



Universidade Federal do Pará

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular

Área de Concentração em Neurociências

Carlos Augusto Ferreira Lobão

**TAMANHO DE TUMORES DA REGIÃO SELAR COMO UM
PREDITOR DE PERDAS PSICOFÍSICAS E
ELETROFISIOLÓGICAS DE CAMPO VISUAL**

Belém

2019

Carlos Augusto Ferreira Lobão

**TAMANHO DE TUMORES DA REGIÃO SELAR COMO UM
PREDITOR DE PERDAS PSICOFÍSICAS E
ELETROFISIOLÓGICAS DE CAMPO VISUAL**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós –
Graduação em Neurociências e Biologia Celular (Área de
Concentração em Neurociências), Instituto de Ciências
Biológicas, Universidade Federal do Pará, como requisito
parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Neurociências e
Biologia Celular.

Orientador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza.

Laboratório de Neurologia Tropical, Núcleo de Medicina
Tropical, Universidade Federal do Pará.

Belém

2019

Carlos Augusto Ferreira Lobão

**TAMANHO DE TUMORES DA REGIÃO SELAR COMO UM
PREDITOR DE PERDAS PISCOFÍSICAS E
ELETROFISIOLÓGICAS DE CAMPO VISUAL**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Neurociências e Biologia Celular no Programa de Pós – Graduação em Neurociências e Biologia Celular (Área de Concentração em Neurociências), Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, pela Comissão Organizadora formada pelos professores:

Professor Dr. Givago da Silva Souza – Orientador

Instituto de Ciências Biológicas, UFPA – Presidente

Professor Dr. Alexandre Antônio Marques Rosa

Instituto de Ciências da Saúde, UFPA – Membro titular

Professora Dra. Terezinha Medeiros Gonçalves de Loureiro

Instituto de Ciências Biológicas, UFPA – Membro titular

Professor Dr. Edmundo Luís Rodrigues Pereira

Instituto de Ciências da Saúde, UFPA – Membro titular

Professora Dra. Letícia Miquilini de Arruda Farias

Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento, UFPA – Membro suplente

Data, horário e local da defesa: 04 de novembro de 2019, às 19h. Auditório do Núcleo de Medicina Tropical, Av. Generalíssimo Deodoro, número 92, Belém, Pará, Brasil.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

L796t Lobão, Carlos Augusto Ferreira
Tamanho de tumores da região selar como um preditor de
perdas psicofísicas e eletrofisiológicas de campo visual / Carlos
Augusto Ferreira Lobão. — 2019.
93 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Givago da Silva Souza
Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em
Neurociências e Biologia Celular, Instituto de Ciências Biológicas,
Universidade Federal do Pará, Belém, 2019.

1. tumor. 2. região selar. 3. campo visual. 4. perimetria
visual psicofísica. 5. potencial visual provocado multifocal. I.
Título.

CDD 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular

ATA DE DEFESA DE TESE PARA O DOUTORADO

Esta ata não tem equivalência com a finalização do curso.



Programa: Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular

Área de concentração: Neurociências.

Discente: CARLOS AUGUSTO FERREIRA LOBÃO

Tema: "TAMANHO DE TUMORES DA REGIÃO SELAR COMO UM PREDITOR DE PERDAS PISCOFÍSICAS E ELETROFISIOLÓGICAS DE CAMPO VISUAL".

Data: 04 de novembro, às 19h.

Local: Auditório do Núcleo de medicina Tropical, Av. Generalíssimo Deodoro, nº92, Instituto de Ciências da Saúde.

Após a discente apresentar os resultados do seu estudo e responder às perguntas dos examinadores, a comissão examinadora reuniu-se e resolveu pela sua:

APROVAÇÃO

REPROVAÇÃO

Nada mais havendo a tratar, o Presidente da Banca Examinadora deu por encerrados os trabalhos e esta ata foi assinada por todos os membros da comissão examinadora.

Prof. Dr. Givago da Silva Souza, UFPA.

(Presidente da banca examinadora e orientador, sem direito a voto).

Prof. Dr. Alexandre Antônio Marques Rosa, UFPA.

(Membro titular)

Profa. Dra. Terezinha Medeiros Gonçalves de Loureiro, UEPA.

(Membro titular)

Prof. Dr. Edmundo Luís Rodrigues Pereira, UFPA

(Membro titular)

Profa. Dra. Leticia Miquilini de Arruda Farias, UEPA

(Membro suplente)

Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular. Rua Augusto Correa, 01. Campus Universitário do Guamá. Universidade Federal do Pará. Instituto de Ciências Biológicas. Sala 108. CEP: 66075-110. Belém, Pará, Brasil. Tel/Fax: (91)3201-7930. E-mail: posneurobc@ufpa.br. Home-page: www.pnbc.propesp.ufpa.br.

À minha esposa, amiga e companheira Manuela Gama Lobão,

Pelo amor e suporte dedicados a mim e aos nossos filhos,

Sem os quais esta tese não teria sido possível.

AGRADECIMENTOS

Ao amigo e Professor Dr. Givago da Silva Souza.

Seu companheirismo e confiança, associados á sua incrível capacidade técnica e conhecimento acadêmico, foi o que me motivou a concluir essa pesquisa durante os anos que estivemos envolvidos nela.

Agradeço à Universidade Federal do Pará pela possibilidade de desenvolver esta tese na instituição.

O meu muito obrigado.

“Minha fé é no desconhecido, em tudo que não podemos compreender por meio da razão. Creio que o que está acima do nosso entendimento é apenas um fato em outras dimensões e que no reino do desconhecido há uma infinita reserva de poder.”

- Charles Chaplin

RESUMO

Introdução: O crescimento de tumores da região selar representa uma importante causa de perda visual em decorrência da compressão mecânica exercida por estes ao aparato do nervo óptico. Muitos investigadores usaram métodos não-invasivos para avaliar as consequências deste dano ao campo visual e boa associação foi descrita entre as perimetrias psicofísica e eletrofisiológica. Poucos estudos consideraram o tamanho do tumor como um fator preditor da perda visual. **Objetivos:** No presente estudo foi avaliada a associação entre o tamanho tumoral e as alterações da campimetria visual mensurada pelos métodos psicofísico, usando a campimetria visual de Humphrey, e pelo método eletrofisiológico, com a análise do potencial cortical visual provocado multifocal (mfVECP). **Métodos:** Foi estudada amostra composta por 14 pacientes com tumores da região selar diagnosticados por ressonância magnética. Foi contado o número de setores com respostas negativas em ambos os métodos. Uma análise de regressão logística simples foi usada para se avaliar a associação entre as dimensões tumorais e as características das perdas dos campos visuais. **Resultados:** Três pacientes apresentaram campos visuais preservados, três pacientes apresentaram defeito campimétrico tipo hemianopsia e oito pacientes tiveram perdas de campo visual generalizadas em ambas as avaliações. Foi observado que os três diâmetros do tumor e o volume total do tumor tiveram diferentes influências sobre a extensão da perda visual quando estudados os dados psicofísicos e do mfVECP. O diâmetro crânio-caudal máximo do tumor foi o melhor preditor das alterações encontradas na campimetria psicofísica, enquanto que para os resultados do mfVECP, todas as dimensões tumorais e o volume tumoral tiveram valor preditivo semelhante em relação às perdas visuais. **Conclusão:** O tamanho dos tumores da região selar é um preditor das perdas visuais encontradas na campimetria visual psicofísica e eletrofisiológica. Esta relação tem potencial em auxiliar nas intervenções clínicas e em prevenir os danos visuais permanentes que podem ser causados ao paciente.

Palavras chaves: tumor, região selar, campo visual, perimetria visual psicofísica, potencial visual provocado multifocal

ABSTRACT

Introduction: Sellar region tumor growth represents an important cause of visual loss due mechanical compression of the optic nerve apparatus. Many investigations have used non-invasive tools to evaluate the visual field consequences of this damage, and good association have been reported between psychophysical and electrophysiological perimetry. Few reports have considered the tumor size as predictor of the visual field loss. **Objectives:** In the present study, it was evaluated the association between tumor size and visual perimetry alterations measured by a psychophysical method, the Humphrey Visual Field Analyzer perimetry, and an electrophysiological method using the multifocal visual evoked cortical potential (mfVECP). **Methods:** The analyzed sample was composed by 14 patients diagnosed with sellar tumors on magnetic resonance imaging. The number of sectors with negative visual responses for both methods was counted. A simple logistic regression analysis was used to evaluate the association between the tumor dimensions and the visual field features. **Results:** Three patients had preserved visual fields, three patients showed hemianopic defects, and eight patients had generalized visual field losses at both evaluations. It was observed that the three maximum diameters of the tumor and total tumor volume had different predictive abilities regarding the extent of visual field loss when using psychophysical and mfVECP data. The maximum craniocaudal diameter of the tumor was the better predictor of the psychophysical measurements, while for mfVECP results, all tumor dimensions and volume had similar value to predict visual field losses. **Conclusion:** Sellar region tumor size is a predictor of visual loss found on psychophysical and electrophysiological visual perimetry. This correlation has

potential to assist in the clinical intervention, and to prevent the irreversible visual impairment caused by these tumors to the patient.

Key words: tumor, sellar region, visual field, psychophysical visual perimetry, multifocal visual evoked potential.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características tumorais de cada paciente.	42
Tabela 2	Matriz de correlação com os coeficientes de correlação entre duas variáveis de dimensões tumorais.	43
Tabela 3	Número de respostas negativas nos achados de perimetria psicofísica e mfVECP para cada paciente.	44
Tabela 4	Valores do p das regressões logísticas simples considerando a dimensão tumoral e o resultado binário da avaliação perimétrica visual para perdas campimétricas pequenas, intermediárias e grandes.	47
Tabela 5	Valores de p para análises de regressão logística multivariada e mfVECP.	51
Tabela 6	Valores de p para análises de regressão logística multivariada e psicofísica.	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Anatomia da região selar.	18
Figura 2	Imagem de ressonância magnética (RM) do crânio de paciente com tumor da região selar.	21
Figura 3	Campimetria psicofísica de paciente com tumor da região selar.	23
Figura 4	mfVECP de paciente com tumor da região selar.	29
Figura 5	Esquema da classificação de Hardy para paciente com adenomas de hipófise.	34
Figura 6	Campímetro de Humphrey.	35
Figura 7	Estímulo apresentado no mfVECP.	37
Figura 8	Estímulo apresentado no mfVECP.	38
Figura 9	Disposição de eletrodos do mfVECP.	39
Figura 10	Imagens de RM do crânio, mfVECP e campimetria de Humphrey de três pacientes com tumores da região selar.	46
Figura 11	Perdas de campo visual como uma função do tamanho tumoral.	50

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1	Volume tumoral estimado baseado na equação elipsoide.	33
Equação 2	Amplitude da RMS de cada forma de onda no período de sinal e no período de ruído.	40
Equação 3	A razão sinal-ruído para cada forma de onda.	40
Equação 4	Razão da amplitude da RMS para cada forma de onda e período de ruído.	40

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1	Imagens dos tumores da região selar dos pacientes analisados na tese.	73
-------------------	---	----

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1	Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará.	79
Tabela 2	Artigo publicado como produto final desta tese.	82

LISTA DE ABREVIATURAS

UFPA	Universidade Federal do Pará
USP	Universidade de São Paulo
VECP	Potencial cortical visual provocado
mfVECP	Potencial cortical visual provocado multifocal
RM	Ressonância magnética
RMS	<i>Root mean square</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
V1	Córtex visual primário
C.A.F.L.	Carlos Augusto Ferreira Lobão
ACTH	Hormônio corticotrófico
FSH	Hormônio folículo estimulante
LH	Hormônio luteinizante
GH	Hormônio do crescimento
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina-
TSH	Hormônio tireo-estimulante
T3	Tri-iodotironina (T3)
T4 livre	Tiroxina livre
dB	Decibéis
SITA	<i>Swedish Interactive Algorithm</i>

cd/m²	Candela por metro quadrado
SNR	<i>Signal-to-noise ratio</i>
ms	Milisegundos
ANOVA	Análise de variância
S1 à S14	Sujeito 1 ao sujeito 14 (pacientes estudados)
AP	Diâmetro ântero-posterior do tumor
TV	Diâmetro transverso do tumor
CC	Diâmetro crânio-caudal do tumor
ES	Extensão extra-selar do tumor
IS	Extensão intra-selar do tumor
cm	Centímetros
cm³	Centímetros cúbicos
μV	Microvolts
Psico	Perimetria psicofísica
Eletro	Perimetria eletrofisiológica
T	Hemicampo temporal
N	Hemicampo nasal
Psico T	Psicofísica para o hemicampo visual temporal
Psico N	Psicofísica para o hemicampo visual nasal
Eletro T	Eletrofisiologia para o hemicampo visual temporal
Eletro N	Eletrofisiologia para o hemicampo visual nasal
PVECP	Potencial visual cortical provocado de padrão

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	31
2.1 OBJETIVO GERAL.....	31
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3 MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.1 AVALIAÇÃO CLÍNICO-NEUROLÓGICA	32
3.2 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA	32
3.3 AVALIAÇÃO HORMONAL	33
3.4 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA.....	33
3.5 VISUAL PSICOFÍSICA.....	34
3.6 POTENCIAL VISUAL CORTICAL PROVOCADO MULTIFOCAL (MFVECP).....	36
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
4 RESULTADOS	42
4.1 TAMANHO TUMORAL E PERIMETRIA VISUAL	42
4.2 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA SIMPLES	47
5 DISCUSSÃO	55
6 CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
APÊNDICE 1	73

ANEXO 1.....80

ANEXO 2.....83

1 INTRODUÇÃO

A lesões tumorais da região selar correspondem a 15% a 20% dos tumores intracranianos primários (CHIU; NICHOLS, 2006, CAPPABIANCA *et al.*, 2010). Os tumores benignos da hipófise são a maioria das lesões selares (CAPPABIANCA *et al.*, 2010). Os adenomas da hipófise são o tipo histológico mais frequente, com uma prevalência de aproximadamente 16,7% (14,4% em autópsias e 22,5% em estudos radiológicos) de acordo com uma meta-análise com artigos da língua inglesa na MEDLINE (EZZAT *et al.*, 2004).

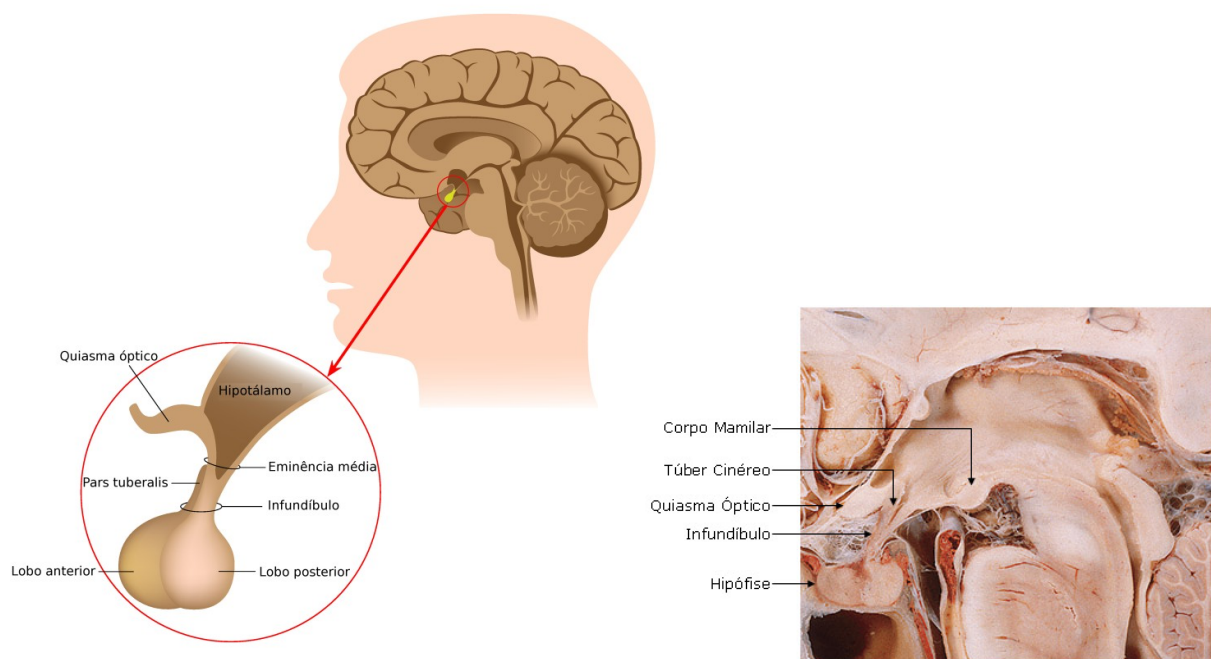
Em relação ao comportamento biológico dos adenomas da hipófise, na maioria dos casos são benignos, porém até 20% destes podem exibir comportamento invasivo invadindo as áreas peri-selares. Casos de carcinomas de hipófise são muito raros e suas características histológicas não divergem dos adenomas, a metástase a distância é o único critério que os diferencia (KALTSAS *et al.*, 2005). Os adenomas da hipófise podem ser secretores, quando produzem hormônios, ou não secretores quando não os produzem (OSAMURA *et al.*, 2008) e podem ainda ser divididos em microadenomas (< 10mm), macroadenomas (> 10mm) e adenomas gigantes (> 40mm) (HORNYAK *et al.*, 2009). Macroadenomas da hipófise podem ocorrer em uma taxa de até 1 em cada 600 pessoas na população geral (EZZAT *et al.*, 2004).

As lesões da base anterior do crânio sejam elas neoplásicas, como os tumores da região selar, inflamatórias ou vasculares podem gerar morbidade significativa ao pacientes devido sua relação direta com o aparato óptico anterior (NEWMAN, 2007, BENEDIČIČ; BOŠNJAK, 2011).

As perdas visuais causados pelos tumores da região selar ocorrem quando a lesão cresce no sentido cranial além da sela túrcica e comprime o aparato óptico superiormente. Os achado neuro-oftalmológicos encontrados podem envolver a diminuição da acuidade visual,

defeitos de campo visual, discromatopsias e alterações no disco óptico (VAN STAVERN; NEWMAN, 2001). A perda de campo visual tipicamente encontrada é a hemianopsia bitemporal devido ao crescimento do tumor superiormente e compressão das fibras nasais cruzadas no quiasma, em sua porção inferior (HORNYAK *et al.*, 2009) (Figura 1).

Figura 1. Correlação anatômica entre a glândula hipófise no interior da sela túrcica, localizada na base anterior do crânio, com o quiasma do nervo óptico e o hipotálamo.



Fonte: <https://www.infoescola.com/sistema-endocrino/hipofise/> e <https://www.auladeanatomia.com/novosite/sistemas/sistema-nervoso/diencefalo/>.

As perdas campimétricas causadas pelas lesões das vias visuais podem ser altudiniais quando respeitam uma linha imaginária horizontal que cruza os campos visuais. Esses déficits são comuns nas anormalidades do disco óptico como ocorre no glaucoma, na neuropatia óptica isquêmica anterior e nas drusas, acúmulos de filamentos de gordura no disco óptico. Tipicamente, causam perdas de campo visual superior ou inferiormente, nunca em ambos,

uma vez que os axônios das células ganglionares que deixam o disco óptico nunca cruzam esta linha horizontal (SADUN, 2002).

As compressões ao nervo óptico produzem alterações centrais nos campos visuais, pois as fibras da mácula que são responsáveis pela visão central são delgadas e mais sensíveis à compressão. Todavia, existe correlação ínfero-superior. Um aneurisma de artéria oftálmica, que se localize inferiormente ao nervo óptico, por exemplo, causará uma perda campimétrica superior (SADUN, 2002).

Já as lesões ao nível do quiasma óptico, como é o caso das causadas pelos tumores da região selar, podem gerar diversos déficits de campo visual. O mais comum são as hemianopsias bi-temporais que respeitam uma linha vertical imaginária no campo visual. Tal fato ocorre porque as fibras que decussam pelo quiasma, com informação dos campos visuais temporais, são mais sensíveis às compressões de qualquer direção. As compressões quiasmáticas inferiores geram alterações nos campos visuais superiores e compressões superiores, como as que podem ocorrer nos craniofaringeomas, levam a déficits de campo visual inferiores.

Os meningeomas supra-selares podem causar quaisquer tipos de alterações de campos visuais. Uma possível massa comprimindo o quiasma de posterior para anterior em direção às carótidas, ou aneurismas em espelho da artéria comunicante posterior, podem causar hemianopsias bi-nasais, também preservando a linha vertical (SADUN, 2002). Existem alterações menos comuns que podem ocorrer como defeitos altudiniais inferiores do campo visual causados por compressão superior do quiasma por artérias do complexo comunicante anterior quando o quiasma é deslocado superiormente por uma massa tumoral inferior (TINDALL; BARROW, 1996, BEJJANI *et al.*, 2002). GRISOLI e colaboradores (1986) descreveram, ainda, defeitos assimétricos unilaterais causados por meningeomas do tubérculo selar que atribuem ao estiramento do nervo óptico no canal óptico onde a sua vascularização é

pobre. Outra explicação dada pelo grupo é a compressão direta do nervo óptico no forame óptico pelo ligamento falciforme.

A avaliação do campo visual é útil mesmo se parecer não haver contato entre as vias ópticas e o tumor selar em exames de imagem, pois perdas de campo visual podem advir de um impacto prévio, desvio vascular ou deslocamento do quiasma seguido de descompressão causada pelo tumor (DHARAMBIR; ANG, 2013).

Em uma casuística cirúrgica, apenas com adenomas de hipófise gigantes e invasivos, ou seja, aqueles que ultrapassam os limites da sela túrcica e têm maior propensão a comprimir o quiasma óptico, 89,4% dos pacientes tinham diminuição da acuidade visual e 86,4% defeitos de campo visual. No pós-operatório desses pacientes, houve melhora do déficit de campo visual em 27,3% dos casos e piora do déficit de campo visual em 3%. Não houve melhora da acuidade visual no pós-operatório desses pacientes, sendo que em 6,1%, houve piora da acuidade visual no pós-operatório (YASARGIL, 1996a).

Já considerando os craniofaringeomas, outro tumor da região selar, o mesmo autor encontrou déficits visuais pré-operatórios em dois terços dos pacientes. Em 67,2% havia déficits de campo visual, sendo a hemianopsia bi-temporal a alteração mais comum (26,5%). No pós-operatório 65% das crianças e 62,5% dos adultos tiveram melhora da visão e 14,2% das crianças e 13,1% dos adultos tiveram piora visual (YASARGIL, 1996b).

O tratamento dos tumores da região selar varia conforme a sua etiologia, malignidade, grau de invasão, tamanho, padrão de secreção hormonal e sintomas que causam, podendo ser manejados de forma clínica ou cirúrgica (TINDALL; BARROW, 1996). Tumores que não respondem ao tratamento clínico-medicamentoso, tumores invasivos, tumores que sofreram apoplexia e aqueles gerando déficits neurológicos progressivos devem ser tratados cirurgicamente.

A ressonância magnética do crânio e da sela túrcica com utilização de contraste endovenoso é o método de imagem padrão para a identificação dos tumores da região selar (BASSIOUNI *et al.*, 2006), este exame é capaz de avaliar o tumor e suas relações com as estruturas neuro-vasculares da base anterior do crânio (RUMBOLDT, 2005).

A glândula hipófise, no interior da sela túrcica, é um órgão pequeno circundado por estruturas de características muito distintas entre si, tanto do ponto de vista anatômico e funcional como físico-químico. Por esta razão o estudo desta região por exames de imagem exige estratégias que explorem os limites de sensibilidade e da resolução dos métodos, tanto da tomografia computadorizada como da ressonância magnética, pois cada qual tem vantagens e desvantagens em relação ao que melhor se pode avaliar das estruturas desta topografia (HANDFAS *et al.*, 2002) (Figura 2).

Figura 2: Imagem de ressonância magnética do encéfalo na sequência ponderada em T1 com injeção de contraste gadolínio de paciente com hemianopsia bi-temporal e tumor da região selar comprimindo o quiasma do nervo óptico superiormente. A seta indica o local do tumor na região selar.



Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

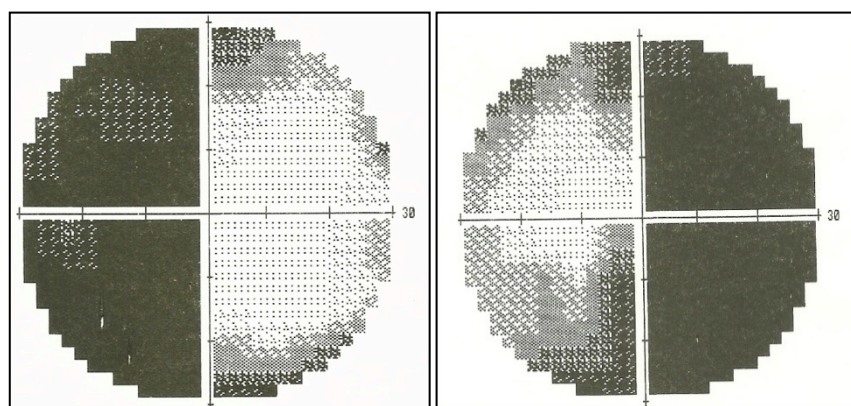
A associação de tumores da região da hipófise com anomalias endocrinológicas já era conhecida desde o fim do século XIX (VALENÇA *et al.*, 2002). Os tumores de hipófise secretores de hormônios apresentam sintomatologia correspondente aos hormônios secretados em excesso. Também pode haver sintomas de hipo-pituitarismo devido compressão da glândula ou apoplexia da glândula em casos de hemorragia aguda com necrose e sintomas devido a compressão da haste hipofisária e hipotálamo (VIEIRA JR *et al.*, 2002). A presença de diabetes insípido como quadro inicial de adenomas da hipófise é rara, ocorrendo mais comumente em lesões não hipofisárias (FREDA *et al.*, 1999). Em casos de tumores supra-selares, como os meningiomas supra-selares, os distúrbios endocrinológicos geralmente ocorrem tardiamente na evolução clínica da doença (CUSHING; EISENHARDT, 1938, EHLER; MALMROS, 1973).

O estudo do campo visual pelo método de perimetria de Goldmann e Humphrey é o padrão ouro para avaliação de doenças do nervo óptico e das vias visuais. É um teste feito de rotina, sendo contudo, um método psicofísico subjetivo (WATANABE *et al.*, 2007). Diversas outras metodologias têm sido testadas para se avaliar objetivamente as perdas de campo visual como o VECP convencional flash e VECP de padrão (HOLDER, 1985), a análise vetorial do VECP de padrão (OGUCHI; TOYODA, 1981), a pupilografia (KARDON *et al.*, 1991), a topografia do escalpo por VECP (LEHMAN *et al.*, 1979), a tomografia por emissão de pósitrons (KIYOSAWA *et al.*, 1986), a ressonância magnética funcional (MIKI *et al.*, 1996) e o VECP multifocal (BASELER *et al.*, 1994), porém nenhum desses exames é feito na rotina médica diária.

Na campimetria visual psicofísica de Humphrey é testada a capacidade do indivíduo em detectar a presença de uma pequena luz rapidamente apresentada em um fundo uniforme. Esta luz é apresentada randomicamente por um programa computacional em 54 posições

possíveis dentro dos 24° centrais do campo visual (Figura 3). Durante o exame o paciente permanece com o olho fixo em um pequeno círculo central (HOOD; GREENSTEIN, 2003).

Figura 3: Resultado da campimetria visual psicofísica de paciente com tumor da região selar evidenciando a alteração de campo visual característica desta lesão, a hemianopsia bi-temporal.



Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho

A utilização de campimetria visual, ou perimetria visual psicofísica, para avaliação das alterações de campo visual em paciente com lesões tumorais da região selar é mandatória (PEREIRA; MONTEIRO, 2002). Este é um exame subjetivo que depende da colaboração do paciente e por isso nem sempre pode ser totalmente confiável. A campimetria psicofísica possui ainda algumas outras desvantagens em se tratando de avaliação de lesões quiasmáticas, pois, em geral, os programas computacionais utilizados em sua análise visam avaliar alterações dos hemi-campos superior e inferior do campo visual e as alterações encontradas em lesões selares geralmente ocorrem nos hemi-campos nasais e temporais. Além disso, alterações de células ganglionares podem já estar presentes durante a progressão da patologia selar antes do desenvolvimento de alterações de campo visual detectáveis pela campimetria subjetiva (QUIGLEY *et al.*, 1982; KERRIGAN-BAUMRIND *et al.*, 2000).

O potencial visual cortical provocado de padrão convencional é considerado útil na avaliação de lesões das vias visuais porque permite uma mensuração objetiva da função do nervo óptico, observando-se aumento da latência ou redução da amplitude do sinal captado pelo VECP (COX *et al.*, 1982).

Desde a década de 1970 o VECP por estimulação de padrão reverso também tem sido usado para lesões que afetam as vias ópticas anteriores, posteriormente esses estudos também evoluíram para a análise de lesões das vias ópticas posteriores ao quiasma do nervo óptico (BLUMHARDT *et al.*, 1980). O VECP por estimulação de padrão reverso é considerado o método eletrofisiológico tradicional na avaliação do estado das vias visuais (YANASHIMA, 1982; VALLAR *et al.*, 1991).

O VECP é um potencial elétrico grosseiro gerado por células do córtex occipital que pode ser captado por eletrodos implantados no escalpo. É um método objetivo e reprodutível de avaliação das vias visuais e córtex visual REGAN (1989) que vem sendo usado com esta funções por décadas (SOKOL, 1976).

Todavia o VECP convencional tem suas limitações. Aproximadamente 65% da resposta gerada pelo VECP convencional é gerada a partir dos 2º centrais do campo visual (WEINSTEIN *et al.*, 1991). Dessa forma, a informação do VECP convencional não demonstra alterações na periferia do campo visual como a que ocorre em lesões quiasmáticas geradas pelos tumores da região selar (GRAY *et al.*, 1997).

O estímulo de hemi-campo do VECP por estimulação de padrão reverso provoca uma resposta gerada se não totalmente, principalmente de um único hemisfério, apesar da origem precisa dos seus potenciais de ação ainda serem desconhecidas (BLUMHARDT *et al.*, 1978). Ou seja, toda a resposta captada de ambos os lados do escalpo de um estímulo apresentado a apenas um hemi-campo origina-se predominantemente do hemisfério contra-lateral ao hemi-campo estimulado (BLUMHARDT *et al.*, 1980). Todavia, defeitos menores, como as

quadrantonopsia, podem não ser detectados pelo VECP por estimulação de padrão reverso com técnica de estimulação de um hemi-campo devido às variações da superfície cerebral e das interposições de suas projeções corticais (BLUMHARDT *et al.*, 1980).

Quando se usa o potencial visual provocado (VECP) por estimulação de padrão reverso em lesões quiasmáticas, observa-se uma ausência ou diminuição em 80% das respostas ao se analisar as P100 de estimulação apenas do hemi-campo temporal em relação a diminuição de 66% ao se usar estímulo de campo total, daí a necessidade da avaliação do hemi-campo temporal isoladamente. Do total de 80% das respostas alteradas na estimulação do hemi-campo temporal, em 42% destas há ausência de resposta (P100). Ao se estimular as fibras não-cruzadas com estímulo de hemi-campos nasais, há alteração das respostas em 32%. As lesões quiasmáticas também aumentam a latência das respostas ao se estimular os hemi-campos nasais com atraso das respostas em 39% dos pacientes, ainda que esse atraso seja menor se comparado a pacientes com doenças desmielinizantes que tem um grande atraso na condução dos sinais (BRECELJ *et al.*, 1989).

A amplitude de P100 no VECP varia muito entre indivíduos, porém a amplitude inter-ocular de P100 no mesmo indivíduo varia pouco e essas alterações podem ser usadas na clínica (CHIAPPA, 1991). Nas crianças até um ano de idade com o sistema nervoso central em maturação, a latência de P100 encontra-se bastante alterada. Após esta idade a latência equipara-se à de adultos sendo uma importante aferição da integridade do sistema visual (MOSKOWITZ; SOKOL, 1983, BRECELJ; STIRN-KRANJC, 1992). As doenças desmielinizantes geralmente alteram a latência de P100, os erros de refração e a ambliopia alteram a amplitude de P100 e menos frequentemente sua latência também (SOKOL, 1983). Lesões quiasmáticas e retro-quiasmáticas se relacionam com distribuições assimétricas de P100 quando se faz uma estimulação de campo inteiro. Em adultos a utilização de

estimulações de hemi-campo auxilia na diferenciação topográfica dessas lesões eletrofisiologicamente (BRECELJ, 1991; HALLIDAY, 1985).

A origem do VECP em humanos tem sido extensivamente investigada. Até o momento, as evidências sugerem mais fortemente que ele seja formado em alguma parte do córtex estriado ou da fissura calcarina (BASELER *et al.*, 1994; KLITORNER *et al.*, 1998).

Em tumores da região selar o VECP tem sido utilizado na avaliação de sujeitos com perdas visuais iniciais e para se acompanhar a progressão da doença (HOLDER, 2004; HOLDER *et al.*, 2009). No VECP de padrão os achados característicos são o prolongamento da latência da resposta, redução de sua amplitude e assimetria cruzada (HOLDER *et al.*, 2009). Sugere-se que essas alterações funcionais chegam a ser mais acentuadas que as alterações de acuidade visual e do campo visual (HOLDER, 2004).

O córtex visual humano é uma estrutura complexa que exhibe uma grande variação interindividual e inter-hemisférica de orientação e topografia de sua área primária (V1) e áreas de associação (POLYAK, 1957; BRINDLEYG, 1972; STENSAASS, 1974). Assim também é o VECP de padrão, uma resposta que sofre influência de várias polaridades, possui diferentes latências, também sendo influenciada por diferentes áreas do campo visual que se distribuem ao longo da superfície cerebral no lobo occipital (HALLIDAY; MICHAEL, 1970, MICHAEL; HALLIDAY, 1971, JEFFREYS; AXFORD, 1972a, JAFFREYS; AXFORD, 1972b, BLUMHARDT *et al.*, 1978)

As avaliações do sistema visual com aferição da acuidade visual e análise dos campos visuais com campimetria psicofísica dependem de respostas subjetivas do paciente. Desta forma na sua análise se considera que o paciente é capaz de manter adequada atenção, fixação visual e motivação. Em certas populações de pacientes como crianças, idosos, pacientes com déficits cognitivos e pacientes que estão mentindo, esses testes podem ser difíceis de se obter e de se interpretar.

O potencial visual cortical provocado multifocal (mfVECP) é uma técnica relativamente nova de avaliação topográfica da retina e córtex visual que não depende tanto da colaboração do paciente (CREWETHER *et al.*, 2004). Uma das vantagens de se usar a campimetria objetiva, eletrofisiológica, para se avaliar o sistema visual é que, diferente dos métodos psicofísicos, ela independe de uma resposta subjetiva e mesmo verbal do paciente (CHANG *et al.*, 2007). Desta forma, ele pode ser uma solução para estas questões (SUTTER, 1991; BASELER *et al.*, 1994; KLISTORNER, 2005). Com o mfVECP, várias (tipicamente 60) respostas espacialmente diferentes do VECP podem ser gravadas simultaneamente permitindo-se identificar possíveis danos de forma localizada (HOOD; GREENSTEIN, 2003).

Diferente do VECP tradicional que obtém uma resposta em massa das descargas neuronais corticais (HOOD; GREENSTEIN, 2003), o mfVECP permite uma avaliação topográfica objetiva do campo visual (BASELER *et al.*, 1994). O mfVECP já foi estudado com o intuito de avaliar a topografia da lesão tanto em pacientes com neuropatia óptica glaucomatosa (HASEGAWA; ABE, 2001, GOLDBERG *et al.*, 2002), como em outras neuropatias ópticas não-glaucomatosas (SEIPLE *et al.*, 2005), assim como em neuropatias compressivas como os tumores selares (DANESH-MEYER *et al.*, 2006; WATANABE *et al.*, 2007; JAYARAMAN *et al.*, 2010).

Outra vantagem do mfVECP sobre o VECP convencional é que ele pode ser usado para se avaliar áreas periféricas do campo visual o que permite o estudo topográfico objetivo do campo visual de até 32° de excentricidade do ponto de fixação visual (BASELER *et al.*, 1994; KLISTORNER *et al.*, 1998).

O adequado entendimento, diagnóstico e consequentemente tomada de decisões em relação às lesões compressivas das vias visuais têm sido cada vez mais necessários. Isto ocorre pelo fato de o diagnóstico precoce dessas lesões por exames de imagem e o avanço no

seu tratamento com o medicamentos, técnicas micro-neurocirúrgicas e de radioterapia exigir que a avaliação neuro-oftalmológica desses pacientes seja a mais confiável possível (SEMELA *et al.*, 2007).

Atualmente, o padrão-ouro na prática clínica de avaliação visual de pacientes com tumores da região selar é o uso testes subjetivos de perimetria visual psicofísica. O mfVECP oferece um método objetivo de avaliação do campo visual. Esta tecnologia está começando a se mostrar promissora no acompanhamento de pacientes com glaucoma (HOOD *et al.*, 2004), neurite óptica (HOOD *et al.*, 2000) e mais recentemente em patologias compressivas das vias visuais (SEMELA *et al.*, 2007) e lesões corticais (KLISTORNER *et al.*, 2005).

Os avanços no desenvolvimento de técnicas de estimulação do mfVECP permitiram um método de avaliação da função visual e expandiu a análise do VECP para múltiplas áreas do campo visual fora do 30° de excentricidade (KLISTORNER *et al.*, 1998). O mfVECP tem sido cada vez mais relatado na literatura como opção de avaliação da função visual para defeitos fora da área central da retina, como nos casos de alterações de campos visuais causadas por lesões sub-corticais e até corticais (KLISTORNER *et al.*, 2005).

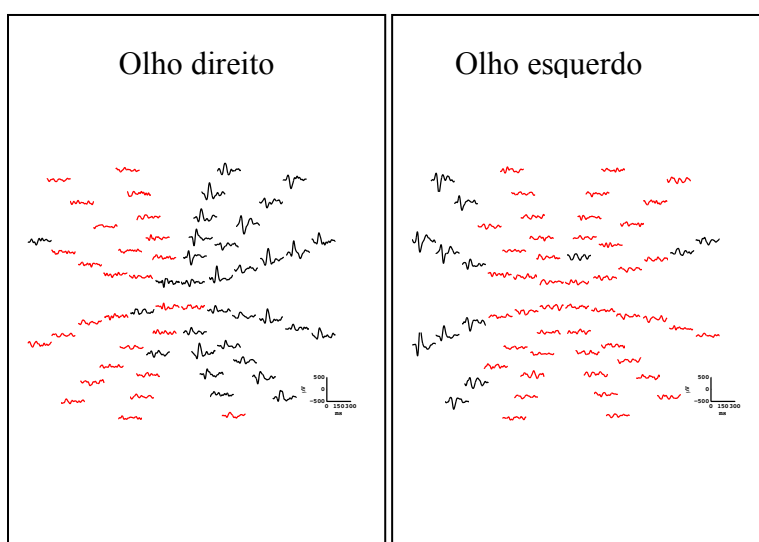
Não só o estímulo e o tipo de registro do mfVECP é diferente do VECP de padrão, mas também a configuração dos eletrodos, a disposição espacial e o padrão de estimulação temporal diferem, o que os torna exames diferentes. Outra diferença marcante é que a resposta do mfVECP é constituída quase exclusivamente por neurônios de V1, o córtex estriado, com pouca contribuição do córtex visual extra-estriado (FORTUNE; HOOD, 2003).

No mfVECP cada setor do campo visual analisado é estimulado por um estímulo diferente e sua resposta é uma abstração matemática, ou seja, uma correlação entre a sequência reversa do estímulo apresentado de cada setor e a captação de base, ou resposta de segunda ordem (HOOD; GREENSTEIN, 2003). Acredita-se que o mfVECP seja originado, principalmente, de repostas geradas no córtex visual primário (V1) (HOOD; GREENSTEIN,

2003). Os registros do mfVECP, como de qualquer estudo eletrofisiológico, é composto pelo sinal de interesse embebido em ruído (HOOD; GREENSTEIN, 2003).

Na análise espacial do mfVECP deve-se levar em consideração tanto a amplitude da resposta como o nível de ruído. Se a amplitude da resposta for muito maior que o nível de ruído, melhor a resposta. Porém existem fatores complicadores, uma vez que tanto a resposta por unidade de área diminui com a excentricidade quanto existe grande variação de amplitude da resposta e forma da onda entre cada indivíduo. Desta forma, a resolução espacial diminui com a excentricidade da resposta e varia de pessoa para pessoa. Por esta razão, a análise do mfVECP requer uma análise da razão sinal-ruído da resposta (HOOD *et al.*, 2003) (Figura 4).

Figura 4: Resultado do mfVECP de paciente com tumor da região selar evidenciando diminuição das respostas nos hemi-campos temporais (respostas em vermelho no gráfico), condizentes com hemianopsia bi-temporal característica da patologia.



Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

É sabido que o dano ao disco óptico, isto é, nas fibras nervosas da retina, pode preceder alterações na campimetria psicofísica (REYES *et al.*, 1998). Em algumas situações, o mfVECP parece identificar alterações funcionais no campo visual antes das alterações

campimétricas psicofísicas. De forma geral, o mfVECP seria capaz de detectar o dano precoce antes da campimetria psicofísica se a razão sinal-ruído no melhor olho for alta, se for unilateral, leve e central (HOOD; GREENSTEIN, 2003).

Outros estudos têm reportado a correlação entre as perimetrias visuais psicofísicas e eletrofisiológicas em pacientes com tumores da região selar (KLISTORNER *et al.*, 2005; DANESH-MEYER *et al.*, 2006; WATANABE *et al.*, 2007; JAYARAMAN *et al.*, 2010; QIAO *et al.*, 2015). Estes trabalhos encontraram resultados semelhantes com as duas técnicas, todavia, poucos desses estudos consideraram as dimensões espaciais dos tumores da região selar em suas investigações (JAYARAMAN *et al.*, 2010).

De uma perspectiva clínica, o conhecimento da relação entre o tamanho tumoral e a função visual é importante para se entender a condição clínica do paciente. Desta forma, ajudando na tomada de decisão de qual tratamento se deve escolher para este, bem como para o acompanhamento do tratamento. Tem importância, ainda, para se poder prever os defeitos de campo visual naqueles casos em que os pacientes não poderiam realizar um teste visual.

De uma perspectiva puramente científica, muitos estudos têm descrito a relação entre defeitos do campo visual e o tamanho de tumores da região selar, mas a investigação aqui apresentada é a primeira a implementar este tipo de abordagem utilizando-se a campimetria psicofísica e a campimetria eletrofisiológica realizadas em um mesmo paciente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre as dimensões dos tumores da região selar com testes de perimetria visual.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar a perimetria visual psicofísica de pacientes com tumores da região selar.
- Correlacionar a perimetria visual eletrofisiológica, por mfVECP, de pacientes com tumores da região selar.
- Quantificar as dimensões de tumores da região selar dos pacientes envolvidos no estudo.
- Correlacionar as dimensões dos tumores da região selar com os achados das perimetrias visuais dos pacientes.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos da Universidade Federal do Pará (parecer # 2.641.720) e está de acordo com a Declaração de Helsinki de 1964 e suas emendas posteriores. Todos os pacientes foram verbalmente informados sobre os procedimentos e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo.

Foram analisados 14 pacientes com diagnóstico de tumores da região selar diagnosticados com ressonância magnética do crânio. Esses pacientes foram atendidos no consultório de neurocirurgia do autor desta tese (C.A.F.L.) ou encaminhados dos serviços de neurocirurgia dos hospitais em que o autor atua como neurocirurgião: Instituto Saúde da Mulher e Hospital da Benemérita Sociedade Portuguesa Beneficente do Pará, ambos em Belém, Pará, Brasil.

3.1 AVALIAÇÃO CLÍNICO-NEUROLÓGICA

Os pacientes foram avaliados por médico neurocirurgião autor desta tese (C.A.F.L.) sendo levantada a anamnese dos pacientes com sua queixa principal, história da doença atual e antecedentes médicos pregressos seguida da realização de exame clínico e exame neurológico completos. Esses dados foram arquivados e utilizados para a confecção da pesquisa.

3.2 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Uma avaliação oftalmológica completa foi realizada em todos os pacientes pelo Dr. Alexandre Rosa, oftalmologista colaborador com esta pesquisa. Foram analisados a acuidade visual, a pressão intraocular e a fundoscopia de cada paciente para se determinar possíveis patologias oftalmológicas.

3.3 AVALIAÇÃO HORMONAL

Foram estudados os níveis séricos de prolactina, hormônio corticotrófico (ACTH), cortisol sérico, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), testosterona, estradiol, hormônio tireo-estimulante (TSH), tri-iodotironina (T3) e tiroxina livre (T4 livre) dos pacientes. Possíveis síndromes endocrinológicas foram registradas e acompanhadas pela Dra. Silvia Dias, endocrinologista colaboradora com este estudo.

3.4 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

Os pacientes foram encaminhados para esta pesquisa com o diagnóstico de tumores intracranianos na região selar feitos por ressonância magnética do encéfalo e da sela túrcica para que se pudesse determinar o tamanho tumoral e suas relação com o aparato óptico.

O máximo diâmetro tumoral nos três planos ortogonais (ântero-posterior, transverso e crânio-caudal) foram quantificados baseados nas imagens de ressonância magnética. O volume tumoral foi estimado baseado na equação elipsoide (Equação 1) (SORENSEN, *et al.*, 2001; DAVIES *et al.*, 2016):

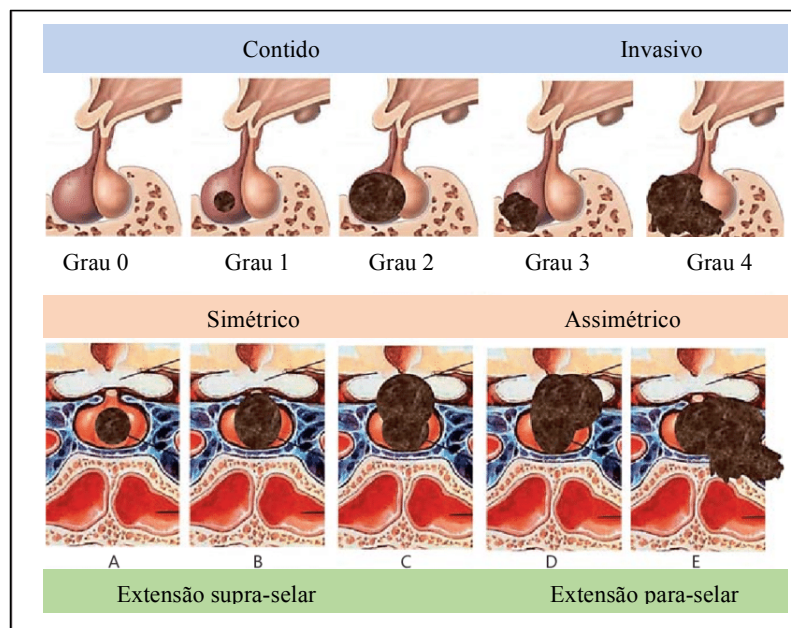
$$V = \frac{4}{3} \pi(a \times b \times c)$$

Equação 1: Onde V é o volume tumoral e a, b e c representam os três diâmetros ortogonais máximos do tumor.

Os tumores com diagnóstico histológico de adenomas de hipófise também foram classificados de acordo com o sistema de classificação de Hardy (HARDY; SOMMA, 1979). Este sistema de classificação é baseado nos achados radiológicos dos adenomas de hipófise e

os caracteriza de acordo com a invasão do osso esfenóide (grau 0: assoalho selar normal, grau 1: abaulamento do assoalho selar, grau 2: alargamento difuso da sela, grau 3: destruição selar localizada e grau 4: destruição difusa do assoalho selar). A classificação de Hardy também considera a extensão extra-selar dos adenomas (grau A: extensão para a cisterna supra-selar, grau B: o tumor alcança o recesso do terceiro ventrículo, grau C: extensão para a porção anterior do terceiro ventrículo, grau D: extensão intra-craniana e extra-dural, grau E: extensão extra-craniana e extra-dural) (Figura 5).

Figura 5: Esquema da classificação de Hardy para o grau de invasão de adenomas de hipófise em relação ao osso esfenoidal.



Fonte: Adaptado de https://www.researchgate.net/figure/Hardys-classification-of-pituitary-tumors-based-on-Hardy-148-and-Kovacs-and-Horvath_fig2_270657886.

3.5 PERIMETRIA VISUAL PSICOFÍSICA

Durante a realização do teste de perimetria visual psicofísica de Humphrey o paciente é apresentado a um estímulo luminoso em um fundo uniforme. Cada olho é testado

separadamente e o paciente mantém este olho aberto e fixo em um círculo central. As respostas do paciente quando detecta o estímulo são armazenadas e analisadas (Figura 6). Para cada ponto do campo visual, os limiares são estimados utilizando-se um processo de análise em escada. Nesta análise, para cada ponto, as respostas corretas se seguem de um decréscimo de 4 dB de luminância e os erros de um acréscimo de 2 dB de luminância.

Figura 6: Foto oferecida pelo fabricante do campímetro de Humphrey utilizado para realização do teste de perimetria visual psicofísica.



Fonte: Adaptado de brochura do fabricante no *site* da internet: [https://applications.zeiss.com/C1257A290053AE30/0/48D00EC41CECB9F7C12581CC007C7534/\\$FILE/HFA3_EN_31_020_0011I_v3.pdf](https://applications.zeiss.com/C1257A290053AE30/0/48D00EC41CECB9F7C12581CC007C7534/$FILE/HFA3_EN_31_020_0011I_v3.pdf).

Na figura 6 o **1.** é fundo onde é apresentado o estímulo luminoso. **2.** Local onde a cabeça do paciente é repousada para realização do teste. **3.** Tela de controle do equipamento.

O campo visual foi avaliado utilizando-se o protocolo *standard* central 30-2 SITA (*Swedish Interactive Algorithm*) para o campímetro de Humphrey (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA, USA). Este teste é composto por 76 pontos (19 dentro de cada quadrante do campo visual) nos 30° centrais do campo visual utilizando-se um estímulo branco tamanho

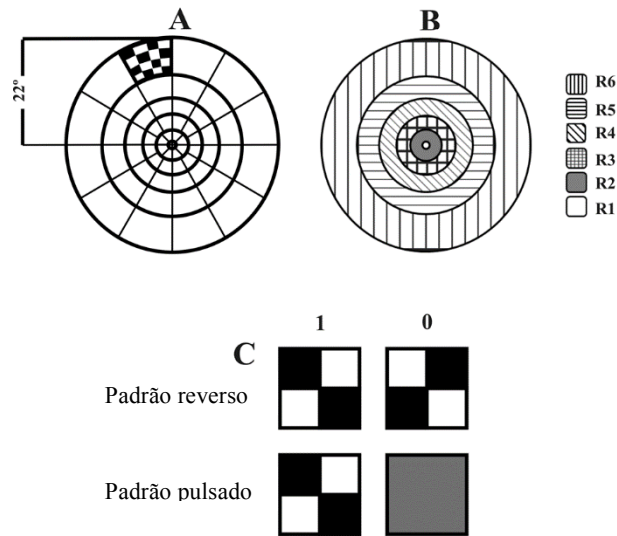
III. Os limiares foram estimados para cada olho com uma taxa de falso positivo e falso negativo abaixo de 20%. A fixação do olho foi controlada com o perímetro visual durante a realização do teste. Para se quantificar as perdas visuais em cada quadrante do campo visual, foram contadas os números de pontos do campo visual com desvio total (*total deviation*) da sensibilidade à luz abaixo de 5% da recomendação do fabricante do campímetro.

3.6 POTENCIAL VISUAL CORTICAL PROVOCADO MULTIFOCAL (MFVECP)

Para a realização da perimetria eletrofisiológica com mfVECP, os pacientes que necessitam de correção de refração utilizaram óculos no momento da realização dos testes. Estimulação monocular foi aplicada para todos os pacientes. O protocolo de estimulação foi previamente desenvolvido e publicado pelo Laboratório de Neurologia Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará (SOUZA *et al.*, 2012).

Foi utilizado um monitor CRT colorido de 20'' (75 Hz, 1280 x 1024 pixels, Eizo, Japão) conectado ao sistema Veris Science v6.10 (Electrodiagnostic Imaging – EDI, USA) pra exibir uma tela em alvo de 60 setores (radio: 22° de ângulo visual). Cada setor é composto de 16 quadrados (8 brancos e 8 pretos) com alto contraste de luminância de Michelson (99%) e luminância média de 80 cd/m². Uma sequência-m controla a apresentação temporal em cada setor para exibir um protocolo de estimulação de padrão reverso, no qual um passo-m mostra um tabuleiro de xadrez durante o período de um quadro e outro passo-m mostra o mesmo tabuleiro de xadrez, porém com uma fase espacial 180° reversa também durante o período de um quadro (Figura 7 e 8).

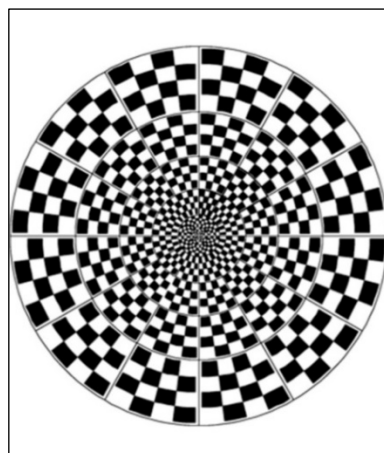
Figura 7: A. Estímulo apresentado no mfVECP.



Fonte: SOUZA *et al.*, 2012.

Consiste em uma tela em alvo com 60 setores e 6 anéis concêntricos (R1 a R6). **B.** Os anéis possuem a mesma excentricidade, sendo R1 o anel mais interno e R6 o mais externo. **C.** Os estímulos de padrão reverso (*pattern reversal*) e padrão pulsado (*pattern pulse*) com seus respectivos passos-m.

Figura 8: Estímulo em tabuleiro de xadrez apresentado em monitor durante a realização do mfVECP.

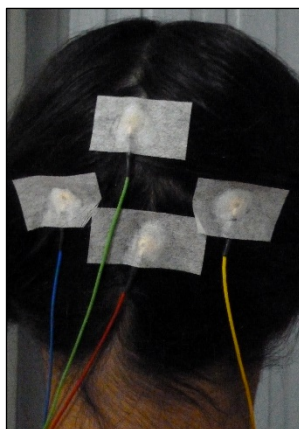


Fonte: SOUZA *et al.*, 2012.

O estímulo é composto por uma tela em alvo com 60 setores, cada setor com 8 quadrados brancos e 8 quadrados pretos que são controlados por uma sequência-m no domínio do tempo e protocolo de estímulo de padrão reverso.

Três eletrodos ativos de ouro são colocados 4 cm acima do ílion (canal 1), 1 cm acima do ílion e 4 cm para a direita (canal 2) e outro 1 cm acima do ílion e 4 cm para a esquerda (canal 3) (HOOD *et al.*, 2002). Um quarto eletrodo de ouro localizado sobre o ílion é a referência para os outros três eletrodos ativos. O eletrodo-terra é colocado na testa do paciente (Figura 8). Os registros são amplificados 100.000 vezes (Grass, USA), digitalizados a 1200 Hz e filtrados a 3 – 100 Hz. Adicionalmente os registros são filtrados digitalmente *off-line* pelo sistema Veris a 0 – 30 Hz. Não é aplicada nenhuma rejeição de artefato ou alinhamento espacial dos dados (Figura 9).

Figura 9: Padrão de localização de inserção dos eletrodos para a realização da perimetria visual eletrofisiológica por mfVECP.



Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

As informações registradas pelos canais 1, 2 e 3 foram exportadas do sistema Veris e analisadas no programa Matlab R2010b (Mathworks, USA). Três canais adicionais foram obtidos por subtrações dos canais físicos (canais 4, 5 e 6). A primeira camada da kernel de segunda ordem foi extraída para análise. Realizou-se uma análise da razão sinal-ruído, *signal-to-noise ratio* (SNR), como descrito por Zhang e colaboradores (ZHANG *et al.*, 2002).

Nesta análise é feita a média das formas das ondas de duas tentativas de cada modo de apresentação. Para cada canal foi mensurada a amplitude da RMS (*root mean square*) de cada forma de onda no período de 40 a 150 ms (período de sinal) e no período entre 325 a 430 ms (período de ruído), como na equação 2. A razão sinal-ruído (SNR) para cada forma de onda foi calculada como na equação 3. Utilizando-se a melhor SNR para cada setor do campo visual, foi criado um melhor canal de 60 setores para representar a perimetria eletrofisiológica (ZHANG *et al.*, 2002; SOUZA *et al.*, 2012). Para se determinar a confiabilidade das formas de ondas no melhor canal, foi calculado a razão da amplitude da RMS para cada forma de onda e período de ruído (Equação 4) e calculada a distribuição cumulativa de 60 dessas razões para o período de ruído. Foi encontrado que a razão de 1,359 está acima de 95% dos valores

calculados para o período de ruído. Desta forma, foram contadas os números de formas de onda no VECF com SNR acima e abaixo de 1,359 nos hemi-campos visuais nasal e temporal (15 setores por hemi-campo), para se quantificar os déficits visuais eletrofisiológicos.

$$\text{RMS amplitude} = \sqrt{\frac{\sum_{i=a}^b (x_i - \mu)^2}{n}}$$

Equação 2: Onde x_i é a amplitude em um período (para o período de sinal: $a = 40\text{ms}$ e $b = 150\text{ms}$; para o período de ruído: $a = 325\text{ms}$ e $b = 430\text{ms}$), μ é o valor médio da amplitude no período e n é o número total de valores de amplitudes no período.

$$\text{SNR}_i = \frac{\text{RMS amplitude of the signal}_i}{\text{mean (RMS amplitude of the noise}_{1-60})}$$

Equação 3: Onde SNR_i é a razão sinal-ruído da forma de onda de cada setor i .

$$\begin{aligned} &\text{Noise amplitude ratio}_i \\ &= \frac{\text{RMS amplitude of the noise}_i}{\text{mean (RMS amplitude of the noise}_{1-60})} \end{aligned}$$

Equação 4: Onde *Noise amplitude ratio* _{i} é o equivalente da SNR para o período de ruído da forma de onda de cada setor i .

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi calculado o ANOVA de uma via para se comparar as dimensão máxima do tumor nos três planos ortogonais. O nível de significância foi ajustado para comparações múltiplas ($\alpha = 0,016$). Correlações lineares simples foram calculadas entre as dimensões do tumor.

Foi realizada uma análise de regressão logística simples considerando-se a perimetria visual como a variável dependente e a dimensão do tumor (volume ou qualquer medida unidimensional) como a variável independente. Foram realizadas três regressões logísticas simples para se avaliar a associação do tamanho tumoral com a perda visual como se segue: perdas do campo visual pequenas (25% ou menos respostas negativas no teste de perimetria), perdas do campo visual intermediárias (75% ou menos respostas negativas no teste de perimetria) e perdas do campo visual grandes (75% ou mais respostas negativas no teste de perimetria). Para a avaliação psicofísica, consideraram-se áreas com sensibilidade visual abaixo de 5% da base de dados normativa do fabricante do campímetro como um resultado negativo (valor 1). Para a avaliação eletrofisiológica, foram considerados setores com formas de onda com SNR abaixo de 1,359 como um valor negativo (valor 1).

4 RESULTADOS

4.1 TAMANHO TUMORAL E PERIMETRIA VISUAL

A tabela 1 mostra o tipo tumoral, dimensões tumorais e classificação de acordo com o sistema de Hardy, quando aplicável para tumores do tipo adenoma e hipófise. Em tumores de formato irregular, as extensões intra e extra-selares dos diâmetros ântero-posteriores e transversos são mostradas separadamente na tabela 1. Para todas as análises realizadas, foram considerados os maiores diâmetros comparando-se as porções intra e extra-selares dos tumores. A maioria dos pacientes analisados eram portadores de adenomas de hipófise (10 / 14 pacientes). O tamanho tumoral no plano ântero-posterior variou de 1,1 a 6 cm, no plano transversal de 1,3 a 6 cm e no plano crânio-caudal entre 1,6 e 5,1 cm. Comparando-se a três dimensões ortogonais, foi observado que não houve diferença significativa entre estas (ANOVA de uma via: $F[1,2] = 0,25$; $p = 0,77$). A amostra é formada por 7 pacientes do sexo masculino e 7 do sexo feminino com idade variando entre 23 e 72 anos, média de 45,3 anos de idade.

Tabla 1: Características tumorais de cada paciente.

Paciente	Tipo tumoral	Hardy	Dimensões tumorais (cm)				
			AP		TV	CC	
			ES	IS	ES		IS
S1	Craniofaringeoma	-	1,9	1	1,5	1,5	1,8
S2	Adenoma	3B	0	2	0	2,9	2,5
S3	Adenoma	3C	1,1	1,1	1,3	1,3	1,9
S4	Meningeoma	-	1	2	2	1	2,0
S5	Adenoma	3C	2	1,9	1,8	1,8	3,0
S6	Adenoma	3	0	1,7	0	2	1,6

S7	Adenoma	3C	2	2	2,2	2,2	2,9
S8	Adenoma	3C	2	2,2	2,2	2,8	2,8
S9	Carcinoma indif.	-	6	1,5	6	1,5	4
S10	Adenoma	3E	0,9	1,9	1,9	2,3	2
S11	Adenoma	3C	1,8	2,5	1,8	2	2,5
S12	Meningeoma	-	2,5	1,9	2,9	2	3,1
S13	Adenoma	4D	3,8	3,1	3,5	3,1	5,1
S14	Adenoma	3B	1,1	1,4	1,6	2	1,9

Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

Na tabela 1 onde AP: diâmetro ântero-posterior; TV: diâmetro transverso; CC: diâmetro crânio-caudal; ES: extensão extra-selar; IS: extensão intra-selar; Carcinoma indif.: carcinoma indiferenciado.

A tabela 2 mostra a matriz de correlação com o coeficiente de correlação entre duas variáveis de dimensões tumorais.

Tabela 2. Matriz de correlação com os coeficientes de correlação entre duas variáveis de dimensões tumorais.

	Diâmetro AP	Diâmetro TV	Diâmetro CC	Volume
Diâmetro AP	1	-	-	-
Diâmetro TV	0,92	1	-	-
Diâmetro CC	0,76	0,66	1	-
Volume	0,98	0,93	0,73	1

Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

Na tabela 2 onde AP: ântero-posterior; TV: transverso; CC: crânio-caudal.

Considerando-se os resultados encontrados em ambas as perimetrias visuais psicofísica e eletrofisiológica, foi observado que três pacientes (21,42%) tinham o campo visual relativamente preservado, três pacientes (21,42%) demonstraram defeitos hemianópicos e oito pacientes (57,1%) tiveram perdas de campo visual generalizadas em ambas as avaliações. A figura 10 demonstra a ressonância magnética, o arranjo do registro do mfVECP e campo visual psicofísico dos dois olhos de três pacientes diferentes: um paciente com déficit de campo visual pequeno na análise psicofísica e perdas visuais intermediárias no mfVECP (Figura 10, paciente S6), outros dois pacientes analisados tiveram perdas visuais semelhantes à estas (pacientes S3 e S4); um paciente com hemianopsia bi-temporal (Figura 10, paciente S1), os pacientes S7 e S5 não demonstrados na figura, também apresentavam hemianopsia bi-temporal; e um paciente com campo visual muito comprometido em ambas as perimetrias investigadas (Figura 10, paciente S14), que se observou de forma semelhante em outros sete pacientes do estudo, não demonstrados na figura 10 (pacientes S2 e pacientes S8 - S13).

A tabela 3 mostra o número individual de respostas negativas para ambos os olhos na perimetria psicofísica e no mfVECP.

Tabela 3. Número de respostas negativas nos achados de perimetria psicofísica e mfVECP para cada paciente.

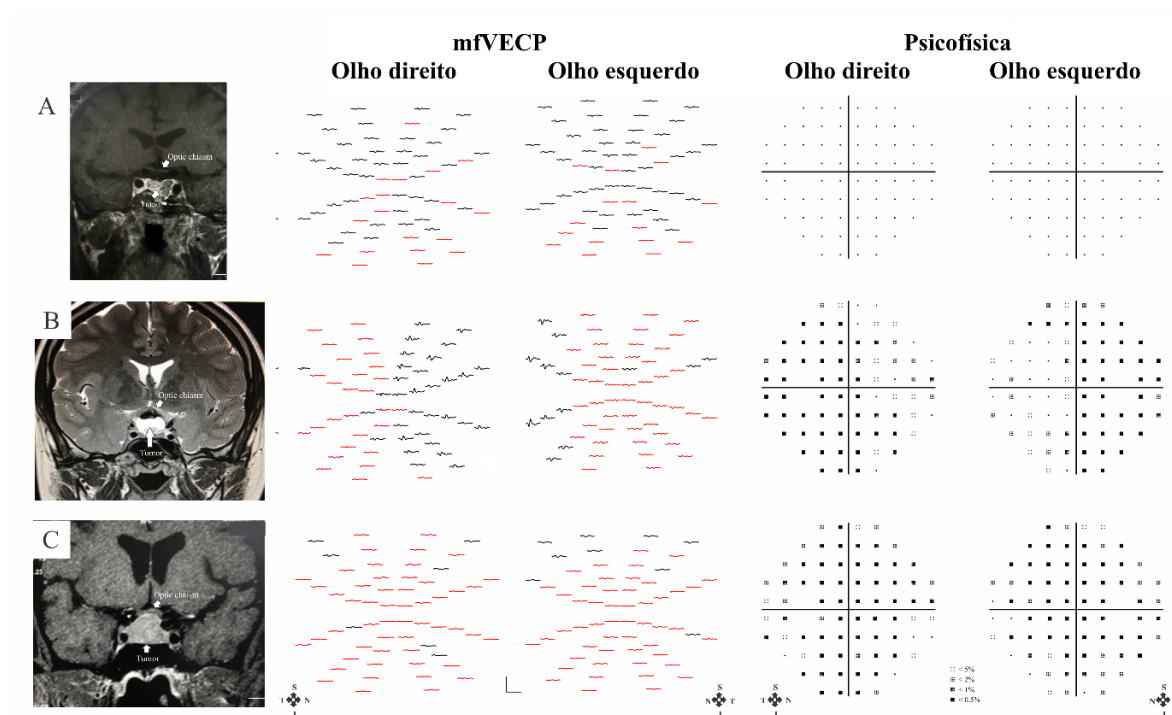
Paciente	Olho esquerdo				Olho direito			
	Psico		Eletro		Psico		Eletro	
	T	N	T	N	T	N	T	N
S1	36	29	26	2	36	23	27	20
S2	36	38	30	28	36	38	30	21
S3	14	25	3	3	14	12	4	12

<i>S4</i>	1	3	16	12	1	0	3	2
<i>S5</i>	36	28	29	12	36	36	30	13
<i>S6</i>	0	0	8	11	1	1	8	8
<i>S7</i>	36	34	28	6	36	33	30	11
<i>S8</i>	36	38	30	30	36	38	30	30
<i>S9</i>	35	38	30	30	36	38	30	29
<i>S10</i>	36	38	30	30	24	34	29	29
<i>S11</i>	27	32	25	25	36	38	30	30
<i>S12</i>	36	38	30	30	36	38	30	30
<i>S13</i>	36	38	26	28	36	38	30	27
<i>S14</i>	35	35	26	27	36	31	25	26

Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

Na tabela 3 onde Psico: perimetria psicofísica; Eletro: perimetria eletrofisiológica; T: hemicampo temporal; N: hemicampo nasal. Valores em vermelho, azul e preto correspondem a perdas de campo visual pequenas, intermediárias e grandes, respectivamente.

Figura 10: Imagens de ressonância magnética do crânio, arranjo dos registros do mfVECP e campimetria visual de Humphrey de ambos os olhos de três pacientes estudados com tumores da região selar.



Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

De acordo com a Figura 10, **A.** Paciente S6 com adenoma de hipófise (Hardy 3, 20,5 cm³), com pequenas perdas visuais na perimetria psicofísica e perdas visuais campimétricas intermediárias na análise do mfVECP. Dois outros pacientes estudados tiveram achados semelhantes a estes. **B.** Paciente S1 com craniofaringeoma (21,5 cm³) e com perdas de campos visuais bi-temporal nas duas avaliações perimétricas. Outros dois pacientes estudados também apresentaram essas características de perdas campimétricas visuais. **C.** O paciente S14 é portador de adenoma de hipófise (Hardy 3B, 22,3 cm³) e apresenta perda visual generalizada em ambas as avaliações perimétricas. Sete outros pacientes estudados apresentaram achados de perdas campimétricas visuais semelhantes ao paciente S14. Escala da ressonância magnética = 1 cm. Para o mfVECP, escala horizontal = 100 ms, escala vertical

= 1 μ V. Formas de onda vermelhas representam respostas negativas (formas de onda não confiáveis no mfVECP), formas de onda pretas representam respostas positivas (formas de onda confiáveis no mfVECP). Na escala da perimetria psicofísica, os símbolos indicam a probabilidade relativa que o desvio correspondente ocorra apenas por aleatoriedade. Foi considerada a probabilidade abaixo de 5% como respostas negativas.

4.2 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA SIMPLES

A tabela 4 mostra o valor de p da análise de regressão logística simples considerando as dimensões tumorais e os resultados das perimetrias visuais para os campos visuais temporal e nasal como avaliado pelos métodos psicofísico e eletrofisiológico. Considerando-se os diâmetros ântero-posteriores dos tumores a análise demonstrou que a dimensão tumoral foi um bom preditor de perdas visuais grandes e intermediárias nos testes psicofísicos e para perdas de campo visual nasal nos testes eletrofisiológicos ($p < 0,05$). O mfVECP também foi um bom preditor para qualquer perda de campo visual no hemisfério temporal ($p < 0,05$).

Tabela 4. Valores do p das regressões logísticas simples considerando a dimensão tumoral e o resultado binário da avaliação perimétrica visual para perdas campimétricas pequenas ($\leq 25\%$ de áreas alteradas no campo visual), intermediárias ($\leq 75\%$ de áreas alteradas no campo visual) e grandes ($> 75\%$ de áreas alteradas no campo visual).

Campo visual	% de resultados negativos		
	$\leq 25\%$	$\leq 75\%$	$> 75\%$
<i>Diâmetro ântero-posterior (cm)</i>			
Psico T	0,24	0,003	0,01
Psico N	0,24	0,04	0,004
Eletro T	0,006	0,002	0,004

Eletro N	0,12	0,004	0,002
<i>Diâmetro transverso (cm)</i>			
Psico T	0,73	0,11	0,07
Psico N	0,73	0,33	0,01
Eletro T	0,12	0,03	0,05
Eletro N	0,33	0,004	0,002
<i>Diâmetro crânio-caudal (cm)</i>			
Psico T	0,028	0,0004	0,0006
Psico N	0,028	0,001	0,001
Eletro T	0,06	0,0005	0,0004
Eletro N	0,19	0,03	0,01
<i>Volume (cm³)</i>			
Psico T	0,13	0,005	0,006
Psico N	0,13	0,03	0,001
Eletro T	0,03	0,02	0,002
Eletro N	0,15	0,003	0,001

Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

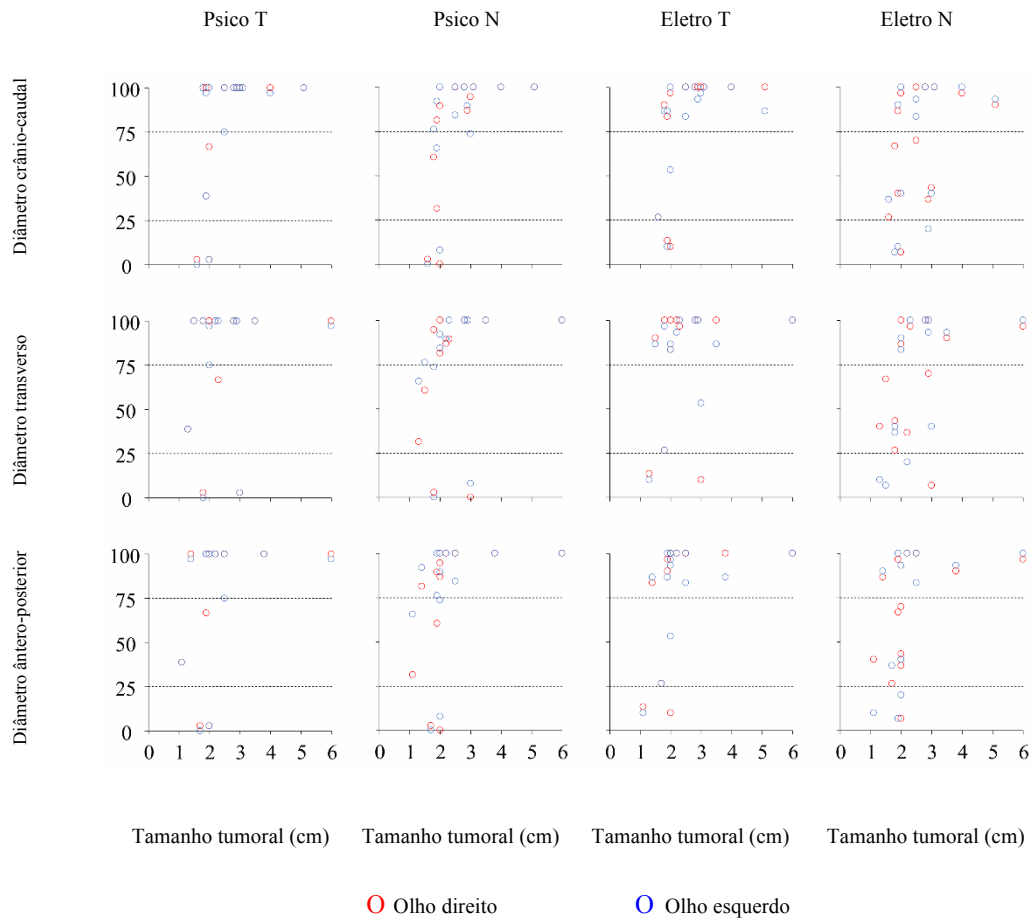
Na tabela 4 onde Psico T é: Resultado da psicofísica para o hemisfério visual temporal; Psico N: Resultado da psicofísica para o hemisfério visual nasal; Eletro T: Resultado da eletrofisiologia para o hemisfério visual temporal; Eletro N: Resultado da eletrofisiologia para o hemisfério visual nasal.

Considerando-se o diâmetro transverso do tumor foi observado que o tamanho tumoral pode prever grandes perdas visuais eletrofisiológicas no hemisfério nasal, assim como perdas visuais intermediárias observadas no mfVECP tanto no hemisfério nasal como no hemisfério temporal ($p < 0,05$). O diâmetro crânio-caudal do tumor foi um bom preditor para

qualquer perda de campo visual nos testes psicofísicos e também um bom preditor para perdas visuais intermediárias e grandes das respostas do mfVECP ($p < 0,05$). Foi observado que o volume tumoral foi um bom preditor de perdas visuais intermediárias e grandes nos testes psicofísicos. Em relação ao mfVECP, o volume tumoral mostrou-se um bom preditor para as perdas visuais do hemisfério nasal e para qualquer perda do hemisfério temporal ($p < 0,05$).

A figura 11 mostra a associação entre a porcentagem de respostas negativas em cada campo visual no mfVECP e na psicofísica e o tamanho tumoral em cada dimensão. Observa-se que para todos os campos visuais, pequenas perdas visuais são associadas a pequenos tamanhos tumorais e perdas visuais intermediárias são preferencialmente associadas com tumores de tamanho pequeno e médio quando se avalia o hemisfério nasal obtido do mfVECP.

Figura 11: Perdas de campo visual como uma função do tamanho tumoral.



Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho

Porcentagem de respostas negativas em cada campo visual (colunas) foi correlacionada com o tamanho do tumor em cada dimensão (linhas). Círculos vermelhos e azuis representam os dados obtidos dos olhos direito e esquerdo, respectivamente. As linhas tracejadas representam as bordas entre as perdas campimétricas visuais pequenas e intermediárias (linha inferior) e entre as perdas campimétricas visuais intermediárias e grandes (linha superior).

4.3 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA

Foram avaliados os valores do p de uma regressão logística multivariada considerando diferentes combinações de dimensões tumorais (fatores) e os resultados da perimetria visual para os hemi-campos nasal e temporal pelos métodos de perimetria psicofísica (Tabela 5) e perimetria eletrofisiológica (Tabela 6). Analisou-se as associações entre combinações de dois ou entre os três diâmetros e as perdas visuais encontradas para cada paciente. Para a perimetria psicofísica, a combinação incluindo o diâmetro crânio-caudal diminuiu o valor do p das regressões para todos os tipos de perdas visuais quando se comparou com avaliações sem a inclusão deste diâmetro. Em relação aos testes eletrofisiológicos, observou-se que para perdas de campo visual pequenas no hemisfério temporal, as regressões incluindo o diâmetro ântero-posterior tiveram o menor valor de p comparando-se com outras possíveis combinações de diâmetros. Já para as perdas visuais intermediárias e grandes no hemisfério temporal, as regressões que incluíram a informação do diâmetro crânio-caudal tiveram os menores valores de p comparados com as outras possíveis combinações de diâmetros. Não foram encontradas influências sistemáticas dos diâmetros tumorais para quaisquer perdas visuais no hemisfério nasal.

Tabela 5. Valores de p para análises de regressão logística multivariada e mfVECP.

Fatores	Valor de p
Perdas de campo visual pequenas	
mfVECP – campo temporal	
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transversal	0,0116
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,0228
Diâmetro transversal e diâmetro crânio-caudal	0,1571
Todos os diâmetros	0,029

mfVECP – campo nasal

Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,3013
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,3006
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,335
Todos os diâmetros	0,4843

Perdas de campo visual intermediárias

mfVECP – campo temporal

Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,0092
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,001
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,0025
Todos os diâmetros	0,0015

mfVECP – campo nasal

Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,3013
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,3006
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,335
Todos os diâmetros	0,4843

Perdas de campo visual grandes

mfVECP – campo temporal

Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,0089
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,0013
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,001
Todos os diâmetros	0,006

mfVECP – campo nasal

Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,0052
---	--------

Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,0096
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,0091
Todos os diâmetros	0,0144

Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

Tabela 6. Valores de p para análises de regressão logística multivariada e psicofísica.

Fatores	Valor de p
Perdas de campo visual pequenas	
Psicofísica – campo temporal	
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,1832
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,003
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,0001
Todos os diâmetros	0,0001
Psicofísica – campo nasal	
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,1832
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,003
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,0001
Todos os diâmetros	0,0001
Perdas de campo visual intermediárias	
Psicofísica – campo temporal	
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,0089
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,0013
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,001
Todos os diâmetros	0,0006

Psicofísica – campo nasal

Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,0681
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,0045
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,006
Todos os diâmetros	0,001

Perdas de campo visual grandes

Psicofísica – campo temporal

Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,0029
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,0029
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,0025
Todos os diâmetros	0,0076

Psicofísica – campo nasal

Diâmetro ântero-posterior e diâmetro transverso	0,0151
Diâmetro ântero-posterior e diâmetro crânio-caudal	0,0054
Diâmetro transverso e diâmetro crânio-caudal	0,0061
Todos os diâmetros	0,0145

Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

5 DISCUSSÃO

O objetivo desta tese foi investigar a associação entre as dimensões de tumores da região selar e perdas de campos visuais utilizando-se os testes de perimetria visual psicofísica e eletrofisiológica. Foi encontrado que os três diâmetros tumorais máximos e o volume tumoral tiveram diferentes capacidades preditivas em relação à extensão das perdas visuais quando avaliados os dados da perimetria visual psicofísica e da perimetria visual eletrofisiológica.

Estudos prévios investigaram a correlação entre a perimetria visual psicofísica e os achados do mfVECP (KLISTORNER *et al.*, 2005; DANESH-MEYER *et al.*, 2006; WATANABE *et al.*, 2007; SEMELA *et al.*, 2007; JAYARAMAN *et al.*, 2010; QIAO, *et al.*, 2015). Estes estudos encontraram correlação entre as perdas visuais registradas em ambos os métodos. Todavia, a maioria destes trabalhos negligenciou as características dimensionais dos tumores. Na tese aqui apresentada foram avaliados 14 pacientes com diferentes tumores na região selar. Como todos os tumores avaliados estavam localizados na região selar ou arredor desta e desta forma em grande proximidade ao aparato óptico anterior, foi decidido incluir os casos de tumores de origem tanto na hipófise como na região peri-selar (2 meningiomas, 1 craniofaringeoma, 1 carcinoma indiferenciado) que comprimiam as vias visuais anteriores. A maioria dos tumores investigados eram macro-adenomas de hipófise e muitos necessitaram intervenção neurocirúrgica. Considerando este fato, o tamanho dos tumores aqui avaliados, em sua maioria, eram grandes, o que se refletiu nas perdas de campos visuais generalizadas encontradas em muitos desses pacientes.

Outros estudos também utilizaram as dimensões tumorais como um preditor de perdas de campos visuais em testes psicofísicos (THOMAS *et al.*, 2002; HO *et al.*, 2015; DAVIES *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2011). Alguns destes trabalhos converteram o tamanho tumoral em um escore ou escala ordinal (HO *et al.*, 2015), enquanto outros usaram a dimensão direta do

tumor em conjunto com as mensurações visuais (HUDSON *et al.*, 1991). Nesta tese, foi aplicada uma análise de regressão logística simples entre as dimensões tumorais e o resultado binário da perimetria visual (normal ou alterada). A opção por utilizar-se o resultado binário da perimetria visual foi feita para se testar a associação entre perdas de campo visual pequenas, intermediárias ou grandes com as dimensões tumorais. Em particular, não está claro como se interpretar os escotomas falso negativos geralmente presentes nos registros do mfVECP (SOUZA *et al.*, 2012, KLITORNER *et al.*, 1998, HOOD; GREENSTEIN, 2003). No contexto apresentado nesta tese, pode-se sugerir que seja mais intuitivo na prática clínica avaliar-se o número de formas de onda confiáveis ($SNR > 1,325$) encontradas no mfVECP como uma mensuração quantitativa da resposta visual global do paciente. A análise apresentada neste estudo foi a primeira a testar o valor preditivo da dimensão tumoral para as perdas de campo visual utilizando-se dados do mfVECP.

Geralmente, o diâmetro crânio-caudal máximo de tumores da região selar é considerado um melhor preditor de perdas de campo visual em relação aos outros diâmetros, pois a compressão quiasmática ocorre neste plano de crescimento do tumor (CHAMLIN *et al.*, 1955, BOLAND *et al.*, 2016). A posição do quiasma do nervo óptico acima da sela túrcica indica que a dimensão crânio-caudal seja crítica para a compressão deste. Os valores das outras dimensões tumorais também podem ser importantes no envolvimento do nervo óptico, quiasma e tracto óptico por porções do tumor que se estendem acima e ao redor da sela túrcica. Os achados de perimetria psicofísica e eletrofisiológica aqui apresentados suportam esta teoria. Foi possível encontrar-se correlação significativa avaliando-se outras medidas de dimensões tumorais, especialmente para perdas de campo visual intermediárias e grandes. Porém esses achados devem ser interpretados com cuidado, pois existe correlação alta e significativa entre eles.

Alguns autores demonstraram que a monitorização do potencial visual cortical provocado de padrão (PVECP) é mais sensível que a acuidade visual e que a perimetria psicofísica no acompanhamento de pacientes com neuropatia óptica compressiva (HOLDER, 2004). Os resultados aqui apresentados suportam os achados de estudos prévios que o mfVECP parece ser um indicativo mais precoce de perdas e campos visuais que a perimetria psicofísica. A monitorização do mfVECP também poderia ser importante para o acompanhamento de pacientes com compressões do quiasma óptico (QIAO *et al.*, 2015, HOOD; GREENSTEIN, 2003). O uso do tamanho tumoral como um preditor de perda funcional da visão também pode informar a necessidade de intervenção médica apropriada e em tempo hábil e, por fim, prevenir o dano visual irreversível que tumores da região selar podem causar.

6 CONCLUSÃO

Os pacientes estudados nesta tese apresentaram perdas de campo visual em medidas psicofísicas e eletrofisiológicas ocasionadas pela compressão do aparato óptico por tumores da região selar. Existe uma relação direta entre as dimensões e volume de tumores da região selar com as alterações encontradas nas avaliações dessas perimetrias. Os resultados aqui demonstrados são os primeiros a avaliar o valor preditivo das dimensões tumorais com as perdas visuais em perimetria eletrofisiológica utilizando-se o mfVECP. Em relação à perimetria psicofísica, foi observado que o diâmetro crânio-caudal é muito importante para se atingir as maiores associações significativas com as alterações visuais. Ainda, para os resultados do mfVECP, também foi encontrado que o diâmetro ântero-posterior é um bom preditor para pequenas perdas de campo visual no hemisfério temporal e que os diâmetros crânio-caudal e transversal são bons preditores para perdas de campo visual intermediárias e grandes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASELER, H.A.; SUTTER, E.E.; KLEIN, S.A.; CARNEY, T. The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephal Clin Neurophysiol*, v. 90, p. 65-81, 1994.

BASSIOUNI, H.; ASGARI, S.; STOLKE, D. Tuberculum sellae meningiomas: functional outcome in a consecutive series treated microsurgically. *Surgical Neurology*, v. 66, p. 37–45, 2006.

BENEDIČIČ, M.; BOŠNJAK, R. Optic nerve potentials and cortical potentials after stimulation of the anterior visual pathway during neurosurgery. *Doc Ophthalmol*, v. 122, p.115–125, 2011.

BLUMHARDT, L.D.; BARRETT, G.; HALLIDAY, A.M.; KRISS, A. The effect of experimental ‘scotomata’ on the ipsilateral and contralateral responses to pattern-reversal in one half-field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 45, p. 376-392, 1978.

BLUMHARDT, L.D.; BARRETT, G.; KRISS, A.; HALLIDAY, A.M. The pattern-evoked potential in lesions of the posterior pathways. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 338, p. 264–289, 1980.

BOLAND, M.V.; LEE, I.H.; ZAN, E.; YOUSEM, D.M.; MILLER, N.R. Quantitative analysis of the displacement of the anterior visual pathways by pituitary lesions and the associated visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 57, n. 8, p. 3576-3580, 2016.

BRECELJ, J. & STIRN-KRANJC, B.. Electrophysiologic evaluation of the visual pathway in children. Case reports. *Documenta Ophthalmologica*, v. 79, p. 313-323, 1992.

BRECELJ, J. Visual evoked potentials and the localization of visual pathway lesions. *Spektrum Augenheilkd*, v. 5, p. 114-22, 1991.

BRECELJ, J.; DENISLIC, M.; SKRBEC, M. Visual evoked potential abnormalities in chiasmal lesions. *Doc Ophthalmol*, v. 73, n. 2, p. 139-48, 1989.

BRINDLEY, G.S. The variability of the human striate cortex. *J. Physiol*, v. 225, n. 2, p. 1-3, 1972.

CAPPABIANCA, P.; CAVALLO, L.M.; ESPOSITO, I.; TSCHABITSCHER, M. Transsphenoidal approaches: Endoscopic. In: CAPPABIANCA, P.; CALIFANO, P.; IACONETTA, G. (Eds.). *Cranial, craniofacial and skull base surgery*. Milão: Springer-Verlag, p. 197-212, 2010.

CHAMLIN, M.; DAVIDOFF, L.M.; FEIRING, E.H. Ophthalmologic changes produced by pituitary tumors. *Am J Ophthalmol*, v. 40, p. 353-368, 1995.

CHANG, B.C.M.; MIRABELLA, G.; YAGEC, R.; BANH, M.; MEZER, E.; PARKIN, P.C.; WESTALL, C.A.; BUNCIC, J.R. Screening and diagnosis of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 by using sweep visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 48, n. 6, p. 2895-2902, 2007.

CHIAPPA, K.H. Evoked potentials in clinical medicine. 2nd ed. New York: Raven Press, 1991.

CHIU, E.K.; NICHOLS, J.W. Sellar lesions and visual loss: key concepts in neuro-ophthalmology. *Expert Rev Anticancer Ther*, v. 9, p. 23-28, 2006.

COX, T.A.; THOMPSON, H.S.; HAYREH, S.S.; SNYDER, J.E. Visual evoked potential and pupillary signs: a comparison in optic nerve disease. *Arch Ophthalmol*, v. 100, p. 1603-1607, 1982.

CREWETHER, D.P.; LUU, C.D.; KIELY, P.M.; KOWAL, L.; CREWETHER, S.G. Clinical application of the multifocal visual evoked potential. *Clin Exp Optom*, v. 87, n. 3, p. 163-70, 2004.

CUSHING, H.; EISENHARDT, L. Meningiomas: Their classification, regional behavior, life history, and surgical end results. Springfield: Charles C Thomas, p. 785, 1938.

DANESH-MEYER, H.V.; CARROLL, S.C.; GASKIN, B.J.; GAO, A.; GAMBLE, G.D. Correlation of the multifocal visual evoked potential and standard automated perimetry in compressive optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 47, n. 4, p. 1458-1463, 2006.

DAVIES, B.M.; CARR, E.; SOH, C.; GNANALINGHAM, K.K. Assessing size of pituitary adenomas: a comparison of qualitative and quantitative methods on MR. *Acta Neurochir (Wien)*, v. 158, n. 4, p. 677-683, 2016.

EHLERS, N.; MALMROS, R. The suprasellar meningioma. A review of the literature and resentation of a series of 31 cases. *Acta Ophthalmol Suppl*, v. 121, p. 1–74, 1973.

EZZAT, S.; ASA, S.L.; COULDWELL, W.T.; BARR, C.E.; DODGE, W.E.; VANCE, M.L.; MCCUTCHEON, I.E. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*, v. 101, p. 613-619, 2004.

FORTUNE, B.; HOOD, D.C. Conventional pattern-reversal VEPs are not equivalent do summed multifocal VEPs. *Invest Ophthal Vis Sci*. v. 44, n. 3, p. 1364-1375, 2003.

FREDA, P.U.; POST, K.D. Differential diagnosis of seller mases. In: MARK, E. (Ed.). *Advances in management of pituitary tumors. Endocrinology and Metablism Clinics of North America*, v. 28, v. 81-117, 1999.

GOLDBERG, I.; GRAHAM, S.L.; KLITORNER, A.I. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol*, v. 133, p. 29-39, 2002.

GRAY, L.G.; GALETTA, S.L.; SIEGAL, T.; SCHATZ, N.J. The central visual field in homonymous hemianopia. Evidence for unilateral foveal representation. *Arch Neurol*, v. 54, p. 312-317, 1997.

GRISOLI, F.; DIAZ-VASQUEZ, P.; RISS, M.; VICENTELLI, F.; LECLERCQ, T.A.; HASSOUN, J.; SALAMON, G. Microsurgical management of tuberculum sella e meningiomas: results in 28 consecutive cases. *Surg Neurol*, v. 26, p. 37-44, 1986.

HALLIDAY, A.M. The value of half-field stimulation in clinical visual evoked potential testing. In: Morocutti C, Rizzo PAL, eds. Evoked potentials. Neurophysiological and clinical aspects. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 293-313, 1985.

HALLIDAY, A.M.; MICHAEL, W.F. Changes in pattern-evoked responses in man associated with the vertical and horizontal meridians of the visual field. *J Physiol*, v. 208, p. 499-513, 1970.

HANDFAS, B.W.; MAIA JR, A.C.M.; TAMELINI, A.M. Ressonância magnética em patologias da região selar e parasselar. In: CUKIERT, A.; LIBERMAN, B. (Orgs.). *Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica*, p. 327-334, 2002.

HARDY, J.; SOMMA, M. Acromegaly: surgical treatment by transsphenoidal microsurgical removal of the pituitary adenoma. In: Colins W, Tindall G (eds) *Clinical management of pituitary disorders*. Raven, New York, p. 209-217, 1979.

HASEGAWA, S.; ABE, H. Mapping of glaucomatous visual field defects by multifocal VEPs. *Investi Ophthalmol Vis Sci*, v. 42, p. 3341-3348, 2001.

HO, R.W.; HUANG, H.M.; HO, J.T. The influence of pituitary adenoma size on vision and visual outcomes after trans-sphenoidal adenectomy: A report of 78 cases. *J Korean Neurosurg Soc*, v. 57, n. 1, p. 23-31, 2015.

HOLDER, G.E. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye*, v. 18, p. 1133-1143, 2004.

HOLDER, G.E. Pattern visual evoked potential in patients with posteriorly situated space-occupying lesions. *Doc Ophthalmol*, v. 59, p. 121-128, 1985.

HOLDER, G.E.; GALE, R.P., ACHESON, J.F.; ROBSON, A.G. Electrodiagnostic assessment in optic nerve disease. *Curr Opin Ophthalmol*, v. 22, p. 3-10, 2009.

HOOD, D.C.; GREENSTEIN, V.C. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 22, p. 201-251, 2003.

HOOD, D.C.; THIENPRASIDDHI, P.; GREENSTEIN, V.G.; WINN, B.J.; OHRI, N.; LIEBMANN, J.M.; RITCH, R. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 45, p. 492-498, 2004.

HOOD, D.C.; ZHANG, X.; GREENSTEIN, V.C.; KANGOVI, S.; ODEL, J.G.; LIEBMANN, J.M.; RITCH, R. An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 41, p. 1580-1587, 2000.

HOOD, D.C.; ZHANG, X.; HONG, J.E.; CHEN, C.S. Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Doc Ophthalmol*, v. 104, p. 303-320, 2002.

HOOD, D.C.; ZHANG, X.; WINN, B.J. Detecting glaucomatous damage with the mfVEP: How can a monocular test work? *J. Glau*, v. 12, n. 1, p. 3-15, 2003.

HORNYAK, M.; DIGRE, K.; COULDWELL, W.T. Neuro-ophthalmologic manifestations of benign anterior skull base lesions. *Postgrad Med*, v. 121, p. 103-114, 2009.

HUDSON, H.; RISSELL, C.; GAUDERMAN, W.J.; FELDON, S.E. Pituitary tumor volume as a predictor of postoperative visual field recovery: Quantitative analysis using automated static perimetry and computed tomography morphometry. *J Clin Neuroophthalmol*, v. 11, n.4, p. 280-283, 1991.

JEFFREYS, D.A.; AXFORD, J.G. Source locations of pattern-specific components of human visual evoked potentials. I. Component of striate cortical origin. *Exp Brain Res*, v. 16, p. 1-21, 1972a.

JEFFREYS, D.A.; AXFORD, J.G. Source locations of pattern-specific components of human visual evoked potentials. II. Component of extrastriate cortical origin. *Exp Brain Res*, v. 16, p. 22-40, 1972b.

KALTSAS, G.A.; NOMIKOS, P.; KONTOGEORGOS, G.; BUCHFELDER, M.; GROSSMAN, A.B. Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, p. 3089-99, 2005.

KARDON, R.H.; KIRKALI, P.A.; THOMPSON, H.S. Automated pupil perimetry. Pupil field mapping in patients and normal subjects. *Ophthalmology*, v. 98, p. 485-496, 1991.

KERRIGAN-BAUMRIND, L.A.; QUIGLEY, H.A.; PEASE, M.E.; KERRIGAN, D.F.; MITCHELL, R.S. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with treshhold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthal Vis Sci*, v. 41, p. 741-748, 2000.

KIYOSAWA, M.; MIKUNO, K.; HATAZAWA, J.; FUKUDA, H.; YAMADA, K.; ITO, M.; MATSUZAWA, T.; WATANUKI, S.; IDO, T. Metabolic imaging in hemianopsia using positron emission tomography with 18F-desoxyfluoroglucose. *Am J Ophthalmol*, v. 101, p. 310-319, 1986.

KLISTORNER, A.I.; GRAHAM, S.L.; GRIGG, J.R.; BALACHANDRAN, C. Objective perimetry using the multifocal visual evoked potential in central visual pathway lesions. *Br J Ophthalmol*, v. 89, p. 739-744, 2005.

KLISTORNER, A.I.; GRAHAM, S.L.; GRIGG, J.R.; BILLSON, F.A. Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 39, p. 937-950, 1998.

LEE, J.P.; PARK, I.W.; CHUNG, Y.S. The volume of tumor mass and visual field defect in patients with pituitary macroadenoma. *Korean J Ophthalmol*, v. 25, n. 1, p. 37-41, 2011.

LEHMANN, D.; SKRANDIES, W. Multichannel evoked potential fields show different properties of human upper and lower hemiretina systems. *Exp Brain Res*, v. 35, p. 151-159, 1979.

MICHAEL, W.F.; HALLIDAY, A.M. Differences between the occipital distribution of upper and lower field pattern-evoked responses in man. *Brain Res*, v. 32, p. 311-324, 1971.

MIKI, A.; NAKAJIMA, T.; FUGITA, M.; TAKAGI, M.; ABE, H. Functional magnetic resonance imaging in homonymous hemianopsia. *Am J Ophthalmol*, v. 121, p. 258-266, 1996.

MOSKOWITZ, A. & SOKOL, S. Developmental changes in the human visual system as reflected by the latency of the pattern reversal VEP. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 56, p. 1-15, 1983.

NEWMAN, S. A prospective study of cavernous sinus surgery for meningiomas and resultant common ophthalmic complications (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*, v. 105, p. 392-447, 2007.

OGUCHI, Y.; TOYODA, M. Vector analysis of pattern VEP. *Doc Ophthalmol Proc Series*, v. 27, p. 239-245, 1981.

OSAMURA, R.Y.; KAJIYA, H.; TAKEI, M.; EGASHIRA, N.; TOBITA, M.; TAKEKOSHI, S.; TERAMOTO, A. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol*, v. 130, p. 495-507, 2008.

PEREIRA, A.; MONTEIRO, M.L.R. Aspectos neurooftalmológicos dos tumores hipofisários. In: CUKIERT, A.; LIBERMAN, B. (Orgs.). *Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica*. São Paulo: Lemos editorial e gráficos LTDA, p. 327-334, 2002.

POLYAK, S. *The Vertebrate Visual System*. KLIIVER, H. (Ed.). Chicago: University of Chicago Press, p. 1408, 1957.

QIAO, N.; ZHANG, Y.; YE, Z.; SHEN, M.; SHOU, X.; WANG, Y.; LI, S.; WANG, M.; ZHAO, Y. Comparison of multifocal visual evoked potential, static automated perimetry, and optic coherence tomography findings for assessing visual pathways in patients with pituitary adenomas. *Pituitary*, v. 18, n. 5, 598-603, 2015.

QUIGLEY, H.A.; DUNKELBERG, G.R.; GREEN, W.R. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*, v. 107, p. 453-464, 1989.

REGAN, D. *Human brain electrophysiology: Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. Nova Iorque: Elsevier, p. 672, 1989.

REYES, R.D.; TOMITA, G.; KITAZAWA, Y. Retinal nerve fiber layer thickness within the area of apparently normal visual field in normal-tension glaucoma with hemifield defect. *J Glau*, v. 7, p. 329–335, 1998.

RUMBOLDT, Z. Pituitary adenomas. *Top Magn Reson Imaging*, v. 16, p. 277-288, 2005.

SADUN, A.A. Editorial comment. *Neurosurgery*, v. 50, n. 5, 2002.

SEIPLE, W.; HOLOPIGIAN, K.; CLEMENS, C.; GREENSTEIN, V.C.; HOOD, D.C. The multifocal visual evoked potential: an objective measure of visual fields? *Vision Res*, v. 45, p. 1155–1163, 2005.

SEMELA, L.; YANG, E.B.; HEDGES, T.R.; VUONG, L.; ODEL, J.G.; HOOD, D.C. Multifocal visual-evoked potential in unilateral compressive optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, v. 91, p. 445-448, 2007.

SOKOL, S. Abnormal evoked potential latencies in amblyopia. *Br J Ophthalmol*, v. 67, p. 310-4, 1983.

SOKOL, S. Visual evoked potentials: Theory, techniques and clinical applications. *Surv Ophthalmol*, v. 21, p. 18-44, 1976.

SORENSEN, A.G.; PATEL, S.; HARMATH, C.; BRIDGES, S.; SYNNOT, J.; SIEVERS, J.; YOON, Y.H.; LEE, F.J.; YANG, M.C.; LEWIS, R.F.; HARRIS, G.J.; LEV, M.; SCHAEFER, P.W.; BUCHBINDER B.R.; BAREST, G.; YAMADA, K.; PONZO, J.; KWON, H.Y.; GEMMETE, J.; FARKAS, J.; TIEVSKY, A.L.; ZIEGLER, R.B.; SALHUS, M.R.; WEISSKOFF, R. Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. *J Clin Oncol*, v. 19, n. 2, p. 551-557, 2001

SOUZA, G.S.; SCHAKELFORD, H.B.; MOURA, A.L.A.; GOMES, B.D.; VENTURA, D.F.; FITZGERALD, M.E.C.; SILVEIRA, L.C.L. Comparison of the reliability of multifocal visual evoked cortical potentials generated by pattern reversal and pattern pulse stimulation. *Braz J Med Biol Res*, v. 45, n. 10, p. 955-961, 2012.

STENSAASS, S.; EDDINGTON, D.K.; DOBELLE, N.W.H. The topography and variability of the primary visual cortex in man. *J Neurosurg*, v. 40, p. 747-755, 1974.

SUTTER, E.E. The fast m-transform: A fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *Soc Ind Appl Math*, v. 20, p. 686-694, 1991.

THOMAS, R.; SHENOY, K.; SESHADRI, M.S.; MULIYIL, J.; RAO, A.; PAUL, P. Visual field defects in non-functioning pituitary adenomas. *Indian J Ophthalmol*, v. 50, n. 2, p. 127-130, 2002.

TINDALL, G.T.; BARROW, D.L. Tumors of the sella and parasellar area in adults. In YOUMANS, J.R. (Ed.). *Neurological surgery: A comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems*. Filadélfia: W.B. Saunders Co., vol. 4, p. 2935–2969, 1996.

VALENÇA, M.M.; ELIAS, L.L.K.; PICANÇO-DINIZ, D.L.W.; DE CASTRO, M.; MARTINS, C.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Anatomia e fisiologia do hipotálamo e da glândula pituitária. In: CUKIERT, A.; LIBERMAN, B. (Orgs.). *Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica*, p. 21-79, 2002.

VALLAR, G.; SANDRONI, P.; RUSCONI, M.L.; BARBIERI, S. Hemianopia, hemianesthesia and spatial neglect: a study with evoked potentials. *Neurology*, v. 41, p. 1918-1922, 1991.

VAN STAVERN, G.P.; NEWMAN, N.J. Optic neuropathies. An overview. *Ophthalmol Clin North Am*, v. 14, n. 1, p. 61-71, 2001.

VIEIRA JR, J.O.; BURATTINI, J.A.; CUKIERT, A. Diagnóstico diferencial das patologias selares. In: CUKIERT, A.; LIBERMAN, B. (Orgs.). *Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica*, p. 327-334, 2002.

WATANABE, K.; SHINODA, K.; KIMURA, I.; MASHIMA, Y.; OGUCHI, Y.; OHDE, H. Discordance between subjective perimetric visual fields and objective multifocal visual evoked potential-determined visual fields in patients with hemianopsia. *Am J Ophthalmol*, v. 143, p. 295-304, 2007.

WEINSTEIN, G.W.; ODOM, J.V.; CAVENDER, S. Visually evoked potentials and electroretinography in neurologic evaluation. Review. *Neurol Clin*, v. 9, p. 225-242, 1991.

YANASHIMA, K. Deterination of visual field defects by the visually evoked cortical potential (VECP) decoded by fast Fourier transform (FFT). *Doc Ophthalmol Proc Series*, v. 31, p. 427-435, 1982.

YASARGIL, M.G. Craniopharyngiomas. In: YASARGIL, M.G. *Microneurosurgery*, vol. IVB, *Microneurosurgery of CNS tumors*. Estugarda: Georg Thieme Verlag, p. 205-223, 1996b.

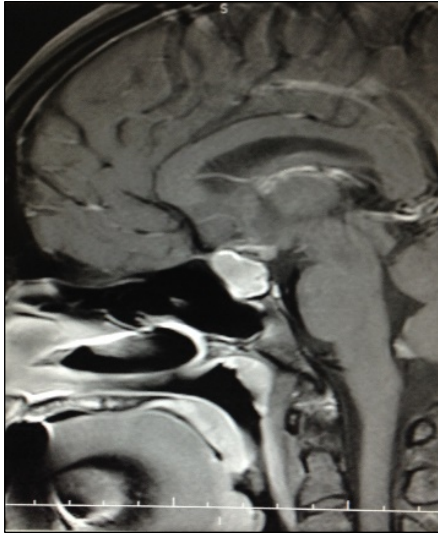
YASARGIL, M.G. Transcranial surgery for large pituitary adenomas. In: YASARGIL, M.G. Microneurosurgery, vol. IVB, Microneurosurgery of CNS tumors. Estugarda: Georg Thieme Verlag, p. 200-204, 1996a.

ZHANG, X.; HOOD, D.C.; CHEN, C.S.; HONG, J.E. A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. Doc Ophthalmol, v. 104, p. 287-302, 2002.

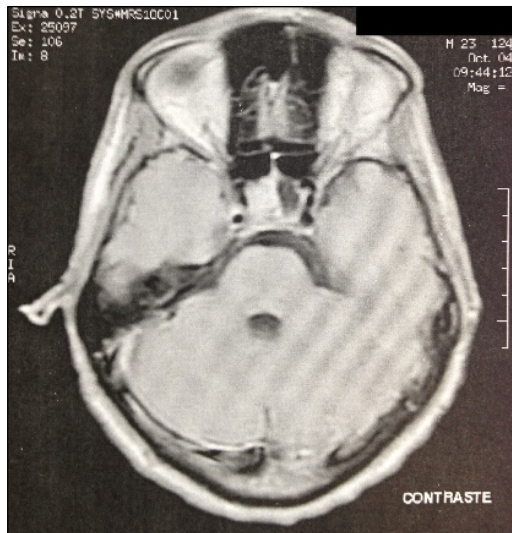
APÊNDICE 1

Imagens dos tumores da região selar dos pacientes analisados no estudo.

Sujeito 1 (S1) – Paciente com craniofaringeoma



Sujeito 2 (S2) – Paciente com adenoma de hipófise



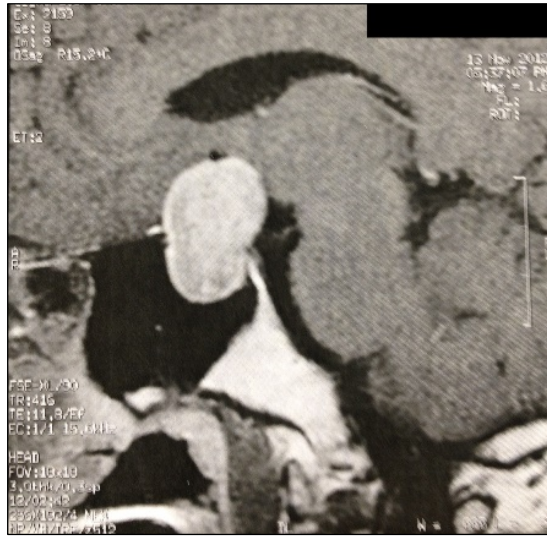
Sujeito 3 (S3) – Paciente com adenoma de hipófise



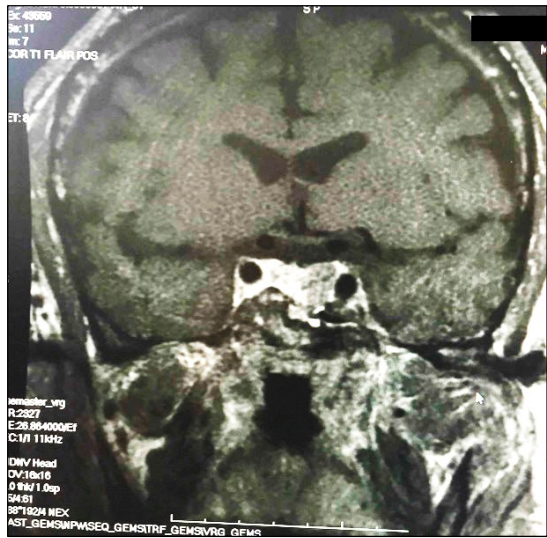
Sujeito 4 (S4) – Paciente com meningioma



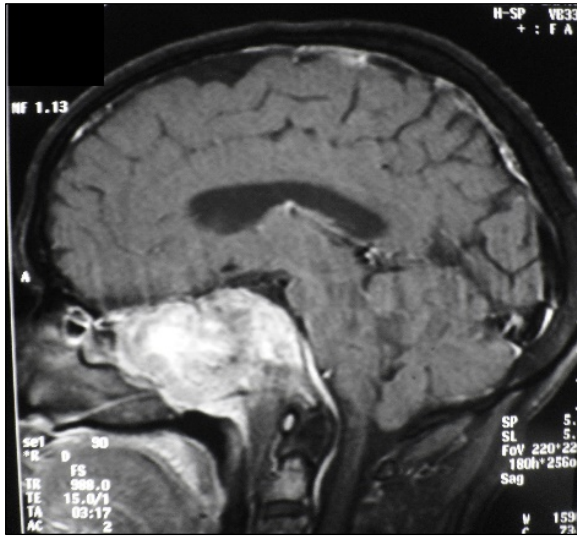
Sujeito 5 (S5) – Paciente com adenoma de hipófise



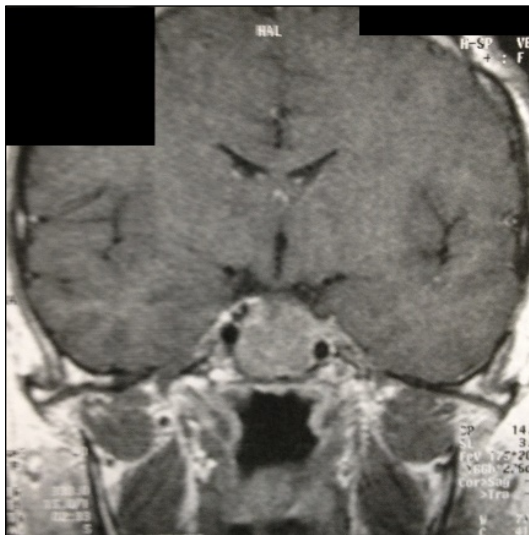
Sujeito 6 (S6) – Paciente com adenoma de hipófise



Sujeito 9 (S9) – Paciente com carcinoma indiferenciado



Sujeito 10 (S10) – Paciente com adenoma de hipófise



Sujeito 11 (S11) – Paciente com adenoma de hipófise



Sujeito 12 (S12) – Paciente com meningioma



Sujeito 13 (S13) – Paciente com adenoma de hipófise



Sujeito 14 (S14) – Paciente com adenoma de hipófise



ANEXO 1

Parecer consubstanciado do CEP do Instituto de Ciências da Saúde da UFPA.

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE AS DIMENSÕES DE TUMORES DA REGIÃO SELAR COM PERIMETRIA VISUAL PSICOFÍSICA E ELETROFISIOLÓGICA: AVALIAÇÃO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIA

Pesquisador: Carlos Augusto Ferreira Lobao

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70821415.8.0000.0018

Instituição Proponente: Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.641.720

Apresentação do Projeto:

Lesões tumorais da região selar correspondem a 15% a 20% dos tumores intracranianos primários, sendo que tumores benignos da hipófise são a maioria destas. Esses tumores estão relacionados à morbidade visual significativa devido a sua relação direta com o aparato óptico anterior. Serão estudados indivíduos com diagnóstico clínico e radiológico de tumores da região selar. Esses pacientes serão submetidos à avaliação neurológica, endocrinológica e oftalmológica com teste de acuidade visual, fundoscopia e biomicroscopia, além de campimetria subjetiva e avaliação por potencial provocado visual multifocal. Exames de ressonância magnética do encéfalo confirmarão o diagnóstico radiológico. Exames laboratoriais definirão o perfil hormonal desses tumores. Os pacientes serão encaminhados à cirurgia e reavaliados do ponto de vista neurológico, endocrinológico e oftalmológico após três e seis meses de pós-operatório.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Correlacionar as dimensões de tumores da região selar mensuradas através de exames de imagens do crânio, a saber, a topografia computadorizada do crânio e ressonância nuclear magnética do encéfalo, com alterações encontradas em testes neuro-oftalmológicos de perimetria psicofísica e potencial visual cortical provocado multifocal. Essa correlação será realizada no período pré-operatório e após três e seis meses da realização de cirurgia para

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

Continuação do Parecer: 2.641.720

ressecação tumoral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos relacionados aos exames neuro-oftalmológicos de perimetria psicofísica e potencial visual cortical provocado multifocal são mínimos. Devese considerar a fadiga que o paciente possa vir a apresentar durante a realização desses exames. Com isto em mente, sempre será solicitado aos pacientes que venham realizar os exames bem alimentados, hidratados e descansados. Estes exames serão realizados em períodos diferentes pra se evitar maior desconforto ao paciente. Nos casos em que o paciente apresente cansaço e fadiga durante a realização dos testes, solicitar-se-á a estes que descensem e repousem para, só depois, retornarmos aos exames.

Benefícios: O conhecimento de como são os déficits neuro-oftalmológicos gerados por tumores da região selar é de suma importância para que o neurocirurgião possa definir o melhor tratamento para o paciente, definir a melhor abordagem cirúrgica e poder prever o grau de melhora esperado com a cirurgia. No período pós-operatório, o seguimento dos pacientes com a perimetria visual psicofísica e o potencial visual cortical provocado multifocal permite que o neurocirurgião saiba o grau e descompressão conseguido com a cirurgia, se a cirurgia causou algum déficit adicional ou se está havendo evolução para melhora ou piora do quadro que possa requerer algum tipo de novo tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo encaminhado dispõe de metodologia e critérios conforme resolução 466/12 do CNS/MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentados, nesta 2ª versão, contemplam os sugeridos pelo sistema CEP/CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto somos pela aprovação do protocolo. Este é nosso parecer, SMJ.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.641.720

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_586529.pdf	19/02/2018 09:58:31		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoPlataformaBrasil04.pdf	19/02/2018 09:56:36	Carlos Augusto Ferreira Lobao	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_2018.docx	19/02/2018 09:21:51	Carlos Augusto Ferreira Lobao	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	07/11/2017 20:16:39	Carlos Augusto Ferreira Lobao	Aceito
Outros	TERMO_DE_ACEITE_DO_ORIENTADOR.jpeg	02/04/2017 11:25:48	Carlos	Aceito
Outros	Termo_de_Consentimento_da_Instituicao.jpeg	21/03/2017 18:10:20	Carlos	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso_do_Pesquisador.jpeg	21/03/2017 17:44:20	Carlos	Aceito
Outros	Termo_de_Encaminhamento_de_Projeto_de_Doutorado_ao_CEP.jpeg	21/03/2017 17:44:05	Carlos	Aceito
Outros	Termo_de_Isencao_de_Onus_Financeiro.jpeg	21/03/2017 17:43:26	Carlos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 08 de Maio de 2018

Assinado por:

**Wallace Raimundo Araujo dos Santos
(Coordenador)**

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

ANEXO 2

Artigo publicado como produto final desta tese.

Doc Ophthalmol
<https://doi.org/10.1007/s10633-019-09709-3>



CLINICAL CASE REPORT

Using sellar region tumor's size as a predictor of psychophysical and electrophysiological perimetric visual losses: a logistic regression approach

Carlos Augusto Ferreira Lobão · Leticia Miquilini · Breno Simões Ribeiro da Silva ·
 Verônica Gabriela Ribeiro da Silva · Eliza Maria da Costa Brito Lacerda ·
 Alexandre Antônio Marques Rosa · Givago da Silva Souza

Received: 13 February 2019 / Accepted: 3 July 2019
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Background Sellar region tumor growth represents an important cause of visual loss due to mechanical compression of the optic nerve apparatus. Many investigations have used non-invasive tools to evaluate the visual field consequences of this damage, and good associations have been reported between psychophysical and electrophysiological perimetries. Few reports have considered the tumor size as a predictor of visual field loss.

Aims In the present study, we evaluated the association between the visual perimetry measured by Humphrey visual field analyzer and multifocal visual evoked cortical potential (mfVECP) and the tumor size.

Methods Our sample was composed of 14 patients diagnosed with sellar tumors by magnetic resonance imaging. We accounted the number of sectors with negative visual responses for both methods. A simple logistic regression analysis was used to evaluate the association between the tumor dimensions and the visual field features

Results Three patients had preserved visual fields, three patients showed hemianopic defects, and eight patients had generalized visual field losses at both evaluations. We observed that the three maximum diameters of the tumor and total tumor volume had different predictive abilities regarding the extent of visual field loss when using psychophysical and mfVECP data. The maximum craniocaudal diameter of the tumor was the better predictor of the psychophysical measurements, whereas for the mfVECP results, all tumor dimensions and volumes had similar values that predict visual field losses.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10633-019-09709-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

C. A. F. Lobão · V. G. R. da Silva · G. da SilvaSouza
 Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do
 Pará, Belém, Brazil

L. Miquilini
 Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento,
 Universidade Federal do Pará, Belém, Brazil

B. S. R. da Silva · A. A. M. Rosa
 Hospital Universitário Betina Ferro de Sousa,
 Universidade Federal do Pará, Belém, Brazil

E. M. da CostaB. Lacerda
 Universidade Ceuma, São Luís, Brazil

A. A. M. Rosa
 Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do
 Pará, Belém, Brazil

G. da SilvaSouza (✉)
 Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do
 Pará, Av Generalíssimo Deodoro 92, Umarizal, Belém,
 Pará 66055240, Brazil
 e-mail: givagosouza@ufpa.br

Published online: 23 July 2019

Springer

Conclusion Tumor size as a predictor of visual loss has potential to assist in the clinical intervention and to prevent the irreversible visual impairment caused by tumors of the sellar region.

Keywords Tumor · Sellar region · Visual field · Psychophysical visual perimetry · Multifocal visual evoked potential

Introduction

Sellar region tumors account for approximately 15–20% of primary intracranial tumors, the majority being pituitary adenomas [1–3]. Because of their anatomical proximity to the optic chiasm, visual perimetric loss is a common consequence following the growth of these tumors [4, 5]. Psychophysical perimetric measurements, such as the Goldmann and Humphrey visual perimetry tests [6], are traditionally used to diagnose visual field disturbances in patients with sellar region tumors that compress the anterior visual pathways [7, 8]. Alternatively, other functional methods have been used to identify visual defects caused by compression of the visual pathways [9–11]. One example of an electrophysiological technique utilized is multifocal visual evoked cortical potential (mfVECP), which enables the topographical evaluation of the visual field, similar to that of psychophysical techniques [12].

Previous studies have reported the correlation between psychophysical and electrophysiological visual perimetric evaluation in patients with sellar tumors [13–17]. These studies have found similarities between both techniques; however, few of these studies have considered the spatial dimensions of the tumor in their investigations [16]. From a clinical perspective, the relationship between tumor size and visual function is important in order to understand the clinical conditions of the patients. This can also help in deciding which therapy to apply and its follow-up, especially to predict the visual field defects in cases where the patient cannot perform the visual test. From a scientific perspective, many studies have described the relationship between visual field defects and tumor size, but the present investigation is the first to implement this kind of approach for electrophysiological and psychophysical visual perimetry obtained from the same patients.

In the present study, we used a logistic regression analysis to evaluate sellar tumor dimension as a predictor of visual field deficits, as measured by psychophysical and electrophysiological perimetry tests.

Methods

Subjects

The current investigation was approved by the Ethics Committee in Research with Humans from the Federal University of Pará (report # 2.641.720). All patients were verbally informed about all procedures and provided written consent to participate in the study. We analyzed fourteen patients diagnosed with sellar tumors by magnetic resonance imaging (MRI). Their ages ranged from 23 to 72 years (45.3 ± 17.5 years old). All patients were previously evaluated by an ophthalmologist and a neurosurgeon. Psychophysical and electrophysiological perimetry evaluation was conducted using the Humphrey visual field analyzer and mfVECP.

Psychophysical visual perimetry

Visual field was assessed using the 30-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) standard protocol for the Humphrey visual field analyzer (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA, USA). The test was composed of 76 points (19 within each quadrant of the visual field) in the central 30° using a size III white stimulus. Thresholds were estimated for both eyes with a false positive and false negative rate below 20%. Eye fixation was controlled using the visual perimeter during the test. To quantify the visual field loss in each visual field quadrant, the researchers counted the number of visual field points with total deviation of light sensitivity below 5% of the manufacturer recommendation.

Multifocal visual evoked cortical potential (mfVECP)

We used the Veris Science v6.10 system (Electrodiagnostic Imaging, EDI, CA, USA) to display a 60-sector black-and-white dartboard (22° radius) on a 20" color CRT monitor (75 Hz, 1280 × 1024 px, Eizo,

Japan). Each sector consisted of 16 squares (eight black and eight white, 99% Michelson contrast, mean luminance of 80 cd/m²). An m-sequence controlled the temporal presentation on each sector to display a pattern reversal stimulation protocol. Two consecutive recordings from each eye of each patient were obtained using three active gold cup electrodes placed 4 cm above the inion (Ch1), 1 cm above the inion and 4 cm to the right (Ch2), and to the left (Ch3) sides, respectively. The reference gold cup electrode was placed on the inion. The ground electrode was placed on the forehead. The recordings were amplified ($\times 100,000$) and digitized at 1200 Hz. An on-line band-pass filter at 3–100 Hz was applied. Moreover, the recordings were digitally filtered offline at 0–30 Hz. The first slice of the second-order kernel was extracted from Veris Science using a cross-correlation between the continuous recording and the m-sequence. A MATLAB routine was written to create three additional channels derived from the recorded original channels. For each channel, we measured RMS (root mean square) amplitude of each waveform in the period between 40 and 150 ms (signal period) and in the period between 325 and 430 ms (noise period) as given in Eq. (1). The signal-to-noise ratio (SNR) for each waveform was calculated as given in Eq. (2). Using the best SNR for each visual field sector, we created a 60-sector best channel to represent the electrophysiological visual perimetry [18, 19]. To determine the reliability of the waveforms in the best channel, we calculated the RMS amplitude ratio for each waveform and noise period (Eq. 3) and calculated the cumulative distribution of 60 of these ratios for the noise period. We found that the ratio of 1.359 was above 95% of the values calculated for the noise period. So, we counted the number of VECP waveforms with SNR above and below 1.359 at nasal and temporal visual hemifield (15 sectors per hemifield) to quantify the electrophysiological visual deficit.

$$\text{RMS amplitude} = \sqrt{\frac{\sum_{i=a}^b (x_i - \mu)^2}{n}} \quad (1)$$

where x_i is the amplitude in a period (for the signal period: $a = 40$ and $b = 150$ ms; for the noise period: $a = 325$ and $b = 430$ ms) and μ is the mean value of the amplitude in the period and n is the total number of amplitude values in the period.

$$\text{SNR}_i = \frac{\text{RMS amplitude of the signal}_i}{\text{mean (RMS amplitude of the noise}_{1-60})} \quad (2)$$

where SNR_i is the signal-to-noise ratio of the waveform of each sector i .

$$\begin{aligned} \text{Noise amplitude ratio}_i \\ = \frac{\text{RMS amplitude of the noise}_i}{\text{mean (RMS amplitude of the noise}_{1-60})} \end{aligned} \quad (3)$$

where noise amplitude ratio_{*i*} is equivalent of the SNR for the noise period of the waveform of each sector i .

Tumor analysis on MRI

We quantified the maximum diameter of the tumor in three orthogonal planes (anteroposterior, transverse, and craniocaudal) based on MRI findings. The tumor volume was estimated based on the ellipsoid equation (Eq. 4) [20, 21]

$$V = \frac{4}{3}\pi(a \times b \times c) \quad (4)$$

where V is the tumor volume and a , b , and c represent the three maximum orthogonal diameters of the tumor.

We also classified the pituitary adenomas based on the Hardy grading system [22]. Hardy classification is based on radiologic findings. It characterizes pituitary adenomas according to sphenoid bone invasion (grade 0: normal sellar floor, grade 1: bulging sellar floor, grade 2: diffuse sellar enlargement, grade 3: localized sellar destruction, and grade 4: diffuse destruction of the sellar floor). Hardy classification also considers extra-sellar extension of the adenomas (grade A: extension to the suprasellar cistern, grade B: tumors reach the recess of the third ventricle, grade C: extension to the anterior portion of the third ventricle, grade D: intracranial and extradural extension, and grade E: extracranial and extradural extension).

Data analysis

We calculated one-way ANOVA to compare the maximal dimension of the tumor in the three planes. The significance level was adjusted for multiple comparison ($\alpha = 0.016$). Simple linear correlations were calculated among the tumor dimensions.

For the simple logistic regression, we considered visual perimetry as the dependent variable and the tumor dimension (volume or any unidimensional

measurement) as the independent variable. We carried out three simple logistic regressions to evaluate the association of tumor size with visual field loss as follows: small visual field loss (25% or less negative responses on testing), intermediate visual field loss (75% or less negative responses), and large visual field loss (75% or more negative responses). For the psychophysical evaluation, we considered areas with visual sensitivity below 5% of the manufacturer normative database as a negative result (value 1). For electrophysiological evaluation, we considered sectors with waveforms of SNR below 1.359 as a negative result (value 1).

Results

Tumor imaging and visual perimetry

Table 1 shows the tumor type, dimensions, and classification according to the Hardy system where applicable. As the tumors had irregular shape, the AP and T intra-sellar and extra-sellar diameters are shown separately in Table 1. For all the following analysis, we considered the largest diameter comparing the intra-sellar and extra-sellar portion of the tumor. Most patients had pituitary adenoma (10/14 patients). Tumor size in the anteroposterior plane ranged

between 1.1 and 6 cm, in the transverse plane between 1.3 and 6 cm, and in the craniocaudal plane between 1.6 and 5.1 cm. Comparing the three orthogonal dimensions, we observed that there were no significant differences between them (one-way ANOVA: $F[1,2] = 0.25$; $p = 0.77$). Table 2 shows the correlation matrix with the correlation coefficient between two variables of tumor dimensions.

Considering the results found on both psychophysical and electrophysiological visual perimetries, we observed that three patients had relatively preserved visual fields, three patients showed hemianopic defects, and eight patients had generalized visual field losses at both evaluations. Figures 1 shows the MRI, mfVECP array, and the psychophysical visual field of both eyes from three different patients: one patient with small visual field deficits in the psychophysics and intermediate visual field losses in mfVECP (Fig. 1a, patient S6), other two patients had similar findings (patients S3 and S4); one patient with bitemporal hemianopia (Fig. 1b, patient S1), as well as patients S7 and S5; and one patient with a highly compromised visual field on both perimetric evaluations (Fig. 1c, patient S14), similarly to patients S2, S8–S13. Table 3 shows the individual number of negative responses for both eyes in psychophysics and mfVECP.

Table 1 Tumor characteristics of each participant

Patient	Tumor type	Hardy grade	Tumor dimensions (cm)					
			AP		TV		CC	
			ES	IS	ES	IS	ES	IS
S1	Craniopharyngioma	–	1.9	1	1.5	1.5	1.8	
S2	Pituitary adenoma	3B	0	2	0	2.9	2.5	
S3	Pituitary adenoma	3C	1.1	1.1	1.3	1.3	1.9	
S4	Meningioma	–	1	2	2	1	2.0	
S5	Pituitary adenoma	3C	2	1.9	1.8	1.8	3.0	
S6	Pituitary adenoma	3	0	1.7	0	2	1.6	
S7	Pituitary adenoma	3C	2	2	2.2	2.2	2.9	
S8	Pituitary adenoma	3C	2	2.2	2.2	2.8	2.8	
S9	Undifferentiated carcinoma	–	6	1.5	6	1.5	4	
S10	Pituitary adenoma	3E	0.9	1.9	1.9	2.3	2	
S11	Pituitary adenoma	3C	1.8	2.5	1.8	2	2.5	
S12	Meningioma	–	2.5	1.9	2.9	2	3.1	
S13	Pituitary adenoma	4D	3.8	3.1	3.5	3.1	5.1	
S14	Pituitary adenoma	3B	1.1	1.4	1.6	2	1.9	

AP, anteroposterior; TV, transverse; CC, craniocaudal; ES, extra-sellar extent; IS, intra-sellar extent

Table 2 Correlation matrix with the correlation coefficients between two variables of tumor dimensions

	AP diameter	TV diameter	CC diameter	Volume
AP diameter	1	–	–	–
TV diameter	0.92	1	–	–
CC diameter	0.76	0.66	1	–
Volume	0.98	0.93	0.73	1

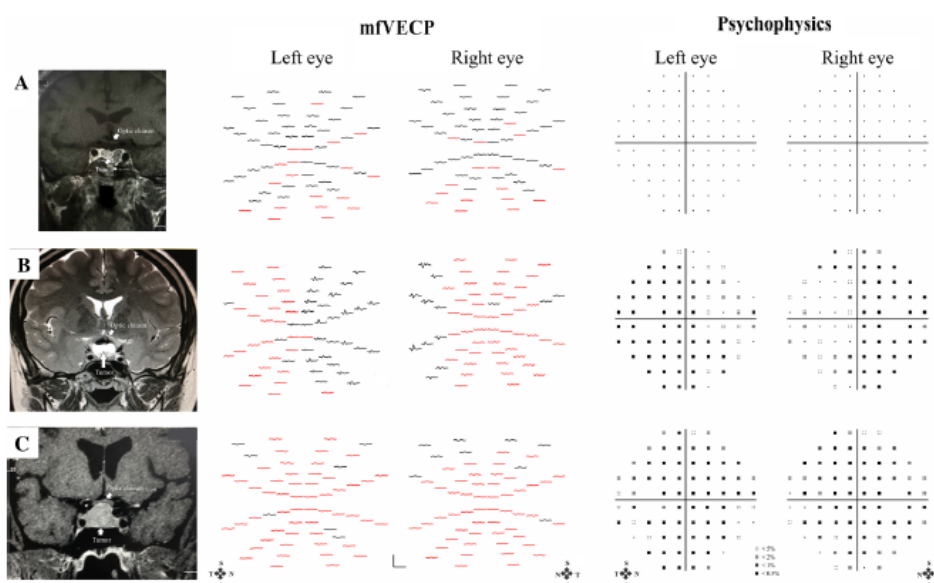


Fig. 1 MRI image, mfVECP array, and Humphrey visual field from both eyes of three patients with sellar region tumor. **a** Patient S6 had a pituitary adenoma (Hardy 3, 20.5 cm³) and small visual field losses in the psychophysics and intermediate visual field losses in the mfVECP. Two other patients had similar results of patient S6. **b** Patient S1 had a craniopharyngioma (21.5 cm³) and visual field losses in temporal field for both perimetric evaluations. Other two patients had similar results of patient S1. **c** Patient S14 had a pituitary adenoma (Hardy 3B, 22.3 cm³) and general visual loss for both methods

of visual perimetry evaluation. Seven other patients had similar results of patient S14. MRI scale = 1 cm. For mfVECP, horizontal scale = 100 ms, vertical scale = 1 μ V. Red waveforms represent negative responses (non-reliable mfVECP waveforms), black waveforms represent positive responses (reliable VECP waveforms). In the psychophysical perimetry scale, the symbols indicate the relative probability that the corresponding deviations occurred by chance alone. We considered the probability below 5% as negative responses

Simple logistic regression analysis

Table 4 shows the p value of the simple logistic regression analysis considering the tumor dimensions and the visual perimetry results for temporal and nasal visual field as evaluated using psychophysical and electrophysiological methods. Considering the

anteroposterior diameter of tumors, the analysis showed that tumor dimension was a good predictor of intermediate and large visual losses in psychophysical tests and for nasal visual field loss in electrophysiological tests ($p < 0.05$). Additionally, it was a good predictor for any visual field loss in the temporal visual field according to mfVECP responses ($p < 0.05$).

Table 3 Number of negative responses on psychophysical and mfVECP findings for each subject

Patient	Left eye				Right eye			
	Psych		Elect		Psych		Elect	
	T	N	T	N	T	N	T	N
S1	36	29	26	2	36	23	27	20
S2	36	38	30	28	36	38	30	21
S3	14	25	3	3	14	12	4	12
S4	1	3	16	12	1	0	3	2
S5	36	28	29	12	36	36	30	13
S6	0	0	8	11	1	1	8	8
S7	36	34	28	6	36	33	30	11
S8	36	38	30	30	36	38	30	30
S9	35	38	30	30	36	38	30	29
S10	36	38	30	30	24	34	29	29
S11	27	32	25	25	36	38	30	30
S12	36	38	30	30	36	38	30	30
S13	36	38	26	28	36	38	30	27
S14	35	35	26	27	36	31	25	26

Psych, psychophysical test; Elect, electrophysiological test; T, temporal field; N, nasal field. Values in red, blue, and black represent large, intermediate, and small visual field losses, respectively

Considering the transverse diameter of a tumor, we observed that tumor size predicted large psychophysical visual losses for the nasal field and intermediate mfVECP visual losses for the nasal and temporal fields ($p < 0.05$). Considering the craniocaudal diameter of a tumor, this dimension was a good predictor for any visual field losses on the psychophysical test and for intermediate and large visual field loss in mfVECP responses ($p < 0.05$). Considering the tumor volume, we observed that this measurement was a good predictor for intermediate and large visual field losses on psychophysical testing and the nasal field for mfVECP responding ($p < 0.05$) and for any visual field loss in the temporal field for mfVECP responding ($p < 0.05$).

Figure 2 shows the association between the percentage of negative responses on each visual field (mfVECP and psychophysics) and the tumor size for each dimension. Visually, we observed that for all visual fields, small visual losses were associated with small tumor sizes, and the intermediate visual losses were preferentially associated with small-and

Table 4 P value of single logistic regression considering tumor dimension and the binary result of the visual perimetric evaluation for small ($\leq 25\%$ of altered visual field areas), intermediate ($\leq 75\%$ of altered visual field areas), and large visual field losses ($> 75\%$ of altered visual field areas)

Visual field	% of negative results		
	$\leq 25\%$	$\leq 75\%$	$> 75\%$
Anteroposterior diameter (cm)			
Psych T	0.24	0.003	0.01
Psych N	0.24	0.04	0.004
Elect T	0.006	0.002	0.004
Elect N	0.12	0.004	0.002
Transverse diameter (cm)			
Psych T	0.73	0.11	0.07
Psych N	0.73	0.33	0.01
Elect T	0.12	0.03	0.05
Elect N	0.33	0.004	0.002
Craniocaudal diameter (cm)			
Psych T	0.028	0.0004	0.0006
Psych N	0.028	0.001	0.001
Elect T	0.06	0.0005	0.0004
Elect N	0.19	0.03	0.01
Volume (cm ³)			
Psych T	0.13	0.005	0.006
Psych N	0.13	0.03	0.001
Elect T	0.03	0.02	0.002
Elect N	0.15	0.003	0.001

Psych T, Psychophysical result for the temporal visual field; Psych N, Psychophysical result for the nasal visual field; Elect T, Electrophysiological result for the temporal visual field; Elect N, Electrophysiological result for the temporal visual field

Bold values indicate p -values lesser than 0.05

medium-sized tumors in mfVECP obtained from the nasal visual field.

Multivariate logistic regression analysis

P values of a multivariate logistic regression analysis consider different combinations of tumor dimensions (factors) and the visual perimetry results for temporal and nasal visual field as evaluated using psychophysical (Table 5) and electrophysiological (Table 6) methods. We evaluated the association between combination of two or all three diameters and the visual outcome. We observed that for psychophysics, the combinations including the craniocaudal diameter

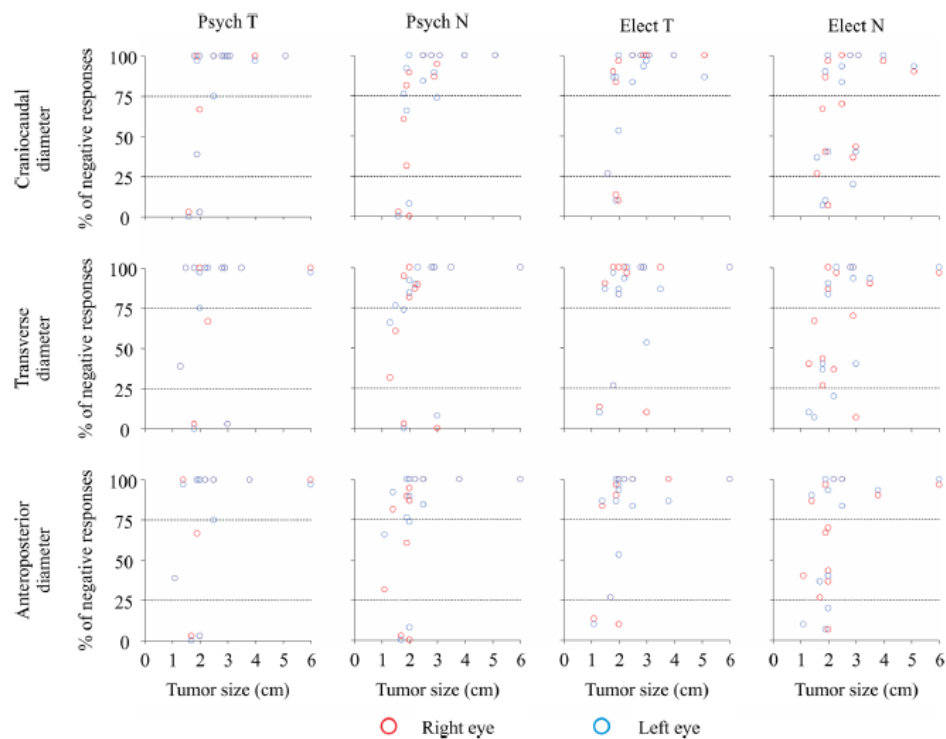


Fig. 2 Visual field loss as a function of the tumor size. Percentage of negative responses on each visual field (columns) was correlated with the tumor size of each dimension (rows). Red and blue circles represent the datapoints from right and left

eyes, respectively. Dashed lines represent the borders between small and intermediate visual field losses (lower line) and between intermediate and large visual field losses (upper line)

information decreased the p value of the regressions for all kinds of visual field losses, compared to the evaluations without it. For electrophysiological data, we observed that for small visual field losses in the temporal field, the regressions including the anteroposterior diameter information had the smaller p value compared to the other possible diameter combinations. Meanwhile, for intermediate and large visual field losses in the temporal field, the regressions including the craniocaudal diameter information had the smaller p values compared to the other possible diameter combinations. For all visual field losses in the nasal field, there was no systematic influence of the tumor diameters.

Discussion

Our aim was to investigate the association between the dimension of sellar tumors and visual field loss upon psychophysical and electrophysiological evaluation. We observed that the three maximum diameters of the tumor and total tumor volume had different predictive abilities regarding the extent of visual field loss when using psychophysical and mfVECP data.

Past studies have investigated the correlation between the psychophysical visual field perimetry and the mfVECP results [13–17, 23]. These studies have found correlations between visual field losses recorded by both methods. However, most of these investigations have neglected the dimensional features

Table 5 *P* values for multivariate logistic regression analysis and mfVECP

Factors	<i>p</i> value
Small visual field losses	
mfVECP—temporal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.0116
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.0228
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.1571
All diameters	0.029
mfVECP—nasal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.3013
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.3006
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.335
All diameters	0.4843
Intermediate visual field losses	
mfVECP—temporal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.0092
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.001
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.0025
All diameters	0.0015
mfVECP—nasal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.3013
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.3006
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.335
All diameters	0.4843
Large visual field losses	
mfVECP—temporal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.0089
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.0013
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.001
All diameters	0.006
mfVECP—nasal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.0052
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.0096
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.0091
All diameters	0.0144

of the tumor. In our study, we evaluated fourteen patients with different tumors in the sellar region. Because all tumors we studied were in and around the sellar region and in close proximity to the optic apparatus, we decided to include cases of tumors originating in the pituitary and originating in the perisellar space (2 meningiomas, 1 craniopharyngioma, 1 undifferentiated carcinoma) that compressed the anterior visual pathways. Most tumors were pituitary macroadenomas and many required neurosurgical intervention. Considering this fact, the size of the

tumors that we evaluated was generally large, and this was reflected in the generalized visual field loss experienced by most of our patients.

Previous studies have also used tumor dimension as a predictor of psychophysical visual field loss [21, 24–26]. Some converted the tumor size into a score or ordinal scale [26], while others used the direct dimension of the tumor in tandem with visual measurement [27]. In this study, we applied a simple logistic regression between tumor dimension and the binary result of the visual perimetry (normal or

Table 6 *P* values for multivariate logistic regression analysis and psychophysics

Factors	<i>p</i> value
Small visual field losses	
Psychophysics—temporal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.1832
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.003
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.0001
All diameters	0.0001
Psychophysics—nasal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.1832
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.003
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.0001
All diameters	0.0001
Intermediate visual field losses	
Psychophysics—temporal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.0089
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.0013
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.001
All diameters	0.0006
Psychophysics—nasal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.0681
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.0045
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.006
All diameters	0.001
Large visual field losses	
Psychophysics—temporal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.0029
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.0029
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.0025
All diameters	0.0076
Psychophysics—nasal field	
Anteroposterior diameter and transverse diameter	0.0151
Anteroposterior diameter and craniocaudal diameter	0.0054
Transverse diameter and craniocaudal diameter	0.0061
All diameters	0.0145

altered). The option for binary evaluation of visual field was made to test the association of small, intermediate, and large visual field losses with tumor dimensions. In particular, it is not clear how to interpret the false negative scotomas usually present in the recordings array on mfVECP readings [19, 28, 29]. We suggest that it would be more intuitive for a clinician to evaluate the number of reliable waveforms (SNR > 1.325) on mfVECP as a quantitative measurement of the patient's global visual response. The present investigation was the first to test the predictive

value of tumor dimension for visual field loss using mfVECP data.

Usually, the maximum craniocaudal diameter of the tumor is considered a better predictor of visual field loss than other diameters because compression of the anterior optic chiasm occurs in this plane of tumor growth [4, 5]. The position of the chiasm above the sella would suggest that the craniocaudal dimension should be critical to compression of the chiasm. Other dimensions might be important in the involvement of the optic nerve and optic tract for portions of the tumor

extending above the sella. Our observations from the psychophysical and mfVECP results support this theory. It was also possible to find significant correlations using other tumor dimension measurements, especially for intermediate and large visual field losses, but these findings should be interpreted carefully, because there are high and significant correlations among them. For psychophysics, we observed that craniocaudal diameter was largely important to reach the higher significant associations with the visual outcomes. Additionally, for the mfVECP results, we also found that anteroposterior diameter was a good predictor for small losses in the temporal visual field, and craniocaudal and transverse diameters were good predictors for intermediate and large visual field losses.

Some authors have shown that pattern visual evoked potential (PVEP) monitoring is more sensitive than visual acuity and psychophysical perimetry in the follow-up of patients with compressive optic neuropathy [30]. Our results support the findings of previous studies that mfVECP performance seems to be an earlier indicator of visual field loss than psychophysical perimetry. mfVECP monitoring could also be important for follow-up of patients with optic chiasm compression [16, 29]. The use of tumor size as a predictor of functional loss in vision may also inform appropriate intervention and ultimately prevent the irreversible visual impairment that sellar region tumors may cause.

Acknowledgements This research was supported by the following grants: CNPq # 431748/2016-0. LM, EMCBL, and VGRS received CAPES fellowships for graduate students. GSS is CNPq research fellows.

Funding This study was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (CNPq # 431748/2016-0).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest All the authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Ethics Committee in Research with Humans from the Federal University of Pará (report # 2.641.720) and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Statement of human rights All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

Statement on the welfare of animals This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

References

1. Freda PU, Post KD (1999) Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28(1):81–117
2. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C (2012) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 14:1–49
3. Bresson D, Herman P, Polivka M, Froelich S (2016) Sellar lesions/pathology. *Otolaryngol Clin North Am* 49(1):63–93
4. Chamlin M, Davidoff LM, Feiring EH (1955) Ophthalmologic changes produced by pituitary tumors. *Am J Ophthalmol* 40:353–368
5. Boland MV, Lee IH, Zan E, Yousem DM, Miller NR (2016) Quantitative analysis of the displacement of the anterior visual pathways by pituitary lesions and the associated visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57(8):3576–3580
6. Wong SH, Plant GT (2015) How to interpret visual fields. *Pract Neurol* 15(5):374–381
7. Rivoal O, Brézin AP, Feldman-Billard S, Luton JP (2000) Goldmann perimetry in acromegaly: a survey of 307 cases from 1951 through 1996. *Ophthalmology* 107(5):991–997
8. Chiu EK, Nichols JW (2006) Sellar lesions and visual loss: key concepts in neuro-ophthalmology. *Expert Rev Anticancer Ther* 6(9):23–28
9. Lehmann D, Skrandies W (1979) Multichannel evoked potential fields show different properties of human upper and lower hemiretina systems. *Exp Brain Res* 35:151–159
10. Oguchi Y, Toyoda M (1981) Vector analysis of pattern VEP. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 27:239–245
11. Holder GE (1985) Pattern visual evoked potential in patients with posteriorly situated space-occupying lesions. *Doc Ophthalmol* 59:121–128
12. Baseler HA, Sutter EE, Klein SA, Carney T (1994) The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90(1):65–81
13. Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR, Balachandran C (2005) Objective perimetry using the multifocal visual evoked potential in central visual pathway lesions. *Br J Ophthalmol* 89(6):739–744
14. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Gaskin BJ, Gao A, Gamble GD (2006) Correlation of the multifocal visual evoked

- potential and standard automated perimetry in compressive optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47(4):1458–1463
15. Watanabe K, Shinoda K, Kimura I, Mashima Y, Oguchi Y, Ohde H (2007) Discordance between subjective perimetric visual fields and objective multifocal visual evoked potential-determined visual fields in patients with hemianopsia. *Am J Ophthalmol* 143(2):295–304
 16. Jayaraman M, Ambika S, Gandhi RA, Bassi SR, Ravi P, Sen P (2010) Multifocal visual evoked potential recordings in compressive optic neuropathy secondary to pituitary adenoma. *Doc Ophthalmol* 121(3):197–204
 17. Qiao N, Zhang Y, Ye Z, Shen M, Shou X, Wang Y, Li S, Wang M, Zhao Y (2015) Comparison of multifocal visual evoked potential, static automated perimetry, and optic coherence tomography findings for assessing visual pathways in patients with pituitary adenomas. *Pituitary* 18(5):598–603
 18. Zhang X, Hood DC, Chen CS (2002) A signal-to-noise analysis of multifocal VEP response: an objective definition for poor records. *Doc Ophthalmol* 104(3):287–302
 19. Souza GS, Schakelford HB, Moura ALA, Gomes BD, Ventura DF, Fitzgerald MEC, Silveira LCL (2012) Comparison of the reliability of multifocal visual evoked cortical potentials generated by pattern reversal and pattern pulse stimulation. *Braz J Med Biol Res* 45(10):955–961
 20. Sorensen AG, Patel S, Harmath C, Bridges S, Synnott J, Sievers A, Yoon YH, Lee EJ, Yang MC, Lewis RF, Harris GJ, Lev M, Schaefer PW, Buchbinder BR, Barest G, Yamada K, Ponzio J, Kwon HY, Gemmete J, Farkas J, Tievsky AL, Ziegler RB, Salhus MR, Weisskoff R (2001) Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. *J Clin Oncol* 19(2):551–557
 21. Davies BM, Carr E, Soh C, Gnanalingham KK (2016) Assessing size of pituitary adenomas: a comparison of qualitative and quantitative methods on MR. *Acta Neurochir (Wien)* 158(4):677–683
 22. Hardy J, Somma M (1979) Acromegaly: surgical treatment by transphenoidal microsurgical removal of the pituitary adenoma. In: Collins W, Tindall G (eds) *Clinical management of pituitary disorders*. Raven, New York, pp 209–217
 23. Semela L, Yang EB, Hedges TR, Vuong L, Odel JG, Hood DC (2007) Multifocal visual-evoked potential in unilateral compressive optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 91(4):445–448
 24. Lee JP, Park IW, Chung YS (2011) The volume of tumor mass and visual field defect in patients with pituitary macroadenoma. *Korean J Ophthalmol* 25(1):37–41
 25. Thomas R, Shenoy K, Seshadri MS, Muliylil J, Rao A, Paul P (2002) Visual field defects in non-functioning pituitary adenomas. *Indian J Ophthalmol* 50(2):127–130
 26. Ho RW, Huang HM, Ho JT (2015) The influence of pituitary adenoma size on vision and visual outcomes after transphenoidal adenectomy: a report of 78 cases. *J Korean Neurosurg Soc* 57(1):23–31
 27. Hudson H, Rissell C, Gauderman WJ, Feldon SE (1991) Pituitary tumor volume as a predictor of postoperative visual field recovery: quantitative analysis using automated static perimetry and computed tomography morphometry. *J Clin Neuroophthalmol* 11(4):280–283
 28. Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR, Billson FA (1998) Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39(6):937–950
 29. Hood DC, Greenstein VC (2003) Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 22(2):201–251
 30. Holder GE (2004) Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye (Lond)* 18(11):1133–1143

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