### **ROBERTO MURAD VESSANI**

# Comparação entre diversas técnicas de imagem para diagnóstico do glaucoma

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

Área de concentração: Oftalmologia Orientador: Prof. Dr. Remo Susanna Júnior

São Paulo

2007

#### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Vessani, Roberto Murad

Comparação entre diversas técnicas de imagem para diagnóstico do glaucoma / Roberto Murad Vessani. -- São Paulo, 2007.

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

Área de concentração: Oftalmologia.

Orientador: Remo Susanna Junior.

Descritores: 1.Glaucoma/diagnóstico 2.Fotografia 3.Tomografia de coerência óptica 4.Lasers/uso diagnóstico 5.Disco óptico/patologia 6.Fibras nervosas/patologia 7.Oftalmoscopia/métodos 8.Sensibilidade e especificidade

USP/FM/SBD-455/07

# Dedicatória

À minha esposa,

#### Juliana Giovannetti de Jesus Vessani,

pelo amor e apoio incondicional nos momentos de dificuldade.

Aos meus pais,

### Carmem Murad Vessani e Enzio Vessani,

pelo amor e apoio que tanto me deram durante todos os anos da minha vida.

### Ao Prof. Dr. Remo Susanna Jr

Chefe do Serviço de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da USP, referência internacional no Glaucoma e líder da oftalmologia nacional, pela visão e direcionamento da minha vida acadêmica.

# Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Mario Luiz Ribeiro Monteiro, Chefe do Serviço de Pós-Graduação, pelos ensinamentos e oportunidades de participar em seus projetos.

Ao **Prof. Robert Ritch**, diretor do Serviço de Glaucoma do *New York Eye & Ear Infirmary*, nome mundialmente conhecido no glaucoma, pelos ensinamentos e apoio dado durante o período de *fellowship*, pela oportunidade de fazer pesquisa em glaucoma no exterior.

Ao **Prof. Dr. Roberto Freire Santiago Malta**, pelo estímulo à vida acadêmica, ensinamentos e observações sempre pertinentes.

Ao **Prof. Dr. Newton Kara José,** pelo estímulo e apoio durante a graduação e a residência.

À **Regina Ferreira de Almeida**, por todo o apoio e conselhos durante meu trajeto como pós-graduando.

À **Silvia Bernardoni**, por participar ativamente na realização desse projeto e pelo apoio nos momentos difíceis.

Aos colegas **Rodrigo Moritz**, **Lúcia Batis** e **Roberta Benetti Zagui**, pela participação ativa na realização desse projeto.

Aos colegas estagiários e assistentes do Setor de Glaucoma, residentes e ex-residentes da clínica oftalmológica do HCFMUSP, pelo suporte durante o projeto da tese.

vii

# Sumário

## página

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	xi
Lista de figuras	XIII
Lista de gráficos	XIV
Resumo	xvii
Summary	xix
1.INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1.Glaucoma	6
2.1.1. Definição e etiopatogenia	6
2.1.2. Epidemiologia, propedêutica e diagnóstico	8
2.1.3. Métodos de Imagem	11
2.1.3.1 Fotografias estereoscopicas do disco optico e da	
camada de libras nervosas	15
2.1.3.2 Oltalinoscopia coniocal de variedura a laser	10
2.1.3.3 1 Olamenta de variedura a laser	20
2.1.3.4.1 Avaliação da camada de fibras nervosas	
pela tomografia de coerência óptica	33
2.1.3.4.2 Avaliação da espessura macular pela	
tomografia de coerência óptica	34
2.1.3.4.3 Avaliação da topografia do disco óptico pela	
tomografia de coerência óptica	36
3. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	40
3.1 Participantes	41
3.1.1 Indivíduos normais	42
3.1.2 Pacientes com glaucoma	43
32 Exames de imagem	45
3.2.1 Fotografias estereoscópicas do disco óptico	45
3.2.2 Exames computadorizados de imagem	46
3.2.2.1 I omografia de coerencia optica	48
3.2.2.2 Offaimoscopia confocal de varredura a laser	58 64
	04
	09
4. RESULTADOS	
	ð4
6. CONCLUSÕES	94
7. REFERENCIAS	97

# Listas

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS

0	Grau
AROC	Área sob a curva ROC
CA	Califórnia
CFN	camada de fibras nervosas
CGR	células ganglionares da retina
CPSD	desvio padrão médio corrigido – do inglês, <i>corrected pattern standard deviation</i>
CSLO	oftalmoscopia confocal de varredura a laser – do inglês, confocal scanning laser opthalmoscopy
CSM	medida da forma da escavação - do inglês, <i>cup shape measure</i>
CV	coeficiente de variação
dB	decibel
DP	desvio padrão
E/D	escavação/ disco
ECC	do inglês enhanced corneal compensator
Ed	edição
ETDRS	do inglês early treatement diabetic retinophaty study
Et al	e outros, do latim et alli
EUA	Estados Unidos da América
Fast RNFL	algoritmo rápido da camada de fibras nervosas – do inglês fast retinal nerve fiber layer
GHT	do inglês glaucoma hemifield test
GPAA	glaucoma primário de ângulo aberto
GPAF	glaucoma primário de ângulo fechado
GPS	do inglês glaucoma score probability

HRT	tomógrafo retiniano de Heidelberg- do inglês <i>Heidelber Retina Tomograph</i>
HVC	variação da altura de contorno – do inglês, <i>height variation contour</i>
Imax	Espessura máxima inferior
Imax/Smax	relação Espessura máxima inferior/Espessura máxima superior
Imax/Tmédio	Relação espessura máxima inferior/Espessura m[edia temporal
Inc.	sociedade anônima, do inglês Incorporated
ISNT	ordem decrescente da espessura da rima neural em indivíduos normais, inferiro, superior, nasal e temporal
LDF	função linear discriminante – do inglês, Linear discriminant function
Máx- Mín	diferença espessura máxima – espessura mínima
MD	desvio médio, do inglês mean deviaiton
Mm	milímetro
mm <sup>2</sup>	milímetro quadrado
mm <sup>3</sup>	milímetro cúbico
mmHg	milímetro de mercúrio
MRA	Análise de regressão de Moorfields – do inglês, Moorfields regression analisis
n	número de participantes da amostra
NFI	indicador de fibras nervosas – do inglês, Nerve Fiber Indicator
OCT	tomografia de coerência óptica – do inglês, optical coherence tomography
PIO	pressão intra-ocular
PSD	do inglês pattern standard deviation
SLP	do inglês scanning laser polarimetry

## LISTA DE FIGURAS

### página

Figura 1	Impresso fornecido pelo Stratus OCT para CFN	.52
Figura 2	Impresso fornecido pelo Stratus OCT para topografia do disco óptico	.55
Figura 3	Impresso fornecido pelo Stratus OCT para espessura macular	.57
Figura 4	Impresso fornecido pelo HRT III	.62
Figura 5	Impresso do GPS fornecido pelo HRT III	.63
Figura 6	Impresso fornecido pelo GDxECC	.68

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e demográficas dos indivíduos incluídos na análise do dos dados do estudo73
Tabela 2	Média ± desvio padrão (em µm), área sob a curva ROC (AROC) e sensibilidade para especificidade fixa em 80% para os parâmetros do GDxECC
Tabela 3	Média ± desvio padrão (em µm), área sob a curva ROC (AROC) e sensibilidade para especificidade fixa em 80% para os parâmetros do HRT III
Tabela 4	Média ± desvio padrão (em µm), área sob a curva ROC (AROC) e sensibilidade para especificidade fixa em 80% para os parâmetros de medida da CFN do Stratus OCT77
Tabela 5	Média ± desvio padrão (em µm), área sob a curva ROC (AROC) e sensibilidade para especificidade fixa em 80% para os parâmetros da análise topográfica do disco óptico pelo Stratus OCT
Tabela 6	Média ± desvio padrão (em µm), área sob a curva ROC (AROC) e sensibilidade para especificidade fixa em 80% para os parâmetros de espessura macular pelo Stratus OCT
Tabela 7	Comparações das áreas sob a curva ROC entre a classificação das fotografias estereoscópicas do disco óptico por oftalmologistas generalistas e o melhor

parâmetro dos exames computadorizados de imagem .......79

Tabela 8	Sensibilidade e especificidade de cada técnica utilizando	
	uma classificação dicotomizada	81

Tabela 9Concordância entre as fotografias estereoscópicas e o<br/>melhor parâmetro de cada técnica de imagem<br/>computadorizada na classificação dos olhos como<br/>normais ou como glaucomatosos82

## LISTA DE GRÁFICOS

### página

Gráfico	Diagramas de Venn mostrando o número de pacientes
	classificados como glaucomatosos pela avaliação de
	fotografias estereoscópicas e pelos parâmetros da CFN
	obtidos pelo OCT e pelo GDxECC83

# Resumo

Vessani RM. *Comparação entre diversas técnicas de imagem para diagnóstico do glaucoma* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 124 p.

O objetivo desse estudo foi comparar a habilidade da avaliação subjetiva do disco óptico e da camada de fibras nervosas (CFN) por oftalmologistas generalistas e por um glaucomatólogo com medidas objetivas pela tomografia de coerência óptica (Stratus OCT), oftalmoscopia confocal de varredura a laser (HRTIII), e a polarimetria de varredura a laser (GDxECC) para discriminar olhos glaucomatosos de olhos normais. 61 olhos glaucomatosos e 57 olhos normais de 118 indivíduos foram incluídos nesse oftalmologistas estudo. Três generalistas independentes е um glaucomatólogo avaliaram fotografias estereoscópicas do disco óptico. Curvas ROC (Receiver Operator Characteristic) foram construídas para cada técnica de imagem e a sensibilidade a uma especificidade fixa foi determinada. Comparações das áreas sob essas curvas (AROC) e a concordância (k) foram determinadas entre a graduação das fotografias estereoscópicas e o melhor parâmetro de cada exame de imagem computadorizado. O melhor parâmetro de cada técnica de imagem computadorizada (CFN temporal inferior do Stratus OCT = 0,92; área integrada vertical da topografia do disco óptico pelo Stratus OCT = 0,86; espessura macular do setor inferior externo fornecido pelo Stratus OCT = 0,82; NFI do GDxECC = 0,91; razão área E/D do HRT3 = 0,83) mostrou AROC maior do que a graduação das fotografias estereoscópicas por oftalmologistas generalistas (0,80) para separar olhos glaucomatosos de olhos normais. A graduação por glaucomatólogo forneceu AROC igual ou maior (0,92) do que o melhor parâmetro de exame computadorizado de imagem. A avaliação das fotografias estereoscópicas por glaucomatólogo mostrou melhor concordância com o melhor parâmetro de cada técnica de imagem quantitativa na classificação de olhos como glaucomatosos ou normais comparadas à avaliação de fotografias estereoscópicas por oftalmologistas generalistas. A combinação da avaliação subjetiva do disco óptico por oftalmologistas generalistas com parâmetros objetivos da CFN melhorou a identificação de olhos com glaucoma em uma proporção maior do que a combinação desses parâmetros objetivos com a avaliação do disco óptico por um glaucomatólogo (29,5% versus 19,7%, respectivamente). Os resultados sugerem que a habilidade diagnóstica de todos os exames de imagem computadorizados estudados mostrou melhor desempenho que a avaliação subjetiva do disco óptico por oftalmologistas generalistas, mas não por um glaucomatólogo. Medidas objetivas da CFN podem permitir um aperfeiçoamento na detecção de glaucoma quando combinados com a avaliação subjetiva do disco óptico por oftalmologistas generalistas ou por um glaucomatólogo.

Descritores: 1. Glaucoma/diagnóstico 2. Fotografia 3. Tomografia de coerência óptica 4. Laser/uso diagnóstico 5. Disco óptico/patologia 6. Fibras nervosas/patologia 7. Oftalmoscopia/métodos 8. Sensibilidade e especificidade

# Summary

Vessani RM. Comparison of different imaging techniques to diagnose glaucoma [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 124 p.

The purpose of this study was to compare the ability of subjective assessment of optic nerve head and retinal nerve fiber layer by general ophthalmologists and by a glaucoma expert with objective measurements by optical coherence tomography (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec, Inc.), confocal scanning laser ophthalmoscope (HRT III; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), and scanning laser polarimetry (GDx ECC; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) in discriminating glaucomatous and normal eyes. 61 glaucomatous and 57 normal eyes of 118 subjects were included in the study. Three independent general ophthalmologists and one glaucoma expert evaluated ONH stereophotographs. Receiver operating characteristic curves were constructed for each imaging technique and sensitivity at fixed specificity was estimated. Comparisons of areas under these curves (aROC) and agreement (k) were determined between stereophoto grading and best parameter from each technique. Best parameter from each technique showed larger aROC (StratusOCT RNFL = 0.92; StratusOCT ONH vertical integrated area = 0.86; StratusOCT macular thickness = 0.82; GDxECC = 0.91: HRT3 global cup-to-disc area ratio = 0.83) compared to stereophotograph grading by general ophthalmologists (0.80) in separating glaucomatous and normal eyes. Glaucoma expert stereophoto grading provided equal or larger aROC (0.92) than best parameter of each computerized imaging device. Stereophoto evaluated by a glaucoma expert showed better agreement with best parameter of each quantitative imaging technique in classifying eyes either as glaucomatous or normal compared to stereophoto grading by general ophthalmologists. The combination of subjective assessment of the optic disc by general ophthalmologists with RNFL objective parameters improved identification of glaucoma patients in a larger proportion than the combination of these objective parameters with subjective assessment of the optic disc by a glaucoma expert (29.5% versus 19.7%, respectively). The results suggests that the diagnostic ability of all imaging techniques showed better performance than subjective assessment of the ONH by general ophthalmologists, but not by a glaucoma expert. Objective RNFL measurements may provide improvement in glaucoma detection when combined with subjective assessment of the optic disc by general ophthalmologists or by a glaucoma expert.

Descriptors: 1. Glaucoma/diagnosis 2. Photography 3. Optic coherence tomography 4. Laser/diagnostic use 5. Optic disc/pathology 6. Nerve fibers/pathology 7. Ophthalmoscopy/methods 8. Sensitivity and specificity

1. Introdução

No glaucoma, a detecção de alterações estruturais é feita de forma subjetiva através da identificação de sinais característicos da doença realizada através do exame clínico do disco óptico e da camada de fibras nervosas pela oftalmoscopia ou por avaliação de fotografias estereoscópicas.

O surgimento de métodos de imagem computadorizados trouxe a possibilidade de uma avaliação objetiva através de medidas quantitativas dessas estruturas. Diversos métodos de imagem que avaliam o disco óptico, a camada de fibras nervosas e a espessura macular para diagnosticar e monitorar o glaucoma estão entre os muitos instrumentos diagnósticos que se espalham pelo mercado da medicina. A sua habilidade para diagnosticar glaucoma tem sido avaliada ao longo dos anos por um importante número de estudos.<sup>1-10</sup>

Recentemente, algumas dessas técnicas quantitativas de imagem receberam modificações significativas para melhorar sua habilidade em detectar o dano glaucomatoso: a tomografia de coerência óptica [do inglês *optical coherence tomography* (OCT)], <sup>11-13</sup> a polarimetria de varredura a laser [scanning laser polarimetry (SLP)] <sup>14-16,17</sup> e a oftalmoscopia confocal de varredura a laser [confocal scanning laser ophthalmoscopy (CSLO)].<sup>18</sup>

Apesar de melhorias contínuas nessas tecnologias de imagem, um consenso recente concluiu que de acordo com evidência limitada disponível, a sensibilidade desses instrumentos de imagem computadorizados para a detecção do glaucoma é comparável à interpretação das estereofotografias coloridas do disco óptico e CFN por glaucomatólogos [Primeiro Consenso da AIGS (*Association of International Glaucoma Societies*) sobre Estrutura e Função no Manejo do Glaucoma].

Resultados de estudos recentes corroboram para a percepção de que a avaliação subjetiva de estereofotografias do disco óptico e da CFN apresenta melhor habilidade em separar olhos normais de olhos glaucomatosos quando comparados a tecnologias de imagem computadorizadas. <sup>1,19,20</sup> No entanto a maior parte desses estudos foi conduzida em centros onde glaucomatólogos muito bem treinados realizaram a avaliação clínica do disco óptico nos pacientes estudados.

Sabe-se que o nível de conhecimento em relação a essa doença parece afetar a habilidade para se detectar glaucoma através de estereofotografias do disco óptico, sendo que o glaucomatólogo pode apresentar melhor habilidade do que residentes e oftalmologistas generalistas para detectar discos ópticos glaucomatosos.<sup>21</sup> Dessa forma, a avaliação de estereofotografias do disco óptico nesses estudos não representa necessariamente a maneira como é avaliado o disco óptico por oftalmologistas generalistas na sua prática diária e pode hiperestimar a habilidade diagnóstica para glaucoma em um serviço primário de atendimento oftalmológico.

Já foi previamente sugerido que estudos comparando técnicas objetivas com a avaliação subjetiva por oftalmologistas generalistas poderiam ajudar a determinar a utilidade dessas técnicas em uma situação clínica habitual.<sup>19</sup>

Considerando esses aspectos, os objetivos do nosso estudo foram:

- Avaliar a habilidade da avaliação subjetiva do disco óptico e da CFN por oftalmologistas generalistas e por um glaucomatólogo comparado a parâmetros objetivos de exames computadorizados de imagem representados pela tomografia de coerência óptica (Stratus OCT), oftalmoscopia confocal de varredura a laser (HRT III), e polarimetria de varredura a laser (GDx ECC) em discriminar olhos glaucomatosos de olhos normais.
- Avaliar a concordância entre a avaliação subjetiva do disco óptico e da CFN e parâmetros objetivos desses exames computadorizados de imagem.

2. Revisão da literatura

#### 2.1 GLAUCOMA

#### 2.1.1 DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA

Glaucoma é uma neuropatia óptica crônica progressiva, caracterizada por alterações típicas do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina, com repercussões características no campo visual.<sup>22</sup>

Alterações fisiopatológicas específicas nos axônios das células ganglionares da retina (fibras nervosas) levam a sua perda. <sup>23</sup> Eventos específicos como compressão e abaulamento posterior da lâmina cribrosa, obstrução no fluxo axoplasmático e degeneração subseqüente das fibras nervosas e morte de células ganglionares por interrupção do transporte de neurotrofinas são descritos em estudos histopatológicos. <sup>24,25</sup> A pressão intraocular é o principal fator de risco relacionado ao desenvolvimento dessa cascata eventos. A prevalência <sup>26</sup> e o risco para desenvolvimento de glaucoma <sup>27</sup> são progressivamente maiores quanto mais elevada for a PIO. Mesmo em casos com dano glaucomatoso que ocorrem com valores da PIO estatisticamente normais, a taxa de progressão da doença é diminuída se a PIO for reduzida. <sup>28,29</sup>

No entanto sugere-se que o fenômeno da neuropatia óptica glaucomatosa seja multifatorial e a participação de outros fatores chamados de não pressórico dependentes têm sido considerada. <sup>30,31</sup> Entre eles estão os fatores vasculares, fatores imunológicos, fatores genéticos, excitotoxicidade e outros.

No glaucoma, a perda de tecido neural leva a mudanças estruturais típicas na aparência do disco óptico e da camada de fibras nervosas durante 0 exame clínico pela oftalmoscopia ou através do exame de estereofotografias. Entre essas mudanças está o afilamento progressivo da rima neural e aumento da escavação do disco óptico. O afilamento da rima neural e a redução da camada de fibras nervosas observados no exame clínico pode ocorrer de maneira generalizada ou localizada. Em adição a essas mudanças outros sinais podem surgir como a hemorragia de disco em "chama de vela", atrofia peripapilar, palidez localizada da rima neural e a depressão localizada da lâmina cribriforme (conhecida como fosseta adquirida). 32-34

O comprometimento estrutural no glaucoma está associado ao dano funcional. No glaucoma, à medida que se perdem axônios do nervo óptico, ocorre redução ou perda da função visual na área da retina correspondente a essas fibras nervosas perdidas, detectada pelo exame de campo visual. A perda de campo visual geralmente se inicia na médio-periferia, estendendose de maneira centrípeta para resultar em um campo tubular ou ilha temporal de visão. Estudos prévios já demonstraram o desenvolvimento de alterações estruturais clinicamente detectáveis antes da observação de

7

defeitos funcionais determinados por perimetria acromática, <sup>35-39</sup> ressaltando a importância da avaliação do disco óptico e da CFN no diagnóstico precoce dessa doença.

#### 2.1.2 EPIDEMIOLOGIA, PROPEDÊUTICA E DIAGNÓSTICO

O glaucoma atinge mais de 67 milhões de pessoas no mundo dos quais estima-se que 6.6 milhões sejam cegos, sendo portanto um importante problema de saúde pública mundial. <sup>40</sup> Nos Estados Unidos, o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) afeta mais de 2 milhões de indivíduos e esse número tem projeção para chegar até 3.4 milhões de pessoas em 2020. <sup>41</sup> A cegueira pelo glaucoma tem ampla possibilidade de prevenção através do diagnóstico adequado, tratamento efetivo e monitoramento contínuo.<sup>42</sup> No entanto a natureza da maioria dos casos de glaucoma é tal que tipicamente escapa à detecção até os seus estágios finais a não ser que a avaliação oftalmológica seja realizada periodicamente para detectar a doença em seus estágios iniciais. O manejo com sucesso do paciente com glaucoma requer um envolvimento ativo do mesmo a longo prazo.

Estudos de prevalência em populações de países desenvolvidos têm demonstrado de maneira consistente que até 50% dos casos de GPAA distribuídos em populações caucasianas ainda não haviam sido diagnosticados. <sup>43-45</sup> Em pacientes chineses de Singapura, essa porcentagem chega a 91% para casos de GPAA, mas 29 % para casos de

9

glaucoma primário de ângulo fechado (GPAF), presumidamente porque o curso clínico do GPAF costuma vir acompanhado de um maior número de sintomas. <sup>46</sup>

Um número significativo de evidências sugere que os casos de glaucoma iniciais não são os únicos subdiagnosticados na população. Um estudo recente avaliando consecutivamente 220 casos novos de glaucoma recém diagnosticados em uma clínica oftamológica de um hospital do Reino Unido reportou que 50% dos mesmos apresentavam defeitos de campo visual nos 5 graus centrais de fixação. <sup>47,48</sup> Outro estudo mostrou que entre os casos de glaucoma recém-diagnosticados, entre 6% e 10% apresentavam cegueira em pelo menos um dos olhos. <sup>49</sup>

Apesar da possibilidade do diagnóstico atrasado estar relacionado à falta de avaliação oftalmológica, oportunidades perdidas pelo oftalmolologista também podem contribuir para essa dificuldade. Na Suécia, um programa de 5 anos com término em 1997 realizou um rastreamento para glaucoma utilizando tonometria e fotografia fundoscópica com exame inicial e identificou 402 casos não diagnosticados de glaucoma de ângulo aberto. Desses novos casos diagnosticados de glaucoma, 67% dos pacientes haviam sido previamente examinados por um oftalmologista, sendo que em 17% o exame ocorreu nos últimos dois anos. <sup>50</sup> Na Austrália, 51% dos pacientes com glaucoma subdiagnosticados e identificados no "Melborne Visual Impairment Project" haviam sido avaliados por um oftalmologista, optometrista ou os dois no ano anterior. <sup>51</sup> Alguns casos não diagnosticados de GPAA podem ter resultado de diferentes critérios de diagnóstico ou pela progressão da doença entre as avaliações. No entanto é mais provável que a maioria dos casos subdiagnosticados ocorra por uma avaliação do glaucoma com menor acurácia.

Na prática clínica a efetividade para detectar glaucoma em um ambiente de atenção primária para cuidados oftalmológicos, pode não ser boa. <sup>50,51</sup> Isso pode estar relacionado à extensão limitada do exame que é muitas vezes realizado nesse ambiente. <sup>52</sup> A Academia Americana de Oftalmologia tem recomendado os seguintes elementos para um exame oftalmológico completo que tem relevância para a melhor detecção do glaucoma: PIO, gonioscopia, exame do segmento anterior na lâmpada de fenda, avaliação do disco óptico e da camada de fibras nervosas com documentação, e campo visual de acordo com os fatores de risco e achados clínicos. <sup>53</sup>

O rastreamento em populações de risco elevado como indivíduos de origem negra, idosos e pessoas com menores condições sócio-econômicas para detectar glaucomas subdiagnosticados pode complementar o exame ocular periódico. <sup>54</sup> No entanto, muitos obstáculos para um programa de rastreamento em larga escala da principal forma de glaucoma ainda existem. Entre esses obstáculos estão a falta de um teste inteiramente satisfatório e a falta de argumentos econômicos para justificar os recursos necessários quando comparados a outros programas de prevenção.

#### 2.1.3 MÉTODOS DE IMAGEM

## 2.1.3.1 FOTOGRAFIAS ESTEREOSCÓPICAS DO DISCO ÓPTICO E DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS

Descrições e desenhos do disco óptico têm sido utilizados para documentar os resultados de exames do disco óptico. Essas técnicas, no entanto, provaram ser menos satisfatórias do que a documentação fotográfica. A fotografia do disco óptico é considerada um indispensável auxílio à avaliação clínica e tornou-se a técnica padrão para a documentação permanente dos achados do disco óptico nos pacientes com glaucoma. <sup>55,56</sup> Ela permite o estudo detalhado do disco óptico sem a necessidade de submeter o paciente ao desconforto de uma fundoscopia prolongada. As desvantagens principais dessa técnica são o custo do retinógrafo e a necessidade de um examinador habilidoso e experiente.

A fotografia do fundo de olho foi possível graças ao desenvolvimento da oftalmoscopia com menor reflexo no final do século dezenove. <sup>57</sup> O primeiro retinógrafo prático foi desenvolvido por Nordenson na primeira parte do século vinte. <sup>58</sup> Técnicas para se obter fotografias estereoscópicas do fundo de olho surgiram rapidamente depois. <sup>59</sup>

A técnica de fotografia estereoscópica do fundo de olho evoluiu diretamente de avanços realizados de maneira independente na oftalmoscopia, filmes de fotografia, *flash*, e desenho da câmera.

Comparadas às imagens bidimensionais. fotografias as estereoscópicas coloridas do disco óptico são um método mais confiável documentar informações importantes relacionadas para ao anel neuroretiniano, camada de fibras nervosas peripapilar, vasos retinianos e a escavação assim como outros aspectos qualitativos relevantes à neuropatia óptica glaucomatosa. Essa técnica de imagem pode ser obtida por meio de duas fotos em següência, realizada utilizando um deslocamento manual do *joystick* da câmera para obter imagens estéreo através de lados opostos da pupila. De maneira alternativa uma peça acessória conhecida como separador estéreo de Allen pode ser empregado para criar imagens estéreo do disco. Desenvolvido por Lee Allen em 1964, 60 o protótipo original consistia em um adaptador especial que foi desenhado para se encaixar na parte posterior do retinógrafo o gual era equipado com uma magnificação de duas vezes. Esse acoplamento resulta em uma magnificação de 5 vezes para impressão.

Outra maneira de realizar a fotografia estereoscópica do disco óptico é através de fotografias simultâneas com duas câmeras que utilizam o princípio da oftalmoscopia indireta (Retinógrafo estereoscópico de Donaldson <sup>61</sup>) ou utilizando um separador de prisma gêmeo. <sup>62</sup>

Uma vez realizada a documentação fotográfica adequada do disco óptico, oftalmologista tem a responsabilidade em se tornar amplamente familiar com a morfologia clínica do dano glaucomatoso porque a avaliação do disco óptico e da camada de fibras nervosas peripapilar fornece a evidência precoce mais convincente dessa condição. Uma anormalidade clinicamente detectável dessas estruturas está freqüente presente nos estágios iniciais da doença,<sup>23</sup> antes dos defeitos na perimetria automatizada.

Estudos foram reportados sobre a sensibilidade e a especificidade de características clínicas do disco óptico para o diagnóstico de glaucoma. Em estudo realizado por Tielsch <sup>63</sup> observou-se que a razão escavação/disco vertical maior do que 0,5 apresentava sensibilidade e especificidade de 29% e 98%, respectivamente.

Jonas *et al* <sup>64</sup> estudaram as características qualitativas de certos parâmetros do disco óptico. As características com maior acurácia diagnóstica foram a rima neural mais fina fora do setor temporal, a área de escavação maior do que a área da palidez, a perda de fibras nervosas clinicamente detectável e a área larga de atrofia peripapilar.

Em estudos com discos ópticos muito largos e discos ópticos muito pequenos, onde o tamanho da escavação e a razão escavação/disco podem levar a julgamento errôneo, as seguintes características foram mais úteis na distinção de discos glaucomatosos de discos normais: escavação verticalmente oval, afilamento localizado da rima inferior [violação da regra ISNT (ordem do setor com rima mais espessa: inferior > superior > nasal > temporal)], área larga de atrofia peripapilar associada à presença de zona beta, e perda de fibras nervosas. <sup>65-67</sup>

Quigley *et al* <sup>68</sup> relataram que exames seriados da camada de fibras nervosas foram mais sensíveis do que a avaliação de fotografias do disco óptico em prever perdas progressivas no campo visual em pacientes com glaucoma inicial. Esse achado não foi confirmado por O'Connor *et al* <sup>69</sup> os

quais relataram que a avaliação do disco óptico foi superior a outros métodos, incluindo o exame da camada de fibras nervosas, em determinar corretamente a presença de dano glaucomatoso inicial. Mesmo os equipamentos mais sofisticados para realizar fotografias fundoscópicas apresentam limitações para aplicação clínica relacionada a avaliação subjetiva e qualitativa da interpretação das imagens, a qual pode variar de acordo com o examinador. A experiência e o treinamento do examinador podem ter efeitos importantes sobre a especificidade e a sensibilidade da avaliação do disco óptico. Margolis et al 70 avaliaram um programa de intervenção educacional de curto período que instruía residentes e internos que realizavam atendimento oftalmológico primário no reconhecimento de alterações glaucomatosas do disco. Os autores observaram que após a intervenção, os residentes e internos mostraram uma melhora na sensibilidade e na especificidade em detectar sinais oftalmoscópicos do glaucoma no disco óptico. Em recente revisão, Susanna e Vessani<sup>34</sup> levantaram os aspectos e as estratégias mais relevantes para uma abordagem sistemática do disco óptico e CFN na investigação do glaucoma, com o intuito de aperfeiçoar a acurácia dessa técnica de avaliação.

### 2.1.3.2 OFTALMOSCOPIA CONFOCAL DE VARREDURA A LASER

O princípio da oftalmoscopia confocal de varredura a laser <sup>71, 72</sup> se baseia em um feixe de luz emitido pelo aparelho e colocado em foco com um plano específico no fundo de olho. A luz refletida pela estrutura ocular é recebida por uma unidade fotodetectora passando por um orifício de um diafragma o qual é confocal (ou opticamente conjugado) com a fonte de luz. Dessa maneira somente a luz do plano em foco é detectada, o que permite uma melhor resolução e contraste da imagem. Esse processo permite a atenuação de luzes emitidas por reflexos da córnea, cristalino, vítreo ou reflexos difusos do fundo de olho os quais não entram na abertura do sistema de captação da imagem. <sup>73</sup>

A varredura de pontos sucessivos pelo laser em um determinado plano focal do fundo de olho irá fornecer informações para a construção de uma imagem bidimensional. Em cada instante, apenas um ponto é iluminado e a luz refletida determina o brilho do ponto refletido (chamado de *pixel*) em um monitor do computador. Através da obtenção de imagens bidimensionais em planos sucessivos de profundidade no tecido estudado, pode-se construir uma imagem tridimensional.

Atualmente, o instrumento comercialmente disponível que utiliza a oftalmoscopia confocal de varredura a laser é o HRT (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engeneering, Dussendorf, Alemanha).

Desde sua concepção o HRT sofreu importantes modificações. O HRTII é um instrumento completamente automático para a aquisição das imagens, desenvolvido para ser utilizado na prática clínica para estudo da morfologia do disco óptico.<sup>74</sup> Esse instrumento utiliza um laser de diodo de 675nm com fonte de luz para medir a refletividade dos milhões de pontos em múltiplos planos focais consecutivos, utilizando 0,0024 segundos por plano. Uma série de 16 a 64 secções ópticas são obtidas em aproximadamente 0,5 a 2 segundos, dependendo da profundidade da escavação do disco. Cada secção óptica consiste em 384 X 384 pixels e abrange um campo de 15<sup>0</sup> X 15<sup>0</sup> na retina. Três séries consecutivas de varredura são obtidas automaticamente.

Após a obtenção das imagens, o aparelho requer a delimitação da área de interesse estudada para fornecer parâmetros de medida. Dessa maneira o examinador necessita delinear manualmente no computador do aparelho os limites do disco óptico definidos pela margem interna do anel escleral de Elschnig. Após essa etapa o programa de computador do aparelho irá automaticamente estabelecer um plano de referência na imagem topográfica tridimensional. O aparelho define que acima desse plano está a camada de fibras nervosas e a rima neural e abaixo, a escavação. O plano de referência localiza-se numa posição paralela à superfície retiniana e a 50 µm abaixo da mesma na margem temporal do disco óptico (entre 350<sup>0</sup> e 356<sup>0</sup>).

A partir daí o aparelho irá fornecer vários parâmetros topográficos da região estudada conhecidos com medidas estereométricas as quais fornecem informações globais e regionais relacionadas à área do disco, área e volume da rima neural, escavação e variação da altura da superfície
retiniana. Em adição o programa de computador do aparelho fornece uma estimativa indireta da CFN. A partir do HRTII, um novo parâmetro diagnóstico foi introduzido: a classificação pela análise de regressão de Moorfields.<sup>75</sup> Nesta análise, a área da rima neural do paciente é comparada com valores normais, levando em conta a área do disco óptico em questão, considerando a influência desse parâmetro sobre o outro.<sup>76</sup> Esta análise é baseada em intervalos de confiança da normalidade obtidos a partir de uma análise de regressão linear do logarítmo da área da rima neural vs a área do disco óptico em uma população de indivíduos saudáveis.<sup>33</sup>

A reprodutibilidade das medidas topográficas pela oftalmoscopia confocal de varredura a laser é em geral boa, com desvio-padrão das medidas de altura por pixel do HRT em torno de 20 µm em cada um dos 65 mil locais da imagem topográfica.<sup>6</sup>

Diversos estudos avaliando o HRT em sua versão original demonstraram boa reprodutibilidade, com coeficientes de variação baixos, embora com alguma diferença entre os diversos parâmetros fornecidos pelo aparelho. Rohrschneider et al <sup>77</sup>, avaliando uma amostra de 39 indivíduos que incluíam pacientes com glaucoma, suspeitos e indivíduos normais, relataram coeficientes de variação entre 2,9% e 5,2% para os parâmetros estereométricos área de escavação, volume da escavação, profundidade média da escavação e profundidade máxima da escavação. Iester et al <sup>78</sup> observaram que os parâmetros com menor variação interobservador foram: terceiro momento, profundidade máxima de escavação, variação na altura de contorno e média da altura de contorno. Estudos mostram que entre as

fontes de variabilidade dos parâmetros estão o processo de aquisição das imagens em si <sup>79</sup> e o traçado manual da linha de contorno na margem do disco óptico para os parâmetros que dependam da mesma. <sup>80</sup>

Em estudo com o HRT II, Sihota et al <sup>81</sup> mostraram variabilidade testereteste dos parâmetros esterométricos semelhante à descrita anteriormente para o HRT. Os autores também observaram que olhos com astigmatismo maior do que 1 dioptria não corrigido e acuidade visual pobre tiveram maior variabilidade nos parâmetros estudados. A análise de regressão de Moorfields foi inconsistente em 52% dos casos, quando a imagem foi repetida.

As medidas topográficas do disco óptico obtidas com o HRT mostram boa correlação com o aspecto do disco óptico observado à oftalmoscopia e com medidas obtidas através de estereofotografias<sup>7</sup> e planimetria.<sup>82</sup> Apesar disso recentemente Barkana *et al*<sup>83</sup> observaram uma larga faixa de diferenças na estimativa do tamanho do disco óptico pelo HRT II e pela fundoscopia. Os autores concluíram que esses achados impedem o uso intercambiado dessas medidas na prática clínica.

A correlação entre os parâmetros estereométricos do HRT e os parâmetros da perimetria automatizada já foi estudada. Correlações estísticamente sgnificativas foram observadas entre índices globais *Mean Deviation* (MD) e *Corrected Pattern Standard Deviation* (CPSD) com diversos parâmetros topográficos do disco óptico.<sup>84,85</sup> Em estudo realizado por lester *et al* <sup>86</sup> observou-se que em muitos casos essas correlações eram

melhores com parâmetros setoriais superiores e inferiores do que com seus equivalentes globais.

A comparação das medidas do HRT entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais revelou diferenças significativas nos parâmetros topográficos relacionados a área e volume da rima neural, espessura da CFN e escavação.<sup>87,88</sup>

Apesar das diferenças entre as medidas topográficas detectadas por esses estudos, a habilidade em separar olhos normais de olhos glaucomatosos com o HRT é dificultada pela ampla variabilidade anatômica do disco óptico em indivíduos normais e a sobreposição de suas medidas com as medidas de indivíduos portadores de glaucoma. Estudos que avaliaram essa capacidade discriminatória mostram sensibilidades que variam de 62% a 87% e especificidades que variam de 80% a 96% dependendo dos parâmetros do HRT estudados. <sup>10,75,89</sup>

A análise de regressão de Moorfields desenvolvida por Wollstein *et al*<sup>75</sup> mostrou sensibilidade de 84% e especificidade de 96% em estudo realizado por esses autores.

Várias abordagens matemáticos foram calculadas para se encontrar um algoritmo que possa fazer melhor utilização desses parâmetros para distinguir olhos glaucomatosos de olhos normais. A função linear discriminatória é uma dessas abordagens e envolve uma combinação linear de parâmetros que possa fazer melhor essa distinção.<sup>6,10</sup>

Mikelberg *et al*<sup>10</sup>, combinando 3 parâmetros topográficos (volume da rima neural, variação na altura do contorno [*height variation contour* (HVC)] e

Terceiro Momento] em uma função linear discriminatória (LDF Mikelberg), observaram uma sensibilidade de 87% e especificidade de 84% para separar olhos glaucomatosos de olhos normais. Essa boa habilidade discriminatória não foi observado por Miglior *et al* <sup>90</sup>e Barboza *et al* <sup>88</sup> utilizando populações diferentes.

Em estudo com 99 olhos normais e 50 olhos com glaucoma inicial, Bathija *et al* <sup>14</sup> observaram que a melhor fórmula combinava a medida da forma da escavação terceiro momento, a área da rima, a variação de contorno da altura e a camada de fibras nervosas fornecendo uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 88%. Os autores também observaram que as características da população estudada possivelmente influenciam o poder discriminatório dessas fórmulas.

É importante considerar que diferenças nos resultados entre os estudos devem-se a diferenças na metodologia empregada, incluindo diferentes parâmetros, composição étnica da população e grau de comprometimento pelo glaucoma nos pacientes estudados.

Uma limitação no HRT tem sido sua dependência do operador em delimitar a margem do disco antes que parâmetros topográficos do disco óptico possam ser calculados. A linha de contorno é normalmente colocada na borda interna do anel escleral e muitas das medidas quantitativas dependem da colocação adequada da linha. A delimitação da margem do disco adiciona mais tempo de processamento e diferenças na maneira como é realizada podem levar a variabilidade interobservador nos parâmetros

esterométricos. Além disso muitos desses parâmetros do disco óptico são calculados com um plano de referência.

A última versão do programa de computador do HRT (versão 3.0) inclui um sistema completamente automatizado para suporte de decisão diagnóstica conhecido como "glaucoma probability score" (GPS). Essa análise não se baseia em uma linha de contorno e seu cálculo é baseado na forma do disco óptico e do pólo posterior. A técnica fornece dados estereométricos aplicando um modelo automático da forma da cabeça do nervo óptico como sugerido por Swindale et al.<sup>18</sup> Um método de classificação automatizada baseada em experiência Bayesiana compara os parâmetros de uma superfície tridimensional posicionada sobre a área do disco óptico e da retina peripapilar aos obtidos em discos ópticos saudáveis e discos ópticos glaucomatosos e deriva um índice numérico para a probabilidade do dano. Duas medidas do aspecto da camada de fibras nervosas peripapilar (curvatura da camada de fibras nervosas peripapilar horizontal e vertical) e três medidas da forma do disco óptico (profundidade de escavação, inclinação da rima neuroretiniana e tamanho da escavação) são utilizados pelo classificador por aprendizado de máguina vetorial de relevância (relevance vector machine learning classifier) para estimar a probabilidade de se ter glaucoma entre 0% e 100%.

O resultado do GPS é automaticamente classificado em 3 categorias: fora dos limites normais (GPS > 64%), limítrofe (GPS entre 24% e 64%) e dentro dos limites do normal (GPS <24%).<sup>91</sup> Como o cálculo do GPS é baseado na forma geral da cabeça do nervo óptico e do pólo posterior e não se baseia na delimitação da margem do disco para seu cálculo ele pode ser menos influenciado pelo tamanho do disco óptico do que os parâmetros convencionais do HRT e a análise de regressão de Moorfields.

O novo programa também inclui um banco de dados mais amplo e específico para etnia, com informações de 733 indivíduos de origem caucasiana e 215 indivíduos de origem afro-americana. Baseado em um banco de dados mais amplo, as equações da análise de Moorfields foram modificadas. Em adição, os parâmetros estereométricos do exame são comparados com os valores normativos do banco de dados e também entre os olhos.

A habilidade diagnóstica para glaucoma do HRTIII com o novo banco de dados e com o GPS foi estudada por alguns autores.  $^{92,93}$  Zelefsky *et al*  $^{92}$ observaram que o banco de dados mais amplo e específico para etnia do HRT III aumenta a sensibilidade mantendo a especificidade para indivíduos caucasianos e aumenta a sensibilidade mas diminui a especificidades para indivíduos de origem negra. Coops *et al*  $^{93}$  observaram que a habilidade diagnóstica do GPS com a do MRA foram semelhantes e que a mesma era fortemente dependente do tamanho do disco. Em discos ópticos grandes os dois métodos produziram muitas classificações falso-positivas. De maneira correspondente, a sensibilidade ao dano glaucomatoso inicial é provavelmente baixa em discos ópticos pequenos. Zangwill *et al*  $^{91}$ compararam o efeito do tamanho do disco e a severidade da doença sobre o GPS e o MRA para discriminar olhos glaucomatosos de olhos normais. Os autores observaram que os resultados classificados como "fora dos limites normais" do GPS tenderam a apresentar maior sensibilidade e de certa maneira menor especificidade e menores razões de probabilidade do que os resultados do MRA. As razões de probabilidade sugerem que o GPS poderia ser mais útil para confirmar um disco normal, enquanto que o MRA seria mais interessante na confirmação de uma suspeita de glaucoma. Nesse estudo discos ópticos maiores e dano glaucomatoso mais severo estavam associados com uma sensibilidade maior quando as especificidades eram fixas tanto para o GPS como para o MRA.

#### 2.1.3.3 POLARIMETRIA DE VARREDURA A LASER

A polarimetria de varredura a laser é uma tecnologia não invasiva desenvolvida para avaliar quantitativamente a camada de fibras nervosas da retina utilizando uma fonte de luz polarizada proveniente de um laser diodo (780  $\eta$ m de comprimento de onda).<sup>94</sup>

A CFN contém microtúbulos, organelas intracelulares cilíndricas com diâmetro muito menor do que a luz incidente. Esse aspecto associado ao arranjo paralelo dos microtúbulos confere a propriedade de birrefringência.<sup>95</sup> Uma estrutura birrefringente é capaz de alterar o estado da luz polarizada que passa através dela. Quando uma luz polarizada incide sobre um meio birrefringente, o raio é decomposto em um raio ordinário e um extraordinário, de maneira que um apresenta uma velocidade diferente em relação ao

outro.<sup>96</sup> Este fenômeno é conhecido com retardo da polarização e está linearmente relacionado à espessura e propriedades ópticas do meio birrefringente. Desta forma, uma luz polarizada incidindo sobre a CFN irá sofrer uma diminuição de velocidade em um dos seus componentes que passa perpendicularmente aos microtúbulos, enquanto que seu outro componente que passa paralelo não sofrerá esse efeito. O retardo é medido pela diferença desses dois componentes e é relacionada linearmente com a espessura da CFN.

O analisador da camada de fibras nervosas - GDx® (Laser Diagnostic Technologies, San Diego, CA, Estados Unidos) é um polarímetro de varredura a laser comercialmente disponível que se propõe a medir, *in vivo*, a espessura da camada de fibras nervosas da retina. A unidade de varredura direciona o feixe de laser para uma posição adjacente onde o procedimento citado acima é repetido. Uma varredura completa consiste de 256 X 256 posições retinianas individuais, denominadas *pixels*. Sendo assim o aparelho calcula o retardo em 65536 *pixels*, em um campo de exame de aproximadamente 15<sup>0</sup>. O tempo necessário para completar a varredura é de 0,7 segundos e um algoritmo de computador calcula o retardo em cada posição retiniana. A última versão desse instrumento, o GDxVCC, foi lançado em 2003.

A camada de fibras nervosas não é a única estrutura birrefringente no olho. A camada de fibras de Henle na mácula também é birrefringente. Essa camada consiste de alongamento de axônios de fotorreceptores estendendo-se radialmente a partir da fóvea, sendo estruturalmente similar à CFN, mas com uma maior uniformidade.<sup>97</sup> A córnea e em menor importância, o cristalino também exibem birrefringência.<sup>98</sup> Como todas as estruturas birrefringentes causam uma mudança no estado de polarização de um feixe de luz, a acurácia das medidas da CFN com a polarímetro de varredura a laser depende da habilidade de se extrair o retardo da CFN da medida total de retardo. Com a intenção de minimizar a birrefringência corneana, as versões iniciais desse instrumento tinham um componente integrado que compensava de maneira fixa a contribuição dessa estrutura.

Estudos já demonstraram uma boa correlação entre as medidas de retardo obtidas com a polarimetria a laser e a espessura histológica da CFN. Utilizando olhos de macacos hemisseccionados, Weinreb *et al*<sup> $\beta$ 4</sup> observaram que cada grau de retardo medido pelo aparelho correspondia a aproximadamente 7,4 µm de espessura da CFN. Outros estudos observaram boa correlação entre as medidas fornecidas pelo polarímetro e as medidas histológicas em diferentes setores ao redor do disco com exceção do setor nasal<sup>99, 100</sup> Em estudo histológico recente com o GDxVCC em olho humano, Blumenthal *et al*<sup>101</sup> demonstraram maiores valores de retardo nos pólos superior e inferior (padrão de "dupla corcova"), onde se observa maior concentração de fibras nervosas e menores valores de retardo a medida que se distancia do disco óptico, o que é compatível com os aspectos anatômicos da distribuição da CFN. Esses achados confirmaram o que se havia observado em estudo de Weinreb *et al.*<sup>4</sup> com versão anterior do GDx em indivíduos normais.

Fatores como idade mais avançada<sup>102</sup> e origem negra<sup>103</sup> estão relacionados a menor medida de retardo com o GDx.

Medidas de reprodutibilidade intraoperador aceitáveis com o polarímetro de varredura a laser foram originalmente demonstradas por Weinreb *et al* <sup>4</sup> mostrando coeficiente de variação (CV) em torno de 4,5% e por Chi *et al* <sup>104</sup> (CV variando entre 3,59% a 10,20% para indivíduos normais e pacientes com glaucoma). Hoh *et al* descreveram reprodutibilidade intraoperador excelente<sup>105</sup>. Em estudo recente Blumenthal encontrou CV entre 5,1% a 8,6% para o GDxVCC.<sup>106</sup>

A habilidade em separar indivíduos com glaucoma de indivíduos normais com o GDx foi estudada por vários autores. <sup>5,107</sup> Os estudos demonstram que a determinação da sensibilidade e especificidade dos parâmetros estudados é entre outros fatores, fundamentalmente ligada à severidade do dano glaucomatoso na população estudada. As diferenças entre os resultados dos estudos podem ser atribuídas a diferenças no nível de comprometimento das populações com glaucoma avaliadas. Pacientes com glaucoma mais avançado apresentam menores valores medidos dos parâmetros fornecidos pelo GDx comparados a pacientes com glaucoma inicial, o que facilita a sua identificação em relação a indivíduos normais.

Em uma das versões iniciais do GDx, Tjon-fo-Sang e Lemij <sup>107</sup> encontraram sensibilidade e especificidade elevadas (96% e 93%, respectivamente) para a detecção do glaucoma utilizando a polarimetria a laser. Neste estudo os autores avaliaram pacientes com glaucoma e diferentes níveis de comprometimento do campo visual, incluindo casos avançados. Os altos valores de sensibilidade e especificidade encontrados por esses autores não foram observados por outros estudos que utilizaram populações com menor nível de comprometimento da doença <sup>5,108-110</sup> Weinreb et al,<sup>5</sup> em um estudo com 84 indivíduos normais e 83 pacientes com glaucoma associado a defeitos de campo visual inicial a moderado, observaram que o melhor parâmetro estudado foi uma função linear discriminatória (LDF - linear discriminant function) utilizando a melhor combinação de parâmetros fornecidos pelo aparelho, mostrou uma sensibilidade de 74% e especificidade de 92%.

Parâmetros como o *The Number*<sup>111,112</sup> e abordagens como a análise de Fourrier<sup>113,114</sup> também foram destacados por outros autores com úteis na diferenciação de pacientes normais e glaucomatosos.

O aparelho de polarimetria de varredura a *laser* sofreu diversas modificações tanto no *hardware* como no *software* a medida que novas versões foram lançadas.

O compensador corneano fixo das versões iniciais do GDx assumia que todos os indivíduos tinham o eixo mais lento de birrefringência corneana situado a 15<sup>0</sup> nasal inferior e uma magnitude de 60 ηm. Estudos posteriores mostraram que a magnitude<sup>16</sup> e o eixo<sup>115</sup> da polarização corneana são variáveis entre os indivíduos e fortemente correlacionados com a medida da espessura da CFN obtida com essas versões do polarímetro de varredura a laser. Considerando que uma grande faixa dessas medidas desvia-se de maneira significativa dos valores assumidos pelo compensador fixo proposto

originalmente, elas representam uma fonte significativa de erro no acesso da CFN pelo GDx.<sup>116</sup>

Com o intuito de neutralizar de maneira adequada a influência da birrefringência corneana sobre a medida da camada de fibras nervosas, uma versão comercial mais recente desse instrumento (GDxVCC) passou a apresentar um compensador variável de córnea integrado, o qual determina e neutraliza a magnitude e o eixo da polarização específica de cada olho examinado, utilizando o conceito da mácula como um polarímetro intraocular.<sup>14</sup>

Vários estudos mostraram que polarímetro de varredura a laser com compensador variável de córnea, melhora consideravelmente a relação entre estrutura e função,<sup>117-119</sup> a concordância com outros instrumentos de imagem,<sup>120,121</sup> e a habilidade para detecção do glaucoma comparado ao polarímetro com compensador fixo de córnea.<sup>15,122-124</sup>. Apesar desses achados, doenças maculares podem introduzir erros na maneira utilizada para a compensação corneana e estratégias alternativas foram propostas. <sup>116,125</sup>

Mesmo com a compensação adequada da córnea, algumas imagens do GDxVCC são caracterizadas por padrões atípicos de birrefringência nos quais as áreas mais brilhantes de retardo não são consistentes com a as porções histologicamente mais espessas da camada de fibras nervosas peripapilar localizadas na região superior e inferior ao redor do disco. Olhos com padrão atípico são caracterizados por áreas variadas de retardo elevado arranjadas em um padrão radial, frequentemente com áreas de retardo elevado nos setores nasal e temporal.<sup>126</sup> Os mecanismos propostos para imagens atípicas incluem: idade avançada, miopia e epitélio pigmentar da retina reduzido. Um módulo de aperfeiçoamento [enhanced corneal compensation (ECC)] foi descrito recentemente para melhorar a razão sinal/ ruído e eliminar artefatos associados com padrão atípico de birrefringência. <sup>127-129</sup> O algoritmo do ECC introduz um erro de birrefringência predeterminado para mudar a medida do retardo total para um valor maior com intenção de remover o ruído e reduzir padrões atípicos. <sup>127</sup> O montante do erro de birrefringência introduzido é determinado utilizando o padrão de birrefringência da região macular e, depois, é matematicamente removido ponto a ponto do padrão de birrefringência do compensador variável de córnea para melhorar o sinal e obter um padrão de retardo da CFN com menor quantidade de ruído.

Em recente estudo com 84 indivíduos normais e 45 pacientes com glaucoma Sehi *et al* <sup>17</sup> observaram que o GDxECC reduz de maneira significativa a freqüência e severidade de imagens atípicas de birrefringência comparado ao GDxVCC e melhora a correlação entre as medidas da camada de fibras nervosas e a função visual avaliada pelo índice global MD da perimetria automatizada acromática. Em olhos com padrão atípico de birrefringência moderado a severo, a medida da média inferior da CFN obtida com o GDxECC forneceu melhor habilidade para separar pacientes com glaucoma de indivíduos normais. Em um outro estudo realizado pelo mesmo autor, observou-se que as medidas da CFN obtidas pelo GDxECC apresentaram uma melhor correlação com as medidas da CFN realizadas

pelo OCT do que as obtidas com o GDxVCC. <sup>130</sup> Em estudo realizado por Medeiros *et al* <sup>131</sup> com 102 olhos de 68 pacientes com glaucoma e 94 olhos de 55 indivíduos normais, observou-se melhor habilidade diagnóstica com o GDxECC em relação ao GDxVCC na detecção de pacientes com glaucoma que apresentavam padrões atípicos de imagem mais severos no GDxVCC e pacientes em estágios iniciais da doença.

### 2.1.3.4 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

Na última década, avanços em óptica, fibras ópticas e tecnologia relacionada a laser levaram ao desenvolvimento de uma tecnologia biomédica de imagem óptica, com alta resolução e sem contato com a estrutura examinada, conhecida como tomografia de coerência óptica (OCT).<sup>132</sup> De maneira análoga ao sistema de imagem da ultrassonografia, o OCT fornece imagens bidimensionais seccionais cruzadas do tecido medindo o atraso do reflexo e a intensidade da luz próxima do infravermelho refletida por estruturas teciduais com diferentes índices de refração. Essa tecnologia incorpora o princípio físico da interferometria de baixa coerência que utiliza a informação advinda de medidas das chamadas franjas de interferência para determinações precisas de distâncias ou espessuras muito pequenas. Estas franjas são causadas pela interferência produzida por dois feixes de luz coerentes (cuja relação entre as fases das ondas luminosas não varia com o tempo). A existência de coerência é um requisito necessário para as duas ondas apresentarem interferência. No OCT a luz de baixa

coerência é produzida por uma fonte de diodo, próxima da faixa de luz infravermelha (820 ηm) que é acoplada ao interferômetro de Michelson.<sup>132</sup> O interferômetro apresenta um divisor de feixes que divide o feixe de luz em um feixe de referência e outro feixe de varredura. O primeiro é direcionado a um espelho de referência móvel, ao passo que o último é direcionado ao olho. Ambos os feixes são refletidos de volta para um detector do sinal. O padrão de interferência gerado pelos dois feixes refletidos fornece informações sobre a distância e a espessura das estruturas retinianas. Mudando a distância do espelho de referência, pontos de reflexão em profundidades diferentes no tecido podem ser medidos. A óptica do interferômetro também é montada de uma maneira na qual o raio de luz possa realizar um rastreamento lateral através do tecido e produzir uma imagem bidimensional, ponto a ponto.

A resolução axial do OCT foi sendo aprimorada desde suas versões iniciais até versões mais recentes. Em recente publicação Drexler *et al* <sup>133</sup> e Wollstein *et al* <sup>134</sup> mostraram imagens da retina com resolução axial próxima de 3 µm obtidas com um aparelho que utiliza um fonte de luz oriunda de um laser de titânio-safira, conhecido como *ultrahigh –resolution OCT*.

O Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California, EUA) é atualmente a versão comercial com o maior número de equipamentos distribuídos no mundo, chegando a mais de 6000 máquinas. Em relação às versões anteriores, esse instrumento apresenta maior velocidade para aquisição das imagens assim com melhor resolução podendo chegar a valores inferiores a 10 µm. <sup>135</sup> O Stratus OCT difere das versões anteriores

principalmente pela possibilidade de fornecer protocolos com 128 a 512 *Ascans*, cada um com 1024 pontos de informação (2 vezes maior do que as versões anteriores). O tempo de aquisição da imagem depende do protocolo utilizado e pode variar entre 0,32 a 1,92 segundos. Semelhante às versões anteriores, ele apresenta uma resolução transversal de 20 µm, podendo fornecer uma faixa de rastreamento de 2 mm no tecido estudado.

A imagem fornecida pelo Stratus OCT é apresentada por uma escala de cores inseridas artificialmente pelo computador de acordo com o grau de refletividade das estruturas oculares. Por convenção, as cores azul e preto representam áreas de baixa refletividade óptica e as cores vermelho e branco representam áreas de alta refletividade. Na imagem bidimensional fornecida pelo aparelho, a interface vítreo-retiniana é bem definida devido ao contraste entre o vítreo sem refletividade e as estruturas retinianas com alta refletividade. A primeira delas identificável logo após a interface vítreoretiniana é a CFN, com alta refletividade, representada principalmente pela cor vermelha. Outras estruturas localizadas mais posteriormente com alta refletividade observadas na imagem bidimensional são o epitélio pigmentar da retina e a coriocapilar.

A partir de varreduras de luz contornando a retina 360 graus ao redor do disco óptico, obtém-se informações reveladas em uma imagem bidimensional a qual é analisada pelo computador do aparelho através de um algoritmo matemático baseado em limiares de refletividade para definir o limite anterior e posterior da camada de fibras nervosas. Esses limites são representados por duas linhas brancas no mapa de cores. Críticas<sup>136</sup> e métodos de correção<sup>137</sup> à maneira na qual esses limites anterior e posterior da CFN são determinados já foram previamente reportadas.

# 2.1.3.4.1 Avaliação da camada de fibras nervosas pela tomografia de coerência óptica

A reprodutibilidade adequada das medidas da CFN intraobservador e interobservador pelo Stratus OCT em indivíduos normais foi demonstrada por Gurses-Ozden *et al.*<sup>12</sup>, utilizando os protocolos de varredura com 256 pontos dispostos em círculo de 3,4 mm de diâmetro ao redor do disco óptico em modo rápido e modo normal. O estudo mostrou que a espessura média da CFN foi o parâmetro mais reprodutível e a média da espessura nasal o menos reprodutível. Budenz *et al*<sup>138</sup> encontraram resultados semelhantes em olhos glaucomatosos. O mesmo autor observou que a variabilidade das medidas nos quadrantes e nos segmentos divididos em horas apresentaram maior variabilidade em relação à espessura média da CFN.

Em estudo realizado por Medeiros *et al* <sup>121</sup> comparando diversos instrumentos de imagem computadorizados, a espessura média da CFN inferior foi o melhor parâmetro do protocolo de CFN fornecido pelo Stratus OCT para separar olhos glaucomatosos de olhos normais com área sob a curva ROC igual a 0,92. Nesse estudo observou-se que resultados anormais para esse instrumento após comparação com banco de dados normativo estavam associados a fortes razões de probabilidade positivas. O mesmo autor, mais tarde em estudo comparando vários protocolos do Stratus OCT, observou que a espessura média inferior da CFN apresentava melhor

desempenho diagnóstico do que o melhor parâmetro de espessura macular.<sup>139</sup>

Em um estudo com 296 participantes, Sihota *et a.I*<sup>140</sup> confirmaram a habilidade do Stratus OCT em detector diferenças na medida da CFN peripapilar entre olhos normais e olhos glaucomatosos e também entre olhos glaucomatosos com diferentes níveis de comprometimento definidos pelo campo visual.

A correlação entre as medidas da CFN pelo Stratus OCT e os parâmetros do campo visual foram estudados por alguns autores.

Bagga *et al* observaram que perdas difusas na CFN podem ocorrer mesmo em olhos com defeitos localizados no campo visual. <sup>118</sup> Bowd *et al*.<sup>141</sup> realizaram um estudo comparando as relações entre estrutura e função em olhos glaucomatosos, hipertensos e normais, avaliadas por perimetria automatizada comparada a parâmetros do Stratus OCT, o GDxVCC, e o HRTII. Os autores mostraram que relação foi mais forte entre o setor temporal inferior da medida da CFN pelo Stratus OCT e o setor nasal superior do campo visual.

# 2.1.3.4.2 Avaliação da espessura macular pela tomografia de coerência óptica no glaucoma

As células ganglionares da retina (CGR) e a CFN são responsáveis por aproximadamente 30% a 35% da espessura retiniana na região macular.<sup>142</sup> O tamanho e a distribuição anatômica das CGR varia em todo o pólo posterior. <sup>143,144</sup> Aproximadamente 50% das CGR estão localizadas na

região macular 4 mm a 5 mm do centro da fóvea, com um pico de densidade celular ocorrendo a 750 -1110  $\mu$ m do centro dessa estrutura.<sup>145</sup>

Para determinar a espessura retiniana na região macular, o algoritmo computadorizado do Stratus OCT localiza a camada mais interna da retina na interface vítreo-retiniana e a camada mais externa da retina no segmento externo dos fotorreceptores. Esse último corresponde à região de baixa refletividade anterior a área de alta refletividade posterior da retina, correspondendo ao epitélio pigmentado da retina (EPR) e a camada coriocapilar. O algoritmo corresponde a uma linha branca na região mais interna da retina (correspondendo a borda anterior da CFN) e outra na região mais externa (correspondendo ao EPR/camada coriocapilar) e assim a distância entre as duas linhas corresponde a espessura macular.<sup>146</sup> Falhas nesse algoritmo de medida já foram demonstradas por alguns autores.<sup>147,148</sup> Apesar disso a reprodutibilidade das medidas da espessura macular com o OCT já foi comprovada.<sup>12,149,150</sup> Gurses-Ozden et al <sup>12</sup> obtiveram coeficientes de variação para valores de espessura foveal média entre 4,7 ± 2,6% a 6,4 + 5,5% (média ± desvio padrão). Nesse estudo também foi observado que as medidas de espessura macular foram mais reprodutíveis do que a espessura da CFN em indivíduos normais. Esses achados são esperados considerando que a avaliação da CFN é dependente do posicionamento do círculo de rastreamento pelo operador.

Diferenças na espessura macular entre olhos glaucomatosos e olhos normais com outra tecnologia de imagem já foram demonstrados.<sup>142</sup> Utilizando o protótipo e versão comercial inicial do OCT, Guedes *et al* <sup>3</sup>

observaram diferenças significativas na espessura macular média entre olhos glaucomatosos e olhos normais. Os autores revelaram que os parâmetros maculares apresentaram áreas sob a curva ROC (AROC) para diferenciar olhos normais de olhos com glaucoma inicial variando entre 0,62 e 0,73 para o modelo comercial e 0,63 a 0,77 para o protótipo do OCT. Esses valores foram menores do que os valores obtidos pela medida da CFN, sugerindo maior habilidade dos parâmetros obtidos com medidas dessa estrutura para detectar glaucoma. Em estudo realizado com o Stratus OCT, Medeiros *et al* <sup>139</sup> também observaram a menor habilidade dos parâmetros maculares para discriminar olhos glaucomatosos de olhos normais comparados aos parâmetros da CFN [AROC igual a 0,91 para o melhor parâmetro da CFN (espessura média inferior) e 0,81 para o melhor parâmetro da mácula (inferior externo); p<0,01]. Achados similares forma

# 2.1.3.4.3 Avaliação da topografia do disco óptico pela tomografia de coerência óptica

Além dos parâmetros de medida da CFN e da espessura macular, o aprimoramento no *software* do OCT permitiu a obtenção de informações da topografia do disco óptico através de protocolo específico. <sup>152</sup>

No Stratus OCT, as informações são obtidas através de 6 varreduras radiais passando idealmente pelo centro do disco óptico. Para preencher os espaços entre as varreduras, o instrumento utiliza a interpolação. Uma vez realizadas as varreduras radiais, O OCT automaticamente determina os limites do disco óptico em cada feixe de varredura a partir do fim da camada epitélio da retina/coriocapilar. representada pelo pigmentar Essa determinação automática pode ser corrigida manualmente caso o instrumento não consiga determinar esse limite de maneira adequada. O instrumento gera uma linha reta que conecta os limites da camada epitélio pigmentar da retina/coriocapilar em cada feixe de varredura e uma linha paralela à primeira e localizada a 150 µm anteriormente. Estruturas localizadas abaixo dessa linha são definidas como a escavação do disco e acima, como anel neural. Parâmetros relacionados à área do disco, área e volume da rima neural e da escavação são gerados por esse protocolo.

A necessidade de correção manual dos limites do disco em casos de erro pelo aparelho pode ser uma limitação desse protocolo do OCT. Lai *et al* <sup>153</sup> mostraram que diferenças significativas podem ser observadas entre a determinação automática e a determinação manual dos limites do disco pelo OCT na presença de atrofia peripapilar. No entanto os mesmos autores destacaram a boa correlação entre as duas formas de determinação dos limites do disco, não observando diferenças em sua habilidade diagnóstica para detectar glaucoma.

A reprodutibilidade das medidas topográficas pelo OCT foram avaliadas por Paunescu *et al.*<sup>150</sup> Os autores observaram que a reprodutibilidade para quase todos os parâmetros foi melhor para varreduras padrão com 128 e 256 *A*-*scans* em olhos dilatados, exceto para área do disco, volume integrado horizontal da rima, área integrada vertical da rima e

área integrada vertical da rima, os quais foram melhores antes da dilatação. O parâmetro com melhor reprodutibilidade foi a relação escavação/disco.

Uma investigação prévia realizada por Schuman *et al* <sup>152</sup> demonstrou que as medidas de topografia do disco óptico se correlacionam bem com as medidas topográficas obtidas com o HRT. Os autores observaram que as medidas da área do disco foram maiores e mais próximas dos valores sugeridos por estudos histológicos<sup>154-156</sup> (entre 2,48 mm<sup>2</sup> e 2,75 mm<sup>2</sup>) quando obtidas com o OCT quando comparadas às medidas com o HRT. Considerando que vários parâmetros de medidas topográficas são dependentes da área do disco, os mesmos também mostraram valores maiores com o OCT.

A habilidade discriminatória dos parâmetros topográficos do disco óptico medidos pelo OCT foi avaliada por Medeiros *et al* em uma população de 115 pacientes glaucomatosos e 114 indivíduos normais.

O parâmetro relação área escavação/disco foi o que mostrou melhor habilidade diagnóstica (AROC = 0,88). Comparando os 3 protocolos do OCT (espessura da CFN, topografia do disco óptico e espessura macular) os autores observaram habilidade similar dos parâmetros de espessura da CFN e da topografia do disco óptico e superior a espessura macular na detecção do glaucoma. A combinação dos melhores parâmetros da CFN e da topografia do disco óptico em uma fórmula discriminatória linear foi utilizada para avaliar uma população independente de pacientes (indivíduos brasileiros) e proporcionou uma área sob a curva ROC significativamente maior do que o melhor parâmetro isolado de todos os protocolos do OCT (espessura da CFN inferior). Wollstein *et al*<sup>151</sup> também compararam os protocolos de CFN, topografia do disco óptico e espessura macular e obtiveram resultados semelhantes, sugerindo melhor habilidade discriminatória para os dois primeiros. Nesse estudo o melhor parâmetro topográfico foi a área da rima com área sob a curva ROC igual a 0,97.

3. Casuística e Metodologia

### 3.1 PARTICIPANTES

Esse estudo de série de casos incluiu pacientes examinados no Setor de Glaucoma e no ambulatório geral da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todos os pacientes incluídos no presente estudo foram obtidos consecutivamente e preenchiam os critérios de inclusão descritos adiante. Todos os aspectos do protocolo estavam de acordo com as normas da Declaração de Helsinki. Foi obtido consentimento informado de todos os pacientes do estudo, após o esclarecimento dos objetivos e métodos da pesquisa. O protocolo desse estudo foi aprovado pela comissão de ética para análise de projetos de pesquisas (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo o qual incluía: medida da acuidade visual corrigida, exame biomicroscópico do segmento anterior, tonometria de aplanação de Goldmann, gonioscopia e fundoscopia utilizando lente asférica de 78 dioptrias marca Volk.

Os pacientes incluídos no estudo deveriam apresentar acuidade visual corrigida igual a 20/40 no olho selecionado, refração menor ou igual a

4 dioptrias esféricas e dentro de 3 dioptrias cilíndricas, ângulo aberto ao exame gonioscópico.

Foram excluídos pacientes com doença retiniana, uveíte ou neuropatia óptica não glaucomatosa, pacientes incapazes de fornecer consentimento informado ou incapazes de realizar todos os exames e pacientes com imagens de má qualidade do olho estudado.

Indivíduos que apresentassem os dois olhos elegíveis para o estudo tinham um dos olhos selecionados aleatoriamente.

Em adição ao exame oftalmológico, fotografias estereoscópicas do disco óptico, exames de imagem computadorizados e campos visuais foram obtidos de todos os participantes elegíveis.

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

Cada paciente realizou todos os exames dentro de um intervalo máximo de três meses.

### 3.1.1 INDIVÍDUOS NORMAIS

Indivíduos normais foram obtidos entre pacientes do ambulatório geral, acompanhantes de pacientes e funcionários do hospital. Esses

indivíduos eram caracterizados por pressão intra-ocular menor ou igual a 21 mmHg no momento do exame ou em exames anteriores e aspecto normal do disco óptico e da camada de fibras nervosas na fundoscopia. Todos os indivíduos normais apresentavam resultado normal no exame de perimetria automatizada. Os resultados eram caracterizados como normais quando o índice global MD (*mean deviation*) e o índice global PSD (*pattern standard deviation*) apresentavam-se dentro dos limites do normal (dentro do intervalo de confiança de 95% da normalidade) e resultado normal no *glaucoma hemifield test* (GHT).

#### 3.1.2 PACIENTES COM GLAUCOMA

Os pacientes caracterizados com glaucoma apresentavam resultado anormal no exame de perimetria automatizada confirmado por um segundo exame. Resultado anormal foi caracterizado como índice PSD com probabilidade associada p < 0,05 ou resultado fora dos limites do normal no índice GHT. O aspecto do nervo óptico não foi utilizado como critério de inclusão para esse grupo.

A avaliação de severidade do defeito de campo visual nos pacientes glaucomatosos foi baseada na classificação proposta por Hodapp e*t al.*<sup>157</sup> e apresentada abaixo:

O defeito inicial foi caracterizado por:

- Valor de índice global MD melhor ou igual -6 dB.
- Número de pontos com probabilidade <5% inferior a 25% e número de pontos com probabilidade <1% inferior a 15% no gráfico de probabilidades do *pattern deviation*.
- Nenhum ponto dentro dos 5<sup>o</sup> centrais com limiar de sensibilidade inferior a 15 dB.

O defeito moderado foi caracterizado por:

- Valor de índice global MD pior do que -6 dB e melhor ou igual a -12 dB.
- Número de pontos com probabilidade < 5% inferior a 50% e número de pontos com probabilidade <1% inferior a 25% no gráfico de probabilidades do *pattern deviation*.
- Nenhum ponto dentro dos 5<sup>0</sup> centrais com limiar de sensibilidade inferior ou igual a 0 dB.
- Presença de um ponto com limiar de sensibilidade inferior a 15 dB dentro dos 5<sup>°</sup> centrais em apenas um hemicampo.

O defeito severo foi caracterizado por:

- Valor de índice global MD pior do que -12 dB.
- Número de pontos com probabilidade < 5% superior a 50% e número de pontos com probabilidade < 1% superior a 25% no gráfico de probabilidades do *pattern deviation*.

- Presença de qualquer ponto dentro dos 5<sup>0</sup> centrais com limiar de sensibilidade inferior ou igual 0 dB.
- Presença de pontos com limiar de sensibilidade inferior a 15 dB dentro dos 5<sup>0</sup> centrais em ambos os hemicampos.

## 3.2 EXAMES DE IMAGEM

Todos os pacientes forma submetidos a exames de imagem em um período máximo de 3 meses após o exame oftalmológico.

#### 3.2.1 FOTOGRAFIAS ESTEREOSCÓPICAS DO DISCO ÓPTICO

Os pacientes do estudo, após dilatação pupilar, foram submetidos a exame de estereofotografia não simultânea do disco óptico com aparelho de retinografia (TRC 50DX, Topcon Medical Systems, Inc., Paramus, Nova Jersey, Estados Unidos da América). O exame é realizado com filme adequado para a produção de *slides* e parâmetros de iluminação e *flash* no aparelho determinados pelo examinador (RMV) de acordo com o paciente. A revelação dos filmes foi feita em um mesmo laboratório especializado (Labtec, São Paulo, Brasil). Apenas imagens de qualidade adequada determinada pelo mesmo examinador (RMV) foram incluídas no estudo.

As estereofotografias de disco óptico foram avaliadas separadamente por três examinadores oftalmologistas generalistas, os quais não tiveram acesso a outras informações sobre os olhos examinados. Os três examinadores oftalmologistas generalistas foram representados por médicos oftalmologistas que recentemente completaram o terceiro ano de residência em Oftalmologia na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Nenhum desses oftalmologistas optou por Glaucoma como subespecialidade no seu terceiro ano de residência em oftalmologia médica e todos obtiveram certificação de especialista em oftalmologia pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia.

Os examinadores classificaram as estereofotografias de acordo com uma escala de pontuação previamente estabelecida, <sup>1</sup> a qual apresenta número crescente de acordo com o nível de suspeita de glaucoma:

- 1. Disco óptico definitivamente normal
- 2. Disco óptico provavelmente normal
- 3. Disco óptico incerto
- 4. Disco óptico provavelmente glaucomatoso
- 5. Disco óptico definitivamente glaucomatoso

O critério para a classificação do disco através dessa escala foi baseado na observação de características qualitativas presentes na neuropatia óptica glaucomatosa no disco óptico como a presença de afilamento ou *notch* do anel neuroretiniano, defeito localizado ou difuso na camada de fibras nervosas e hemorragia de disco associados ou não à atrofia peripapilar. Uma escala de pontuação geral com valor mínimo de 3 e

máximo de 15 foi desenvolvida pela soma da pontuação de todos os 3 examinadores para cada par de estereofotografias avaliado. Em uma segunda análise, as estereofotografias foram também classificadas de uma maneira dicotomizada (glaucoma ou normal) baseada na avaliação por dois examinadores escolhidos aleatoriamente. Para evitar a reavaliação da estereofotografias pelos examinadores, as estereofotografias de cada participante foram classificadas como anormal se a pontuação de cada um dos dois examinadores fosse maior do que 3. A pontuação do terceiro examinador foi considerada em casos de discordância.

As estereofotografias também foram examinadas por um glaucomatólogo (RS) e classificadas de acordo com o critério previamente descrito, produzindo uma escala de que poderia variar de 1 a 5. A classificação dicotomizada (glaucoma ou normal) também foi realizada para esse examinador, sendo classificadas como anormais as estereofotografias que apresentassem pontuação maior do que 3 pelo glaucomatólogo.

O tempo fornecido para a avaliação das estereofotografias foi o mesmo para todos os examinadores.

#### 3.2.2 EXAMES COMPUTADORIZADOS DE IMAGEM

As imagens computadorizadas incluíram a oftalmoscopia confocal de varredura a laser (HRT), a polarimetria de varredura a laser (GDx) e a tomografia de coerência óptica (OCT). Cada paciente completou os testes em 12 semanas.

# 3.2.2.1 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

Os indivíduos foram submetidos a exame de imagem ocular sob dilatação pupilar pela tomografia de coerência óptica (Stratus OCT, software 4.0.1, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, Estados Unidos). Todos os pacientes foram submetidos durante a mesma visita, a exame com os protocolos Fast de varredura de 3 áreas diferentes: disco óptico, camada de fibras nervosas peripapilar, e mácula. Detalhes da operação da tomografia de coerência óptica já foram descritos anteriormente.<sup>139</sup> A qualidade das imagens obtidas pelo Stratus OCT foi avaliada por um examinador (RMV). Imagens de boa qualidade apresentavam intensidade de sinal igual ou superior a sete. Para medidas da camada de fibras nervosas, o feixe de varredura de luz deveria estar posicionado adequadamente como um anel circular ao redor disco. Para as imagens da mácula e do disco óptico, os feixes de varredura deveriam estar centrados da fóvea e do disco óptico, respectivamente. Quatorze pacientes foram excluídos da análise final por apresentarem imagens consideradas inaceitáveis (CFN, mácula ou disco óptico).

As medidas da camada de fibras nervosas foram obtidas pelo protocolo *Fast RNFL*, que realiza 3 imagens, cada uma obtida por 256 pontos de varredura em um círculo de 3,46 mm de diâmetro em torno do disco óptico de cada indivíduo. A partir dessas imagens o aparelho calcula automaticamente uma imagem média. O impresso do exame **(Figura 1)** fornece um gráfico circular com medidas (µm) de 12 setores de 30<sup>0</sup> em

horas de relógio ao redor do disco óptico. Em olhos esquerdos (e dados transpostos dos olhos direitos) a espessura às 12 horas corresponde ao setor de 30<sup>°</sup> na região superior, a espessura às 3 horas, o setor de 30<sup>°</sup> localizado nasalmente, às 6 horas o setor de 30<sup>°</sup> localizado inferiormente, às 9 horas o setor de 30<sup>°</sup> localizado na região temporal.

Outros parâmetro fornecidos por esse protocolo são descritos a seguir:

- a) Espessura superior (μm) Média da espessura no quadrante superior, compreendendo a região entre 46<sup>0</sup> e 135<sup>0</sup>.
- b) **Espessura inferior** ( $\mu$ m) Média da espessura no quadrante inferior, compreendendo a região entre 226<sup>o</sup> e 315<sup>o</sup>.
- c) Espessura nasal (μm) Média da espessura no quadrante nasal, compreendendo a região entre 136<sup>0</sup> e 225<sup>0</sup>.
- d) Espessura temporal (μm) Média da espessura no quadrante temporal, compreendendo a região entre 316<sup>0</sup> e 45<sup>0</sup>.
- e) Espessura máxima superior (Smax) (μm) Ponto de maior valor de espessura no quadrante superior.
- f) Espessura máxima inferior (Imax) (μm) Ponto de maior valor de espessura no quadrante inferior .
- g) Relação Espessura máxima superior/Espessura máxima inferior (Smax/Imax) (μm) – Razão entre as espessuras do ponto de maior espessura no quadrante superior e do ponto de maior espessura do quadrante inferior.

- h) Relação Espessura máxima inferior/Espessura máxima superior (Imax/Smax) (µm) – Razão entre as espessuras do ponto de maior espessura no quadrante inferior e do ponto de maior espessura do quadrante superior.
- Relação Espessura máxima superior/Espessura média temporal (Smax/Tmédio) – Razão entre as espessuras do ponto de maior espessura no quadrante superior e a espessura média do quadrante temporal.
- j) Relação Espessura máxima inferior/Espessura média nasal (Imax/Tmédio) – Razão entre as espessuras do ponto de maior espessura no quadrante inferior e a espessura média do quadrante temporal.
- k) Relação Espessura máxima superior/Espessura média nasal (Smax/Nmédio) – Razão entre as espessuras do ponto de maior espessura no quadrante superior e a espessura média do quadrante nasal.
- Diferença Espessura máxima-Espessura mínima (Max-Min) diferença entre os valores de espessura máxima e mínima ao longo do 360<sup>0</sup> em torno do disco óptico.
- m) Espessura média (μm) Média de espessura dos 256 pontos obtidos em torno do disco óptico.

No protocolo da CFN, para cada parâmetro do impresso, o programa de computador do Stratus OCT fornece uma probabilidade de anormalidade através da comparação com o banco de dados normativo do aparelho, o qual inclui 328 indivíduos normais. A classificação fornecida ("dentro dos limites do normal", "limítrofe" ou "fora dos limites do normal") é representada por cores. A cor verde significa resultado dentro dos limites do normal, isto é, com probabilidade maior do que 5% de ser encontrado em indivíduos normais. A cor amarela indica resultado limítrofe, com probabilidade entre 1% e 5% de que o valor seja encontrado em indivíduos normais. A cor vermelha indica que o parâmetro está fora dos limites do normal, com probabilidade menor do que 1% de ser encontrado em indivíduos normais. Essa avaliação foi utilizada de maneira modificada na análise de classificação dicotomizada desse estudo. Somente parâmetros classificados como fora dos limites normais foram definidos como anormais (presença de glaucoma) e outros resultados foram considerados normais. Em adição foi utilizada uma análise caracterizada como classificação geral do protocolo da CFN onde os parâmetros do impresso eram analisados como um todo. Qualquer parâmetro que se apresentasse anormal segundo definição descrita anteriormente definiria a classificação geral do protocolo de CFN como anormal. Outros resultados definiriam a classificação como normal.



Figura 1 - Impresso fornecido pelo Stratus OCT para avaliação da CFN, onde são apresentados os gráficos circulares à direita, os gráficos lineares à esquerda e a categorização diagnóstica dos parâmetros baseada na comparação com o banco de dados normativo
As medidas do disco óptico foram obtidas utilizando o protocolo "Fast Optic Nerve Head" (**Figura 2**) que consiste de seis feixes de varredura de luz radiais (cada feixe com 128 pontos) com 4-mm de extensão, centrados no disco óptico. A média de 3 imagens foi utilizada para a análise, e os parâmetros incluídos foram:

- área do disco (disc area) (mm<sup>2</sup>): área total dentro da linha traçada por interpolação dos espaços entre as seis linhas de varredura radiais, sendo que o limite do disco em cada uma delas é definido pelo fim do epitélio pigmentar da retina.
- b) Área de escavação (cup area) (mm<sup>2</sup>): área total dentro da linha traçada por interpolação dos espaços entre as seis linhas de varredura radiais, sendo que o limite da escavação em cada varredura é determinado por uma linha de referência que fica paralela e 150 µm anterior ao plano das margens do disco óptico definidas pelo fim do epitélio pigmentar da retina.
- c) Área da rima (*rim area*) (mm<sup>2</sup>): é determinada pela diferença entre a área do disco e a área de escavação. É adicionalmente calculada multiplicando a largura média da rima das seis linhas de varredura radiais pela a circunferência do disco óptico.
- d) Relação Área E/D (*cup-to-disc area ratio*): razão entre a área de escavação e a área do disco.
- e) Relação E/D vertical (vertical cup-to-disc ratio): razão entre a linha vertical mais longa que passa através da escavação e a linha vertical mais longa que passa através do disco óptico.

- f) Relação E/D horizontal (horizontal cup-to-disc ratio): razão entre a linha horizontal mais longa que passa através da escavação e a linha horizontal mais longa que passa através do disco óptico
- g) Área integrada vertical da rima (vertical integrated rim area-VIRA) (mm<sup>2</sup>): é um cálculo estimado do volume da rima neural multiplicando a área média da rima neural pela circunferência do disco óptico.
- h) Largura integrada horizontal da rima (horizontal integrated rim width - HIRW) (mm<sup>2</sup>): a largura da rima em todas as varreduras seccionais cruzadas é determinada como a parte da linha mais curta que leva da margem do disco óptico à superfície da retina acima linha de referência da escavação do disco óptico.

	Scan Type: Fast Optic Disc C	ac
	Scan Date: 12/10/2005	
3: 9/17/1941, ID: NA, Male	Scan Length: 4.0 mm	
	Individual Radial Scan Ana	alysis
	Rim Area (Vert.Cross Section):	0.009 mm
Paraletti and an announced and an an	Avg Nerve Width @ Disk	0.14 mn
	Disk Diameter:	1.94 mn
Server 1	Cup Diameter:	1.78 mn
	Rim Length (Horiz.):	0.16 mm
	Cup Offset (microns):	s
and the second	150	T
		$\bigvee_{\mathbf{I}}$
nal Strength (Max 10) 8	Optic Nerve Head Analysis Res	ults
	Vert. Integrated Rim Area (Vol.)	0.038 mm
D S	Horiz, Integrated Rim Width (Area)	1.11.mm
	Disk Area	3.151 mm
	Cup Area	2 44 mm
	Rim Area	0.711 mm
	Cup/Disk Area Ratio	0.77
	Cup/Disk Horiz, Ratio	0.90
	Cup/Disk Vert. Ratio	0.87
	Plot Background:	
	None Absolute Alig	ned and Shaded
	Cup Offset for Topo (microns):	150
A A	Cup Area (Topo):	2.23 mm <sup>2</sup>
	Cup Volume (Topo):	0.717 mmª
	SCAN 1: Re SCAN 2: Re SCAN 3: Re SCAN 4: Re SCAN 4: Re	sults not Modifie sults not Modifie sults not Modifie sults not Modifie

Figura 2 – Impresso da avaliação da topografia do disco óptico pelo Stratus OCT. Os valores topográficos obtidos de informação proveniente das seis linhas de varredura radiais que cruzam o disco óptico (figura inferior à esquerda) são apresentados do lado direito.

55

As informações da mácula foram obtidas utilizando o protocolo "Fast Macula" que consiste de 6 feixes de varredura de luz radiais (cada feixe com 128 pontos) com extensão de 6 mm e centrados na fóvea (Figura 3). Três medidas, e a média foram determinadas para cada uma das nove localizações definidas em um gráfico que apresenta divisão semelhante ao mapa macular proposto pelo ETDRS.<sup>158</sup> Esse gráfico é formado por três círculos concêntricos medindo um, três e seis mm de diâmetro e duas linhas diagonais centralizadas na fóvea formando um ângulo de 45º com o meridiano horizontal. A área limitada pelo círculo externo (seis milímetros de diâmetro) e o intermediário (três mm de diâmetro) forma o anel externo, enquanto a área limitada pelo círculo interno (um mm de diâmetro) e o intermediário forma o anel interno.<sup>146</sup> As linhas diagonais dividem os anéis em setores superior, inferior, nasal e temporal. As medidas apresentadas pelo impresso correspondem à espessura retiniana média em cada um dos nove setores: fóvea, superior interno, inferior interno, nasal interno, temporal interno, superior externo, inferior externo, nasal externo e temporal externo. Três outras medidas de relação entre setores são calculadas pelo aparelho e fornecidas no impresso do mapa macular: superior/inferior externo, temporal/nasal interno e temporal/nasal externo.



Figura 3- Impresso do Mapa Macular fornecido pelo Stratus OCT. O mapa de cores, o mapa formado por círculos concêntricos com as nove medidas (esquerda) e uma tabela de medidas (à direita) são apresentados.

#### 3.2.2.2 OFTALMOSCOPIA CONFOCAL DE VARREDURA A LASER

A topografia do disco óptico também foi avaliada com a oftalmoscopia confocal de varredura a laser (HRT 2, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). Detalhes da operação do HRT2 já foram descritos anteriormente.<sup>89</sup> Um operador experiente (SB) avaliou a qualidade da imagem e determinou a linha de contorno. Os pacientes foram excluídos se as imagens das topografias apresentassem desvio padrão maior do que 40 µm, se o disco óptico não estivesse centrado imagem ou se um movimento excessivo durante a aquisição ou a imagem apresentasse pouca claridade. Onze pacientes foram excluídos. Os dados obtidos com o HRT2 foram reanalisados com o programa de computador do HRT3 (versão 3.1) sem modificação da localização da margem do disco identificada através da linha de contorno definida pelo operador. A nova versão do programa de computador inclui um banco de dados normativo maior e específico para etnia. Os seguintes parâmetros fornecidos pelo impresso (**Figura 4**) foram calculados e utilizados na análise:

- área do disco (disc area) (mm<sup>2</sup>): área total dentro da linha de contorno definida pelo operador.
- b) Área da escavação (*cup area*) (mm<sup>2</sup>): área abaixo do plano de referência.
- c) Área da rima (*rim área*) (mm<sup>2</sup>): Área acima do plano de referência.

- d) Volume de escavação (*cup volume*) (mm<sup>3</sup>): volume abaixo do plano de referência.
- e) Volume da rima (*rim volume*) (mm<sup>3</sup>): volume acima do plano de referência.
- f) Relação área E/D (*cup/disc area ratio*): Razão entre a área de escavação e a área do disco.
- g) Relação E/D linear (linear cup/disc ratio): Média da razão entre os diâmetros da escavação e do disco.
- h) Profundidade média de escavação (mean cup depth):
  profundidade média dentro da linha de contorno.
- i) Profundidade máxima de escavação (maximum cup depth): profundidade máxima dentro da linha de contorno.
- j) Terceiro momento (*cup shape measure*): terceiro momento central da freqüência de distribuição de valores de profundidade dentro da linha de contorno e abaixo da superfície curva. Ele depende da inclinação das fibras nervosas ao entrarem no disco óptico. <sup>159</sup>
- k) Variação na altura de contorno (heigh variation contour): variação da altura da superfície retiniana ao longo da linha de contorno. Representa a diferença entre o ponto mais elevado e o mais deprimido da linha de contorno em volta do disco óptico.
- Espessura média da CFN (mean RNFL thickness): distância média entre a superfície retiniana ao longo da linha de contorno e o plano de referência.

m) Área da CFN (*RNFL cross sectional area*): distância média entre a superfície retiniana ao longo da linha de contorno e o plano de referência, multiplicada pelo comprimento da linha de contorno.

Em adição os resultados de duas fórmulas de análise discriminatória foram utilizados: FSM (baseada em análise estudada por Mikelberg et al)<sup>10</sup> e RB [utilizada por Burk (dados não publicados da companhia)].

A análise de regressão de Moorfields (MRA) foi atualizada com um banco de dados normativos maior no *software* do HRT III e a classificação de seus parâmetros foi utilizada nesse estudo. Nesta análise, a área da rima neural é comparada com valores normativos do aparelho, através de uma análise de regressão linear, levando-se em conta á área do disco óptico e a idade do paciente. Se a área da rima neural não é menor do que ao menor valor do intervalo de confiança de 95% do normal, o setor avaliado é classificado como normal e marcado com um sinal verde. Se estiver entre os limites 95% e 99%, será considerada limítrofe e marcada com um sinal de exclamação amarelo e se for menor do que o menor valor de 99% do intervalo de confiança do normal, será classificada com um "X" vermelho, que representa a classificação fora dos limites do normal.

Em adição, uma análise automatizada da imagem topográfica fornecida pelo *software* do HRT III também foi incluída no estudo. Um sistema completamente automatizado para suporte de decisão diagnóstica conhecido como "glaucoma probability score" (GPS) foi incorporado no programa do HRT. Essa análise não se baseia em uma linha de contorno e seu cálculo é baseado na forma do disco óptico e do pólo posterior. Um método de classificação automatizada baseada em experiência Bayesiana compara os parâmetros de uma superfície tridimensional posicionada sobre a área do disco óptico e da retina peripapilar aos obtidos em discos ópticos saudáveis e discos ópticos glaucomatosos e deriva um índice numérico para a probabilidade do dano. Duas medidas do aspecto da camada de fibras nervosas peripapilar (curvatura horizontal e vertical da camada de fibras nervosas peripapilar) e três medidas da forma do disco óptico (profundidade de escavação, inclinação da rima neural e tamanho da escavação) são utilizadas pelo classificador por aprendizado de uma máquina vetorial de relevância (*relevance vector machine learning classifier*) para estimar a probabilidade de se ter glaucoma entre 0% e 100%. Os resultados do GPS são automaticamente classificados em 3 categorias: fora dos limites normais (GPS > 64%), limítrofe (GPS entre 24% e 64%) e dentro dos limites do normal (GPS <24%).<sup>91</sup>

Para a análise de classificação dicotomizada desse estudo, os resultados de todos os parâmetros do impresso do HRT III que apresentassem classificação baseada em banco de dados normativo (parâmetros estereométricos, parâmetros setoriais e globais do MRA e GPS) caracterizados como "fora dos limites do normal" eram determinados como anormais e parâmetros declarados "dentro dos limites normais" ou "limítrofes" foram considerados normais. Em adição foi determinada uma classificação geral para análise de regressão de Moorfields. Qualquer parâmetro dessa análise definido como anormal segundo a classificação

dicotomizada definia a classificação geral da MRA como anormal. O mesmo foi aplicado para o GPS.



Figura 4 - Impresso do HRT III com os valores dos parâmetros estereométricos e valores das funções discriminantes lineares à esquerda e análise de regressão de Moorfields (MRA) à direita.



Figura 5 - Impresso do GPS (Glaucoma Probability Score) fornecido pelo HRT III. Os valores globais setoriais são apresentados na tabela acima e a classificação dos mesmos é fornecida abaixo. Uma classificação geral baseada em todos os valores também é apresentada.

#### 3.2.2.3 POLARIMETRIA DE VARREDURA A LASER

Todos os pacientes incluídos nesse estudo foram submetidos a exame de imagem utilizando o polarímetro de varredura a laser (GDx Carl-Zeiss Meditec, Dublin, California, USA). <sup>17,126,127</sup>. Um módulo de aperfeiçoamento (*enhanced corneal compensation* -ECC) foi recentemente descrito para melhorar a relação sinal/ ruído e eliminar artefatos associados com o padrão atípico de birrefringência.<sup>12</sup>

O exame de imagem com o GDx ECC (versão do programa de computador 5.5.0) foi realizado de maneira padrão através de pupilas não dilatadas. Uma varredura primária foi obtida antes de cada medida para compensar a birrefringência corneana. Nesse estudo, uma imagem basal foi automaticamente criada de 3 imagens obtidas para cada sujeito. Imagens que foram obtidas durante o movimento ocular foram excluídas assim como imagens sem foco adequado, mal centralizadas, ou com um escore de qualidade menor do que 8. Dez pacientes apresentaram imagens inaceitáveis no GDxECC.

Uma banda de medida concêntrica centrada no disco óptico com um diâmetro externo de 3,2 mm e um diâmetro interno de 2,4 mm foi utilizada para gerar as medidas de retardo peripapilar. Os parâmetros fornecidos pelo impresso do GDxECC (**Figura 6**) utilizados nessa investigação foram:

 a) Média TSNIT (*TSNIT average*) – espessura média dos pontos obtidos dentro do círculo em torno do disco óptico.

- b) Média superior (superior average) média dos pontos obtidos dentro do círculo em torno do disco óptico, limitados ao quadrante superior.
- c) Média inferior (inferior average) média dos pontos obtidos dentro do círculo em torno do disco óptico, limitados ao quadrante inferior.
- d) Desvio padrão TSNIT (TSNIT standard deviation) desvio padrão da medidas de espessura obtidas nos pontos dentro do círculo em torno do disco óptico.
- e) Razão superior (superior ratio) média da espessura dos 1500 pontos mais espessos do quadrante superior, dividida pela média de espessura dos 1500 pontos mais próximos da mediana do quadrante temporal.
- f) Razão inferior (inferior ratio) média da espessura dos 1500 pontos mais espessos do quadrante inferior dividida pela média da espessura dos 1500 pontos mais próximos da mediana do quadrante temporal.
- g) Razão superior/nasal (superior/nasal ratio) média da espessura dos 1500 pontos mais espessos do quadrante superior, dividida pela média de espessura dos 1500 pontos mais próximos da mediana do quadrante nasal.
- h) Modulação máxima (maximum modulation) mede a diferença de espessura entre a porção mais espessa e a mais fina da CFN peripapilar.

- i) Espessura máxima superior (superior maximum) média dos 1500 pontos mais espessos no quadrante superior.
- j) Espessura máxima inferior (inferior maximum) média dos 1500 pontos mais espessos no quadrante inferior.
- k) Modulação da elipse (ellipse modulation) mede a diferença de espessura entre o ponto mais espesso e o mais fino da CFN peripapilar dentro da elipse.
- Area superior normatizada (normalized superior area) é a área sob um setor de 90° do gráfico TSNIT com o maior retardo na região superior situada acima da linha de referência normatizada.
- m) Área inferior normatizada (normalized inferior area) é a área sob um setor de 90° do gráfico TSNIT com o maior retardo na região inferior situada acima da linha de referência normatizada.
- n) NFI indicador de fibras nervosas (*nerve fiber indicator*) um valor obtido da análise de diversos parâmetros por uma máquina vetorial de suporte que indica probabilidade de um olho apresentar glaucoma, podendo variar entre zero e cem.

Para os parâmetros média TSNIT, média superior, média inferior e desvio-padrão TSNIT, o impresso do GDx ECC também fornece a probabilidade de anormalidade baseada em comparações com um banco de dados normativo interno. No impresso do GDxECC, cada cor representa uma probabilidade diferente do parâmetro ser fora dos limites normais,

sendo que o vermelho tem a maior probabilidade (p< 0,005), seguido pelo amarelo (p< 0,01), azul claro (p< 0,02) e azul escuro(p<0,05).

Para a análise de classificação dicotomizada desse estudo, um parâmetro foi considerado anormal se p < 0,005 (vermelho) e normal se qualquer outro resultado. Em adição foi utilizada uma análise caracterizada como classificação geral do protocolo do GDx onde os parâmetros do impresso eram analisados como um todo. Qualquer parâmetro que se apresentasse anormal segundo definição descrita anteriormente definiria a classificação geral do protocolo do GDx como anormal. Outros resultados definiriam a classificação como normal.



Figura 6– Impresso do GDxECC. Os parâmetros são apresentados em tabela central e classificados através de cores após comparação com o banco de dados normativos.

#### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando a versão 14.0 do SPSS (SPSS Inc, Chicago) e Medcalc versão 8.0 (MedCalc software, Mariakerke, Belgium). A distribuição normal das variáveis contínuas foi avaliada por histogramas e pelo teste de Shapiro-Wilk. Testes t de Student foram utilizados para comparar olhos normais e glaucomatosos em relação às variáveis contínuas com distribuição normal. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para variáveis contínuas que não apresentavam distribuição normal. Variáveis nominais foram avaliadas pelo teste exato de Fisher ou qui-quadrado.

Foram utilizadas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para avaliar a capacidade dos parâmetros de cada técnica de imagem em discriminar olhos glaucomatosos de normais. A curva ROC é um gráfico de função linear que mostra a relação entre os valores de sensibilidade (verdadeiros positivos) e 1 – especificidade (falsos positivos) de um sistema de classificação binário (teste diagnóstico) a medida que seu limiar de discriminação é variável.

A área sob a curva ROC permite sumarizar o poder discriminativo e foi calculada para cada variável contínua dos aparelhos de imagem computadorizados e para a graduação das estereofotografias realizada pelos oftalmologistas gerais. Uma variável com área sob a curva ROC igual a 1,0 significa que o mesmo teria um poder de discriminação perfeito para separar pacientes com glaucoma de indivíduos normais. Por outro lado uma variável com uma área sob a curva ROC de 0,5, significa que a mesma tem poder discriminatório nulo.

As comparações estatísticas das áreas sob a curva ROC de cada parâmetro foram realizadas utilizando o método não paramétrico de DeLong *et al*<sup>160</sup>. A sensibilidade para especificidade maior ou igual a 80% foi fornecida para cada parâmetro estudado.

A categorização diagnóstica adaptada (normal ou anormal) obtida dos parâmetros de cada instrumento após a comparação com seu respectivo banco de dados e a classificação dicotomizada baseada em graduação de fotografias estereoscópicas por oftalmologistas gerais e por um glaucomatólogo também foram avaliadas através da determinação de sensibilidades para especificidades fixas.

A concordância diagnóstica entre a classificação fornecida pelos melhores parâmetros dos exames de imagem computadorizados e a fornecida pelos oftalmologistas classificação generalistas е pelo glaucomatólogo foi avaliada com a estatística linear kappa. A intensidade de concordância foi categorizada de acordo com o método proposto por Landis e Koch<sup>161</sup>: menor do que 0 (ruim), 0 a 0,20 (leve), 0,21 a 0,40 (pobre), 0,41 a 0,6 (moderado), 0,61 a 0,80 (substancial), e 0,81 a 1,00 (quase perfeita). Essa mesma análise foi aplicada para concordância diagnóstica entre a classificação fornecida pelos melhores parâmetros dos exames de imagem computadorizados a classificação dicotomizada baseada na graduação de estereofotografias por um glaucomatólogo.

4. Resultados

Após a exclusão de indivíduos com imagens inaceitáveis (14 para o Stratus OCT, 11 para o HRT III, 10 para o GDxECC e 7 para as estereofotografias) a análise incluiu uma amostra de 118 indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão (61 pacientes com glaucoma e 57 indivíduos controle saudáveis).

A tabela 1 mostra as comparações entre as características clínicas e demográficas dos pacientes com glaucoma e indivíduos normais.

Os dados da tabela mostram que não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação a idade, sexo, raça e área do disco medida pelo HRT III.

Variável	Glaucoma N= 61	Normais N= 57	Ρ
Idade (anos) (média ±DP)	63,9 ± 8,2	60,5 ± 11,5	0,064
Sexo (F/M)	29/32	31/26	0,457
Raça n (%)			
Negra	37(61%)	39(65%)	
Caucasiana	21 (34%)	18 (35%)	0,207
Asiática	3 (5%)	0	
MD (dB) (média ±DP)	-6,0 ± 3,4	0,13 dB	<0,001
PSD (dB) (média ±DP)	$4,9 \pm 2,4$	1,00 ± 0,8	<0,001
Área do disco medida pelo HRT(mm²) (média ± DP)	2,6 ± 0,5	$2,5 \pm 0,5$	0,192

### Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos indivíduos incluídos na análise dos dados do estudo <t

Nota: DP = desvio-padrão; MD – Mean Deviation; PSD – Pattern Standard Deviation

De acordo com a escala de graduação de severidade dos defeitos de campo visual desenvolvidos por Hoddap *et al*,<sup>162</sup> 40 pacientes (66%) foram classificados como portadores de defeitos de campo visual inicial, 17 pacientes (28%) como portadores de defeitos de campo visual moderado e 4 pacientes (6%) tinham defeitos de campo visual avançado.

A média da graduação das estereofotografias obtida de uma escala de probabilidade variando até 15 pontos determinada pelos 3 oftalmologistas gerais foi diferente entre os dois grupos estudados ( $11,5 \pm 2,4 vs 8,3 \pm 2,6$ , respectivamente para pacientes com glaucoma e para indivíduos normais, p <0,0001). Essa escala de graduação das estereofotografias teve uma sensibilidade geral de 66% para uma especificidade de 83% (área sob a curva ROC = 0,80; EP = 0,04). Esse resultado não foi inferior ao oftalmologista com a melhor habilidade diagnóstica isoladamente (área sob a curva ROC = 0,78; EP = 0,04).

A graduação das estereofotografias obtida de uma escala de probabilidade variando até 5 pontos por um glaucomatólogo também foi diferente entre os grupos (3,9 ± 1,2 para grupo com glaucoma vs 1,5 ± 0,7 para o grupo normal, p = 0,002). A escala de graduação do glaucomatólogo gerou uma sensibilidade de 80% para uma especificidade de 93% e área sob a curva ROC = 0,92 (EP = 0,03), a qual foi significativamente maior do que a fornecida pela avaliação dos oftalmologistas generalistas (p = 0,007).

Diferenças estatisticamente significantes foram observadas entre os olhos glaucomatosos e olhos controle em vários parâmetros de medida contínua com o GDxECC (Tabela 2), HRTIII (Tabela 3) e o Stratus OCT (Tabelas 4, 5 e 6). As tabelas também mostram as áreas sob a curva ROC e sensibilidades para especificidade maior ou igual a 80%. Apenas os parâmetros com melhor desempenho de cada instrumento são apresentados.

Parâmetro	Glaucoma N= 61	Normais N= 57	Р	AROC(EP)	Sensib (especif ≥80%)
NFI	47,4 ± 20,0	20,8 ± 9,2	<0,0001	0, 91 (0,03)	78,7%
Média inferior	48,1 ± 8,6	62,0 ± 7,6	<0,0001	0,88 (0,03)	73,7%
Área inferior normatizada	0,10 ± 0,03	0,13 ± 0,0	<0,0001	0,86 (0,04)	78,9%
Média TSNIT	41,3 ± 7,0	51,1 ± 5,3	<0,0001	0,86 (0,04)	77,2%
Média da elipse	41,3 ± 7,0	50,6 ± 5,8	<0,0001	0,84 (0,04)	75,4%
Média superior	50,5 ± 10,9	63,0 ± 8,2	<0,0001	0,81 (0,04)	63,2%
Espessura máxima inferior	64,2 ± 12,0	76,8 ± 10,4	<0,0001	0,78 (0,04)	61,4%
Área superior normatizada	0,09 ± 0,03	0,12 ± 0,0	<0,0001	0,78 (0,04)	54,4%
Desvio padrão TSNIT	18,2 ± 5,2	23,4 ± 4,4	<0,0001	0,75 (0,04)	56,1%
Desvio padrão da elipse	18,4 ± 5,1	23,1 ± 4,3	<0,0001	0,75 (0,04)	56,1%
Espessura máxima superior	63,0 ± 14,1	74,9 ± 11,9	<0,0001	0,72 (0,04)	57,9%
Modulação da elipse	4,6 ± 1,9	5,5 ± 2,1	0,01	0,60 (0,05)	21,1%

### Tabela 2.Média ± desvio padrão (em μm), área sob a curva ROC<br/>(AROC) e sensibilidade para especificidade fixa em 80%<br/>para os parâmetros do GDxECC

Nota: Parâmetros ordenados de acordo com valores decrescentes de AROC. Abreviaturas: NFI *–Nerve Fiber Indicator*; TSNIT – Temporal –Superior- Nasal-Inferior-Temporal; EP – erro padrão; Sensib –Sensibilidade; Especif- especificidade.

Parâmetro	Glaucoma N= 61	Normal N=57	Ρ	AROC(EP)	Sensib (especif ≥ 80%)
Relação Área E/D	0,55 ± 0,14	0,37 ± 0,12	<0,0001	0,83 (0,04)	72,1%
Relação E/D linear	0,72 ± 0,11	0,59 ± 0,10	<0,0001	0,82 (0,05)	67,2%
LDF RB	-0,15± 0,96	0,88 ± 0,83	<0,0001	0,79 (0,04)	65,6%
Volume da rima	0,23 ± 0,14	0,37 ± 0,15	<0,0001	0,77 (0,05)	65,6%
Área da escavação	1,45 ± 0,5	0,95 ± 0,44	<0,0001	0,77 (0,04)	55,7%
Área da rima	1,17 ± 0,41	1,5 ± 0,34	0,003	0,76 (0,05)	63,9%
Espessura média da CFN	0,15 ± 0,08	$0,22 \pm 0,06$	<0,0001	0,76 (0,04)	54,1%
Área da CFN	0,85 ± 0,51	1,24 ± 0,35	<0,0001	0,76 (0,05)	54,1%
LDF FSM	-1,17± 1,91	0,54 ± 1,86	<0,0001	0,74 (0,05)	60,7%
Variação na altura de contorno	0,31 ± 0,09	0,36 ± 0,12	0,01	0,63 (0,05)	45,9%
Volume da escavação	0,43 ± 0,28	0,30 ± 0,22	0,01	0,63 (0,05)	37,7%

## Tabela 3.Média ± desvio padrão (em μm), área sob a curva ROC<br/>(AROC) e sensibilidade para especificidade fixa em 80%<br/>para os parâmetros do HRT III

Nota: Parâmetros ordenados de acordo com valores decrescentes de AROC; LDF RB – função discriminatória baseada em dados de Burk (dados não publicados da companhia) ; LDF FSM– função discriminatória baseada em estudo por Mikelberg *et al*;<sup>10</sup> E/D – Escavação/Disco; CFN – camada de fibras nervosas; EP- erro padrão; Sensib – sensibilidade; Especif – especificidade.

Parâmetro	Glaucoma	Normais	Ρ	AROC(EP)	Sensib (Especif ≥80%)
Espessura 5h	77,3 ± 26,8	129,8 ± 22,9	<0,0001	0,92 (0,02)	85%
Espessura inferior	83,8 ± 23,9	122,4 ± 18,3	<0,0001	0,89 (0,03)	80%
Espessura média	72,5 ± 14,6	96,6 ± 16,6	<0,0001	0,88 (0,03)	88%
lmax	110,8 ± 31,5	156,6 ± 25,1	<0,0001	0,87 (0,03)	76,7%
Espessura 4h	47,2 ± 11,9	67,1 ± 14,2	<0,0001	0,86 (0,03)	71,7%
Smax	117,0 ± 25,0	152,5 ± 25,4	<0,0001	0,85 (0,04)	81,7%
Espessura superior	90,0 ± 22,1	119,3 ± 21,1	<0,0001	0,84 (0,04)	75%
Espessura 6h	93,7 ± 32,8	131,6 ± 23,5	<0,0001	0,82 (0,04)	71,7%
Espessura temporal	49,4 ± 11,0	65,2 ± 10,4	<0,0001	0,84 (0,04)	73,3%
Espessura 1h	88,4 ± 26,6	123,2 ± 26,5	<0,0001	0,83 (0,04)	73,3%
Max- Min	93,4 ± 23,9	120,9 ± 20,4	<0,0001	0,81 (0,04)	68,3%
Espessura 12h	93,8 ± 24,7	124,7 ± 26,6	<0,0001	0,81 (0,04)	66,7%

## Tabela 4.Média ± desvio padrão (em μm), área sob a curva ROC<br/>(AROC) e sensibilidade para especificidade fixa em 80%<br/>para os parâmetros de medida da CFN do Stratus OCT

Nota: Parâmetros ordenados de acordo com valores decrescentes de AROC; EPerro padrão; Sensib –sensibilidade; Especif – especificidade; Imax – espessura máxima inferior; Smax – espessura máxima superior; Max-Min – diferença entre espessura máxima e espessura mínima.

# Tabela 5.Média ± desvio padrão (em μm), área sob a curva ROC<br/>(AROC) e sensibilidade para especificidade fixa em 80%<br/>para os parâmetros da análise topográfica do disco óptico<br/>pelo Stratus OCT

Parâmetro	Glaucoma	Normais	Ρ	AROC(EP)	Sensib (especif ≥80%)
Relação E/D vertical	0,80 ± 0,09	0,65 ± 0,13	<0,0001	0,84 (0,04)	72%
Relação Área E/D	0,69 ± 0,13	0,49 ± 0,17	<0,0001	0,82 (0,04)	62,3%
Largura integrada horizontal da rima (HIRW)	1,16 ± 0,21	1,50 ± 0,29	<0,0001	0,84 (0,04)	65,6%
Área da rima	0,83 ± 0,36	1,30 ± 0,41	<0,0001	0,80 (0,04)	69%
Área integrada vertical da rima (VIRA)	0,10 ± 0,08	0,25 ± 0,13	<0,0001	0,86 (0,04)	82%
Relação E/D horizontal	0,86 ± 0,09	0,73 ± 0,14	<0,0001	0,77 (0,04)	59%
Área da escavação	1,94 ± 0,66	1,35 ± 0,66	<0,0001	0,75 (0,05)	49%

Nota: Parâmetros ordenados de acordo com valores decrescentes de AROC; EP- erro padrão; Sensib –sensibilidade; Especif – especificidade; HIRW, do inglês *horizontal integrated rim width*; VIRA, do inglês *vertical integrated rim area*; EP: erro-padrão.

Tabela 6.	Média ± desvio padrão (em µm), área sob a curva ROC
	(AROC) e sensibilidade para especificidade fixa em 80%
	para os parâmetros de espessura macular pelo Stratus

Parâmetro	Glaucoma	Normais	Ρ	AROC(EP)	Sensib (especif ≥80%)
Inferior externo	204,9 ± 17,1	223,5 ± 11,1	<0,0001	0,82 (0,04)	65,6%
Inferior interno	246,5 ± 25,8	269,0 ± 15,1	<0,0001	0,80 (0,04)	70,5%
Nasal externo	236,2 ± 19,2	252,4 ± 15,3	<0,0001	0,75 (0,04)	63,9%
Temporal interno	242,3 ± 28,3	258,3 ± 15,0	<0,0001	0,72 (0,05)	57,4%
Temporal externo	207,1 ± 18,8	218,6 ± 13,1	<0,0001	0,71 (0,05)	55,7%
Superior externo	223,8 ± 20,9	236,2 ± 14,4	<0,0001	0,69 (0,05)	39,3%

Nota: Parâmetros ordenados de acordo com valores decrescentes de AROC; EP- erro padrão; Sensib – sensibilidade; Especif – especificidade.

Na primeira análise para comparar os métodos diagnósticos, o parâmetro com a maior área sob a curva ROC foi selecionado de cada técnica. A tabela 7 mostra comparações das áreas sob as curvas ROC do melhor parâmetro de cada técnica com a graduação das estereofotografias por oftalmologistas gerais. Uma diferença estatisticamente significante na área sob a curva ROC foi observada entre a graduação das estereofotografias por oftalmologistas generalistas e a medida da CFN às 5 horas (setor temporal inferior) pelo Stratus OCT e entre a escala de graduação de estereofotografias por oftalmologistas generalistas e o parâmetro NFI do GDxECC.

# Tabela 7.Comparações das áreas sob a curva ROC entre a<br/>classificação das fotografias estereoscópicas do disco<br/>óptico por oftalmologistas generalistas e o melhor<br/>parâmetro dos exames computadorizados de imagem

Parâmetro	AROC(EP)	Sensib (especif>80%)	р
Graduação das fotografias estereoscópicas por oftalmologistas generalistas	0,80 (0,04)	66/83	
Espessura da CFN pelo Stratus OCT às 5h (setor temporal inferior)	0,92 (0,03)	85/81	0,009
GDxECC: NFI	0,91 (0,03)	79/83	0,02
Análise da topografia do disco óptico pelo Stratus OCT: VIRA	0,86 (0,04)	82/84	0,170
HRTIII: Relação area E/D	0,83 (0,04)	72/81	0,494
Espessura macular pelo Stratus OCT: inferior externo	0,82 (0,04)	66/84	0,692

Nota: NFI - do inglês *Nerve Fiber Indicator*; E/D- escavação/disco; Sensib-Sensibilidade; Especif – Especificidade.

Nenhuma diferença estatisticamente significante foi observada entre as áreas sob a curva ROC do melhor parâmetro de cada tecnologia de imagem computadorizada, com exceção da comparação entre a medida da CFN às 5 horas (setor temporal inferior) e a medida do parâmetro inferior externo do mapa macular do Stratus OCT (p = 0,01).

Nenhuma diferença estatisticamente significante foi observada entre a área sob a curva ROC fornecida pela graduação das estereofotografias por um glaucomatólogo e o melhor parâmetro de cada técnica de imagem computadorizada, exceto pelo parâmetro inferior externo do mapa macular do Stratus OCT (p = 0.02).

A tabela 8 mostra a sensibilidade e a especificidade da classificação dicotomizada obtida da graduação de estereofotografias por oftalmologistas gerais e por um glaucomatólogo e a classificação adaptada do melhor parâmetro de cada instrumento de imagem computadorizado baseada na comparação com o banco de dados de indivíduos normais. Para essa análise, a classificação geral de cada instrumento de imagem foi utilizada por apresentar melhor desempenho diagnóstico em relação a outros parâmetros. Para a classificação geral da medida da camada de fibras nervosas pelo Stratus OCT, um resultado anormal foi considerado como a presença de qualquer quadrante anormal presente no impresso de acordo com descrição prévia. O mesmo foi aplicado à classificação geral do GDxECC e a classificação geral dos parâmetros MRA e GPS do HRTIII.

A classificação geral da medida da CFN pelo Stratus OCT e a classificação geral do GDxECC geraram maior sensibilidade e maior

especificidade do que a classificação dicotomizada das estereofotografias baseada em avaliação por oftalmologistas generalistas (tabela 8). A classificação geral do parâmetro MRA do HRTIII forneceu maior sensibilidade com especificidade semelhante quando comparada à classificação dicotomizada das estereofotografias avaliadas por oftalmologistas generalistas.

### Tabela 8.Sensibilidade e especificidade de cada técnica utilizando<br/>uma classificação dicotomizada

Parâmetro	Sensibilidade	Especificidade
Graduação das fotografias estereoscópicas por oftalmologistas generalistas	67%	72%
Graduação das fotografias estereoscópicas por glaucomatólogo	74%	96%
Classificação geral da espessura da CFN pelo Stratus OCT	79%	84%
Classificação geral do GDxECC	72%	91%
Classificação geral do MRA do HRT III	79%	72%
Classificação geral do GPS do HRTIII	85%	72%

Nota: MRA, do inglês *Moorfields regression analysis*; GPS, do inglês *glaucoma probability* score

A concordância na categorização diagnóstica entre a classificação das estereofotografias e a classificação dos instrumentos foi avaliada pelo índice k e é apresentada na tabela 9.

Tabela 9.Concordância entre as fotografias estereoscópicas e o<br/>melhor parâmetro de cada técnica de imagem<br/>computadorizada na classificação dos olhos como<br/>normais ou como glaucomatosos

	Classificação geral do Stratus OCT	Classificação geral do GDxECC	Classificação geral do MRA do HRT III	Classificação geral do GPS do HRT III
Classificação das fotografias estereoscópicas por oftalmologistas generalistas	0,389(0,09)	0,182(0,09)	0,408(0,09)	0,376(0,09)
Classificação de fotografias estereoscópicas por glaucomatólogos	0,489(0,09)	0,511(0,09)	0,449(0,09)	0,389(0,09)

Nota: MRA, do inglês *Moorfields regression analysis*; GPS, do inglês *glaucoma probability score*; Erro padrão entre parênteses.

Os diagramas de Venn (Gráfico) ilustram o número de pacientes com glaucoma detectado por cada técnica. As classificações baseadas na avaliação subjetiva do disco óptico por oftalmologistas generalistas (Figura A) e por um glaucomatólogo (Figura B) foram comparadas a parâmetros dos métodos de imagem objetivos que medem a camada de fibras nervosas. A avaliação subjetiva por oftalmologistas generalistas identificou um menor número de pacientes com glaucoma do que a avaliação subjetiva por um glaucomatólogo (41 vs 46 pacientes, respectivamente). A combinação da avaliação subjetivos da CFN melhorou a identificação de indivíduos com glaucoma em uma maior proporção do que a combinação desses parâmetros objetivos com o acesso subjetivo do disco óptico pelo glaucomatólogo (29,5% vs 19,7%, respectivamente).

Gráfico. Diagramas de Venn mostrando o número de pacientes classificados como glaucomatosos pela avaliação de fotografias estereoscópicas e pela classificação geral da espessura da CFN obtidos pelo Stratus OCT e pelo GDxECC





N=61

B. Glaucomatólogo e parâmetros objetivos da CFN



N=61

Nota: N= 61 pacientes com glaucoma

5. Discussão

A avaliação e o manejo de pacientes suspeitos de glaucoma é parte da rotina diária de muitos oftalmologistas que utilizam ferramentas diagnósticas para tomarem suas decisões. Durante os últimos 20 anos, tecnologias diferentes foram apresentadas como novas ferramentas diagnósticas para ajudar o clínico nessas decisões. Apesar disso, já foi previamente demonstrado que a avaliação subjetiva do disco óptico por glaucomatólogos é no mínimo tão boa quanto os instrumentos de imagem computadorizados como o Stratus OCT, HRT e o GDx.<sup>1, 19</sup>

Em estudo realizado por Greaney et al <sup>1</sup> a avaliação das fotografias estereoscópicas do disco óptico e da CFN por glaucomatólogos foi comparada a versões anteriores do GDx, HRT e OCT para separar olhos normais de olhos glaucomatosos com defeito campimétrico inicial e moderado. A concordância entre as técnicas na classificação dos olhos estudados também foi avaliada. Os métodos quantitativos representados pelos três instrumentos computadorizados não foram melhores do que a avaliação qualitativa do disco óptico por examinadores experientes. Uma combinação dos métodos de imagem aumentou de maneira significante essa capacidade de detecção da doença. Em estudo recente DeLeon-Ortega *et al* <sup>19</sup> compararam versões mais recentes dessas três tecnologias também com examinadores experientes em glaucoma e chegaram a conclusões semelhantes. Estudos como esses utilizando profissionais

altamente qualificados no diagnóstico do glaucoma podem não representar os oftalmologistas que realizam o atendimento primário da grande maioria dos pacientes com glaucoma. Sugere-se que o nível de treinamento do examinador parece afetar a avaliação de estereofotografias para o diagnóstico de glaucoma, sendo que desempenhos diferentes podem ser observados entre glaucomatólogos e oftalmologistas generalistas.<sup>21</sup>

Até onde temos conhecimento, esse é o primeiro estudo comparando as últimas versões de três instrumentos computadorizados de imagem (GDxECC, HRTIII e Stratus OCT) com a avaliação subjetiva do disco óptico por examinadores com níveis distintos de experiência para discriminar olhos normais de olhos glaucomatosos.

Como esperado, esse estudo revelou uma maior área sob a curva ROC com a maior sensibilidade e especificidade para a escala de graduação de estereofotografias realizada por glaucomatólogo comparada a oftalmologistas generalistas. Achados similares também foram observados quando a classificação dicotomizada foi considerada. Pode-se questionar que a habilidade diagnóstica de um escore obtido da soma de informações obtidas de oftalmologistas generalistas seria influenciada pela concordância dos examinadores e o mesmo não aconteceria com a escala de graduação de apenas um glaucomatólogo. No entanto nesse estudo, a área sob a curva ROC obtida dos três examinadores não foi pior do que a obtida do oftalmologista generalista com o melhor desempenho. O menor desempenho dos oftalmologistas generalistas poderia estar relacionado às diferenças de conhecimento das características do disco óptico glaucomatoso ou a diferenças na habilidade de identificá-las.<sup>21</sup>

A comparação entre oftalmologistas generalistas e exames computadorizados de imagem no presente estudo revela que os melhores parâmetros de cada tecnologia mostraram área sob a curva ROC maior e melhores sensibilidades para especificidades iguais ou maiores do que 80% comparados à avaliação subjetiva do disco óptico por oftalmologistas generalistas. No entanto, significância estatística para essa diferença foi obtida apenas para a espessura da CFN pelo Stratus OCT no setor temporal inferior (p = 0,009) e para o parâmetro NFI do GDxECC (p = 0,02).

Os mesmos achados não foram observados para o glaucomatólogo, utilizando a mesma população. De fato, a graduação de estereofotografias por um glaucomatólogo forneceu uma área sob a curva ROC maior do que quase todos os parâmetros de cada tecnologia, apesar de não ter atingido significância estatística. DeLeon-Ortega et al <sup>19</sup> observaram uma diferença mais importante entre a avaliação de estereofotografias por examinadores experientes e os parâmetros do GDxVCC, Stratus OCT e HRT II. No entanto, em seu estudo a população de indivíduos com glaucoma apresentavam uma maior proporção de pacientes com maior comprometimento de campo visual segundo classificação de Hoddap et al<sup>162</sup> (39,2% com defeito moderado vs 28% observado em nosso estudo). Badalà et al <sup>20</sup>, em recente publicação, observaram que examinadores experientes apresentaram melhor habilidade diagnóstica para glaucoma comparados ao melhor parâmetro do HRT III (função discriminante linear FSM) e do GDxVCC (NFI), mas não em relação ao melhor parâmetro do Stratus OCT (espessura média da CFN). Nesse estudo não foi informada a proporção de indivíduos para cada nível de comprometimento do campo visual. Outros fatores como características da amostra em relação à etnia, idade, tamanho do disco óptico podem influenciar nas diferenças encontradas entre os estudos.

Em concordância com publicações prévias,<sup>19,121</sup> nenhuma diferença estatística foi observada na habilidade diagnóstica entre os melhores parâmetros dos protocolos dos exames de imagem computadorizados, exceto pela comparação entre o setor temporal inferior da medida da CFN e o parâmetro "inferior outer macula" do mapa macular, ambos fornecidos pelo Stratus OCT. Essa diferença no desempenho diagnóstico entre o protocolo de medida da CFN e o protocolo macular do Stratus OCT já foi previamente observada. <sup>3,139,151</sup>. A menor capacidade diagnóstica dos parâmetros maculares avaliados em nosso estudo e em outros estudos não significa necessariamente que as informações da área macular sejam menos importantes para a avaliação estrutural dos pacientes com glaucoma. É possível que avanços no software desenhado para extrair dados da área macular possam melhorar a detecção da perda de células ganglionares da retina no pólo posterior.<sup>139</sup>

Nesse estudo, resultados semelhantes foram encontrados em relação a alguns dos melhores parâmetros de cada instrumento quando comparados com publicações prévias. Diversos parâmetros fornecidos pelo GDxECC apresentaram boa capacidade para distinguir indivíduos normais de
indivíduos com glaucoma associado a defeito perimétrico.O parâmetro com a área sob a curva ROC mais larga para o GDxECC foi o NFI com área sob a curva ROC igual a 0,91. Em estudo realizado por Medeiros *et al* com o GDxECC o NFI também o melhor parâmetro apresentando área sob a curva ROC de 0,94<sup>131</sup>. Considerando que esse parâmetro foi originalmente desenvolvido para o GDxVCC, os autores sugerem que o desenvolvimento de um NFI específico para o GDxECC poderia potencialmente fornecer um desempenho diagnóstico ainda melhor.

Para o HRTIII, o parâmetro global razão área E/D forneceu maior área sob a curva ROC em concordância com estudo de Deléon-Ortega *et al* <sup>19</sup>, mas um menor desempenho dos parâmetros do HRT em geral foi observado. Apesar do fato de não se ter observado nenhuma diferença no tamanho do disco óptico entre o grupo com glaucoma e o grupo controle nesse estudo, esse parâmetro foi maior nos dois grupos quando comparados aos observados naquele estudo.<sup>19</sup> A amostra desse estudo também incluiu uma proporção maior de indivíduos de origem negra. Alguns autores sugerem que o tamanho do disco óptico e a etnia podem influenciar a habilidade diagnóstica do HRT para detectar glaucoma.<sup>92,163</sup>

Para o Stratus OCT, o parâmetro com a maior área sob a curva ROC observada foi a medida da CFN temporal inferior com valor igual a 0,92. O setor inferior<sup>19,139</sup> e o valor da espessura média da CFN ao longo dos 360<sup>0 20</sup> já apresentaram melhor desempenho em outros estudos. Diferenças nas características das amostras entre os estudos também poderiam explicar esses achados.

Nesse estudo, uma classificação dicotomizada modificada daquela fornecida pelo impresso de cada instrumento também foi utilizada para comparar os métodos. Devido a falta de um banco de dados para comparação no momento da coleta dos dados, os protocolos da mácula e da topografia do disco óptico do OCT não foram incluídos nesse tipo de análise.

A avaliação por essa classificação dicotomizada parece estar mais próxima da situação clínica real, na qual a classificação fornecida pelo impresso do instrumento pode ser utilizada e comparada ao julgamento subjetivo do disco óptico pelo examinador. Utilizando essa classificação, maiores valores de sensibilidade e especificidade foram observados para a classificação geral da medida da camada de fibras nervosas pelo OCT e para a classificação geral do GDxECC comparadas a avaliação subjetiva por oftalmologistas generalistas. Maiores valores de sensibilidade e valores de especificidade semelhantes foram observados para a classificação geral do MRA e do GPS comparados a mesma avaliação subjetiva do disco óptico.

A concordância na categorização diagnóstica entre a classificação das fotografias estereoscópicas e a classificação dos instrumentos foi avaliada pelo índice *k*. Em geral, uma melhor concordância foi observada entre a graduação das estereofotografias por glaucomatólogo e os exames computadorizados de imagem comparados à avaliação subjetiva dos oftalmologistas generalistas. A concordância diagnóstica entre a classificação das fotografias estereoscópicas baseada em análise por oftalmologistas generalistas e os exames de imagem variou entre leve (classificação geral do GDxECC) e pobre (classificação geral do Stratus OCT, classificação geral do MRA do HRT III e classificação geral do GPS do HRT III). A concordância diagnóstica entre a classificação das fotografias estereoscópicas baseada em análise por glaucomatólogo e os exames de imagem computadorizados foi pobre para a classificação geral do GPS fornecida pelo HRT III e moderada para os outros parâmetros (classificação geral do MRA do HRT III, classificação geral do GDxECC e classificação geral do Stratus OCT).

A observação dos diagramas de Venn revelou que a combinação da avaliação subjetiva do disco óptico quer seja por um oftalmologista generalista ou por um glaucomatólogo com as medidas da camada de fibras nervosas obtida pelo OCT e pelo GDx melhoraram a identificação de pacientes com glaucoma. Esses achados estão em concordância com publicação prévia<sup>19</sup> sugerindo que as medidas da CFN por exames de imagem computadorizados diferente das medidas topográficas podem fornecer informação adicional mais importante quando combinadas com a avaliação subjetiva do disco óptico. Em adição a esse aspecto, nosso estudo sugere que essa melhora na detecção do glaucoma foi mais sensível para oftalmologistas generalistas. As medidas da CFN pelo OCT e pelo GDx identificaram 18 pacientes com glaucoma que não haviam sido detectados pelos oftalmologistas generalistas contra 12 pacientes não detectados pelo glaucomatólogo. No entanto é importante observar que 11% dos pacientes com glaucoma foram diagnosticados pelos oftalmologistas generalistas, mas não foram identificados pela classificação geral dos parâmetros objetivos da CFN fornecidos por esses aparelhos. Porcentagem semelhante foi observada para o glaucomatólogo.

Os oftalmologistas utilizados nesse estudo não representam necessariamente todos os oftalmologistas generalistas que atendem pacientes com glaucoma em um ambiente de atendimento primário. A habilidade para detectar essa doença pode ser influenciada não só pelo tempo de experiência, mas também pelo envolvimento em programas de educação médica continuada, condições de trabalho e outros fatores. Em um país como o Brasil é provável que capacidade diagnóstica para glaucoma entre os oftalmologistas generalistas seja bastante heterogênea.

Em resumo, esse estudo revela que parâmetros obtidos de instrumentos computadorizados de imagem, quer seja por valores absolutos ou por classificação através da comparação de medidas com o banco de dados normativo de cada instrumento, forneceu melhor habilidade diagnóstica para separar olhos com glaucoma de olhos normais quando comparados a oftalmologistas generalistas, mas não quando comparados a glaucomatólogo.

Esses resultados não sugerem que instrumentos de imagem computadorizada possam substituir oftalmologistas generalistas no diagnóstico de glaucoma na sua prática clínica. Os resultados mostram que diagnosticados importante número de pacientes um por esses oftalmologistas não foi detectado por esses exames computadorizados. Dessa maneira os resultados podem sugerir que esses instrumentos objetivos poderiam fornecer informação adicional importante quando um investigação. Esse aspecto é especialmente importante quando consideramos que os pacientes utilizados nesse estudo já apresentavam defeitos de campo visual.

O treinamento contínuo de oftalmologistas generalistas para a detecção dos sinais de glaucoma no disco óptico é uma outra maneira possível para melhorar a habilidade de se detectar a doença. Programas de aprimoramento dirigido de curta duração podem fornecer resultados em curto prazo. <sup>34,70</sup> Fatores econômicos apontam essa opção como a escolha mais razoável, considerando o custo atual dessas tecnologias de imagem. Isso deve ser especialmente importante em países em desenvolvimento.

6. Conclusões

Os resultados desse estudo possibilitaram as seguintes conclusões:

- Diversos parâmetros de todos os instrumentos de imagem computadorizados avaliados nesse estudo apresentaram boa capacidade para distinguir indivíduos normais de indivíduos com glaucoma associado a defeito perimétrico.
- 2. O melhor parâmetro do Stratus OCT foi a medida da CFN do setor temporal inferior. Esse parâmetro apresentou habilidade diagnóstica significativamente melhor do que o parâmetro de espessura macular inferior externo do mapa macular fornecido por esse instrumento.
- A razão Área E/D foi o parâmetro com melhor habilidade diagnóstica para glaucoma fornecido pelo HRT III.
- 4. O NFI foi o melhor parâmetro do GDxECC para distinguir indivíduos normais de indivíduos com glaucoma associado a defeito perimétrico.

- 5. Os parâmetros de medida da CFN temporal inferior do Stratus OCT e NFI do GDxECC apresentaram habilidade diagnóstica para glaucoma significativamente maior do que a avaliação de fotografias estereoscópicas do disco óptico por oftalmologistas generalistas utilizados nesse estudo.
- 6. Os melhores parâmetros de todos os instrumentos de imagem computadorizados não foram superiores a avaliação de fotografias estereoscópicas por um glaucomatólogo para o diagnóstico de glaucoma em pacientes com defeito de campo visual.
- 7. A combinação da avaliação de parâmetros objetivos da CFN obtidos com exames computadorizados de imagem (GDxECC e Stratus OCT) com a avaliação subjetiva do disco óptico aumentou o número de pacientes com diagnóstico de glaucoma detectados. Esse achado foi especialmente relevante para oftalmologistas generalistas.

## 7. Referências<sup>1</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

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

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

1. Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, Nakla M, Coleman AL, Caprioli J. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43(1):140-5.

2. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 1995;113(5):586-96.

3. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, Lederer D, Voskanian S, Velazquez L, Pakter HM, Pedut-Kloizman T, Fujimoto JG, Mattox C. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. Ophthalmology 2003;110(1):177-89.

4. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol 1995;119(5):627-36.

5. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. Arch Ophthalmol 1998;116(12):1583-9.

6. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, Sample PA, Weinreb RN. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. J Glaucoma 1998;7(2):121-7.

7. Zangwill LM, Chang CF, Williams JM, Weinreb RN. New technologies for diagnosing and monitoring glaucomatous optic neuropathy. Optom Vis Sci 1999;76(8):526-36.

8. Zangwill LM, Chan K, Bowd C, Hao J, Lee TW, Weinreb RN, Sejnowski TJ, Goldbaum MH. Heidelberg retina tomograph measurements of the optic disc and parapapillary retina for detecting glaucoma analyzed by machine learning classifiers. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(9):3144-51.

Sanchez-Galeana C, Bowd C, Blumenthal EZ, Gokhale PA, Zangwill LM, Weinreb RN. Using optical imaging summary data to detect glaucoma.
 Ophthalmology 2001;108(10):1812-8.

10. Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV. Ability of the Heidelberg Retina Tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. J Glaucoma 1995;4:242-7.

11. Zafar S, Gurses-Ozden R, Makornwattana M, Vessani R, Liebmann JM, Tello C, Ritch R. Scanning protocol choice affects optical coherence tomography (OCT-3) measurements. J Glaucoma 2004;13(2):142-4.

12. Gurses-Ozden R, Teng C, Vessani R, Zafar S, Liebmann JM, Ritch R. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using optical coherence tomography (OCT-3). J Glaucoma 2004;13(3):238-44.

13. Stein DM, Ishikawa H, Hariprasad R, Wollstein G, Noecker RJ, Fujimoto JG, Schuman JS. A new quality assessment parameter for optical coherence tomography. Br J Ophthalmol 2006;90(2):186-90.

14. Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43(7):2221-8.

15. Greenfield DS, Knighton RW, Feuer WJ, Schiffman JC, Zangwill L, Weinreb RN. Correction for corneal polarization axis improves the discriminating power of scanning laser polarimetry. Am J Ophthalmol 2002;134(1):27-33.

16. Weinreb RN, Bowd C, Greenfield DS, Zangwill LM. Measurement of the magnitude and axis of corneal polarization with scanning laser polarimetry. Arch Ophthalmol 2002;120(7):901-6.

17. Sehi M, Guaqueta DC, Feuer WJ, Greenfield DS. Scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation in normal and glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol 2007;143(2):272-9.

18. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41(7):1730-42.

19. Deleon-Ortega JE, Arthur SN, McGwin G, Jr., Xie A, Monheit BE, Girkin CA. Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(8):3374-80.

20. Badala F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, Leeprechanon N, Law SK, Caprioli J. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. Am J Ophthalmol 2007;144(5):724-32.

21. Abrams LS, Scott IU, Spaeth GL, Quigley HA, Varma R. Agreement among optometrists, ophthalmologists, and residents in evaluating the optic disc for glaucoma. Ophthalmology 1994;101(10):1662-7.

22. Mello PAA, Mandia Jr C, eds. 2<sup>0</sup> Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. São Paulo: PlanMark, 2005.

23. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. Lancet 2004;363(9422):1711-20.

Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates.II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. Invest Ophthalmol Vis Sci 1980;19(2):137-52.

25. Quigley HA, Flower RW, Addicks EM, McLeod DS. The mechanism of optic nerve damage in experimental acute intraocular pressure elevation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1980;19(5):505-17.

26. Pohjanpelto PE, Palva J. Ocular hypertension and glaucomatous optic nerve damage. Acta Ophthalmol (Copenh) 1974;52(2):194-200.

27. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.

28. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol 1998;126(4):487-97.

29. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol 1998;126(4):498-505.

30. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. Surv Ophthalmol 1994;39(1):23-42.

31. Weinreb RN. Toward understanding the optic neuropathy of glaucoma. Arch Ophthalmol 1998;116(8):1102-3.

32. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. Surv Ophthalmol 1999;43(4):293-320.

33. Susanna R, Jr., Medeiros FA, eds. Nervo Óptico no Glaucoma Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2003; 340p.

34. Susanna R, Jr., Vessani RM. New findings in the evaluation of the optic disc in glaucoma diagnosis. Curr Opin Ophthalmol 2007;18(2):122-8.

35. Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahlman E, Gilbert D, Scott R. Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. Ophthalmology 1993;100(12):1800-7.

36. Quigley HA, Sommer A. How to use nerve fiber layer examination in the management of glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc 1987;85:254-72.

37. Quigley HA. Early detection of glaucomatous damage. II. Changes in the appearance of the optic disk. Surv Ophthalmol 1985;30(2):111, 7-26.

38. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. Arch Ophthalmol 1991;109(1):77-83.

39. Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkell S. Evaluation of nerve fiber layer assessment. Arch Ophthalmol 1984;102(12):1766-71.

40. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol 1996;80(5):389-93.

41. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, Leske MC, Mitchell P, Congdon N, Kempen J. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122(4):532-8.

42. Shields MB. Clinical Epidemiology of glaucoma. In: Allingham RR, Shields MB, eds. Shield's textbook of glaucoma. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Williams, 2005.

43. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. Br J Ophthalmol 1993;77(1):17-21.

44. Giuffre G, Giammanco R, Dardanoni G, Ponte F. Prevalence of glaucoma and distribution of intraocular pressure in a population. The Casteldaccia Eye Study. Acta Ophthalmol Scand 1995;73(3):222-5.

45. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, Livingston PM, Taylor HR. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. Ophthalmology 1998;105(4):733-9.

46. Foster PJ, Oen FT, Machin D, Ng TP, Devereux JG, Johnson GJ, Khaw PT, Seah SK. The prevalence of glaucoma in Chinese residents of Singapore: a cross-sectional population survey of the Tanjong Pagar district. Arch Ophthalmol 2000;118(8):1105-11.

47. Fraser S, Bunce C, Wormald R, Brunner E. Deprivation and late presentation of glaucoma: case-control study. Bmj 2001;322(7287):639-43.

48. Fraser S, Bunce C, Wormald R. Risk factors for late presentation in chronic glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40(10):2251-7.

49. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, Butterfield LC, Gray DT. The probability of blindness from openangle glaucoma. Ophthalmology 1998;105(11):2099-104. 50. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. A comparison of glaucoma patients identified through mass screening and in routine clinical practice. Acta Ophthalmol Scand 2002;80(6):627-31.

51. Keeffe JE, Weih LM, McCarty CA, Taylor HR. Utilisation of eye care services by urban and rural Australians. Br J Ophthalmol 2002;86(1):24-7.

52. Tuck MW, Crick RP. Relative effectiveness of different modes of glaucoma screening in optometric practice. Ophthalmic Physiol Opt 1993;13(3):227-32.

53. American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern-Adult Eye Evaluation. American Academy of Ophthalmology, 2000.

54. Ellish NJ, Higginbotham EJ. Differences between screening sites in a glaucoma screening program. Ophthalmic Epidemiol 2002;9(4):225-37.

55. Heilmann K. Clinical value of photography. In: Glaucoma: conceptions of a disease. Stuttgart: Georg Thieme, 1978.

56. Hitchings RA, Varma R, Poinoosawmy D. Optic disc photographies In: Varma R, Spaeth GL, eds. The optic nerve in glaucoma. Philadelphia: JB Lippincott, 1993. 57. Thorner W. Die Stereoskopische Photographie des Augenhintergrundes. Klin Monatsbl Augenheilkd 1909;47:481.

58. Duke-Elder S. The foundations of ophthalmology: heredity, pathology, diagnosis and therapeutics In: System of Ophthalmology. St Louis: Mosby, 1962; v. 7.

59. Nordenson JW. Stereoskopische Ophthalmographie durch einfache Aufnahmen. Upsala Lak Forh 1927;78:338.

60. Allen L. Stereoscopic Fundus Photography with the New Instant Positive Print Films. Am J Ophthalmol 1964;57:539-43.

Donaldson DD. A New Camera for Stereoscopic Fundus Photography.
 Trans Am Ophthalmol Soc 1964;62:429-58.

62. Saheb NE, Drance SM, Nelson A. The use of photogrammetry in evaluating the cup of the optic nervehead for a study in chronic simple glaucoma. Can J Ophthalmol 1972;7(4):466-71.

63. Tielsch J. Screening for primary open-angle glaucoma: alternative strategies and future directions. J Glaucoma 1992;1:214.

64. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. [Qualitative morphologic characteristics of normal and glaucomatous optic papillae]. Klin Monatsbl Augenheilkd 1988;193(5):481-8.

65. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Glaucomatous optic nerve atrophy in small discs with low cup-to-disc ratios. Ophthalmology 1990;97(9):1211-5.

66. Heijl A, Molder H. Optic disc diameter influences the ability to detect glaucomatous disc damage. Acta Ophthalmol (Copenh) 1993;71(1):122-9.

67. Jonas JB, Zach FM, Gusek GC, Naumann GO. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. Am J Ophthalmol 1989;107(2):137-44.

68. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. Ophthalmology 1992;99(1):19-28.

69. O'Connor DJ, Zeyen T, Caprioli J. Comparisons of methods to detect glaucomatous optic nerve damage. Ophthalmology 1993;100(10):1498-503.

70. Margolis KL, Money BE, Kopietz LA, Rich EC. Physician recognition of ophthalmoscopic signs of open-angle glaucoma: effect of an educational program. J Gen Intern Med 1989;4(4):296-9.

71. Webb RH, Hughes GW. Scanning laser ophthalmoscope. IEEE Trans Biomed Eng 1981;28(7):488-92.

72. Woon WH, Fitzke FW, Bird AC, Marshall J. Confocal imaging of the fundus using a scanning laser ophthalmoscope. Br J Ophthalmol 1992;76(8):470-4.

73. Heidelberg Engineering GmbH. Quantitative three-dmensional imaging of the posterior segment with the Heidelberg retina tomograph.2002.

74. Heidelberg Engineering GmbH. The Heidelberg retina tomograph II.2002

Available at: <u>http://www.heidelbergengineering.com/tut/hrt/hrt2-tutorial.html</u>.

75. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. Ophthalmology 1998;105(8):1557-63.

76. Caprioli J, Miller JM. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. Arch Ophthalmol 1987;105(12):1683-5.

77. Rohrschneider K, Burk RO, Kruse FE, Volcker HE. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. Ophthalmology 1994;101(6):1044-9.

78. lester M, Mikelberg FS, Courtright P, Burk RO, Caprioli J, Jonas JB, Weinreb RN, Zangwill L. Interobserver variability of optic disk variables measured by confocal scanning laser tomography. Am J Ophthalmol 2001;132(1):57-62.

79. Miglior S, Albe E, Guareschi M, Rossetti L, Orzalesi N. Intra- and interobserver reproducibility in the evaluation of the optic disc by HRT. Acta Ophthalmol Scand Suppl 2002;236:45.

80. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Wollstein G, Viswanathan A, Kamal D, Fontana L, Hitchings RA. Inter- and intraobserver variation in the analysis of optic disc images: comparison of the Heidelberg retina tomograph and computer assisted planimetry. Br J Ophthalmol 1999;83(6):664-9.

81. Sihota R, Gulati V, Agarwal HC, Saxena R, Sharma A, Pandey RM. Variables affecting test-retest variability of Heidelberg Retina Tomograph II stereometric parameters. J Glaucoma 2002;11(4):321-8.

82. Jonas JB, Mardin CY, Grundler AE. Comparison of measurements of neuroretinal rim area between confocal laser scanning tomography and planimetry of photographs. Br J Ophthalmol 1998;82(4):362-6.

83. Barkana Y, Harizman N, Gerber Y, Liebmann JM, Ritch R. Measurements of optic disk size with HRT II, Stratus OCT, and funduscopy are not interchangeable. Am J Ophthalmol 2006;142(3):375-80.

84. Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahrokni S, van Horn S, Garden VS, Asawaphureekorn S, Zangwill L. Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. Am J Ophthalmol 1995;120(6):732-8.

85. lester M, Mikelberg FS, Courtright P, Drance SM. Correlation between the visual field indices and Heidelberg retina tomograph parameters. J Glaucoma 1997;6(2):78-82.

86. lester M, Swindale NV, Mikelberg FS. Sector-based analysis of optic nerve head shape parameters and visual field indices in healthy and glaucomatous eyes. J Glaucoma 1997;6(6):370-6.

87. Mistlberger A, Liebmann JM, Greenfield DS, Pons ME, Hoh ST, Ishikawa H, Ritch R. Heidelberg retina tomography and optical coherence tomography in normal, ocular-hypertensive, and glaucomatous eyes. Ophthalmology 1999;106(10):2027-32.

88. Barboza WL. Avaliação da topografia do disco óptico pela oftalmoscopia confocal por varredura a laser como método diagnóstico de glaucoma [tese]. Departamento de Oftalmologia. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2000.

89. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, et al. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. J Glaucoma 1998;7:121-7.

90. Miglior S, Casula M, Guareschi M, Marchetti I, Iester M, Orzalesi N. Clinical ability of Heidelberg retinal tomograph examination to detect glaucomatous visual field changes. Ophthalmology 2001;108(9):1621-7.

91. Zangwill LM, Jain S, Racette L, Ernstrom KB, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. The effect of disc size and severity of disease on the diagnostic accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Probability Score. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(6):2653-60.

92. Zelefsky JR, Harizman N, Mora R, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Assessment of a race-specific normative HRT-III database to differentiate glaucomatous from normal eyes. J Glaucoma 2006;15(6):548-51.

93. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes PH. Automated analysis of heidelberg retina tomograph optic disc images by glaucoma probability score. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(12):5348-55.

94. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. Arch Ophthalmol 1990;108(4):557-60.

95. Zhou Q, Knighton RW. Light scattering and form birefringence of parallel cylindrical arrays that represent cellular organelles of the retinal nerve fiber layer. Appl Opt 1997;36:2273-85.

96. Medeiros FA. Comparação dos métodos de imagem do disco óptico e
da camada de fibras nervosas da retina para o diagnóstico de glaucoma.
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia. São Paulo:
Universidade de São Paulo, 2005; v. .

97. Brink HB, van Blokland GJ. Birefringence of the human foveal area assessed in vivo with Mueller-matrix ellipsometry. J Opt Soc Am A 1988;5(1):49-57.

98. Bour LJ. Polarized light and the eye. In: Charman WN, ed. Visual Optics and Instrumentation. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991.

99. Morgan JE, Waldock A. Scanning laser polarimetry of the normal human retinal nerve fiber layer: a quantitative analysis. Am J Ophthalmol 2000;129(1):76-82.

100. Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A. Retinal nerve fibre layer polarimetry: histological and clinical comparison. Br J Ophthalmol 1998;82(6):684-90.

101. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, Naik M, Kaliner E, Cohen MJ, Prabakaran S, Kogan M, Thomas R. Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. Eye 2007.

102. Poinoosawmy D, Fontana L, Wu JX, Fitzke FW, Hitchings RA. Variation of nerve fibre layer thickness measurements with age and ethnicity by scanning laser polarimetry. Br J Ophthalmol 1997;81(5):350-4.

103. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. Retinal nerve fiber layer measurements in normal black subjects as determined with scanning laser polarimetry. Ophthalmology 1998;105(1):78-81.

104. Chi QM, Tomita G, Inazumi K, Hayakawa T, Ido T, Kitazawa Y. Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry. J Glaucoma 1995;4:406-13.

105. Hoh ST, Ishikawa H, Greenfield DS, Liebmann JM, Chew SJ, Ritch R. Peripapillary nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using scanning laser polarimetry. J Glaucoma 1998;7(1):12-5.

106. Blumenthal EZ, Frenkel S. Inter-device reproducibility of the scanning laser polarimeter with variable cornea compensation. Eye 2005;19(3):308-11.

107. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. Am J Ophthalmol 1997;123(1):62-9.

108. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, Vasile C, Sanchez-Galeana C, Bosworth CF, Sample PA, Weinreb RN. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42(9):1993-2003.

109. Nicolela MT, Martinez-Bello C, Morrison CA, LeBlanc RP, Lemij HG, Colen TP, Chauhan BC. Scanning laser polarimetry in a selected group of patients with glaucoma and normal controls. Am J Ophthalmol 2001;132(6):845-54.

110. Choplin NT, Lundy DC. The sensitivity and specificity of scanning laser polarimetry in the detection of glaucoma in a clinical setting. Ophthalmology 2001;108(5):899-904.

111. Trible JR, Schultz RO, Robinson JC, Rothe TL. Accuracy of scanning laser polarimetry in the diagnosis of glaucoma. Arch Ophthalmol 1999;117(10):1298-304.

112. Susanna R, Jr., Takahashi WY, Nakamura NKF. Sensibilidade e especificidade da avaliação da camada de fibras nervosas da retina examinadas através da polarimetria a laser. Rev Bras Oftalmol 1998;57:17-22.

113. Essock EA, Sinai MJ, Fechtner RD, Srinivasan N, Bryant FD. Fourier analysis of nerve fiber layer measurements from scanning laser polarimetry in glaucoma: emphasizing shape characteristics of the 'double-hump' pattern. J Glaucoma 2000;9(6):444-52.

114. Medeiros FA, Susanna R, Jr. Comparison of algorithms for detection of localised nerve fibre layer defects using scanning laser polarimetry. Br J Ophthalmol 2003;87(4):413-9.

115. Greenfield DS, Knighton RW, Huang XR. Effect of corneal polarization axis on assessment of retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry. Am J Ophthalmol 2000;129(6):715-22.

116. Knighton RW, Huang XR, Greenfield DS. Analytical model of scanning laser polarimetry for retinal nerve fiber layer assessment. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43(2):383-92.

117. Schlottmann PG, De Cilla S, Greenfield DS, Caprioli J, Garway-Heath DF. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(6):1823-9.

118. Bagga H, Greenfield DS. Quantitative assessment of structural damage in eyes with localized visual field abnormalities. Am J Ophthalmol 2004;137(5):797-805.

119. Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN. Association between scanning laser polarimetry measurements using variable corneal polarization compensation and visual field sensitivity in glaucomatous eyes. Arch Ophthalmol 2003;121(7):961-6.

120. Bagga H, Greenfield DS, Feuer W, Knighton RW. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation and optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol 2003;135(4):521-9.

121. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. Arch Ophthalmol 2004;122(6):827-37.

122. Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal polarization compensation. Arch Ophthalmol 2003;121(2):218-24.

123. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Bernd AS, Weinreb RN. Fourier analysis of scanning laser polarimetry measurements with variable corneal compensation in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44(6):2606-12.

124. Choplin NT, Zhou Q, Knighton RW. Effect of individualized compensation for anterior segment birefringence on retinal nerve fiber layer assessments as determined by scanning laser polarimetry. Ophthalmology 2003;110(4):719-25.

125. Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation: identification and correction for corneal birefringence in eyes with macular disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44(5):1969-76.

126. Bagga H, Greenfield DS, Feuer WJ. Quantitative assessment of atypical birefringence images using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. Am J Ophthalmol 2005;139(3):437-46.

127. Toth M, Hollo G. Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarisation pattern. Br J Ophthalmol 2005;89(9):1139-42.

128. Da Pozzo S, Marchesan R, Canziani T, Vattovani O, Ravalico G. Atypical pattern of retardation on GDx-VCC and its effect on retinal nerve fibre layer evaluation in glaucomatous eyes. Eye 2006;20(7):769-75.

129. Reus NJ, Zhou Q, Lemij HG. Enhanced imaging algorithm for scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(9):3870-7.

130. Sehi M, Ume S, Greenfield DS. Scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation and optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(5):2099-104.

131. Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM, Patel C, Weinreb RN. Detection of glaucoma using scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(7):3146-53.

132. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. Science 1991;254(5035):1178-81.

133. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, Ko TH, Stur M, Unterhuber A, Scholda C, Findl O, Wirtitsch M, Fujimoto JG, Fercher AF. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2003;121(5):695-706.

134. Wollstein G, Paunescu LA, Ko TH, Fujimoto JG, Kowalevicz A, Hartl I, Beaton S, Ishikawa H, Mattox C, Singh O, Duker J, Drexler W, Schuman JS. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography in glaucoma. Ophthalmology 2005;112(2):229-37.

135. CZM I. Strauts OCT model 3000 User Manual. Dublin, 2003.

136. Chauhan DS, Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40(10):2332-42.

137. Ishikawa H, Piette S, Liebmann JM, Ritch R. Detecting the inner and outer borders of the retinal nerve fiber layer using optical coherence tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002;240(5):362-71.

138. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Thickness Measurements with Stratus OCT in Glaucomatous Eyes. Ophthalmology 2007.

139. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Jr., Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2005;139(1):44-55. 140. Sihota R, Sony P, Gupta V, Dada T, Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(5):2006-10.

141. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, Tavares IM, Hoffmann EM, Bourne RR, Sample PA, Weinreb RN. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(7):2889-95.

142. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. Ophthalmology 1998;105(2):224-31.

143. Glovinsky Y, Quigley HA, Pease ME. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993;34(2):395-400.

144. Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32(3):484-91.

145. Wassle H, Grunert U, Rohrenbeck J, Boycott BB. Cortical magnification factor and the ganglion cell density of the primate retina. Nature 1989;341(6243):643-6.

146. Moura FC. comparação das medidas da espessura macular e da camada de fibra nervosas retiniana para a detecção de atrofia em banda do nervo óptico através de tomografia de coerência óptica. Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia. são Paulo: Universidade de São Paulo, 2007.

147. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. Am J Ophthalmol 2004;137(1):156-69.

148. Costa RA. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. Am J Ophthalmol 2005;140(2):349-50.

149. Massin P, Vicaut E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2001;119(8):1135-42.

150. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto JG. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(6):1716-24.

151. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. Am J Ophthalmol 2005;139(1):39-43.

152. Schuman JS, Wollstein G, Farra T, Hertzmark E, Aydin A, Fujimoto JG, Paunescu LA. Comparison of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. Am J Ophthalmol 2003;135(4):504-12.

153. Lai E, Wollstein G, Price LL, Paunescu LA, Stark PC, Fujimoto JG, Schuman JS. Optical coherence tomography disc assessment in optic nerves with peripapillary atrophy. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2003;34(6):498-504.

154. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. Arch Ophthalmol 1990;108(1):51-7.

155. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Size of the optic nerve scleral canal and comparison with intravital determination of optic disc dimensions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1988;226(3):213-5.

156. Ogden TE, Duggan J, Danley K, Wilcox M, Minckler DS. Morphometry of nerve fiber bundle pores in the optic nerve head of the human. Exp Eye Res 1988;46(4):559-68.

157. Hodapp E, Parrish II RK, Anderson DR. Clinical decisions in glaucoma. St Louis, Mo: Mosby-Year Book, 1993.

158. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol 1985;103(12):1796-806.

159. lester M, Mikelberg FS, Swindale NV, Drance SM. ROC analysis of Heidelberg Retina Tomograph optic disc shape measures in glaucoma. Can J Ophthalmol 1997;32:382-8.

160. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics 1988;44(3):837-45.

161. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33(1):159-74.

162. Hodapp E, Parrish II RK, Anderson DR. Clinical Decision in Glaucoma. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993.

163. Girkin CA, DeLeon-Ortega JE, Xie A, McGwin G, Arthur SN, Monheit BE. Comparison of the Moorfields classification using confocal scanning laser ophthalmoscopy and subjective optic disc classification in detecting glaucoma in blacks and whites. Ophthalmology 2006;113(12):2144-9.