMR-AMB direcionados à NONG são mais escassos e têm sido alvo de interesse crescente na literatura. Recentemente, Braga et al¹⁵³ e BouSSION et al¹⁵⁴ encontraram boa capacidade de discriminação entre NOG e NONG (incluindo um grupo de NOC em ambas as amostras) para as medidas isoladas de LMR e propuseram ainda que a combinação dos parâmetros de LMR e CFNRp auxiliam nessa distinção, com melhores curvas ROC que as

medidas isoladas. Leaney et al.¹⁵⁵, obtiveram resultados semelhantes, mas a amostra incluiu neuropatias ópticas variadas no mesmo grupo, não distinguindo por etiologia. A literatura ainda apresenta o uso da LMR na avaliação de neuropatia óptica isquêmica anterior¹⁵⁶⁻¹⁵⁹, neurite óptica por esclerose múltipla ou neuromielite óptica¹⁶⁰⁻¹⁶² e neuropatia óptica traumática¹⁶³. Não há nenhum estudo publicado especificamente voltado para a compressão quiasmática, até o momento do desenvolvimento desta tese.

O OCT também tem utilidade na avaliação do deslocamento posterior da LC, o segundo componente do processo de escavação, através da aferição da profundidade da escavação (PE) com referência na AMB.¹⁶⁴. Estudos utilizando instrumento com tecnologia anterior ao OCT, o HRT, já demonstravam a EDO mais profunda em olhos com NOG em comparação com NONGs e controles^{7,165-167}. Entretanto, além de confirmar este achado, estudos usando OCT ainda permitem maior detalhamento e reprodutibilidade na avaliação deste parâmetro^{159,168-171}. Porém, a exemplo do que ocorre com a LMR, a maioria dos estudos encontrados na literatura é direcionada ao estudo do glaucoma. Em relação à comparação da PE entre NOG com NOC, dois estudos reiteraram a presença de EDO mais profunda nos olhos glaucomatosos e ainda demonstraram boa capacidade deste parâmetro em diferenciar as duas doenças^{139,172}.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Foi realizado estudo observacional, transversal, descritivo e prospectivo, a partir de dados do Serviço de Neuro-oftalmologia da Divisão de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo, Brasil). O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2018 (Anexo A) e conduzido sob os princípios da Declaração de Helsinki (1996) e do Código de Nuremberg (1947), respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/12) do Conselho Nacional de Saúde.

4.2 Amostra

Foram recrutados neste estudo 34 pacientes com inclusão de 47 olhos com AB do nervo óptico e hemianopsia temporal secundária a compressão quiasmática por adenoma hipofisário; e 21 pacientes com glaucoma, com inclusão de 27 olhos. Os pacientes foram provenientes dos serviços ambulatoriais de Neuro-oftalmologia e de Glaucoma da Divisão de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os 22 controles (41 olhos) foram recrutados entre membros voluntários da clínica oftalmológica e acompanhantes saudáveis dos pacientes do HCFMUSP. Foram incluídos somente os olhos que cumpriram todos os critérios de inclusão estabelecidos para cada grupo. Todos os participantes foram orientados quanto ao protocolo de pesquisa e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexos B e C).

Todos os indivíduos foram submetidos a exame oftalmológico completo, com medida da AV com melhor correção (medida com gráfico de Snellen padrão a 6 metros), avaliação de reflexos pupilares, biomicroscopia, tonometria de aplanção e mapeamento de retina sob midríase medicamentosa, além de realização de CV e OCT. Parte dos pacientes com AB do nervo óptico neste estudo já haviam sido avaliados e submetidos aos exames como parte de projeto de pesquisa anterior (CAAE: 46336115.5.0000.0068). No projeto atual foi feita uma nova análise dos dados destes pacientes, com inclusão da avaliação dos parâmetros da rima neural e da profundidade da EDO.

Os olhos dos participantes foram separados em três grupos: pacientes NOC quiasmática com AB do nervo óptico (grupo AB), pacientes com NOG (grupo GL) e controles saudáveis (grupo CT).

4.2.1 Critérios de inclusão: grupo AB

1. Diagnóstico de macroadenoma hipofisário, com evidência clínica e neurorradiológica de compressão quiasmática prévia, submetidos a tratamento medicamentoso ou cirúrgico, com descompressão efetiva das vias ópticas e documentação de estabilidade há pelo menos 1 ano;

2. CV Humphrey 24-2 SITA (*Swedish Interactive Thresholding Algorithm*) Standard (CV 24-2) estável há pelo menos 6 meses e caracterizado por: defeito presente restrito ao hemisfério temporal, com redução de sensibilidade em pelo menos dois pontos contíguos no *Pattern Deviation* (PD), com um deles com $p < 0.5\%$ e outro com $p < 2\%$, excluídos os pontos adjacentes à mancha cega e limites do CV; ausência de defeito no hemisfério nasal (caracterizado por 3 ou mais pontos contíguos no PD com $p < 1\%$).

4.2.2 Critérios de inclusão: grupo GL

1. Diagnóstico de glaucoma de ângulo aberto com defeito perimétrico (GPAA ou GPN) com neuropatia glaucomatosa confirmada por especialista em glaucoma a partir dos seguintes achados: defeito típico na CFNR, afilamento focal da escavação (*notch*), hemorragia de disco, alongamento vertical da escavação e/ou assimetria de escavação entre os dois olhos maior que 0.2;

2. CV Humphrey 24-2 SITA (*Swedish Interactive Thresholding Algorithm*) Standard (CV 24-2) com GHT “fora dos limites da normalidade” em pelo menos dois testes consecutivos e presença de pelo menos três pontos contíguos dentro do mesmo hemisfério com redução de sensibilidade no gráfico PD em localização típica de glaucoma, ambos com $p < 5\%$ e pelo menos um com $p < 1\%$, excluindo os pontos adjacentes à mancha cega e limites do campo visual¹⁷³.

4.2.3 Critérios de inclusão: grupo CT

1. Melhor AV corrigida igual a 0 logMAR (equivalente a 1,0 na escala decimal ou 20/20 na escala de Snellen);
2. Exame de CV automatizado com padrões adequados de confiabilidade, com *Mean Deviation* (MD) e GHT dentro da normalidade;

4.2.4 Critérios de exclusão: pacientes e controles

1. Idade menor que 18 anos;
2. Melhor AV corrigida pior que 0,18 logMAR (equivalente a 0,67 na escala decimal ou 20/30 na escala de Snellen) para os grupos de doentes ou pior que 0 logMAR (equivalente a 1,0 na escala decimal ou 20/20 na escala de Snellen) para o grupo controle;
3. História de cirurgia intraocular prévia, exceto trabeculectomia sem complicações há mais de um ano, para o grupo Glaucoma; e cirurgia de catarata sem complicações há mais de seis meses, para ambos os grupos;
4. Presença de anormalidades oculares, exceto erros refracionais com equivalente esférico menor que seis dioptrias esféricas ou três dioptrias cilíndricas;
5. Opacidade de meios ópticos que comprometa a realização dos exames oftalmológicos (avaliada a partir da medida da acuidade visual e da biomicroscopia anterior);
6. Pressão intraocular aferida maior que 22 mmHg;
7. Diabetes mellitus, retinopatias, uveítes, anomalias de papila ou outras doenças capazes de afetar a retina ou o NO ou causar perda campimétrica;
8. Presença de alterações angulares (suspeita de fechamento angular ou fechamento angular primário à gonioscopia);
9. Colaboração inadequada para realização dos exames, com exame campimétrico não-confiável;
10. Uso abusivo de álcool ou drogas ilícitas;
11. Recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

4.3 Exame do campo visual

O exame do CV foi realizado com perímetro computadorizado de Humphrey™ (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, EUA; modelo HFA II 750), usando a estratégia SITA-Standard 24-2, com estímulo Goldmann tamanho III sobre fundo de luz branca com luminância de 100cd/m² (31.5 apostilb). Em todos os casos, o exame foi feito sob supervisão e com a correção refrativa apropriada. A confiabilidade do exame foi considerada adequada quando os índices de perda de fixação, falsos-positivos e falsos-negativos foram menores que 25%.

Pacientes dos grupos GL e AB foram pareados pela gravidade da perda campimétrica com base nos valores do MD, admitindo-se uma margem de ± 2 dB.

Para análise, o CV foi dividido em setores definidos conforme o mapa de correlação topográfica entre DO e CV proposto por Garway-Heath et al¹⁴³, a saber: setor nasal do disco (N, Setor 1) composto pelos quatro pontos temporais à mancha cega; setor inferonasal do DO (IN, Setor 2) composto pelos oito pontos superiores mais externos no CV; setor inferotemporal do DO (IT, Setor 3) composto pelos treze pontos mais internos do hemisfério superior; setor superotemporal do DO (ST, Setor 4) composto pelos dez pontos mais internos do hemisfério inferior; setor superonasal do DO (SN, Setor 5), composto pelos onze pontos inferiores mais periféricos na campimetria; e setor temporal do DO (T, Setor 6), composto pelos seis pontos correspondentes ao feixe papilo-macular (Figura 5).

A análise primária consistiu em comparar entre os grupos a redução das sensibilidades global (MD fornecido automaticamente pelo aparelho) e setorial (calculadas as médias do desvio do mapa *Total Deviation* de cada um dos seis setores descritos acima). Estudos prévios sugerem que a correlação entre estruturas retinianas e valores de sensibilidade do CV é linear e mais fidedigna quando estes são convertidos de escala logarítmica (em decibéis, dB, fornecido pelo aparelho) para escala linear (em 1/Lambert, 1/L)¹⁷⁴. Portanto, para o cálculo das médias setoriais, cada ponto testado foi convertido em 1/L, dividindo-se o valor em dB por 10 e calculando-se o logaritmo invertido (*unlog*) deste quociente. Após os cálculos das médias com os dados em escala linear, foi realizada a reconversão para dB, a fim de demonstrar valores de média de desvio de mais fácil compreensão e correlação clínica. Estes cálculos foram realizados através do software Excel (versão 16.73, Microsoft, EUA) utilizando as seguintes fórmulas: para conversão

em 1/L: $=10^{(\text{cel}/10)}$; para reconversão em dB: $=10 \cdot \text{LOG}_{10}(\text{cel})$; onde “cel” corresponde ao argumento da função, isto é, a célula referência para o cálculo.

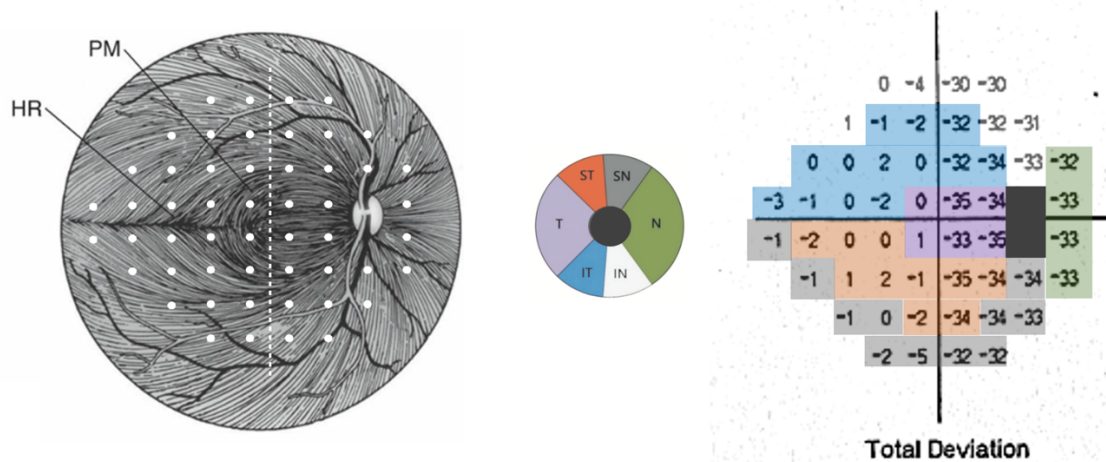


Figura 5 – Representação esquemática do campo visual Humphrey 24-2. À esquerda, ilustração do fundo do olho demonstrando a disposição das fibras nervosas na retina, com sobreposição dos 52 pontos testados neste mapa (pontos brancos) e do meridiano vertical (tracejado branco); figura original adaptada de Kline LB, 1996⁷⁸, sobreposição autoral (em branco). No centro, figura esquemática da divisão do disco óptico em setores, com sua respectiva correspondência campimétrica à direita (sobreposição em um exemplo de gráfico *Total Deviation*), com base no mapa proposto por Garway-Heath DF et al, 2000.¹⁴³ Os setores estão representados por cores: lilás, setor temporal (T) do disco óptico; laranja, setor superotemporal (ST); cinza, setor superonasal (SN); verde, setor nasal, (N); branco, setor inferonasal (IN); azul, setor inferotemporal (IT). HR: rafe horizontal (do inglês, *horizontal raphe*); PM: feixe papilomacular (do inglês, *papillomacular bundle*)

4.4 Tomografia de coerência óptica

Todos os participantes foram submetidos à avaliação do DO e retina peripapilar através do exame de OCT no aparelho Spectralis OCT 2 (versão 6.9.4.0, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha), com intervalo máximo de duas semanas desde a realização do CV. Todos os exames foram adquiridos após midríase farmacológica do paciente, com colírio tropicamida a 1%.

Foi utilizado o protocolo de aquisição disponível no software *Glaucoma Module Premium Edition*. Neste protocolo, a fóvea e o limite da AMB são automaticamente identificados por B-scan, com posterior conferência e possível ajuste pelo examinador. A AMB representa o término do complexo membrana de Bruch/epitélio pigmentar da retina (MB/EPR) no DO. A partir destes marcos

anatômicos, o centroide do DO é determinado pelo aparelho, com identificação automática do eixo Fovea-AMB (Fo-BMO, do inglês *Bruch Membrane Opening*), usado como referência para os *scans* subsequentes, através do sistema de posicionamento anatômico (*Anatomic Positioning System, APS*).

Nos exames realizados no OCT Spectralis, pequenos movimentos oculares são compensados por rastreamento ocular (*TruTrack*) e a qualidade final das imagens é melhorada por um sistema de sobreposição de imagens (*Automatic Real-Time Tracking, ART*). Ainda assim, para todos os exames, a segmentação foi confirmada e corrigida manualmente quando necessário. As imagens com *score* de qualidade baixo (relação sinal-ruído de aquisição menor que 25 dB) ou com muitos artefatos (decorrentes de movimento, projeção, vasos duplicados ou distorções) foram consideradas inadequadas, excluídas da análise e nova aquisição foi realizada para cumprimento aos parâmetros de qualidade.

4.4.1 Avaliação da largura mínima da rima

Após a identificação do eixo Fo-BMO, a LMR ou MRW (do inglês *minimal rim width*) é então obtida a partir de 24 B-scans radiais equidistantes entre si 15°, centralizados no DO (Figura 6A). O *firmware* automaticamente marca os dois pontos (extremidades) da AMB em cada *scan* e mede a menor distância até a membrana limitante interna (MLI), totalizando 48 medidas de LMR-AMB (Figura 6B). Estes dados permitem quantificar o conteúdo tecidual que entra pela CNO e são gerados como medidas de espessura média global (G, 360°) e espessuras médias setoriais: temporal (T, 311-40°), superotemporal (ST, 41-80°), superonasal (SN, 81-120°), nasal (N, 121-230°), inferonasal (IN, 231-270°), e inferotemporal (IT, 271-310°), de acordo com o mapa proposto por Garway-Heath et al.¹⁴³ Os valores são plotados em um gráfico de classificação, com cores correspondentes à comparação com o banco de dados normativo do aparelho: em verde, valores dentro da normalidade ($p > 5\%$); em amarelo, os limítrofes ($p < 5\%$); e em vermelho, os valores considerados fora da normalidade ($p < 1\%$) (Figura 6C e Figura 8). A medida da área do disco, baseada nos limites da AMB, é também automaticamente calculada pelo software (Figura 6A).

4.4.2 Avaliação da camada de fibras nervosas da retina peripapilar

Em seguida, no mesmo protocolo, são obtidos B-scans circulares peripapilares (compostos por 768 A-scans), com 3,5, 4,1 e 4,7 mm de diâmetro com referência no centroide do DO, para medir a espessura da CFNRp (Figuras 6D-E). Em olhos sem defeitos peripapilares à fundoscopia, as medidas referentes à imagem circular com 3,5 mm de diâmetro apresentam melhor capacidade de identificação de alterações da CFNRp em comparação com os outros dois diâmetros obtidos^{175,176}. Por este motivo, estes foram os valores utilizados para análise. Os valores médios e gráficos de classificação consideram a mesma divisão setorial descrita acima para a LMR-AMB (Figura 6F).

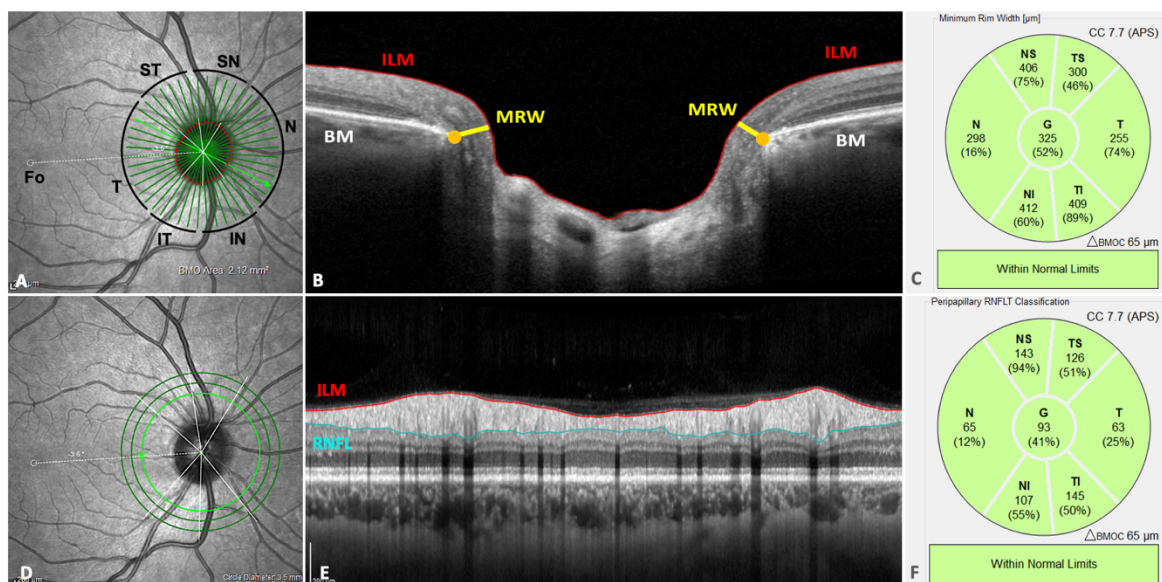


Figura 6 – Avaliação da largura mínima da rima (A-C) e da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (D-F) à tomografia de coerência óptica Spectralis. Imagens originais com sobreposição autoral em A (em preto) e em B e E (em cores). A) Imagem do *infra-red* ilustrando os 24 B-scans radiais (linhas radiais verdes) centrados na cabeça do nervo óptico e a orientação do eixo conectando a fóvea (Fo) ao centroide da abertura da membrana de Bruch, delimitada pela terminação da BM (tracejado vermelho). Observe a divisão do disco óptico em setores (linhas brancas): temporal (T; 90°), superotemporal (ST; 40°), superonasal (SN; 40°), nasal (N; 110°), inferonasal (IN; 40°) e inferotemporal (IT, 40°). B) Imagem do B-scan obtido por um dos scans radiais: membrana limitante interna (ILM, linha vermelha), membrana de Bruch (BM, linha hiperrefletiva mais espessa), terminação da membrana de Bruch (pontos alaranjados, referência para tracejado vermelho delimitado em 7A), largura mínima da rima (MRW, linha amarela). D) Imagem do *infra-red* ilustrando os scans circulares de aquisição da CFNRp. E) Imagem do B-scan obtido a partir do scan circular de 3.5mm de diâmetro, demarcando a espessura da CFNRp: membrana limitante interna (ILM, linha vermelha) à margem profunda da pRNFL (RNFL, linha azul). C e F) Gráficos de classificação das médias das espessuras medidas para LMR e CFNRp, respectivamente, para os setores individuais e média global.

Além das medidas disponibilizadas automaticamente pelo aparelho, foram calculadas as médias dos segmentos horizontal (HZ, média dos setores N e T) e vertical (VT, média dos setores SN, ST, IN e IT) para LMR-AMB e para CFNRp, totalizando 9 parâmetros de espessura estudados para estas variáveis.

4.4.3 Avaliação da profundidade da escavação

A profundidade da escavação (PE) foi calculada manualmente a partir dos B-scans da LMR. Para medir a profundidade em cada *scan*, foi traçada uma linha ligando as extremidades do complexo MB/EPR e, perpendicular à esta, um segmento conectando à MLI do ponto mais profundo da escavação (Figura 7). A medida deste segmento é a profundidade da escavação. A medida considerada para cálculo foi a média dos valores de profundidade obtidos nos *scans* vertical e horizontal de cada olho.

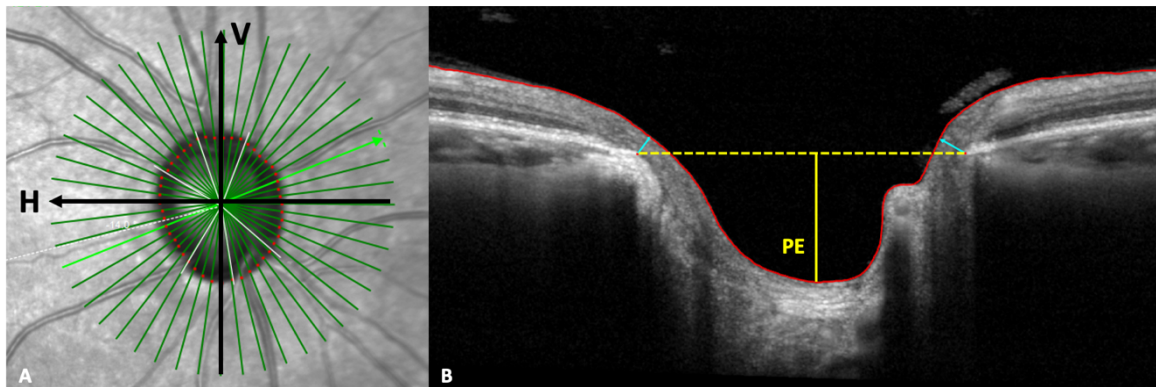


Figura 7 – Medidas da profundidade da escavação do disco óptico (PE) a partir dos *scans* da tomografia de coerência óptica Spectralis. Imagens originais com sobreposição autoral (A em preto, B em amarelo). A) Imagem do *infra-red* ilustrando os 24 *B-scans* radiais (linhas verdes) centrados na cabeça do nervo óptico com demarcações (linhas pretas) sobrepostas aos *scans* horizontal (H) e vertical (V), utilizados para o cálculo da PE. B) Imagem do *B-scan* obtido por um dos *scans* radiais: a profundidade de cada *scan* foi calculada a partir da medida do segmento (linha amarela) que conecta perpendicularmente o ponto mais profundo da escavação à outra linha traçada entre as terminações da membrana de Bruch (tracejado amarelo). Observa-se ainda nesta figura outras marcações originais do aparelho: abertura da membrana de Bruch (tracejado vermelho), membrana limitante interna (linha vermelha) e largura mínima da rima (seta azul).

4.4.4 Avaliação das razões LMR:CFNRp e LMR:PE

A razão LMR:CFNRp foi calculada com o objetivo de entender melhor a relação entre os processos de escavação do disco óptico e redução da CFNRp, a fim de encontrar uma possível proporção que auxiliasse na diferenciação dos grupos de doentes. Em outras palavras, buscamos um valor que pudesse representar a correspondência anatômica entre a perda de CFNRp e o respectivo afinamento da LMR. Assim, para cada um dos parâmetros de espessura obtidos (médias e setoriais), obteve-se o quociente entre o valor da LMR por seu respectivo valor de CFNRp em cada um dos olhos estudados.

Raciocínio semelhante foi utilizado para calcular a razão LMR:PE, buscando uma proporção entre o aumento concêntrico da escavação e o seu deslocamento posterior nas duas doenças. Nesse caso, cada olho obteve somente uma medida de LMR:PE, com o quociente calculado a partir da LMR G e da PE de cada exame.

4.5 Análise dos dados e estatística

A análise descritiva compreendeu os valores das médias e desvio padrão (DP) para as variáveis de distribuição normal, comparadas por meio do teste t de Student, após verificação da normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram descritas com uso de frequências absolutas e relativas e analisadas através do teste de qui-quadrado de Pearson.¹⁷⁷

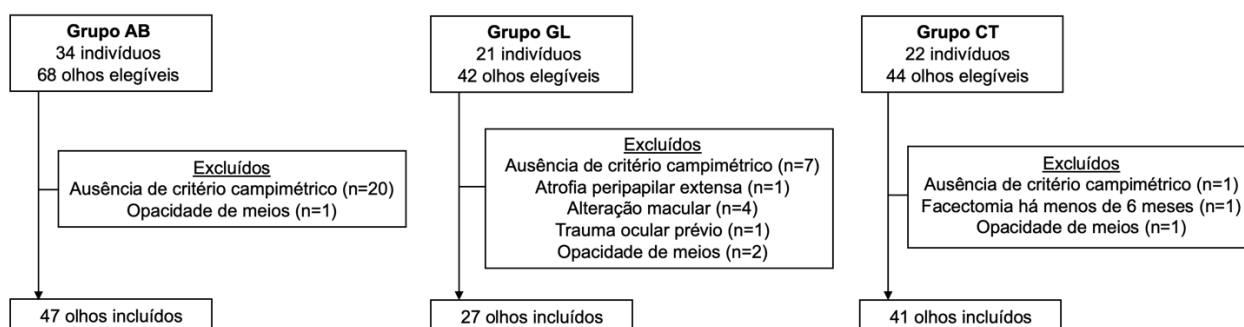
Para comparação dos parâmetros de CV e OCT entre os grupos, considerando a inclusão de ambos os olhos na amostra, foram utilizadas equações de estimativas generalizadas (GEE, do inglês *generalized estimating equations*) a fim de controlar a dependência inter-olhos.¹⁷⁸ A taxa de redução (TR, em %) de cada parâmetro estrutural dos grupos doentes em relação aos controles foi realizada através de cálculo matemático simples, utilizando os respectivos valores de espessura média encontrados nos cálculos estatísticos com GEE. A capacidade de discriminação dos parâmetros da LMR, CFNRp, PE e *ratios* foi analisada quantitativamente através do cálculo da área sob a curva ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*) e a comparação entre as áreas sob a curva ROC (AUC,

do inglês, *Area Under ROC Curve*) foi realizada pelo método de De Long et al¹⁷⁹. Para cada um dos parâmetros, foram também calculadas a *likelihood ratio* positiva (LRP, sensibilidade/[1-especificidade]) e a *likelihood ratio* negativa (LRN, [1-sensibilidade]/especificidade), com seus respectivos pontos de corte (*cut-off*). Para todos os testes, a significância estatística foi definida como valor de p menor que 0.05. A análise estatística foi realizada com o software IBM SPSS Statistics v. 25.0

5. RESULTADOS

Foram incluídos 47 olhos com AB, 27 olhos com GL e 41 olhos no grupo CT. Os motivos de exclusão dos olhos estão representados no Diagrama 1 e correspondem a: ausência de critério campimétrico de inclusão no olho contralateral (compreende ausência de defeito no CV, para os grupos AB e GL; ou presença de defeito em hemicampo nasal, para o grupo AB; ou CV não confiável, para o grupo CT; 28 olhos), opacidade de meios (4 olhos), presença de alteração estrutural comprometendo a avaliação do exame OCT (atrofia peripapilar extensa, 1 olho; membrana epirretiniana, 3 olhos; dobras de coroide, 1 olho), critérios de exclusão relacionados a trauma ou cirurgia intraocular prévia (2 olhos).

Diagrama 1 – Fluxo de inclusão e exclusão dos pacientes dos grupos AB, GL e CT



A Tabela 1 demonstra os dados demográficos e perimétricos dos grupos do estudo. A distribuição de gênero encontrada foi semelhante entre os três grupos ($p = 0,103 - 0,776$, teste qui-quadrado), assim como a medida da pressão intraocular ($p = 0,338 - 0,840$, GEE). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade média dos grupos AB e CT ($p = 0,257$), mas o grupo GL apresentou uma amostra de pacientes significativamente mais idosa em comparação com os demais ($p < 0,01$, para ambos). A área do DO, obtida com base nas medidas da AMB, também foi significativamente maior no grupo GL em comparação com os outros dois grupos, que não apresentaram diferença entre si. Portanto, idade e área do disco foram utilizadas como co-fatores nas análises estatísticas subsequentes.

Todos os parâmetros campimétricos avaliados (MD e médias setoriais) mostraram valores de desvio do normal menores nos controles que nos grupos de

pacientes. Ao comparar os grupos GL e AB, a avaliação da sensibilidade nos setores do CV 24-2 de acordo com o mapa de Garway-Heath¹⁴³ revelaram diferenças significativas em todos, com exceção do Setor 2 (pontos superiores externos do CV). O valor de MD foi semelhante entre os doentes, já que foi o parâmetro utilizado para pareamento destes grupos quanto à gravidade da perda campimétrica.

Tabela 1. Comparação dos dados demográficos e campimétricos dos pacientes com atrofia em banda (AB) do nervo óptico secundária a neuropatia óptica compressiva quiasmática, neuropatia óptica glaucomatosa (GL) e controles (CT).

	AB	GL	CT	p^*		
				ABxGL	ABxCT	GLxCT
Indivíduos	34	21	22	-	-	-
Olhos	47	27	41	-	-	-
Idade, anos, média (DP)	54,1 (13,6)	65,6 (7,9)	50,4 (12,5)	0,002	0,257	<0,001
Gênero, F/M	12/22	9/12	13/9	0,776	0,103	0,366
PIO, mmHg, média (DP)	13,9 (2,2)	14,3 (2,4)	13,8 (2,3)	0,403	0,840	0,338
Campo visual, média (DP)						
MD	-10,1 (5,1)	-9,0 (4,3)	-1,2 (1,0)	0,775	<0,001	<0,001
Medidas setoriais**						
Setor 1 (temporal)	-22,4 (10,9)	-5,3 (6,5)	-1,2 (1,7)	<0,001	<0,001	<0,001
Setor 2 (superior externo)	-6,4 (3,4)	-8,7 (8,4)	-1,4 (2,3)	0,281	<0,001	<0,001
Setor 3 (superior interno)	-2,7 (1,6)	-9,7 (8,1)	-1,3 (1,5)	<0,001	<0,001	<0,001
Setor 4 (inferior interno)	-3,0 (1,9)	-5,7 (4,6)	-1,4 (1,2)	0,008	<0,001	<0,001
Setor 5 (inferior externo)	-4,4 (2,6)	-6,0 (3,8)	-1,2 (1,7)	0,044	<0,001	<0,001
Setor 6 (ceco-central)	-5,4 (3,0)	-3,1 (2,1)	-1,0 (1,2)	0,001	<0,001	<0,001
Área do disco (mm²)	2,0 (0,5)	2,4 (0,5)	2,0 (0,3)	0,003	0,806	0,011

AB: grupo atrofia em banda, CT: grupo controle, DP: desvio-padrão, F: feminino, GL: grupo glaucoma, M: masculino, MD: *Mean Deviation*, PIO: pressão intraocular

* Equações de Estimativas Generalizadas (GEE), exceto para gênero, comparado com qui-quadrado de Pearson. Valores significativos em negrito.

** De acordo com o mapa de Garway-Heath et al. ¹⁴³

As medidas dos parâmetros globais e setoriais da LMR e da CFNRp estão apresentadas na Tabela 2 e a Figura 8 ilustra exemplos destes achados em olhos representativos de cada grupo. Em todos os setores, os valores de espessura média da LMR e CFNRp foram menores nos grupos de pacientes que nos controles.

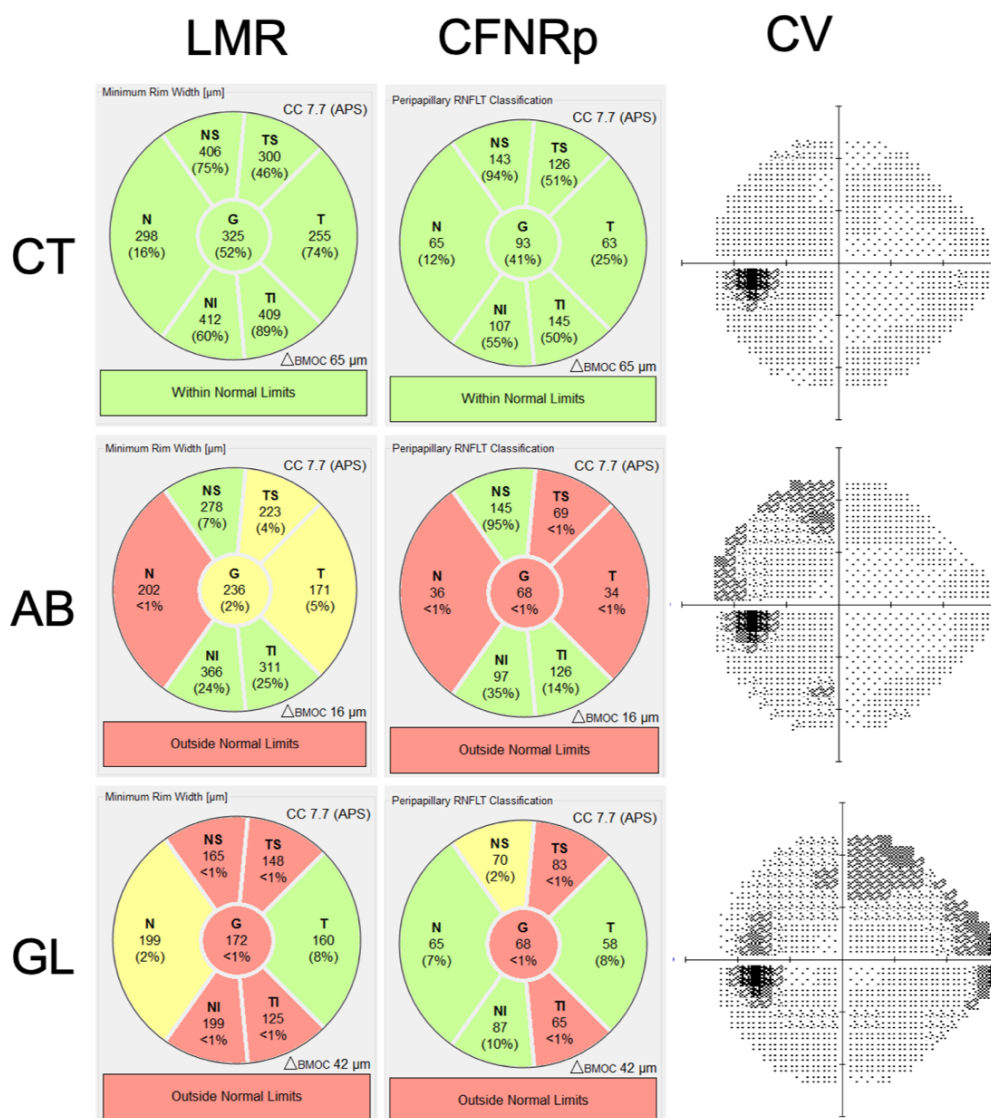


Figura 8 – Exemplos de Gráficos de Classificação das medidas da largura mínima da rima (LMR, coluna da esquerda) e camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp, coluna central) e da campimetria computadorizada Humphrey 24-2 (CV, coluna da direita) em um olho de controle (CT, primeira linha), um olho com NOC quiasmática (AB, segunda linha) e um olho com glaucoma (GL, terceira linha). Observe a redução predominante (mas não exclusiva) de ambos os parâmetros nos setores horizontais na NOC quiasmática e verticais no glaucoma.

Tabela 2. Medidas da espessura da largura mínima da rima (LMR), da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp) e da profundidade da escavação (PE) nos olhos com neuropatia óptica compressiva quiasmática (AB), neuropatia óptica glaucomatosa (GL) e controles (CT).

Parâmetros		AB (n=47)	GL (n=27)	CT (n=41)	<i>p</i> *			AUC			Likelihood ratios ABxGL		
					ABxCT	GLxCT	ABxGL	ABxCT	GLxCT	ABxGL	LRP	LRN	Cut-off
LMR	G	211,2 ± 46,1	177,6 ± 38,4	314,3 ± 52,9	<0,001	<0,001	0,003	0,92	0,98	0,72	1,98	0,51	189,9
	T	141,9 ± 36,6	146,5 ± 39,5	223,4 ± 57,5	<0,001	<0,001	0,509	0,90	0,87	0,51	1,29	0,77	139,9
	ST	200,4 ± 51,1	175,2 ± 53,0	302,8 ± 57,6	<0,001	<0,001	0,092	0,91	0,96	0,62	1,31	0,79	187,6
	IT	232,0 ± 50,8	153,9 ± 63,9	335,6 ± 81,2	<0,001	<0,001	<0,001	0,88	0,95	0,84	4,48	0,21	189,7
	N	222,4 ± 67,8	192,8 ± 48,7	341,4 ± 72,4	<0,001	<0,001	0,108	0,88	0,96	0,64	1,85	0,57	199,7
	SN	245,4 ± 70,4	200,6 ± 49,7	354,0 ± 53,1	<0,001	<0,001	0,003	0,91	0,98	0,71	1,91	0,54	228,1
	IN	283,2 ± 61,0	208,8 ± 53,8	385,9 ± 77,1	<0,001	<0,001	<0,001	0,85	0,98	0,84	4,48	0,21	249,3
	HZ	182,1 ± 45,9	169,7 ± 39,8	282,4 ± 52,2	<0,001	<0,001	0,345	0,92	0,95	0,59	1,41	0,72	174,5
	VT	240,3 ± 48,0	184,6 ± 39,6	344,6 ± 59,0	<0,001	<0,001	<0,001	0,91	0,99	0,82	3,45	0,30	219,2
CFNRp	G	56,8 ± 13,8	71,3 ± 14,4	101,2 ± 10,9	<0,001	<0,001	0,001	0,99	0,97	0,79	2,30	0,45	60,5
	T	34,3 ± 9,5	54,1 ± 12,3	68,9 ± 7,8	<0,001	<0,001	<0,001	1,00	0,86	0,91	11,78	0,14	44,5
	ST	93,3 ± 24,7	87,5 ± 30,2	125,9 ± 21,0	<0,001	<0,001	0,130	0,84	0,85	0,58	1,29	0,76	90,5
	IT	110,3 ± 27,6	77,5 ± 28,4	148,7 ± 31,4	<0,001	<0,001	<0,001	0,87	0,93	0,82	3,20	0,23	86,5
	N	32,1 ± 15,9	66,1 ± 19,0	82,4 ± 17,7	<0,001	0,030	<0,001	0,99	0,77	0,89	4,36	0,23	47,5
	SN	72,7 ± 26,3	86,6 ± 25,7	119,0 ± 29,2	<0,001	0,001	0,026	0,89	0,82	0,69	1,84	0,51	78,5
	IN	57,3 ± 23,7	86,7 ± 24,7	122,7 ± 31,9	<0,001	<0,001	0,003	0,95	0,83	0,83	3,64	0,25	69,0
	HZ	33,2 ± 11,1	60,1 ± 13,8	75,7 ± 8,4	<0,001	0,001	<0,001	1,00	0,86	0,93	5,89	0,15	47,5
	VT	83,4 ± 18,4	84,6 ± 16,3	129,1 ± 17,3	<0,001	<0,001	0,937	0,96	0,97	0,53	1,29	0,76	84,4
PE	-	227,1 ± 138,9	472,6 ± 209,9	277,9 ± 397,2	0,665	0,012	0,004	0,50	0,82	0,83	3,55	0,27	346,5

Valores descritos como média ± desvio padrão. Setores: G: global, T: temporal, ST: superotemporal, IT: inferotemporal, N: nasal, SN: superonasal, IN: inferonasal, HZ: média horizontal, VT: média vertical. AUC: área sob a curva ROC; LRP: *likelihood ratio* positiva; LRN: *likelihood ratio* negativa

* Equações de Estimativas Generalizadas (GEE). Os valores de *p* significativos estão em negrito.

Ao comparar a capacidade de discriminação entre AB e controles, os parâmetros de CFNRp foram discretamente melhores, com AUCs variando de 0,84 a 1,00, enquanto as AUCs dos parâmetros de LMR foram de 0,85 a 0,92. Os melhores parâmetros de CFNRp (T e HZ, ambos com AUC = 1,00) tiveram desempenho significativamente melhor ($p = 0,012$) que os melhores parâmetros de LMR (G e HZ, ambos com AUC = 0,92). Entretanto, ao comparar a capacidade de discriminação entre glaucoma e controles, os parâmetros de CFNRp (AUC 0,82-0,97) e LMR (AUC 0,87-0,99) foram igualmente efetivos e não houve diferença estatística ($p = 0,970$) entre os melhores parâmetros de CFNRp (G e VT, ambos com AUC = 0,97) em comparação com o melhor de LMR (VT, AUC = 0,99).

Quando comparamos os parâmetros quanto à capacidade de distinção entre doentes e controles, a LMR se mostrou melhor em diferenciar os pacientes com glaucoma dos pacientes com AB em três setores: IN (AUC = 0,98 e 0,85 respectivamente, $p = 0,003$), VT (AUC = 0,99 e 0,91, $p = 0,012$) e SN (AUC = 0,98 e 0,91, $p = 0,033$). Não houve diferença significativa nos demais setores da LMR. Por outro lado, os parâmetros de CFNRp discriminaram melhor os pacientes com AB que os com glaucoma nos setores N (AUC = 0,99 e 0,77, $p < 0,001$), T (AUC 1,00 e 0,86, $p = 0,013$), IN (AUC 0,95 e 0,83, $p = 0,028$) e HZ (AUC 1,00 e 0,86, $p = 0,006$), sem diferença estatística nos demais setores. A Figura 9 representa as taxas de redução (TR, em percentual) da espessura média global e setorial de LMR e CFNRp dos dois grupos de pacientes em relação à espessura média dos controles. Nos parâmetros de LMR, a redução de espessura foi mais importante nos olhos com GL, com maior perda e maior discrepância de valores nos setores IT (54% de redução em comparação com os controles), IN (46%) e VT (46%). Já para os parâmetros de CFNRp, os olhos com AB mostraram perda mais importante, com os maiores valores nos setores N (61%), HZ (56%) e T (50%). Além disso, no setor IT houve maior TR nos olhos com GL (48%) que nos olhos com AB (26%).

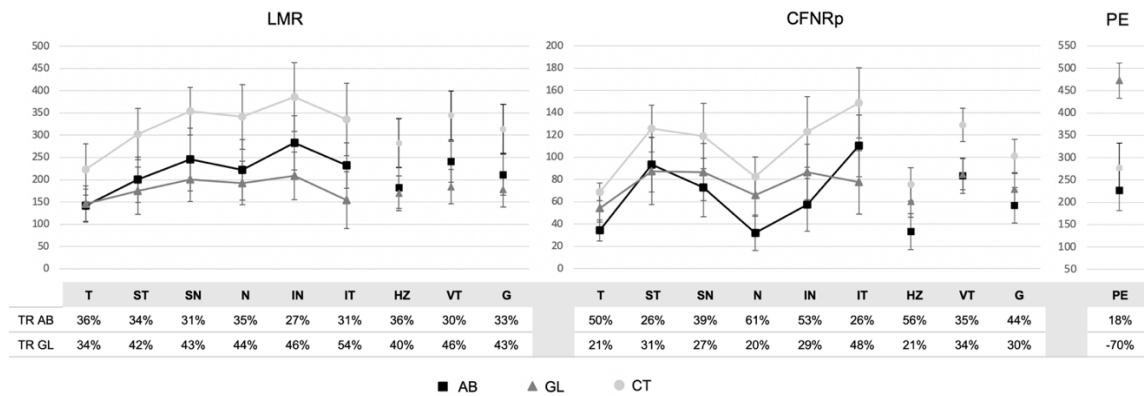


Figura 9 – Representação gráfica das medidas de espessura da largura mínima da rima (LMR, à esquerda), camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp, no centro) e Profundidade da escavação do disco (PE, à direita) em olhos com NOC quiasmática (AB), neuropatia óptica glaucomatosa (GL) e controles. Abaixo de cada gráfico, observe a respectiva taxa de redução (TR) dos pacientes em comparação com os controles. Para LMR e CFNRp, os valores se referem a cada setor mensurado em torno do disco óptico, do temporal (T) ao inferotemporal (IT), e às médias calculadas: horizontal (HZ), vertical (VT) e global (GL). O desvio padrão de cada parâmetro está representado no gráfico.

A Tabela 2 também fornece os dados de comparação direta dos grupos de pacientes entre si. A espessura da LMR foi significativamente menor nos olhos com GL em comparação com olhos com AB nos parâmetros G, IT, SN, IN e VT. Nos demais setores (T, ST, N e HZ) não houve diferença estatística na espessura da LMR entre os grupos. Os melhores parâmetros da LMR para diferenciar AB de GL foram o IN (AUC = 0,84), o IT (AUC = 0,84) e o VT (AUC = 0,82), sem diferença estatística entre eles ($p = 0,786-0,902$) (Figura 10). Os parâmetros IN e IT apresentaram LRP=4,48 e o VT, LRP=3,45 (*cut-offs*= 249,3 μ m, 189,7 μ m e 219,2 μ m, respectivamente). As LRN correspondentes foram 0,21 e 0,30. De forma oposta, a espessura da CFNRp foi menor nos olhos com AB em comparação com os olhos com GL em todos os setores com significância estatística, exceto no setor IT, em que foi mais espessa. Somente os setores ST e VT não demonstraram diferença estatística. Os parâmetros de CFNRp que diferenciaram AB de GL de forma mais eficiente foram HZ (AUC = 0,93), T (AUC = 0,91), N (AUC = 0,89), IN (AUC = 0,83) e IT (AUC = 0,82), sem diferença estatística entre eles ($p = 0,106-0,935$) (Figura 10). As LRP encontradas foram 11,78, 5,89 e 4,36 para T, HZ e N, respectivamente. Os valores de LRN correspondentes foram 0,14, 0,15 e 0,23 (*cutt-offs*= 44,5 μ m para

T; e 47,5 μ m para HZ e N).

A Tabela 2 também apresenta os resultados referentes à profundidade da escavação (PE), que foi significativamente maior nos olhos com glaucoma que nos olhos com AB e CT. Estes últimos, por sua vez, foram semelhantes entre si. Quanto à capacidade de discriminação entre AB e GL apresentou boa performance (AUC = 0,83; LRP = 3,55, LRN = 0,27, *cut-off*= 346,5 μ m), mas não exibiu superioridade em comparação com os parâmetros significativos das medidas de LMR e CFNRp ($p = 0,092-0,989$).

A Tabela 3 mostra os dados da comparação entre as razões das espessuras LMR:CFNRp para cada parâmetro, nos três grupos. Em comparação com os controles, as razões do grupo AB foram significativamente maiores nos parâmetros G, T, N, IN e HZ ($p = <0,001-0,029$); enquanto no grupo GL, foram menores em G, SN, IN, HZ e VT ($p = <0,001-0,025$); nos demais parâmetros não houve diferença significativa. Comparando os dois grupos de doentes entre si, os valores médios foram significativamente maiores nos olhos com AB que nos olhos com GL (AUC = 0,81-0,99) em todos os setores, exceto ST e IT, em que não houve diferença estatística ($p = 0,730$ e $0,144$, respectivamente). As razões LMR:CFNRp com melhor capacidade discriminativa entre AB e GL foram aquelas referentes aos parâmetros HZ (AUC = 0,99), N (AUC = 0,98), IN (AUC = 0,97) e G (AUC = 0,94), sem diferença estatística entre elas ($p = 0,083-0,582$) (Figura 10). As LRP encontradas foram 25,85, 12,64 e 8,04 para HZ, N e IN (*cut-offs* 3,8, 4,3 e 3,2, respectivamente). Os valores correspondentes de LRN para estes setores foram 0,04, 0,07 e 0,12. Em outras palavras, as razões LMR:CFNRp foram significativamente melhores que as medidas isoladas da LMR e da CFNRp para distinguir AB de GL, com exceção apenas para as medidas da CFNRp T e HZ, que obtiveram performance semelhante ($p = 0,057-0,619$).

O resultado da avaliação da razão LMR:PE também é demonstrado na Tabela 3. Os olhos com GL apresentaram LMR:PE significativamente menor que os demais grupos, enquanto entre AB e CT não houve diferença significativa. Quanto à capacidade de discriminação entre os doentes (AUC = 0,75, LRP 3,64 e LRN 0,25), apresentou resultados inferiores em comparação com as medidas significativas da razão LMR:CFNRp ($p = 0,009-0,046$) (Figura 10).

Tabela 3. Comparação da razão das espessuras da largura mínima da rima (LMR) pela camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp) (LMR:CFNRp) e pela profundidade da escavação (LMR:PE) nos olhos com neuropatia óptica compressiva quiasmática (AB), neuropatia óptica glaucomatosa (GL) e controles (CT). Áreas sob a curva ROC (AUC) com sensibilidade e especificidade, *likelihood ratio* positiva (LRP) e negativa (LRN) referentes à comparação entre os olhos com AB e GL.

Parâmetros		AB	GL	CT	p^*			Capacidade de discriminação: ABxGL					
					AB x CT	GL x CT	AB x GL	AUC	S/E \geq 95%	S/E \geq 80%	LRP	LRN	Cut-off
LMR:CFNRp	G	3,8 \pm 0,7	2,5 \pm 0,5	3,1 \pm 0,5	0,006	0,001	<0,001	0,94	81/96	91/81	5,74	0,17	3,1
	T	4,4 \pm 1,8	2,8 \pm 0,8	3,3 \pm 0,9	0,029	0,069	<0,001	0,86	47/96	74/81	4,02	0,31	3,5
	ST	2,2 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,4 \pm 0,5	0,068	0,051	0,730	0,54	11/96	15/81	1,03	0,97	2,1
	IT	2,7 \pm 3,8	2,0 \pm 0,5	2,5 \pm 1,6	0,773	0,504	0,144	0,60	02/96	30/81	1,67	0,54	2,0
	N	8,1 \pm 3,9	3,1 \pm 0,8	4,2 \pm 1,0	<0,001	0,061	<0,001	0,98	91/96	96/81	12,64	0,07	4,3
	SN	3,7 \pm 1,5	2,5 \pm 0,9	3,0 \pm 0,6	0,310	0,025	<0,001	0,81	47/96	66/81	3,16	0,38	3,0
	IN	5,5 \pm 1,8	2,5 \pm 0,6	3,3 \pm 0,7	<0,001	0,004	<0,001	0,97	87/96	94/81	8,04	0,12	3,2
	HZ	5,8 \pm 1,5	2,9 \pm 0,6	3,8 \pm 0,8	<0,001	<0,001	<0,001	0,99	96/96	100/81	25,85	0,04	3,8
VT	2,9 \pm 0,4	2,2 \pm 0,4	2,7 \pm 0,5	0,309	<0,001	<0,001	0,90	62/96	83/81	4,48	0,21	2,5	
LMR:PE	-	0,7 \pm 2,9	0,6 \pm 0,6	2,3 \pm 3,6	0,062	0,001	0,008	0,75	11/96	70/81	3,64	0,25	0,5

S/E \geq 95%: sensibilidade quando especificidade \geq 95%; S/E \geq 80%: sensibilidade quando especificidade \geq 80%.

G: global, T: temporal, ST: superotemporal, IT: inferotemporal, N: nasal, SN: superonasal, IN: inferonasal, HZ: média horizontal, VT: média vertical.

* Equações de Estimativas Generalizadas (GEE). Os valores de p significativos estão em negrito.

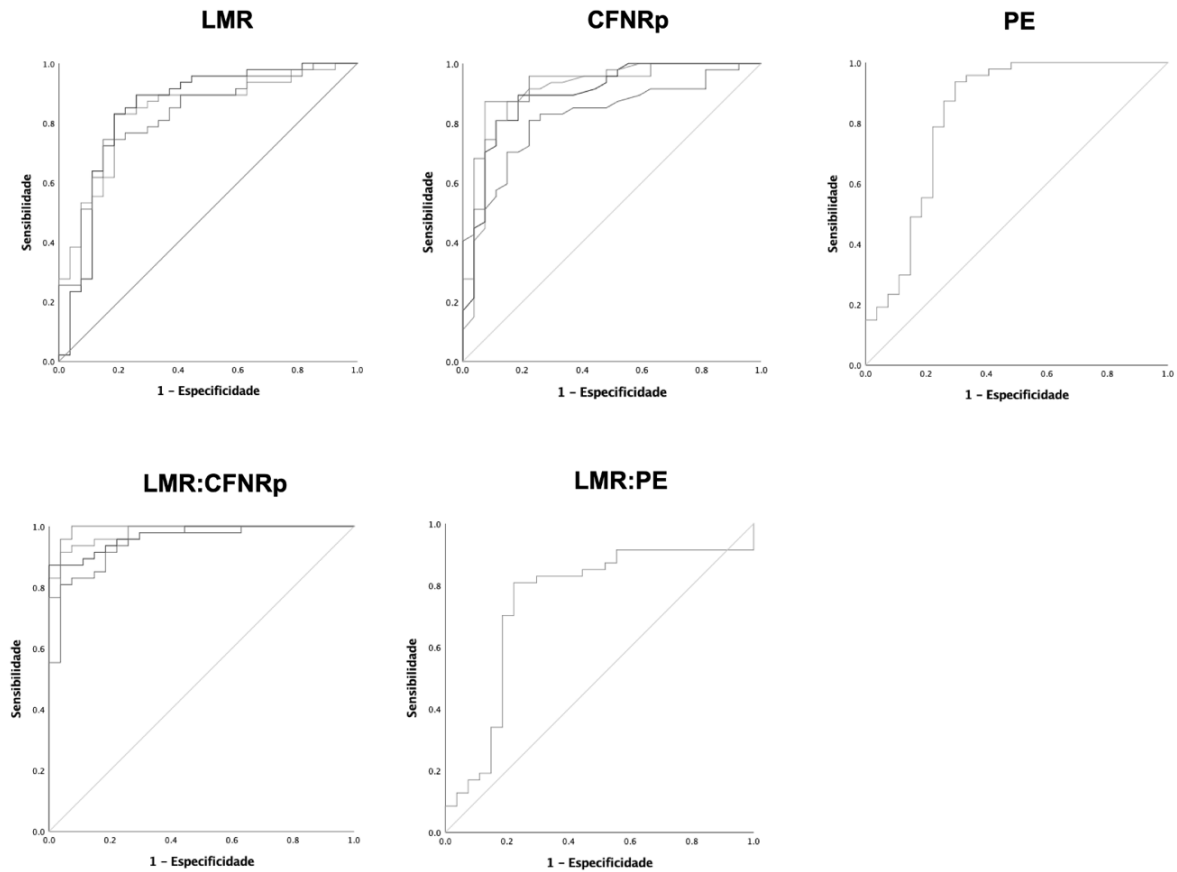


Figura 10 – Curvas ROC referentes à capacidade de discriminação entre neuropatia óptica compressiva quiasmática e glaucoma, para cada uma das variáveis: largura mínima da rima (LMR, superior esquerda: IN, IT e VT); camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp, superior no centro: T, N, IN e HZ); profundidade da escavação do disco (PE, superior direita); razão LMR:CFNRp (inferior esquerda: N, IN, G e HZ); e razão LMR:PE (inferior direita). Para as variáveis com mais de uma curva, foram representados os melhores parâmetros de cada. Os respectivos dados numéricos estão detalhados no texto.

6. DISCUSSÃO

Muito se tem discutido em torno da complexidade para definir precisamente a etiologia do aumento observado na escavação do disco óptico de alguns pacientes, se glaucomatosa ou não-glaucomatosa. Esta é uma questão muitas vezes desafiadora no contexto clínico, especialmente quando considera-se o grupo de pacientes que apresenta redução lenta e progressiva da rima neural à fundoscopia, sem dados específicos na anamnese que permitam detalhar a história da perda visual.^{30,180,181} A avaliação da pressão intraocular como fator decisivo para essa distinção é passível de equívocos, dados os vieses que afetam a confiabilidade da medida encontrada dentro da normalidade (variação circadiana da pressão intraocular e espessuras corneanas finas subestimando o valor pressórico real, por exemplo). Pacientes com NOC representam um grupo importante nesse cenário de possível confusão diagnóstica, conforme já descrito por estudos prévios baseados em estereofotografia de disco^{31,32} e, mais recentemente, OCT e HRT.¹³⁹ Nosso estudo demonstrou que os olhos com AB do nervo óptico diferiram dos controles não somente nos parâmetros da CFNRp, mas também apresentaram redução significativa da espessura da LMR, semelhante ao que ocorreu nos olhos com glaucoma. Portanto, nossos dados confirmam que a neuropatia óptica compressiva quiasmática está associada a aumento da escavação do DO, representando de fato possível fator de confusão com a neuropatia óptica glaucomatosa.

Para compreender melhor as anormalidades da LMR relacionadas à neuropatia óptica compressiva quiasmática, comparamos diretamente olhos com AB do NO a olhos com glaucoma, previamente pareados pela gravidade da perda campimétrica estimada pelo MD. No entanto, cabe antes ressaltar que apesar deste pareamento, houve diferença significativa dos campos visuais ao considerar a divisão setorial, já que as doenças apresentam características distintas de progressão campimétrica. O único setor em que nossa amostra não apresentou diferença nos dois grupos de olhos foi o Setor 2, que corresponde aos pontos superiores mais externos do campo visual (setor IN do DO). Interessante mencionar que este é um setor acometido pelo defeito arqueado superior, frequente no glaucoma, e que 5 dos 8 pontos deste setor estão localizados na região temporal superior, primeira região acometida na NOC quiasmática, o que poderia explicar a semelhança verificada na nossa amostra.

A espessura média global da LMR foi significativamente menor nos olhos com glaucoma que nos olhos com AB. Este resultado é coerente com os resultados de Danesh-Meyer et al.¹³⁸, que encontraram valores de relação E/D significativamente maiores em olhos glaucomatosos em comparação com olhos de pacientes com compressão quiasmática. Além disso, nosso estudo também realizou a avaliação do processo de escavação (com base nas medidas da LMR) nos setores do DO estabelecidos pelo mapa de Garway-Heath¹⁴³ e em mais dois parâmetros calculados, as médias horizontal e vertical. Essa divisão setorial foi empregada a fim de viabilizar a avaliação de um padrão de perda preferencial das doenças, correlacionável com a avaliação fundoscópica e com as representações gráficas amplamente utilizadas nos aparelhos complementares da atualidade. Assim, os olhos com glaucoma apresentaram menor espessura da LMR que os olhos com AB nas medidas IT, SN, IN e VT, mas os grupos não se diferiram nos setores T, ST, N e HZ. Cabe ressaltar que a semelhança de escavação apresentada em alguns setores, especialmente no setor ST do DO, reforça o risco de confusão diagnóstica quando a relação E/D é avaliada isoladamente. Nesse aspecto, os setores da LMR que melhor discriminaram as duas doenças no nosso estudo foram o IN e o IT (AUC = 0,84, LRP = 4,48, LRN = 0,21), acompanhados da média VT (AUC = 0,82, LRP = 3,45, LRN = 0,30). Estes resultados ilustram a tendência à redução preferencial da rima neural nos pólos mais superiores e inferiores do DO glaucomatoso e estão em concordância com o conhecimento clínico amplamente difundido e bem estabelecido na literatura do alongamento vertical da escavação e da tendência ao acometimento da LMR IT nesta condição^{146,182}.

Quando comparamos as medidas da CFNRp entre os dois grupos, os olhos com NOC quiasmática apresentaram espessuras significativamente menores nos setores nasal e temporal, confirmando os achados de Danesh-Meyer et al.¹³⁸ e coincidindo com o padrão de perda esperado com base na avaliação clínica atenta das duas condições. Além disso, os parâmetros IN, SN e G também apresentaram redução significativa no grupo AB. Em contrapartida, o setor IT da CFNRp foi significativamente mais afilado nos olhos com glaucoma. Nosso estudo demonstrou ainda que as medidas de CFNRp do setor T forneceram a melhor discriminação entre glaucoma e AB (AUC = 0,91, LRP = 11,78, LRN = 0,14).

Em outras palavras, a avaliação conjunta dos parâmetros relativos às duas estruturas mencionadas mostra uma nítida tendência à perda mais pronunciada da LMR no glaucoma e da CFNRp na compressão quiasmática, considerando o pareamento das duas amostras pela perda campimétrica.

A seleção dos pacientes para o grupo de NOC quiasmática no nosso estudo foi realizada com base no defeito campimétrico temporal característico. Portanto, a redução na CFNRp foi predominante no sentido horizontal, como esperado para pacientes com AB do NO. De fato, em comparação com olhos de controles, as taxas de redução (TR) de CFNRp do grupo AB foram $\geq 50\%$ em quatro parâmetros: N, IN, T e HZ (Figura 3). No entanto, apesar da predominância da perda axonal no eixo horizontal (exclusivamente abastecido pelas células ganglionares da hemirretina nasal), houve redução notável da espessura em todos os parâmetros. A explicação para este fato se dá pela observação da anatomia e distribuição das fibras na retina em direção ao NO: os setores superior e inferior do disco óptico são predominantemente formados pelos feixes de fibras arqueadas provenientes da hemirretina temporal, mas algumas fibras originadas na hemirretina nasal também adentram o disco óptico nestes setores, devido à sua distribuição radial. Portanto, os polos superior e inferior da rima neural são predominantemente formados pelas fibras de células ganglionares da retina temporal, mas não exclusivamente. Estes achados corroboram resultados de estudos prévios.^{74,136,138,183} Entretanto, nosso estudo é o primeiro a demonstrar que a LMR também está difusamente reduzida nos olhos com NOC quiasmática, com leve preferência pelos setores T, N e HZ (TR 36%, 35% e 36%, respectivamente) que pelos demais (TR: 27-34%). A redução difusa da LMR, não limitada apenas aos setores T e N, reforça que o aumento da escavação pode ocorrer de forma relevante nos olhos com AB.

Em contrapartida, nos olhos com glaucoma, apesar da redução significativa da CFNRp em todos os setores comparativamente aos controles, a maior perda foi observada no setor IT (TR = 48%), resultado que ratifica achados prévios que assinalam a perda glaucomatosa tipicamente preferencial no setor IT da CFNRp.⁶⁵ Cabe ressaltar que esta perda preferencial característica também pôde ser observada quando comparamos diretamente os parâmetros de CFNRp dos grupos AB e glaucoma (descrito previamente nesta seção): o único parâmetro significativamente mais fino nos olhos com glaucoma foi o setor

TI, enquanto todos os demais apresentaram espessura mais reduzida nos olhos com AB.

A análise simultânea dos parâmetros de LMR e CFNRp (Tabela 2 e Figura 3) revela que nos setores nos quais a espessura da LMR é similar para os dois grupos ($p > 0,05$), são encontradas TR de CFNRp muito maiores nos olhos com AB que nos olhos com glaucoma. Por exemplo, setor T (AB: TR = 50%; GL: TR = 21%) e média HZ (AB: TR = 56%; GL: TR = 21%). Em outras palavras, para um aumento da escavação semelhante nos dois grupos, uma quantidade consideravelmente maior de perda de CFNRp é observada nos olhos com AB.

Além disso, uma avaliação mais atenta destes achados reforça algumas diferenças relevantes nos padrões de escavação destas doenças: neuropatia óptica compressiva quiasmática se associou a redução difusa da LMR (TR 27-36%), sem preferência por IT (TR = 31%) ou VT (TR = 30%), enquanto glaucoma demonstrou um afilamento difuso da LMR ainda mais acentuado (TR 34-54%) com uma nítida preferência pelo setor IT (RR = 54%) e pela medida VT (RR = 46%). Entretanto, por mais que estes padrões possam ter se delineado na nossa amostra corroborando a prática clínica, nem todos os pacientes com glaucoma apresentam este afilamento inferior característico da LMR; nesse caso, fica evidente que uma sobreposição de achados de rima neural encontrados nos dois grupos pode ocorrer. Conseqüentemente, este é mais um achado que reforça que a avaliação isolada das medidas de espessura da LMR dificilmente seria suficiente para distinguir de maneira adequada as duas neuropatias.

Visando compreender melhor o impacto relativo do aumento da relação E/D e da redução da CFNRp nos olhos nas duas doenças, nós calculamos uma razão LMR:CFNRp para cada um dos parâmetros (global e setoriais). Quando as razões dos dois grupos de pacientes foram comparadas, uma interessante diferença se tornou evidente: os valores foram significativamente maiores em olhos com AB em todos os setores com relevância estatística, exceto ST e IT (em que não houve diferença significativa). A pertinência deste achado é reforçada pelos altos valores das AUCs e LRP encontrados, por exemplo, nos setores HZ (AUC = 0,99; LRP = 25,85), N (AUC = 0,98; LRP = 12,64), IN (AUC = 0,97; LRP = 8,04) e G (AUC = 0,94; LRP = 5,74). Este resultado ressalta as diferenças entre os dois grupos e nos permite apontar a razão LMR:CFNRp

como parâmetro potencialmente útil para distinção de anormalidades estruturais com relevância diagnóstica nestas neuropatias ópticas. Esta redução relativamente preferencial da LMR em comparação com CFNRp nos olhos com glaucoma está de acordo com o estudo de Fortune et al.,¹⁰⁹ que encontrou maior afilamento do anel neuro-retiniano que redução de espessura da CFNRp em olhos com glaucoma experimental de primatas não-humanos.

A literatura atual sugere que o mecanismo de escavação no glaucoma não envolve somente o dano aos axônios das células ganglionares no DO, mas também envolve deformação, remodelamento e falência mecânica do tecido conectivo na cabeça do DO, afetando astrócitos, micróglia, fibroblastos e oligodendrócitos¹⁸⁴. De modo oposto, em neuropatias ópticas compressivas secundárias a lesões intracranianas, como na compressão quiasmática, o dano é limitado à perda axonal, com preservação relativa do tecido conectivo e das células gliais da cabeça do DO⁸⁵. Portney and Roth¹⁰² conduziram um estudo post mortem em um paciente com palidez e aumento da escavação de DO secundários a um aneurisma intracraniano e encontraram fibras nervosas no DO atroficas e colapsadas, provocando redução da espessura do tecido prelaminar, enquanto as células gliais mantiveram sua arquitetura colunar, apesar da compressão. Como as células gliais e o tecido conectivo na cabeça do DO tendem a ser mais poupados na neuropatia óptica compressiva que no glaucoma, relativamente menos escavação e mais palidez da rima remanescente são encontrados no primeiro grupo. Por conseguinte, considerando a perda da CFNRp como uma variável vinculada à palidez do disco: a razão entre LMR (indicador de escavação) e CFNRp (variável equivalente para palidez) pode ser um parâmetro útil na diferenciação das escavações glaucomatosa e não-glaucomatosa.

Recentemente, Leaney et al.¹⁵⁵ compararam neuropatia óptica glaucomatosa a outras doenças do nervo óptico utilizando medidas setoriais de LMR e razões LMR:CFNRp. Ambos os parâmetros foram eficientes em distinguir glaucoma de pressão normal das outras afecções do nervo óptico estudadas. Entretanto, a maioria dos pacientes incluídos no estudo apresentavam doenças do NO usualmente não associadas a aumento importante de escavação, como neuropatia óptica isquêmica (n = 22), neurite óptica (n = 14) e drusas de disco óptico (n = 4). Somente 8 dos 54 pacientes tinham NOC, a condição que é mais

importantemente confundida com glaucoma devido ao seu curso crônico e frequente ausência de sinais específicos clínicos e na anamnese. Esta heterogeneidade da amostra limita nossa capacidade de comparação dos achados para este grupo específico de doentes, objeto do nosso estudo. Entretanto, a comparação simples entre os grupos de NOG dos dois estudos apresenta uma interessante semelhança entre os valores absolutos das razões setoriais.

Ainda, ao limitar a amostra a pacientes com NOC quiasmática, nosso estudo chama a atenção para a diferença setorial entre os parâmetros da LMR: enquanto alguns parâmetros são úteis para distinção, outros podem ser fonte de equívoco. Além do mais, salienta que é importante comparar os achados de CFNRp das duas condições e idealmente estimar a razão LMR:CFNRp para aumentar a capacidade diagnóstica, especialmente quando os parâmetros N, T e HZ são medidos.

Nosso estudo também mostrou que apesar da sobreposição das medidas da escavação pre-laminar entre os grupos de doentes, as profundidades foram significativamente menores nos olhos com NOC que nos com NOG, sem diferença em relação aos controles. Esse resultado corroborou os achados de estudos prévios, reafirmando a escavação mais profunda nos olhos com glaucoma e confirmando que o dano axonal retrógrado causado pela compressão da via óptica não é associado ao deslocamento ou remodelamento laminar. Além do mais, reforçou a possibilidade da medida da PE como uma ferramenta útil na diferenciação entre NOG e NOC quiasmática.

Nosso estudo apresenta potenciais limitações. Nosso grupo de pacientes com glaucoma foi composto por glaucoma primário de ângulo aberto e glaucoma de pressão normal. Esta amostragem abre margem para questionamento quanto à reprodutibilidade dos achados, já que são doenças clinicamente distintas, a princípio. Entretanto, optamos por incluir ambos no grupo GL por dois motivos: primeiro, a literatura tem apresentado uma tendência a considerar estas doenças como um *continuum* do “glaucoma de ângulo aberto”, tendo em vista que as características do disco óptico nas análises por OCT ou HRT não evidenciaram diferenças estruturais significativas^{36,37,185-188}; segundo, acreditamos que este contexto representa de forma mais fidedigna a amostra da prática clínica, já que o paciente em que se figura a situação de

dúvida não se apresenta necessariamente com o diagnóstico fechado de glaucoma. Portanto, acreditamos que nossos resultados podem ser generalizados para estes dois espectros do glaucoma de ângulo aberto. Outro ponto a se considerar é que nosso grupo de NOC incluiu somente pacientes com descompressão efetiva por tratamento clínico (cabergolina via oral) ou cirúrgico (ressecção tumoral) e com estabilidade documentada há pelo menos 6 meses. A escolha desse critério é justificada pelo fato de os casos sequelares estáveis já apresentarem a AB do nervo óptico instalada e permanente, correspondendo a um modelo para compressão ativa de longa data, sem a interferência de parâmetros dinâmicos (por exemplo, perda campimétrica que melhora após descompressão e, portanto, não traduz de modo direto a perda neuronal). Ainda assim, ressaltamos que é importante a realização de mais estudos, com maior número de participantes, para averiguar reprodutibilidade dos dados obtidos na presente tese, incluindo os pontos de cortes (*cut-offs*) obtidos em cada parâmetro.

7. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo possibilitaram as seguintes conclusões, em resposta aos objetivos específicos apresentados:

Objetivo 1) Verificar se a medida da LMR é reduzida e a escavação do DO é aumentada em olhos com AB do nervo óptico e verificar se tais alterações são proporcionais à perda neural retiniana medida pela CFNRp;

1. Ambas as doenças, NOC quiasmática e NOG, apresentaram redução significativa de espessura em todos os parâmetros de LMR em comparação com os controles, e não somente na CFNRp.

Objetivo 2) Verificar se as alterações da LMR, da CFNRp e da PE nos pacientes com NOC quiasmática têm características globais e setoriais distintas daquelas que ocorrem nos olhos com glaucoma;

2. Em relação à taxa de redução da espessura média setorial dos doentes em comparação com os controles, os valores de LMR foram mais alterados nos olhos com glaucoma, com maior perda nos setores IT, IN e VT; já os parâmetros de CFNRp mostraram mais perda nos olhos com NOC, especialmente nos setores N, T e HZ; o único setor da CFNRp que apresentou menor espessura nos olhos com glaucoma foi o IT.
3. Quanto à comparação setorial entre os doentes, a espessura da LMR foi menor nos olhos com glaucoma nos parâmetros IT, SN, IN e VT, sem diferença nos demais setores, o que reforça que apesar do aumento mais pronunciado da EDO nos olhos com glaucoma, há ainda uma sobreposição importante. Já a espessura da CFNR foi menor nos olhos com NOC em todos os setores, exceto o IT, em que o glaucoma mostrou mais afilamento, e ST e VT, em que os grupos foram semelhantes.
4. A profundidade da escavação (PE) foi maior nos olhos com glaucoma, enquanto não houve diferença entre olhos com NOC e controles.

Objetivo 3) Comparar a proporção relativa de redução da LMR em função da perda de CFNRp e da PE nos olhos com AB do nervo óptico e nos olhos com glaucoma;

5. Ao comparar os doentes entre si, a espessura média global da LMR foi menor nos olhos com NOG, enquanto a da CFNRp foi menor nos olhos com NOC quiasmática, o que demonstra que apesar de ambos promoverem o aumento da EDO, no glaucoma isso ocorre de forma mais pronunciada do que na NOC, para uma perda campimétrica semelhante.
6. Os valores médios de razão LMR:CFNRp foram mais altos nos olhos com NOC que nos olhos com NOG em todos os setores, exceto ST e IT, em que foram semelhantes entre os grupos; os parâmetros com maior capacidade para discriminar os doentes foram HZ, N, IN e G, com os melhores valores de AUC, LRP e LRN em comparação com as medidas de espessuras isoladas de LMR e CFNR.
7. A razão LMR:PE foi significativamente menor nos olhos com NOG, e não foi observada diferença entre olhos com NOC e controles.

Objetivo 4) Verificar se estes parâmetros apresentam capacidade de detecção da presença de doença em comparação com os controles e de discriminação das duas doenças entre si.

8. Em comparação com os olhos sadios, a presença da NOC foi mais bem detectada pelos parâmetros de CFNRp que os de LMR; já nos olhos com glaucoma, essa diferença não ocorreu, sendo ambos os parâmetros igualmente efetivos.

9. Em relação à capacidade de discriminação entre os doentes e os controles, os parâmetros de LMR discriminaram melhor a presença de glaucoma nos setores IN, VT e SN; e os parâmetros de CFNRp discriminaram melhor os pacientes com NOC nos setores N, T, IN e HZ.
10. Quanto à distinção dos doentes entre si, os parâmetros da LMR com melhor capacidade de discriminação entre NOG e NOC foram IN, IT e VT (maior perda no glaucoma); e os da CFNRp foram HZ, T, N IN e IT (maior perda na neuropatia óptica compressiva).
11. A PE apresentou boa performance em discriminar as duas doenças, sem diferença em comparação com os melhores parâmetros de LMR e CFNRp, enquanto a capacidade de discriminação da LMR:PE foi inferior à das medidas significativas da razão LMR:CFNRp.

Em síntese, nosso estudo confirma que a NOC quiasmática leva ao aumento da escavação do DO com a redução significativa da LMR, um sinal que pode facilmente levar à confusão diagnóstica com glaucoma. Em função da sobreposição considerável dos padrões de escavação nas duas doenças, a medida isolada da LMR não pode ser usada de modo consistente para distingui-las. A avaliação das razões LMR:CFNRp combinada com os parâmetros estruturais forneceu melhor capacidade de discriminação entre as duas neuropatias, acrescentando dados potencialmente úteis à prática clínica. Embora sejam necessários mais estudos para confirmar nossos achados, acreditamos que a razão LMR:CFNRp seja um recurso promissor para complementar o diagnóstico diferencial da neuropatia óptica compressiva e do glaucoma.

8. ANEXOS

8.1 Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética Institucional



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da largura mínima da rima neural e do tamanho da escavação do disco óptico em olhos com neuropatia óptica compressiva por tumores hipofisários usando a tomografia de coerência óptica

Pesquisador: MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 03673818.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.079.832

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal em que 30 olhos de pacientes com atrofia em banda por compressão quiasmática e defeito de campo visual sequelar, 30 olhos controles normais e 30 olhos de pacientes com glaucoma serão submetidos a exames de tomografia de coerência óptica para avaliar as alterações estruturais do disco óptico.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar as alterações estruturais do disco óptico nos três grupos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo pois os exames não são invasivos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é pertinente e metodologia está adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está claro e bem escrito.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto

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



Continuação do Parecer: 3.079.832

conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1247997.pdf	27/11/2018 14:16:49		Aceito
Folha de Rosto	FR_MARIO_LUIZ_RIBEIRO_7865_assinada.pdf	27/11/2018 14:16:30	MÁRIO LUIZ RIBEIRO	Aceito
Orçamento	DECLARACAO_CUSTOS.pdf	09/11/2018 06:53:02	MÁRIO LUIZ RIBEIRO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.doc	09/11/2018 06:51:51	MÁRIO LUIZ RIBEIRO	Aceito
Outros	Oficio_272_Aprovacao_Depto_Oftalmologia.pdf	09/11/2018 06:51:43	MÁRIO LUIZ RIBEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_RIMA_NEURAL_versao_25_10_2018.doc	09/11/2018 06:51:30	MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Protocolo_RIMA_NEURAL_Quisma_versao_25_10_18.doc	09/11/2018 06:50:03	MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 13 de Dezembro de 2018

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

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

8.2 Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Pacientes com neuropatia óptica compressiva e com glaucoma)

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “*Avaliação da largura mínima da rima neural e do tamanho da escavação do disco óptico em olhos com neuropatia óptica compressiva por tumores hipofisários usando a tomografia de coerência óptica*”

PESQUISADOR : **PROF.DR. MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO**

CARGO/FUNÇÃO: **Professor Associado FMUSP**

Chefe do Serviço de Neuro-oftalmologia HCFMUSP.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **36445**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Depto. De Oftalmologia e Otorrinolaringologia**

DURAÇÃO DA PESQUISA : **24 meses**

Convidamos O(a) Senhor(a) a participar da Pesquisa: “*Avaliação da largura mínima da rima neural e do tamanho da escavação do disco óptico em olhos com neuropatia óptica compressiva por tumores hipofisários usando a tomografia de coerência óptica*”

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

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

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

Você é portador de glaucoma, uma doença do nervo óptico que necessita tratamento para evitar a perda visual progressiva. A perda visual ocorre pelo aumento da pressão e dano progressivo das fibras do nervo óptico, podendo causar perda visual e uma alteração do nervo óptico chamada escavação. No glaucoma ocorre também aumento da escavação do nervo óptico. Neste estudo, iremos avaliar o quanto as doenças compressivas do quiasma óptico e o glaucoma podem afetar as células da retina e gerar redução da visão e aumento da escavação. A sua participação neste estudo poderá contribuir para melhor compreensão desse tipo de doença e para futuras melhorias no seu diagnóstico e tratamento.

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

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

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

O único preparo necessário para este exame é o uso de colírio para dilatação pupilar, minutos antes do exame. Não é necessário jejum, nem saber ler ou escrever.

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

3 – Benefícios que poderão ser obtidos

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

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

Não se aplica às condições deste estudo.

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

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

6 – Direito de confidencialidade

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

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

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

8 – Despesas e compensações

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

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

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

10 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo

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

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

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Avaliação da largura mínima da rima neural e do tamanho da escavação do disco óptico em olhos com neuropatia óptica compressiva por tumores hipofisários usando a tomografia de coerência óptica”**

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

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.



Impressão
datiloscópica do
participante

(Somente para o responsável do projeto)

Como pesquisador responsável pelo estudo **“Avaliação da largura mínima da rima neural e do tamanho da escavação do disco óptico em olhos com neuropatia óptica compressiva por tumores hipofisários usando a tomografia de coerência óptica”** declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

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

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

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

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO CONTROLE)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Avaliação da largura mínima da rima neural e do tamanho da escavação do disco óptico em olhos com neuropatia óptica compressiva por tumores hipofisários usando a tomografia de coerência óptica”**
2. PESQUISADOR : **PROF.DR. MÁRIO LUIZ RIBEIRO MONTEIRO**
3. CARGO/FUNÇÃO: **Professor Associado FMUSP**
Chefe do Serviço de Neuro-oftalmologia HCFMUSP.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **36445**
UNIDADE DO HCFMUSP: **Depto. De Oftalmologia e Otorrinolaringologia**
4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO RISCO MAIOR
5. DURAÇÃO DA PESQUISA : **24 meses**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**1 – Desenho do estudo e objetivo(s)**

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

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

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

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

Nesse estudo serão utilizados dois aparelhos, sendo um conhecido por tomógrafo de coerência óptica de alta resolução, que mede a espessura das estruturas do fundo do olho e possui protocolo que mede também a escavação. A realização deste exame é feita de forma semelhante à de uma fotografia do fundo-de-olho, onde o paciente deverá ficar com o olho fixo por alguns instantes para a realização da foto, porém sem flash. O único preparo necessário para este exame é o uso de colírio para dilatação pupilar, minutos antes do exame. Não é necessário jejum, nem saber ler ou escrever.

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

3 – Benefícios que poderão ser obtidos

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

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

Não se aplica às condições deste estudo.

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

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

6 – Direito de confidencialidade

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

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

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

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

8 – Despesas e compensações

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

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

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

10 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo

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

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Avaliação da largura mínima da rima neural e do tamanho da escavação do disco óptico em olhos com neuropatia óptica compressiva por tumores hipofisários usando a tomografia de coerência óptica”**

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

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.



Impressão
datiloscópica do
participante

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

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

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

8.4 Anexo D – Publicação: Andrade TS, Araújo RB, Rocha AADN, Mello LGM, Cunha LP, Monteiro MLR. Bruch Membrane Opening Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Helps Differentiate Compressive Optic Neuropathy From Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2022;234:156-165. doi:10.1016/j.ajo.2021.08.008

Bruch Membrane Opening Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Helps Differentiate Compressive Optic Neuropathy From Glaucoma



THAIS DE SOUZA ANDRADE, RAFAEL BARBOSA DE ARAÚJO,
ARTHUR ANDRADE DO NASCIMENTO ROCHA, LUIZ GUILHERME MARCHESI MELLO,
LEONARDO P. CUNHA, AND MÁRIO L.R. MONTEIRO

- **PURPOSE:** To compare optical coherence tomography-measured Bruch membrane opening minimum rim width (MRW), peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) measurements, and MRW:pRNFL ratios in eyes with compressive optic neuropathy (CON) and glaucoma and controls, and evaluate the ability of these parameters to differentiate CON from glaucoma.
- **DESIGN:** Prospective, cross-sectional study.
- **METHODS:** **Setting:** Single-center tertiary hospital and outpatient clinic. **Patient population:** One hundred fifteen eyes of 77 participants, 34 with CON from chiasmal lesions, 21 with glaucoma, and 22 healthy controls. **Observation procedures:** Optical coherence tomography-measured MRW, pRNFL, and MRW:pRNFL ratios for each optic disc sector and global average. **Main outcome measures:** MRW, pRNFL, and MRW:pRNFL ratios compared using generalized estimated equations. Area under the receiver operating characteristic curve and positive and negative likelihood ratios were calculated.
- **RESULTS:** MRW and pRNFL measurements were significantly reduced in CON and glaucoma compared with controls. In glaucoma, MRW was thinner than in CON in the global, inferotemporal, superonasal, inferonasal, and vertical average measurements, but a significant overlap was observed in many parameters. MRW:pRNFL ratios increased the ability to discriminate between CON and glaucoma, as shown by the high area under the receiver operating characteristic curve, high positive likelihood ra-

tios, and low negative likelihood ratios, especially in the nasal disc sector and the nasal and temporal average.

- **CONCLUSIONS:** MRW measurements alone cannot reliably distinguish CON from glaucoma, but the combination of MRW, pRNFL, and MRW:pRNFL ratios significantly improves accuracy. When comparing the 2 conditions, MRW:pRNFL ratios yielded higher area under the receiver operating characteristic curve and positive and negative likelihood ratios, suggesting this parameter may be helpful in clinical practice. (*Am J Ophthalmol* 2021;234: 156–165. © 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.)

PATHOLOGIC OPTIC DISC CUPPING (ODC), CHARACTERIZED by loss of the neuroretinal rim, enlargement of the cup-to-disc (C/D) ratio, and posterior displacement of the optic nerve head (ONH) surface, is a typical sign of glaucomatous optic neuropathy (GON).^{1,2} However, several acquired neuro-ophthalmic conditions have been associated with nonglaucomatous ODC, including arteritic anterior ischemic, hereditary, toxic, traumatic, and compressive optic neuropathies (CONs).³⁻⁷ Although the observation of characteristics such as prelaminar thinning and laminar contour deformation with posterior displacement indicative of excavation can help differentiate GON¹ from other optic neuropathies,² such findings are not always present, or may be difficult to detect. In many cases, the differentiation between GON and other optic neuropathies is further supported by clinical findings suggestive of non-GON, such as the history of acute visual loss, associated endocrine or neurologic symptoms, early loss of visual acuity (VA) and color vision, patterns of visual field (VF) defects, and presence of optic disc pallor. However, in patients with slowly progressive visual loss and ODC from CON, diagnostic confusion with normal-tension glaucoma (NTG) is not uncommon, particularly in cases with bilateral involvement and preservation of VA.^{3,4,8} Distinguishing GON¹ from non-GON (possibly caused by a neurologic condition, including intracranial tumors) in many cases can be challenging. Diagnostic confusion is most common in patients with

[AJO.com](https://www.ajon.com) Supplemental Material available at [AJO.com](https://www.ajon.com).

Accepted for publication August 11, 2021.

Division of Ophthalmology and the Laboratory of Investigation in Ophthalmology (T.S.A., A.A.dN.R., L.G.M.M., L.P.C., M.L.R.M.), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Rio Grande do Norte (R.B.dA.), Brazil; Federal University of Juiz de Fora (L.P.C.), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author: Mário L. R. Monteiro, Division of Ophthalmology and the Laboratory of Investigation in Ophthalmology, LIM 33, University of São Paulo Medical School, Av Angélica 1757 conj 61, 01227-200, São Paulo, São Paulo, Brazil; e-mail: milmonteiro@terra.com.br

NTG, but may also occur in high-tension glaucoma, which shares similar disc abnormalities with NTG,⁹ particularly when the elevated intraocular pressure is not detected.

Optical coherence tomography (OCT) is now widely used in the management of glaucoma and other optic pathway diseases. Chiasmal lesions represent an important group of CON, typically leading to bitemporal VF defect due to preferential damage to the crossed fibers. This produces a characteristic pattern of temporal and nasal optic disc pallor, called band atrophy (BA) of the optic disc.¹⁰ Several previous studies using OCT have demonstrated that peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and macular retinal ganglion cell thickness are reliable indicators of axonal loss in eyes with chiasmal CON and BA of the optic nerve, but few studies have evaluated other structural optic disc abnormalities in this patient population. Using OCT and Heidelberg retinal tomography, Danesh-Meyer and associates⁷ studied patients with glaucoma and CON from chiasmal lesions, and controls. When comparing the 2 conditions, CON was associated with significantly thinner nasal and temporal pRNFL on OCT, and glaucoma was associated with larger cups and cup volumes. CON eyes had greater C/D ratios than controls, although the difference did not reach statistical significance. In another study using OCT and Heidelberg retinal tomography, Hata and associates¹¹ found the C/D ratio to be significantly greater in patients with CON than in controls. Although the mean C/D ratio was significantly smaller in CON eyes than in glaucoma eyes, 15 of 34 eyes of patients with CON had abnormal or borderline C/D ratios, mimicking GON.

Advances in OCT technology have raised the level of detail in ONH assessments, making it possible to measure not only the pRNFL, but also structural aspects of the disc, including Bruch membrane opening (BMO) minimum rim width (MRW), now currently used in objective disc cupping assessments.¹² MRW, an increasingly common parameter in clinical practice, has advantages over conventional ONH measurements. For example, the optic disc can be divided into sectors and, for greater precision, readings can be taken almost perpendicularly to the axonal trajectory. Despite its wide use in glaucoma management, few studies have evaluated the usefulness of MRW measurements in non-GON conditions.^{1,13,14} Resch and associates¹³ concluded that MRW parameters can differentiate ischemic optic neuropathy from GON, and Nguyen and associates¹ found MRW to be smaller in multiple sclerosis than in controls. More recently, Leaney and associates¹⁴ reported that a combination of MRW and pRNFL parameters helped distinguish NTG from non-GON, but the latter group included a variety of optic neuropathies. To our knowledge, no previous study has specifically evaluated the usefulness of MRW measurements in CON. The establishment of parameters that can reliably distinguish GON and CON is important, to avoid both unnecessary investigations in glaucoma patients and erroneous glaucoma treatment and delay in the referral of CON patients to neurosurgery.

The purpose of this study was to evaluate the ability of MRW parameters to differentiate CON due to chiasmal compression from GON and healthy controls. We also compared glaucoma and CON eyes directly with regard to absolute MRW reduction and MRW reduction relative to pRNFL loss and estimated the ability of MRW parameters to distinguish between the 2 types of optic neuropathy. Finally, we have verified whether there were differences in MRW and pRNFL loss in different disc sectors in CON compared with patients with GON.

METHODS

• **DESIGN:** This observational, prospective, and cross-sectional study was based on data from the neuro-ophthalmic service of the Division of Ophthalmology, University of São Paulo Medical School (São Paulo, Brazil). The study protocol was approved by the local ethics committee and complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

PARTICIPANTS:

Forty-seven eyes of 34 patients (22 were male) with CON caused by chiasm compression from pituitary adenomas, 27 eyes of 21 patients (12 were male) with glaucoma, and 41 eyes of 22 healthy controls (9 were male) were included in the study.

• **INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA:** All patients with CON had a history and neuroimaging documentation of chiasm compression, with treatment of the suprasellar lesion followed by effective resolution of the optic pathway compression, and stable VF defects and VA for at least 6 months before the study. On standard automated perimetry (Humphrey 24-2 test), patients with chiasmal CON were required to have a VF defect of at least 2 contiguous nonedge test points in the temporal field, with a pattern deviation plot of 1 point with $P < 0.5\%$ and one point with $P < 2\%$. All patients with glaucoma had open-angle chronic glaucoma with VF loss and GON confirmed by a glaucoma specialist with the following findings: RNFL defect, focal enlargement of cup (notch), disc hemorrhage, vertical enlargement of C/D ratio, or cupping asymmetry between eyes >0.2 .

On standard automated perimetry, patients with glaucoma were required to have a "glaucoma hemifield test" result outside normal limits in at least 2 consecutive tests and a cluster of 3 or more contiguous depressed points on the pattern deviation plot in a typical location for glaucoma, all with $P < 5\%$ and at least 1 with $P < 1\%$, excluding the points on the edges of the perimetry and around the blind spot.¹⁵ The control group consisted of healthy persons recruited among hospital staff.

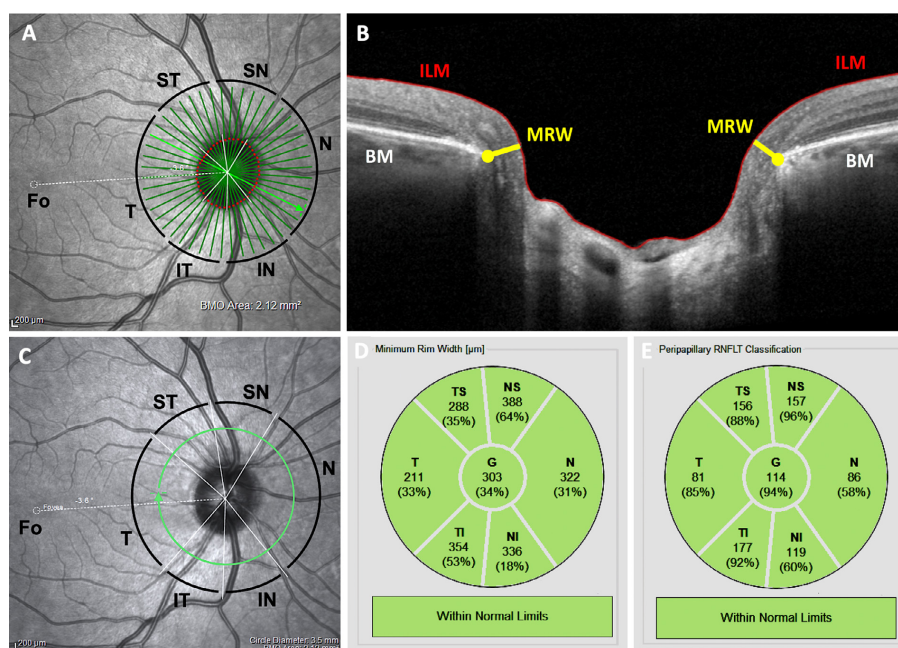


FIGURE 1. Spectral-domain optical coherence tomography (OCT) measurements of minimum rim width (MRW) and peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL). Original images with author's overlays (A and C, in black and white; B, in colors). A. Infrared reflectance image illustrating the 24 radial B-scans (green radial lines) centered on the optic nerve head (ONH, red dashed line) and the orientation of the axis connecting the fovea (Fo) to the center of Bruch membrane opening (BMO). Note the division of the ONH into sectors (white lines): temporal (T, 90°), superotemporal (ST, 40°), superonasal (SN, 40°), nasal (N, 110°), inferonasal (IN, 40°) and inferotemporal (IT, 40°). B. OCT image with schematic illustration of MRW measurements: internal limiting membrane (ILM, red line), Bruch membrane (BM, thick hyperreflective line), BM terminations (yellow dots), minimum rim width (MRW, yellow line). C. Infrared reflectance image illustrating the corresponding 6 pRNFL sectors. D, E. Classification chart of the measured average MRW and pRNFL thickness, respectively, for individual sectors and global average.

Glaucoma and chiasmal CON eyes were matched for severity of VF loss based on the mean deviation (MD) of the Humphrey 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard, with an admitted range of ± 2 decibels when selecting patients with glaucoma as a match for patients with chiasmal CON. In addition, all 3 groups had to meet the following 4 inclusion criteria: best-corrected VA of 20/30 or better, aged older than 18 years, spherical equivalent within ± 5 diopters, and reliable VF. VF tests were deemed reliable when displaying $< 25\%$ fixation loss and false-positive and false-negative responses. Patients with media opacity preventing proper examination, signs of optic disc anomalies, and retinal disorders were excluded. Eyes with chiasmal CON and a previous diagnosis of glaucoma were also excluded.

• **VF TESTING:** All participants underwent VF testing using the Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard

24-2 test (Humphrey Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec) with a Goldmann size III stimulus. VF sensitivity loss was evaluated globally (using the MD provided by the equipment) and for each VF sector. The sectors were defined using data from the total deviation plot, according to the optic disc-VF map of Garway-Heath and associates.¹⁶ VF sensitivity loss was determined for each sector by averaging its respective test points. Thus, 8 superior outer test points corresponding to the inferonasal (IN) disc sector (sector 2), 13 superior inner test points corresponding to the inferotemporal (IT) disc sector (sector 3), 10 inferior inner test points corresponding to the superotemporal (ST) disc sector (sector 4), 11 inferior outer test points corresponding to the superonasal (SN) disc sector (sector 5), 6 papillomacular test points corresponding to the temporal disc sector (sector 6), and 4 most temporal test points corresponding to the nasal disc sector (sector 1). For each test point, VF sensitivity loss measured in decibels was converted to 1/Lambert linear

TABLE 1. Comparison of Demographic Data of Patients With Chiasmal Compressive Optic Neuropathy, Glaucomatous Optic Neuropathy, and Normal Controls

Variable	CON	GON	Controls	P Value ^a		
				CON × GON	CON × CT	GON × CT
Participants, n	34	21	22	—	—	—
Eyes studied, n	47	27	41	—	—	—
Age, y, mean (SD)	54.1 (13.6)	65.6 (7.9)	50.4 (12.5)	.002	.257	<.001
Sex, female/male, n	12/22	9/12	13/9	.776	.103	.366
Visual field loss, mean (SD)						
Mean deviation	-10.1 (5.1)	-9.0 (4.3)	-1.2 (1.0)	.775	<.001	<.001
Sectoral measurements ^b						
Sector 1 (temporal test points)	-22.4 (10.9)	-5.3 (6.5)	-1.2 (1.7)	<.001	<.001	<.001
Sector 2 (superior outer test points)	-6.4 (3.4)	-8.7 (8.4)	-1.4 (2.3)	.281	<.001	<.001
Sector 3 (superior inner test points)	-2.7 (1.6)	-9.7 (8.1)	-1.3 (1.5)	<.001	<.001	<.001
Sector 4 (inferior inner test points)	-3.0 (1.9)	-5.7 (4.6)	-1.4 (1.2)	.008	<.001	<.001
Sector 5 (inferior outer test points)	-4.4 (2.6)	-6.0 (3.8)	-1.2 (1.7)	.044	<.001	<.001
Sector 6 (papillomacular test points)	-5.4 (3.0)	-3.1 (2.1)	-1.0 (1.2)	.001	<.001	<.001
BMO area, mm ² , mean (SD)	2.0 (0.5)	2.4 (0.5)	2.0 (0.3)	.003	.806	.011

BMO = Bruch membrane opening, CON = compressive optic neuropathy, CT = controls, GON = glaucomatous optic neuropathy.
^aGeneralized estimating equations except for sex compared with Pearson χ^2 test. Significant values are in bold.
^bAccording to Garway-Heath and associates¹⁶ map.

units by dividing the decibel value by 10 and anti-logging the quotient for average calculations, then converting back to decibel units to obtain the mean sensitivity loss for each VF sector.

- **SPECTRAL-DOMAIN OCT:** All participants underwent spectral-domain OCT imaging with Spectralis OCT 2 (Heidelberg Engineering) using the ONH acquisition protocol available in the Glaucoma Module Premium Edition. The foveal pit and ONH center were automatically identified by the firmware with a live B-scan, followed by the identification of the fovea-BMO axis, for use as reference in the subsequent scans.

To assess MRW, we obtained a scan pattern of 24 radially equidistant B-scans, each with 1536 A-scans and subtending 15°, centered on the ONH (Figure 1, A). The firmware automatically marked the 2 points representing the termination of BM in each radial B-scan and measured the shortest distance to the internal limiting membrane in the 48 points of the 24 radial scans (Figure 1, B). The segmentation was manually checked and corrected when necessary. OCT images of poor quality (truncated B-scans and/or image quality score <25) were excluded. Disc area values, based on the BMO area, were automatically obtained by the internal equipment software. We then registered the global average (G, 360°) and the thickness of each sector: temporal (T, 311°-40°), ST (41°-80°), SN (81°-120°), nasal (N, 121°-230°), IN (231°-270°), and IT (271°-310°), in accordance with the map of Garway-Heath and associates¹⁶ (Figure 1, A). Circular peripapillary scans with 768 A-scans each were also obtained on a circular map ($\varnothing = 3.5$

mm) plotted around the ONH. Global average and sector pRNFL measurements were also obtained, matching the MRW measurements described above (Figure 1, C). Values plotted against a normative database were automatically provided by the equipment for both MRW and pRNFL (Figures 1, D through E).

Moreover, the horizontal segment (HZ, average of N and T) and the vertical segment (VT, average of SN, ST, IN, and IT) were registered for both MRW and pRNFL, resulting in 9 thickness parameters. To further understand the relationship between ODC and pRNFL loss, an MRW:pRNFL ratio was calculated for G and for each sector.

- **STATISTICS:** The descriptive analysis included mean values \pm SD for normally distributed variables, after verification of the normality assumption with the Shapiro-Wilk test. The groups were compared with regard to VF and OCT parameters using generalized estimating equation models to control for inter-eye dependence when data from both eyes were used in comparisons. Pearson χ^2 test was used to evaluate categorical variables. The reduction rate (RR [%]) of each structural parameter in relation to controls was calculated for chiasmal CON and GON eyes. Receiver operating characteristic curves were used to describe the ability of MRW and pRNFL parameters to differentiate chiasmal CON from GON and healthy control eyes. Comparisons between areas under receiver operating characteristic curves (AUCs) were performed using the method of DeLong and associates.¹⁷ For each parameter, we also calculated a positive likelihood ratio (PLR = sensitivity / [1 - specificity]) and a negative likelihood ratio (NLR = [1 -

TABLE 2. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Measurements of Bruch Membrane Opening Minimum Rim Width and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements in Eyes With Chiasmal Compressive Optic Neuropathy, Glaucomatous Optic Neuropathy, and Controls.

Parameters	CON, Mean ± SD (n = 47)	GON, Mean ± SD (n = 27)	Controls, Mean ± SD (n = 41)	P Value ^a			AUC			Likelihood Ratios CON × GON	
				CON × CT	GON × CT	CON × GON	CON × CT	GON × CT	CON × GON	PLR	NLR
MRW											
G	211.2 ± 46.1	177.6 ± 38.4	314.3 ± 52.9	<.001	<.001	.003	0.92	0.98	0.72	1.98	0.51
T	141.9 ± 36.6	146.5 ± 39.5	223.4 ± 57.5	<.001	<.001	.509	0.90	0.87	0.51	1.29	0.77
ST	200.4 ± 51.1	175.2 ± 53.0	302.8 ± 57.6	<.001	<.001	.092	0.91	0.96	0.62	1.30	0.79
IT	232.0 ± 50.8	153.9 ± 63.9	335.6 ± 81.2	<.001	<.001	<.001	0.88	0.95	0.84	4.48	0.21
N	222.4 ± 67.8	192.8 ± 48.7	341.4 ± 72.4	<.001	<.001	.108	0.88	0.96	0.64	1.85	0.57
SN	245.4 ± 70.4	200.6 ± 49.7	354.0 ± 53.1	<.001	<.001	.003	0.91	0.98	0.71	1.91	0.54
IN	283.2 ± 61.0	208.8 ± 53.8	385.9 ± 77.1	<.001	<.001	<.001	0.85	0.98	0.84	4.48	0.21
HZ	182.1 ± 45.9	169.7 ± 39.8	282.4 ± 52.2	<.001	<.001	.345	0.92	0.95	0.59	1.41	0.72
VT	240.3 ± 48.0	184.6 ± 39.6	344.6 ± 59.0	<.001	<.001	<.001	0.91	0.99	0.82	3.45	0.30
pRNFL											
G	56.8 ± 13.8	71.3 ± 14.4	101.2 ± 10.9	<.001	<.001	.001	0.99	0.97	0.79	2.30	0.45
T	34.3 ± 9.5	54.1 ± 12.3	68.9 ± 7.8	<.001	<.001	<.001	1.00	0.86	0.91	11.78	0.14
ST	93.3 ± 24.7	87.5 ± 30.2	125.9 ± 21.0	<.001	<.001	.130	0.84	0.85	0.58	1.29	0.76
IT	110.3 ± 27.6	77.5 ± 28.4	148.7 ± 31.4	<.001	<.001	<.001	0.87	0.93	0.82	3.20	0.23
N	32.1 ± 15.9	66.1 ± 19.0	82.4 ± 17.7	<.001	.030	<.001	0.99	0.77	0.89	4.36	0.23
SN	72.7 ± 26.3	86.6 ± 25.7	119.0 ± 29.2	<.001	.001	.026	0.89	0.82	0.69	1.84	0.51
IN	57.3 ± 23.7	86.7 ± 24.7	122.7 ± 31.9	<.001	<.001	.003	0.95	0.83	0.83	3.64	0.25
HZ	33.2 ± 11.1	60.1 ± 13.8	75.7 ± 8.4	<.001	.001	<.001	1.00	0.86	0.93	5.89	0.15
VT	83.4 ± 18.4	84.6 ± 16.3	129.1 ± 17.3	<.001	<.001	.937	0.96	0.97	0.53	1.29	0.76

AUC = area under the receiver operating characteristic curve, CON = compressive optic neuropathy group, CT = control group, G = global, GON = glaucomatous optic neuropathy group, HZ = horizontal average, IN = inferonasal, IT = inferotemporal, MRW = minimal rim width, N = nasal, NLR = negative likelihood ratio, PLR = positive likelihood ratio, pRNFL = peripapillary retinal nerve fiber layer, SN = superonasal, ST = superotemporal, T = temporal, VT = vertical average.

^aGeneralized estimating equations. Significant P values are in bold.

sensitivity] / specificity). P values of <.05 were considered significant. All statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics software, version 25.0 (IBM Corp).

RESULTS

Table 1 presents the participants' demographic and perimetric data collected at the time of OCT and VF examination. The gender distribution was similar for the 3 groups ($P > .05$, χ^2 test). No significant difference in mean age was found between patients with chiasm compression and controls ($P = .187$), but patients were significantly older in the glaucoma group than in the 2 other groups ($P < .01$, for both). Disc area based on BMO measurements was significantly larger in the glaucoma group than in the 2 other groups. We therefore adopted age and BMO area as cofactors in the subsequent statistical analysis. MD and the 6 VF sector parameters evaluated were significantly smaller in CON and GON patients than in controls (Table 1). The assessment of the 24-2 sectors according to the Garway-

Heath and associates¹⁶ map revealed significant differences between CON and GON with regard to sensitivity in all sectors except VF sector 2 (superior outer test points) (Table 1).

Global and sector OCT values are summarized in Table 2. Figure 2 shows examples of findings in eyes from each group. Mean pRNFL and MRW thickness values (all sectors) were significantly smaller in chiasmal CON and GON than in controls. pRNFL parameters (AUC = 0.84-1.00) were slightly better than MRW parameters (AUC = 0.85-0.92) at discriminating between chiasmal CON and controls. The pRNFL parameters with the greatest AUC (T and HZ, both AUC = 1.00) performed significantly better ($P = .012$) than the MRW parameters with the greatest AUC (G and HZ, both AUC = 0.92). However, when comparing GON and control eyes, pRNFL (AUC = 0.82-0.97) and MRW (AUC = 0.87-0.99) were equally effective. No significant difference was found between the best-performing MRW parameter (VT, AUC = 0.99) and the best-performing pRNFL parameter (G or VT, both AUC = 0.97).

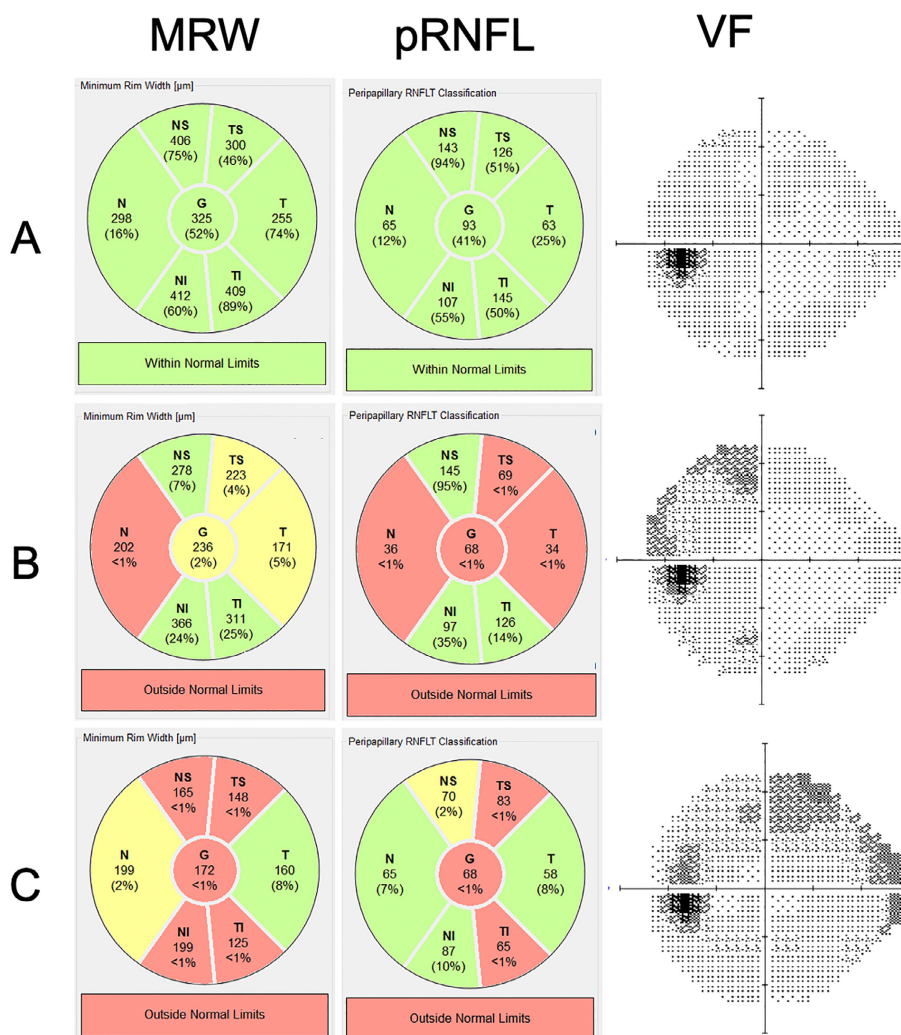


FIGURE 2. Examples of spectral-domain optical coherence tomography measurements of Bruch membrane opening minimal rim width (MRW, left column), peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL, middle column) and Humphrey 24-2 visual field (VF, right column) in a control eye (A), an eye with band atrophy (B), and an eye with glaucoma (C). Note the predominant (but not exclusive) reduction of MRW and pRNFL in the horizontal parameters of the eye with band atrophy and in the vertical parameters of the eye with glaucoma.

When comparing the ability of MRW and pRNFL to distinguish CON and GON patients from controls, we found MRW to be better at distinguishing GON from controls than CON from controls based on IN (AUC = 0.98 and

0.85, respectively; $P = .003$), VT (AUC = 0.99 and 0.91; $P = .012$), and SN (AUC = 0.98 and 0.91, respectively; $P = .033$). No significant difference was observed for the remaining 6 parameters. However, pRNFL was better at

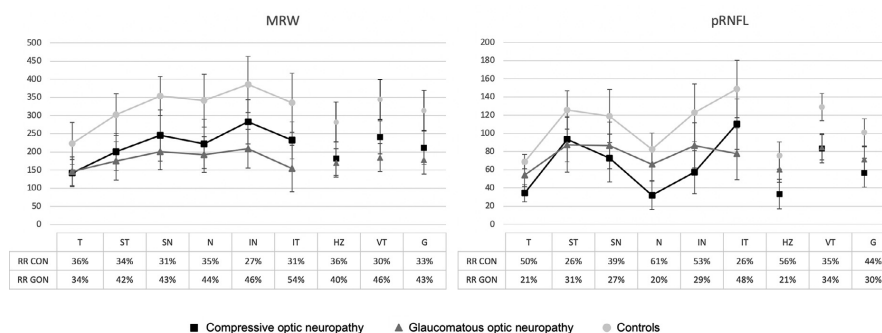


FIGURE 3. Graphic representation of optical coherence tomography measurements of Bruch membrane opening minimum rim width (MRW, left) and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (pRNFL, right) in eyes with chiasmal compressive optic neuropathy (CON), glaucomatous optic neuropathy (GON) and controls. Under each graphic, note the respective sector reduction rate (RR) of patients versus controls. Values are depicted for each sector measured around the optic nerve head, from the temporal (T) to the inferotemporal sector (IT), and for averaged segments: horizontal (HZ), vertical (VT) and global (G). The SD of each sector is represented in the graph.

discriminating CON from controls than GON from controls based on N (AUC = 0.99 vs 0.77; $P < .001$), T (AUC = 1.00 vs 0.86; $P = .013$), IN (AUC = 0.95 vs 0.83; $P = .028$), and HZ (AUC = 1.00 vs 0.86; $P = .006$). No significant difference was observed for the remaining parameters. Figure 3 shows the RRs of MRW and pRNFL in all 3 groups. RR was greater for MRW parameters in GON eyes (IT = 54%, IN = 46%, VT = 46%) and greater for pRNFL in CON eyes (NS = 61%, HZ = 56%).

Table 2 also shows a direct comparison between chiasmal CON and GON eyes. The MRW parameters were significantly smaller in GON eyes than in CON eyes in all but T, ST, and HZ. IN (AUC = 0.84), IT (AUC = 0.84), and VT (AUC = 0.82) were the best parameters to discriminate between CON and GON, with no statistically significant difference between them ($P = .902-.786$). PLR was 4.48 for both IN and IT, followed by 3.45 for VT. The corresponding figures for NLR were 0.21 and 0.30. However, pRNFL thickness was significantly smaller in CON eyes than in glaucoma eyes with regard to G, ST, N, SN, and IN. Conversely, only IT was significantly thinner in GON than in CON eyes. The pRNFL parameters that most efficiently differentiated CON from glaucoma were HZ (AUC = 0.93), T (AUC = 0.91), N (AUC = 0.89), IN (AUC = 0.83), and IT (AUC = 0.82). PLR was 11.78, 5.89, and 4.36 for HZ, ST, and SN, respectively. The corresponding values for NLR were 0.14, 0.15, and 0.23.

Table 3 shows a comparison between mean MRW:pRNFL ratios in controls, chiasmal CON, and GON eyes along with AUC, PLR, and NLR values. The

mean MRW:pRNFL ratios were significantly higher in CON eyes than in GON eyes (AUC = 0.81-0.99) in all but ST ($P = .312$) and IT ($P = .379$). The MRW:pRNFL ratios for HZ (AUC = 0.99), SN (AUC = 0.98), IN (AUC = 0.97), and G (AUC = 0.94) had the most power to discriminate between CON and GON, with no significant difference between them ($P > .05$). PLR was 25.85, 12.64, and 8.04 for HZ, N, and IN, respectively. The corresponding figures for NLR were 0.04, 0.07, and 0.12 (Table 3). In other words, MWR:pRNFL ratios were significantly better than MRW or pRNFL measurements alone at distinguishing between GON and chiasmal CON.

DISCUSSION

Much has been published on the difficulty of differentiating glaucomatous from nonglaucomatous ODC, especially in patients with chronic progressive rim loss or absence of acute visual symptoms and specific history clues.^{6,18,19} CON and glaucoma are good examples of this problem, especially when the intraocular pressure is normal or when elevated pressure escapes detection. The findings of our study confirm that compressive chiasmal lesions are associated with significant ODC, potentially causing confusion with glaucoma, in agreement with a number of previous studies based on fundus stereophotography^{3,4} and, more recently, OCT and Heidelberg retinal tomography.¹¹

TABLE 3. Comparison of Minimal Rim Width and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Ratio in Eyes With Chiasmal Compressive Optic Neuropathy, Glaucomatous Optic Neuropathy, and Controls

Parameters	CON, Mean ± SD	GON, Mean ± SD	Controls, Mean ± SD	P Value ^a (3-Group Comparisons)			Discrimination Ability: CON × GON				
				CON × CT	GON × CT	CON × GON	AUC ^b	S/E ≥ 95% ^c	S/E ≥ 80% ^d	PLR ^b	NLR ^b
MRW:pRNFL ratio											
G	3.8 ± 0.7	2.5 ± 0.5	3.1 ± 0.5	.006	.001	<.001	0.94	81/96	91/81	5.74	0.17
T	4.4 ± 1.8	2.8 ± 0.8	3.3 ± 0.9	.029	.069	<.001	0.86	47/96	74/81	4.02	0.31
ST	2.2 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.4 ± 0.5	.068	.051	.730	0.54	11/96	15/81	1.03	0.97
IT	2.7 ± 3.8	2.0 ± 0.5	2.5 ± 1.6	.773	.504	.144	0.60	02/96	30/81	1.67	0.54
N	8.1 ± 3.9	3.1 ± 0.8	4.2 ± 1.0	<.001	.061	<.001	0.98	91/96	96/81	12.64	0.07
SN	3.7 ± 1.5	2.5 ± 0.9	3.0 ± 0.6	.310	.025	<.001	0.81	47/96	66/81	3.16	0.38
IN	5.5 ± 1.8	2.5 ± 0.6	3.3 ± 0.7	<.001	.004	<.001	0.97	87/96	94/81	8.04	0.12
HZ	5.8 ± 1.5	2.9 ± 0.6	3.8 ± 0.8	<.001	<.001	<.001	0.99	96/96	100/81	25.85	0.04
VT	2.9 ± 0.4	2.2 ± 0.4	2.7 ± 0.5	.309	<.001	<.001	0.90	62/96	83/81	2.80	0.24

AUC = area under the receiver operating characteristic curve, G = global, HZ = horizontal average, IN = inferonasal, IT = inferotemporal, MRW = minimal rim width, N = nasal, pRNFL = peripapillary retinal nerve fiber layer, SN = superonasal, ST = superotemporal, T = temporal, VT = vertical average.

^aGeneralized estimating equations. Significant *P* values are in bold.

^bAUC with sensitivity and specificity and positive likelihood ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR) values resulting from comparison of CON and glaucoma eyes.

^cS/E ≥ 95%: sensibility when specificity ≥ 95%.

^dS/E ≥ 80%: sensibility when specificity ≥ 80%.

To better understand CON-related MRW abnormalities, we directly compared GON eyes with chiasm CON eyes previously matched for MD of VF loss. The global average MRW was significantly smaller in GON eyes than in CON eyes, in accordance with the results of Hata and associates¹¹ and Danesh-Meyer and associates,⁷ both of which found C/D ratios to be significantly larger in GON than in CON. In our study, however, we further compared the cupping effect in the 2 groups for each sector and average. GON had greater cupping effect than chiasmal CON in IT, SN, IN, and VT measurements, but the 2 diseases had a similar effect in T, ST, N, and HZ measurements. The similar effect of these 2 conditions on certain MRW parameters, especially ST, highlights the risk of diagnostic confusion when cupping alone is evaluated. ST and IT appear to be the best MRW parameters for discriminating the 2 conditions (AUC = 0.84, PLR = 4.48, NLR = 0.21). The figures documenting the preferential reduction of the upper and lower disc sector in GON are in perfect agreement with long-standing clinical experience of vertically elongated cupping in this condition.

When pRNFL measurements were compared in the 2 groups of diseases, chiasmal CON eyes were confirmed to have significantly smaller pRNFL values in the temporal and nasal sectors, matching the findings of Danesh-Meyer and associates⁷ and in agreement with what is expected based on careful clinical observation in the 2 conditions. A similar reduction was found for IN, SN, and

G parameters. In contrast, pRNFL thickness was significantly reduced in the IT sector in eyes with GON. Our study supports the claim that pRNFL measurements of TS provides the best discrimination between CON and GON (AUC = 0.91, PLR = 11.78, NLR = 0.14). In other words, the 2 sets of measurements show a clear tendency for greater MRW loss in GON and greater pRNFL loss in CON, provided the 2 are matched with regard to VF loss.

Because our patients were selected based on chiasm compressive-related temporal VF defect, pRNFL loss was predominant along the horizontal meridian, as expected for patients with BA of the optic nerve. Indeed, when compared with controls, the RR value of 4 pRNFL parameters (T, SN, IN, and HZ) in the CON group was ≥ 50% (Figure 3). However, despite the predominance of axonal loss along the horizontal meridian (which is exclusively supplied by the nasal hemiretinal ganglion cells), a marked reduction was observed in all parameters. This is because some of the retinal nerve fibers originating in the nasal retina enter the optic disc in the superior and inferior sectors, while the bundles originating in the temporal retina enter the disc in ST and IT only, supporting the findings of a number of previous studies.^{7,20-22} However, to our knowledge, our study was the first to show that MRW is also diffusely reduced in chiasmal CON, slightly more so in T, N, and HZ (RR = 36%, 35%, and 36%, respectively) than in SN, ST, IN, IT, and VT (RR = 27%-34%).

In GON eyes, however, although pRNFL was also significantly reduced compared with healthy controls in all parameters, the greatest reduction was observed in IT (RR = 48%), a finding compatible with previous findings indicating that pRNFL loss in glaucoma preferentially affects IT.²³ When comparing CON with GON, pRNFL was found to be significantly smaller in chiasmal CON in all parameters except IT, which was significantly smaller in GON. A combined analysis of MRW and pRNFL parameters revealed that for CON to match GON with regard to ODC, a significantly greater reduction in pRNFL was necessary, for example, in ST (CON: RR = 50%; GON: RR = 21%) and HZ (CON: RR = 56%; GON: RR = 21%), which displayed similar levels of MRW thinning in both diseases (Figure 3).

Furthermore, a close look at our findings reveals some relevant differences between CON and GON with regard to ODC patterns: CON was associated with diffuse MRW reduction (RR = 27%-36%) without preference for IT (RR = 31%) or VT (RR = 30%), and GON was associated with more marked diffuse MRW reduction (RR = 34%-54%) and a clear preference for IT (RR = 54%) and VT (RR = 46%). However, not all patients with glaucoma present this inferior MRW thinning pattern; when this is not the case, a significant juxtaposition of MRW abnormalities may be expected. MRW measurements alone are therefore hardly enough to distinguish CON from GON.

To better understand the differential impact on ODC and pRNFL loss in GON and CON, we calculated an MRW:pRNFL ratio for the global average and for each sector. When the ratios of the 2 groups were compared, a striking difference became evident: with the exception of ST and IT, ratios were significantly greater in CON eyes, as shown by the high AUC values (0.99 HZ, 0.98 N, 0.97 IN). The corresponding PLR values were 25.85, 12.64, and 8.04. These findings highlight a difference between the 2 diseases and may prove useful in distinguishing structural abnormalities of diagnostic relevance. The relative preferential loss of MRW compared with pRNFL in eyes with glaucoma is in agreement with the study of Fortune and associates,²⁴ who found experimental glaucoma in nonhuman primates to lead to ONH rim tissue thinning, exceeding the amount of pRNFL thinning.

Current knowledge suggests the cupping mechanism in glaucoma involves not only damage to the retinal ganglion cell axons in the lamina cribrosa of the ONH, but also deformation, remodeling, and mechanical failure of the ONH connective tissue, affecting astrocytes, microglia, fibroblasts, and oligodendrocyte in the disc as well.^{25,26} However, in CON from intracranial lesions, damage is thought to be limited to axonal loss, with relative sparing of ONH connective tissue and glial cells. Portney and Roth²⁷ performed a postmortem evaluation of a patient with pallor and

cupping of the optic nerve from an intracranial aneurysm and found the nerve fibers in the disc to be atrophic or collapsed, decreasing the width of the prelaminar tissue, while the astroglial cells retained their columnar configuration despite being compressed. Because glial cells and connective ONH tissue tend to be spared in CON more than in glaucoma, less cupping and more pallor of the remnant rim is a likely finding in CON. Considering the use of pRNFL loss as a proxy for disc pallor, the ratio between MRW (an indicator of cupping) and pRNFL (a possible surrogate of pallor) might be a useful parameter for differentiating glaucoma from nonglaucomatous ODC.

Recently, Leaney and associates¹⁴ compared GON with other types of optic nerve disease using average and sector MRW measurements and MRW:pRNFL ratios. Both MRW measurements and MRW:pRNFL ratios were efficient at distinguishing between NTG and other optic nerve diseases, and between glaucomatous and nonglaucomatous optic disc abnormalities. However, most of the patients studied had optic nerve diseases particularly not usually associated with ODC, such as ischemic optic neuropathy (n = 22), optic neuritis (n = 14), and disc drusen (n = 4). Only 8 of 54 patients had CON, the condition that is most importantly mistaken for GON due to chronic clinical course and ODC. Focusing on patients with chiasmal CON, our study draws attention to the fact that although some MRW parameters are useful (ie, G, SN, and IT), other parameters may be a source of confusion. Therefore, it is important to also compare the findings of the pRNFL in the 2 conditions and ideally estimate the MRW:pRNFL ratios to increase diagnostic power, especially when nasal, temporal, and horizontal average parameters are measured.

In conclusion, our study shows that chiasmal CON leads to ODC and significant MRW thinning, a finding easily mistaken for GON. Because the MRW thinning patterns in the 2 diseases overlap to a considerable extent, MRW measurements alone cannot reliably distinguish CON from GON. The combination of MRW and pRNFL measurements and MRW:pRNFL ratios increases the ability to discriminate between the 2 conditions. Although further studies are necessary to confirm our findings, we believe that MRW:pRNFL ratios will prove a useful addition to the differential diagnosis of glaucoma and CONs.

Two limitations of the study are the inclusion in the sample of patients with high-tension glaucoma and patients previously treated for chiasmal compressive lesions. Normal and high-tension glaucoma are likely to have similar MRW and pRNFL findings,⁹ and significant residual visual loss and optic disc abnormalities from previously treated CON is likely to mimic the findings in patients with longstanding untreated CON; nevertheless, caution is advised when extrapolating our results to the differential diagnosis of NTG and CON in the clinical setting.

Funding/Support: Supported by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, grant 2013/26585-5), CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior, Brasília, Brazil, and CNPq- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (308172/2018-3), Brasília, Brazil. Financial Disclosures: The sponsors and funding organizations had no role in the design or conduct of this research. All authors attest that they meet the current ICMJE criteria for authorship.

REFERENCES

- Nguyen J, Rothman A, Gonzalez N, et al. Macular ganglion cell and inner plexiform layer thickness is more strongly associated with visual function in multiple sclerosis than bruch membrane opening-minimum rim width or peripapillary retinal nerve fiber layer thicknesses. *J Neuroophthalmol*. 2019;39(4):444–450.
- Burgoyne C. The morphological difference between glaucoma and other optic neuropathies. *J Neuroophthalmol*. 2015;35(1):S8–S21 suppl.
- Trobe JD, Glaser JS, Cassady J, Herschler J, Anderson DR. Nonglaucomatous excavation of the optic disc. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(6):1046–1050.
- Bianchi-Marzoli S, Rizzo JF, Brancato R, Lessell S. Quantitative analysis of optic disc cupping in compressive optic neuropathy. *Ophthalmology*. 1995;102(3):436–440.
- Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. The prevalence of cupping in end-stage arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2001;108(3):593–598.
- Fraser CL, White AJ, Plant GT, Martin KR. Optic nerve cupping and the neuro-ophthalmologist. *J Neuroophthalmol*. 2013;33(4):377–389.
- Danesh-Meyer HV, Yap J, Frampton C, Savino PJ. Differentiation of compressive from glaucomatous optic neuropathy with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1516–1523.
- Ahmed II, Feldman F, Kucharczyk W, Trope GE. Neuroradiologic screening in normal-pressure glaucoma: study results and literature review. *J Glaucoma*. 2002;11(4):279–286.
- Wong A, Matheos K, Prime Z, HV Danesh-Meyer. Variations in optic nerve head morphology by intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(11):2219–2226.
- Unsold R, Hoyt WF. Band atrophy of the optic nerve. The histology of temporal hemianopsia. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(9):1637–1638.
- Hata M, Miyamoto K, Oishi A, et al. Comparison of optic disc morphology of optic nerve atrophy between compressive optic neuropathy and glaucomatous optic neuropathy. *PLoS One*. 2014;9(11).
- Chauhan BC, O'Leary N, AlMobarak FA, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology*. 2013;120(3):535–543.
- Resch H, Mitsch C, Pereira I, et al. Optic nerve head morphology in primary open-angle glaucoma and nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy measured with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(8):e1018–e1024.
- Leaney JC, Nguyen V, Miranda E, et al. Bruch's membrane opening minimum rim width provides objective differentiation between glaucoma and nonglaucomatous optic neuropathies. *Am J Ophthalmol*. 2020;218:164–172.
- Anderson DR, Chauhan B, Johnson C, Katz J, Patella VM, Drance SM. Criteria for progression of glaucoma in clinical management and in outcome studies. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(6):827–829.
- Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1809–1815.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–845.
- Ambati BK, Rizzo JF. Nonglaucomatous cupping of the optic disc. *Int Ophthalmol Clin*. 2001;41(1):139–149.
- Dias DT, Ushida M, Battistella R, Dorairaj S, Prata TS. Neurophthalmological conditions mimicking glaucomatous optic neuropathy: analysis of the most common causes of misdiagnosis. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):2.
- Monteiro ML, Leal BC, Rosa AA, Bronstein MD. Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(7):896–899.
- Kanamori A, Nakamura M, Matsui N, et al. Optical coherence tomography detects characteristic retinal nerve fiber layer thickness corresponding to band atrophy of the optic discs. *Ophthalmology*. 2004;111:2278–2283.
- 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;147:56–63 e2.
- Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res*. 2013;32:1–21.
- Fortune B, Reynaud J, Hardin C, Wang L, Sigal IA, Burgoyne CF. Experimental glaucoma causes optic nerve head neural rim tissue compression: a potentially important mechanism of axon injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(10):4403–4411.
- Yang H, Reynaud J, Lockwood H, et al. The connective tissue phenotype of glaucomatous cupping in the monkey eye - clinical and research implications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;59:1–52.
- Lee EJ, Han JC, Park DY, Kee C. A neuroglia-based interpretation of glaucomatous neuroretinal rim thinning in the optic nerve head. *Prog Retin Eye Res*. 2020;77.
- Portney GL, Roth AM. Optic cupping caused by an intracranial aneurysm. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(1):98–103.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burgoyne C. The morphological difference between glaucoma and other optic neuropathies. *J Neuroophthalmol.* Sep 2015;35 Suppl 1:S8-S21. doi:10.1097/WNO.0000000000000289
2. Hassanpoor N, Niyousha M. Severe Optic Disc Cupping Following the Methanol Toxicity in a 20-Year-old Man: A Case Report. *Iran J Med Sci.* Sep 2021;46(5):395-398. doi:10.30476/IJMS.2021.88370.1914
3. Walsh JT, Robbins SL, Savino PJ. Visual Field Loss in a Patient with Optic Disc Cupping. Article in Press. *JAMA Ophthalmology.* 2019;doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.1173
4. Sharma M, Volpe NJ, Dreyer EB. Methanol-induced optic nerve cupping. Case Reports. *Arch Ophthalmol.* Feb 1999;117(2):286.
5. Senthil S, Turaga K. Bilateral normal tension glaucoma: Can this be nutritional? *Indian J Ophthalmol.* Jul 2017;65(7):625-628. doi:10.4103/ijo.IJO_794_16
6. Fournier AV, Damji KF, Epstein DL, Pollock SC. Disc excavation in dominant optic atrophy: differentiation from normal tension glaucoma. Case Reports. *Ophthalmology.* Sep 2001;108(9):1595-602.
7. Mashima Y, Kimura I, Yamamoto Y, et al. Optic disc excavation in the atrophic stage of Leber's hereditary optic neuropathy: comparison with normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Feb 2003;241(2):75-80. doi:10.1007/s00417-002-0598-0
8. Souto FMS, de Vasconcellos JPC, de Melo MB, Sartorato EL, Moura FC. Differentiating Leber Hereditary Optic Neuropathy from Normal-Tension Glaucoma. Article. *Neuro-Ophthalmology.* 2017;41(2):99-102. doi:10.1080/01658107.2017.1279185
9. Mansberger SL, MacKenzie PJ, Falardeau J. Optic disc cupping associated with neurosyphilis. Article. *Journal of Glaucoma.* 2013;22(2):80-83. doi:10.1097/IJG.0b013e3182311eb2
10. Sebag J, Thomas JV, Epstein DL, Grant WM. Optic disc cupping in arteritic anterior ischemic optic neuropathy resembles glaucomatous cupping. Case Reports. *Ophthalmology.* Mar 1986;93(3):357-61.
11. Quigley H, Anderson DR. Cupping of the optic disc in ischemic optic neuropathy. Article. *Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* 1977;83(5):OP-755-OP-762.
12. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. The prevalence of cupping in end-stage arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology.*

Mar 2001;108(3):593-8.

13. Jacobson L, Hellström A, Flodmark O. Large cups in normal-sized optic discs: A variant of optic nerve hypoplasia in children with periventricular leukomalacia. Article. *Archives of Ophthalmology*. 1997;115(10):1263-1269. doi:10.1001/archophth.1997.01100160433007

14. Aboobakar IF, Mettu P, El-Dairi MA. Nonglaucomatous Cupping: Fundus Photography and Spectral Domain Optical Coherence Tomography Imaging Features. *J Neuroophthalmol*. Dec 2016;36(4):402-403. doi:10.1097/WNO.0000000000000436

15. Steinsapir KD, Goldberg RA. Traumatic optic neuropathy. Review. *Surv Ophthalmol*. May-Jun 1994;38(6):487-518.

16. Hokazono K, Moura FC, Monteiro MLR. Optic nerve meningioma mimicking progression of glaucomatous axonal damage: A case report. Article. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2008;71(5):725-728.

17. Karl D, Gillan SN, Goudie C, Sanders R. Giant prolactinoma mimicking low-tension glaucoma at presentation. *BMJ Case Rep*. Feb 06 2015;2015doi:10.1136/bcr-2014-207634

18. Pellegrini F, Marullo M, Zappacosta A, Liberali T, Cuna A, Lee AG. Suprasellar meningioma presenting with glaucomatous type cupping. *Eur J Ophthalmol*. Jun 22 2020;1120672120937674. doi:10.1177/1120672120937674

19. Nucci C, Aiello F, Giuliano M, Colosimo C, Mancino R. Ophthalmic segment of internal carotid artery aneurysm mimicking normal tension glaucoma. *Int Ophthalmol*. Dec 2016;36(6):907-914. doi:10.1007/s10792-016-0206-7

20. Netto MP, Ferrari PV, Herrerias BT, Hirai FE, Gracitelli CPB. Internal carotid artery aneurysm mimicking normal-tension glaucoma. Letter. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2018;81(2):148-152. doi:10.5935/0004-2749.20180032

21. Cheour M, Mazlout H, Agrebi S, et al. [Compressive optic neuropathy secondary to a pituitary macroadenoma]. *J Fr Ophthalmol*. Jun 2013;36(6):e101-4. doi:10.1016/j.jfo.2012.08.014

22. Micieli JA, Margolin EA. Optic Disc Cupping Due to Dolichoectatic Internal Carotid Artery Optic Nerve Compression. *J Neuroophthalmol*. Dec 01 2021;41(4):e560-e565. doi:10.1097/WNO.0000000000001113

23. Manor RS. Documented optic disc cupping in compressive optic neuropathy. Note. *Ophthalmology*. 1995;102(11):1577-1578.

24. Fingeret M, Medeiros FA, Susanna R, Weinreb RN. Five rules to evaluate the

optic disc and retinal nerve fiber layer for glaucoma. *Optometry*. Nov 2005;76(11):661-8. doi:10.1016/j.optm.2005.08.029

25. Susanna R, Vessani RM. New findings in the evaluation of the optic disc in glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. Mar 2007;18(2):122-8. doi:10.1097/ICU.0b013e328040bfe0

26. Koh YY, Lai CC, Chen HSL, Yeung L, Ku WC, Chuang LH. Optic disc hemorrhage in nonglaucomatous eyes: A cross-sectional study with average 8-year follow-up. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237796. doi:10.1371/journal.pone.0237796

27. Banc A, Bianchi Marzoli S. Parapapillary atrophy in optic neuropathies: Histology and clinical relevance. *Eur J Ophthalmol*. Jan 2022;32(1):95-101. doi:10.1177/11206721211060655

28. Blumenthal EZ, Girkin CA, Dotan S. Glaucomatous-like cupping associated with slow-growing supra-sellar intracranial lesions. Article. *Neuro-Ophthalmology*. 2006;30(5):111-115. doi:10.1080/01658100600980974

29. Greenfield DS. Glaucomatous versus nonglaucomatous optic disc cupping: Clinical differentiation. Review. *Seminars in Ophthalmology*. 1999;14(2):95-108. doi:10.3109/08820539909056069

30. Fraser CL, White AJR, Plant GT, Martin KR. Optic nerve cupping and the neuro-ophthalmologist. Review. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2013;33(4):377-389. doi:10.1097/WON.0000000000000080

31. Trobe JD, Glaser JS, Cassady J, Herschler J, Anderson DR. Nonglaucomatous excavation of the optic disc. *Arch Ophthalmol*. Jun 1980;98(6):1046-50.

32. Bianchi-Marzoli S, Rizzo JF, Brancato R, Lessell S. Quantitative analysis of optic disc cupping in compressive optic neuropathy. *Ophthalmology*. Mar 1995;102(3):436-40.

33. Ahmed, II, Feldman F, Kucharczyk W, Trope GE. Neuroradiologic screening in normal-pressure glaucoma: study results and literature review. *J Glaucoma*. Aug 2002;11(4):279-86. doi:10.1097/00061198-200208000-00002

34. Senthil S, Nakka M, Sachdeva V, Goyal S, Sahoo N, Choudhari N. Glaucoma Mimickers: A major review of causes, diagnostic evaluation, and recommendations. *Semin Ophthalmol*. Mar 10 2021:1-21. doi:10.1080/08820538.2021.1897855

35. Hokazono K, Moura FC, Monteiro ML. [Optic nerve meningioma mimicking progression of glaucomatous axonal damage: a case report]. Case Reports. *Arq Bras Oftalmol*. Sep-Oct 2008;71(5):725-8. Meningioma do nervo optico simulando progressao de dano axonal glaucomatoso: relato de caso.

36. Thonginnetra O, Greenstein VC, Chu D, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Normal versus high tension glaucoma: a comparison of functional and structural defects. *J Glaucoma*. Mar 2010;19(3):151-7. doi:10.1097/IJG.0b013e318193c45c
37. Wong A, Matheos K, Prime Z, Danesh-Meyer HV. Variations in optic nerve head morphology by intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Nov 2017;255(11):2219-2226. doi:10.1007/s00417-017-3779-6
38. Broadway DC, Nicolela MT, Drance SM. Optic disk appearances in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. Jun 1999;43 Suppl 1:S223-43. doi:10.1016/s0039-6257(99)00007-7
39. Realini T, Weinreb RN, Wisniewski SR. Diurnal intraocular pressure patterns are not repeatable in the short term in healthy individuals. *Ophthalmology*. Sep 2010;117(9):1700-4. doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.044
40. Realini T, Weinreb RN, Wisniewski S. Short-term repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous individuals. *Ophthalmology*. Jan 2011;118(1):47-51. doi:10.1016/j.ophtha.2010.04.027
41. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, Tello C, Ritch R. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. Jun 2006;124(6):793-7. doi:10.1001/archophth.124.6.793
42. Liu JH, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Apr 2003;44(4):1586-90. doi:10.1167/iovs.02-0666
43. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Dec 1998;39(13):2707-12.
44. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. Apr 1975;79(4):557-66. doi:10.1016/0002-9394(75)90792-8
45. NEWELL FW, KRILL AE. DIURNAL TONOGRAPHY IN NORMAL AND GLAUCOMATOUS EYES. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1964;62:349-74.
46. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. Aug 1991;109(8):1090-5. doi:10.1001/archophth.1991.01080080050026
47. Mansouri K, Tanna AP, De Moraes CG, Camp AS, Weinreb RN. Review of the measurement and management of 24-hour intraocular pressure in patients with glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(2):171-186.

doi:10.1016/j.survophthal.2019.09.004

48. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* Jun 2002;120(6):714-20; discussion 829-30. doi:10.1001/archopht.120.6.714

49. Gordon MO, Kass MA. What We Have Learned From the Ocular Hypertension Treatment Study. Article. *American Journal of Ophthalmology.* 2018;189:xxiv-xxvii. doi:10.1016/j.ajo.2018.02.016

50. Dias DT, Ushida M, Battistella R, Dorairaj S, Prata TS. Neurophthalmological conditions mimicking glaucomatous optic neuropathy: analysis of the most common causes of misdiagnosis. *BMC Ophthalmol.* Jan 10 2017;17(1):2. doi:10.1186/s12886-016-0395-x

51. Trobe JD, Glaser JS, Cassady JC. Optic atrophy. Differential diagnosis by fundus observation alone. *Arch Ophthalmol.* Jun 1980;98(6):1040-5.

52. O'Neill EC, Danesh-Meyer HV, Kong GX, et al. Optic disc evaluation in optic neuropathies: the optic disc assessment project. *Ophthalmology.* May 2011;118(5):964-70. doi:10.1016/j.ophtha.2010.09.002

53. Drummond SR, Weir C. Chiasmal compression misdiagnosed as normal-tension glaucoma: can we avoid the pitfalls? *Int Ophthalmol.* Apr 2010;30(2):215-9. doi:10.1007/s10792-009-9308-9

54. Kalenak JW, Kosmorsky GS, Hassenbusch SJ, Smith JL. Compression of the intracranial optic nerve mimicking unilateral normal-pressure glaucoma. Article. *Journal of Clinical Neuro-Ophthalmology.* 1992;12(4):230-235.

55. Gutman I, Melamed S, Ashkenazi I, Blumenthal M. Optic nerve compression by carotid arteries in low-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Dec 1993;231(12):711-7. doi:10.1007/BF00919286

56. Kupersmith MJ, Krohn D. Cupping of the optic disc with compressive lesions of the anterior visual pathway. *Ann Ophthalmol.* Oct 1984;16(10):948-53.

57. Gittinger JW, Miller NR, Keltner JL, Burde RM. Glaucomatous cupping -- sine glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1981 May-Jun 1981;25(6):383-90. doi:10.1016/0039-6257(81)90075-8

58. Donaldson L, Dezard V, Margolin E. Yield of investigations in patients with questionable nonglaucomatous optic neuropathy. *Can J Ophthalmol.* Jun 2023;58(3):219-223. doi:10.1016/j.jcjo.2022.01.013

59. Astorga-Carballo A, Serna-Ojeda JC, Camargo-Suarez MF. Chiasmal

syndrome: Clinical characteristics in patients attending an ophthalmological center. *Saudi J Ophthalmol.* 2017 Oct-Dec 2017;31(4):229-233. doi:10.1016/j.sjopt.2017.08.004

60. Kosior-Jarecka E, Wróbel-Dudzińska D, Pietura R, et al. Results of Neuroimaging in Patients with Atypical Normal-Tension Glaucoma. *Biomed Res Int.* 2020;2020:9093206. doi:10.1155/2020/9093206

61. Stroman GA, Stewart WC, Golnik KC, Curé JK, Olinger RE. Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol.* Feb 1995;113(2):168-72. doi:10.1001/archophth.1995.01100020050027

62. Stewart WC, Reid KK. Incidence of Systemic and Ocular Disease That May Mimic Low-Tension Glaucoma. *Journal of Glaucoma.* 1992;1:27-31. doi:10.1097/00061198-199204000-00007

63. Ahmed II, Feldman F, Kucharczyk W, Trope GE. Neuroradiologic screening in normal-pressure glaucoma: study results and literature review. *J Glaucoma.* Aug 2002;11(4):279-86. doi:10.1097/00061198-200208000-00002

64. Shiose Y. New System for Mass Screening of Glaucoma, as Part of Automated Multiphasic Health Testing Services. *Japanese Journal of Ophthalmology.* 1981;25:160-177.

65. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* Jan 2013;32:1-21. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.08.003

66. Monteiro ML, Hokazono K, Fernandes DB, et al. Evaluation of inner retinal layers in eyes with temporal hemianopic visual loss from chiasmal compression using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Apr 2014;55(5):3328-36. doi:10.1167/iovs.14-14118

67. Monteiro ML, Afonso CL. Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of axonal loss in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome. *Eye (Lond).* Apr 2014;28(4):390-8. doi:10.1038/eye.2013.301

68. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. Review. *Saudi J Ophthalmol.* Jan-Mar 2015;29(1):9-25. doi:10.1016/j.sjopt.2014.09.016

69. Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, Savino PJ, Danesh-Meyer HV. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. *J Clin Neurosci.* May 2014;21(5):735-40. doi:10.1016/j.jocn.2014.01.005

70. Pereira A, Monteiro ML. [Computerized and manual perimetry in patients with severe temporal visual field defects due to suprasellar tumors]. *Arq Bras Oftalmol.* 2005 Sep-Oct 2005;68(5):587-91. doi:10.1590/s0004-27492005000500003
71. Unsöld R, Hoyt WF. Band atrophy of the optic nerve. The histology of temporal hemianopsia. *Arch Ophthalmol.* Sep 1980;98(9):1637-8. doi:10.1001/archopht.1980.01020040489020
72. Monteiro MLR, Cunha LP, Costa-Cunha LVF, Maia OO, Oyamada MK. Relationship between optical coherence tomography, pattern electroretinogram and automated perimetry in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2009;50(8):3535-41. doi:10.1167/iovs.08-3093
73. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Nov 2006;47(11):4827-35.
74. Kanamori A, Nakamura M, Matsui N, et al. Optical coherence tomography detects characteristic retinal nerve fiber layer thickness corresponding to band atrophy of the optic discs. *Ophthalmology.* Dec 2004;111(12):2278-83. doi:10.1016/j.ophtha.2004.05.035
75. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol.* 1999 Jan-Feb 1999;43(4):293-320. doi:10.1016/s0039-6257(98)00049-6
76. Miller N, Subramanian P, Patel V. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology: The Essentials.* 4th ed. LWW; 2020:600.
77. Hernandez MR, Igoe F, Neufeld AH. Extracellular matrix of the human optic nerve head. *Am J Ophthalmol.* Aug 15 1986;102(2):139-48. doi:10.1016/0002-9394(86)90134-0
78. Kline LB. *Optic Nerve Disorders.* American Academy of Ophthalmology; 1996.
79. Triviño A, Ramírez JM, Salazar JJ, Ramírez AI, García-Sánchez J. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision Res.* Jul 1996;36(14):2015-28. doi:10.1016/0042-6989(95)00317-7
80. Anderson DR, Hoyt WF, Hogan MJ. The fine structure of the astroglia in the human optic nerve and optic nerve head. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1967;65:275-305.
81. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue

remodeling. *Prog Retin Eye Res.* May 2000;19(3):297-321. doi:10.1016/s1350-9462(99)00017-8

82. Elkington AR, Inman CB, Steart PV, Weller RO. The structure of the lamina cribrosa of the human eye: an immunocytochemical and electron microscopical study. *Eye (Lond).* 1990;4 (Pt 1):42-57. doi:10.1038/eye.1990.5

83. Hayreh SS. Optic disc changes in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* Mar 1972;56(3):175-85. doi:10.1136/bjo.56.3.175

84. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. *Handb Clin Neurol.* 2011;102:3-19. doi:10.1016/B978-0-444-52903-9.00007-8

85. Lee EJ, Han JC, Park DY, Kee C. A neuroglia-based interpretation of glaucomatous neuroretinal rim thinning in the optic nerve head. *Prog Retin Eye Res.* Jul 2020;77:100840. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100840

86. Golnik K. Nonglaucomatous optic atrophy. *Neurol Clin.* Aug 2010;28(3):631-40. doi:10.1016/j.ncl.2010.03.005

87. SNYDACKER D. THE NORMAL OPTIC DISC. OPHTHALMOSCOPIC AND PHOTOGRAPHIC STUDIES. *Am J Ophthalmol.* Dec 1964;58:958-64.

88. Zhang YX, Huang HB, Wei SH. Clinical characteristics of nonglaucomatous optic disc cupping. *Exp Ther Med.* Apr 2014;7(4):995-999. doi:10.3892/etm.2014.1508

89. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* Nov 2006;124(11):1579-83. doi:10.1001/archophth.124.11.1579

90. Piette SD, Sergott RC. Pathological optic-disc cupping. Review. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2006;17(1):1-6. doi:10.1097/01.icu.0000193072.17122.f3

91. Kirsch RE, Anderson DR. Clinical Recognition of Glaucomatous Cupping. *Am J Ophthalmol.* 09 2018;193:xxviii-xxxviii. doi:10.1016/j.ajo.2018.06.008

92. Bhatti MT, American Academy of O. *Neuro-ophthalmology.* BCSC basic and clinical science course 2022-2023, 5. American Academy of Ophthalmology; 2022:xviii, 488 pages.

93. Giaume C, Kirchhoff F, Matute C, Reichenbach A, Verkhratsky A. Glia: the fulcrum of brain diseases. *Cell Death Differ.* Jul 2007;14(7):1324-35. doi:10.1038/sj.cdd.4402144

94. Dressler J, Hanisch U, Kuhlisch E, Geiger KD. Neuronal and glial apoptosis in

- human traumatic brain injury. *Int J Legal Med.* Sep 2007;121(5):365-75. doi:10.1007/s00414-006-0126-6
95. Liu XZ, Xu XM, Hu R, et al. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *J Neurosci.* Jul 15 1997;17(14):5395-406.
96. Zhao X, Ahram A, Berman RF, Muizelaar JP, Lyeth BG. Early loss of astrocytes after experimental traumatic brain injury. *Glia.* Nov 2003;44(2):140-52. doi:10.1002/glia.10283
97. Baron JC, Yamauchi H, Fujioka M, Endres M. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* Jan 2014;34(1):2-18. doi:10.1038/jcbfm.2013.188
98. Minckler DS, McLean IW, Tso MO. Distribution of axonal and glial elements in the rhesus optic nerve head studied by electron microscopy. *Am J Ophthalmol.* Aug 1976;82(2):179-87. doi:10.1016/0002-9394(76)90416-5
99. Naumann GOH, Apple DJ. *Pathology of the Eye.* 1st ed. Springer, New York, N; 1986:998.
100. Trobe JD, Glaser JS, Cassady J. Nonglaucomatous excavation of the optic disc. Article. *Archives of Ophthalmology.* 1980;98(6):1046-1050.
101. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res.* Jan 2000;19(1):1-40. doi:10.1016/s1350-9462(99)00002-6
102. Portney GL, Roth AM. Optic cupping caused by an intracranial aneurysm. Article. *American Journal of Ophthalmology.* 1977;84(1):98-103.
103. Liu B, Teschemacher AG, Kasparov S. Neuroprotective potential of astroglia. *J Neurosci Res.* Nov 2017;95(11):2126-2139. doi:10.1002/jnr.24140
104. Barreto GE, Gonzalez J, Torres Y, Morales L. Astrocytic-neuronal crosstalk: implications for neuroprotection from brain injury. *Neurosci Res.* Oct 2011;71(2):107-13. doi:10.1016/j.neures.2011.06.004
105. Dai C, Khaw PT, Yin ZQ, Li D, Raisman G, Li Y. Structural basis of glaucoma: the fortified astrocytes of the optic nerve head are the target of raised intraocular pressure. *Glia.* Jan 2012;60(1):13-28. doi:10.1002/glia.21242
106. Cooper ML, Collyer JW, Calkins DJ. Astrocyte remodeling without gliosis precedes optic nerve Axonopathy. *Acta Neuropathol Commun.* May 10 2018;6(1):38. doi:10.1186/s40478-018-0542-0
107. 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. *Prog Retin Eye Res.* Jan 2005;24(1):39-73. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.06.001

108. Yang H, Thompson H, Roberts MD, Sigal IA, Downs JC, Burgoyne CF. Deformation of the early glaucomatous monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation in 3-D histomorphometric reconstructions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jan 21 2011;52(1):345-63. doi:10.1167/iovs.09-5122

109. Fortune B, Reynaud J, Hardin C, Wang L, Sigal IA, Burgoyne CF. Experimental Glaucoma Causes Optic Nerve Head Neural Rim Tissue Compression: A Potentially Important Mechanism of Axon Injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 08 01 2016;57(10):4403-11. doi:10.1167/iovs.16-20000

110. Patel N, McAllister F, Pardon L, Harwerth R. The effects of graded intraocular pressure challenge on the optic nerve head. *Exp Eye Res.* 04 2018;169:79-90. doi:10.1016/j.exer.2018.01.025

111. Sharma S, Tun TA, Baskaran M, et al. Effect of acute intraocular pressure elevation on the minimum rim width in normal, ocular hypertensive and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol.* 01 2018;102(1):131-135. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310232

112. Strouthidis NG, Fortune B, Yang H, Sigal IA, Burgoyne CF. Effect of acute intraocular pressure elevation on the monkey optic nerve head as detected by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Dec 09 2011;52(13):9431-7. doi:10.1167/iovs.11-7922

113. Morgan JE. Optic nerve head structure in glaucoma: Astrocytes as mediators of axonal damage. Article. *Eye.* 2000;14(3 B):437-444.

114. Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res.* Aug 2011;93(2):120-32. doi:10.1016/j.exer.2010.09.005

115. He L, Yang H, Gardiner SK, et al. Longitudinal detection of optic nerve head changes by spectral domain optical coherence tomography in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jan 29 2014;55(1):574-86. doi:10.1167/iovs.13-13245

116. Strouthidis NG, Fortune B, Yang H, Sigal IA, Burgoyne CF. Longitudinal change detected by spectral domain optical coherence tomography in the optic nerve head and peripapillary retina in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Mar 02 2011;52(3):1206-19. doi:10.1167/iovs.10-5599

117. Strickland RG, Garner MA, Gross AK, Girkin CA. Remodeling of the Lamina Cribrosa: Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches for Glaucoma. *Int J Mol Sci*. Jul 22 2022;23(15)doi:10.3390/ijms23158068
118. Quigley HA, Green WR. The histology of human glaucoma cupping and optic nerve damage: clinicopathologic correlation in 21 eyes. *Ophthalmology*. Oct 1979;86(10):1803-30. doi:10.1016/s0161-6420(79)35338-6
119. Betz P, Camps F, Collignon-Brach J, Lavergne G, Weekers R. Biometric study of the disc cup in open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1982;218(2):70-4. doi:10.1007/BF02153714
120. Jonas JB, Fernández MC, Naumann GO. Glaucomatous parapapillary atrophy. Occurrence and correlations. *Arch Ophthalmol*. Feb 1992;110(2):214-22. doi:10.1001/archopht.1992.01080140070030
121. Anderson DR. Ascending and descending optic atrophy produced experimentally in squirrel monkeys. *Am J Ophthalmol*. Nov 1973;76(5):693-711. doi:10.1016/0002-9394(73)90565-5
122. Nakano E, Hata M, Oishi A, et al. Quantitative comparison of disc rim color in optic nerve atrophy of compressive optic neuropathy and glaucomatous optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Aug 2016;254(8):1609-1616. doi:10.1007/s00417-016-3366-2
123. Drance SM, King D. The neuroretinal rim in descending optic atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(2):154-7. doi:10.1007/BF00164654
124. Kupfer C, Chumbley L, Downer JC. Quantitative histology of optic nerve, optic tract and lateral geniculate nucleus of man. *J Anat*. Jun 1967;101(Pt 3):393-401.
125. HOYT WF, LUIS O. The primate chiasm. Details of visual fiber organization studied by silver impregnation techniques. *Arch Ophthalmol*. Jul 1963;70:69-85. doi:10.1001/archopht.1963.00960050071013
126. Choudhari NS, Neog A, Fudnawala V, George R. Cupped disc with normal intraocular pressure: The long road to avoid misdiagnosis. Article. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2011;59(6):491-497. doi:10.4103/0301-4738.86320
127. Suh YW, Yoo C, Park JH, Jung JH, Kim YY. Chiasm-compressing rhabdomyosarcoma in a patient presumed to have juvenile-onset open-angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. Mar 2011;39(2):181-4. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02408.x
128. Hildebrand GD, Russel-Eggitt I, Saunders D, Hoyt WF, Taylor DSI. Bow-Tie Cupping: A New Sign of Chiasmal Compression. *Arch Ophthalmol*.

2010;128(12):1625-1626.

129. El Fekih L, Hmaied W, Moalla S, et al. Macroadénome hypophysaire révélé par un tableau clinique simulant un glaucome chronique. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2008/03/01/ 2008;31(3):303-306. doi:[https://doi.org/10.1016/S0181-5512\(08\)74810-1](https://doi.org/10.1016/S0181-5512(08)74810-1)

130. Oréfice F, Freitas C, Irochima F, Orefice JL. *Biomicroscopia comparada*. 3a edição ed. Guanabara Koogan; 2013.

131. Hoyt WF, Schlicke B, Eckelhoff RJ. Fundoscopic appearance of a nerve-fibre-bundle defect. *Br J Ophthalmol*. Aug 1972;56(8):577-83. doi:10.1136/bjo.56.8.577

132. Monteiro MLR. The Retinal Nerve Fiber Layer: How William F. Hoyt Opened Our Eyes to It. *J Neuroophthalmol*. Sep 2020;40 Suppl 1:S35-S42. doi:10.1097/WNO.0000000000001007

133. Hoyt WF, Frisén L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol*. Nov 1973;12(11):814-29.

134. Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol*. Aug 2013;156(2):218-227.e2. doi:10.1016/j.ajo.2013.04.016

135. 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*. Jan 2009;147(1):56-63.e2. doi:10.1016/j.ajo.2008.07.020

136. Monteiro ML, Leal BC, Rosa AA, Bronstein MD. Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. *Br J Ophthalmol*. Jul 2004;88(7):896-9.

137. Monteiro ML, Moura FC, Medeiros FA. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol*. May 2007;143(5):896-9.

138. Danesh-Meyer HV, Yap J, Frampton C, Savino PJ. Differentiation of compressive from glaucomatous optic neuropathy with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. Aug 2014;121(8):1516-23. doi:10.1016/j.ophtha.2014.02.020

139. Hata M, Miyamoto K, Oishi A, et al. Comparison of optic disc morphology of optic nerve atrophy between compressive optic neuropathy and glaucomatous optic neuropathy. *PLoS One*. 2014;9(11):e112403. doi:10.1371/journal.pone.0112403

140. Danthurebandara VM, Vianna JR, Sharpe GP, et al. Diagnostic accuracy of

glaucoma with sector-based and a new total profile-based analysis of neuroretinal rim and retinal nerve fiber layer thickness. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2016;57(1):181-187. doi:10.1167/iovs.15-17820

141. Reis ASC, Zangalli CES, Abe RY, et al. Intra- and interobserver reproducibility of Bruch's membrane opening minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *Acta ophthalmologica*. 2017:1-8. doi:10.1111/aos.13464

142. Reis AS, O'Leary N, Yang H, et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Apr 2012;53(4):1852-60. doi:10.1167/iovs.11-9309

143. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. Oct 2000;107(10):1809-15.

144. Chauhan BC, O'Leary N, AIMobarak FA, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology*. Mar 2013;120(3):535-543. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.055

145. Zangalli CS, Jammal AA, Reis ASC, et al. Minimum Rim Width and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness for Diagnosing Early to Moderate Glaucoma. *J Glaucoma*. Jun 01 2023;32(6):526-532. doi:10.1097/IJG.0000000000002156

146. Stagg BC, Medeiros FA. A Comparison of OCT Parameters in Identifying Glaucoma Damage in Eyes Suspected of Having Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020;3(2):90-96. doi:10.1016/j.ogla.2019.11.008

147. La Bruna S, Tsamis E, Zemborain ZZ, et al. A Topographic Comparison of OCT Minimum Rim Width (BMO-MRW) and Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer (cRNFL) Thickness Measures in Eyes With or Suspected Glaucoma. *J Glaucoma*. Aug 2020;29(8):671-680. doi:10.1097/IJG.0000000000001571

148. Wu Z, Vianna JR, Reis ASC, et al. Qualitative evaluation of neuroretinal rim and retinal nerve fibre layer on optical coherence tomography to detect glaucomatous damage. *Br J Ophthalmol*. Jul 2020;104(7):980-984. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314611

149. Cho HK, Kee C. Rate of Change in Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width and Peripapillary RNFL in Early Normal Tension Glaucoma. *J Clin Med*. Jul 22 2020;9(8)doi:10.3390/jcm9082321

150. Park DY, Lee EJ, Han JC, Kee C. Applicability of ISNT Rule Using BMO-MRW to Differentiate Between Healthy and Glaucomatous Eyes. *J Glaucoma*. Jul 2018;27(7):610-616. doi:10.1097/IJG.0000000000000970
151. Di Staso S, Agnifili L, Di Staso F, Climastone H, Ciancaglini M, Scuderi GL. Diagnostic capability of optic nerve head rim width and retinal nerve fiber thickness in open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. Jul 2018;28(4):459-464. doi:10.1177/1120672117750057
152. Park D, Park SP, Na KI. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness and Bruch's membrane opening minimum rim width thinning rate in open-angle glaucoma. *Sci Rep*. Sep 27 2022;12(1):16069. doi:10.1038/s41598-022-20423-0
153. Braga J, Soares R, Loureiro M, Ribeiro L, Meira D. Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width in the Differential Diagnosis of Optic Neuropathies. *Neuroophthalmology*. Apr 2020;44(2):76-88. doi:10.1080/01658107.2019.1650075
154. BouSSION F, Guindolet D, Deschamps R, Lamirel C, Vignal-Clermont C. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness/Minimum Rim Width Ratio Differentiates Glaucoma From Other Optic Neuropathies. *J Glaucoma*. May 01 2023;32(5):435-441. doi:10.1097/IJG.0000000000002150
155. Leaney JC, Nguyen V, Miranda E, et al. Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width Provides Objective Differentiation between Glaucoma and Nonglaucomatous Optic Neuropathies. *Am J Ophthalmol*. Jun 20 2020;218:164-172. doi:10.1016/j.ajo.2020.05.034
156. Resch H, Mitsch C, Pereira I, et al. Optic nerve head morphology in primary open-angle glaucoma and nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy measured with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. Dec 2018;96(8):e1018-e1024. doi:10.1111/aos.13804
157. Eadie BD, Dyachok OM, Quach JH, et al. Non-arteritic anterior ischemic and glaucomatous optic neuropathy: Implications for neuroretinal rim remodeling with disease severity. *PLoS One*. 2023;18(5):e0286007. doi:10.1371/journal.pone.0286007
158. Pérez-Sarriegui A, Muñoz-Negrete FJ, Noval S, De Juan V, Rebolleda G. Automated Evaluation of Choroidal Thickness and Minimum Rim Width Thickness in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. Mar 2018;38(1):7-12. doi:10.1097/WNO.0000000000000571
159. Rebolleda G, Pérez-Sarriegui A, Díez-Álvarez L, De Juan V, Muñoz-Negrete FJ. Lamina cribrosa position and Bruch's membrane opening differences between anterior ischemic optic neuropathy and open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. Mar 2019;29(2):202-209. doi:10.1177/1120672118782101

160. Özbilen KT, Gündüz T, Çukurova Kartal SN, Gedik AC, Eraksoy M, Kürtüncü M. Bruch's membrane opening-minimum rim width: An alternative OCT biomarker study for multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol*. Jul 2021;31(4):2141-2149. doi:10.1177/1120672121996638
161. Nguyen J, Rothman A, Gonzalez N, et al. Macular Ganglion Cell and Inner Plexiform Layer Thickness Is More Strongly Associated With Visual Function in Multiple Sclerosis Than Bruch Membrane Opening-Minimum Rim Width or Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thicknesses. *J Neuroophthalmol*. Dec 2019;39(4):444-450. doi:10.1097/WNO.0000000000000768
162. Bechet L, Cabre P, Merle H. Bruch Membrane Opening Minimum Rim Width in Neuromyelitis Optica. *J Neuroophthalmol*. Mar 01 2022;42(1):e48-e55. doi:10.1097/WNO.0000000000001297
163. López-de-Eguileta A, Casado A. Different follow-up OCT analyses of traumatic optic neuropathy. A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep*. Dec 2020;20:100879. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100879
164. Johnstone JK, Rhodes L, Fazio M, et al. Measuring Mean Cup Depth in the Optic Nerve Head. *Comput Aided Des Appl*. 2016;13(5):693-700. doi:10.1080/16864360.2016.1150716
165. Jurišić D, Novak Lauš K, Sesar I, Kuzman T. Comparison of Optic Nerve Head Morphology in Patients with Primary Open Angle Glaucoma and Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Acta Clin Croat*. Jun 2017;56(2):227-235. doi:10.20471/acc.2017.56.02.05
166. Saito H, Tomidokoro A, Sugimoto E, et al. Optic disc topography and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic ischemic optic neuropathy and open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. Aug 2006;113(8):1340-4. doi:10.1016/j.ophtha.2006.01.072
167. Danesh-Meyer HV, Yap J, Frampton C, Savino PJ. Differentiation of Compressive from Glaucomatous Optic Neuropathy with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. Aug 2014;121(8):1516-1523. doi:10.1016/j.ophtha.2014.02.020
168. Wu Z, Xu G, Weinreb RN, Yu M, Leung CK. Optic Nerve Head Deformation in Glaucoma: A Prospective Analysis of Optic Nerve Head Surface and Lamina Cribrosa Surface Displacement. *Ophthalmology*. Jul 2015;122(7):1317-29. doi:10.1016/j.ophtha.2015.02.035
169. Jung KI, Jung Y, Park KT, Park CK. Factors affecting plastic lamina cribrosa displacement in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 04 2014;55(12):7709-15. doi:10.1167/iovs.14-13957

170. Park SC, Brumm J, Furlanetto RL, et al. Lamina cribrosa depth in different stages of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Feb 26 2015;56(3):2059-64. doi:10.1167/iops.14-15540
171. Prata TS, Lopes FS, Prado VG, et al. In vivo analysis of glaucoma-related features within the optic nerve head using enhanced depth imaging optical coherence tomography. Article. *PLoS ONE*. 2017;12(7)e0180128. doi:10.1371/journal.pone.0180128
172. Fard MA, Moghimi S, Sahraian A, Ritch R. Optic nerve head cupping in glaucomatous and non-glaucomatous optic neuropathy. Article. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(3):374-378. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312161
173. Anderson DR, Patella VM. *Automated Static Perimetry*. Mosby; 1999.
174. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 2002;43(7):2213-20.
175. Ghassibi MP, Chien JL, Patthanathamrongkasem T, et al. Glaucoma Diagnostic Capability of Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Circle Scans With Different Diameters. *J Glaucoma*. Apr 2017;26(4):335-342. doi:10.1097/IJG.0000000000000610
176. Heindl LM, Adler W, El-Malahi O, et al. The Optimal Diameter for Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement by SD-OCT in Glaucoma. *J Glaucoma*. Dec 2018;27(12):1086-1093. doi:10.1097/IJG.0000000000001027
177. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. Wiley; 2010.
178. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models, Second Edition*. Taylor & Francis; 1989.
179. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. Sep 1988;44(3):837-45.
180. Ambati BK, Rizzo IJF. Nonglaucomatous cupping of the optic disc. Review. *International Ophthalmology Clinics*. 2001;41(1):139-149. doi:10.1097/00004397-200101000-00013
181. Dias DT, Ushida M, Battistella R, Dorairaj S, Prata TS. Neurophthalmological conditions mimicking glaucomatous optic neuropathy: analysis of the most common causes of misdiagnosis. Article. *BMC ophthalmology*. 2017;17(1):2. doi:10.1186/s12886-016-0395-x

182. Jonas JB, Fernández MC, Stürmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology*. Jan 1993;100(1):63-8. doi:10.1016/s0161-6420(13)31694-7
183. 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*. Jan 2009;147(1):56-63 e2. doi:10.1016/j.ajo.2008.07.020
184. Yang H, Reynaud J, Lockwood H, et al. The connective tissue phenotype of glaucomatous cupping in the monkey eye - Clinical and research implications. *Prog Retin Eye Res*. 07 2017;59:1-52. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.03.001
185. Nakatsue T, Shirakashi M, Yaoeda K, et al. Optic disc topography as measured by confocal scanning laser ophthalmoscopy and visual field loss in Japanese patients with primary open-angle or normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*. Aug 2004;13(4):291-8. doi:10.1097/00061198-200408000-00006
186. Mok KH, Lee VW, So KF. Retinal nerve fiber loss in high- and normal-tension glaucoma by optical coherence tomography. *Optom Vis Sci*. May 2004;81(5):369-72. doi:10.1097/01.opx.0000134911.36521.b4
187. Konstantakopoulou E, Reeves BC, Fenerty C, Harper RA. Retinal nerve fiber layer measures in high- and normal-tension glaucoma. *Optom Vis Sci*. Jul 2008;85(7):538-42. doi:10.1097/OPX.0b013e31817dad6a
188. Kim NR, Hong S, Kim JH, Rho SS, Seong GJ, Kim CY. Comparison of macular ganglion cell complex thickness by Fourier-domain OCT in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. Feb 2013;22(2):133-9. doi:10.1097/IJG.0b013e3182254cde