

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Alinne Maria Camargos da Costa

**ANÁLISE DESCRITIVA DO DISCO ÓPTICO E DA CAMADA DE FIBRAS
NERVOSAS DA RETINA UTILIZANDO TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA
EM OLHOS PORTADORES DE MEGALOPAPILAS E EM OLHOS NORMAIS**

Belo Horizonte
2013

Alinne Maria Camargos da Costa

**ANÁLISE DESCRITIVA DO DISCO ÓPTICO E DA CAMADA DE FIBRAS
NERVOSAS DA RETINA UTILIZANDO TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA
EM OLHOS PORTADORES DE MEGALOPAPILAS E EM OLHOS NORMAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina

Área de concentração: Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Cronemberger
FM - UFMG

Coorientador: Prof. Dr. Rogério Alves Costa
FMRP - USP

Belo Horizonte
2013

Dedico esta Tese aos meus pais, Darci e Vânia, que sempre me apoiaram e encorajaram-me a buscar novos desafios através da sua presença constante, amor e ensinamentos ao longo da Vida.

Ao Roberto, colega, amigo e companheiro pela paciência e presença durante a trajetória que me levou à realização do meu maior sonho.

Aos meus filhos, Hugo e Carolina, razões do meu viver.

À minha irmã Fernanda, amiga e fonte das mais tenras lembranças de minha Vida.

À Betina, vitoriosa e abençoada por Deus.

AGRADECIMENTOS

Ao Orientador Professor Dr. Sebastião Cronemberger, pela disponibilidade, orientação e por todas as oportunidades que me foram dadas na vida acadêmica.

Ao Coorientador Professor Dr. Rogério Alves Costa pelo aprendizado, amizade e por me ensinar a ter perseverança acima de tudo. Minha admiração pela sua trajetória acadêmica, sabedoria e profissionalismo.

Ao Professor Dr. Fernando Oréfice, por ter me oferecido a oportunidade única de concretizar a Tese, ao me conduzir ao meu coorientador e permitir que eu desenvolvesse a tese no Centro Brasileiro de Ciências Visuais. É um grande privilégio poder partilhar de seus conhecimentos e amizade.

Aos Professores Dr. Daniel Vítor Vasconcelos Santos e Dr. Nassim Calixto pela correção da Tese.

Ao Dr. Breno Teixeira Lino, mestre e amigo querido, pelos ensinamentos e correção da tese, e por me introduzir no estudo dos métodos de imagem em Oftalmologia.

À Daniella Calucci e à Dra. Juliana L. Oréfice, pela paciência e disponibilidade.

Ao Dr. Luiz Alberto S. Melo Júnior pela contribuição estatística.

Aos funcionários do Centro Brasileiro de Ciências Visuais pelo carinho com que sempre me receberam.

Ao Instituto de Olhos de Belo Horizonte, na pessoa do Professor Dr. Homero Gusmão de Almeida, pelo apoio para a realização da Tese.

À Mari e à Jussara, funcionárias do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da UFMG pela cordialidade e gentileza no atendimento a mim dispensado.

Às funcionárias do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da UFMG, em especial à Srta. Rosemary Rodrigues Silva.

Aos pacientes, amigos e familiares que permitiram o exame de seus olhos para a concretização da Tese.

“O simples guarda o enigma do que permanece e do que é grande. Visita os homens inesperadamente, mas carece de longo tempo para crescer e amadurecer. O dom que desperta está escondido na inaparência do que é sempre o mesmo. As coisas que amadurecem e se demoram em torno do caminho, em sua amplitude e em sua plenitude dão o mundo. Como diz o velho mestre Eckhart, junto a quem aprendemos a ler e a viver, é naquilo que sua linguagem não diz que Deus é verdadeiramente Deus.”

Martin Heidegger (1889-1976)

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

µm	micrômetro
ART	<i>Automatic Real Time</i>
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclasse
CFNR	Camada de Fibras Nervosas da Retina
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPSD	<i>Corrected Pattern Standart Deviation</i>
CR	Coeficiente de Repetabilidade
CSLO	<i>Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy</i>
CVC	Campo Visual Computadorizado
dB	Decibel
D	Dioptria
DP	Desvio Padrão
E/D	Relação Escavação/Disco
EBF	<i>Eyetracking-Based Follow-up</i>
et al.	e outros
FAF	Autofluorescência de Fundo
FD-OCT	Tomografia de Coerência Óptica de Domínio - Fourier
FU	<i>Follow-up</i>
GHT	<i>Glaucoma Hemifield Test</i>
h	Hora
HR	<i>High Resolution</i>
HRT/HRTII	<i>Heidelberg Retinal Tomograph II</i>
HS	<i>High Speed</i>
ICC	<i>Intraclass Correlation Coeficient</i>
IR	<i>Infra-red</i>
MD	<i>Mean Defect</i>
mmHg	Milímetro de mercúrio
MRA	<i>Moorfields Regression Analysis</i>
N	Nasal
NI	Nasal Inferior
nIR	<i>Near Infra-red Reflectance</i>
NS	Nasal Superior
OCVL	Oftalmoscopia Confocal de Varredura a Laser

OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i>
ONH	<i>Optic Nerve Head</i>
p	Significância estatística
PhD	<i>Doctor of Philosophy</i>
PIO	Pressão Intraocular
PSD	<i>Pattern Standard Deviation</i>
PUBMED	Banco de dados de Pesquisa Bibliográfica
RC	<i>Repeatability Coefficient</i>
RF	<i>Redfree</i>
RNFL	<i>Retinal Nerve Fiber Layer</i>
s	Segundo
SD	<i>Standard Deviation</i>
SLD	Fonte de Luz Diodo Superluminescente
SD-OCT	Tomografia de Coerência Óptica Espectral
SNR	<i>Signal to Noise Ratio</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SS	<i>Signal Strength</i>
T	Temporal
TD-OCT	Tomografia de Coerência Óptica de Domínio de Tempo
TI	Temporal Inferior
TS	Temporal Superior
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

RESUMO

TÍTULO: ANÁLISE DESCRITIVA DO DISCO ÓPTICO E DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA UTILIZANDO TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM OLHOS PORTADORES DE MEGALOPAPILAS E EM OLHOS NORMAIS

OBJETIVOS: Avaliar o disco óptico e a espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) em pacientes portadores de megalopapilas através da oftalmoscopia confocal de varredura a laser (OCVL) e da tomografia de coerência óptica de Domínio de Tempo (TD-OCT). Determinar a importância dessas medidas no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes portadores de megalopapilas. Estudar a CFNR em olhos normais através da tomografia de coerência óptica de Domínio Fourier (FD-OCT).

MATERIAL E MÉTODOS: Esta tese consta de dois estudos descritivos. Para o primeiro estudo foram examinados 59 olhos de 30 pacientes portadores de megalopapila, os quais foram submetidos ao exame de OCVL (Heidelberg Retina Tomograph II, Heidelberg Engineering) e TD-OCT (Stratus™, versão 4.0.1, Carl Zeiss Meditec). Para o segundo estudo foram examinados 30 olhos de 30 pacientes normais, submetidos ao exame de FD-OCT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering Inc.). Foi realizada análise estatística dos dois estudos utilizando o pacote estatístico SPSS (versão 12.0; SPSS Inc, Chicago, IL). Os olhos normais foram avaliados por dois examinadores que obtiveram tomogramas circulares ao redor do disco óptico através dos modos de exame alta resolução e alta velocidade. Após a aquisição da primeira imagem (*baseline*), duas imagens peripapilares adicionais foram obtidas por cada examinador, com e sem a função de rastreamento ocular (*eyetracking*) ativada. Foram calculados os coeficientes de correlação intraclasse (CCI) e de repetibilidade (CR).

RESULTADOS: A média da área total do disco óptico dos olhos com megalopapila foi de 3,28 (\pm 0,53) mm², não se observando diferenças inter-raciais ($p = 0,159$) ou entre os sexos ($p = 0,108$). A média de espessura da CFNR em pacientes com megalopapila foi 102,5 (\pm 12,68) μ m.

Nos olhos normais, a média de espessura da CFNR foi 105,1 (\pm 9,5) μ m no modo alta velocidade e, 105,4 (\pm 9,6) μ m no modo alta resolução. A análise interobservador da espessura global da CFNR obteve CCI $\geq 0,96$ em ambos os modos de exame, porém, sem o uso da função de rastreamento da movimentação

ocular, obteve-se CCI = 0,73. A análise intraobservador da espessura global da CFNR obteve CCI > 0,98 em ambos os modos de exame, porém, no modo alta resolução, sem o uso da função de rastreamento da movimentação ocular, obteve-se CCI = 0,86. As análises interobservador e intraobservador obtiveram os menores valores de CCI para a região temporal tanto no modo alta velocidade, quanto no modo alta resolução. Os maiores valores de CCI foram obtidos no modo alta velocidade, com a função de rastreamento da movimentação ocular ativada.

CONCLUSÕES: Megalopapila é uma anomalia congênita do nervo óptico que apresenta área do disco superior aos valores padrões de normalidade, assim como aumento da relação E/D, considerada, por essas características, importante diagnóstico diferencial da neuropatia óptica glaucomatosa. Entretanto, apresenta espessura da CFNR dentro dos limites da normalidade, quando avaliada através da TD-OCT.

Em uma amostra de olhos normais, avaliada através da FD-OCT, a função de rastreamento da movimentação ocular do aparelho utilizado não influencia a reprodutibilidade das medidas globais de espessura da CFNR no modo alta velocidade, porém aumenta a reprodutibilidade das medidas da espessura da CFNR peripapilar nas regiões temporal e temporal superior em ambos os modos de exame e, principalmente, no modo alta resolução.

PALAVRAS-CHAVE: Megalopapila. Tomografia de coerência óptica. Reprodutibilidade. Camada de fibras nervosas da retina. Olhos normais.

ABSTRACT

TITLE: DESCRIPTIVE ANALYSIS OF OPTIC DISC AND RETINAL NERVE FIBER LAYER USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN MEGALOPAPILLA EYES AND NORMAL EYES

OBJECTIVES: To evaluate the optic disc and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in megalopapilla cases by confocal scanning laser ophthalmoscopy (CSLO) and Time-domain optical coherence tomography (TD-OCT). To assess the importance of these measurements in diagnosing megalopapilla.

To evaluate the eyetracking-based follow-up (EBF) function in the reproducibility of the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurements in healthy subjects obtained with *Fourier*-domain optical coherence tomography (FD-OCT).

MATERIAL AND METHODS: This research consists of two descriptive studies. In the first one 59 eyes (30 patients) diagnosed as megalopapilla were submitted to CSLO examinations with the Heidelberg Retina Tomograph (HRTII, Heidelberg Engineering). Thickness of the RNFL around the optic disc was measured with Stratus™ OCT, version 4.0.1 (Stratus OCT; Carl Zeiss Meditec). A descriptive analysis was made using SPSS (version 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL) statistical software.

In the second study, 30 eyes were imaged on FD-OCT device at the same visit by two examiners. Circular scans centered on the optic disc, in “high-speed” mode with the “automatic real time” mean module, were used. After acquisition of the first scan (baseline), two additional peripapillary scans were obtained by each examiner, without and with the EBF function activated. Intraclass correlation coefficient (ICC) and repeatability coefficient (RC) were calculated.

RESULTS: The mean global optic disc area (\pm SD) for all eyes with megalopapilla was 3.28 (\pm 0.53) mm² and was not statistically different among races ($P \geq 0.159$) or sex ($P \geq 0.108$). The average RNFL thickness was 102.50 (\pm 12.68) μ m.

In normal eyes, mean (\pm SD) global RNFL thickness was 105.1 (\pm 9.5) μ m on HS mode and 105.4 (\pm 9.6) μ m on HR mode. Interobserver analysis for global RNFL thickness revealed an intraclass correlation coefficient (ICC) ≥ 0.96 for all but the HR mode without the use of EBF function (ICC=0.73). Intraobserver analysis for global RNFL thickness revealed an ICC > 0.98 for all but the HR mode without the use of EBF function (ICC=0.86). The interobserver and intraobserver analysis revealed the

lowest ICC values for the temporal region on both HS and HR modes. Higher ICC values were obtained with the HS mode and when the EBF function was activated, especially using the HR mode.

CONCLUSIONS: Megalopapilla is a congenital anomaly of the optic nerve which features disc area above the normal range values, as well as an increase in cup-to-disc ratio, considered by these features, important differential diagnosis of glaucomatous neuropathy. However, it has RNFL thickness within normal limits as measured by TD-OCT.

In a sample of normal eyes, assessed by FD-OCT, the EBF function had no significant influence in the reproducibility of the global peripapillary RNFL thickness measurements in healthy subjects on HS mode. However, the reproducibility of global peripapillary RNFL thickness measurements on HR mode, and the peripapillary RNFL thickness measurements in the temporal and temporal superior regions, in HS and HR modes, were greater with the EBF function.

KEY-WORDS: Megalopapilla. Optical coherence tomography. Reproducibility. Retinal nerve fiber layer. Normal eyes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Teste de normalidade de Shapiro-Wilk	40
Tabela 2 - Estatística descritiva de todas as variáveis	40
Tabela 3 - Espessura (μm) peripapilar da CFNR em olhos direitos de indivíduos normais utilizando FD-OCT obtido na primeira sessão de escaneamento nos modos em alta velocidade e alta resolução.	41
Tabela 4 - Coeficiente de correlação intraclasse e coeficiente de repetibilidade com e sem a função EBF para as medidas da CFNR em olhos direitos de indivíduos normais utilizando FD-OCT no modo Alta-velocidade.....	42
Tabela 5 - Coeficiente de correlação intraclasse e coeficiente de repetibilidade com e sem a função EBF para as medidas da CFNR em olhos direitos de indivíduos normais utilizando FD-OCT no modo Alta-resolução.....	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Protocolo de aquisição de imagens para exame dos indivíduos normais através do <i>Spectralis</i> OCT.	31
Quadro 2 - Classificação de concordância segundo o coeficiente de correlação intraclasse (CCI).....	37
Quadro 3 - Características da população de megalopapila.....	38
Quadro 4 - Dados estereométricos dos pacientes portadores de megalopapila	38
Quadro 5 - Espessura média (μm) da CFNR peripapilar nos pacientes portadores de megalopapila	39

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Megalopapila. A - Retinografia de fenótipo do tipo 1. B - Retinografia de fenótipo do tipo 2.....	17
Figura 2 – Apresentação geral do impresso do HRT II.	25
Figura 3 – Impresso dos parâmetros da CFNR obtido pelo TD-OCT mostrando o cortes tomográficos circulares, gráficos circulares (direita) e gráficos lineares (esquerda), além da categorização diagnóstica dos parâmetros baseada no banco de dados normativo do aparelho.	28
Figura 4 – Fotografia esquemática do mecanismo de ação do software de rastreamento da movimentação ocular (TRUTRACK™ EYETRACKING).	30
Figura 5 – Imagens do protocolo de exame dos voluntários normais utilizando oftalmoscópio de varredura a laser confocal (Spectralis® HRA+OCT). A reflectância com luz infravermelha (near-infrared reflectance, nIR) (superior) permite a documentação de estruturas retinianas profundas e estruturas sub-retinianas. A retinografia “red-free” (meio) documenta as estruturas mais superficiais. A autofluorescência de fundo (FAF) (inferior) registra estruturas com lipofuscina.....	32
Figura 6 - Imagens do protocolo de exame dos pacientes normais utilizando oftalmoscópio de varredura a laser confocal (Spectralis® HRA+OCT). Tomogramas peripapilares circulares, evidenciando a CFNR, em modo alta velocidade. O primeiro tomograma de base (superior) apresenta ART 16; o segundo tomograma (meio) apresenta ART 16, porém sem seguimento e o terceiro tomograma (inferior) ART 16, com seguimento (localização exata do primeiro scan, vide correção do movimento torcional do olho evidenciado pelo enquadramento da imagem inferior).	33
Figura 7 - Imagens do protocolo de exame dos pacientes normais utilizando oftalmoscópio de varredura a laser confocal (Spectralis® HRA+OCT). Tomogramas peripapilares circulares evidenciando a CFNR em modo alta resolução. O primeiro tomograma de base (superior) não apresenta ART; o segundo tomograma (meio) não apresenta ART, sem seguimento e o terceiro tomograma (inferior), não apresenta ART 16, porém apresenta seguimento.....	34
Figura 8 – Impresso dos parâmetros da CFNR obtido pelo Spectralis® HRA+OCT.	35
Gráfico 1 – Histograma de distribuição dos valores das áreas dos discos ópticos em portadores de megalopapila.....	39
Figura 9 – Megalopapila. A - Retinografia de fenótipo do tipo 1. B - Retinografia de fenótipo do tipo 2.....	48

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	16
2 - OBJETIVOS	21
3 - MÉTODOS	22
3.1 - <i>Participantes</i>	22
3.1.1 - Desenho do estudo	22
3.1.2 - Pacientes	22
3.2 - <i>Oftalmoscopia confocal de varredura a laser</i>	23
3.3 - <i>Tomografia de coerência óptica</i>	26
3.3.1 - TD-OCT	26
3.3.2 - SD-OCT/ FD-OCT	28
3.4 - <i>Análise estatística</i>	35
4 - RESULTADOS	38
5 - DISCUSSÃO	44
5.1 - <i>Megalopapila</i>	44
5.2 - <i>Olhos normais</i>	49
6 - CONCLUSÕES	53
7 - REFERÊNCIAS	54
8 - APÊNDICES	60
9 - ANEXOS	93

1 - INTRODUÇÃO

Kraupa (1921) descreveu uma anomalia congênita do nervo óptico caracterizada por um disco de superfície aumentada. Bock (1949) relatou o caso de um paciente de 25 anos de idade portador de discos ópticos aumentados, sem associação a outras anomalias oculares e, juntamente com Franceschetti (1950), cunhou o termo megalopapila ou megalodisco. Diversos autores apresentaram casos isolados de megalopapila: Malbran e Roveda (1951); Badtke (1959), referindo-se à condição também presente em pacientes da raça negra; Streiff (1961); Amalric, Bessou e Farenc (1964) e, Collier e Adias (1960), estes relatando quatro casos associados a catarata pulverulenta. Watanabe (1966) relatou discos ópticos gigantes e Goldhammer e Smith (1975) considerou que megalopapilas, quando associadas a encefalocele basal em crianças, poderiam resultar da migração axonal anômala do nervo óptico, precocemente na embriogênese. Gruner e Fechner (1977) e Bynke e Holmdahl (1981) consideraram o possível diagnóstico diferencial dos megalodiscos com a neuropatia óptica glaucomatosa. Jonas et al. (1989) utilizou análise planimétrica de fotografias estereoscópicas para estudar 21 megalodiscos (> 2 DP) de 11 indivíduos dentro da população normal e comparou-os com 571 discos de tamanho usual e 706 discos de portadores de glaucoma crônico de ângulo aberto. Hirokane et al. (1995) descreveram 8 megalopapilas em 4 crianças. Os discos apresentavam aparência similar a discos glaucomatosos e, de tamanho tão aumentado, que a relação diâmetro disco/diâmetro macular (medido entre o centro do disco e o limite macular) era menor que 2,2. Desde então, megalopapila tornou-se um termo genérico para designar discos ópticos aumentados que não possuem escavação deslocada inferiormente, como nos colobomas, nem as características da anomalia de *Morning Glory* ou da síndrome papilo-renal. Foram descritos dois fenótipos isolados ou concomitantes (Brodsky, 1994): no primeiro, o disco apresenta diâmetro grande (maior que 2,1 mm) e configuração dentro da normalidade (Figura 1A). Nesta apresentação, geralmente bilateral, observa-se grande relação E/D, porém sem afinamento localizado da faixa neural. O segundo fenótipo, menos comum e unilateral, apresenta disco com ampla escavação deslocada superiormente, ocupando a faixa neural adjacente (Figura 1 B).

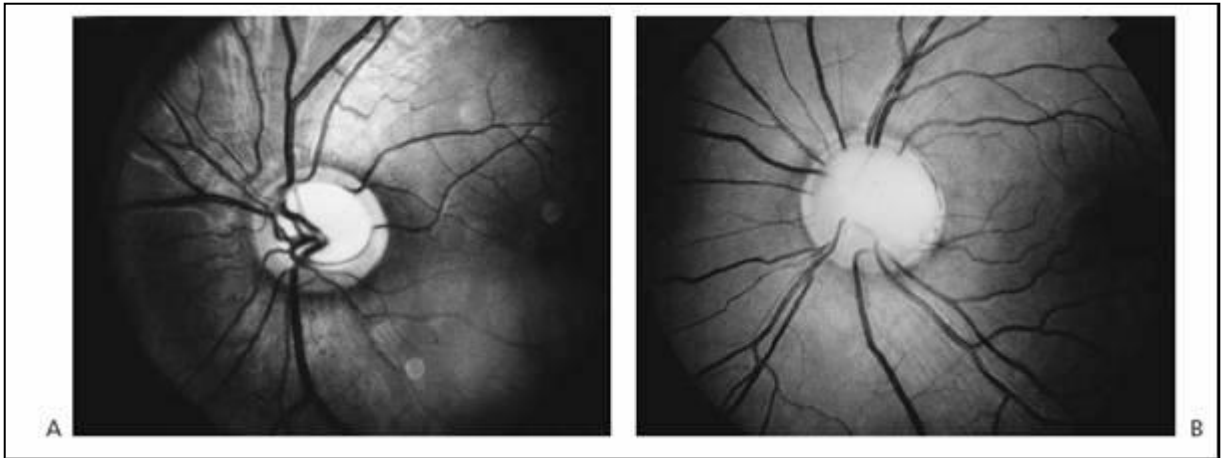


Figura 1 – Megalopapila. A - Retinografia de fenótipo do tipo 1. B - Retinografia de fenótipo do tipo 2.

Fonte: (Brodski,1994).

Relata-se maior prevalência das artérias cilioretinianas em portadores de megalopapilas (Jonas; Koniszewski; Naumann, 1989).

A prevalência de megalopapila é desconhecida. A maior prevalência foi observada em nativos das Ilhas Marshall, na Micronésia, região do Pacífico Ocidental (Maisel et al.,1989). Nessa população, a prevalência de megalopapila foi considerada elevada pelo achado de que, dos 141 adultos examinados por oftalmoscopia, 22 olhos de 15 pacientes apresentavam megalopapilas. Os olhos afetados eram normais e três desses pacientes foram acompanhados por 18 anos, sem alterações da superfície dos discos.

Não há consenso na literatura a respeito do limite superior de normalidade da área e do diâmetro dos discos ópticos para a definição morfométrica de megalopapilas.

Britton et al. (1987) relataram grande variabilidade do tamanho dos discos ópticos após exame de 113 olhos de indivíduos normais, obtendo média de $2,10 \pm 0,50 \text{ mm}^2$; Jonas, Gusek e Naumann (1988) examinaram 457 discos ópticos de 319 indivíduos normais e encontraram média de $2,69 \pm 0,70 \text{ mm}^2$, considerando macrodiscos ou microdiscos aqueles que excediam 2 DP da média e observaram que, a área do disco óptico variou de $0,80 \text{ mm}^2$ até cerca de $5,56 \text{ mm}^2$ na população normal estudada, ou seja, até aproximadamente 7,5 vezes; Quigley et al. (1990) examinaram 60 olhos (provenientes de banco de olhos) e obtiveram área média do disco óptico $3,33 \pm 0,18 \text{ mm}^2$; Varma et al.(1994) após análise de 3387 discos ópticos através de fotografias estereoscópicas encontraram diferenças entre as

áreas de discos da raça negra (média 2,92 mm²) e brancos (média 2,63 mm²). Segundo Jonas, Mardin e Gründler (1998), um microdisco teria uma área menor que 1,29 mm² e um macrodisco teria uma área maior que 4,06 mm².

De acordo com Sampaolesi e Sampaolesi JR (2001) consideram-se megalopapilas discos ópticos com área superior a 2,5 mm².

A camada de fibras nervosas da retina (CFNR) é composta por axônios das células ganglionares, que se estendem de todas as partes da retina em direção ao disco óptico para formar o nervo óptico. É ainda formada por células gliais, prolongamentos das células de Müller e por fibras eferentes para a retina cuja função permanece desconhecida (Hogan; Alvarado; Weddell, 1971). O exame da CFNR foi inicialmente validado por dados clínicos mostrando uma maior prevalência de defeitos em olhos com glaucoma e também uma correlação positiva entre o grau de anormalidade na CFNR e o tamanho da escavação do disco óptico (Sommer et al., 1977). Outros estudos, especialmente em pacientes com glaucoma, demonstraram também que o defeito na CFNR pode ser um sinal precoce de dano neural, precedendo em muitos casos o defeito do campo visual (Sommer et al., 1991; Quigley et al., 1992; Quigley et al., 1993).

A tomografia de coerência óptica, do inglês OCT (*Optical Coherence Tomography*), foi inicialmente descrita por Huang et al. (1991), como um método de imagem de alta resolução que funciona similarmente ao ultrassom, porém utilizando a reflexão da luz infravermelha para obter imagens das camadas da retina e do nervo óptico, possibilitando inclusive uma avaliação quantitativa destas estruturas. O processamento da imagem envolve a interferometria de baixa coerência no feixe de luz infravermelha, que é dividido e direcionado a um espelho móvel de referência e ao tecido de interesse. Os dois feixes de luz são então refletidos e recombinados em um interferômetro, onde um padrão de interferência é produzido e acessado por um fotodetector. Esse procedimento é repetido linearmente através do tecido examinado formando um tomograma. A tecnologia do domínio de tempo, mais conhecida pela expressão inglesa *time-domain* (TD-OCT), apresenta uma resolução axial de aproximadamente 10 µm e velocidade de aquisição das imagens de 400 scans axiais/s.

A tecnologia espectral (*spectral-domain*, SD-OCT), também denominada domínio-Fourier (*Fourier-domain*, FD-OCT), foi descrita em 2002 por Wojtkowski et al. Diferentemente da TD-OCT, não requer o espelho móvel de referência, pois toda

a informação é obtida simultaneamente na frequência espectral que permite velocidade de aquisição das imagens maior que 55.000 scans axiais/s, com resolução axial de 5 a 6 μm (Wojtkowski et al., 2004).

Outra inovação tecnológica disponível nos aparelhos mais recentes de OCT é a implementação de algoritmos específicos e programas para amplificar a resolução da imagem e diminuir artefatos de movimento. Em 2006, o aparelho Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Alemanha) foi disponibilizado para uso clínico. Esse instrumento disponibiliza duas opções para ampliar a reprodutibilidade das imagens. Um rastreador da movimentação ocular (*eyetracking*) compensa, em tempo real, movimentos involuntários dos olhos durante o escaneamento das imagens, e uma função reteste assegura que os tomogramas de seguimento (*follow-up*) estão sendo realizados na mesma localização retiniana que o exame de base (*baseline*). Ambas as opções podem ser utilizadas conjunta ou separadamente.

A avaliação da espessura da CFNR peripapilar, através dessas tecnologias, em megalopapilas e em olhos normais, justifica-se pela incidência desconhecida do primeiro quadro, pelo diagnóstico diferencial deste com a neuropatia óptica glaucomatosa e pela possibilidade de melhor acompanhamento longitudinal dos portadores dessa anomalia do disco óptico.

Testar a reprodutibilidade de uma nova tecnologia é sempre o primeiro passo na validação e aceitação para acompanhamento e diagnóstico de diversas moléstias sistêmicas e oculares. TD-OCT foi exaustivamente avaliada nesse sentido, sendo, portanto, o método escolhido para a avaliação das megalopapilas no presente trabalho. É importante ressaltar que, trata-se do primeiro trabalho na literatura mundial com a metodologia utilizada.

A escolha de se avaliar a CFNR em olhos normais através da tecnologia SD-OCT surgiu da constatação da existência de poucos estudos, ainda não considerados conclusivos, utilizando dados da população brasileira. A partir dos dados provenientes de olhos normais, poderemos inferir com segurança a validade e a melhor forma de obtenção dos tomogramas, nessa nova tecnologia, verificando qual o melhor protocolo ou até mesmo o modo mais reprodutível de obtenção da imagem. O grande número de dados gerados por esses aparelhos muitas vezes confunde o clínico, que seleciona imagens não-reprodutíveis. Assim, justifica-se a composição da Tese por estudos diferentes, porém complementares, na busca do aprimoramento contínuo do conhecimento dos novos métodos de imagem em

oftalmologia.

2 - OBJETIVOS

- a) Avaliar as medidas morfométricas dos discos ópticos através da OCVL em grupo de pacientes portadores de megalopapila.
- b) Avaliar a espessura da CFNR encontrada em pacientes portadores de megalopapila através da TD-OCT.
- c) Avaliar a espessura da CFNR em indivíduos adultos normais através da FD-OCT em seus diferentes modos de exame (alta resolução e alta velocidade) e utilizando-se, ou não, a função de rastreamento da movimentação ocular.
- d) Estudar a reprodutibilidade das medidas da espessura da CFNR utilizando-se a função de rastreamento da movimentação ocular.
- e) Comparar a reprodutibilidade das medidas da espessura da CFNR intra e interexaminador através da FD-OCT.

3 - MÉTODOS

3.1 - Participantes

3.1.1 - *Desenho do estudo*

Foi realizado estudo descritivo, no qual foram examinados 60 olhos de 30 pacientes portadores de megalopapila, porém 59 olhos foram incluídos no estudo, pelo fato de um paciente apresentar megalopapila unilateral e disco óptico normal no olho contralateral e, 60 olhos de 30 voluntários normais. O estudo foi realizado entre Fevereiro de 2009 e Fevereiro de 2011.

3.1.2 *Pacientes*

Os pacientes selecionados para este estudo foram avaliados no Instituto de Olhos de Belo Horizonte e no Centro Brasileiro de Ciências Visuais em Belo Horizonte - MG. Todos os aspectos do protocolo estão de acordo com as normas da Declaração de Helsinki. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer n°. ETIC 103/08 e Parecer n°. ETIC 0642.0.203.000-09), e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a anamnese e exame oftalmológico incluindo medida da acuidade visual corrigida (tabela de Snellen), refração, biomicroscopia do segmento anterior com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção de Goldmann, fundoscopia utilizando lente asférica de Volk de 78 D.

Os voluntários normais do estudo obedeceram aos seguintes critérios de inclusão:

- a) idade entre 18 e 60 anos;
- b) acuidade visual corrigida igual ou melhor a 20/40 em ambos os olhos com refração menor ou igual a 4 dioptrias esféricas e 2 dioptrias cilíndricas;
- c) pressão intraocular (PIO) menor ou igual a 18 mmHg sem história de aumento pressórico ocular;

- d) exame de campo visual automatizado (Humphrey™, Carl Zeiss Meditec, estratégia SITA 24-2) normal, definido como MD e CPSD dentro dos 95% de normalidade e resultado normal no GHT;
- e) Aspecto normal do nervo óptico e da mácula à oftalmoscopia;
- f) Ausência de doença ocular e neurológica ou cirurgia anterior;
- g) Bom estado de saúde geral;
- h) Boa colaboração para a realização dos exames de CVC e OCT.

Os portadores de megalopapila foram recrutados entre pacientes do Serviço de Glaucoma do Instituto de Olhos de Belo Horizonte e selecionados através do exame clínico por apresentar discos ópticos com área sugestiva de superfície maior do que 2,5 mm², segundo Sampaolesi e Sampaolesi JR (2001), uni ou bilateralmente, confirmando-se a medida através da OCVL. Todos os indivíduos do grupo de megalopapila foram submetidos ao exame oftalmológico acima descrito e selecionados de acordo com os critérios de inclusão apresentados do estudo.

Para a realização dos procedimentos, tanto para os indivíduos normais quanto para os portadores de megalopapila, seguiu-se uma determinada ordem em uma única visita: anamnese, exame oftalmológico, seguido do exame de CVC, no caso das megalopapilas OCVL, TD-OCT ou FD-OCT (grupo normais).

3.2 - Oftalmoscopia confocal de varredura a laser

Os pacientes portadores de megalopapila foram submetidos ao exame de OCVL por meio do aparelho HRTII (Heidelberg Engineering Inc., Alemanha) com intuito de medir o tamanho do disco. Como o feixe de laser é confocal, somente as estruturas que estão em um mesmo plano coronal (plano de referência) são reproduzidas de cada vez. As imagens que apresentaram desvio padrão maior do que 40 µm foram excluídas. Os seguintes parâmetros foram calculados e utilizados na análise (Figura 2):

- a) área do disco (*disc area*) em mm²: área total dentro da linha de contorno

definida pelo operador;

- b) área da escavação (*cup area*) em mm²: área abaixo do plano de referência;
- c) área da faixa neural (*rim area*) em mm²: área acima do plano de referência;
- d) relação E/D (*linear cup/disc ratio*): média da razão entre os diâmetros da escavação e do disco.

O aparelho possui um sistema de classificação de exames denominado análise de regressão de Moorfields (do inglês *Moorfields Regression Analysis - MRA*), onde basicamente são determinados valores de normalidade para a área de escavação conforme o tamanho do disco óptico. Os parâmetros do paciente são comparados aos valores normais do MRA e o resultado classifica o grau de suspeição das alterações em dentro da normalidade, limítrofes ou fora da normalidade.

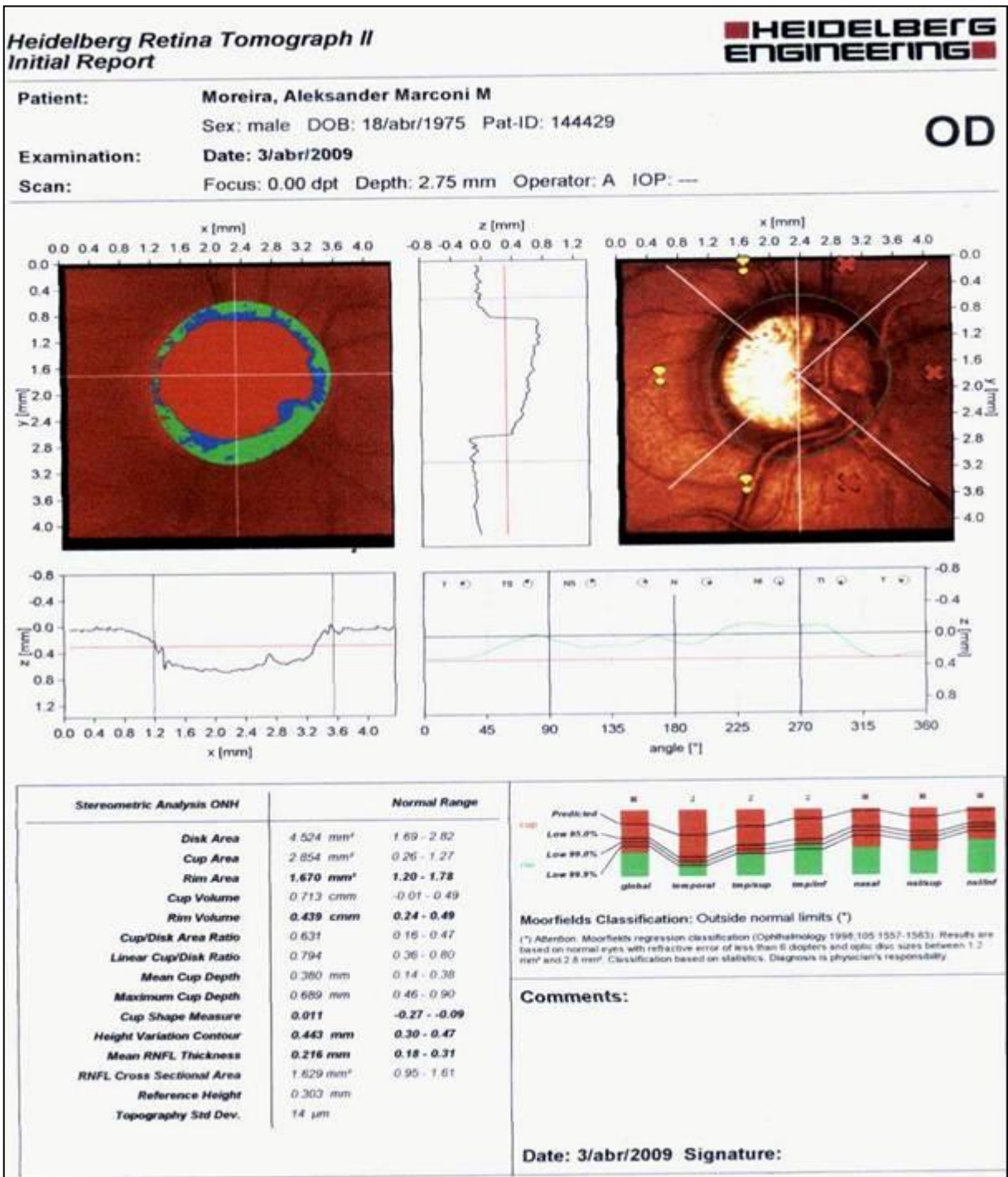


Figura 2 – Apresentação geral do impresso do HRT II.
 Fonte: (Costa, AMC; Cronemberger, S; 2013).

No presente trabalho, o aparelho HRT II foi utilizado somente com intuito de medir alguns parâmetros acima citados, não se utilizando MRA, pois, a maioria dos discos ultrapassava o limite de normalidade de tamanho definido pelo banco de dados (máximo de 2,82 mm²).

3.3 - Tomografia de Coerência Óptica

3.3.1 - TD-OCT

Os portadores de megalopapila foram submetidos a tomografia de coerência óptica (sob dilatação pupilar pela tropicamida 1%) no aparelho Stratus™ OCT (software 4.0.1, Carl Zeiss Meditec, Inc., Califórnia). A qualidade das imagens obtidas foi avaliada e selecionadas de acordo com o sinal de qualidade da imagem (SS) igual ou superior a sete. Para a medida da espessura da CFNR, o feixe de varredura de luz foi posicionado adequadamente como um anel circular ao redor do disco. As medidas da CFNR foram obtidas pelo protocolo “*Fast RNFL Thickness*”, que captura três imagens, cada uma com 256 pontos de varredura (A-scans), em um círculo de 3,46 mm de diâmetro, com tempo de aquisição total de 1,92 segundos. A partir dessas imagens, o aparelho fornece automaticamente uma imagem média.

A análise das medidas de espessura da CFNR foi obtida através do protocolo de análise quantitativa *RNFL Thickness Average Analysis Report* - 4.0.1. Neste protocolo, os dados são apresentados por dois gráficos lineares e dois gráficos circulares, além das medidas (em μm) dos 256 pontos em torno do disco óptico. Os gráficos circulares dividem as medidas da CFNR em quadrantes (superior, nasal, inferior e temporal) e em 12 segmentos de 30° . Neste estudo, não analisamos as medidas dos 12 segmentos de 30° , avaliando apenas as dos quadrantes.

A espessura da CFNR distribuída por quadrantes seguem a definição abaixo:

- a) espessura superior (μm): média da espessura no quadrante superior, correspondendo à região entre 46° e 135° , onde o zero grau se situa na região temporal;
- b) espessura nasal (μm): média da espessura no quadrante nasal, correspondendo à região entre 136° e 225° ;
- c) espessura inferior (μm): média da espessura no quadrante inferior, correspondendo à região entre 226° e 315° ;
- d) espessura temporal (μm): média da espessura no quadrante temporal, correspondendo à região entre 316° e 45° ;

O protocolo ainda fornece uma probabilidade de anormalidade, baseada na comparação com o banco de dados normativos, desenvolvido a partir da análise de 328 olhos normais e ajustado para o sexo. O banco de dados utiliza uma escala de cores para indicar os percentis da distribuição normal. A escala de cores é aplicada no gráfico circular para cada localização particular, isto é, quadrantes e segmentos de 30°. Assim, a medida de um parâmetro é considerada normal quando a probabilidade, ajustada para a idade, é maior do que 5% de ser encontrada na população normal. A cor verde é atribuída para esta categoria. A cor amarela é atribuída para medidas limítrofes, isto é, com probabilidade entre 1 a 5%, enquanto a cor vermelha é atribuída para resultados anormais, com probabilidade menor que 1%. A categorização diagnóstica normal, limítrofe e anormal das medidas da CFNR será analisada neste estudo. O software para análise da probabilidade de anormalidade exige que todas as três imagens obtidas pelo protocolo estejam selecionadas. Caso contrário, a escala de cores não aparecerá no impresso do Stratus™ OCT (Figura 3).

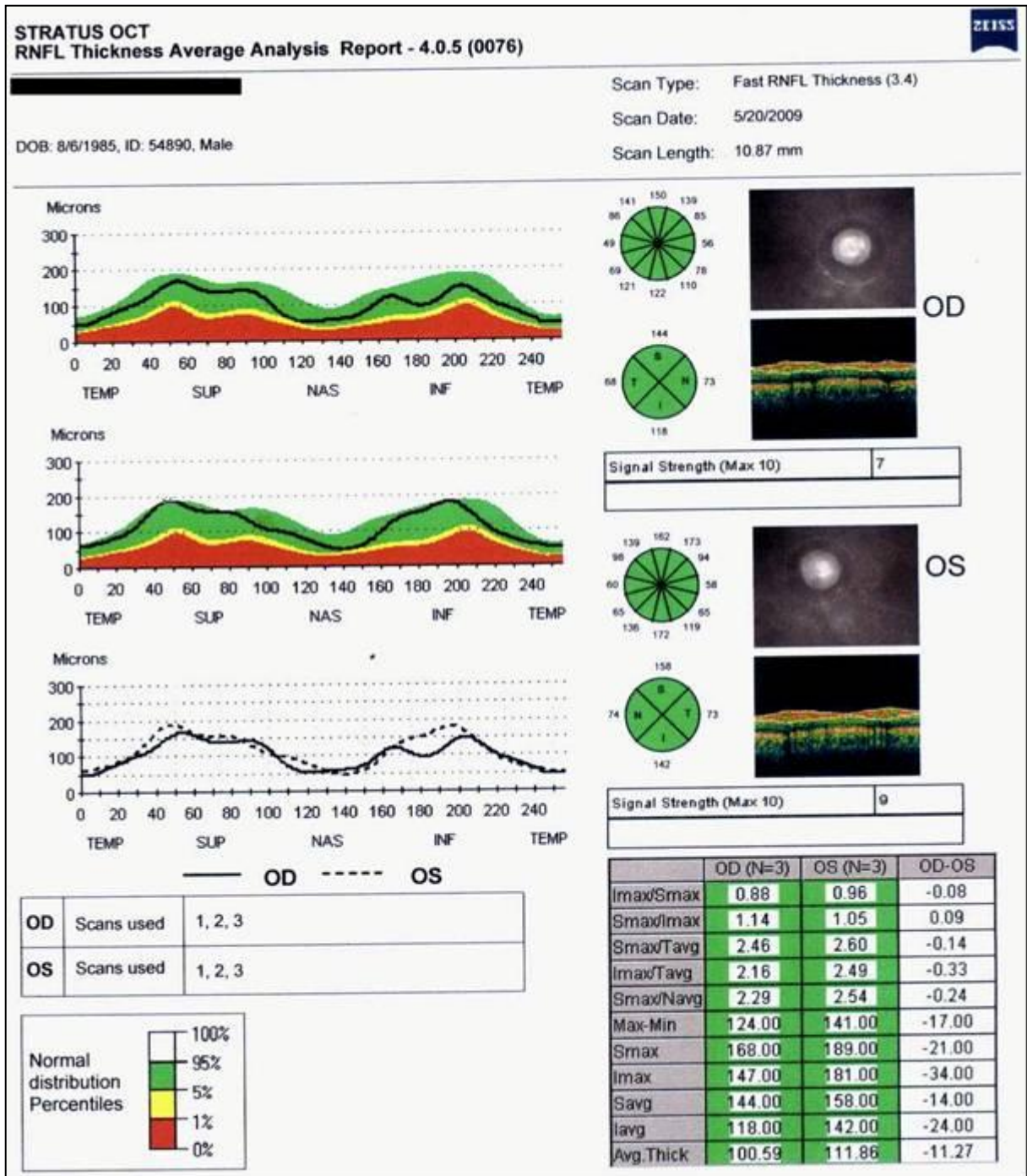


Figura 3 – Impresso dos parâmetros da CFNR obtido pelo TD-OCT mostrando o cortes tomográficos circulares, gráficos circulares (direita) e gráficos lineares (esquerda), além da categorização diagnóstica dos parâmetros baseada no banco de dados normativo do aparelho. Fonte: (Costa, AMC; Cronemberger, S; 2013).

3.3.2 - SD-OCT/ FD-OCT

Os indivíduos normais foram submetidos ao exame de tomografia de coerência óptica de domínio Fourier (aparelho *Spectralis* OCT, Heidelberg Engineering GmbH,

Alemanha). As análises da mácula, do disco óptico e da CFNR foram realizadas durante uma mesma sessão em olhos sob midríase utilizando tropicamida 1%.

Pertencente à nova geração de aparelhos de OCT, o *Spectralis* OCT apresenta as duas características típicas da tecnologia espectral ou de domínio Fourier: emprega fonte de luz (SLD) de banda espectral mais larga e adota a tecnologia de domínio Fourier para processamento dos sinais. A largura da banda espectral da SLD está diretamente relacionada à resolução axial do aparelho, quanto maior a largura da banda, maior a resolução axial (Ferrara et al., 2009). Dessa maneira, a resolução axial aumentou consideravelmente em relação à tecnologia TD-OCT, sendo atualmente de 3-7 μm na retina e mantendo-se em 14-20 μm de resolução lateral (ou transversal). Com essas características essa geração de tomógrafos foi classificada como de alta resolução. A tecnologia espectral não utiliza o espelho móvel de referência, que limita a capacidade de geração de *A-scans* em 400 *A-scans/s*, sendo substituído pelo espectrômetro, para o processamento dos sinais. Assim, enquanto em 1,28 s capturava-se 1 tomograma de alta densidade (512 *A-scans*), nessa tecnologia 40.000 *A-scans* são capturados em 1 segundo, justificando a denominação de OCT de alta velocidade.

O aparelho ainda dispõe de outros recursos, dentre eles o de rastreamento da movimentação ocular (*TRUTRACK™ EYETRACKING*) no qual utiliza dois feixes de luz separados para capturar duas imagens simultaneamente. Um feixe obtém a imagem e rastreia a retina, atuando ainda como referência, guiando o segundo feixe de luz para posicionar precisamente o *scan cross seccional*. Esse rastreamento em tempo real, chamado ART (*Automatic Real Time*), congela a imagem do fundo de olho, mantendo-a corretamente posicionada enquanto o olho se movimenta, e os múltiplos tomogramas são capturados simultaneamente (Figura 4). As imagens são alinhadas e normalizadas para a redução de “ruídos” e artefatos. O módulo *AUTO RESCAN™* utiliza o mapeamento retiniano para automaticamente localizar os *scans* de seguimento (*follow-up*) precisamente na mesma localização que o *scan* de base (*baseline*). Uma vez que o tomograma é selecionado para seguimento, a ferramenta *AUTO RESCAN™* encontrará a localização desejada, eliminando a escolha subjetiva do examinador e proporcionando a facilidade de acompanhamento das alterações retinianas ao longo do tempo sem alterações de alinhamento.

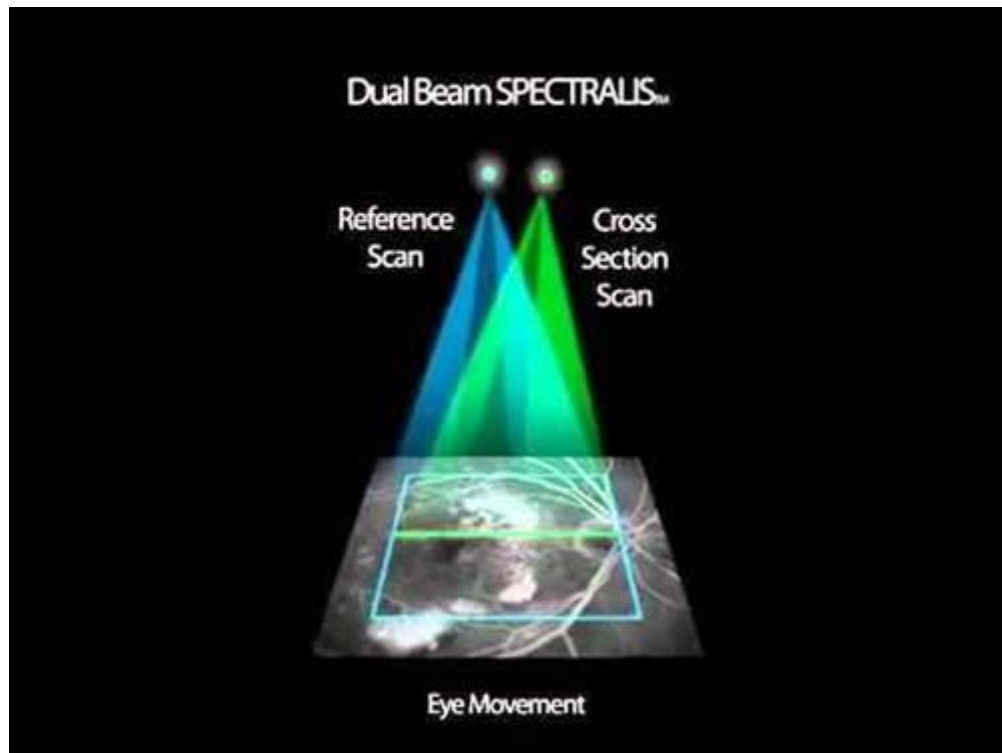


Figura 4 – Fotografia esquemática do mecanismo de ação do software de rastreamento da movimentação ocular (TRUTRACK™ EYETRACKING).

Fonte: (Heidelberg Engineering, 2010).

A plataforma HEYEX (*Heidelberg Eye Explorer*), comum a todos os aparelhos de imagem da marca, permite a aquisição, análise dos módulos e escolha pelo usuário de quantos tomogramas serão capturados, variando de 2 a 100, além de prover um índice de qualidade de imagem, expresso em dB, para o tomograma variando de 0 a 4 (SNR).

O aparelho oferece a possibilidade de avaliação multimodal da retina incluindo fotografia estereoscópica, imagens em autofluorescência, autofluorescência com luz infravermelha, reflectância com luz infravermelha. O protocolo de aquisição investigado nesse estudo clínico para o exame dos indivíduos normais é apresentado no Quadro 1.

FOTOS (Somente Examinador 1)					
Infrared (IR)					
	30°	HR	Simple	Macula	
	30°	HR	Simple	Disco	
	20°	HR	Stereo	Disco	Superfície
	20°	HR	Stereo	Disco	Lamina cribriforme
Redfree (RF)					
	30°	HR	Simple	Macula	
	30°	HR	Simple	Disco	
	20°	HR	Stereo	Disco	Superfície
	20°	HR	Stereo	Disco	Lamina cribriforme
Autofluorescencia (FAF)					
	30°	HR	Simple	Disco	
	30°	HR	Simple	Macula	
SOCT (Examinador 1)					
Macula					
	Volume	HS	20x20°	Default	ART 9
	Volume	HR	20x20°	49 B-scans	ART 25
Disco (usar fixação externa)					
	Círculo	HS	20°	*marcar FU	ART 16
	Círculo	HR	20°	*marcar FU	sem ART
Esperar 5'					
	Círculo	HR	20°	sem FU	sem ART
	Círculo	HR	20°	com FU	sem ART
	Círculo	HS	20°	sem FU	ART 16
	Círculo	HS	20°	com FU	ART 16
	Volume	HS	15x10°	49 B-scans	ART 9
SOCT (Examinador 2)					
Macula					
	Volume	HS	20x20°	Default	ART 9
	Volume	HR	20x20°	49 B-scans	ART 25
Disco (usar fixação externa)					
	Círculo	HS	20°	*marcar FU	ART 16
	Círculo	HR	20°	*marcar FU	sem ART
Esperar 5'					
	Círculo	HR	20°	sem FU	sem ART
	Círculo	HR	20°	com FU	sem ART
	Círculo	HS	20°	sem FU	ART 16
	Círculo	HS	20°	com FU	ART 16
	Volume	HS	15x10°	49 B-scans	ART 9

Quadro 1 - Protocolo de aquisição de imagens para exame dos indivíduos normais através do *Spectralis* OCT.

HR = High Resolution, HS = High Speed, ART= Automatic Real Time, FU= Follow-up.

Fonte: (Costa et al; 2013).

As figuras 5, 6 e 7 demonstram as imagens adquiridas no protocolo para exame dos indivíduos normais apresentado anteriormente.

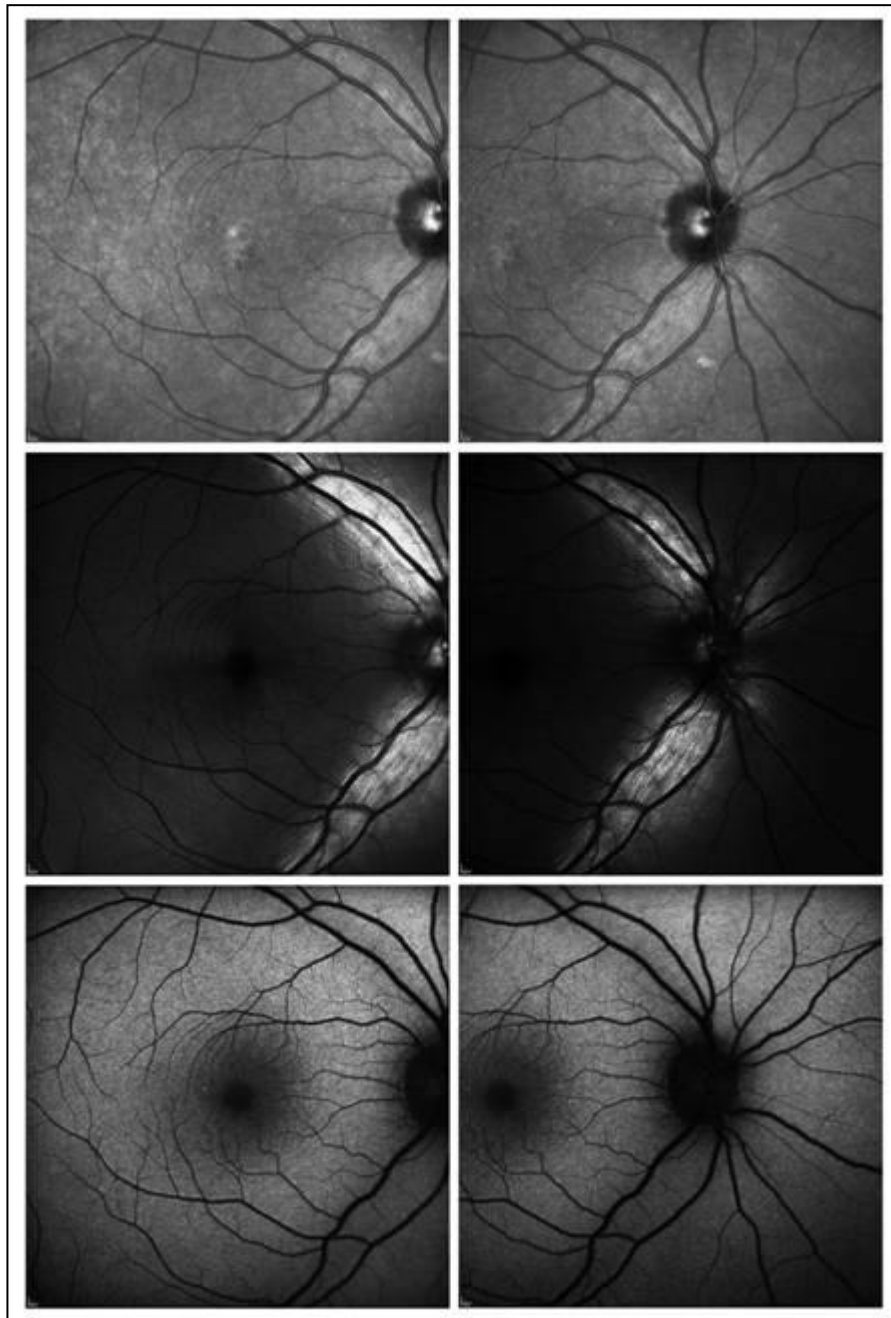


Figura 5 – Imagens do protocolo de exame dos voluntários normais utilizando oftalmoscópio de varredura a laser confocal (Spectralis® HRA+OCT). A reflectância com luz infravermelha (near-infrared reflectance, NIR) (superior) permite a documentação de estruturas retinianas profundas e estruturas sub-retinianas. A retinografia “red-free” (meio) documenta as estruturas mais superficiais. A autofluorescência de fundo (FAF) (inferior) registra estruturas com lipofuscina.

Fonte: (Costa et al; 2013).

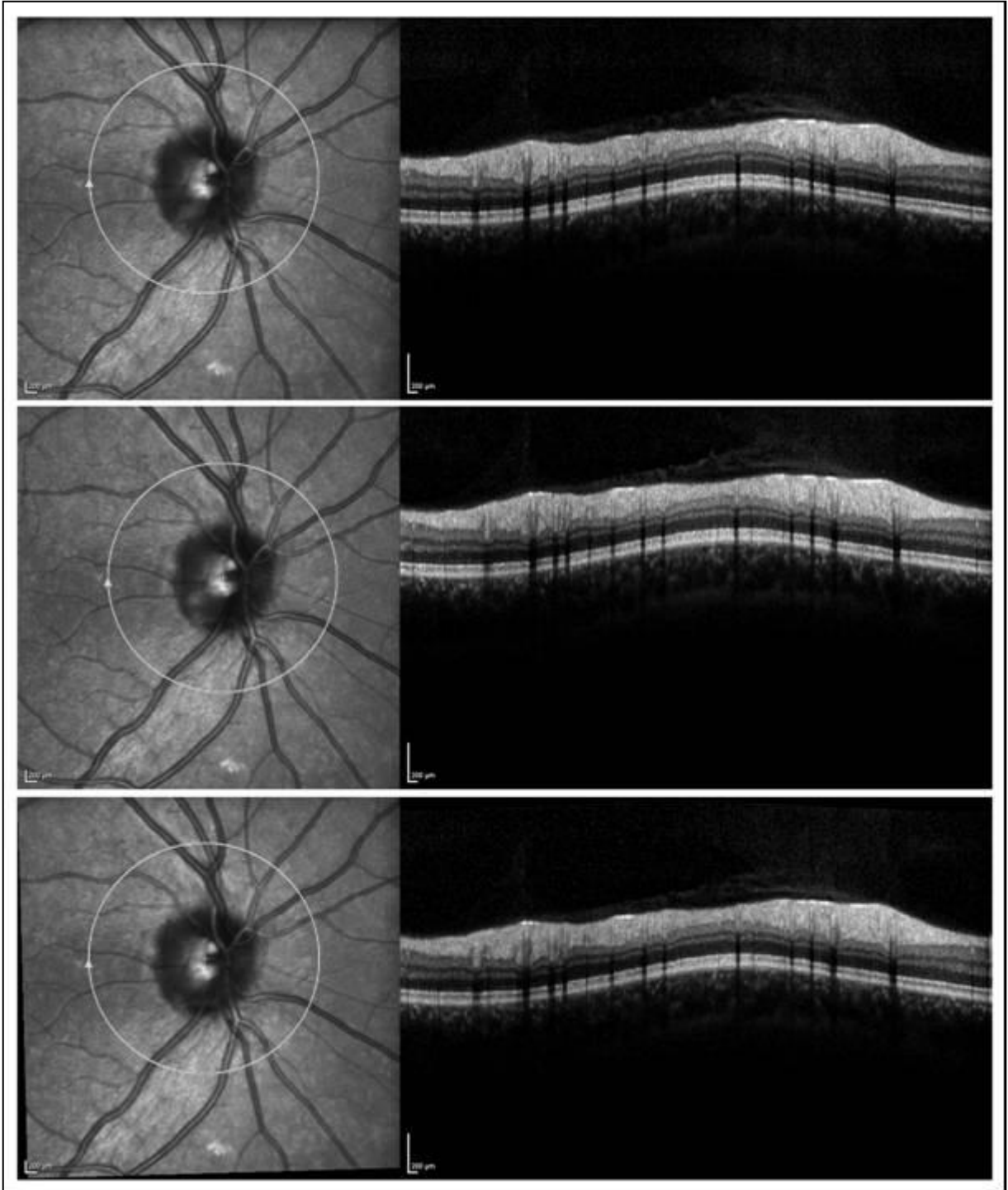


Figura 6 - Imagens do protocolo de exame dos pacientes normais utilizando oftalmoscópio de varredura a laser confocal (Spectralis® HRA+OCT). Tomogramas peripapilares circulares, evidenciando a CFNR, em modo alta velocidade. O primeiro tomograma de base (superior) apresenta ART 16; o segundo tomograma (meio) apresenta ART 16, porém sem seguimento e o terceiro tomograma (inferior) ART 16, com seguimento (localização exata do primeiro scan, vide correção do movimento torcional do olho evidenciado pelo enquadramento da imagem inferior).

Fonte: (Costa et al; 2013).

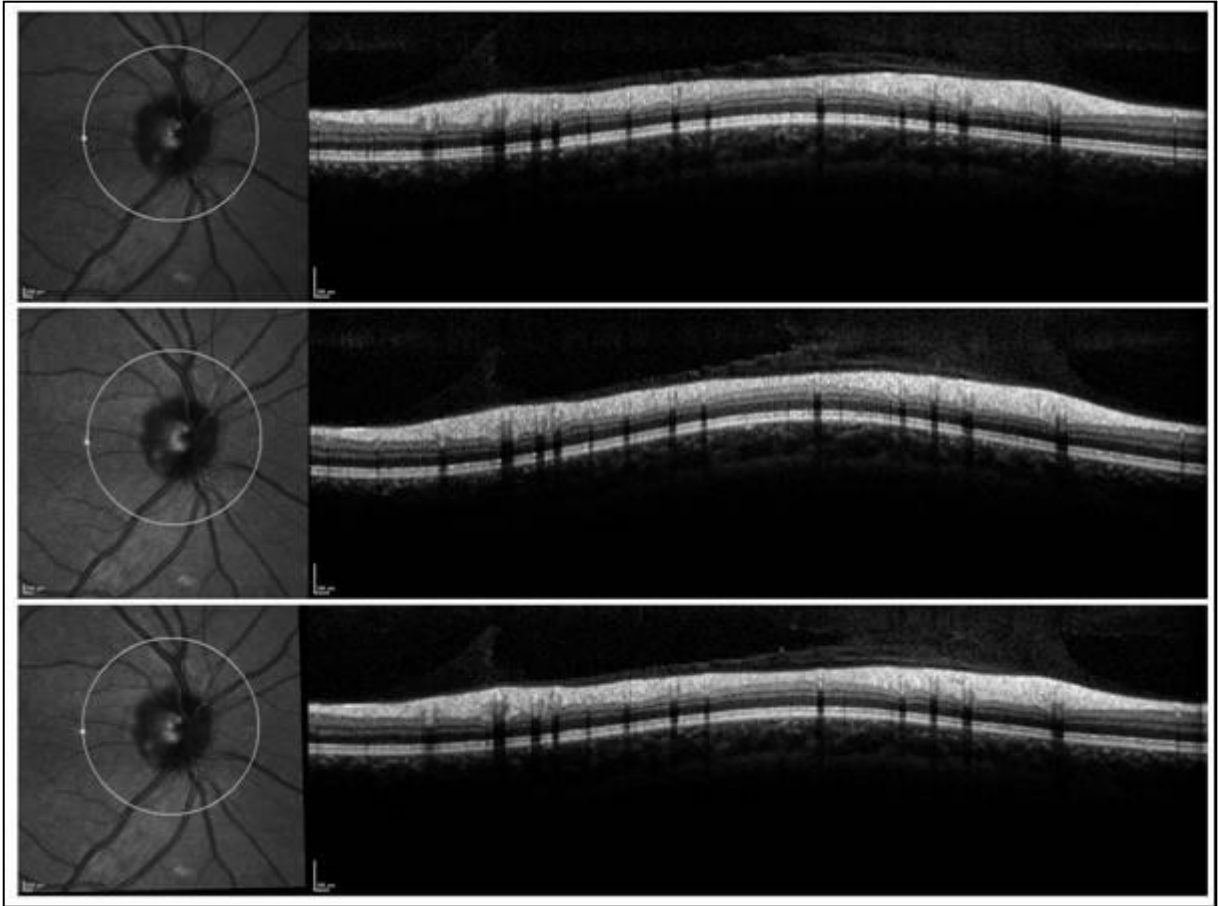


Figura 7 - Imagens do protocolo de exame dos pacientes normais utilizando oftalmoscópio de varredura a laser confocal (Spectralis® HRA+OCT). Tomogramas peripapilares circulares evidenciando a CFNR em modo alta resolução. O primeiro tomograma de base (superior) não apresenta ART; o segundo tomograma (meio) não apresenta ART, sem seguimento e o terceiro tomograma (inferior), não apresenta ART 16, porém apresenta seguimento.

Fonte: (Costa et al; 2013).

O impresso dos parâmetros da CFNR obtidos pelo FD-OCT é muito similar ao da tecnologia TD-OCT, utilizando a mesma escala de cores para indicar os percentis da distribuição normal baseados no banco de dados do aparelho desenvolvido a partir da análise de 201 pacientes caucasianos, gráficos lineares e circulares, além das informações inerentes à nova tecnologia como análise de simetria entre os discos e características da imagem adquirida (Figura 8).

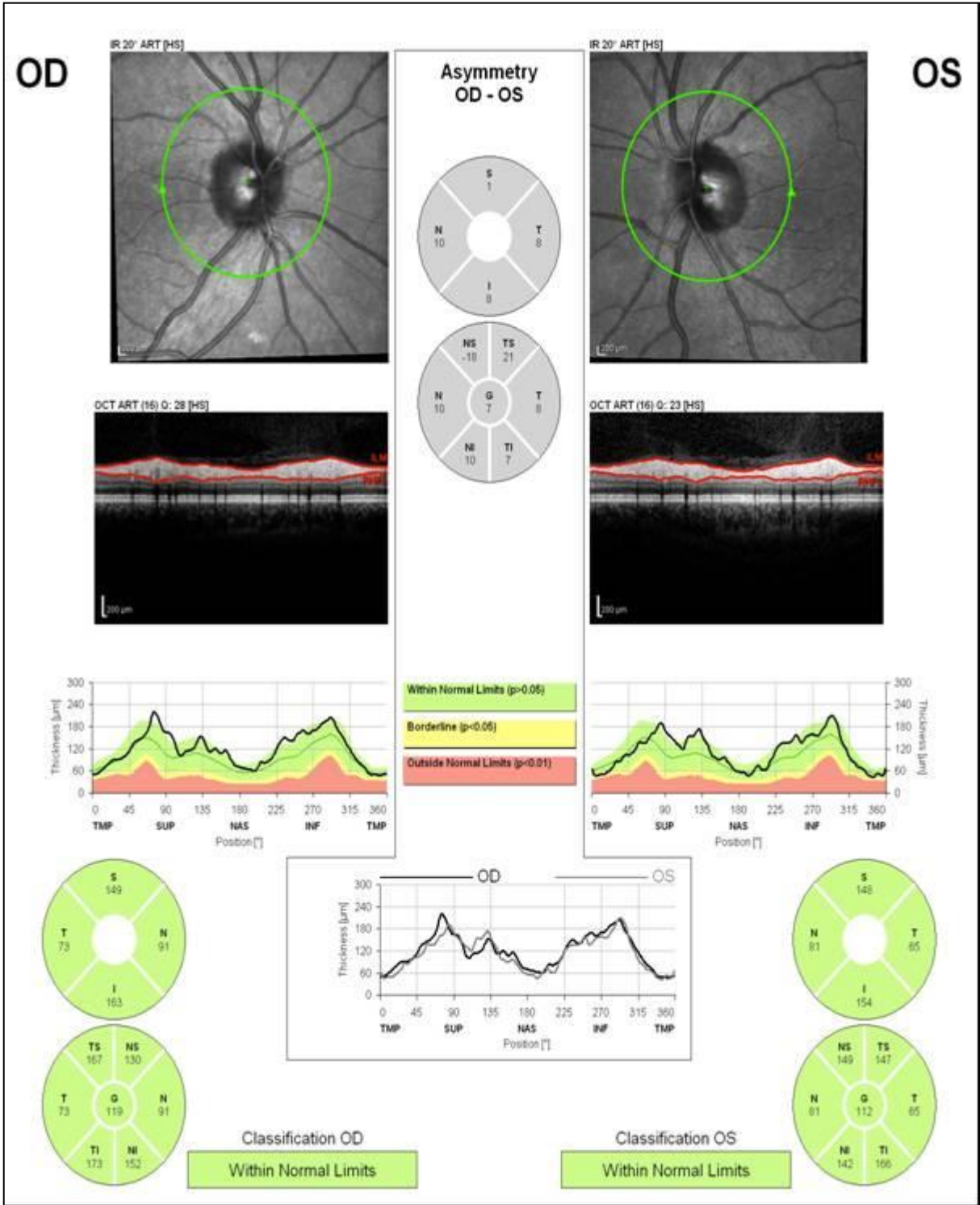


Figura 8 – Impresso dos parâmetros da CFNR fornecido pelo Spectralis® HRA+OCT. Fonte: (Costa et al; 2013).

3.4 - Análise Estatística

A análise estatística dos dados dos portadores de megalopapila foi apresentada por média \pm desvio padrão (em μm) para os parâmetros que apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) e por mediana e quartis para os parâmetros que não apresentaram distribuição normal. A normalidade da distribuição foi testada pela análise de histogramas e pelo teste de Shapiro-Wilk. Este último foi preferido em relação ao teste de Kolmorov-Smirnov, pois apresenta maior poder em estudos com amostra menor que 50 casos (Royston, 1991; Henderson, 2006). Para a análise descritiva, foi utilizado o software estatístico SPSS (versão 12.0; SPSS Inc, Chicago, IL).

Foi realizado cálculo amostral para determinação do número de pacientes normais a ser examinado. Considerou-se a amostra aleatória simples e variáveis quantitativas, utilizando-se teste para médias (teste t) e intervalo de confiança de 90%.

A análise estatística dos dados dos pacientes normais foi realizada através do software estatístico PASW Statistics 18 (SPSS Inc, Chicago, IL). Considerando que a amostra foi composta de olhos normais, e em igualdade de condições, a análise somente de olhos direitos ou esquerdos, ou ainda aleatoriamente selecionados pode ser considerada estatisticamente equivalente (Murdoch,1993). Somente as medidas dos olhos direitos foram consideradas na análise. A reprodutibilidade inter e intraobservador das medidas quantitativas foi analisada por meio do coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e do coeficiente de repetabilidade (CR). O grau de concordância entre os resultados obtidos em duas ocasiões distintas (x e y), para variáveis quantitativas (ex. espessura da CFNR), é dado pelo CCI e, a partir da tabela de valores x e y, é construída outra tabela em que cada par ordenado é contado duas vezes: (x,y) e (y,x). Assim, o grau de concordância é obtido pela fórmula (Snedecor; Cochran, 1967):

$$CCI = \frac{2 \sum (CCI1-xm)(CCI2-xm)}{(CCI1-xm)^2 + (CCI2-xm)^2}$$

onde:

CCI1: medidas obtidas na 1° e 2° ocasiões,

CCI2: medidas obtidas na 2° e 1° ocasiões e

xm: média aritmética das medidas.

Em função do valor obtido, pode-se ainda classificar o grau de concordância entre os dados (Fermanian,1984), segundo as categorias indicadas no Quadro 2.

CCI	CONCORDÂNCIA
< 0,30	Nula
0,30 - 0,50	Ruim
0,50 - 0,70	Moderada
0,70 - 0,90	Boa
0,90 - 1,00	Excelente

Quadro 2 - Classificação de concordância segundo o coeficiente de correlação intraclasse (CCI).

Fonte: (Fermanian, 1984).

Para a avaliação da reprodutibilidade interobservador, foram avaliadas as medidas do primeiro tomograma de base, assim como as medidas dos tomogramas de seguimento, com e sem a função de rastreamento da movimentação ocular ativada, por cada um dos examinadores. Para o cálculo da reprodutibilidade intraobservador as medidas dos tomogramas realizados pelo mesmo examinador em cada paciente foram avaliadas. Para determinar a influência da qualidade dos tomogramas avaliada pelo índice SNR na reprodutibilidade das medidas, o teste de correlação de Spearman foi utilizado.

4 - RESULTADOS

As características da amostra estudada estão demonstradas no Quadro 3.

Gênero		
No. de pacientes (%)	Masculino	17 (56,70)
	Feminino	13 (43,30)
Idade , anos (média ± DP)		31,5 (18,76)
Raça	Branco	13 (43,30)
No. de pacientes (%)	Negro	11 (36,70)
	Pardo	6 (20,00)
Olho		
No. de olhos (%)	Direito	30 (50,80)
	Esquerdo	29 (49,20)
PIO (mmHg) (média ± DP)		14,4 (10,70)
MD CVC (dB) (média± DP)		-1,22 (2,65)

DP = desvio padrão; PIO = pressão intraocular; mmHg = milímetro de mercúrio; MD = *mean defect*; CVC = campo visual; dB = decibel.

Quadro 3 - Características da população de megalopapila.
Fonte: (Costa,AMC; Cronemberger,S; 2013).

O Quadro 4 mostra os dados morfométricos obtidos pelo HRTII nos pacientes portadores de megalopapila.

	Média	DP	Varição
Área do disco (mm ²)	3,28	0,53	2,50-5,03
Área da escavação (mm ²)	1,65	0,50	0,38-2,85
Área da faixa neural (mm ²)	1,63	0,37	0,84-2,73
Relação E/D	0,70	0,86	0,35-0,85

DP = desvio padrão.

Quadro 4 - Dados morfométricos dos pacientes portadores de megalopapila.
Fonte: (Costa, AMC; Cronemberger, S; 2013).

O gráfico 1 mostra a distribuição das áreas dos discos ópticos nos portadores de megalopapila.

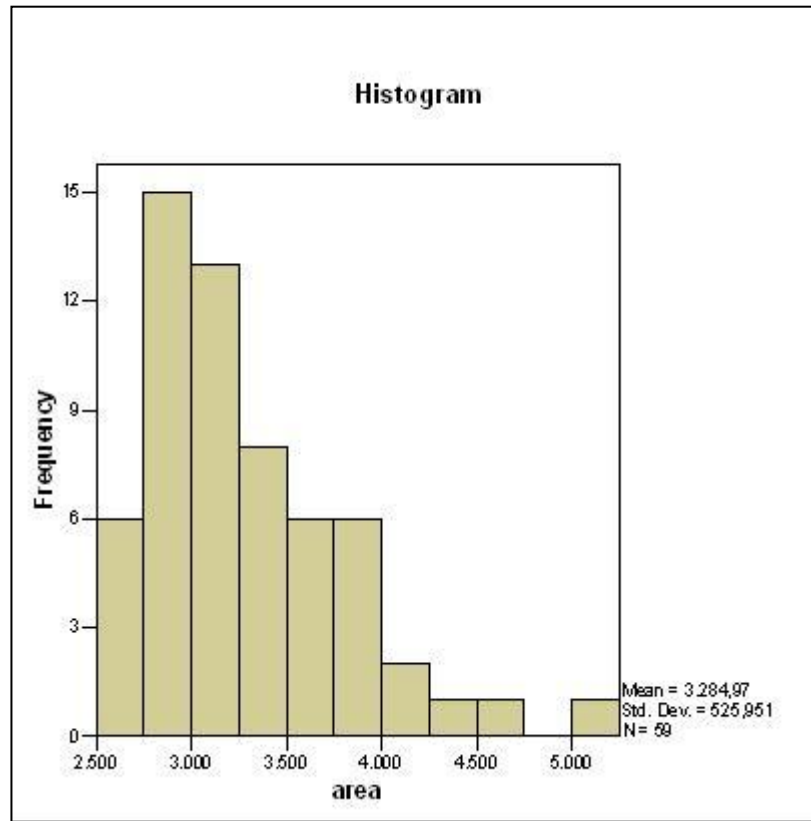


Gráfico 1 - Histograma da distribuição dos valores das áreas dos discos ópticos em portadores de megalopapila.
Fonte:(Costa, AMC; Cronemberger, S; 2013).

O Quadro 5 mostra a espessura média da CFNR peripapilar obtida pelo Stratus OCT nos pacientes portadores de megalopapila.

	Média	DP	Variação
Espessura global	102,51	12,68	58,41-120,25
Espessura superior	130,84	20,18	57,00-169,00
Espessura nasal	79,67	15,80	49,00-117,00
Espessura inferior	128,27	18,89	65,00-157,00
Espessura temporal	70,79	8,46	55,00-92,00

DP = desvio padrão.

Quadro 5 - Espessura média (μm) da CFNR peripapilar nos pacientes portadores de megalopapila.

Fonte: (Costa, AMC; Cronemberger, S; 2013).

Apenas as variáveis área da escavação, área da faixa neural, medida da espessura nasal e temporal da CFNR apresentaram distribuição normal, conforme

observa-se na Tabela 1, através do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. A seguir, a Tabela 2 mostra a estatística descritiva de todas as variáveis.

Tabela 1 - Teste de normalidade de Shapiro-Wilk

Variável	Estatística	Valor p
Área do disco óptico	0,937	0,004
Área da escavação	0,991	0,936
Área da faixa neural	0,967	0,104
Relação E/D	0,900	0,000
MD	0,285	0,000
PSD	0,276	0,000
Espessura global	0,845	0,000
Espessura superior	0,926	0,008
Espessura nasal	0,988	0,929
Espessura inferior	0,871	0,000
Espessura temporal	0,976	0,487
Po	0,318	0,000

MD = mean deviation, PSD = pattern standart deviation, Po = pressão intraocular.

Fonte: (Costa, AMC; Cronemberger, S; 2013).

Tabela 2 - Estatística descritiva de todas as variáveis

Variável	Média	Desvio padrão	1° Quartil	Mediana	3° Quartil
Área do disco óptico	3,28	0,53	2,91	3,18	3,68
Área da escavação	1,65	0,50	1,31	1,65	2,05
Área da faixa neural	1,63	0,37	1,38	1,62	1,78
MD	2,18	0,18	-1,99	-0,76	0,55
PSD	7,04	0,17	1,88	3,41	4,61
Espessura global	102,51	12,68	99,00	99,44	106,70
Espessura superior	130,84	20,18	123,50	132,50	141,50
Espessura nasal	79,67	15,80	69,50	79,00	91,50
Espessura inferior	128,27	18,89	118,50	132,00	139,00
Espessura temporal	70,79	8,46	64,25	72,50	75,75
PIO	14,40	10,70	12,60	14,00	15,30

MD = mean deviation, PSD = pattern standart deviation, PIO = pressão intraocular.

Fonte: (Costa, AMC; Cronemberger, S; 2013).

No grupo de indivíduos normais, 32 pacientes foram examinados. Dois pacientes foram excluídos por erro de delineação do algoritmo observado em pelo menos um scan do tipo B durante a validação dos dados. Os 30 indivíduos restantes

foram incluídos no estudo. A amostra foi composta de 19 (63,3%) pacientes do sexo feminino e 11 (36,7%) do sexo masculino, com média etária (\pm DP) de 37,4 (\pm 11,2) anos (variação de 19 a 60 anos).

A média de espessura global da CFNR assim como a das regiões peripapilares através do FD-OCT são exibidas na Tabela 3. A média de espessura global foi 105,1 μ m no modo alta-velocidade e 105,4 μ m no modo alta-resolução. A média de espessura da CFNR peripapilar das regiões individuais no modo alta-velocidade e alta-resolução foi respectivamente: 145,1 e 146,6 μ m (TS); 71,7 e 72,9 μ m (T); 155,3 e 154,8 μ m (TI); 110,3 e 109,9 μ m (NS); 81,8 e 80,5 μ m (N); e 122,1 e 124,1 μ m (NI).

Tabela 3 - Espessura (μ m) peripapilar da CFNR em olhos direitos de indivíduos normais utilizando FD-OCT obtido na primeira sessão de escaneamento nos modos em alta velocidade e alta resolução.

Modo	Região	Média	DP	Mínimo	Máximo
Modo alta-velocidade (ART 16)					
	Global	105,1	9,5	88,0	130,5
	Temporal Superior	145,1	14,7	104,0	170,0
	Temporal	71,7	6,9	55,5	86,0
	Temporal Inferior	155,3	17,9	112,5	189,5
	Nasal Superior	110,3	19,6	77,5	171,0
	Nasal	81,8	13,9	48,5	117,0
	Nasal Inferior	122,1	25,8	68,0	169,0
Modo alta-resolução (ART desativado)					
	Global	105,4	9,6	88,5	129,5
	Temporal Superior	146,6	15,3	102,5	175,5
	Temporal	72,9	6,5	60,5	84,5
	Temporal Inferior	154,8	18,1	118,0	191,5
	Nasal Superior	109,9	21,3	73,0	172,5
	Nasal	80,5	13,0	50,0	116,0
	Nasal Inferior	124,1	25,8	66,5	161,0

ART = *Automatic Real Time*, DP = Desvio padrão.

Fonte: (Costa et al., 2013).

A análise interobservador e intraobservador (sem e com a atuação da função eyetracking - EBF) são exibidas na Tabela 4 e 5. A análise interobservador para a espessura média global revelou CCI \geq 0,96, porém no modo alta-resolução sem o uso da função EBF (CCI=0,73). A análise intraobservador para média da espessura

global revelou CCI $\geq 0,98$ porém no modo alta-resolução sem o uso da função EBF (CCI=0,86). Na análise das regiões peripapilares separadamente, em geral tanto a análise interobservador quanto a intraobservador revelaram os menores valores de CCI para a região temporal em ambos os modos. Os valores mais altos de CCI foram obtidos com o modo alta-velocidade e com a função EBF ativada.

Tabela 4 - Coeficiente de correlação intraclasse e Coeficiente de repetibilidade com e sem a função EBF para as medidas da CFNR em olhos direitos de indivíduos normais utilizando FD-OCT no modo alta velocidade.

Modo alta-velocidade	Interexaminador						Intraexaminador			
	Tomograma de base		Sem EBF*		EBF ativado†		sem EBF*		EBF ativado†	
	CCI	CR	CCI	CR	CCI	CR	CCI	CR	CCI	CR
Global	0,98	3,4	0,98	3,5	0,97	4,8	0,98	4,1	0,99	3,0
Temporal Superior	0,91	12,8	0,88	14,6	0,91	12,4	0,87	15,3	0,97	6,8
Temporal	0,74	10,4	0,75	10,3	0,78	9,7	0,75	10,3	0,93	5,7
Temporal Inferior	0,97	8,9	0,95	11,2	0,94	12,4	0,95	11,5	0,98	7,8
Nasal Superior	0,94	13,9	0,94	14,4	0,91	16,9	0,95	12,5	0,99	7,0
Nasal	0,92	10,8	0,96	7,9	0,93	10,3	0,96	8,3	0,99	3,4
Nasal Inferior	0,96	13,9	0,97	12,9	0,96	15,2	0,96	14,5	0,99	7,1

EBF = Eyetracking-based follow-up; CCI = Coeficiente de Correlação Intraclasse; CR = coeficiente de repetibilidade (μm)

*sem informação do tomograma de base anterior

†utilizando informação do scan prévio

Fonte: (Costa et al., 2013).

Tabela 5 - Coeficiente de Correlação Intraclasse e Coeficiente de Repetibilidade com e sem a função EBF para as medidas da CFNR em olhos direitos de indivíduos normais utilizando FD-OCT no modo alta resolução

Modo alta-resolução	Interexaminador						Intraexaminador			
	Tomograma de base		Sem EBF*		EBF ativado†		Sem EBF*		EBF ativado†	
	CCI	CR	CCI	CR	CCI	CR	CCI	CR	CCI	CR
Global	0,97	4,8	0,73	14,5	0,96	5,5	0,86	10,7	0,99	3,2
Temporal Superior	0,83	18,2	0,56	32,9	0,74	22,1	0,71	25,3	0,96	8,5
Temporal	0,75	9,5	0,43	15,7	0,52	13,6	0,66	11,3	0,88	6,7
Temporal Inferior	0,81	22,9	0,73	27,4	0,88	18,0	0,80	24,2	0,95	12,2
Nasal Superior	0,86	22,7	0,65	35,8	0,83	25,9	0,79	28,6	0,93	15,8
Nasal	0,89	12,4	0,61	22,6	0,55	29,9	0,71	20,6	0,84	19,0
Nasal Inferior	0,91	21,7	0,82	33,3	0,92	21,2	0,89	25,0	0,98	10,4

EBF = Eyetracking-based follow-up; CCI = Coeficiente de Correlação Intraclasse; CR = Coeficiente de Repetibilidade (μm)

*sem informação do tomograma de base anterior

†Utilizando informação do scan prévio

Fonte: (Costa et al., 2013).

5 - DISCUSSÃO

5.1 Megalopapila

Megalopapila é uma entidade que tem sido ignorada pelos autores e nem sempre é citada nos livros textos em Oftalmologia. Não há na literatura consenso a respeito do limite superior de normalidade da área e do diâmetro dos discos ópticos para a definição morfométrica de macrodiscos ou mesmo microdiscos. Observa-se variação considerável no tamanho do disco óptico entre os indivíduos normais, com diferenças observadas entre os sexos e características das populações estudadas. Foram realizados grandes estudos populacionais, principalmente nos Estados Unidos da América, com intuito de estudar a morfologia do disco óptico. O *Baltimore Eye Survey*, realizado por Varma et al. (1994), analisou as características topográficas do disco óptico em 3387 indivíduos. Esse estudo concluiu que no grupo de afroamericanos e de brancos constatava-se média da área do disco óptico de 2,94 mm² e 2,63 mm², respectivamente. Outros autores avaliaram o tamanho do disco óptico em hispânicos e asiáticos e concluíram que a área do disco óptico variava de 2,46 a 2,67 mm² no primeiro grupo, e de 2,47 a 3,22 mm² no segundo grupo (Mansour, 1992; Tsai et al., 1995). Em estudo utilizando OCVL avaliando uma população de 155 pacientes caucasianos normais, Bowd et al. (2002) encontraram um valor médio de 1,80 mm² para a área do disco óptico. Tendo em vista que a distribuição da área do disco óptico na população normal segue um padrão gaussiano, diversos estudos sugerem considerar o limite de 2 DP para os macrodiscos e microdiscos. Considerando a variabilidade de tamanho do disco óptico, a presente Tese considerou como megalopapila disco óptico com área maior que ou igual a 2,5 mm², assim como o fizeram Sampaolesi e Sampaolesi JR (2001). O programa do HRT II apresenta como limite de normalidade discos ópticos com área de até 2,82 mm² e, consta em seu banco de dados 112 pacientes de origem européia. Na amostra de megalopapilas analisada, 63% dos discos ópticos (37 discos) apresentaram áreas superiores a 2,82 mm².

Sampaolesi e Sampaolesi (2001) estudaram 33 pacientes portadores de megalopapila utilizando o HRT (software 2.12) e compararam os achados estereométricos desses pacientes com um grupo controle de normais e um grupo de glaucomatosos. Nos pacientes do grupo de megalopapila, encontraram média de

área do disco de $3,07 \text{ mm}^2$, média da área da faixa neural de $1,50 \text{ mm}^2$ e média da área da escavação de $1,57 \text{ mm}^2$. No grupo de glaucomatosos a média de área do disco foi de $2,05 \text{ mm}^2$, a média da área da faixa neural $0,20 \text{ mm}^2$ e a média da área da escavação foi de $1,80 \text{ mm}^2$. O grupo de normais possuía média de área do disco de $2,05 \text{ mm}^2$, média da área da faixa neural $1,74 \text{ mm}^2$ e média da área da escavação de $0,32 \text{ mm}^2$. Esses autores não avaliaram a espessura da camada de fibras nervosas da retina e concluíram que as características que o grupo de pacientes portadores de megalopapila compartilhava com o grupo de glaucomatosos eram: aumento da área da escavação; maior volume da área da escavação e formato semelhante da escavação. Entretanto, os parâmetros da área do disco, volume da faixa neural e área da faixa neural não apresentavam valores semelhantes entre os grupos comparados.

A OCVL vem sendo desenvolvida há mais de duas décadas como método objetivo de avaliação do disco óptico de modo a reproduzir a sua topografia de maneira confiável, atenuando interpretações subjetivas do examinador (Kruse et al., 1989a; Kruse et al., 1989b; Sihota et al., 2002). Estudos têm demonstrado boa correlação entre as medidas obtidas com OCVL e a aparência do disco óptico observada pela oftalmoscopia ou por fotografias dos discos ópticos (Vihanninjoki et al., 1997; Jonas; Mardin; Gründler, 1998; Ikram et al., 2002). Desde que esse tipo de tecnologia esteve disponível para aplicação clínica, o uso da OCVL se tornou o método mais preciso para avaliação topográfica do disco óptico, com resultados reprodutíveis, fácil utilização, e aprimoramento constante dos programas de análise do exame.

No presente trabalho, avaliamos 59 casos de megalopapila através do HRTII e StratusTM OCT. Encontramos média de áreas de discos ópticos maiores ($3,28 \pm 0,53 \text{ mm}^2$) associadas a faixas neurais mais largas ($1,63 \pm 0,37 \text{ mm}^2$) e áreas da escavação também maiores ($1,65 \pm 0,50 \text{ mm}^2$). São achados similares ao de Sampaolesi e Sampaolesi (2001). As pequenas diferenças numéricas dos dados estereométricos analisados podem ser devidas ao programa utilizado pelo HRT II, considerando que a estimativa de tamanho do disco óptico é dependente do instrumento e do método utilizado para a avaliação (Hoffmann et al.; 2007). Os dados refracionais, acuidade visual e campos visuais não apresentaram alterações significativas da normalidade.

O Estudo Blue Mountain, feito por Rao et al. (2009), mostrou que a relação E/D está fortemente associada com o diâmetro total do disco óptico e que maiores diâmetros verticais dos discos associam-se a maiores relações E/D. Estudos populacionais sugerem que grupos com discos maiores tendem a apresentar maior prevalência de glaucoma. Um desses grupos populacionais é o dos afroamericanos, que tendem a apresentar discos maiores que a população branca, assim como maior prevalência de glaucoma (Seider et al., 2009). Observações como esta, tem suscitado hipóteses de que indivíduos com discos ópticos maiores têm predisposição aumentada ao glaucoma. Porém, há relatos contrários na literatura, sugerindo não haver associação entre o tamanho do disco óptico e a predisposição ao glaucoma.

O Stratus™ OCT é uma ferramenta de alta especificidade e sensibilidade diagnóstica para a medida da espessura da CFNR e para a diferenciação entre olhos normais e glaucomatosos (Gyatsho et al., 2008). Os valores de referência normais de espessura da CFNR através da análise tomográfica obtida com este aparelho foram estabelecidos em estudo de corte de indivíduos saudáveis e incorporados ao banco de dados do programa (Marsh et al., 2010). A discriminação entre normais e glaucomatosos utilizando a espessura global da CFNR e a espessura do segmento inferior da CFNR foi bem documentada através do Stratus™ OCT (Gyatsho et al., 2008; Seider et al., 2009; Marsh et al., 2010).

É importante ressaltar que não encontramos nas referências relacionadas em pesquisa no PUBMED estudos similares ao presente trabalho. Schuman et al. (1995) relataram que as medidas da CFNR através da OCT apresentam alta correlação funcional com a sensibilidade retiniana investigada através da campimetria computadorizada. Nem mesmo a escavação patológica do disco óptico, foi tão fortemente associada à perda de sensibilidade no campo visual como o afinamento da CFNR no estudo citado. Paunescu et al. (2004) encontraram média da espessura da CFNR de $96 (\pm 9) \mu\text{m}$ em um grupo de olhos normais. Os quadrantes nasal e temporal apresentaram a espessura mais fina $70 (\pm 15) \mu\text{m}$ enquanto que os quadrantes superior e inferior apresentavam espessura maior $126 (\pm 15) \mu\text{m}$. Os valores encontrados por esses autores aproximam-se dos valores encontrados na amostra de megalopapilas estudada no presente estudo. Entretanto, de acordo com o banco de dados normativo do Stratus™ OCT, a espessura da CFNR em todos os

quadrantes apresenta-se com espessura dentro da normalidade. Esse achado é de importante relevância nos pacientes portadores de megalopapila, que muitas vezes são diagnosticados erroneamente como portadores de glaucoma, principalmente quando a alteração é unilateral (fenótipo tipo 2), o que acarreta tratamentos medicamentosos ou até mesmo invasivos em olhos com espessura da CFNR normal.

A classificação fenotípica de megalopapila sugerida por Brodski (1994) define o fenótipo tipo 1 como “variante mais comum de megalopapila, na qual um disco anormalmente grande, contém uma escavação central ampla e, diferentemente da neuropatia óptica glaucomatosa, a escavação é oval horizontalmente, apresentando anel neuroretiniano intacto e, sem nasalização dos vasos no ponto de origem.” Nota-se que os vasos da foto apresentada pelo autor (figura 1) encontram-se nasalizados. Verificamos em nossa amostra que a maioria dos discos apresentava anasalamento dos vasos retinianos (figura 9 A). Importante relatar que Jonas e Fernández (1994) estudaram a posição dos vasos retinianos centrais em pacientes com discos ópticos normais e glaucomatosos. Nos dois grupos, a artéria retiniana se localizou nasal á veia, e a posição destes vasos era deslocada nasal e um pouco superiormente em relação aos meridianos vertical e horizontal, respectivamente. A magnitude do deslocamento nasal e superior do tronco vascular central se correlacionou positivamente com o tamanho do nervo óptico e, não houve diferença significativa entre olhos normais e glaucomatosos em relação ao posicionamento dos vasos centrais. Portanto, o anasalamento dos vasos não contribui, a nosso ver, como diagnóstico diferencial entre discos congenitamente aumentados e discos glaucomatosos, conforme também relata Susanna Jr (2003). Em nossa amostra, avaliamos apenas 1 disco óptico com as características descritas do fenótipo tipo 2 (figura 9B).

Uma possível limitação do presente estudo é o fato de que o scan circular do tomógrafo utilizado possui um diâmetro fixo de 3,46 mm a partir da margem do disco óptico. A espessura da CFNR é maior ao redor do disco óptico onde chega a medir 20-30 μm (Hogan; Alvarado; Weddel, 1971) diminuindo proporcionalmente à medida que aumenta a distância da margem do disco óptico (Skaf et al., 2006), até que na extrema periferia retiniana a fibra nervosa e a célula ganglionar fazem parte de uma única camada (Hogan; Alvarado; Weddel, 1971). Alguns estudos (Jones et al., 2001;

Skaf et al., 2006) consideram que a OCT pode hipoestimar a espessura da CFNR próximo à margem do disco óptico em 37% dos olhos.

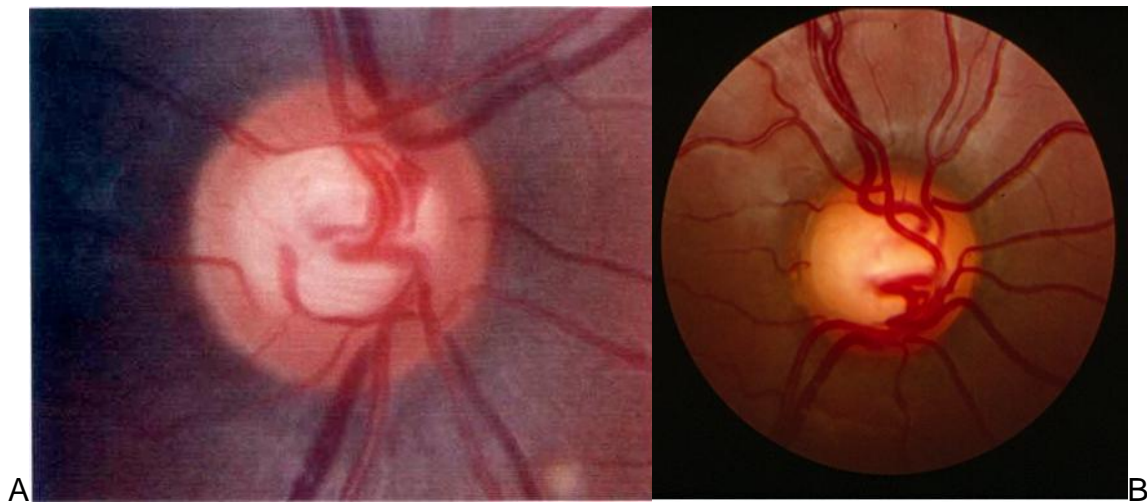


Figura 9 – Megalopapila. A - Retinografia de fenótipo do tipo 1. B - Retinografia de fenótipo do tipo 2
Fonte: (Costa; Cronemberger, 2013).

A explicação para essa ocorrência pode advir do fato de que as fibras retinianas têm uma orientação diferenciada próximo à margem do disco (as fibras se curvam para formar o nervo óptico) e/ ou o programa pode não interpretar corretamente essa disposição anatômica da região. Porém, como o diâmetro do scan tomográfico é fixo, a distância entre o escaneamento e a margem do disco óptico obviamente será reduzida na presença de um megalodisco. Por outro lado, esse fato poderia induzir a uma hiperestimação da espessura da CFNR, considerando que as medidas estarão mais próximas dos limites do disco óptico (Savini et al., 2005). Dessa maneira, seria necessário que durante a avaliação tomográfica de discos ópticos maiores ou até mesmo reduzidos (microdiscos), o diâmetro do *scan* fosse personalizado.

Existem evidências de que o número de fibras nervosas é maior em discos maiores (Quigley; Coleman; Dorman-Pease, 1991; Jonas et al., 1992). Apesar de esses estudos avaliarem a porção retrobulbar do disco óptico, acredita-se que essas observações possam ser extrapoladas para a afirmativa de que correlação similar também existe na CFNR peripapilar. A partir de uma perspectiva clínica, é importante observar que se discos maiores realmente contêm maior número de axônios de células ganglionares, eles poderiam ser beneficiados por uma “reserva anatômica” que os protegeria no caso de uma neuropatia óptica progressiva, como a glaucomatosa, por exemplo. Outro aspecto importante a ser considerado é que pacientes com megalopapila poderiam, eventualmente, apresentar neuropatia óptica

semelhante ao glaucoma, como relatado por Jonas (2008) no qual uma criança de 3 anos de idade portadora de megalopapila desenvolveu afinamento neural e defeitos de campo visual 10 anos depois. Trata-se de um relato pessoal do autor, devendo ser considerado com cautela, pois a criança poderia ser portadora de glaucoma congênito ou até mesmo infantil, considerando a dificuldade do exame e do diagnóstico na faixa etária relatada.

Os pacientes que participaram do presente estudo estão em acompanhamento desde então e, até o momento, não houve casos de afinamento da CFNR ou manifestações de perda da sensibilidade retiniana através do campo visual.

5.2 - Olhos normais

Desde a sua introdução por Huang (1991), a tecnologia da OCT evoluiu consideravelmente e tornou-se recurso de indiscutível valia dentre os métodos diagnósticos de imagem em oftalmologia.

Considerando que o acompanhamento longitudinal quantitativo da espessura da CFNR é um bom indicador do dano glaucomatoso (Leung et al., 2005; Wollstein et al., 2005), a OCT apresenta utilidade tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento do glaucoma.

A partir de uma perspectiva clínica, a reprodutibilidade de qualquer nova tecnologia deve ser testada, assim como sua influência na acurácia diagnóstica e a sua habilidade de monitoramento na progressão da doença (Leung et al., 2009). Os valores de reprodutibilidade por exemplo, CCI, das medidas de espessura da CFNR peripapilar utilizando outros FD-OCT comercialmente disponíveis (Cirrus HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc., Califórnia; 3D OCT-1000; Topcon, Japão e RTvue OCT; Optovue Corporation, Califórnia) variaram de 0,74 a 0,99 (Menke et al., 2008; Leung et al., 2009 Gonzalez-Garcia et al., 2009; Vizzeri et al., 2009; Kim et al., 2009). Dois estudos também investigaram a reprodutibilidade do Spectralis OCT para medidas de espessura da CFNR peripapilar utilizando apenas um examinador (Langenegger; Funk; Totenberg-Harms, 2011; Wu; De Bôer; Chen, 2011). No estudo realizado por Langenegger; Funk; Totenberg-Harms (2011), os valores de reprodutibilidade para medidas de espessura da CFNR peripapilar em indivíduos normais utilizando o Spectralis OCT sem a função de rastreamento da movimentação ocular (EBF) foram 0,98 (global); 0,86 (TS); 0,83 (T); 0,91 (TI); 0,91 (NI); 0,83 (N) e 0,91 (NS). Utilizando

a função EBF, os valores de CCI aumentaram para 0,99 em todas as regiões, exceto TI (0,97) e NI (0,98). Wu et al. (2011) também obtiveram valores similares de reprodutibilidade do Spectralis OCT com a função EBF ativada para as medidas de espessura da CFNR peripapilar, com valores de CCI variando de 0,97 (T) a 0,99 (global, NS e NI).

A singularidade do presente estudo reside no fato de que a avaliação da reprodutibilidade das medidas de espessura da CFNR peripapilar foi obtida por dois examinadores e com a utilização de dois modos de aquisição das imagens, alta velocidade e alta resolução, fato que acrescentou informações suplementares á respeito da utilização da tecnologia espectral. Nossos resultados mostraram que a reprodutibilidade das medidas de espessura da CFNR interobservador, com e sem a utilização da função de rastreamento da movimentação ocular, tanto no modo alta resolução quanto no modo alta velocidade de aquisição das imagens, foi muito boa para todas as regiões (CCI \geq 0,80) exceto a região temporal, na qual foi boa. Interessante ressaltar que os valores de CCI para a reprodutibilidade interobservador no modo de alta resolução foram inferiores que no modo alta velocidade. Neste estudo, os valores de CCI intraobservador no modo alta velocidade com a função EBF foram \geq 0,98 exceto na região TS(0,97) e T(0,93). A maior reprodutibilidade das medidas pode ser atribuída às melhorias técnicas como a melhor resolução da imagem, maior velocidade de aquisição da mesma (40.000 A-scans/s) e melhor segmentação retiniana pelo algoritmo. Entretanto, conforme resultados obtidos pelo presente trabalho, a melhor reprodutibilidade encontrada foi influenciada positivamente pela função EBF. Além disso, os maiores valores de CCI obtidos no modo de aquisição alta velocidade são devidos, em parte, ao fato da ferramenta ART não ter sido utilizada durante a aquisição da imagem no modo alta resolução. Observações semelhantes foram reportadas recentemente em olhos com glaucoma examinados pelo Spectralis OCT (Langenegger; Funk; Totenberg-Harms, 2011; Wu; De Bôer; Chen, 2011).

Reprodutibilidade excelente das medidas de espessura da CFNR foi observada tanto em olhos normais como em olhos glaucomatosos, principalmente com a função EBF, através do recurso AutoRescan®, ativado. O ganho de reprodutibilidade com a função EBF ativada foi significativamente maior em olhos glaucomatosos que em olhos normais (Langenegger; Funk; Totenberg-Harms, 2011; Wu; De Boer; Chen, 2011). Importante relatar que os tomogramas foram obtidos

sob midríase e as medidas da CFNR antes e após a midríase podem não ser equivalentes para alguns aparelhos de OCT espectral (Wolf-Schnurrbush et al., 2009; Cheng et al., 2011).

Baixos valores de CCI na região temporal e temporal superior foram encontrados neste estudo, sem a utilização da função EBF. Resultados similares foram descritos por Langenegger et al. (2011) em estudo intraobservador, também com o menor valor de CCI para a região temporal (0,83) e temporal superior (0,86), sem utilizar a função EBF. Em ambos os estudos, entretanto, os valores de CCI aumentaram para $\geq 0,93$ em cada região com a ativação da função EBF. A razão da maior variabilidade das medidas da região temporal permanece desconhecida. Uma possível explicação para os muitos estudos que mostram maior variabilidade das medidas na região temporal e nasal, é a disposição das fibras nervosas da anatomia normal, na qual as regiões temporal e nasal geralmente apresentam faixas neurais mais estreitas que as regiões superior e inferior (Carpineto et al., 2003). A própria orientação da CFNR mostra um padrão regular de convergência para o disco óptico: aquelas fibras oriundas da região nasal, superior e inferior da retina tem um curso mais retilíneo, enquanto as fibras provenientes da retina temporal possuem trajeto mais curvo em seu direcionamento para o disco óptico (Hogan; Alvarado; Weddel, 1971).

Estudos anteriores indicaram valores limiares de redução da espessura da CFNR peripapilar que estavam associados à alterações estruturais glaucomatosas relevantes (Schuman et al., 2007; Lee et al., 2009). Lee et al. (2009) relataram diminuição de $4,3 (\pm 6,5) \mu\text{m}$ na espessura global peripapilar da CFNR entre um exame inicial (*baseline*) e o de seguimento (*follow-up*) em pacientes com atrofia progressiva da faixa neural. Em macacos, a resposta à exposição a pressões elevadas intra-oculares variaram amplamente no grupo estudado, com uma tendência geral de afilamento da CFNR na taxa de $3,77 \mu\text{m}$ por semana (Schuman et al., 2007). No presente estudo, os valores de CCI e do CR para interobservador (*baseline*, com e sem a função EBF) e intraobservador (sem e com a função EBF) para a espessura global da CFNR foram 0,98 ($3,4 \mu\text{m}$); 0,98 ($3,5 \mu\text{m}$), 0,97 ($4,8 \mu\text{m}$), 0,98 ($4,1 \mu\text{m}$) e 0,99 ($3,0 \mu\text{m}$), respectivamente. Nesse sentido, é razoável inferir que o FD-OCT utilizado nesta tese possui potencial para ser empregado na avaliação longitudinal do dano glaucomatoso independente do uso da função EBF, com o modo alta velocidade selecionado e com ART 16.

Estudos posteriores são necessários para avaliar a relevância clínica dos resultados obtidos e da possível influência da função EBF na detecção e monitoramento do glaucoma e outras neuropatias ópticas.

6 - CONCLUSÕES

Primeiro estudo:

Os indivíduos portadores de megalopapila apresentaram média de espessura da CFNR avaliada pela TD-OCT dentro da normalidade.

Segundo estudo:

O FD-OCT possui excelente reprodutibilidade das medidas de espessura da CFNR no modo alta velocidade.

A função EBF não apresentou influência significativa na reprodutibilidade da espessura global da CFNR peripapilar de indivíduos normais. Entretanto, a reprodutibilidade das regiões temporal e temporal superior no modo alta velocidade, assim como para todas as medidas no modo alta resolução, foi melhor quando a função de rastreamento foi utilizada.

8 - REFERÊNCIAS

Amalric P, Bessou P, Farenc M. A propos d'un cas de mégapapille unilaterale. Bull Soc Ophthalmol Fr, 1964; 64:1083–1085.

Badtke G. U"ber die grossenanomaliender papilla nervi optici, unter besonderer berucksichtigung der schwarzen megalopapille. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1959; 35:502–510.

Bathija R et al.; Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. J Glaucoma, 1998; 7(2):121-127.

Bock, R. Une nouvelle anomalie congénitale: la mégapapille. Confin Neurol, 1949; 9:407-408.

Bowd et al. Imaging of the optic disc and retinal fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis; 2002; 19:197-207.

Britton, R.J. et al. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. Am J Ophthalmol, 1987; 103(4):497-504.

Brodsky CM. Congenital optic disk anomalies. Surv Ophthalmol, 1994; 39(2):89-112.

Bynke, H, Holmdahl, G. Megalopapilla: a differential diagnosis in suspected optic atrophy. Neuro-ophthalmology, 1981; 2(1):53–57.

Carpineto P et al. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. Ophthalmology, 2003; 110(1):190-195.

Cheng CS et al. Comparison of the influence of cataract and pupil size on retinal fibre layer thickness measurements with time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. Clin Experiment Ophthalmol, 2011; 39(3):215-221.

Collier, M, Adias L. Les anomalies congénitales des dimensions papillaires. Clin Ophthalmol, 1960; 2:1-23.

Costa, AMC, Cronemberger S. Optic Disc and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Descriptive Analysis in Megalopapilla. J Glaucoma, 2013; Jan 3. [Epub ahead of print].

Costa AMC et al. Influence of eyetracking- based follow-up function in retinal nerve fiber layer thickness using fourier-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013; Fev 25. Epub ahead of print].

Fermanian, J. Measure de l'accord entre deux juges: cas quantitatif. Rev Epidemiol, 1984; 32:408-413.

Ferrara et al., Avaliação ocular multimodal em doenças heredodistróficas e degenerativas da retina. Rev Bras Oftalmol, 2009; 68(5):309-17.

Franceschetti A, Bock R. Megalopapilla: a new congenital anomaly. *Am J Ophthalmol* 1950; 33(2):227-235.

Goldhammer Y, Smith, L. Optic nerve anomalies in basal encephalocele. *Arch Ophthalmol*, 1975; 93(2):115-118.

Gonzalez-Garcia AO, Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic disc measurements and agreement with Stratus optical coherence tomography measurements. *Am J Ophthalmol*, 2009; 147(6):1067-1074.

Gruner HJ, Fechner PU. Die megalopapille, eine seltene kongenitale anomalie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1977; 171:611–612.

Gyatsho J, Kaushik S, Gupta A et al. Retinal nerve fiber layer thickness in Normal, ocular hypertensive, and glaucomatous Indian eyes. *J Glaucoma* 2008; 17(2):122-127.

Heidelberg Engineering. Tru track active eye tracking: minimizes motion artifact. Disponível em: <<https://www.heidelbergengineering.com/international/products/spectralis/technology/trutrack-active-eye-tracking/>>

Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chin Acta*, 2006; 366(1-2):112-119.

Hirokane K. et al. Megalopapilla in four children. *Folia Ophthalmol Jpn*, 1995; 46: 731-735.

Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, et al. Optic disk size and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:32–49.

Hogan MJ, Alvarado J, Weddel J. *Histology of the human eye*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1971.

Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*, 1991; 254(5035):1178-1181.

Ikram MK. et al. Comparing ophthalmoscopy, slide viewing, and semiautomated systems in optic disc morphometry. *Ophthalmology*, 2002; 109(3):486-493.

Jonas et al. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992;33(6):2012-2018.

Jonas JB, Koniszewski G, Naumann G.O. Morning glory syndrome and handmann's anomaly in congenital macropapilla. extreme variants of confluent optic pits. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1989; 195(12):371-374.

Jonas JB. et al. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. *Am J Ophthalmol*, 1989; 107(2):137-144.

Jonas JB. Large optic disc. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126(4):582.

Jonas, J.B.; Mardin, C.Y.; Gründler, A.E. Comparison of measurements of neuroretinal rim area between confocal laser scanning tomography and planimetry of photographs. *Br J Ophthalmol*, 1998; 82(4):362-366.

Jonas, JB.; Fernández, M.C. Shape of the neuroretinal rim and position of the central retinal vessels in glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 1994; 78(2):99-102.

Jonas, JB.; Gusek,GC.; Naumann,GOH. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlation in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1988; 29(7):1151-1158.

Jones AL et al. The Humphrey optical coherence tomography scanner: quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fiber layer. *Br J Ophthalmol*, 2001; 85(6):673–677.

Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*, 2009; 93(8):1057-1063.

Kraupa E. Beitrage zur morphologie des augenhintergrundes. III. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1921; 67:15–26.

Kruse FE et al. 3-dimensional biomorphometry of the papilla using a laser tomography scanning procedure: initial experiences with pathologic papillar findings. *Fortschr Ophthalmol*, 1989a; 86(6):710-731.

Kruse FE et al. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology*, 1989b; 96(9):1320-1324.

Langenegger SJ, Funk J, Töteberg-Harms M. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using the eye tracker and the retest function of Spectralis SD-OCT in glaucomatous and healthy control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52(6):3338-3344.

Lee EJ, Kim TW, Park KH, Seong M, Kim H, Kim DM. Ability of Stratus OCT to detect progressive retinal nerve fiber layer atrophy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50(2):662-668.

Leung CK, Chan WM, Yung WH, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*, 2005; 112(3):391-400.

Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*, 2009; 116(7):1257-1263.

Maisel JM et al. Large optic disks in the Marshalllese Population. *Am J Ophthalmol*, 1989; 107(2):145-150.

Malbran JL, Roveda JM. Megalopapilla. *Arch Oftal B Aires*, 1951; 26:331–333.

Mansour AM. Racial variation of optic disc parameters in children. *Ophthalmic*

Surg, 1992; 23(7): 469-471.

Marsh BC, Cantor LB, WuDunn D et al. Optic Nerve Head (ONH) Topographic Analysis by Stratus OCT in Normal Subjects: Correlation to Disc Size, Age, and Ethnicity. *J Glaucoma*, 2010; 19(5):310-318.

Medeiros FA et al.; Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2005; 139(1):44-55.

Menke MN, Knecht P, Sturm V, Funk J. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using 3D Fourier-domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008; 49(12):5386-5391.

Murdoch IE, Morris SS, Cousens SN. People and eyes: statistical approaches in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*, 1993; 82(8):971-973.

Paunescu LA, Schuman JS, Price LL et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004; 45(6):1716-1724.

Quigley HA et al. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology*, 1992; 99(1):19-28.

Quigley HA et al. Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. *Ophthalmology*, 1993; 100(12):1800-1807.

Quigley HA et al. The Size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol*, 1990; 108(1): 51-57.

Quigley HA, Coleman AL, Dorman-Pease LE. Larger optic nerve heads have more nerve fibers in normal monkey eyes. *Arch Ophthalmol*, 1991; 109(10):1441-1443.

Randhawa S, Shah VA, Kardon RH. Megalopapilla, not glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2007; 125(8):134-135.

Rao HBL, Sekhar GC, Babu GJ et al. Clinical measurement and categorization of optic disc in glaucoma patients. *Indian J Ophthalmol*, 2009; 57(5):361-364.

Royston P. Estimating departure from normality. *Stat Med*, 1991; 10(8):1283- 93.

Sampaolesi R, Sampaolesi JR. Large optic nerveheads: megalopapillas or megalodiscs. *Int Ophthalmol*, 2001; 23(4-6):251-257.

Savini G, Zanini M, Carelli V et al. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol*, 2005; 89(4):489-492.

Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*, 1995; 6(2):89-95.

Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113(5):586-596.

Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Pakter H, et al. Optical coherence tomography and histologic measurements of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007; 48(8):3645-3654.

Seider MI, Lee RY, Wang D et al. Optic disk size variability between African, Asian, White, Hispanic, and Filipino Americans using Heidelberg Retinal Tomograph. *J Glaucoma*, 2009; 18(8):595-600.

Sihota et al. Variables affecting test-retest variability of Heidelberg Retina Tomograph II stereometric parameters. *J Glaucoma*, 2002; 11(4): 321-328.

Skaf M, Bernardes AB, Cardillo JA et al. Retinal nerve fibre layer thickness profile in normal eyes using third-generation optical coherence tomography. *Eye*, 2006; 20(4):431-439.

Snedecor GW. Cochran, W.C. One way classifications. Analysis of variance. In: Snedecor GW. *Statistical methods*. 6 ed. Iowa: The Iowa State College Press, 1967. p.258-296.

Sommer A et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol*, 1991; 109(1):77-83.

Sommer A et al. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1977; 95(12):2149-2156.

Streiff B. Uber megalopapille. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1961; 139:824–827.

Susanna Jr R, Medeiros FA. *Nervo óptico no glaucoma*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2003. p. 20-21.

Swann PG, Coetzee J. Megalopapilla. *Clin Exp Optom*, 1999; 82(5):200-202.

Tsai et al., Ethnic differences in optic nerve head topography. *J Glaucoma*, 1995; 4(4):248-257.

Varma et al. Race, age, gender and refractive error related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol*, 1994; 112(8):1068-1076.

Vihanninjoki, K et al. Comparison of optic disc measurements by Heidelberg Retina Tomograph and manual planimetric techniques. *Acta Ophthalmol Scand*, 1997; 75(5):512-515.

Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, et al. Agreement between Spectral-Domain and Time-Domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol*, 2009; 93(6):775-781.

Watanabe C. Giant optic disc. *Ophthalmology (Tokyo)*, 1966; 8:596–599.

Wojtkowski M et al. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*, 2002; 7(3):457-463.

Wojtkowski M et al. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express*, 2004; 12(11):2404-2422.

Wolf-Schnurrbusch UE et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50(7):3432-3437.

Wollstein G et al. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol*, 2005; 139(1):39-43.

Wu H, de Boer J, Chen TC. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*, 2011; 20:470-476.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do trabalho “ANÁLISE DESCRITIVA DO DISCO ÓPTICO DE DA ESPESSURA DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS EM MEGALOPAPILAS.”

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado paciente,

Você é portador de uma alteração dos nervos ópticos denominada Megalopapila e, por isso, está sendo convidado a participar da seguinte pesquisa, que está sendo realizada nesta instituição:

ANÁLISE DESCRITIVA DO DISCO ÓPTICO DE DA ESPESSURA DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS EM MEGALOPAPILAS.

Esta pesquisa está sendo conduzida sob a responsabilidade da Dra. Alinne Maria Camargos da Costa. Este documento faz parte da documentação exigida pela legislação brasileira para a realização de uma pesquisa clínica.

Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento.

Antes de decidir se você irá participar, é importante que você entenda o por que pelo qual essa pesquisa está sendo realizada e como você vai participar. Então leia com atenção e pergunte o que não entender para:

Alinne M. C. Costa - fone : 92318718

O que é a Megalopapila?

Megalopapila é uma alteração congênita do nervo óptico (nervo que liga o olho ao cérebro). Os nervos apresentam a superfície maior que $2,5 \text{ mm}^2$, escavação central ampla e, devem ser diferenciados dos nervos que apresentam glaucoma.

Qual é o objetivo do estudo?

O objetivo do estudo é avaliar a espessura da camada de fibras nervosas em volta desses nervos e compará-la com a camada de pessoas com discos de tamanho normal, para que esses portadores sejam diferenciados dos portadores de glaucoma e evitem muitas vezes tratamentos medicamentosos e cirúrgicos desnecessários.

Quantos pacientes participarão do estudo?

Trinta pacientes com megalopapilas participarão do estudo e serão comparados com 30 pacientes sem essa alteração.

Como será o exame?

Você irá ser examinado através de um aparelho de Tomografia de Coerência Óptica. É um exame de imagem indolor, não invasivo e que não utiliza radiação ou contrastes. Após a dilatação das pupilas as imagens serão realizadas por aproximadamente 20 minutos.

Confidencialidade: Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG.

Desligamento: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Compensação: Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

ASSINATURAS

Eu pessoalmente expliquei ao paciente o propósito desse estudo científico, bem como seus detalhes, os procedimentos a serem realizados, os termos do consentimento e os tratamentos alternativos disponíveis no momento.

Investigador responsável

Belo Horizonte, //

Alinne Maria Camargos Da Costa

Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo – Hospital das Clínicas/UFMG

Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 190

Área Hospitalar

Telefones: (31)3499-9583 (31)33356218

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP)

Av. Pres. Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II

2º andar sala 2005

Campus Pampulha

Telefone: (31) 3499-4592

Consentimento

Eu confirmo que entendi o termo de consentimento, que assino abaixo e do qual recebo uma cópia. Meu médico explicou-me todos os procedimentos requeridos. Perguntei e fui esclarecido sobre todos os detalhes da Pesquisa. Portanto eu, voluntariamente, dou meu consentimento para minha inclusão nesse estudo como voluntário normal.

Assinatura do paciente

Belo Horizonte, //

Assinatura do paciente_____

**APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do trabalho
“INFLUÊNCIA DA FUNÇÃO EYETRACKING NA ESPESSURA DA CAMADA DE
FIBRAS NERVOSAS UTILIZANDO A TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA
FOURIER-DOMAIN”**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**“INFLUÊNCIA DA FUNÇÃO DE RASTREAMENTO DA MOVIMENTAÇÃO
OCULAR NA AVALIAÇÃO DA ESPESSURA DA CAMADA DE FIBRAS
NERVOSAS ATRAVÉS DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA FOURIER-
DOMAIN”**

Introdução: Antes de aceitar participar desta pesquisa clínica, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar a camada de fibras nervosas da retina através de um tomógrafo chamado OCT-espectral. Esse estudo é importante para a caracterização dessa camada na população brasileira e na avaliação do desempenho diagnóstico do aparelho.

Procedimentos: Este estudo irá consistir de um exame oftalmológico clínico detalhado e coletaremos algumas informações sobre dados sócio-demográficos (idade, sexo, doenças prévias, etc.). Após realização do exame oftalmológico será realizada a tomografia de coerência óptica por dois examinadores diferentes, 2 vezes consecutivas.

Benefícios: Esta pesquisa poderá determinar qual a espessura normal e anormal da camada de fibras nervosas retinianas em uma população brasileira e a confiabilidade do exame de tomografia de coerência óptica.

Confidencialidade: Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFGM, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFGM.

Desligamento: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de

benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Compensação: Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

Emergência / contato com a Comissão de Ética:

Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate o Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo Fone: (31) 3449-9583 ou Dra. Alinne M. C. Costa - Fone: (31)32183000 ou Dr. Sebastião Cronemberger - Fone: (31)33356218

ASSINATURAS

Eu pessoalmente expliquei ao paciente o propósito desse estudo científico, bem como seus detalhes, os procedimentos a serem realizados, os termos do consentimento e os tratamentos alternativos disponíveis no momento.

Investigador responsável

Belo Horizonte, //

Sebastião Cronemberger Sobrinho
Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo – Hospital das Clínicas/UFMG
Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 190
Área Hospitalar
Telefones: (31)3499-9583 (31)33356218

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP)
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II
2º andar sala 2005
Campus Pampulha
Telefone: (31) 3499-4592

Consentimento

Eu confirmo que entendi o termo de consentimento, que assino abaixo e do qual recebo uma cópia. Meu médico explicou-me todos os procedimentos requeridos. Perguntei e fui esclarecido sobre todos os detalhes da Pesquisa. Portanto eu, voluntariamente, dou meu consentimento para minha inclusão nesse estudo como voluntário normal.

Assinatura do paciente

Belo Horizonte, //

Assinatura do paciente _____

Assinatura da testemunha _____

Assinatura do pesquisador _____

APÊNDICE C - PRIMEIRO TRABALHO

“Optic disc and retinal nerve fiber layer thickness descriptive analysis in megalopapilla”

“Análise descritiva do disco óptico e da espessura da camada de fibras nervosas da retina em megalopapilas”

Essa pesquisa foi submetida à publicação na revista “Journal of Glaucoma”, classificada como Qualis B1 pela CAPES e foi aceita para publicação em 9 de Outubro de 2012.

Optic disc and retinal nerve fiber layer thickness descriptive analysis in megalopapilla

Alinne Maria Camargos da Costa, MD, Sebastião Cronemberger, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Financial Disclosure(s):

The author(s) have no proprietary or commercial interest in any materials discussed in this article.

Correspondence:

Alinne M. C. Costa, MD, Department of Ophthalmology, Federal University of Minas Gerais, Pernambuco St. 881/801. ZIP Code: 30.130-151. Belo Horizonte, MG, Brazil.

Telephone #: 55 3132216473

Fax #: 55 3132752190

E-mail: alinnecamargos@gmail.com

Abstract

Purpose: To evaluate the optic disc and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in megalopapilla cases by confocal scanning laser ophthalmoscopy (CSLO) and Stratus™ optical coherence tomography (OCT). To assess the importance of these measurements in diagnosing megalopapilla.

Methods: This study included 59 eyes (30 patients) diagnosed as megalopapilla. All subjects underwent a complete ophthalmic examination that included intraocular pressure (IOP) and central corneal thickness (CCT) measurements and standard automated perimetry (SAP) using the Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) and the 24-2 program (Humphrey Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA). CSLO examinations were performed with the Heidelberg Retina Tomograph (HRTII-Heidelberg Engineering, Germany). Thickness of the RNFL around the optic disc was measured with Stratus OCT, version 4.0.1 (Stratus OCT; Carl Zeiss Meditec). A descriptive analysis was made using SPSS (version 12.0; SPSS Inc, Chicago, IL) statistical software.

Results: The mean global optic disc area for all eyes with megalopapilla was 3.28 (\pm 0.53) mm² and was not statistically different among races ($P \geq 0.159$) or sex ($P \geq 0.108$). The average RNFL thickness was 102.5 (\pm 12.68) μ m. Pattern standard deviation was 3.8 (\pm 2.4) and mean deviation was -1.22 (\pm 2.65). CCT mean value was 543 (\pm 35.9) μ m. IOP measurements ranged from 10.0 to 20.6 mmHg (14.4 [\pm 2.7]).

Conclusion: In megalopapilla the optic disc is abnormally large. The RNFL thickness is normal. These findings are essential for distinguishing megalopapilla from the optic glaucomatous neuropathy.

Keywords: Megalopapilla. Optic disc. Congenital abnormalities.

Introduction

Megalopapilla or megalodisc is a congenitally anomalous enlarged optic disc with a surface greater than 2.5 mm².¹ It is not associated with any other morphological anomalies.² This anomaly may have one or both of the following phenotypic features. The first one is a normal configuration with an abnormally large optic disc, usually bilateral and congenital (Figure 1). There is a large cup/disc ratio as well as pallor disc surface associated with pallor neuroretinal rim. This pallor neuroretinal rim is due to the presence of axons spread over a large surface. The

optic disc cup is usually round or horizontally oval-shaped without vessel nasalization at the point of origin. In the less common second form, the cup is displaced towards the top of the disc, obliterating the adjacent neuroretinal rim.^{3,4} This congenital abnormality resembles glaucomatous neuropathy and is, in fact, an important differential diagnosis. Indeed, it is a pseudoglaucomatous disc as suggested by Sampaolesi et al.^{5,6} Megalopapilla does not require treatment.

Confocal scanning laser ophthalmoscopy (CSLO) and optical coherence tomography (OCT) have provided objective and reproducible measurements that, when used with other clinical information, can assist the clinician in differentiating between normal and glaucomatous eyes.

The purpose of this study is to evaluate the optic disc and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness by CSLO and OCT in megalopapilla cases as well as to assess the importance of the analysis of these structures.

Methods

Patients with megalopapilla underwent a complete ophthalmic examination including biomicroscopy, intraocular pressure (IOP) measurement, dilated stereoscopic fundus examination, central corneal thickness (CCT) measurement and standard automated perimetry (SAP) using the Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) and the 24-2 program (Humphrey Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA). Visual fields were reliable (fixation losses and false positive and false negative responses <33%). The stereometric optic disc parameters were evaluated with the HRTII by one the authors (AMMC) and only discs with a surface greater than 2.5 mm² were studied. All scans had an inter-scan standard deviation of < 30µm. Scans with poor image quality were excluded. Stratus OCT imaging was performed with dilated pupils also by one the authors (AMMC). We used the Fast RNFL that generates an average of three peripapillary circular scans (256 A-scans per 360-degree circular path) with a diameter of 3.46 mm centered on the optic disc. For each subject, RNFL thickness was assessed in four retinal regions: temporal, superior, nasal and inferior. Average RNFL thickness was also assessed. Images presenting RNFL segmentation algorithm failure were excluded. We also excluded images that were obtained during eye movement, that were unfocused, that were poorly centered, or that had signal strength of less than six.

Results

Bilateral megalopapilla was found in 59 eyes (30 patients). One patient had unilateral megalopapilla and normal disc size in the fellow eye. The characteristics of the 30 subjects are shown in Table 1. Table 2 shows the stereo-metric optic disc parameters studied by HRTII with the statistical analysis. Table 3 shows the RNFL thickness studied by Stratus OCT in the temporal, superior, nasal and inferior regions.

Pattern standard deviation (PSD) was 3.8 (± 2.4) and mean deviation (MD) was -1.22 (± 2.65). CCT mean value was 543 ± 35.9 μm . IOP measurements ranged from 10 to 20.6 mmHg (14.4 [± 2.7]).

Discussion

Megalopapilla is an entity which has been ignored in literature and is not even named in most well-known ophthalmological textbooks.⁴ Sampaolesi et al studied 33 patients with megalopapilla using the HRT (software 2.12). They compared the stereo-metric parameters of megalopapilla with those of a normal control group and of a glaucoma group.⁵ In the megalopapilla group they found a mean optic disc area of 3.07 mm², rim area of 1.50 mm² and cup area of 1.57 mm². In the glaucoma group the optic disc area was 2.05 mm², rim area 0.20 mm² and cup area 1.80 mm². The normal group had disc area of 2.05 mm², rim area of 1.74 mm² and cup area of 0.32 mm². These authors did not measure the RNFL thickness.⁵ They reported that the characteristics megalopapilla shared with glaucoma were: increased cup area, cup volume and cup shape measurement. However, the following parameters were completely different from glaucoma: optic disc area, rim volume and rim area.⁵

In the present study we evaluated 59 megalopapilla cases using HRTII and Stratus OCT. We found a large optic disc area (3.28 [± 0.53] mm²) along with a proportionally wider rim area (1.63 [± 0.37] mm²) and cup area (1.65 [± 0.50] mm²). These findings are similar to those reported by Sampaolesi et al.^{5,6} The small differences are likely due to the use of different software.

Visual fields and pachymetric analysis did not show abnormal findings. The Blue Mountain study has shown that cup-disc ratio is strongly associated with disc diameter and optic disc with larger vertical diameters have considerably greater cup-disc ratios.⁷ Studies from several populations have suggested that groups with larger

optic discs tend to have a higher prevalence of glaucoma.⁸ One such population is African-Americans, who tend to have a larger optic disc size than whites along with a higher prevalence of glaucoma. Observations such as these have prompted the hypothesis that individuals with larger optic discs may have an increased predisposition to glaucoma. Other studies, however, do not suggest such a relationship, thereby providing evidence against a link between optic disc size and glaucoma susceptibility.⁸

The Stratus OCT has emerged as a sensitive and specific tool for RNFL thickness measurement in order to discriminate glaucomatous from normal eyes.⁹ The normal reference values for RNFL thickness analysis using the Stratus OCT analyzer have been established in a cohort of healthy subjects and have been incorporated into the Stratus OCT RNFL analysis software packet.¹⁰ Discrimination between glaucomatous and normal eyes using the global average and inferior average thickness parameters was possible with the Stratus OCT.⁸⁻¹⁰

To the best of our knowledge this paper is the first to study the RNFL thickness in megalopapilla. Schuman et al. found that RNFL measurements by OCT present a high correlation with findings of the visual field examination.¹¹ Neither pathological cupping of the optic disc nor thinning of the neural rim area was as strongly associated with visual field loss as was RNFL thickness in that study.¹¹ Paunescu et al. found an average RNFL thickness of 96(\pm 9) μ m in a group of normal eyes.¹² Nasal and temporal quadrants showed the thinnest RNFL (70 [\pm 15] μ m). Superior and inferior RNFL quadrants were thicker (126 [\pm 15] μ m).¹² These values are very close to those we found in megalopapilla. Therefore, megalodisc presents normal RNFL average thickness as well as the superior, nasal, inferior and temporal quadrant as analyzed by Stratus OCT normative RNFL database. This is an important finding because many patients with megalopapilla could have incorrect glaucoma diagnosis along with unnecessary treatment.

One limitation of this study is the fact that the circular scan has a fixed diameter of 3.46 mm from the optic nerve head (ONH) margin. RNFL thickness, in fact, has been shown to decrease at increasing distances from the ONH.¹³ If a fixed circular diameter scan is employed, the distance between the scan and the ONH margin will obviously be reduced in the presence of a large ONH. This may lead to an overestimation of RNFL thickness in patients with large ONHs, since the

measurements would be made closer to the optic disc edge.^{13,14} The diameter of the circular scan should be customized according to the optic disc area.

In conclusion, eyes with megalopapilla present an abnormally large optic disc along with a proportionally wider rim area and a large cup disc area. The RNFL thickness is normal. These findings are essential for distinguishing megalopapilla from the optic glaucomatous neuropathy.

References

1. Brodsky CM. Congenital optic disk anomalies. *Survey of Ophthalmol*, 1994; 39(2):89-112.
2. Franceschetti A, Bock R. Megalopapilla. A new congenital anomaly. *Am J Ophthalmol*, 1950; (33):227-235.
3. Randhawa S, Shah VA, Kardon RH. Megalopapilla, not glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2007; 125(8):134-135.
4. Sampaolesi R, Sampaolesi JR. Large optic nerveheads: megalopapillas or megalodiscs. *Int Ophthalmol*, 2001; 23(4-6):251-257.
5. Sampaolesi R, Sampaolesi JR. The pseudogliomas. *Int Ophthalmol*, 2001; (23):267–269.
6. Sampaolesi R, Sampaolesi JR. Congenital anomalies of the optic nerve head-review. *Int Ophthalmol*, 2001; 23(4-6):263-265.
7. Rao HBL, Sekhar GC, Babu GJ et al. Clinical measurement and categorization of optic disc in glaucoma patients. *Indian J Ophthalmol*, 2009; 57(5):361-364.
8. Seider MI, Lee RY, Wang D et al. Optic disk size variability between African, Asian, White, Hispanic, and Filipino Americans using Heidelberg Retinal Tomograph. *J Glaucoma*, 2009; 18(8):595-600.
9. Gyatsho J, Kaushik S, Gupta A et al. Retinal nerve fiber layer thickness in Normal, ocular hypertensive, and glaucomatous Indian eyes. *J Glaucoma*, 2008; 17(2):122-127.
10. Marsh BC, Cantor LB, WuDunn D et al. Optic Nerve Head (ONH) Topographic Analysis by Stratus OCT in Normal Subjects: Correlation to Disc Size, Age, and Ethnicity. *J Glaucoma*, 2010; 19(5):310-318.
11. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113(5):586-596.

12. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest ophthalmol Vis Sci*, 2004; 45(6):1716-1724.
13. Savini G, Zanini M, Carelli V et al. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol*, 2005; 89(4):489–492.
14. Skaf M, Bernardes AB, Cardillo JA et al. Retinal nerve fibre layer thickness profile in normal eyes using third-generation optical coherence tomography. *Eye*, 2006; 20(4):431-439.

Table 1. Characteristics of patients with megalopapilla (n=30)

Age, mean years (95% CI)	31.51 (6-81)
Male sex (%)	17 (56.7)
Ethnicity (%)	
White	13 (43.3)
Black	11 (36.7)
Other	6 (20.0)
Right eye (%)	30 (50.8)
Left eye (%)	29 (49.2)

CI, confidence interval.

Table 2. Measurements of the stereometric parameters of megalopapilla studied by the HRTI

Mean	SD	Variation
Disc area (mm ²)	3.28	0.53 (2.50-5.03)
Cup area (mm ²)	1.65	0.50 (0.38-2.85)
Rim area (mm ²)	1.63	0.37 (0.84-2.73)
Cup/disc ratio area	0.70	0.86 (0.35-0.85)

SD, standard deviation

Table 3. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness of megalopapilla studied by Stratus OCT (μm)

Mean	SD	Variation
Average thickness	102.51	12.68 (58.41-120.25)
Superior thickness	130.84	20.18 (57.00-169.00)
Nasal thickness	79.67	15.80 (49.00-117.00)
Inferior thickness	128.27	18.89 (65.00-157.00)
Temporal thickness	70.79	8.46 (55.00-92.00)

SD, standard deviation

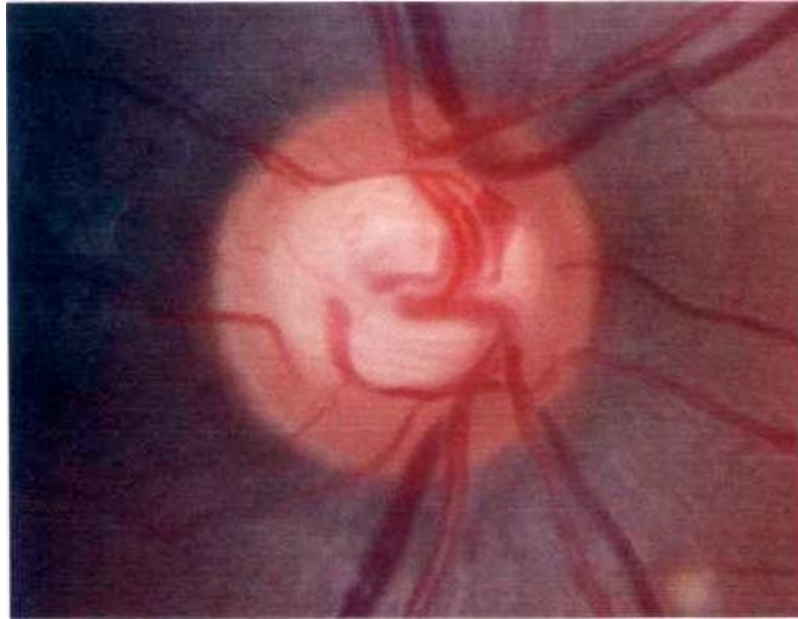


Figure 1: Retinographic image of megalopapilla.
Fonte: (Costa; Cronemberger, 2013)

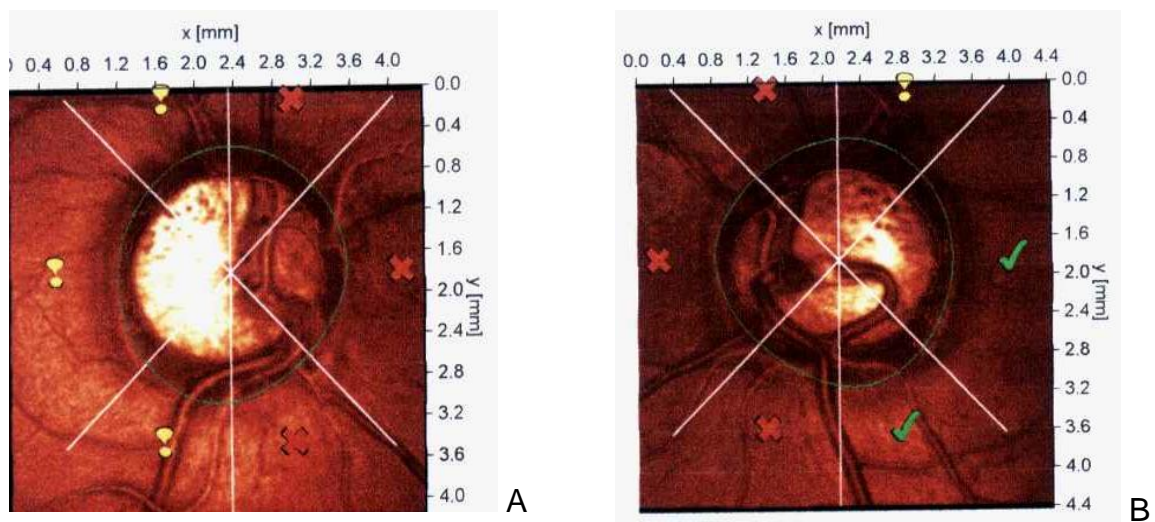


Figure 2: HRT image of the right (A) and left (B) megalopapilla. Note the large discs with an area of 4.524 mm² and 5027 mm² respectively. The cups are round without notching of the neural retinal rim.

Fonte: (Costa; Cronemberger, 2013)

APÊNDICE D - SEGUNDO TRABALHO

“Influence of the Eyetracking-based follow-up function in retinal nerve fiber layer thickness using Fourier-domain optical coherence tomography”

“Influência da função Eyetracking na espessura da camada de fibras nervosas da retina utilizando a tomografia de coerência óptica Fourier-domain”

Essa pesquisa foi submetida à publicação na revista “Investigative Ophthalmology & Visual Science” classificada como Qualis A1 pela CAPES e foi aceita para publicação em 19 de Fevereiro de 2013.

**INFLUENCE OF THE EYETRACKING-BASED FOLLOW-UP
FUNCTION IN RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS USING
FOURIER-DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY**

Alinne M. C. Costa, MD,¹ Rogerio A. Costa, MD,^{2,3} Luiz A. S. Melo Jr., MD,²
Daniela Calucci, COMT,² Juliana L. Orefice, MD,² Sebastião Cronemberger, MD.¹

¹Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil; ²Division of Macula, Centro Brasileiro de Ciências Visuais, Belo Horizonte, MG, Brazil, and; ³Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Word count: Title [144 characters], Abstract [249 words], and Text [3122 words].

Corresponding author: Dra. Alinne M. C. Costa

Rua Pernambuco 881 apto 801. Belo Horizonte, MG 30.130-151 Brazil

Telephone/fax: +55 (31) 3221-6473. E-mail: alinnecamargos@gmail.com

Disclosure: AMC Costa, None; RA Costa, None; LAS Melo, None; D Calucci, None; JL Orefice, None; S Cronemberger, None.

Funding: Supported in part by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG grant nº 17210-01).

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the eyetracking-based follow-up (EBF) function in the reproducibility of the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurements obtained with *Fourier*-domain optical coherence tomography (Fd-OCT).

Methods: Thirty healthy subjects were imaged on Fd-OCT device at the same visit by 2 examiners. Peripapillary circular scans in “high-speed” (HS) mode with the “automatic real time” (ART) set at 16 and in “high-resolution” (HR) mode with the ART off were obtained without and with the EBF function activated.

Results: Mean (\pm SD) global RNFL thickness was 105.1 (\pm 9.5) μ m on HS mode and 105.4 (\pm 9.6) μ m on HR mode. Interobserver analysis for global RNFL thickness revealed an intraclass correlation coefficient (ICC) \geq 0.96 for all but the HR mode without the use of EBF function (ICC=0.73). Intraobserver analysis for global RNFL thickness revealed an ICC $>$ 0.98 for all but the HR mode without the use of EBF function (ICC=0.86). The interobserver and intraobserver analyses revealed the lowest ICC values for the temporal region on both HS and HR modes. Higher ICC values were obtained with the HS mode and when the EBF function was activated, especially using the HR mode. **Conclusions:** The EBF function had no significant influence in the reproducibility of the global peripapillary RNFL thickness measurements in healthy subjects on HS mode. However, the reproducibility of global peripapillary RNFL thickness measurements on HR mode and the peripapillary RNFL thickness measurements in the temporal and temporal superior regions in HS and HR modes were greater with the EBF function.

Retinal nerve fiber layer (RNFL) evaluation in glaucoma has been recorded as early as 1972, when Hoyt and Newman described RNFL atrophy in patients with glaucoma and suggested RNFL thinning as a possible sensitive indicator of glaucomatous damage.^{1,2} Severe loss of retinal ganglion cells, in general associated with advanced disease, causes dark slits or grooves among arcuate bundles approaching the optic disc that may be identified on careful clinical examination. Notwithstanding, early

disease often produces subtle attenuation of light reflectance from RNFL, which can be overlooked on clinical examination while highly dependent on the experience of the observer.³

Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive cross-sectional imaging technique of the human retina that enables quite reliable and reproducible RNFL measurements *in vivo*.^{4,5} First generations of OCT used time-domain technology for image acquisition.^{5,6} In this technology, a beam of light is scanned across the tissue sample and reflected from a reference mirror, which is positioned at a known distance from each retinal layer.^{1,6} By comparing the two light beams, time-domain OCT measures the optical backscattering of light to generate a cross-sectional image of the tested tissue.⁶ Significant progress in the field of OCT retinal imaging has occurred in the past decade, such as the development and implementation of a novel high-speed OCT technique called Spectral OCT.⁷⁻⁹ Spectral OCT is based on *Fourier-domain (Fd)* detection, which significantly improves the speed and sensitivity of OCT instruments.¹⁰⁻¹³ Moreover, the application of new broad bandwidth light sources to this new spectral OCT technology has enabled the combination of high-speed imaging with superior axial resolution. These advances have been associated with an overall improvement of the capability of OCT systems to resolve individual retinal layers *in vivo*.

Several *Fd*-OCT devices have been made commercially available in the last few years. One of such device is Spectralis OCT (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany). This *Fd*-OCT instrument, in addition to high-speed (HS) high-resolution (HR) retinal imaging capability, features an eye tracking system that corrects for eye movements during the scanning process.^{14,15} This particular Spectralis feature enables the acquisition of B-scans of superior quality by means of real averaging (Automatic Real Time [ART] software tool) as well as true follow-up imaging of previously scanned fundus regions (which is automatically acquired after selection of the baseline scanned region by the examiner).

The purpose of this study is to evaluate the influence of the eyetracking-based follow-up (EBF) function in the reproducibility of the peripapillary RNFL thickness measurements in healthy subjects obtained with *Fd*-OCT.

METHODS

Thirty-two healthy volunteers were prospectively recruited within the staff members of the Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, and of the Centro Brasileiro de Ciências Visuais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. The research followed the tenets of the Declaration of Helsinki followed and was approved by local Institutional Review Board (#ETIC103/08). A written informed consent was obtained from the participants prior to their inclusion in the study, and after explanation of the nature and possible consequences of the study.

The eligibility criteria included subjects aged between 18 to 60 years old and who had a best-corrected visual acuity (BCVA) equal or better than 20/25, a spherical equivalent refractive error limited to ± 2.00 diopters, and had no clinical evidence of retinal or optic nerve eye disease (see below). Eligible subjects received a detailed ophthalmologic examination including measurement of BCVA according to a standardized refraction protocol using a retroilluminated lighthouse for the blind distance visual acuity test charts, slit lamp biomicroscopy, applanation tonometry, and dilated biomicroscopic and indirect fundus examination. Standard automated perimetry was also performed (Humphrey field analyzer; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) using Swedish interactive threshold algorithm (SITA) standard test, program Central 24-2. Subjects were considered to have no retinal or optic nerve disease if they had no history of either ocular or neurologic disease or surgery, had a reliable and normal SITA standard test (<33% fixation losses, false positives, false-negatives, glaucoma hemifield test results within normal limits, and mean and pattern standard deviation with a probability level of more than 5%), had intraocular pressures less than 21 mm Hg, and had no evidence of any optic nerve or retinal disease based on binocular biomicroscopic and indirect fundus examination performed by 2 different retinal specialists (RAC, JLO) and a glaucoma specialist (AMC).

For those subjects meeting the eligible criteria, 30° and 20° stereoscopic pairs of the optic disc as well as of the macula were obtained on both blue-light reflectance (bR) and near-infrared reflectance (nIR). Blue-light autofluorescence (bAF) of the optic disc and macula was also documented. For all the above photographic documentation, the HR mode with the ART mean module set at 25 frames and “normalized” function activated was utilized.

Fd-OCT Scanning Protocol

All subjects underwent *Fd*-OCT imaging on a commercially available device (Spectralis[®] HRA+OCT; Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany) 30 minutes after instillation of mydriatic (1% tropicamide) eyedrops. This *Fd*-OCT instrument features a dual-beam active eye tracking technology (coined TruTrack[®]) that simultaneously images the eye with two beams of light.¹⁶ One beam maps more than 1,000 points of the retina and creates a detailed retinal map each time a patient is imaged. Using the mapped image as a reference, the second beam is directed to the desired location despite blinks or saccadic eye movements. This mapped retinal image also serves as the base to automatic placement of follow-up scans in precisely the same location as the baseline scan (coined AutoRescan[®] feature).¹⁶ Once a scan is marked for follow-up (i.e., “baseline”), the AutoRescan[®] tool automatically finds the desired location in subsequent exams, thus eliminating subjective operator placement.

Initially, the first examiner (DC) used the built-in scan acquisition function named “circular” to acquire 2 peripapillary B-scans (first B-scan: HS mode, ART set at 16, and; second B-scan: HR mode, ART function off) in a circular (12° [~3.4 millimeters] in diameter) pattern centered at the optic disc. Both peripapillary circular B-scans were then selected for automatic follow-up scanning. At the end of the first scanning session, subjects were asked to leave the *Fd*-OCT examining room. After 5 to 10 minutes, subjects were brought back to the examining room and a second *Fd*-OCT scanning session was performed by the same (first) examiner. For the second session, the built-in scan acquisition function “circular” was used to acquire 4 additional peripapillary B-scans in a circular (12° [~3.4 millimeters] in diameter) pattern centered at the optic disc; 2 B-scans with the EBF function off (first B-scan: HS mode, ART set at 16, and; second B-scan: HR mode, ART function deactivated), and others 2 with the EBF function activated (third B-scan: HS mode, ART set at 16, and; fourth B-scan: HR mode, ART function deactivated]). Subjects were then asked to leave the *Fd*-OCT examining room again. After 30 minutes, the same *Fd*-OCT imaging procedures performed by the first examiner (DC) were carried out by the second examiner (AMC). For all the above *Fd*-OCT imaging procedures, internal fixation (set to “nasal” position) was utilized. Both eyes of each subject were imaged on *Fd*-OCT provided that no evidence of retinal or optic nerve disease was present in both eyes.

Validation and Analysis of Fd-OCT Data

The Fd-OCT data were processed by the built-in RNFL segmentation algorithm (Software serial number H2E-10488-002-002; HRA/Spectralis viewing module version 5.4.6.0, HEYEX version 1.7.0.0). The RNFL algorithm determines automatically the inner and outer boundary of the RNFL along the circular peripapillary B-scan in micrometers. Initially, each circular B-scan was displayed in separate using the “Thickness Profile - Layer RNFL” function to verify the automatic RNFL delineation/segmentation as well as its quality score (signal-to-noise ratio [SNR]) and the position in respect to the optic disc. If any B-scan of the series presented an apparent error of the automatic RNFL delineation or a SNR value of less than 15 (as suggested by the manufacturer), or was poorly centered at the optic disc, the patient was excluded.

The built-in analysis software plots the RNFL thickness (average values) in a pie chart diagram representing six regions of the optic disc (temporal superior [TS], temporal [T], temporal inferior [TI], nasal superior [NS], nasal [N], and nasal inferior [NI]), together with an average overall RNFL thickness (global [G]).

Statistical analysis

The statistical package PASW Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used to analyze the data. Only the measurements obtained from the right eyes of the subjects were used in the analysis. Intraclass correlation coefficient and repeatability coefficient were calculated to evaluate the measurement error.¹⁷ For interobserver reproducibility, measurements obtained from the first (i.e., baseline) scan as well as follow-up scans with and without EBF performed by each observer on the same subject were used. For intraobserver reproducibility, measurements from the scans performed on the same subject by the same observer were analyzed. To evaluate the influence of the quality of the scans on the reproducibility, Spearman rank correlation test was performed to obtain the correlation between SNR (quality score) and interobserver as well as intraobserver (measurements taken by one of the examiners [DC]) reproducibility (within-subject standard deviation was used as measurement of reproducibility).

RESULTS

Thirty-two subjects were examined. Two subjects had to be excluded because an apparent error of the automatic RNFL delineation was observed in at least one B-scan during the validation process. The remaining 30 subjects were included in the study. There were 19 (63.3%) females and 11 (36.7%) males with a mean (\pm SD) age of 37.4 (\pm 11.2) years (range: 19 to 60 years). Six peripapillary B-scans per patient (only right eye) per examiner were selected; 3 acquired in HS mode with the ART set at 16, and 3 acquired in HR mode with the ART function off. For all peripapillary B-scans acquired in HS mode and ART set at 16, 7.8% (14 out of 180 B-scans) presented an ART value different from 16 (7 B-scans per examiner). In respect to the influence of the quality score, there was no significant correlation between SNR values and reproducibility (**Supplementary Table S1**).

The mean RNFL thickness measurements for global as well as peripapillary regions on Fd-OCT are shown in **Table 1**. The mean global peripapillary RNFL thickness was 105.1 μ m on HS mode and 105.4 μ m on HR mode. The mean peripapillary RNFL thickness for individual regions on HS and HR modes, respectively, was: 145.1 μ m and 146.6 μ m (TS), 71.7 μ m and 72.9 μ m (T), 155.3 μ m and 154.8 μ m (TI), 110.3 μ m and 109.9 μ m (NS), 81.8 μ m and 80.5 μ m (N), and 122.1 μ m and 124.1 μ m (NI). Interobserver and intraobserver analysis are shown in **Tables 2** and **3**. Interobserver analysis for global RNFL thickness revealed an ICC \geq 0.96 for all but the HR mode without the use of EBF function (ICC = 0.73). Intraobserver analysis for global RNFL thickness revealed an ICC \geq 0.98 for all but the HR mode without the use of EBF function (ICC = 0.86). For peripapillary regions in separate, in general the interobserver and intraobserver analysis revealed the lowest ICC values for the temporal region on both HS and HR modes. Higher ICC values were generally obtained with the HS mode and when the EBF function was activated, especially when considering scans acquired on the HR mode (**Tables 2** and **3**).

DISCUSSION

OCT is a noninvasive technology capable of producing high-resolution cross-section images of the retina, which enables the assessment of the peripapillary RNFL and macular retinal thicknesses in micrometric scale.^{18,19} Fd-OCT represents the

latest commercially available generation of OCT. In addition to high-speed high-resolution retinal imaging capability, the *Fd*-OCT instrument used in the present study features an eye tracking system (EBF function) that automatically align the patient's current fundus image with a preselected reference image.¹⁴ This particular EBF function enables active follow-up imaging of previously scanned fundus regions. In theory, this virtually true automatic alignment carries the potential to minimize bias related to mispositioning of the scans in subsequent *Fd*-OCT examinations. Given that longitudinal quantitative assessment of RNFL thickness may be a good indicator of glaucomatous damage,^{20,21} this particular *Fd*-OCT feature would be useful in the diagnosis and management of glaucoma.

From a clinical perspective, the reproducibility of any new technology must be verified as it influences the diagnostic accuracy and the ability to monitor disease progression.²² The reproducibility values (i.e., ICC) for peripapillary (global and per region) RNFL thickness measurements using some of the commercially available *Fd*-OCT instruments (Cirrus HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, and 3D OCT-1000; Topcon, Tokyo, Japan, and RTVue OCT; Optovue Corporation, Fremont, CA) ranged from 0.74 to 0.99.²²⁻²⁶ Two studies have also investigated the reproducibility of Spectralis for peripapillary RNFL thickness measurements performed by a single examiner.^{27,28} In the study by Langenegger et al. the reproducibility values (i.e., ICC) for peripapillary RNFL thickness measurements in healthy subjects using the Spectralis device *without* the EBF function were 0.98 (global), 0.86 (TS), 0.83 (T), 0.91 (TI), 0.91 (NI), 0.83 (N), and 0.91 (NS).²⁷ With the EBF function activated, ICC values increase to 0.99 in all but TI (0.97) and NI (0.98) regions.²⁷ Wu et al. also obtained similar results about the reproducibility of Spectralis with the EBF function activated for peripapillary RNFL measurements, with ICC values ranging from 0.97 (T) to 0.99 (global, NS, and NI).²⁸ The singularity of the present study relies on the evaluation of the Spectralis reproducibility for peripapillary RNFL thickness measurements obtained by two different examiners with the use of two different acquisition modes (HS and HR), thus providing supplementary information about the use of this *Fd*-OCT instrument for this purpose. Our results showed that interobserver reproducibility (with and without the EBF function) of the peripapillary RNFL thickness measurements on HS mode was very good for all (ICC > 0.80) but temporal region, which was good. Interestingly the ICC values for interobserver reproducibility on HR mode were generally lower than those on HS

mode. The intraobserver ICC values for peripapillary RNFL thickness measurements on HS mode with the EBF function activated were ≥ 0.98 in all but TS (0.97) and T (0.93) regions. Serbecic et al. compared the detection of RNFL measurements using either HS or HR image-acquisition mode and found highest coefficient of variation in the temporal sector with no significant differences between the mode of image acquisition.²⁹ The high reproducibility of peripapillary RNFL thickness measurements with the Spectralis can be attributable to different technical factors such as improved image resolution, imaging speed (40,000 A-scans/second) or retinal segmentation algorithms. However, given the results of the current study, it is likely that its improved reproducibility has also been positively influenced by the EBF function. Moreover, the overall greater ICC values obtained for HS scanning may be related, at least in part, to the fact that the ART tool wasn't utilized during HR scanning.

In the current study the intraobserver reproducibility for peripapillary RNFL measurements in normal eyes was consistently greater with the EBF function activated (**Tables 2 and 3**). Similar observations have been recently reported in eyes with glaucoma imaged with Spectralis Fd-OCT.^{27,28} An excellent reproducibility of RNFL measurements was observed for both glaucomatous and normal eyes, which improved significantly when the EBF function (i.e., AutoRescan®) was activated. The gain of reproducibility with the EBF activated was significantly greater in glaucomatous eyes than in normal eyes.^{27,28} In addition, one should bear in mind that in the current study all scans were acquired under mydriasis, and RNFL measurements before and after mydriasis might not be interchangeable for some Fd-OCT devices.^{30,31}

Whereas other commercially available Fd-OCT instruments provide an axial resolution and scanning speed comparable to the one used in the current study and may also include a "test-retest" software function, the Spectralis was the first Fd-OCT to integrate active real-time eye tracking (EBF function). This dual-beam eye tracking technology mitigates eye motion artifacts and ensures point-to-point correlations between OCT and fundus images without post-processing of the data. Moreover, the EBF function (i.e., AutoRescan® tool) automatically finds the desired location, thus eliminating subjective operator placement and increasing clinician ability to observe "true" change over time rather than change resulting from alignment error. The precision of this tool for macular thickness measurements was documented by Wolf-Schnurrbusch et al., who showed that the Spectralis system offered 1 micrometer

measurement reproducibility.³²

In the present study the lowest ICC values for peripapillary RNFL measurements were generally observed for the temporal and temporal superior regions, and without the EBF function. Rather similar intraobserver (one examiner only) results were obtained by Langenegger et al.,²⁷ with the lowest ICC values also observed for the temporal (0.83) and temporal superior (0.86) regions, and without the EBF function. In both studies, however, ICC values increase to ≥ 0.93 in each region with the activation of the EBF function. The actual reasons for the greater variability in the temporal region in OCT studies remain unknown. One possible explanation for the several studies that showed higher variability in the temporal and/or nasal regions might be due to normal anatomy, in that the temporal and nasal RNFL are usually thinner than the superior and inferior RNFL.³³

Past studies have pointed threshold values for reduction in peripapillary RNFL thickness that were associated with clinically relevant glaucomatous structural changes.^{34,35} Lee et al. reported a decrease of 4.3 (± 6.5) μm in global peripapillary RNFL thickness between the baseline and follow-up examinations in patients with progressive RNFL atrophy.³² In monkeys, the response to exposure to elevated intraocular pressure varied widely throughout the group, with an overall trend of RNFL thinning at the rate of 3.77 μm per week.³³ In the current study the ICC (and repeatability coefficient) values for interobserver (baseline, without and with the EBF function) and intraobserver (without and with the EBF function) for the global peripapillary RNFL thickness measurements were 0.98 (3.4 μm), 0.98 (3.5 μm), 0.97 (4.8 μm) 0.98 (4.1 μm) and 0.99 (3.0 μm), respectively. In this sense, it is reasonable to assume that the *Fd*-OCT device used in the current study carries potential for the longitudinal evaluation of glaucomatous RNFL thinning, independent of the use of the EBF function, as long the HS mode be selected and the ART set at 16.

In conclusion, we evaluated the influence of the EBF function in the reproducibility of the peripapillary RNFL thickness measurements in healthy subjects obtained with *Fd*-OCT. Our results suggest that the *Fd*-OCT device used in this study provides excellent reproducibility of peripapillary RNFL thickness measurements on HS mode, and the EBF function had no significant influence in the reproducibility of the global peripapillary RNFL thickness measurements in healthy subjects. However, the reproducibility of the peripapillary RNFL thickness measurements on HS mode in the temporal and temporal superior regions as well as

for practically all measurements on HR mode was greater when the EBF function was activated. Additional studies are needed to evaluate the clinical relevance of our findings and possible influence of the EBF function in the detection and monitoring of glaucoma and other optic neuropathies.

REFERENCES

- 1 Hoyt WF, Newman NM. The earliest observable defect in glaucoma? *Lancet*. 1972; 1:692-693.
- 2 Hoyt WF, Frisen L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol*. 1973; 12:814-829.
- 3 Aref A, Budenz D. Spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis and management of glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010; 41:S15-27.
- 4 Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254:1178-1181.
- 5 Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with Stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2008; 115:661-666.
- 6 Costa RA, Skaf M, Melo LA Jr, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2006; 25:325-353.
- 7 Fercher AF, Hitzenberger CK, Kamp G, Elzaiat SY. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Optics Communications*. 1995; 117:43-48.
- 8 Hausler G, Lindner MW. "Coherence radar" and "spectral radar" - new tools for dermatological diagnosis. *J Biomed Opt*. 1998; 3:21-31.
- 9 Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2002; 7:457-463.
- 10 Choma MA, Sarunic MV, Yang CH, Izatt JA. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Optics Express*. 2003; 11:2183-2189.
- 11 De Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2003; 28:2067-2069.
- 12 Leitgeb R, Hitzenberger CK, Fercher AF. Performance of Fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. *Optics Express*. 2003; 11:889-894.
- 13 Wojtkowski M, Bajraszewski T, Targowski P, Kowalczyk A. Real-time in vivo imaging by high-speed spectral optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2003; 28:1745-1747.
- 14 Wolf-Schnurrbusch UE, Enzmann V, Brinkmann CK, Wolf S. Morphologic changes in patients with geographic atrophy assessed with a novel spectral OCT-SLO combination. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:3095-3099.

- 15 Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. *J Glaucoma*. 2010;19:475-482.
- 16 Heidelberg Engineering. Tru track active eye tracking: minimizes motion artifact. Disponível em: <<https://www.heidelbergengineering.com/international/products/spectralis/technology/trutrack-active-eye-tracking/>>
- 17 Bland JM, Altman DG. Measurement error and correlation coefficients. *BMJ*. 1996;313:41-42.
- 18 Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995; 6:89-95.
- 19 Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1999; 106:570-579.
- 20 Leung CK, Chan WM, Yung WH, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2005; 112:391-400.
- 21 Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139:39-43.
- 22 Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*. 2009; 116:1257-1263.
- 23 Menke MN, Knecht P, Sturm V, Funk J. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using 3D Fourier-domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:5386-5391.
- 24 Gonzalez-Garcia AO, Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic disc measurements and agreement with Stratus optical coherence tomography measurements. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147:1067-1074.
- 25 Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, et al. Agreement between Spectral-Domain and Time-Domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93:775-781.
- 26 Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93:1057-1063.
- 27 Langenegger SJ, Funk J, Töteberg-Harms M. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using the eye tracker and the retest function of Spectralis SD-OCT in glaucomatous and healthy control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:3338-3344.

- 28 Wu H, de Boer J, Chen TC. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011; 20:470-476.
- 29 Serbecic N, Beutelspacher SC, Aboul-Enein FC, Kircher K, Reitner A, Schmidt-Erfurth U. Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography measurements of the nerve fibre layer with the new Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95:804-810.
- 30 Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, Enzmann V, Wolf S. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50:3432-3437.
- 31 Cheng CS, Natividad MG, Earnest A, Yong V, Lim BA, Wong HT, Yip LW. Comparison of the influence of cataract and pupil size on retinal nerve fibre layer thickness measurements with time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011; 39:215-221. Epub 2011 Jan 14.
- 32 Tan BB, Natividad M, Chua KC, Yip LW. Comparison of retinal nerve fiber layer measurement between 2 spectral domain OCT instruments. *J Glaucoma*. 2012; 21:266-273.
- 33 Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2003; 110:190-195.
- 34 Lee EJ, Kim TW, Park KH, Seong M, Kim H, Kim DM. Ability of Stratus OCT to detect progressive retinal nerve fiber layer atrophy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50:662-668.
- 35 Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Pakter H, et al. Optical coherence tomography and histologic measurements of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48:3645-3654.

TABLES

Table 1. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in right eyes of healthy subjects obtained at first scanning session (baseline) using *Fourier*-domain optical coherence tomography (circular, 12° [~3.4 mm] in diameter B-scan centered at the optic disc) in high-speed and in high-resolution modes.

Mode	Region	Mean	SD	Minimum	Maximum
High-Speed (ART set at 16)					
	Global	105.1	9.5	88.0	130.5
	Temporal Superior	145.1	14.7	104.0	170.0
	Temporal	71.7	6.9	55.5	86.0
	Temporal Inferior	155.3	17.9	112.5	189.5
	Nasal Superior	110.3	19.6	77.5	171.0
	Nasal	81.8	13.9	48.5	117.0
	Nasal Inferior	122.1	25.8	68.0	169.0
High-Resolution (ART function off)					
	Global	105.4	9.6	88.5	129.5
	Temporal Superior	146.6	15.3	102.5	175.5
	Temporal	72.9	6.5	60.5	84.5
	Temporal Inferior	154.8	18.1	118.0	191.5
	Nasal Superior	109.9	21.3	73.0	172.5
	Nasal	80.5	13.0	50.0	116.0
	Nasal Inferior	124.1	25.8	66.5	161.0

ART = Automatic real time; SD = Standard deviation

Data are expressed in micrometers

Table 2. Intraclass correlation coefficient and repeatability coefficient (with and without the eyetracking-based follow-up function) for retinal nerve fiber layer measurements in right eyes of healthy subjects using *Fourier*-domain optical coherence tomography (circular, 12° [-3.4 mm] in diameter B-scan, high-speed mode, automatic real time set at 16, and centered at the optic disc).

High-Speed Mode	Interobserver						Intraobserver			
	Baseline Scan		Without EBF*		EBF Activated†		Without EBF*		EBF Activated†	
	ICC	RC	ICC	RC	ICC	RC	ICC	RC	ICC	RC
Global	0.98	3.4	0.98	3.5	0.97	4.8	0.98	4.1	0.99	3.0
Temporal Superior	0.91	12.8	0.88	14.6	0.91	12.4	0.87	15.3	0.97	6.8
Temporal	0.74	10.4	0.75	10.3	0.78	9.7	0.75	10.3	0.93	5.7
Temporal Inferior	0.97	8.9	0.95	11.2	0.94	12.4	0.95	11.5	0.98	7.8
Nasal Superior	0.94	13.9	0.94	14.4	0.91	16.9	0.95	12.5	0.99	7.0
Nasal	0.92	10.8	0.96	7.9	0.93	10.3	0.96	8.3	0.99	3.4
Nasal Inferior	0.96	13.9	0.97	12.9	0.96	15.2	0.96	14.5	0.99	7.1

EBF = Eyetracking-based follow-up; ICC = Intraclass correlation coefficient; RC = Repeatability coefficient (micrometers)

*Without using information from previous scan (baseline) †Using information from previous scan (baseline)

†Using information from previous scan (baseline)

Table 3. Intraclass correlation coefficient and repeatability coefficient (with and without the eyetracking-based follow-up function) for retinal nerve fiber layer measurements in right eyes of healthy subjects using *Fourier*-domain optical coherence tomography (circular, 12° [-3.4 mm] in diameter B-scan, high-resolution mode, automatic real time function off, and centered at the optic disc).

High-Resolution Mode Region	Interobserver						Intraobserver			
	Baseline Scan		Without EBF*		EBF Activated†		Without EBF*		EBF Activated†	
	ICC	RC	ICC	RC	ICC	RC	ICC	RC	ICC	RC
Global	0.97	4.8	0.73	14.5	0.96	5.5	0.86	10.7	0.99	3.2
Temporal Superior	0.83	18.2	0.56	32.9	0.74	22.1	0.71	25.3	0.96	8.5
Temporal	0.75	9.5	0.43	15.7	0.52	13.6	0.66	11.3	0.88	6.7
Temporal Inferior	0.81	22.9	0.73	27.4	0.88	18.0	0.80	24.2	0.95	12.2
Nasal Superior	0.86	22.7	0.65	35.8	0.83	25.9	0.79	28.6	0.93	15.8
Nasal	0.89	12.4	0.61	22.6	0.55	29.9	0.71	20.6	0.84	19.0
Nasal Inferior	0.91	21.7	0.82	33.3	0.92	21.2	0.89	25.0	0.98	10.4

EBF = Eyetracking-based follow-up; ICC = Intraclass correlation coefficient; RC = Repeatability coefficient (micrometers)

*Without using information from previous scan (baseline)

†Using information from previous scan (baseline)

ANEXOS

ANEXO A – Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 103/08

**Interessado(a): Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho
Departamento de Oftalmologia/Otorrinolaringologia
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 10 de junho de 2009, a emenda referente ao projeto de pesquisa intitulado **"Reprodutibilidade das medidas de espessura da camada de fibras nervosas retinianas peripapilar, da mácula e topografia do nervo óptico com tomografia de coerência óptica em olhos normais, suspeitos de Glaucoma e Glaucomatosos"** que passa a ser intitulado **"Análise da espessura retiniana e da camada de fibras nervosas em indivíduos normais, suspeitos e portadores de glaucoma"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP


Parecer nº. ETIC 0642.0.203.000-09

**Interessado(a): Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 27 de abril de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Análise do disco óptico e camada de fibras nervosas da retina em megalopapilas"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B – Aprovação do Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG – FR-309199

Processo COEP: 642/09

Título: Análise do disco óptico e camada de fibras nervosas da retina em megalopapilas

Área de conhecimento: Ciências da Saúde – Medicina – Diag.

Pesquisador responsável: Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Instituição responsável pelo projeto: UFMG/Faculdade de Medicina

Data de entrega no COEP: 29/12/2009; **recebido pelo parecerista:** 10/02/2010

Data prevista para início do projeto: Dezembro/2009 Data prevista para o término: Março/2010

Documentos Enviados: Folha de rosto CONEP; Carta de encaminhamento do projeto ao COEP; Parecer consubstanciado da Câmara Departamental do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FM – UFMG; Protocolo de pesquisa; projeto de Pesquisa; Termo de compromisso da Instituição; TCLE, carta de anuência do Instituto de Olhos de Belo Horizonte (IOBH); Declaração de apoio Institucional; Currículo (plataforma Lattes).

Sumário do Projeto:

Objetivo Geral: Avaliar os achados topográficos dos discos ópticos com área maior que $2,5\text{mm}^2$ através da oftalmoscopia confocal a laser Heidelberg Retina Tomograph (HRTII), bem como correlacioná-los com a espessura da camada de fibras nervosas peripapilar avaliada através da Tomografia de Coerência Óptica (Stratus OCT) e com os achados da perimetria computadorizada.

Metodologia: Trata-se de um estudo observacional transversal da morfometria dos discos ópticos com área maior que $2,5\text{mm}^2$ ao exame da topografia dos discos ópticos (HRTII). Serão 30 participantes selecionados a partir dos pacientes do banco de dados do aparelho HRTII do Serviço de Glaucoma do IOBH. Os pacientes que apresentarem discos ópticos com área maior que $2,5\text{mm}^2$, acuidade visual corrigida \geq a 20/30, pressão intra-ocular \leq a 21, sem história de aumento pressórico e de doenças ocular ou neurológica que possam trazer confusão com as alterações do glaucoma e assinarem o TCLE serão submetidos a exame oftalmológico de rotina, além de perimetria computadorizada, paquimetria e topografia dos discos ópticos (HRTII) e tomografia de coerência óptica (Stratus OCT). A topografia dos discos ópticos é uma técnica de diagnóstico por imagem, não invasiva e sem contato. Os outros exames aos quais os pacientes serão submetidos fazem parte da rotina do Serviço de Glaucoma.

Mérito: O projeto é relevante porque prevê o levantamento de dados que diferenciam as megalopapilas de nervos ópticos glaucomatosos. Poderá também determinar qual a espessura normal e anormal da camada de fibras nervosas retinianas em uma população com nervos ópticos grandes através do exame de

tomografia de coerência óptica e ajudar a diagnosticar e diferenciar precocemente do glaucoma. O TCLE está bem estruturado, mas a folha de consentimento, com espaço para assinatura do paciente, encontra-se separada do texto principal.

Voto: Diante do exposto, sou pela colocação do projeto em diligência para que seja providenciado:

- ✚ Nova formatação do TCLE, com inclusão da assinatura do paciente no texto principal.
- ✚ Esclarecer a data de início do projeto.

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto:

Reprodutibilidade das Medidas de Espessura da Camada de Fibras Nervosas Retinianas Peripapilar, da Mácula e da Topografia do Nervo Óptico com Tomografia de Coerência Óptica em Olhos Normais, Suspeitos de Glaucoma e Glaucomatosos

Pesquisador Responsável : Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Data da Versão

Cadastro

Data do Parecer

Grupo e Área Temática

Classificação utilizada pela CONEP

Objetivos do Projeto

- 1) Identificar as características morfométricas da camada de fibras nervosas peripapilar, da mácula e do nervo óptico pela Tomografia de Coerência Óptica (Stratus OCT) de cada grupo.
- 2) Estudar comparativamente as diferenças morfométricas da camada de fibras nervosas retiniana peripapilar entre os grupos acima especificados através da Tomografia de Coerência Óptica (Stratus OCT).
- 3) Avaliar a reprodutibilidade e a variabilidade dos resultados deste exame entre medidas realizadas no mesmo dia e medidas realizadas durante um período de tempo de acompanhamento de 2 meses nos grupos em estudo.
- 4) Avaliar a relação entre a severidade do dano glaucomatoso e a reprodutibilidade do exame.

Sumário do Projeto

Pacientes do Ambulatório e do Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo serão submetidos a exame oftalmológico completo, incluindo determinação da acuidade visual, exame biomicroscópico, medida da pressão intra-ocular, campimetria visual e fundoscopia. Os pacientes serão divididos em grupos de acordo com os seguintes diagnósticos: normais, suspeitos de glaucoma e glaucomatosos. Um olho de cada paciente participante do estudo será submetido ao exame de Tomografia de Coerência Óptica (Stratus OCT), para avaliar as alterações morfológicas da camada de fibras nervosas retinianas peripapilar, macular e do nervo óptico, além da avaliação da reprodutibilidade de suas medidas ao longo do exame (variabilidade intra-teste) e dentro do período de 2 meses (variabilidade inter-teste) associada à severidade do dano glaucomatoso.

O objetivo deste estudo é determinar a reprodutibilidade do exame e a variabilidade dos resultados em exames distintos do aparelho de Tomografia de Coerência Óptica (Stratus OCT) em olhos normais, suspeitos de glaucoma e glaucomatosos de uma população brasileira.

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não

Condições para realização	Adequadas
---------------------------	-----------

Comentários sobre os itens de Identificação

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 10000 Local 10000
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção eqüitativa dos indivíduos participantes	Não se aplica
Crítérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Não necessário
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	
Data de início prevista	Adequado
Data de término prevista	Após aprovação do COEP 31/07/2009
Orçamento	
Fonte de financiamento externa	Ausente Não Informado

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas	Adequadas
----------------------------	-----------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

A tomografia de coerência óptica é uma técnica de diagnóstico por imagem, não invasiva e sem contato, portanto, não há risco para os pacientes. Os outros exames aos quais eles serão submetidos (acuidade visual, tonometria de aplanção, biomicroscopia, oftalmoscopia binocular indireta, biomicroscopia do fundo de olho, campimetria computadorizada) fazem parte da rotina do Serviço de Glaucoma.

Os benefícios se encontram na possibilidade do diagnóstico precoce do glaucoma (no caso dos suspeitos) e avaliação e extensão da gravidade da doença nos portadores da doença, possibilitando o melhor acompanhamento durante o tratamento. Ainda possíveis benefícios podem ser alcançados como melhor conhecimento da anatomia ocular normal e nos grupos de risco.