FELIPE ANDRADE MEDEIROS

Comparação de métodos de imagem do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina para o 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 Jr.

São Paulo

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Medeiros, Felipe Andrade
 Comparação de métodos de imagem do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina para o diagnóstico do glaucoma / Felipe Andrade Medeiros. São Paulo, 2005.
 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.DIAGNÓSTICO POR IMAGEM/ métodos 3.LASER/uso diagnóstico 4.DISCO ÓPTICO/patologia 5.FIBRAS

NERVOSAS/patologia 6.OFTALMOSCOPIA/métodos 7.SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

USP/FM/SBD-125/05

Dedicatória

-

Ao meu pai, Prof. Hamilton Andrade, que me ensinou a estudar

"O professor nunca pode dar nada mastigado ao aluno, senão ele perde a 'dentição' intelectual'.

À minha mãe, Márcia Medeiros, exemplo de dedicação e amor à profissão de oftalmologista. Apesar de toda a saudade imposta pela distância, sempre me incentivou a seguir em frente e a conquistar meu espaço. Sem dúvida, se cheguei até aqui, foi por causa dela.

Às minhas irmãs, Samantha e Samara, pela torcida e apoio imprescindíveis, mesmo à distância.

"Há homens que lutam por um dia e são bons.
Há outros que lutam por um ano e são melhores.
Há outros, ainda, que lutam por muitos anos e são muito bons.
Há, porém, os que lutam por toda a vida,
Estes são os imprescindíveis."

Bertold Brecht

Ao **Prof. Dr. Remo Susanna Jr.**, chefe do Serviço de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da USP, batalhador incansável e grande responsável pela projeção da glaucomatologia brasileira no exterior. Muito mais do que orientador e mestre, o Prof. Remo tornou-se um grande amigo ao longo destes anos. Seus conselhos e orientações guiaram meus caminhos em direções que sempre foram muito além da oftalmologia. Palavras não seriam suficientes para lhe expressar toda minha gratidão.

Agradecimentos

Ao **Prof. Robert N. Weinreb**, chefe do Setor de Glaucoma da Universidade da Califórnia, San Diego, EUA (Hamilton Glaucoma Center – UCSD), verdadeiro ícone da glaucomatologia mundial e "pai" de vários dos instrumentos de imagem que utilizei neste trabalho. Ao Prof. Weinreb, meus mais sinceros agradecimentos pela orientação e incentivo dados à minha carreira no exterior.

À **Pamela A. Sample, Ph.D.**, pesquisadora incansável na tentativa de decifrar as nuances da função visual no glaucoma.

À Linda M. Zangwill, Ph.D., exemplo de correção, pragmatismo e dedicação à pesquisa científica em glaucoma.

Ao Prof. Dr. Roberto Freire Santiago Malta e colegas do Serviço de Glaucoma do Hospital das Clínicas da USP, pelo apoio dado durante a residência médica.

Ao **Prof. Dr. Mário Luiz Monteiro** e ao **Dr. Eduardo Cunha de Souza**, pelos ensinamentos dados nos anos iniciais de residência médica e por terem sempre acreditado em meu potencial.

À Christopher Bowd, Ph.D., amigo e parceiro de novas idéias e projetos.

À **Regina** Ferreira de Almeida, secretária da pós-graduação do Departamento de Oftalmologia da USP, pela valiosa ajuda durante todos esses anos.

vii

"Eu sou uma espécie de testemunho da minha terra e do meu tempo. Se eu não fosse do Ceará, o que seria de mim? Sei lá. Não posso me imaginar ou fazer projeções ante esta sugestão insólita. O Ceará está muito ligado a mim para que eu possa me imaginar fora dele. Ou pior, sem ele."

Rachel de Queiroz

Aos companheiros de ITA-CEARÁ, Ângelo "Jaba" Duarte, Antônio Rénede, "Capitão" Henrique César Ribeiro, Daniel Nóbrega da Costa, Eduardo Parente, Eduardo Rebouças, Eduardo Severiano, Fábio "Geozinho" Bezerra, Fábio Melo Feijão, Fabrício Cavalcante, Inácio Ponchet, Isaías Militão, Jerônimo Pereira, João Maluf, Marcelo Nóbrega da Costa, Marcos Fabiano, Marcus "Farol" Franco, Marcus Araripe, Roberto Uchôa, Rômulo Garcia e Tibério Melo, grandes amigos sempre dispostos a solucionar dúvidas sobre os mais variados assuntos.

À **Cíntia**, companheira de todas as horas e apoiadora incondicional de todos meus projetos e planos.

Sumário

página

Lista de abreviaturas Lista de figuras Lista de tabelas Lista de gráficos	xiii xvii xviii xviii xxi
Resumo	xxIII xxvi
1. INTRODUÇÃO	1
 2. REVISÃO DA LITERATURA 2.1. Glaucoma 2.1.1. Definição e etiopatogenia 2.1.2. Epidemiologia 2.1.3. Propedêutica e diagnóstico 2.1.4. Métodos de imagem 2.1.4.1. Polarimetria de varredura a laser 2.1.4.2. Oftalmoscopia confocal de varredura a laser 2.1.4.3. Tomografia de coerência óptica 	7 8 11 14 23 23 42 57
 CASUÍSTICA E MÉTODOS	67 68 70 75 76 77 83 90 96 105 106
 4. RESULTADOS	107 108 111 113 122 131 138 144 144 144 148 151
performance diagnostica de cada instrumento	155

5. DISCUSSÃO	162
5.1. Comparação entre os instrumentos	163
5.2. Influência da severidade do glaucoma	178
5.3. Influência do tamanho do disco óptico	183
6. CONCLUSÕES	188
7. REFERÊNCIAS	192

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS

AGIS	Estudo de Intervenção no Glaucoma Avançado – do inglês, <i>Advanced Glaucoma Intervention Study</i>
ARM	Análise de regressão de Moorfields
AROC	área sob a curva ROC
CA	Califórnia
CFN	camada de fibras nervosas
СО	Colorado
CPSD	desvio padrão médio corrigido – do inglês, Corrected Pattern Standard Deviation
CSLO	oftalmoscopia confocal de varredura a <i>laser</i> – do inglês, <i>Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy</i>
CSM	Medida da Forma da Escavação – do inglês, <i>Cup</i> <i>Shape Measure</i>
D	variável dicotômica no modelo de regressão indicando a presença (1) ou ausência (0) de doença
dB	decibel
DIGS	Estudo de Inovações Diagnósticas no Glaucoma – do inglês <i>Diagnostic Innovations in Glaucoma</i> <i>Study</i>
DP	desvio padrão
E/D	escavação/disco
ed	edição
et al	e outros – do latim <i>et alli</i>
EUA	Estados Unidos da América
Fast RNFL	algoritmo rápido da camada de fibras nervosas – do inglês, <i>Fast Retinal Nerve Fiber Layer</i>
FFP	fração de falso-positivo
GEE	equações de estimação generalizadas – do inglês generalized estimating equations
GHT	Teste do Hemicampo de Glaucoma – do inglês <i>Glaucoma Hemifield Test</i>
GPAA	glaucoma primário de ângulo aberto
h	hora

H ₀	hipótese de nulidade
HRT	Tomógrafo Retiniano Heidelberg – do inglês, <i>Heidelberg Retina Tomograph</i>
HVC	Variação na Altura do Contorno – do inglês, <i>Height</i> Variation Contour
IC	intervalo de confiança
IL	Illinois
Imax	Espessura máxima inferior
Imax/Smax	Relação Espessura máxima inferior/Espessura máxima superior
Imax/Tmédio	Relação Espessura máxima inferior/Espessura média temporal
Inc.	Sociedade Anônima – do inglês, Incorporated
LDF	função linear discriminante – do inglês, Linear Discriminant Function
Log	logaritmo
Logit(S)	logito de S
MA	Massachussets
Max-Mín	Diferença Espessura máxima – Espessura mínima
MD	desvio médio – do inglês, <i>Mean Deviation</i>
mm	milímetro
mm ²	milímetro quadrado
mm ³	milímetro cúbico
mmHg	milímetro de mercúrio
n	número de participantes da amostra
NA	não aplicável
NC	Carolina do Norte
NFA	Analizador de Fibras Nervosas - do inglês, <i>Nerve</i> <i>Fiber Analyzer</i>
NFI	Indicador de Fibras Nervosas - do inglês, <i>Nerve</i> <i>Fiber Indicator</i>
NJ	Nova Jérsei
nm	nanômetro
0	grau
OCT	Tomografia de coerência óptica – do inglês, Optical Coherence Tomography

OHTS	Estudo do Tratamento da Hipertensão Ocular – do inglês, Ocular Hypertension Treatment Study
Р	significância estatística
pAROC	índice da área parcial sob a curva ROC
Proyecto VER	Projeto Visão, Avaliação, Pesquisa – do inglês Project Vision, Evalution, Research
PSD	desvio padrão médio – do inglês, <i>Pattern Standard Deviation</i>
R ²	coeficiente de determinação
RNFL	camada de fibras nervosas – do inglês, <i>Retinal</i> <i>Nerve Fiber Layer</i>
ROC	característica operacional do receptor – do inglês, Receiver Operating Characteristic
ROC(t)	valor da curva ROC em <i>t</i>
RVM	máquina vetorial de relevância – do inglês, <i>Relevance Vector Machine</i>
S	sensibilidade
SITA	algoritmo limiar interativo sueco – do inglês, Swedish Interactive Threshold Algorithm
SLP	Polarimetria de varredura a laser – do inglês, Scanning Laser Polarimetry
Smax	Espessura máxima superior
Smax/Imax	Relação Espessura máxima superior/Espessura máxima inferior
Smax/Nmédio	Relação Espessura máxima superior/Espessura média nasal
Smax/Tmédio	Relação Espessura máxima superior/Espessura média temporal
SPSS	Pacote Estatístico para Ciências Sociais – do inglês, Statistical Package for Social Sciences
SVM	máquina vetorial de suporte – do inglês, Support Vector Machine
t	variável correspondente à fração de falso positivo
ТМ	marca de fantasia – do inglês, trade mark
TSNIT	Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal
UCSD	Universidade da Califórnia San Diego – do inglês University of California San Diego
V	versão

VCC	Compensador variável da polarização corneana – do inglês Variable Corneal Compensator
WA	Washington
X	co-variável
Y	resultados do teste
α ₀ , α ₁ , α ₃	coeficientes do modelo de regressão
$\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6$	coeficientes do modelo de regressão
К	índice kappa de concordância
Φ	função de distribuição cumulativa normal
σ_{D}	desvio padrão dos resultados do teste em pacientes glaucomatosos
$\sigma_{\overline{D}}$	desvio padrão dos resultados do teste em indivíduos normais
%	porcento
<	menor que
=	igual a
>	maior que
±	mais ou menos
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
μm	micrômetro
∞	infinito

LISTA DE FIGURAS

página

Figura 1	Representação esquemática do princípio de funcionamento da polarimetria de varredura a laser	24
Figura 2	Padrão de retardo obtido na área macular com a polarimetria de varredura a laser. A. Imagem macular com compensação adequada da birrefringência do segmento anterior. B. Imagem macular não compensada	36
Figura 3	Princípio da oftalmoscopia confocal de varredura a laser	43
Figura 4	Plano de referência do HRT	46
Figura 5	Esquema de funcionamento do OCT	58
Figura 6	Imagem em código de cores obtida da análise de secção retiniana utilizando a tomografia de coerência	
	óptica	60
Figura 7	Valores mínimos de depressão de sensibilidade considerados para cálculo do escore AGIS	72
Figura 8	Impresso padrão obtido com o GDx VCC	82
Figura 9	Representação esquemática do comportamento do parâmetro Terceiro Momento	86
Figura 10	Impresso obtido com o HRT II	89
Figura 11	Impresso obtido com o Stratus OCT	95
Figura 12	A. Nomograma de Fagan para cálculo da probabilidade pós-teste dada a probabilidade pré-teste e o valor da razão de probabilidade. B. Para cálculo da probabilidade posterior, traça-se uma linha reta partindo da probabilidade pré-teste e passando pela razão de probabilidade	170

LISTA DE TABELAS

página

Tabela 1	Critérios de Hodapp-Anderson-Parrish para classificação da severidade dos defeitos de campo visual	74
Tabela 2	Características clínicas e demográficas dos sujeitos utilizados para análise	111
Tabela 3	Média ± desvio padrão dos valores dos parâmetros do GDx VCC em pacientes glaucomatosos e indivíduos normais	113
Tabela 4	Valores das áreas sob as curvas ROC (AROC) e índices das áreas parciais sob as curvas ROC (pAROC) para os parâmetros do GDx VCC	116
Tabela 5	Valores de sensibilidade para especificidades fixas em 80% e 95% de cada parâmetro do GDx VCC	118
Tabela 6	Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para os resultados de cada parâmetro do GDx VCC fornecidos pelo impresso do aparelho	119
Tabela 7	Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para os resultados da classificação final do GDx VCC	120
Tabela 8	Razões de probabilidade intervalares para o parâmetro NFI (Nerve Fiber Indicator), de acordo com pontos de corte arbitrários	121
Tabela 9	Média ± desvio-padrão dos valores dos parâmetros do HRT II em pacientes glaucomatosos e indivíduos normais	122
Tabela 10	Valores das áreas sob as curvas ROC (AROC) e índices das áreas parciais sob a curva ROC (pAROC) para os parâmetros do HRT II	123
Tabela 11	Valores de sensibilidade para especificidades fixas em 80% e 95% para cada parâmetro do HRT II	125
Tabela 12	Valores das áreas sob as curvas ROC (AROC) para os parâmetros da análise de regressão de Moorfields (ARM)	126
Tabela 13	Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para os resultados da análise de regressão de Moorfields (ARM) fornecida pelo HRT II	128

Tabela 14	Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para os resultados da classificação final fornecida pela análise de regressão Moorfields	129
Tabela 15	Razões de probabilidade intervalares para o parâmetro LDF Bathija, de acordo com pontos de corte arbitrários	130
Tabela 16	Média ± desvio padrão dos valores dos parâmetros do Stratus OCT em pacientes glaucomatosos e indivíduos normais	131
Tabela 17	Valores das áreas sob as curvas ROC (AROC) e índices das áreas parciais sob a curva ROC (pAROC) para os parâmetros do Stratus OCT	132
Tabela 18	Valores de sensibilidade para especificidades fixas em 80% e 95% para cada parâmetro do Stratus OCT	134
Tabela 19	Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para os resultados de cada parâmetro do Stratus OCT	135
Tabela 20	Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para os resultados da classificação final fornecida pelo Stratus OCT	136
Tabela 21	Razões de probabilidade intervalares para o parâmetro espessura média, de acordo com pontos de corte arbitrários	137
Tabela 22	Valores da área sob a curva ROC (AROC) em níveis específicos do escore AGIS para os melhores parâmetros de cada instrumento	144
Tabela 23	Valores das razões de probabilidade para as classificações finais de cada instrumento, obtidas a partir da comparação entre pacientes com glaucoma pré-perimétrico e indivíduos normais	151
Tabela 24	Razões de probabilidade intervalares para a comparação entre pacientes com glaucoma pré- perimétrico e indivíduos normais	152
Tabela 25	Valores das razões de probabilidade para as classificações finais de cada instrumento, obtidas a partir da comparação entre pacientes com glaucoma perimétrico e indivíduos normais	153
Tabela 26	Razões de probabilidade intervalares para a comparação entre pacientes com glaucoma perimétrico e indivíduos normais	154

Tabela 27	Resultados do modelo logístico de sensibilidade incorporando severidade da doença e tamanho do disco óptico como co-variáveis	156
Tabela 28	Valores de sensibilidade (com especificidade fixa em 80%) para valores arbitrários do escore AGIS e da área do disco óptico	158

LISTA DE GRÁFICOS

		página
Gráfico 1	Diagrama de Venn ilustrando o número de indivíduos com imagens classificadas como inaceitáveis para cada instrumento	109
Gráfico 2	Número de pacientes que apresentaram cada uma das categorias do escore AGIS de severidade do campo visual	112
Gráfico 3	Gráfico de dispersão mostrando a relação entre os valores do parâmetro simetria e da sua transformação monotônica, obtida pelo valor absoluto do logaritmo neperiano deste parâmetro	115
Gráfico 4	Curvas <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) dos três parâmetros do GDx VCC que apresentaram melhor desempenho na separação entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais	117
Gráfico 5	Curvas <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) dos três parâmetros do HRT II que presentaram melhor desempenho na separação entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais	124
Gráfico 6	Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) para o parâmetro Classificação Final de Moorfields, estimada a partir do método paramétrico	127
Gráfico 7	Curvas <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) dos três parâmetros do Stratus OCT que apresentaram melhor desempenho para separação entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais	133
Gráfico 8	Curvas <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) dos parâmetros de cada instrumento que apresentaram maiores valores da área sob a curva ROC para separação entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais	139
Gráfico 9	Curvas <i>Receiver Operating Characteristics</i> (ROC) dos parâmetros de cada instrumento que apresentaram maiores valores da área parcial sob a curva ROC compreendendo a região de fração de falsos-positivos entre 0 e 0,2	140
Gráfico 10	Diagramas de Venn ilustrando a concordância entre as classificações finais dos diversos instrumentos para pacientes com glaucoma	142
		· · -

Diagramas de Venn ilustrando a concordância entre as classificações finais dos diversos instrumentos para indivíduos normais	143
Curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) para o parâmetro NFI (<i>Nerve Fiber Indicator</i>) para diferentes valores do Escore AGIS (<i>Advanced</i> <i>Glaucoma Intervention Study</i>)	145
Curvas <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) para o parâmetro Espessura Média para diferentes valores do Escore AGIS (<i>Advanced Glaucoma</i> <i>Intervention Study</i>)	146
Curvas <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) para o parâmetro LDF Bathija para diferentes valores do Escore AGIS (<i>Advanced Glaucoma Intervention</i> <i>Study</i>)	147
Curvas logísticas de sensibilidade em função da severidade do defeito de campo visual medida pelo escore AGIS (<i>Advanced Intervention Glaucoma</i> <i>Study</i>)	149
Curvas logísticas de sensibilidade em função da severidade do defeito de campo visual medida pelo escore AGIS (<i>Advanced Intervention Glaucoma Study</i>)	150
Valores de sensibilidade para o parâmetro NFI (<i>Nerve Fiber Indicator</i>) do GDx VCC, em função da severidade do defeito de campo visual e do tamanho do disco óptico	159
Valores de sensibilidade para o parâmetro Espessura Média do Stratus OCT, em função da severidade do defeito de campo visual e do tamanho do disco óptico	160
Valores de sensibilidade para o parâmetro Classificação Final de Moorfields do HRT II, em função da severidade do defeito de campo visual e do tamanho do disco óptico	161
	Diagramas de Venn ilustrando a concordância entre as classificações finais dos diversos instrumentos para indivíduos normais

Resumo

Medeiros FA. Comparação de métodos de imagem do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina para o diagnóstico do glaucoma [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 247 p.

Alterações no aspecto do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina (CFN) freqüentemente precedem o aparecimento de defeitos de campo visual no glaucoma, o que faz com que a avaliação destas estruturas seja essencial para o diagnóstico precoce e prevenção da perda visual nesta doença. A polarimetria de varredura a laser (GDx VCC), a oftalmoscopia confocal de varredura a laser (HRT II [Heidelberg Retina Tomograph]) e a tomografia de coerência óptica (Stratus OCT) são tecnologias que permitem a avaliação objetiva e quantitativa do disco óptico e da CFN. No presente estudo, estas tecnologias foram comparadas em sua habilidade para diferenciar pacientes glaucomatosos de indivíduos normais. Pacientes com glaucoma foram selecionados com base na presença de defeitos reprodutíveis de campo visual na perimetria acromática automatizada (glaucoma perimétrico), ou com base na evidência documentada de progressão do dano glaucomatoso ao disco óptico, sem presença de defeitos de campo visual (glaucoma pré-perimétrico). Indivíduos normais apresentaram campos visuais e exame clínico dentro da normalidade. Todos os indivíduos foram submetidos a exames com o GDx VCC, HRT II, Stratus OCT e campo visual dentro de um período de três meses. Diversas medidas foram utilizadas para avaliação da acurácia diagnóstica, incluindo áreas sob as curvas receiver operating characteristic (AROC), sensibilidades para especificidades fixas, e razões de probabilidade. Modelos estatísticos foram utilizados para avaliação da influência da severidade do glaucoma e tamanho do disco óptico na performance diagnóstica dos diferentes instrumentos. Um olho de cada indivíduo foi utilizado para análise. Dos 258 sujeitos inicialmente avaliados, 33 (13%) foram posteriormente excluídos por apresentarem imagens de baixa qualidade em pelo menos um dos aparelhos, restando 225 indivíduos (133 glaucomatosos e 92 normais) para análise. Na comparação entre os parâmetros de cada instrumento com maiores valores de AROC, o parâmetro do GDx VCC, Nerve Fiber Indicator (NFI; AROC = 0,91), e o parâmetro do Stratus OCT, Espessura Média (AROC = 0.90), apresentaram áreas sob as curvas ROC significativamente superiores à do parâmetro do HRT II, função discriminante de Bathija (AROC = 0,84). A severidade do defeito de campo visual exerceu influência significativa sob a acurácia diagnóstica dos três instrumentos, com melhora no poder diagnóstico em casos mais avançados da doença. Para o GDx VCC e Stratus OCT, o aumento no tamanho do disco óptico foi associado à diminuição na sensibilidade para detecção do glaucoma; enquanto que, para o HRT II, diminuição no tamanho do disco óptico foi associada à diminuição na sensibilidade. Razões de probabilidade para resultados anormais nas classificações finais de cada instrumento foram associadas a grandes efeitos de mudança na probabilidade pós-teste em relação à probabilidade préteste, sugerindo que o encontro de um resultado anormal em qualquer um destes testes, durante a avaliação de um paciente com suspeita de glaucoma, tem impacto significativo em aumentar a probabilidade de que a doença esteja presente. Além disso, os resultados obtidos na avaliação de pacientes com glaucoma pré-perimétrico sugerem que todos os três instrumentos sejam capazes de detectar alterações estruturais precoces no glaucoma, antes do aparecimento de defeitos de campo visual na perimetria acromática.

Descritores: 1.GLAUCOMA/diagnóstico 2.DIAGNÓSTICO POR IMAGEM/ métodos 3.LASER/uso diagnóstico 4.DISCO ÓPTICO/patologia 5.FIBRAS NERVOSAS/patologia 6.OFTALMOSCOPIA/métodos 7.SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

Summary

Medeiros FA. *Comparison of optic disc and retinal nerve fiber layer imaging methods for glaucoma diagnosis* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2005. 247 p.

Changes in the structural appearance of the optic nerve head (ONH) and retinal nerve fiber layer (RNFL) have been reported to precede the development of visual field loss in glaucoma. Detection of ONH and RNFL damage is therefore crucial for early diagnosis of glaucoma and prevention of functional loss from the disease. Scanning laser polarimetry (GDx VCC), confocal scanning laser ophthalmoscopy (HRT II [Heidelberg Retina Tomograph]) and optical coherence tomography (Stratus OCT) are different technologies capable of providing objective and quantitative information related to these structures. The purpose of the present study was to compare, in a single population, the diagnostic abilities of these technologies in the discrimination of glaucomatous patients from healthy subjects. Glaucoma patients were selected based on the presence of repeatable visual field defects, as identified by standard automated perimetry (perimetric glaucoma), or documented evidence of progressive damage to the optic disc, in the absence of detectable visual field loss (preperimetric glaucoma). Normal subjects had normal visual fields and normal clinical examination. All subjects underwent imaging with the GDx VCC, HRT II and Stratus OCT within a 3-month period. Several measures were used for evaluation of diagnostic accuracy, including the area under the receiver operating characteristic curve (AROC), sensitivities at fixed specifities, and likelihood ratios. Statistical models were used to evaluate the influence of glaucoma severity and optic disc size on the diagnostic performance of the different instruments. One eve of each individual was randomly selected for statistical analysis. From an initial group of 258 eligible subjects, 33 (13%) had images of unacceptable quality, leaving 133 glaucoma patients and 92 healthy subjects for further analysis. In the comparison of the parameters with highest values of AROC from each instrument, the GDx VCC Nerve Fiber Indicator (AROC = 0.91) and the Stratus OCT Average Thickness (AROC = 0.90) performed significanly better than the HRT II Bathija discriminant function (AROC = 0.84). For all instruments, the diagnostic accuracy increased with increasing severity of visual field defects. For the GDx VCC and Stratus OCT parameters, an increase in the size of the optic disc was related to a decrease in the sensitivity for glaucoma detection. An opposite effect was observed with the HRT II: a decrease in the size of the optic disc was related to a decrease in the sensitivity for glaucoma diagnosis. Abnormal results for each of the instruments were associated with strong positive likelihood ratios, indicating a large change from prestest to posttest probability of glaucoma. These results suggest that the finding of an abnormal result in any of these tests, when assessing a patient suspect of having glaucoma, would substantially raise the probability of disease. Results of the evaluation of patients with preperimetric glaucoma also suggest that all

three instruments are able to detect early glaucomatous structural damage in the absence of visual field loss.

KEY WORDS: 1.GLAUCOMA/diagnosis 2.IMAGING DIAGNOSIS/methods 3.LASER/diagnostic use 4.OPTIC DISC/pathology 5.NERVE FIBERS/pathology 6.OPHTHALMOSCOPY/methods 7.SENSITIVITY/SPECIFICITY

1 Introdução

Alterações do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina (CFN) freqüentemente precedem o aparecimento dos defeitos de campo visual no glaucoma.¹⁻³ Desta forma, a detecção de dano a estas estruturas é crucial para o diagnóstico precoce e prevenção da perda visual na referida doença. Até recentemente, a avaliação do glaucoma era realizada apenas de maneira subjetiva, com descrições primariamente qualitativas das alterações estruturais. Com o desenvolvimento de métodos de imagem, a avaliação do disco óptico e da CFN tornou-se mais objetiva, com disponibilidade de informação quantitativa sobre estas estruturas.

A polarimetria de varredura a *laser* (do inglês *scanning laser polarimetry*^{*} [SLP]), a oftalmoscopia confocal de varredura a *laser* (*confocal scanning laser ophthalmoscopy* [CSLO]) e a tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography* [OCT]) são tecnologias que utilizam diferentes propriedades da luz para obter informação sobre as estruturas retinianas.⁴ Estudos prévios compararam a habilidade destas tecnologias em diferenciar pacientes com glaucoma de indivíduos normais.⁴ Contudo, recentemente, cada uma delas sofreu modificações significativas tanto em

O termo laser confocal polarizado também tem sido utilizado na literatura brasileira como tradução do original em inglês *scanning laser polarimetry*. Contudo, o termo polarimetria expressa de forma mais adequada a função do aparelho, que é a de medir alterações na polarização.

3

hardware quanto em *software*, e limitações que antes eram importantes podem agora não ser mais relevantes.

Para a polarimetria de varredura a laser, a introdução do compensador variável da polarização corneana no GDx VCC[™] (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA, EUA) resultou em melhora na acurácia diagnóstica deste instrumento, quando comparado com a versão anterior que empregava o compensador fixo.⁵⁻¹¹ Para a tomografia de coerência óptica, o novo Stratus OCT[™] (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA, EUA) apresenta diversas melhorias em relação ao seu antecessor, incluindo melhor resolução, aumento do número de pontos de varredura e necessidade reduzida de dilatação pupilar para aquisição das imagens.^{12, 13} Além disso, o software do Stratus OCT fornece informação sobre a probabilidade de que o exame de um dado paciente seja anormal, com base na comparação com o banco de dados normativo interno do aparelho. Finalmente, para a oftalmoscopia confocal de varredura a laser, o HRT II (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Alemanha) sofreu importantes modificações em seu hardware, tornando-se destinado especificamente para a avaliação topográfica do disco óptico, com aquisição quase que completamente automática das imagens. Seu software também apresenta mudanças em relação aos antecessores, com incorporação da análise de regressão de Moorfields (ARM) que resultou em melhora na acurácia diagnóstica para o glaucoma.¹⁴⁻¹⁶

Assim, o objetivo primário deste estudo foi comparar, em uma mesma população, a habilidade das versões atualmente disponíveis de cada uma das referidas tecnologias na diferenciação entre pacientes glaucomatosos e sujeitos normais.

Uma das principais limitações dos estudos avaliando testes diagnósticos em glaucoma diz respeito ao padrão de referência utilizado para a definição da doença. Na grande maioria dos estudos, o glaucoma é definido apenas com base na presença de defeitos reprodutíveis de campo visual.¹⁷ Embora a avaliação de pacientes com glaucoma perimétrico seja importante na validação de novos métodos diagnósticos, o conhecimento prevalente de que defeitos de campo visual ocorrem apenas tardiamente na doença sugere que estimativas de acurácia diagnóstica, obtidas a partir de tais estudos, podem não ser diretamente aplicáveis numa situação de diagnósticos de imagem são utilizados, na maioria das vezes, com o intuito de diagnosticar o glaucoma antes do aparecimento de defeitos de campo visual, situação que é comumente referida na literatura como glaucoma préperimétrico.

Para contornar o problema, Medeiros *et al.*¹⁸ sugerem a utilização de evidência documentada de alterações progressivas no aspecto do nervo óptico como padrão de referência para a avaliação de testes diagnósticos em glaucoma. A utilização deste padrão de referência permitiria a obtenção de estimativas da acurácia de testes diagnósticos em pacientes com evidência confirmada de dano estrutural progressivo causado pela doença, mas que ainda não desenvolveram defeitos de campo visual.

Com o intuito de se estudar o poder diagnóstico dos diferentes métodos de imagem no espectro mais amplo possível de pacientes com a doença, o presente estudo utilizou, para definição de glaucoma, um padrão de referência composto.¹⁹ De acordo com tal padrão, pacientes com glaucoma perimétrico foram definidos com base na presença de defeitos reprodutíveis de campo visual, enquanto que pacientes com glaucoma préperimétrico foram incluídos com base na presença de evidência documentada de progressão do dano glaucomatoso ao disco óptico sem, contudo, apresentarem defeitos de campo visual. A utilização desse padrão de referência composto permitiu-nos avaliar a influência da severidade da doença no poder diagnóstico dos diferentes instrumentos de imagem, possibilitando-nos, assim, obter informações sobre a aplicabilidade dos testes nos diferentes estágios da doença.

Assim, os propósitos específicos deste estudo foram os abaixo indicados.

- Comparar, em uma mesma população de pacientes, a acurácia para diagnóstico do glaucoma de três instrumentos de imagem – o GDx VCC, o HRT II e o Stratus OCT.
- Fornecer medidas de acurácia diagnóstica que possam ser diretamente incorporadas na prática clínica, como as razões de probabilidade.
- Avaliar a influência da severidade da doença no poder diagnóstico dos diferentes testes.

4. Avaliar a influência do tamanho do disco óptico como possível covariável influenciando a performance dos diferentes instrumentos.

Resultados preliminares do presente trabalho foram publicados anteriormente na literatura.²⁰

2 Revisão da literatura

2.1 GLAUCOMA

2.1.1 DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA

Glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva com alterações estruturais características na cabeça do nervo óptico, freqüentemente acompanhadas por alterações correspondentes no campo visual.^{21,22} A neuropatia óptica glaucomatosa pode ser definida como a via final comum de um grupo de condições que compartilham propriedades biológicas e características clínicas comuns.

O glaucoma envolve alterações fisiopatológicas específicas nos axônios das células ganglionares da retina, também conhecidos como fibras nervosas.^{23,24} O aspecto morfológico característico do nervo óptico glaucomatoso resulta da perda de tecido neural, associada a alterações típicas que ocorrem no nível da lâmina cribrosa, incluindo colapso e abaulamento posterior das placas de tecido conectivo desta estrutura. ²⁵⁻²⁷ Há evidência de que a lâmina cribrosa é o sítio primário do dano axonal no glaucoma. Estudos em primatas com hipertensão intra-ocular induzida
experimentalmente demonstram bloqueio do transporte axonal em localização imediatamente posterior à lâmina cribrosa, resultando em coleções de vesículas e mitocôndrias, além de desorganização de microtúbulos e neurofilamentos axonais.^{25,28} A perda do transporte axonal poderia levar à morte de células ganglionares por interrupção do transporte de neurotrofinas para o corpo celular.²⁹ A perda dessa comunicação, que é vital para a sobrevivência da célula, levaria à morte por apoptose.³⁰ Em olhos de cadáveres humanos com glaucoma, alterações ultra-estruturais similares têm sido observadas, consistentes com as observações experimentais.²⁷

Embora a pressão intra-ocular seja o principal fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma, déficits microcirculatórios, imunidade alterada, excitotoxicidade, além de outros fatores, também podem estar implicados, tanto isoladamente quanto de forma combinada.^{21,22} A despeito da causa, uma cascata de eventos específicos - compressão e abaulamento posterior da lâmina cribrosa, interrupção no transporte axonal e degeneração subseqüente das fibras nervosas - leva ao dano glaucomatoso ao nervo óptico.²⁴ Esta cascata de eventos é o que parece diferenciar, no âmbito celular, a neuropatia glaucomatosa de outras neuropatias ópticas.

Com a morte de células ganglionares e a perda de fibras nervosas no glaucoma, alterações estruturais características são observadas na cabeça do nervo óptico e na camada de fibras nervosas da retina. A perda axonal resulta em afilamento progressivo da rima neurorretiniana e escavação do nervo óptico. Outras alterações, como hemorragia em chama de vela, atrofia parapapilar, palidez regional ou fosseta adquirida do nervo óptico, podem igualmente estar presentes.^{31,32} Alterações na CFN, em um padrão difuso ou localizado, também podem acompanhar as alterações na cabeça do nervo óptico.³²

O glaucoma afeta vários aspectos da função visual, sendo a deterioração progressiva do campo visual o mais importante. A perda de campo visual no glaucoma geralmente se inicia na médio-periferia, estendendo-se de maneira centrípeta para resultar em um campo tubular ou ilha temporal de visão, nos casos avançados da doença.³³ Os defeitos característicos de campo visual correspondem, topograficamente, à perda da camada de fibras nervosas e a alterações da rima neural. Embora os déficits na função visual sejam freqüentemente considerados como parte da definição do glaucoma, diversos estudos demonstraram que as alterações do disco óptico e da camada de fibras nervosas podem, amiúde, preceder a detecção de defeitos de campo visual, quando realizada por meio de exames perimétricos convencionais.^{1,3,34}

Existe uma inconsistência na literatura em relação à definição de glaucoma, o que foi ilustrado, recentemente, por uma revisão de artigos sobre glaucoma de ângulo aberto, publicados em três dos principais periódicos oftalmológicos. Revisaram-se 182 artigos a fim de se identificarem os critérios utilizados para definir glaucoma em relação a alterações do nervo óptico, pressão intra-ocular e campo visual. Dos 182 artigos, 120 (66%) incluíram alguma definição de glaucoma. Entre estes, aproximadamente 36% utilizaram critérios baseados no aspecto do disco

óptico e campo visual; 13%, disco óptico ou campo visual; 26%, só campo visual; 20%, apenas pressão intra-ocular e 5%, somente disco óptico.³⁵

A falta de consenso quanto à definição de glaucoma complica a pesquisa sobre esta doença, dificultando a estimativa precisa de índices de prevalência e incidência, além do acúmulo de evidência clinicamente válida sobre a eficácia do tratamento ou existência de fatores de risco para a doença.³⁶ A falta de uma definição precisa, que possa ser aplicada na prática clínica, resulta também em considerável incerteza sobre o diagnóstico, levando, freqüentemente, a tratamentos desnecessários e a impacto negativo relevante sobre a saúde física e mental de indivíduos diagnosticados erroneamente com essa condição.³⁷ Por outro lado, a falta de conhecimento adequado sobre as características clínicas da doença, incluindo as alterações características do dano glaucomatoso ao nervo óptico, pode resultar em diagnóstico tardio e perda irreversível da função visual.

2.1.2 EPIDEMIOLOGIA

O glaucoma é a segunda causa de cegueira no mundo, atrás apenas da catarata. Dados da Organização Mundial de Saúde sobre a prevalência de déficit visual em 2002 indicam que 4,5 milhões de pessoas no mundo sejam cegas por glaucoma.^{38,39} A prevalência de cegueira por glaucoma na

sub-região da América Latina que inclui o Brasil é estimada em 0,045%, o que se traduz em aproximadamente 85.000 pessoas cegas pela referida doença em nosso país.³⁹ Além disso, estima-se que um número muito maior de indivíduos apresenta um grau menor de déficit visual relacionado com o glaucoma.⁴⁰

Estimativas sobre a prevalência de glaucoma variam de 0,8% a 7,0%, de acordo com a população estudada.^{36,41-49} É importante salientar que diferentes estimativas também podem advir do emprego de diferentes definições para a doença. De fato, Wolfs *et al.*³⁶ mostraram uma variação de até dez vezes na prevalência de glaucoma em uma mesma população, quando diferentes definições da doença foram empregadas.

Em metanálise recente, conduzida nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência estimada de glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) foi de 1,86% na população acima de quarenta anos, com aproximadamente 2,2 milhões de indivíduos afetados.⁵⁰ Após estratificação por raça, a prevalência da doença em negros foi três vezes superior à encontrada em brancos, com a prevalência em hispânicos situando-se em nível intermediário.

Devido à carência de estudos populacionais, estimativas precisas da prevalência de glaucoma na população brasileira não estão disponíveis. Dados de prevalência obtidos nos grandes estudos populacionais, realizados na Europa, EUA e Austrália, podem não ser diretamente aplicáveis à nossa população devido às diferenças na composição racial, além de outros fatores. Não obstante, dados disponíveis na nossa literatura indicam ser o glaucoma uma causa importante de disabilidade visual e cegueira em nosso meio.^{51,52}

A prevalência de glaucoma aumenta com a idade. Resultados do Baltimore Eye Survey mostraram um aumento na prevalência de glaucoma em negros de 1,23%, entre indivíduos de guarenta a 49 anos de idade, para oitenta anos.43 Números 11.26%. em indivíduos com mais de correspondentes na população branca foram de 0,92% e 2,16%. O Proyecto VER, um estudo populacional envolvendo indivíduos de origem hispânica residentes nos EUA, também confirmou um aumento da prevalência de glaucoma com a idade: de 0,50% entre 41 e 49 anos, para 12,63% entre maiores de oitenta anos.⁴⁶ Considerando-se a taxa anual de envelhecimento da população norte-americana, estima-se que o número de portadores de GPAA crescerá em 50%, acometendo 3,36 milhões de indivíduos em 2020.⁵⁰ Segundo estimativas das Nações Unidas, o processo de envelhecimento da população brasileira encontra-se entre os seis maiores do mundo. Estima-se que a população idosa (acima de sessenta anos) ampliará sua importância relativa de 8,5% em 2000 para 25% em 2050.53 Portanto, o rápido envelhecimento da população resultará em grande aumento na prevalência de casos de glaucoma, com implicações significativas sobre o sistema de saúde brasileiro.

2.1.3 PROPEDÊUTICA E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do glaucoma representa um desafio para o profissional de saúde. O caráter insidioso da doença, que em geral não apresenta sintomas até tarde na sua evolução, freqüentemente resulta em atraso considerável em sua detecção e início do tratamento. Em países desenvolvidos, estima-se que pelo menos 50% dos pacientes portadores de glaucoma desconhecem que têm a doença^{54,55}, e este número parece ser bem maior nos países em desenvolvimento.^{49,56,57} Em estudo populacional realizado na África do Sul, Rotchford *et al.*⁵⁷ relataram que 33% dos indivíduos com GPAA eram bilateralmente cegos. Do total de pacientes identificados com a doença, apenas 13% haviam sido previamente diagnosticados. De fato, de acordo com Chen, "considerando todo o glaucoma no mundo, o principal fator de risco para a cegueira é certamente ser um cidadão mediano de um país em desenvolvimento".⁵⁸

Há evidências de que o diagnóstico tardio está associado a uma maior chance de evolução para cegueira no glaucoma.⁵⁸⁻⁶¹ Chen⁶² relatou uma probabilidade cumulativa de cegueira unilateral em 15 anos de 14,6% e de cegueira bilateral, de 6,4%. Em 95% dos pacientes que evoluíram para cegueira, o olho mais severamente afetado na época do diagnóstico foi aquele que evoluiu com perda da visão. Em estudo retrospectivo envolvendo 295 pacientes recém-diagnosticados com glaucoma e seguidos por até 34 anos, Oliver *et al.*⁶⁰ compararam as características dos pacientes que

evoluíram para cegueira com as dos pacientes que mantiveram a visão. Os autores constataram que os pacientes que se apresentaram à primeira consulta já com defeito de campo visual estabelecido tiveram maior risco de evolução para cegueira, e este risco se relacionou com o grau de comprometimento do campo visual na visita inicial.

Embora o nível de pressão intra-ocular seja um dos fatores de risco mais consistentes para a presença de glaucoma, a tonometria, como método diagnóstico isolado, apresenta várias limitações. Diversos estudos populacionais têm documentado a presença de dano glaucomatoso característico ao nervo óptico e campo visual na ausência de pressão intraocular elevada.^{45-47,56} Com base nos resultados do Proyecto VER⁴⁶ e no Los Angeles Latino Eye Study⁴⁷, é possível concluir que campanhas de rastreamento de glaucoma que utilizassem pressão intra-ocular acima de 22 diagnóstico mmHg como critério de deixariam de identificar aproximadamente 80% dos casos da doença. Além disso, um número grande de indivíduos com pressão intra-ocular estatisticamente elevada não desenvolvem glaucoma, mesmo guando seguidos por um longo período. No Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS), apenas 9,5% dos hipertensos oculares seguidos sem tratamento desenvolveram glaucoma ao longo de cinco anos de seguimento.² Entre os fatores significativamente associados com a conversão para glaucoma, o OHTS identificou idade, pressão intraocular elevada, espessura corneana fina, valores aumentados da relação escavação/disco e do índice pattern standard deviation (PSD) do campo visual. Contrariamente a outros estudos, o diabetes mellitus foi identificado como fator protetor contra a doença. Com base nos resultados fornecidos pelo OHTS, Medeiros *et al.*⁶³ desenvolveram um modelo preditivo para cálculo do risco individual de conversão para glaucoma em cinco anos para hipertensos oculares. O modelo proposto apresentou bons resultados quando aplicado a uma amostra independente de 126 pacientes.

Durante as últimas décadas, evidências crescentes têm-se acumulado sobre a baixa sensibilidade da perimetria convencional acromática para detecção do glaucoma.^{1,3,64-68} Em estudo histológico envolvendo 17 olhos humanos com glaucoma, nos quais exames prévios de perimetria automatizada acromática estavam disponíveis, Kerrigan-Baumrind et al.⁶⁴ demonstraram que defeitos de campo visual foram encontrados apenas quando mais de 25% a 35% das células ganglionares foram perdidas. Um valor do índice CPSD (corrected pattern standard deviation) do campo visual com P < 5% se traduziu em perda de células ganglionares da ordem de 27%. Em estudos utilizando macacos com glaucoma induzido experimentalmente, e treinados na realização de perimetria automatizada convencional, Harwerth et al.³ concluíram que perdas de células ganglionares da ordem de 40% a 50% são necessárias antes que a diminuição na sensibilidade do campo visual exceda o limite de confiança de 95% do normal.

A baixa sensibilidade da perimetria acromática para detecção do glaucoma parece estar relacionada com a não seletividade do estímulo acromático. Devido à grande superposição entre os campos receptivos das células ganglionares, um teste não seletivo pode ser insensível para

detecção de perdas inicias de células ganglionares devido à redundância existente na cobertura de uma determinada região da retina.⁶⁹ A utilização de testes seletivos de função visual, como a perimetria azul-amarelo ou a perimetria de freqüência duplicada, parece resultar em detecção mais precoce do déficit funcional no glaucoma.⁷⁰⁻⁷⁶ A perimetria azul-amarelo, que testa as células ganglionares biestratificadas⁷⁷, mostrou-se capaz de detectar defeitos de campo visual no período três a cinco anos antes da perimetria acromática.⁷⁰⁻⁷³ Por sua vez, estudo longitudinal de Medeiros *et al.*⁷⁸ demonstrou que defeitos de campo visual na perimetria de freqüência duplicada, um teste seletivo direcionado às células ganglionares do sistema magnocelular, foram detectados até quatro anos antes da perimetria acromática. Tais testes, porém, não têm sido amplamente empregados na prática clínica.

Diversos estudos têm demonstrado que alterações no aspecto do disco óptico precedem, com freqüência, o aparecimento de defeitos de campo visual no glaucoma.^{2,59,79,80} No OHTS, 1636 hipertensos oculares foram seguidos prospectivamente através da monitorização anual por meio da perimetria acromática e de fotografias estereoscópicas do disco óptico. Dos 125 pacientes que desenvolveram glaucoma durante o seguimento, 55% apresentaram apenas progressão do dano glaucomatoso ao disco óptico, sem alteração nos exames de campo visual.² Em outro estudo, Medeiros *et al.*⁸¹ mostraram que alterações no disco óptico detectadas na visita inicial eram preditivas do desenvolvimento de defeitos de campo visual durante o seguimento. Após ajuste para diversos fatores de risco, incluindo

pressão intra-ocular e espessura corneana, pacientes com valores maiores da relação escavação/disco na visita inicial apresentaram risco significativamente maior de progressão para perda de campo visual por glaucoma.

Embora a avaliação do disco óptico seja essencial para a detecção precoce do glaucoma, há evidência considerável de que, na prática clínica, oftalmologistas não examinam ou documentam rotineiramente o aspecto do disco óptico para diagnóstico ou seguimento dessa doença.⁸²⁻⁸⁴ Uma avaliação retrospectiva dos prontuários de 395 pacientes com glaucoma, seguidos em seis hospitais entre os anos de 1997 e 1999, mostrou que em apenas 53% dos casos a avaliação inicial continha uma fotografia ou descrição do aspecto do disco óptico.⁸⁴ Em outra análise retrospectiva, envolvendo prontuários de pacientes seguidos por oftalmologistas gerais, apenas 23,3% dos pacientes apresentavam alguma documentação do aspecto do disco óptico após um período de até 15 meses da visita inicial.⁸²

Em relação à camada de fibras nervosas, embora a possibilidade de sua visualização através da oftalmoscopia tenha sido reconhecida desde o início do século XX, foi só na década de 70 que Hoyt *et al.*^{85,86} chamaram atenção para a sua importância no diagnóstico do glaucoma. O exame da CFN foi validado, inicialmente, por dados clínicos mostrando uma maior prevalência de defeitos da CFN em olhos com glaucoma e também uma correlação positiva entre o grau de anormalidade na CFN e o tamanho da escavação do disco óptico.⁸⁷⁻⁹¹ Além disso, demonstrou-se correlação entre o grau de anormalidade no campo visual e a presença de defeitos na

CFN.^{88,92,93} Seguiram-se, então, trabalhos validando a análise da CFN como instrumento para a detecção precoce do glaucoma. Sommer et al.34 estudaram prospectivamente 1344 olhos com hipertensão ocular e que apresentavam campos visuais normais no início do estudo. Os pacientes foram seguidos anualmente com fotografias da CFN e nervo óptico, além de exames de campo visual. Em 83 olhos, houve o aparecimento de defeitos de campo visual glaucomatosos. A análise das fotografias da CFN de tais olhos mostrou defeitos da CFN em 88% dos casos na época do aparecimento dos defeitos de campo visual. Mais importante ainda: em 60% dos casos, os defeitos na CFN já se encontravam presentes seis anos antes da perda de campo visual. Quigley et al.⁸⁰, por sua vez, demonstraram que o exame da CFN foi mais sensível que fotografias do disco óptico na detecção de dano glaucomatoso progressivo em estágio inicial. Seguindo 813 hipertensos oculares, eles encontraram alterações do disco óptico em apenas 19% dos pacientes que converteram para glaucoma, enquanto que alterações progressivas da CFN foram observadas em 50% dos conversores. Estes achados sugerem que anormalidades da CFN podem também preceder alterações do disco óptico no glaucoma.

A análise qualitativa ou semiquantitativa da CFN pode ser feita pela observação de fotografias utilizando filtros (fotografias *red-free*), ou através da observação direta pela oftalmoscopia (oftalmoscópio direto ou biomicroscopia de fundo com lentes de alta dioptria). Esta análise fundamenta-se na observação do brilho e textura (padrão estriado) das fibras nervosas ao emergirem do disco óptico, além da visualização dos vasos sanguíneos retinianos parapapilares.91 O brilho é produzido pelo reflexo das fibras nervosas e, onde a CFN é mais espessa, mais luz é refletida dela e mais brilhante ela aparece.⁹⁴ No glaucoma, a perda da CFN com diminuição da sua espessura leva a uma redução do seu brilho. A atrofia da CFN no glaucoma pode exibir um padrão difuso ou localizado.⁹¹ No primeiro, a perda de brilho ocorre de modo difuso, reduzindo a diferença normalmente existente entre os pólos superior e inferior e a região temporal ou nasal. Em geral, a textura da CFN nos pólos superior e inferior exibe um padrão de estriações grosseiras. Com perda de fibras nervosas, esta textura adquire um aspecto de estriações mais finas e melhor definidas. À medida que a espessura da CFN diminui, as estriações passam a não ser mais percebidas, caracterizando um grau mais severo de atrofia. A perda de fibras nervosas leva também a uma melhor visualização dos vasos sanguíneos, tornando mais nítidas as suas bordas. Além disso, os vasos da coróide podem passar a ser visualizados mais facilmente. Na presença de defeito localizado da CFN, surge o chamado sinal de Hoyt, aparecendo como uma faixa escura, estendendo-se e alargando-se a partir do disco óptico, exibindo um formato arqueado.^{32,95}

Embora permaneça válida na prática clínica, a observação qualitativa da CFN apresenta diversos inconvenientes. A obtenção de fotografias de boa qualidade depende do grau de cooperação do paciente, dilatação pupilar máxima, ausência de opacidade de meios e fotógrafo treinado na obtenção das imagens.⁹¹ Além disso, a visualização da CFN depende de fatores como a pigmentação do epitélio pigmentado da retina e coróide. Em

olhos pouco pigmentados, a visualização do reflexo das fibras nervosas é dificultada pela luz que também é refletida pelos tecidos mais externos. O padrão de atrofia da CFN também influencia sua detecção. Perdas difusas da CFN são mais difíceis de evidenciar que perdas localizadas. Examinadores inexperientes tendem a superestimar defeitos localizados e a subestimar a presença de perda difusa da CFN. A avaliação da CFN por fotografias ou oftalmoscopia depende da experiência do examinador e, mesmo com a utilização de sistemas de gradação semiquantitativos, tal avaliação é, em última análise, subjetiva.96 Outro problema diz respeito à reflectância direcional das fibras nervosas, a qual ocorre devido à geometria cilíndrica destas estruturas.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Na oftalmoscopia, o brilho da CFN se altera de acordo com o ângulo de observação. Feixes de fibras nervosas, quando iluminados de uma direção, podem desaparecer completamente guando iluminados de outra direção.¹⁰¹ Isto aumenta ainda mais a dependência em relação ao examinador. Além disso, Quigley e Addicks¹⁰² chamaram a atenção para o fato de que, em alguns casos, 50% das fibras nervosas podem ser perdidas sem que seja possível se evidenciar defeito na CFN através da análise de fotografias. Isto provavelmente decorra do fato de que a perda de axônios localizados profundamente altera pouco a superfície da CFN, dificultando sua detecção por meio de fotografias ou da observação oftalmoscópica.

Diversos instrumentos para avaliação quantitativa do disco óptico e da CFN foram desenvolvidos na tentativa de superar os inconvenientes da análise qualitativa dessas estruturas. Dentre as tecnologias mais promissoras, situam-se a polarimetria a *laser*, a oftalmoscopia confocal de varredura a *laser* e a tomografia de coerência óptica. Nos últimos cinco anos, tem havido um aumento marcante no uso de tais métodos de imagem para a avaliação e documentação do aspecto do disco óptico e da CFN. Existem aproximadamente 5000 serviços médicos no mundo que utilizam o HRT de forma rotineira no diagnóstico e manuseio de pacientes com glaucoma.[†] Existem também aproximadamente 2500 aparelhos GDx VCC e cerca de 700 GDx em uso no mundo.[‡] Nos EUA, cerca de 400 serviços oftalmológicos utilizam o OCT no manuseio de pacientes com glaucoma.[§]

Com tantos instrumentos disponíveis na prática, é provável que a avaliação automatizada do disco óptico e da CFN esteja contribuindo de maneira substancial para aumentar a documentação e avaliação dessas estruturas no manuseio de pacientes com glaucoma ou com a suspeita de terem a doença. Contudo, não se sabe com certeza se a informação fornecida por tais instrumentos está sendo corretamente utilizada na prática clínica.¹⁰³ É possível que a má interpretação dos resultados dos exames em questão esteja levando a um elevado número de falsos-positivos e a tratamentos desnecessários. Desta maneira, tornam-se importantes estudos que forneçam orientação para os profissionais de saúde sobre como utilizar a vasta gama de informações fornecida por cada aparelho, além de sobre como incorporar os resultados dos exames à prática clínica.

[†] ZINSER, G. (Heidelberg Engineering). Comunicação pessoal, 2005.

[‡] ZHOU, Q. (Carl Zeiss Meditec, Inc.). Comunicação pessoal, 2005.

[§] HODGE, M. (Carl Zeiss Meditec, Inc.). Comunicação pessoal, 2005.

2.1.4 MÉTODOS DE IMAGEM

2.1.4.1 POLARIMETRIA DE VARREDURA A LASER

A medida de espessura da camada de fibras nervosas empregando a polarimetria de varredura a *laser* baseia-se nas propriedades birrefringentes da camada de fibras nervosas da retina.^{104,105} A birrefringência, ou dupla refração, ocorre em meios anisotrópicos, ou seja, meios que apresentam dois índices de refração diferentes de acordo com a direção de propagação da luz.¹⁰⁶

A velocidade da luz em um meio birrefringente depende da direção de sua propagação, já que a velocidade se relaciona com o índice de refração. 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 incidente é decomposto em um raio ordinário e um extraordinário, de maneira que um apresenta uma velocidade diferente em relação à do outro. Tal fenômeno é conhecido como retardo da polarização e está linearmente relacionado com a espessura e as propriedades ópticas do meio birrefringente.¹⁰⁶

A camada de fibras nervosas da retina apresenta a propriedade de birrefringência devido à disposição paralela dos microtúbulos e neurofilamentos axonais.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Os microtúbulos apresentam diâmetros cuja magnitude é menor que o comprimento de onda que os atravessa. Este

fator, associado à disposição paralela das estruturas, confere-lhes birrefringência (*form birefringence*), com o eixo lento de polarização orientando-se ao longo da direção das fibras nervosas. Em experimento elegante, Huang e Knighton¹¹⁰ demonstraram que os microtúbulos contribuem de maneira significativa para a birrefringência da CFN. Mostraram que retinas de camundongos tratadas com o agente despolimerizante de microtúbulos Colchicina apresentavam birrefringência significativamente inferior à de retinas tratadas com solução controle. Devido às propriedades birrefringentes, uma luz polarizada incidindo sobre a CFN sofre o fenômeno de retardo (**Figura 1**), cuja magnitude é relacionada linearmente com a espessura da CFN.



FIGURA 1 - Representação esquemática do princípio de funcionamento da polarimetria de varredura a *laser*. O retardo ocorre pela diferença de velocidade entre os raios ordinário e extraordinário ao atravessarem a estrutura birrefringente da camada de fibras nervosas. (Modificado do original cedido por Carl-Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, EUA).

O polarímetro de varredura a laser é um aparelho que se propõe a medir, in vivo, a espessura da CFN. É constituído por um oftalmoscópio de varredura a laser, um modulador de polarização, um compensador corneano e uma unidade de detecção de polarização. A fonte de luz do aparelho consiste em um feixe de laser diodo de 780nm de comprimento de onda, no qual o estado de polarização é modulado. O feixe é focalizado em um ponto da retina e penetra na CFN birrefringente onde sofre um retardo e é, depois, parcialmente refletido pelas camadas mais profundas da retina. O feixe refletido passa novamente pela CFN onde sofre um novo retardo indo, então, emergir do olho, sendo coletado pelo instrumento. O estado de polarização da luz é, então, analisado pela unidade de detecção de polarização do aparelho. O retardo é medido através da diferença de velocidade entre o feixe de laser que passa ao longo do eixo lento de polarização e sofre o fenômeno de retardo, e um outro feixe de laser que passa perpendicular, não sofrendo tal fenômeno (Figura 1). A unidade de varredura direciona o feixe de laser para uma posição adjacente onde o procedimento citado acima é repetido.¹¹³

O polarímetro de varredura a *laser* encontra-se, atualmente, na sua quinta versão comercialmente disponível, chamada GDx VCC.¹¹⁴ As primeiras gerações eram conhecidas como Nerve Fiber Analyzer (NFA) e o nome comercial de GDx foi introduzido a partir da terceira geração. Durante sua evolução, diversas modificações foram realizadas tanto no *hardware* quanto no *software* dos aparelhos. As versões iniciais, como o GDx, utilizavam um compensador fixo da birrefringência do segmento anterior,

enquanto que a atual versão comercialmente disponível (GDx VCC) utiliza um compensador variável.

O trabalho inicial de Weinreb *et al.*¹⁰⁴ mostrou uma boa correlação entre as medidas de retardo obtidas com a polarimetria a laser e a espessura histológica da CFN em olhos de macacos hemisseccionados, nos quais a córnea e o cristalino haviam sido retirados. Cada grau de retardo medido pelo aparelho correspondeu a aproximadamente 7,4 μ m de espessura da CFN. Morgan *et al.*¹¹⁵, por sua vez, compararam as medidas de retardo obtidas com o NFA em um olho intacto de primata com a medida histológica da CFN. Estes autores encontraram uma boa correlação entre os valores, contudo, esta correlação variou entre os diversos setores; com a região inferior mostrando a melhor correlação, seguida pelas regiões superior e temporal. Os autores não conseguiram encontrar uma correlação significativa entre as medidas de retardo e a espessura histológica obtida na região nasal.

Em outro estudo, o padrão de espessura da CFN obtido com a polarimetria a *laser* foi comparado com os dados disponíveis na literatura sobre a espessura histológica da CFN em olhos humanos.¹¹⁶ Os achados obtidos mostraram boa correlação entre o padrão de retardo em torno do nervo óptico e os valores conhecidos da espessura da CFN nos diversos setores. Entretanto, também neste trabalho, os valores de retardo obtidos no setor nasal da retina parapapilar não corresponderam aos valores descritos para a espessura nesta região. Aparentemente, o GDx tenderia a subestimar a espessura nos setores nasal e temporal, sugerindo que outros fatores

talvez possam influenciar as medidas de retardo. Monteiro *et al.*¹¹⁷ mostraram que o GDx apresenta baixa sensibilidade para detectar perda da CFN nos setores temporal e nasal, em pacientes com atrofia em banda do nervo óptico, secundária a lesões compressivas do quiasma óptico. A baixa sensibilidade parece ter relação com artefatos relacionados com a utilização do compensador fixo de polarização corneana e também com problemas com a conversão entre retardo e espessura da CFN realizada pelo aparelho.

Na polarimetria de varredura a *laser*, o efeito combinado da espessura e birrefringência da CFN é medido pelo valor de retardo, sendo impossível a separação entre as contribuições advindas da birrefringência e da espessura sobre o valor final de retardo.¹¹⁸ Os aparelhos GDx e GDx VCC convertem as medidas de retardo em valores de espessura utilizando um fator de conversão fixo, que representa uma estimativa da birrefringência da CFN obtida a partir de estudos histológicos.¹⁰⁴ Esse fator de conversão assume que a birrefringência da CFN não varia ao longo dos diferentes setores. No entanto, estudos recentes demonstram considerável variação nas medidas de birrefringência da CFN de acordo com a posição em torno do disco óptico.¹¹⁸⁻¹²⁰ Isto poderia levar a erro no cálculo das medidas de espessura a partir dos valores de retardo para diferentes setores, principalmente para os setores nasal e temporal, onde as medidas de birrefringência parecem ser bem diferentes daquelas assumidas pelo fator de conversão fixo.^{119,120}

A fim de validar clinicamente o exame obtido com a polarimetria a *laser*, Weinreb *et al.*¹¹³ compararam as medidas de retardo obtidas em 105

pacientes normais com as propriedades conhecidas da CFN. Em todos os olhos, o retardo medido foi maior nas regiões superior e inferior do disco óptico, o que corresponde ao padrão em dupla corcova (*double-hump*) que é esperado para a espessura da CFN. O retardo foi menor sobre os vasos sanguíneos, o que corresponde à observação de que as arteríolas e vênulas encontram-se embutidas na CFN e, portanto, a espessura da CFN é menor sobre elas. Os autores também observaram que o retardo diminuía com o aumento da distância em relação ao nervo óptico, o que está de acordo com a menor espessura da CFN que é observada na periferia. Além disso, o retardo foi baixo, o que é compatível com a ausência da CFN nessa região. O retardo medido provavelmente resulta da birrefringência exercida pelas fibras de Henle, as quais se comportam de modo semelhante a CFN.¹²¹

As medidas de espessura da CFN com o GDx também se mostram dependentes da idade, com o retardo diminuindo em indivíduos mais idosos.¹²²⁻¹²⁴ Esta observação está de acordo com estudos histopatológicos prévios.^{125,126} Acredita-se que, com o envelhecimento, haja uma perda de 4000 a 5000 fibras nervosas por ano. A redução na espessura da CFN, medida com a polarimetria a *laser*, parece se situar em torno de 0,20 μ m a 0,38 μ m por ano.

Diferenças na medida de espessura da CFN com o GDx foram observadas entre brancos e negros, com maiores valores encontrados na raça caucasiana.¹²⁷ Estes achados poderiam ser explicados pela presença de menor quantidade de fibras nervosas em negros. Por outro lado, essas

diferenças poderiam ocorrer por um viés na medida da espessura da CFN feita com o GDx. Como os negros apresentam discos ópticos maiores que os dos brancos e como o GDx realiza as medidas de retardo a uma distância do disco que é dependente de seu diâmetro, as medidas em negros seriam feitas mais perifericamente que em brancos, resultando numa espessura menor da CFN.^{128,129}

A medida da reprodutibilidade de um exame fornece evidências de sua precisão, além de ser essencial para que alterações do exame ao longo do tempo possam ser adequadamente interpretadas. Estimativas de reprodutibilidade intra-operador e inter-operador, obtidas tanto com o GDx quanto com o GDx VCC, têm sido muito boas.¹³⁰⁻¹³⁷ Além da reprodutibilidade intra e interoperador num mesmo aparelho, a reprodutibilidade do exame em diferentes aparelhos também tem-se mostrado boa.^{134,138} Embora Medeiros *et al.*¹³⁹ e Paranhos Jr. *et al.*¹⁴⁰ tenham demonstrado que variações no diâmetro pupilar (tanto midríase quanto miose) exercem influência na reprodutibilidade do GDx com compensador fixo da polarização corneana, esse fator parece ser desprezível quando a compensação variável é utilizada.¹⁴¹

A comparação de medidas de espessura da CFN com o GDx em indivíduos normais e glaucomatosos mostra bom poder de diferenciação entre os dois grupos. Diversos trabalhos mostraram que a espessura absoluta nas regiões superior e inferior da CFN em indivíduos glaucomatosos é menor que a de indivíduos normais.^{113,142} Contudo, há considerável sobreposição entre os grupos. Este fato se deve à grande

variabilidade da espessura da CFN em indivíduos normais, como evidenciaram por diversos estudos histológicos.^{143,144}

Desde o advento da polarimetria a laser como novo método para se medir a espessura da camada de fibras nervosas, surgiram diversos estudos avaliando sua acurácia como método para o diagnóstico do glaucoma. Tjon-Fo-Sang e Lemij¹⁴⁵ encontraram uma sensibilidade de 96% e especificidade de 93% para detecção do glaucoma utilizando a polarimetria a laser. Neste estudo, foram avaliados pacientes com glaucoma e uma ampla variação de defeitos de campo visual, de iniciais a severos. Os altos valores de sensibilidade e especificidade encontrados inicialmente por Tjon-Fo-Sang e Lemij não foram reproduzidos por outros autores, provavelmente como resultado do fato de serem diferentes as populações estudadas e diferentes os métodos de avaliação.¹⁴⁶⁻¹⁵⁵ Weinreb et al.¹⁴⁷ avaliaram as medidas de retardo obtidas com o GDx em uma população de 83 pacientes com defeitos iniciais a moderados de campo visual e em 84 pacientes normais. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as duas populações para todos os índices do GDx, exceto para o índice simetria. Contudo, cada índice teve uma baixa sensibilidade diagnóstica quando a avaliação foi feita em relação ao banco de dados normativo do aparelho. Os autores apresentaram, então, os resultados de uma função linear discriminante (linear discriminant function [LDF]), na tentativa de melhorar a sensibilidade e a especificidade para detecção do glaucoma. Na LDF, os parâmetros são utilizados em conjunto, fornecendo um maior poder de separar os indivíduos normais dos glaucomatosos que os parâmetros

usados isoladamente. Os três parâmetros que, juntos, apresentaram a melhor LDF foram o *Average Thickness, Ellipse Average* e *Ellipse Modulation,* resultando em sensibilidade de 74% e especificidade de 92%. Estudo posterior sugeriu outra combinação de parâmetros que se mostrou útil.¹⁵⁶ Susanna *et al.*¹⁵⁷, por sua vez, mostraram que o *The Number* maior ou igual a trinta foi o melhor parâmetro isolado para separar olhos normais daqueles com glaucoma, achado posteriormente confirmado por outros autores.^{151,158}

Em outra abordagem desenvolvida para melhorar o poder diagnóstico do GDx, a análise de Fourier foi utilizada para avaliação das medidas de espessura da CFN.¹⁵⁹⁻¹⁶³ A aplicação da análise de Fourier para estudo da CFN foi sugerida inicialmente por Jindra et al.¹⁶⁴, em 1989, os quais empregaram a técnica para avaliação de fotografias red-free da camada de fibras nervosas. A análise de Fourier é um procedimento matemático em que uma onda ou curva complexa pode ser decomposta em um conjunto de ondas sinusoidais harmônicas de amplitudes, freqüências e fases específicas. Quando adicionados ponto a ponto, estes componentes reproduzem o padrão original.¹⁶⁵ Assim, a aplicação da análise de Fourier à curva de distribuição dos valores de espessura da CFN fornece uma forma de se estudar melhor tal curva, enfatizando alterações na sua forma. A perda de fibras nervosas no glaucoma leva a alterações nessa curva, seja pela redução de sua amplitude seja por mudanças na sua forma. 159-162,164 O estudo dessa curva através da análise de Fourier mostrou-se útil na diferenciação de pacientes normais e glaucomatosos. Essock et al.159

obtiveram sensibilidade e especificidade de 96% e 90%, respectivamente, na separação de pacientes glaucomatosos de sujeitos normais. Em outro estudo, Medeiros e Susanna¹⁶² avaliaram 43 pacientes com glaucoma e defeitos iniciais ou moderados de campo visual e 43 pacientes do grupo controle, obtendo sensibilidade de 84% com especificidade de 93%, para uma função discriminante combinando diversos coeficientes de Fourier. Para o mesmo valor de especificidade, o *The Number* teve sensibilidade de apenas 54%, enquanto que os demais parâmetros do GDx tiveram sensibilidades que variaram de 35% a 49%.

Para detecção de defeitos localizados da CFN, Medeiros e Susanna^{160,161} mostraram que os parâmetros fornecidos pelo *software* do GDx apresentaram baixo desempenho, com valores de sensibilidade variando de 15 a 40% para especificidades fixas em 91%. Os autores mostraram que uma combinação dos coeficientes de Fourier, ou uma combinação de medidas de espessura obtidas em setores de 22,5° em torno do disco óptico, tiveram performance significativamente superior, com sensibilidades de 71% e 81%, respectivamente, para a mesma especificidade.

A simetria das medidas de espessura da camada de fibras nervosas entre os dois olhos também tem sido estudada com o objetivo de fornecer parâmetros para a detecção precoce de perda de fibras nervosas. Há uma elevada correlação entre a espessura da CFN entre os dois olhos, com a espessura global sendo praticamente igual entre eles. Contudo, algumas diferenças regionais têm sido apontadas.^{166,167} Como o glaucoma é uma doença assimétrica, espera-se que um olho apresente maior perda de fibras nervosas que o outro. Desta forma, a utilização de relações interoculares pode ser eficaz na tentativa de identificar perda assimétrica de fibras nervosas entre os dois olhos. Segundo Galvão e Susanna¹⁶⁸, a utilização de relações comparando um hemisfério de um olho com o hemisfério oposto do olho contralateral seria de maior valor, tendo em vista que, quando defeitos de campo visual (e, presumivelmente, a perda de fibras relacionada) atingem os dois olhos de pacientes com glaucoma, eles tendem a ocorrer em hemisférios homônimos na grande maioria dos casos. Assim, relações interoculares comparando hemisférios homônimos seriam de menor valor.

Quanto à correlação entre estrutura e função, Weinreb *et al.*⁶⁸, avaliando uma população de glaucomatosos através do GDx NFA e perímetro Octopus, encontraram uma correlação significativa entre o defeito médio no campo visual e o retardo médio da CFN. Susanna *et al.*¹⁵⁷, por sua vez, observaram uma concordância entre o hemicampo com menor quantidade de fibras nervosas e o defeito de campo visual no hemicampo oposto em cinqüenta de 58 (86%) olhos de pacientes com glaucoma. Outros estudos utilizando o GDx com compensador fixo da polarização corneana encontraram correlações de leve a moderada entre os valores de espessura da CFN e diversos testes de função visual.^{169,170}

Mohammadi *et al.*¹⁷¹ demonstraram que alterações na camada de fibras nervosas, identificadas na visita inicial, foram preditivas do desenvolvimento de defeitos de campo visual em pacientes suspeitos de glaucoma. Em outro estudo, Lauande-Pimentel *et al.*¹⁷² constataram que

hipertensos oculares, que converteram para glaucoma, apresentaram valores do parâmetro *The Number* na visita inicial significativamente mais elevados do que os não conversores, indicando detecção de dano precoce à CFN com o GDx.

Embora as versões iniciais do polarímetro de varredura a *laser* se tenham revelado promissoras para o diagnóstico do glaucoma, estudos recentes demonstraram que o emprego do compensador fixo da birrefringência do segmento anterior leva, em grande número de casos, à compensação inadequada da polarização corneana e a medidas espúrias de espessura da CFN.^{7-10,173,174} Isto motivou o desenvolvimento do compensador variável da birrefringência do segmento anterior a medidas espúrias de na versão mais recente do aparelho, o GDx VCC.

A CFN não é a única estrutura birrefringente do olho. A córnea e, em proporção bem menor, o cristalino, também apresentam propriedades birrefringentes que podem interferir com as medidas de retardo total de um olho obtidas pela polarimetria a *laser*.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ As propriedades birrefringentes da córnea podem ser caracterizadas pelo seu eixo de polarização e pela magnitude do retardo que ela provoca na luz polarizada.¹⁷⁸ Para se obterem medidas válidas do retardo oriundo da CFN, é necessário que o retardo proveniente da birrefringência do segmento anterior, em particular da córnea, seja adequadamente medido e compensado. Para isto, versões iniciais do polarímetro de varredura a *laser* empregavam um compensador fixo da polarização corneana embutido no *hardware* do aparelho. O compensador fixo assume que todos os indivíduos apresentam o eixo lento

de polarização da córnea localizado a 15° nasal inferior. Contudo, Greenfield *et al.*¹⁷⁹, estudando 118 olhos de 63 indivíduos normais, encontraram uma ampla variação nos eixos de polarização da córnea, com 34% dos indivíduos apresentando eixo entre 10° a 20° nasal inferior, mas com ampla variação de 54° nasal superior até 90° nasal inferior em outros casos. O compensador corneano do GDx também assume que todos os indivíduos apresentam córneas com magnitude de retardo similar, de 60 nm (passagem simples). Weinreb *et al.*¹⁷⁴ mostraram que a magnitude do retardo induzido pela córnea pode variar amplamente entre as pessoas, com valores indo de 7 nm a 91 nm, com a maioria dos indivíduos mostrando valores entre 40 nm e 50nm. Desta maneira, em alguns indivíduos, o compensador fixo não irá neutralizar adequadamente a polarização corneana e o retardo proveniente da córnea se somará ao da CFN, produzindo medidas espúrias de espessura da camada de fibras nervosas.

O método de compensação variável da polarização corneana foi descrito originalmente por Zhou e Weinreb.¹⁸⁰ Este método utiliza imagens maculares obtidas através da polarimetria a *laser* para obtenção do eixo e magnitude individualizados da birrefringência do segmento anterior. A mácula comporta-se como uma estrutura birrefringente devido às propriedades conferidas pelo arranjo da camada de fibras de Henle.¹²¹ Esta camada é composta por axônios alongados de fotorreceptores, estendendose radialmente a partir da fóvea. Dada a sua uniformidade e baixa magnitude de retardo induzida na luz polarizada, as imagens maculares obtidas por meio da polarimetria a *laser* devem, de maneira ideal, aparecer uniformes,

mostrando um padrão em forma toróide (**Figura 2A**). Tal padrão decorre do retardo nulo no centro da mácula (fovéola) e uma área anelar de maior retardo em torno da fovéola que corresponde à região onde o deslocamento lateral das fibras de Henle é máximo, isto é, em torno de 0,8 mm a 1,0 mm. Este deslocamento lateral diminui com a excentricidade até desaparecer por volta de 1,5 mm a 2,0 mm da fovéola, onde as fibras de Henle não mais se dispõem lateralmente. Este padrão de retardo guarda estreita relação com a histologia da referida região.¹⁸¹



FIGURA 2 - Padrão de retardo obtido na área macular com a polarimetria de varredura a *laser*. A. Imagem macular com compensação adequada da birrefringência do segmento anterior. Áreas de maior retardo se dispõem uniformemente em torno da fóvea, em um padrão em forma toróide. B. Imagem macular não compensada. A linha preta conecta os pontos de maior retardo na imagem macular e representa o eixo lento de polarização do segmento anterior (córnea).

Através do método descrito por Zhou e Weinreb¹⁸⁰, imagens da mácula são obtidas, inicialmente, sem a influência do compensador de polarização corneano. Ao se obterem imagens da mácula nesta situação, o retardo medido irá refletir apenas o retardo da área macular combinado com o do segmento anterior. O retardo combinado irá depender da orientação relativa dos eixos de polarização das duas estruturas e da magnitude de seu retardo. O eixo de polarização do segmento anterior (córnea) pode ser calculado a partir do perfil de retardo obtido na imagem macular. No local da mácula onde o eixo de polarização das fibras de Henle está alinhado com o eixo de polarização das fibras de Henle está alinhado com o eixo de polarização da córnea, há um máximo de retardo medido, isto é, a imagem aparece em amarelo mais intenso (**Figura 2B**). Como as fibras de Henle se dispõem de maneira radialmente uniforme, pode-se concluir que este local de máximo retardo irá corresponder à orientação do eixo de polarização do eixo de polarização do eixo de polarização da córnea.

A magnitude de retardo do segmento anterior também pode ser obtida a partir do retardo medido na área macular, através de cálculos matemáticos complexos, detalhados no trabalho de Zhou e Weinreb.¹⁸⁰ Após a obtenção do eixo e magnitude de retardo do segmento anterior, o compensador do aparelho é ajustado de acordo com tais valores, de maneira a neutralizar os efeitos da polarização, advindos do segmento anterior. Após o ajuste do compensador, imagens da CFN peripapilar podem ser obtidas e o retardo resultante refletirá apenas o retardo proveniente da CFN.

A utilização do GDx com compensador variável da polarização corneana representa uma melhora no poder diagnóstico para glaucoma.⁵⁻¹¹

Além disso, a utilização do compensador variável produz uma melhora na correlação das medidas polarimétricas com outros métodos de mensuração de dano glaucomatoso, como campo visual¹⁸²⁻¹⁸⁴, fotografias da CFN^{185,186} ou OCT¹⁸⁷. Estudo de Weinreb et al.⁸, utilizando um protótipo com compensador variável da polarização corneana, mostrou melhora significativa na habilidade de vários parâmetros do GDx para identificar pacientes com glaucoma em relação à utilização do compensador fixo. A melhora ocorreu, predominantemente, nos parâmetros relacionados com a espessura absoluta da CFN, como Espessura Média na elipse (Ellipse Average), Média Superior (Superior Average) e Média Inferior (Inferior Average). Para parâmetros medindo relações, como Razão Superior (Superior Ratio) ou Razão Inferior (Inferior Ratio), a melhora foi pequena ou inexistente. Também utilizando o protótipo com compensador variável da polarização corneana, Medeiros et al.⁶ demonstraram que uma combinação dos coeficientes de Fourier, representando a forma da curva de distribuição dos valores de espessura da CFN, apresentou desempenho significativamente superior ao de todos os parâmetros isolados fornecidos pelo software do aparelho.

Em estudo utilizando a versão comercialmente disponível do GDx com compensador variável da polarização corneana, o GDx VCC, Medeiros *et al.*¹⁸⁶ verificaram que o parâmetro *Nerve Fiber Indicator* (NFI) apresentou o melhor poder para separação entre sujeitos normais e pacientes com glaucoma, achados posteriormente confirmados por Reus *et al.*¹⁸⁸ O parâmetro NFI é calculado a partir de um procedimento estatístico avançado,

chamado máquina vetorial de suporte (do inglês *Support Vector Machine* [SVM]), levando em conta diversos parâmetros do aparelho. Ainda neste estudo, Medeiros *et al.* constataram que o parâmetro NFI apresentou desempenho superior ao de fotografias *red-free* da camada de fibras nervosas para o diagnóstico do glaucoma. Para a mesma especificidade de 95%, o NFI apresentou sensibilidade de 71%, enquanto que escores semiquantitativos, obtidos a partir das fotografias *red-free*, tiveram sensibilidades variando de 36% a 45%. Em outro estudo do mesmo grupo, Bowd *et al.*¹⁸⁹ aperfeiçoaram o algoritmo de cálculo do NFI e desenvolveram um novo parâmetro para diagnóstico do glaucoma a partir de um procedimento chamado máquina vetorial de relevância (*Relevance Vector Machine* [RVM]). O RVM, embora similar ao SVM, apresenta a vantagem de fornecer classificações probabilísticas de glaucoma.

Medeiros *et al.*¹⁹⁰ forneceram evidência conclusiva de que o GDx VCC é capaz de detectar perda da CFN em pacientes com glaucoma préperimétrico, isto é, antes do aparecimento dos defeitos de campo visual na perimetria acromática. No estudo de Medeiros *et al.*, o diagnóstico de glaucoma pré-perimétrico foi baseado em evidência documentada de progressão do dano glaucomatoso ao disco óptico ao longo de vários anos de seguimento, em pacientes que nunca desenvolveram perda de campo visual. Pacientes com glaucoma pré-perimétrico apresentaram medidas de espessura da CFN significativamente inferiores às de indivíduos normais. Além disso, o parâmetro NFI mostrou bom poder de discriminação entre os dois grupos. Em outro estudo do mesmo grupo, o achado de um maior número de alterações na CFN em hipertensos oculares com maior risco para desenvolver glaucoma, comparados com os de menor risco, também corroborou a hipótese de que o GDx VCC é capaz de detectar dano estrutural precoce no glaucoma.¹⁹¹

Devido à adição relativamente recente da polarimetria a laser na propedêutica do glaucoma e às diversas mudanças sofridas pelo aparelho ao longo dos anos, estudos longitudinais avaliando tal técnica para detecção de perda progressiva da CFN são escassos. Como o glaucoma é uma doença lentamente progressiva, estudos compreendendo vários anos de seguimento são necessários para validar a polarimetria a laser neste sentido. Contudo, a neuropatia óptica traumática fornece um modelo de lesão rápida e progressiva do nervo óptico, sendo atraente para testar a capacidade da tecnologia em questão para avaliar longitudinalmente a CFN. Medeiros e Susanna¹⁹² seguiram longitudinalmente um paciente com neuropatia óptica secundária à trauma contuso e fratura do canal óptico, realizando exames seriados de GDx a cada 15 dias, aproximadamente. A partir de um exame normal, o paciente desenvolveu diminuição progressiva na espessura da CFN, com perda quase total da CFN ao final de noventa dias de seguimento. Tais achados foram corroborados posteriormente por outros autores.^{193,194} Em outro estudo, alterações progressivas da CFN foram observadas em um paciente com neuropatia óptica isquêmica anterior, em correspondência com o desenvolvimento de defeito altitudinal no campo visual.¹⁹⁵ Dentro do mesmo princípio, Lopes e Susanna¹⁹⁶ relataram o caso de um paciente com glaucoma traumático e pressões intra-oculares elevadas, o qual apresentou rápido desenvolvimento de defeito de campo visual glaucomatoso, acompanhado por alterações longitudinais nos exames de GDx.

Estudando 16 pacientes glaucomatosos que apresentavam hemorragias de disco óptico na visita inicial, Gunvant *et al.*¹⁹⁷ puderam demonstrar perda longitudinal da CFN com o GDx após um período médio de seguimento de 31 meses. Alterações longitudinais na CFN, contudo, foram observadas apenas quando se realizou análise específica envolvendo setores de 22,5° em torno do disco óptico. Quando a análise foi conduzida através dos parâmetros fornecidos pelo *software* do aparelho, nenhuma diferença foi detectada entre os indivíduos que mostraram progressão nos defeitos de campo visual e aqueles que permaneceram estáveis.¹⁹⁸

O GDx também se mostrou capaz de detectar alterações longitudinais na espessura da CFN após trabeculectomia. Yamada *et al.*¹⁹⁹ identificaram um aumento na espessura da CFN nos setores temporal superior e temporal inferior em olhos submetidos à trabeculectomia e que apresentaram redução maior que 30% na pressão intra-ocular. Medeiros *et al.*²⁰⁰ também verificaram um aumento na espessura da CFN após trabeculectomia, sendo que a variação na espessura se correlacionou significativamente com a magnitude de redução na pressão intra-ocular. Por outro lado, Tavares²⁰¹ não conseguiu detectar alterações nos parâmetros do GDx em 32 pacientes submetidos à trabeculectomia.

2.1.4.2 OFTALMOSCOPIA CONFOCAL DE VARREDURA A LASER

As primeiras técnicas de avaliação quantitativa da topografia do disco óptico envolviam um mapeamento manual das imagens estereoscópicas. Porém, com o advento da análise computadorizada e a utilização de sistemas de vídeo para a aquisição da imagem, surgiram equipamentos como o Topcon IMAGEnet²⁰²⁻²⁰⁵ (Topcon Instrument Corporation of America, Paramus, NJ, EUA), Humphrey Retinal Analyzer^{206,207} (Humphrey Instruments, Inc., San Leandro, CA, EUA) e o Rodenstock Optic Nerve Head Analyzer²⁰⁸⁻²¹⁵ (Rodenstock Instruments, Munich, Alemanha).

Posteriormente, obteve-se progresso significativo com o emprego da técnica de oftalmoscopia confocal por varredura a *laser*.²¹⁶⁻²²¹ Na oftalmoscopia confocal, o feixe de luz passa através de um orifício e vai iluminar um ponto do objeto de interesse. A luz é refletida de volta, passando por uma lente e por um segundo orifício, e vai até uma unidade detectora (**Figura 3**). O segundo orifício está localizado em um plano que é opticamente conjugado com o ponto iluminado do objeto de interesse e, desta maneira, apenas a luz focada no ponto de interesse pode passar pelo segundo orifício e ser detectada. Qualquer ponto (ou plano) que não esteja em foco será muito atenuado, resultando em um contraste e resolução muito maiores da imagem. Na oftalmoscopia confocal por varredura a *laser*, o *laser* varre pontos sucessivos no fundo do olho e, em um determinado instante, apenas um ponto no fundo do olho é iluminado. Utilizam-se espelhos

rotatórios para que a luz do *laser* faça a varredura nos diversos pontos. A unidade detectora mede as diferenças de refletividade existentes entre a luz projetada até a retina e a luz refletida pela mesma. Cada ponto refletido é chamado *pixel*. ²²²



FIGURA 3 - Princípio da oftalmoscopia confocal de varredura a *laser*. O feixe de *laser* é focalizado no objeto que se deseja rastrear e retorna para o detector passando através de um diafragma com orifício, o que possibilita a formação de uma imagem confocal. (Modificado do original cedido por Heidelberg Engineering, Dossenheim, Alemanha).

Uma imagem confocal de um objeto tridimensional contém apenas um plano focal e pode ser considerada como uma secção óptica do objeto no local onde está esse plano. Se uma série de imagens confocais é gravada seqüencialmente e a localização do plano focal é movida ao longo do eixo óptico, o volume do objeto é varrido, formando-se uma imagem tridimensional dele. O HRT (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering, Dussendorf, Alemanha) e o TopSS²²³⁻²²⁶ (Laser Diagnostic Technologies, Inc., San Diego, CA, EUA) são oftalmoscópios confocais de varredura a *laser* e sua aplicação para a avaliação do glaucoma tem sido extensivamente estudada. Contudo, apenas o primeiro encontra-se comercialmente disponível.

O HRT utiliza um *laser* diodo de 670 nm para capturar e analisar imagens tridimensionais do segmento posterior do olho, possibilitando uma avaliação qualitativa e uma descrição quantitativa da topografia do fundo do olho.^{216,227} A imagem tridimensional é gerada a partir de uma série consecutiva e eqüidistante de 16 a 64 secções ópticas, cada uma consistindo em 256 x 256 *pixels* (primeira geração do instrumento, ou HRT I) ou 384 x 384 pixels (segunda geração do instrumento, ou HRT II). A profundidade total que pode ser varrida varia de 0,5 a 4 mm, em incrementos de 0,5 mm. Assim, cada imagem pode ter uma espessura mínima de 16 e máxima de 130 micra. O campo avaliado pode ser de 10° x 10° (disponível apenas no HRT I) ou 15° x 15° (disponível tanto no HRT I quanto no HRT II).

Após a aquisição das imagens e a determinação automática de uma imagem média, a borda do disco óptico deve ser delimitada pelo
examinador, utilizando-se a imagem topográfica fornecida pelo aparelho. De maneira ideal, devem ser utilizadas fotografias estereoscópicas que ajudarão o examinador a identificar corretamente a margem do nervo óptico.²²⁸ A delimitação da borda do disco óptico influencia diretamente o cálculo de vários dos parâmetros topográficos, como, por exemplo, a área e o volume da rima neurorretiniana.

Para a obtenção das imagens, não é necessária a dilatação da pupila, embora em pacientes com opacidade nuclear e subcapsular posterior do cristalino, a dilatação pupilar melhore de maneira significativa a qualidade das imagens.^{229,230} Pequenos movimentos oculares que ocorrem durante o procedimento de varredura são corrigidos por um algoritmo de alinhamento do aparelho.²³¹ Entretanto, cabe ao examinador checar a qualidade da imagem final, verificando foco, iluminação e presença de sinais de movimento ocular.

Para que os diversos parâmetros topográficos sejam calculados, o *software* do HRT delimita automaticamente um plano de referência. A partir do *software* versão 1.11, o plano de referência tem sido determinado como um plano paralelo à superfície retiniana parapapilar e localizado a 50 μm abaixo da superfície retiniana, na região do feixe papilo-macular (**Figura 4**).²³² A região do feixe papilo-macular é definida como um segmento entre -10° e -4°, onde 0° corresponde à linha temporal horizontal e valores negativos indicam localização inferior. O aparelho assume que a espessura média da CFN no feixe papilo-macular é de aproximadamente 50μm, valor baseado em estudos histológicos em macacos. Em tese, o plano de referência estaria localizado numa altura retiniana que excluiria a camada de fibras nervosas, ou seja, tudo o que estiver acima dele será relativo à CFN ou à rima neural, e tudo o que estiver abaixo será relativo à escavação. A razão da utilização da espessura no nível do feixe papilo-macular é que, durante a progressão do glaucoma, as fibras nervosas no feixe papilomacular permanecem intactas por mais tempo do que as de outros setores.



FIGURA 4 - O HRT (Heidelberg Retina Tomograph) delimita o plano de referência como um plano paralelo à superfície retiniana e localizado 50µm abaixo desta superfície, na região do feixe papilo-macular. A região acima do plano de referência, e dentro da linha de contorno, é considerada como rima neural, enquanto que a região abaixo do plano de referência, e dentro da linha de contorno, é considerada como escavação.

A utilização do plano de referência padrão do HRT tem sido questionada. Chen *et al.*²³³ mostraram que a perda da CFN na região do feixe papilo-macular pode afetar a determinação do plano de referência.

Utilizaram o OCT para medir a espessura da CFN na região temporal correspondente ao feixe papilo-macular, encontrando valores significativamente menores em pacientes com glaucoma comparados com sujeitos normais. Após correção da posição do plano de referência de acordo com os valores de espessura da CFN obtidos através do OCT, foi encontrada uma melhora na classificação diagnóstica, achado também observado por outros autores.²³⁴ Tan *et al.*^{235,236}, por sua vez, propuseram um novo plano de referência, individualizado para cada disco óptico, que mostrou menor variabilidade quando imagens topográficas foram avaliadas longitudinalmente.

As medidas topográficas do disco óptico obtidas com o HRT apresentam boa reprodutibilidade, com desvio-padrão das medidas de altura por *pixel* variando de 25 µm a 30 µm, com variabilidade um pouco maior em olhos glaucomatosos comparados com olhos normais. Estudo inicial de Weinreb et al.²³⁷, com aquisição de uma série de imagens de um mesmo grupo de pacientes ao longo de vários dias, mostrou que a obtenção de três imagens е posterior cálculo de uma imagem média reduzia significativamente a variabilidade das medidas, estabelecendo as bases para hoje praticado.²³⁷⁻²⁴² Freqüentemente. é as 0 aue medidas de reprodutibilidade são fornecidas como coeficientes de variação, que são calculados pelo quociente entre o desvio padrão das diferentes estimativas e a média das estimativas. Assim, quanto menor o coeficiente de variação, maior é a reprodutibilidade. Estudos de reprodutibilidade com o HRT mostraram coeficientes de variação de 2% a 10%, dependendo do parâmetro e geração do instrumento avaliados.^{228,238,240,241,243} Miglior *et al.*²⁴⁴ encontraram boa reprodutibilidade para a maioria dos parâmetros, sendo que a principal fonte de variabilidade identificada resultou do processo de aquisição das imagens em si. Garway-Heath *et al.*²⁴⁵, por sua vez, encontraram boa reprodutibilidade entre diferentes observadores ao avaliarem as imagens com o HRT. Contudo, a variação decorrente de diferenças na definição da margem do disco óptico feita por diferentes examinadores foi clinicamente significativa para alguns dos parâmetros fornecidos pelo aparelho.

A variabilidade dos parâmetros estereométricos do HRT II foi avaliada por Sihota *et al.*²⁴⁶ Estes autores obtiveram cinco imagens consecutivas do nervo óptico em 26 indivíduos normais e em 24 pacientes com glaucoma e constataram que a variabilidade teste-reteste do HRT II foi similar à descrita previamente para o HRT. Em relação à análise de regressão de Moorfields, os resultados foram idênticos em todos os setores ao longo das cinco imagens, em 48% dos olhos. No restante dos casos (52%), verificaram-se mudanças na classificação de algum dos setores quando a imagem foi repetida. Assim, alterações na classificação de Moorfields ao longo do tempo, indicando progressão ou aparecimento do glaucoma, devem ser confirmadas em exames subseqüentes a fim de se distinguirem de alterações decorrentes apenas da variabilidade do exame.

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 outros instrumentos disponíveis.²⁴⁷⁻²⁵¹

Zangwill et al.²⁴⁸ mostraram que a medida da relação escavação/disco com o HRT se correlacionou muito bem com as medidas obtidas através da avaliação de fotografias estereoscópicas do disco óptico. Além disso, pacientes com afilamento da rima neural visto nas fotografias do disco óptico apresentaram diferenças significativas nas medidas de área e volume da rima neural em relação aos pacientes com aspecto normal do disco óptico. De maneira similar, Jonas et al.²⁴⁹ encontraram boa correlação entre as medidas da rima neural obtidas com o HRT e aquelas obtidas por meio de planimetria. Na planimetria, a área da rima neural é estimada através de fotografias do disco óptico que são desenhadas em papel. O examinador delimita as margens do disco óptico e da escavação, e estima, morfometricamente, a área da rima neural aplicando fórmulas para a correção da magnificação ocular e da câmera fotográfica. No estudo de Jonas et al., apesar da boa correlação encontrada entre os métodos, as medidas da área da rima neural obtidas com o HRT foram consistentemente superiores aos valores obtidos por meio da planimetria. A explicação mais provável para tal decorre do fato de o HRT medir parte do tronco vascular central do disco óptico como se fosse parte da rima neural. Isto porque, de acordo com o software do HRT, tudo o que está dentro da linha de contorno e acima do plano de referência é considerado como rima neural. Esta definição não distingue diferentes tipos de tecido (vasos e tecido nervoso, por exemplo) e, assim como os vasos retinianos do nervo óptico cruzam o plano de referência, é possível que parte do tronco vascular central seja, algumas vezes, incluída na medida da rima neural. Já na planimetria, como

é o examinador que delimita as margens da escavação observando as fotografias estereoscópicas do disco óptico, os vasos retinianos não são, em geral, considerados como fazendo parte da rima neural. Embora deva ser levada em conta ao se interpretarem as imagens topográficas do nervo óptico obtidas com esse instrumento, esta característica do HRT ao medir a rima neural provavelmente não influencia o seguimento longitudinal de um determinado paciente através dele.

As medidas topográficas do nervo óptico obtidas com o HRT apresentam grande variabilidade entre os indivíduos normais, de maneira similar ao que é observado em estudos histológicos.²⁵² Contudo, Yücel *et al.*²⁵³ evidenciaram que os diversos parâmetros do HRT mostram boa correlação com o número de fibras nervosas medido histologicamente em nervos ópticos de macacos.

Boa correlação tem sido constatada entre os parâmetros topográficos do disco óptico e o exame de campo visual realizado com a perimetria computadorizada.²⁵⁴⁻²⁵⁷ Os índices globais *Mean Deviation* (MD) e CPSD se correlacionam com diversos dos parâmetros topográficos do nervo óptico. Além disso, defeitos focais no campo visual também se correlacionam com perdas focais no disco óptico identificadas pela análise da área da rima neural dividida em setores.^{258,259} Em estudo de Anton *et al.*²⁵⁹, 84% dos pacientes glaucomatosos com diminuição da sensibilidade no hemisfério superior do campo visual apresentaram defeitos na rima neural inferior, e vice-versa. Correlação entre os parâmetros topográficos do disco óptico e os defeitos de campo visual também foi demonstrada para outros tipos de

perimetria, como a perimetria azul-amarelo e a perimetria de freqüência duplicada.²⁶⁰⁻²⁶⁵

Estudos iniciais mostraram diferenças significativas nos valores de vários parâmetros topográficos entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais.²⁶⁶⁻²⁶⁸ Contudo, a utilização da topografia do disco óptico para distinção entre olhos normais e glaucomatosos tem sido dificultada pela grande variabilidade existente nas características dos discos ópticos normais, bem como pela considerável sobreposição das características dos nervos normais às dos glaucomatosos. Em geral, discos glaucomatosos apresentam valores menores da área e volume da rima neural e de medidas relativas à espessura da CFN, enquanto que os valores da área e volume da escavação são, como esperado, maiores que os da população normal. Além disso, os valores dos parâmetros estereométricos em pacientes com hipertensão ocular e campo visual normal situam-se em posição intermediária entre os de pacientes glaucomatosos e os de sujeitos normais, sugerindo dano glaucomatoso inicial ao nervo óptico não detectado ainda pelo exame de campo visual.^{269,270} Estudos utilizando a presença de defeitos de campo visual, como padrão de referência para o diagnóstico do glaucoma, têm relatado sensibilidades e especificidades variando de 63% a 88% e 73% a 90%, respectivamente, para os diferentes parâmetros do HRT.^{149,150,271} Há ainda grande variação nos resultados obtidos em diversos estudos de acordo com a metodologia empregada, os parâmetros avaliados e o grau de severidade do glaucoma nos pacientes avaliados.

lester *et al.*²⁷² verificaram que o parâmetro Terceiro Momento (*Cup Shape Measure* [CSM]) foi o melhor para diferenciar pacientes glaucomatosos com defeitos de campo visual e sujeitos normais. Em seu estudo, outros parâmetros globais que tiveram performance similar foram a área da rima neural e a relação área da escavação/área do disco. Já Uchida *et al.*²⁷³ relataram uma precisão diagnóstica de 84% com o Terceiro Momento, valor significativamente superior ao de outros parâmetros individuais. O valor do Terceiro Momento relaciona-se com a forma da escavação, assumindo valores mais negativos em indivíduos normais e mais positivos em escavações do tipo glaucomatoso. Em um estudo examinando diversos parâmetros do HRT e incluindo medidas regionais ao longo do disco óptico, Zangwill *et al.*¹⁵⁰ obtiveram maior precisão diagnóstica com o parâmetro Altura Média do Contorno (*Mean Height Contour*) da região nasal inferior, embora diversas outras medidas topográficas tenham obtido desempenho semelhante.

Na tentativa de melhorar a performance diagnóstica da análise topográfica obtida através do HRT, diversas combinações de parâmetros têm sido testadas por meio de análises discriminantes, análise de regressão múltipla ou, ainda, procedimentos mais sofisticados como redes neurais.^{274, 275} Estas técnicas mostram-se úteis porque permitem associar diversos parâmetros para a separação dos grupos diagnósticos, combinando as vantagens de cada um. Em 1995, Mikelberg *et al.*²⁷⁶ realizaram uma seleção para determinar os parâmetros que melhor diferenciavam olhos normais de olhos glaucomatosos com perda inicial de campo visual; encontraram três

parâmetros topográficos: Volume da rima neural, Variação na Altura do Contorno (height variation contour [HVC]) e Terceiro Momento. A construção de uma função linear discriminante (LDF Mikelberg) combinando os três parâmetros citados resultou em uma sensibilidade de 87% e especificidade de 84% na separação dos grupos diagnósticos. Esta função discriminante foi incorporada ao software do HRT (versão 2.01) que classifica o disco óptico em guestão como glaucoma ou normal, baseado nos resultados obtidos pela fórmula. Contudo, outros estudos obtiveram valores menores de sensibilidade e especificidade ao aplicarem a LDF Mikelberg para diagnosticar pacientes glaucomatosos com defeitos de campo visual. Miglior et al.²⁷⁷ encontraram baixa especificidade (65%) ao empregar a fórmula de Mikelberg a um grupo de 55 pacientes normais. No mesmo estudo, a sensibilidade para detectar glaucoma em 95 pacientes com a doença foi de 80%. Barboza²⁶⁸ encontrou uma sensibilidade de 60% com especificidade em 81%, quando a LDF Mikelberg foi aplicada a uma amostra de pacientes brasileiros com glaucoma e controles. Valores similares foram obtidos por Kesen et al.278 ao compararem a classificação baseada na fórmula de Mikelberg com o diagnóstico baseado na análise do conjunto da informação clínica do paciente. De acordo com Sanchez-Galeana et al.¹⁵³, a avaliação de toda a informação contida no impresso do HRT por especialistas em glaucoma apresenta uma sensibilidade variando de 64% a 75%, com especificidade de 68% a 80%, na diferenciação entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais.

Além da função discriminante proposta por Mikelberg *et al.*²⁷⁶, outras fórmulas discriminantes combinando diversos parâmetros topográficos do HRT foram desenvolvidas. lester *et al.*²⁷⁹ compararam a precisão diagnóstica de três dessas fórmulas em uma população de 161 pacientes com defeito glaucomatoso de campo visual e 194 indivíduos normais. As fórmulas testadas foram as de Mikelberg *et al.*, Bathija *et al.*²³⁸ (combinando Área da Rima, Variação na Altura do Contorno, Terceiro Momento e Espessura da CFN) e uma fórmula baseada na análise por setores²⁸⁰, além do parâmetro topográfico individual Terceiro Momento. As precisões diagnósticas da fórmula baseada em setores e da fórmula proposta por Bathija *et al.* foram similares, sendo superiores a fórmula proposta por Mikelberg *et al.* Além disso, todas as fórmulas combinando parâmetros tiveram desempenho melhor que o parâmetro Terceiro Momento utilizado isoladamente.

Avanço significativo na interpretação da topografia do disco óptico foi obtido por meio da análise de regressão de Moorfields, desenvolvida por Wollstein et al.¹⁴ Através deste método, a área da rima neural (global e por setores) do disco óptico em guestão é comparada com os valores da população normal, levando-se em conta o tamanho do disco óptico. No estudo de Wollstein et al., envolvendo oitenta indivíduos normais e 51 pacientes com dano glaucomatoso inicial do campo visual, o método apresentou sensibilidade de 84%, com especificidade de 96%. O segmento do disco óptico que apresentou maior sensibilidade para detectar alterações glaucomatosas foi o temporal inferior, o que está de acordo com o conhecimento clínico prevalente de que glaucoma 0 acomete preferencialmente os setores temporal inferior e superior do nervo óptico.²⁸¹ Em outro estudo, os mesmos autores compararam os resultados obtidos com a análise de Moorfields e a observação clínica de fotografias estereoscópicas do disco óptico por especialistas em glaucoma.²⁸² De maneira importante, a análise de regressão de Moorfields teve sensibilidade similar à análise das fotografias do nervo óptico na identificação dos pacientes com glaucoma.

Estudos têm sugerido que alterações na topografia do disco óptico, medidas com o HRT, podem preceder o desenvolvimento de defeitos de campo visual em pacientes com hipertensão ocular que convertem para glaucoma.²⁸³⁻²⁸⁵ Bowd *et al.*²⁸⁶, por sua vez, mostraram que a análise dos parâmetros do HRT através de máquinas vetoriais de suporte foram preditivas do futuro desenvolvimento de defeitos de campo visual em pacientes com suspeita da doença.

Diversos métodos têm sido propostos para a avaliação de alterações longitudinais na topografia do disco óptico. Em estudo utilizando o mapa de probabilidade de mudanças²⁸⁷, Chauhan *et al.*²⁸⁸ constataram alterações significativas na altura retiniana em 69% de 77 pacientes glaucomatosos seguidos por um período médio de aproximadamente cinco anos, enquanto que alterações de campo visual foram observadas em apenas 27% dos casos. Em outra abordagem, Tan *et al.*²⁸⁹ mediram a variabilidade de medidas setoriais da área da rima neural (em relação a um novo plano de referência ajustado para cada olho^{236,290}) e compararam com as medidas obtidas durante o seguimento. De acordo com tal método, caso a alteração

na área de rima neural exceda o valor calculado para a variabilidade, assume-se que houve alteração real. A técnica empregada mostrou sensibilidade de aproximadamente 83% para identificação de indivíduos com hipertensão ocular e que converteram para glaucoma, com especificidade de 97%.²⁸⁵

A topografia do disco óptico sofre influência da pressão intra-ocular e, portanto, os valores dos parâmetros topográficos podem ser diferentes em um mesmo disco óptico submetido a diferentes níveis de pressão intraocular.²⁹¹ Após cirurgia filtrante com redução importante da pressão intraocular, é possível demonstrar alterações em diversos dos parâmetros topográficos do disco óptico, como redução no volume e área da escavação.²⁹²⁻²⁹⁵ Aumento na área e volume da rima neural, com reversão da escavação, foi demonstrada em medidas realizadas dois anos após redução significativa da pressão intra-ocular com cirurgia.²⁹⁵ Tais efeitos também podem ser demonstrados através da redução pressórica obtida por meio de medicamentos. Bowd et al.²⁹⁶ mostraram que pacientes com redução superior a 7 mmHg, obtida pela administração de latanoprost, apresentaram aumento significativo da área da rima neural com diminuição da área e volume da escavação. Em pacientes com grandes flutuações da pressão intra-ocular ao longo do dia, mudanças nos valores dos parâmetros estereométricos também podem ser identificadas.²⁹⁷

A influência da idade sobre a topografia do nervo óptico é controversa. Existem estudos que mostram uma perda fisiológica das fibras nervosas em decorrência do envelhecimento, com repercussão sobre as estruturas do disco óptico, enquanto outros autores não apontaram alterações topográficas significativas.^{252,268,298-300} Utilizando o HRT, Gundersen *et al.*²⁹⁸ não encontraram relação entre os parâmetros topográficos do disco óptico e a idade, ao passo que Garway-Heath *et al.*²⁹⁹, Barboza²⁶⁸ e Bowd *et al.*³⁰⁰ constataram diminuição da área da rima neural com o aumento da idade.

2.1.4.3 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A tomografia de coerência óptica é um método de diagnóstico capaz de fornecer imagens de secções transversas das estruturas oculares com alta resolução, tanto *in vitro* como *in vivo*.³⁰¹ O princípio de funcionamento do OCT é análogo ao da ultra-sonografia, com a diferença de que o OCT utiliza os reflexos de ondas luminosas infravermelhas ao invés de ondas acústicas. O tempo que o feixe luminoso leva para refletir nas estruturas oculares fornece a base para a determinação das características microestruturais do tecido.

O OCT baseia-se no princípio da interferometria de baixa coerência, uma técnica desenvolvida na década de 80 para medidas de distâncias intraoculares.³⁰² Simplificadamente, a interferometria utiliza a informação advinda da medida das chamadas franjas de interferência para determinações precisas de distâncias ou espessuras muito pequenas. Estas franjas são faixas claras e escuras causadas pela interferência produzida por dois feixes de luz coerentes. Ondas coerentes são aquelas cuja relação entre as fases não varia com o tempo. A existência de coerência é um requisito necessário para que duas ondas possam apresentar interferência. No OCT, a luz de baixa coerência é produzida por uma fonte diodo que é acoplada ao interferômetro de Michelson. O interferômetro apresenta um divisor de feixes (*beam splitter*) que divide o feixe de luz em um feixe de referência e um feixe de varredura (**Figura 5**). O primeiro é direcionado a um espelho de referência móvel, ao passo que o último é direcionado para o olho. Ambos os feixes são refletidos de volta para um detector. O padrão de interferência e a espessura das estruturas retinianas. Criam-se imagens bidimensionais fazendo-se sucessivas varreduras longitudinais na direção transversa.³⁰¹



FIGURA 5 - Esquema de funcionamento do OCT. Um divisor de feixes divide o feixe de luz em um feixe de varredura e um de referência. O primeiro é direcionado para o objeto de interesse, enquanto que o último é direcionado para um espelho de referência. Ambos os feixes são refletidos de volta para um detector, e o padrão de interferência produzido fornece a informação sobre as características microestruturais do objeto em questão.

Versões iniciais do OCT (OCT 1 e OCT 2000, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, EUA) apresentavam resolução axial de aproximadamente 12 µm a 15 µm. A mais nova versão comercialmente disponível do OCT, o Stratus OCT, tem uma resolução teórica de aproximadamente 8 µm a 10 µm.¹³ OCTs de alta resolução utilizam fontes luminosas diferentes das utilizadas pelo OCTs 1, 2000 e Stratus, podendo alcançar resoluções de até 2 µm a 3 µm.^{303,304}

A imagem final fornecida pelo OCT aparece em um código de cores produzido artificialmente pelo computador. Cores escuras (azul e preto) representam regiões de mínima refletividade óptica, enquanto que cores brilhantes (vermelho e branco) representam regiões de alta refletividade (Figura 6). No mapa em cores fornecido pelo OCT, a camada vermelha de alta refletividade, localizada mais posteriormente, corresponde ao epitélio pigmentado da retina e coriocapilar. A camada escura representa imediatamente anterior os segmentos externos dos fotorreceptores. As camadas intermediárias apresentam uma refletividade intermediária. A camada de fibras nervosas corresponde à camada vermelha de alta refletividade na margem retiniana interna. A interface vítreo-retiniana é bem definida devido ao contraste entre o vítreo não refletivo e a retina. Reflexões oriundas da coróide mais profunda ou esclera são fracas, devido à grande atenuação do sinal que ocorre após a luz atravessar a retina. Desta forma, as camadas de refletividade mais alta correspondem a componentes retinianos alinhados horizontalmente (camada de fibras nervosas, camadas plexiformes, epitélio pigmentado da retina e coriocapilar), enquanto que segmentos nucleares e camadas interna e externa dos fotorreceptores apresentam baixa refletividade.^{305,306}



FIGURA 6 - Imagem em código de cores obtida através da análise de secção retiniana utilizando a tomografia de coerência óptica. A camada de fibras nervosas (CFN) corresponde à camada de maior refletividade (vermelha) localizada na borda interna, mais próxima ao vítreo. As margens da CFN são detectadas automaticamente pelo *software* do aparelho e identificadas por duas linhas brancas. A camada vermelha de alta refletividade, localizada posteriormente, corresponde ao epitélio pigmentado da retina e coriocapilar.

Varreduras da camada de fibras nervosas na região peripapilar são obtidas em um círculo fixo de 3,4 mm de diâmetro, centrado em torno do disco óptico. O instrumento gera então medidas de espessura nos 360º em torno do disco óptico. Para o OCT 2000, são obtidos cem pontos de varredura, gerando cem medidas de espessura da CFN, espaçadas igualmente. Para o Stratus OCT, o número de pontos varia de 128 a 512, dependendo do tipo de varredura selecionada.

Para obter medidas de espessura da CFN, o OCT primeiro determina as bordas retinianas, contituídas pela interface com o vítreo e pelo epitélio pigmentado da retina. O limite posterior da CFN é determinado através de um algoritmo automático do aparelho que examina os limiares de refletividade na transição entre a CFN e a retina neurossensorial. Após sua identificação, as bordas da CFN são mostradas por duas linhas brancas no mapa em cores (**Figura 6**).

O modelo de pseudocores utilizado pelo OCT para representar as camadas retinianas foi criticado por Chauhan e Marshal.³⁰⁷ Em trabalho esperimental, estes autores correlacionaram as imagens do OCT com a análise histológica de secções de retinas humanas e bovinas, verificando que a faixa interna de alta refletividade (vermelha) não é específica da camada de fibras nervosas, provavelmente incorporando a camada de células ganglionares e plexiforme interna a alguns setores, o que levaria a uma superestimativa da espessura da CFN.

Há evidência de que o algoritmo empregado pelo OCT para detecção das bordas da retina e da CFN apresenta imperfeições.^{308,309} Estudos prévios demonstraram que, em algumas situações, esse algoritmo falha no reconhecimento dos limites reais da CFN, principalmente quando a refletividade desta camada é baixa, como pode ocorrer em alguns pacientes glaucomatosos.³⁰⁹ Devido à melhora na resolução do Stratus OCT em

relação ao seu antecessor, erros desse tipo parecem ter-se tornado mais raros com a versão atual da tecnologia em questão.¹²

Blumenthal et al.³¹⁰ avaliaram a reprodutibilidade das medidas da CFN obtidas com o OCT 2000, encontrando medidas reprodutíveis tanto em olhos normais quanto glaucomatosos. Neste estudo, tanto a influência do operador quanto a variabilidade interteste foram pequenas. Também se constatou boa reprodutibilidade em outros trabalhos utilizando o mesmo aparelho.^{311,312} Em relação à interpretação dos impressos fornecidos pelo OCT 2000, verificou-se boa reprodutibilidade interobservador na diferenciação entre sujeitos glaucomatosos e normais, com índices kappa de 0,51 e 0,73.¹⁵³ Avaliando indivíduos normais com o Stratus OCT, Gürses-Özden et al.³¹³ e Paunescu et al.³¹⁴ relataram boa reprodutibilidade das medidas de espessura da CFN, com o parâmetro Espessura Média apresentando os maiores valores de reprodutibilidade nos dois estudos. Em geral, as medidas de reprodutibilidade foram superiores quando as imagens foram obtidas após dilatação pupilar.³¹⁴

No estudo de pacientes glaucomatosos, observou-se boa correlação entre as medidas de espessura da CFN obtidas com o OCT e escores semiquantitativos obtidos a partir da análise de fotografias *red-free* da CFN, com R² variando de 30% a 52%.^{315,316} Schuman *et al.*³¹⁵ encontraram também boa correlação com defeitos de campo visual presentes na perimetria automatizada. El Beltagi *et al.*³¹⁷, por sua vez, mostraram que a perda de fibras nervosas na região inferior correspondeu a defeitos de campo visual em padrão arqueado e degrau nasal no hemicampo superior

de pacientes glaucomatosos. Outros estudos também mostraram correlações entre o OCT e outras técnicas de avaliação do dano funcional no glaucoma, como a perimetria azul-amarelo^{318,319}, eletrorretinograma padrão³²⁰ e potencial visual evocado.³²¹

Em estudos avaliando a performance diagnóstica de vários parâmetros do OCT, medidas de espessura global ou da região inferior da CFN mostram, em geral, maior poder para separação entre pacientes glaucomatosos com defeitos de campo visual e indivíduos normais, com sensibilidades entre 67% a 79% para especificidades próximas a 90%.^{148,150,322-327} Nouri-Mahdavi *et al.*³²⁸, por outro lado, encontraram melhor poder diagnóstico para medidas localizadas no setor superior da CFN. Resultados conflitantes entre os estudos são provavelmente atribuídos às diferenças entre as populações estudadas, como, por exemplo, na severidade do defeito de campo visual dos pacientes com glaucoma.

Utilizando o OCT 2000, Pieroth *et al.*³²⁹ encontraram sensibilidade e especificidade de 65% e 81%, respectivamente, para a detecção de defeitos focais na CFN em 25 olhos de pacientes glaucomatosos, em comparação com 28 olhos normais. Como o OCT 2000 faz medidas da CFN em apenas 100 pontos ao longo dos 360° da circunferência peripapilar, é possível que defeitos na CFN, que ocorram entre os pontos medidos, possam não ser detectados pelo aparelho. O aumento do número de pontos medidos ao longo da circunferência, reduzindo a distância entre eles, poderia aumentar a detecção de defeitos focais na CFN.⁸⁶ Embora o Stratus OCT realize medidas da CFN em uma maior densidade de pontos, a acurácia deste

aparelho para detecção de defeitos localizados da CFN não tem sido relatada.

Existem resultados conflitantes na literatura quanto ao protocolo ideal de exame da CFN com o Stratus OCT. Enquanto Zafar *et al.*³³⁰ não encontraram diferença significante entre os modos de varredura obtendo 256 ou 512 pontos de espessura em torno do disco óptico, Leung *et al.*³³¹ mostraram uma maior sensibilidade para detecção do glaucoma com o último.

Recentemente, tem-se dado atenção ao papel da análise da espessura macular, através do Stratus OCT, para detecção do glaucoma. Perda de células ganglionares no glaucoma também ocorre no pólo posterior, onde estas células constituem até 30% ou 35% da espessura retiniana na região macular.³³² A espessura macular de olhos glaucomatosos mostra-se inferior à de indivíduos normais.^{322,333-335} Correlação significativa também tem sido encontrada entre medidas de espessura na região macular e índices de campo visual em pacientes glaucomatosos.³³⁵ Contudo, a habilidade dos parâmetros de espessura macular em separar pacientes glaucomatosos com defeitos de campo visual de indivíduos normais não parece ser maior que a dos parâmetros de espessura da CFN peripapilar.^{326,327,336} Para o diagnóstico do glaucoma, Guedes et al.³²² encontraram uma área máxima sob a curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de 0,77 para os parâmetros maculares, enguanto que os parâmetros de espessura da CFN tiveram área máxima de 0,94 na mesma situação.

Avanços no *software* do OCT permitiram também que a topografia do disco óptico seja analisada por meio deste aparelho. Em investigação prévia, medidas topográficas da cabeça do nervo óptico obtidas com o OCT mostraram boa correlação com parâmetros similares da oftalmoscopia confocal de varredura a *laser*.³³⁷ Medeiros *et al*.³³⁶, por sua vez, constataram que medidas do tamanho da escavação do disco óptico obtidas com o OCT se correlacionaram com medidas obtidas através da avaliação de fotografias estereoscópicas, embora diferenças importantes tenham sido identificadas entre os dois métodos.

Medeiros *et al.*³³⁶ compararam a performance diagnóstica dos três diferentes métodos de avaliação estrutural do Stratus OCT em uma mesma população, constituída por 115 pacientes glaucomatosos e 114 indivíduos normais. Os autores encontraram performance similar dos parâmetros de espessura da CFN e da topografia do disco óptico para detecção do glaucoma, enquanto que os parâmetros de espessura macular tiveram desempenho significativamente inferior. De maneira interessante, uma combinação de parâmetros selecionados da espessura da CFN e da topografia do disco óptico para detecção do glaucoma, enquanto selecionados da espessura da CFN e da topografia do disco óptico apresentou uma área sob a curva ROC de 0,97 para detecção do glaucoma, quando aplicada a uma população independente de pacientes. Tais resultados sugerem que a utilização conjunta dos diversos métodos de imagem disponíveis no OCT pode resultar em melhora no diagnóstico do glaucoma em comparação com sua utilização isolada.

Existe evidência indireta na literatura sugerindo que medidas de espessura da CFN obtidas com o OCT são capazes de identificar dano estrutural precoce no glaucoma, antes do aparecimento de defeitos de campo visual na perimetria acromática.^{319,338} Diferenças na espessura da CFN entre pacientes com hipertensão ocular e indivíduos normais têm sido demonstradas, embora com grande sobreposição entre as medidas dos dois grupos. Contudo, até o momento, nenhum estudo forneceu evidências conclusivas de que a referida tecnologia pode detectar dano estrutural em pacientes glaucomatosos que não apresentam defeitos de campo visual.

Embora a boa reprodutibilidade do OCT o torne uma ferramenta potencialmente atraente para seguimento de pacientes com suspeita ou diagnóstico de glaucoma, ainda não existem estudos longitudinais validando sua aplicação. Evidência a respeito da habilidade do OCT em detectar perda longitudinal da CFN foi fornecida por Medeiros et al.339 Estes autores realizaram exames següenciais de OCT em um paciente acometido por neuropatia óptica traumática, demonstrando perda progressiva da CFN, em concordância com a observação fotográfica de palidez progressiva do disco óptico. Alterações da CFN também foram demonstradas após a redução da pressão intra-ocular em pacientes glaucomatosos. Observou-se aumento significativo da espessura da CFN em pacientes submetidos à trabeculectomia, sendo as alterações relacionadas com a magnitude de redução da pressão intra-ocular.340

3 Casuística e Métodos

_

3.1 PARTICIPANTES

Pacientes selecionados para este estudo foram avaliados no Centro de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Universidade da Califórnia San Diego (UCSD). Todos os pacientes pertencentes ao presente estudo fizeram parte de um estudo longitudinal prospectivo, chamado DIGS (do inglês Diagnostic Innovations in Glaucoma Study ou Estudo de Inovações Diagnósticas no Glaucoma), com objetivo de avaliar as características estruturais do nervo óptico e da função visual no glaucoma, bem como desenvolver novos métodos para o diagnóstico e seguimento desta doença. O estudo longitudinal tem sido realizado na UCSD desde 1988. Pacientes no DIGS são avaliados de acordo com um protocolo preestabelecido que inclui visitas regulares de seguimento, nas quais os pacientes são submetidos a exame clínico e a diversos métodos de imagem e avaliação funcional. Todos os dados são armazenados em um banco de dados. Para o presente estudo, selecionaram-se todos os pacientes pertencentes ao estudo DIGS e que satisfizeram aos critérios de inclusão detalhados abaixo. Consentimento informado, após detalhamento dos métodos e objetivos da pesquisa, foi obtido de todos os pacientes. Todos os protocolos foram aprovados pelos Comitês de Ética da Universidade da Califórnia San Diego e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo, incluindo medida da acuidade visual corrigida, biomicroscopia com lâmpada de fenda, medida da pressão intra-ocular utilizando o tonômetro de aplanação de Goldmann, gonioscopia e exame fundoscópico utilizando lente asférica Volk de 78 dioptrias. Fotografias estereoscópicas do disco óptico e exames de campo visual também foram realizados em todos os pacientes. Para ser incluído no estudo, o indivíduo deveria apresentar acuidade visual corrigida de pelo menos 20/40 no olho selecionado para estudo, refração dentro de cinco dioptrias esféricas, astigmatismo dentro de três dioptrias cilíndricas e ângulos abertos ao exame gonioscópico. Olhos com doença retiniana coexistente, uveíte ou atrofia não-glaucomatosa do nervo óptico foram excluídos do estudo. Quando os dois olhos de um mesmo paciente satisfizeram os critérios de inclusão, um olho foi randomizado para inclusão no estudo.

Exames de campo visual foram obtidos com o perímetro Humphrey 750 (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA, EUA), utilizando-se a estratégia SITA (*Swedish Interactive Threshold Perimetry*) e o programa 24-2. Para inclusão, todos os campos visuais deveriam ser confiáveis e apresentar índices de perdas de fixação, falsos-positivos e falsos-negativos menores que 25%.

3.1.1 INDIVÍDUOS NORMAIS

Indivíduos normais foram recrutados entre funcionários da UCSD e a população em geral, por meio de anúncios públicos. Todos os indivíduos normais deveriam apresentar pressão intra-ocular menor ou igual a 21mmHg (sem história de pressão intra-ocular elevada) e resultados normais nos testes de campo visual. Campo visual normal foi definido como MD e PSD dentro dos limites do normal (isto é, dentro do intervalo de confiança de 95% da normalidade) e resultado normal no *glaucoma hemifield test* (GHT). Olhos normais também deveriam apresentar aspecto normal do disco óptico e CFN (isto é, ausência de escavação glaucomatosa, estreitamento focal ou difuso da rima neurorretiniana, hemorragias de disco óptico e defeitos da CFN), de acordo com exame fundoscópico.

3.1.2 PACIENTES COM GLAUCOMA PERIMÉTRICO

Pacientes com glaucoma perimétrico deveriam apresentar resultado anormal e reprodutível nos exames de campo visual do olho em estudo. Resultado anormal foi considerado como PSD com probabilidade associada P < 0,05 ou resultado fora dos limites normais no GHT, obtidos em pelo menos dois exames consecutivos. Não se utilizou o aspecto do nervo óptico como critério de inclusão para pacientes com glaucoma perimétrico. Empregaram-se dois métodos para a avaliação da severidade dos defeitos de campo visual nos pacientes glaucomatosos: o escore AGIS, originalmente empregado no estudo sobre intervenção no glaucoma avançado (*Advanced Glaucoma Intervention Study* – AGIS)³⁴¹ e a classificação proposta por Hodapp *et al.*³⁴², conhecida como Hodapp-Anderson-Parrish.

O escore AGIS é calculado dividindo-se a área do campo visual em três zonas, uma nasal e duas zonas remanescentes, correspondentes aos hemicampos superior e inferior. As três zonas recebem escores separados que, subseqüentemente, são somados e resultam no escore final. Para gradação da perda de campo visual em cada zona, o gráfico do *total deviation* do campo visual é utilizado para identificar localizações cujos limiares de sensibilidade são menores que os da população normal de idade semelhante. A extensão da perda de sensibilidade considerada anormal varia de 5 a 9 dB, dependendo da localização no campo visual (**Figura 7**).



FIGURA 7 - Valores mínimos de depressão de sensibilidade considerados para cálculo do escore AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*).³⁴¹ São mostrados os valores mínimos em dB (decibéis) para cada localização no gráfico do *total deviation* do teste 24-2.

Para cálculo do escore AGIS, defeito nasal é definido como a presença de um grupo de três ou mais pontos contíguos com perda de sensibilidade na região nasal, podendo cruzar ou não o meridiano horizontal. Degrau nasal é definido como um ou mais pontos contíguos com limiares de sensibilidade diminuídos na região nasal superior (ou inferior), mas na ausência de qualquer depressão na área nasal oposta. Um escore de dois é atribuído para a zona nasal, caso esteja presente um defeito nasal e mais da metade dos pontos nasais tenham depressão no limiar de sensibilidade de 12 dB ou mais. Caso o defeito nasal apresente profundidade menor, ou

apenas um degrau nasal esteja presente, o escore de um é atribuído para a zona nasal. Se nenhum defeito estiver presente na região nasal, o escore de zero é atribuído para a referida zona. Para as duas áreas remanescentes do campo visual, são identificados grupos de três ou mais pontos contíguos que apresentem perda de sensibilidade e soma-se o número total dessas localizações. Escores de um a quatro são atribuídos de acordo com o número de localizações que apresentam perda de sensibilidade: escore de um quando de três a cinco pontos encontram-se anormais; escore de dois, na presença de seis a 12 pontos anormais; escore de três, para 13 a vinte pontos anormais, de quatro quando mais de vinte localizações apresentam perda de sensibilidade. Além disso, adiciona-se um escore de um, dois, três, quatro ou cinco, caso metade ou mais das localizações tenham perda de sensibilidade \geq 12 dB, \geq 16 dB, \geq 20 dB, \geq 24 dB ou \geq 28 dB, respectivamente. Um escore máximo de nove pode ser dado a cada hemicampo e um escore máximo de dois, para a área nasal, de tal maneira que o escore final pode variar de zero (sem defeito de campo) até vinte (perda severa de campo visual). Desenvolveu-se um programa em MATLAB v.7.0 (The Mathworks, Inc., Natick, MA, EUA) para cálculo automatizado do escore AGIS de cada campo visual, utilizando dados exportados a partir do perímetro Humphrey.

Os critérios utilizados na classificação de Hodapp-Anderson-Parrish estão apresentados na **Tabela 1**.

TABELA 1 – Critérios de Hodapp-Anderson-Parrish para classificação da severidade dos defeitos de campo visual

SEVERIDADE	CRITÉRIOS
Inicial	MD com valor maior ou igual a -6 dB
	No gráfico de probabilidades do <i>pattern deviation</i> , menos que 25% dos pontos com probabilidade <5% e menos que 15% dos pontos com probabilidade <1%
	Nenhum ponto dentro dos 5º centrais com limiar de sensibilidade < 15 dB
Moderada	MD com valor menor que -6dB, mas maior ou igual a -12dB
	No gráfico de probabilidades do <i>pattern deviation</i> , menos que 50% dos pontos com probabilidade <5% e menos que 25% dos pontos com probabilidade <1%
	Nenhum ponto dentro dos 5° centrais com limiar de sensibilidade \leq 0 dB
	Apenas um hemicampo contendo um ponto com limiar de sensibilidade < 15 dB dentro dos 5º centrais
Severa	MD com valor menor que -12 dB
	No gráfico de probabilidades do <i>pattern deviation</i> , mais de 50% dos pontos com probabilidade <5% ou mais de 25% dos pontos com probabilidade <1%
	Presença de qualquer ponto dentro dos 5º centrais com sensibilidade \leq 0 dB
	Ambos os hemicampos contendo pontos com limiar de sensibilidade < 15 dB dentro dos 5º centrais

NOTA: MD: Mean Deviation. Critérios baseados na classificação sugerida por Hodapp et al.³⁴²

3.1.3 PACIENTES COM GLAUCOMA PRÉ-PERIMÉTRICO

Pacientes com glaucoma pré-perimétrico deveriam apresentar evidência prévia de progressão do dano glaucomatoso ao disco óptico em um período anterior à realização dos exames de imagem. Além disto, tais pacientes deveriam apresentar campos visuais normais em data correspondente à da realização dos testes de imagem.

A avaliação de dano estrutural ao disco óptico foi baseada no exame de estereofotografias simultâneas do disco óptico, obtidas com a câmera TRC-SS (Topcon Instrument Corporation of America, Paramus, NJ, EUA) e avaliadas com visor estereoscópico Asahi (Pentax, Golden, CO, EUA). Todas as fotografias foram avaliadas por dois examinadores experientes, que não possuíam conhecimento da identidade dos sujeitos da pesquisa nem dos resultados de outros testes diagnósticos. Para a inclusão no estudo, as fotografias do disco óptico deveriam apresentar qualidade satisfatória.

Para a identificação de pacientes com glaucoma pré-perimétrico para este estudo, pares de fotografias estereoscópicas foram avaliadas em relação à presença ou não de progressão, para todos os pacientes que apresentassem um seguimento longitudinal de pelo menos um ano antes da data de realização dos testes de imagem e nos quais pelo menos duas fotografias tivessem sido obtidas durante esse período. Um total de 284 pacientes tiveram fotografias graduadas para progressão. Para cada paciente, a fotografia mais recente (mas anterior à data de realização dos exames de imagem) foi comparada com a mais antiga, de modo a maximizar a chance de detectar progressão prévia da lesão glaucomatosa ao nervo óptico. Cada examinador foi mascarado em relação a seqüência temporal das fotografias. A progressão do dano glaucomatoso ao disco óptico foi baseada na presença de afilamento progressivo difuso ou localizado da rima neurorretiniana, aumento na escavação do disco óptico ou aumento nos defeitos da CFN. Alterações na coloração da rima neurorretiniana, presença de área de atrofia parapapilar não foram consideradas suficientes para a caracterização da existência de progressão da lesão glaucomatosa. Concordância entre os examinadores iniciais foi obtida em 83% dos casos. Discrepâncias entre os dois examinador.

3.2 EXAMES DE IMAGEM

Todos os exames de imagem foram realizados dentro de um intervalo máximo de três meses. O tempo decorrido entre a realização dos exames de imagem e os testes de campo visual também foi de no máximo três meses.

3.2.1 POLARIMETRIA DE VARREDURA A LASER

Todos os pacientes foram submetidos a exame da CFN através de um polarímetro de varredura a *laser* comercialmente disponível, o GDx VCC (*software* versão 5.5.0). Os princípios gerais da polarimetria de varredura a *laser* foram descritos em detalhe em diversas publicações.^{113,343} No GDx VCC, o método de compensação variável da polarização corneana, descrito inicialmente por Zhou e Weinreb¹⁸⁰, foi automatizado e substituiu o compensador fixo, empregado em versões anteriores do aparelho. O retardo medido pelo GDx VCC é obtido em nanômetros; contudo, para simplificar comparações com os outros instrumentos, as medidas de retardo foram convertidas em valores de espessura (μm), utilizando-se um fator de correção de 0,67nm/μm.³⁴⁴

Obtiveram-se três imagens de cada olho e uma imagem média foi automaticamente calculada pelo *software* do aparelho. A avaliação da qualidade das imagens foi realizada por um examinador experiente que não possuía conhecimento da identidade dos sujeitos da pesquisa nem dos resultados dos outros testes. A avaliação da qualidade das imagens foi baseada no aspecto da imagem de reflectância do fundo do olho, presença de retardo residual proveniente do segmento anterior e presença de padrões atípicos de retardo. As imagens de boa qualidade deveriam ser focadas, com iluminação adequada e com disco óptico centrado. Para ser aceitável, a imagem média também deveria apresentar um retardo residual menor que 15 nm e um escore de atipia superior a 25. O escore de atipia é fornecido automaticamente pelo *software* do aparelho e indica a existência de padrões atípicos de retardo que podem gerar medidas espúrias de espessura da CFN. Os pontos de corte utilizados seguiram orientação do fabricante.^{**}

Após a obtenção da imagem média, um círculo de 3,2 mm de diâmetro é automaticamente posicionado em torno do disco óptico e diversos parâmetros de espessura da CFN são calculados automaticamente pelo *software* do aparelho. Tais parâmetros são baseados em quadrantes definidos como temporal (335°-24°), superior (25°-144°), nasal (145°-214°) e inferior (215°-334°). Os parâmetros utilizados neste estudo encontram-se detalhados abaixo, com os termos em negrito correspondendo à denominação utilizada para cada parâmetro ao longo do presente estudo.

- a) NFI indicador de fibras nervosas (do inglês Nerve Fiber Indicator). É um número adimensional, calculado por meio de uma máquina vetorial de suporte que analisa diversos parâmetros do aparelho e atribui um número final entre zero e cem. Quanto maior o número, maior a probabilidade de que o exame seja indicativo de glaucoma.
- b) Média TSNIT (TSNIT Average) (µm) é a espessura média dos pontos obtidos dentro do círculo em torno do disco óptico. Os valores de espessura da CFN em torno do disco óptico são distribuídos em um gráfico, de acordo com sua localização. Este gráfico é conhecido como TSNIT (temporal-superior-nasal-inferior-temporal).

^{**} Zhou, Q. (Carl-Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, EUA). Comunicação pessoal, 2004.

- c) Desvio padrão TSNIT (TSNIT standard deviation) (μm) É o desvio padrão das medidas de espessura obtidas nos pontos dentro do círculo em torno do disco óptico.
- Média Superior (Superior Average) (µm) média dos pontos obtidos dentro do círculo em torno do disco óptico, limitados ao quadrante superior.
- e) Média Inferior (Inferior Average) (μm) média dos pontos obtidos dentro do círculo em torno do disco óptico, limitados ao quadrante inferior.
- f) Espessura Máxima Superior (Superior Maximum) (μm) média dos
 1500 pontos mais espessos no quadrante superior.
- g) Espessura Máxima Inferior (Inferior Maximum) (μm) média dos
 1500 pontos mais espessos no quadrante inferior.
- h) Área Superior Normatizada (Normalized Superior Area) (mm²) área abaixo do gráfico TSNIT no quadrante superior.
- i) Área Inferior Normatizada (Normalized Inferior Area) (mm²) área abaixo do gráfico TSNIT no quadrante inferior.
- j) Razão Superior (Superior ratio) a média de espessura dos 1500 pontos mais espessos do quadrante superior, dividida pela média de espessura dos 1500 pontos mais próximos da mediana do quadrante temporal.

- k) Razão Inferior (Inferior ratio) a média de espessura dos 1500 pontos mais espessos do quadrante inferior dividida, pela média de espessura dos 1500 pontos mais próximos da mediana do quadrante temporal.
- Modulação Máxima (Maximum Modullation) mede a diferença de espessura entre a porção mais espessa e a mais fina da CFN peripapilar. É calculada a partir de quatro valores:
 - média dos 1500 pontos mais espessos do quadrante superior,
 - média dos 1500 pontos mais espessos do quadrante inferior,
 - média dos 1500 pontos mais próximos da mediana do quadrante temporal,
 - média dos 1500 pontos mais próximos da mediana do quadrante nasal.

A menor das quatro médias acima é subtraída da maior e o resultado é, então, divido pela menor média.

 m) Simetria (Symmetry) – é a média dos 1500 pontos mais espessos do quadrante superior, dividida pela média dos 1500 pontos mais espessos do quadrante inferior.

Para os parâmetros Média TSNIT, Média Superior, Média Inferior e Desvio padrão TSNIT, o impresso do GDx VCC também fornece valores de probabilidade de anormalidade, baseados na comparação com o banco de dados normativo interno do aparelho, que contém informação de 540 olhos
81

normais. No impresso do GDx VCC, cada cor representa uma diferente probabilidade de que o resultado obtido para um determinado parâmetro esteja dentro dos limites do normal, quando comparados com indivíduos normais de idade semelhante. O vermelho indica a menor probabilidade (P < 0,5%), seguida pelo amarelo (P < 1%), azul-claro (P < 2%) e azul-escuro (P < 5%). Quando o resultado de um parâmetro é considerado normal, isto é, com probabilidade maior que 5% de ser encontrado em sujeitos normais, a cor verde é atribuída a ele (**Figura 8**).



FIGURA 8 - Impresso padrão obtido com o GDx VCC. Os parâmetros recebem cores de acordo com a probabilidade de que o resultado obtido seja encontrado em indivíduos normais de idade semelhante.

No presente estudo, avaliou-se a categorização diagnóstica fornecida para cada parâmetro de acordo com a comparação com o banco de dados normativo do aparelho. Um parâmetro foi considerado anormal quando a probabilidade associada foi menor que 0,5% (vermelho) e normal, quando a probabilidade associada foi maior ou igual a 5% (verde). O resultado de um parâmetro foi considerado limítrofe quando a probabilidade associada foi maior que 0,5% e menor que 5%, isto é, o parâmetro foi identificado com as cores amarelo, azul-claro ou azul-escuro.

Nenhuma probabilidade de anormalidade é fornecida no impresso do GDx VCC para o parâmetro NFI. Contudo, os pontos de corte sugeridos pelo fabricante são 0-30 para normal, 31-50 para limítrofe e maior que 50 para anormal. No presente estudo, a categorização diagnóstica do parâmetro NFI foi realizada de acordo com os pontos de corte sugeridos pelo fabricante.^{††}, mas também através de pontos de corte arbitrários.

2.2.2 OFTALMOSCOPIA CONFOCAL DE VARREDURA A LASER

Todos os indivíduos foram submetidos a exame utilizando-se um oftalmoscópio confocal de varredura a *laser*, o HRT II (*software* versão 2.01).

Para cada paciente, foram obtidas três imagens topográficas com campo de varredura de 15°. As três imagens foram combinadas através do

^{††} Zhou, Q. (Carl-Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, EUA). Comunicação pessoal, 2005.

alinhamento automático realizado pelo *software* do aparelho. Erros de magnificação foram corrigidos através das medidas ceratométricas de cada olho. O desenho da linha de contorno em torno do disco óptico foi realizado por um examinador experiente com o auxílio de fotografias estereoscópicas do disco óptico. A linha de contorno foi desenhada de maneira a corresponder à margem interna do anel escleral de Elschnig.

A avaliação da qualidade das imagens foi realizada por um examinador experiente que não possuía conhecimento da identidade dos sujeitos da pesquisa nem dos resultados dos outros testes. As imagens de qualidade satisfatória deveriam apresentar-se focadas e com desvio padrão inferior a 50 µm.

Os parâmetros topográficos automaticamente calculados pelo HRT II, e utilizados neste estudo, estão descritos a seguir. Os termos utilizados ao longo do restante deste trabalho estão destacados em negrito.

- área do Disco (*Disc Area*) (mm²) Área total dentro da linha de contorno traçada pelo examinador.
- b) Área da Escavação (Cup Area) (mm²) Área abaixo do plano de referência.
- c) Área da Rima (*Rim Area*) (mm²) Área acima do plano de referência.
- d) Relação Área E/D Razão entre a área da escavação e a área do disco.
- e) Volume da Escavação (*Cup Volume*) (mm³) Volume abaixo do plano de referência.

- f) Volume da Rima (*Rim Volume*) (mm³) Volume acima do plano de referência.
- g) Variação na Altura do Contorno (Height Variation Contour [HVC]) (mm) – 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.
- h) Profundidade Média da Escavação (Mean Cup Depth) (mm) –
 Profundidade média dentro da linha de contorno.
- Profundidade Máxima da Escavação (Maximum Cup Depth) (mm) -Profundidade máxima dentro da linha de contorno. Representa a média dos 5% de *pixels* com maiores valores de profundidade dentro da linha de contorno.
- j) Terceiro Momento (Cup Shape Measure [CSM]) Terceiro momento central da freqüência de distribuição de valores de profundidade dentro da linha de contorno e abaixo da superfície curva. Este parâmetro depende da inclinação das fibras nervosas ao entrarem no disco óptico, ou seja, é dependente da forma da escavação.^{272,273} O valor do terceiro momento é negativo em discos ópticos normais (escavações rasas) e positivo em discos glaucomatosos (escavação mais larga e mais profunda). A Figura 9 representa o comportamento do parâmetro Terceiro Momento em olhos normais e glaucomatosos.



- FIGURA 9 Representação esquemática do comportamento do parâmetro Terceiro Momento. Em discos ópticos normais, a escavação tende a ser rasa e o valor do Terceiro Momento é negativo. Em olhos glaucomatosos, a escavação tende a ser profunda, resultando em valores positivos do Terceiro Momento.
- k) Espessura Média da CFN (mean RNFL thickness) (mm) Distância média entre a superfície retiniana ao longo da linha de contorno e o plano de referência.
- Área da CFN (*RNFL Cross Sectional Area*) (mm²) Distância média entre a superfície retiniana ao longo da linha de contorno e o plano de referência, multiplicada pelo comprimento da linha de contorno.
- m) Relação E/D Vertical (Vertical Cup/Disc Ratio) Razão entre o diâmetro máximo da escavação na vertical e o diâmetro máximo do disco óptico na vertical.
- n) Relação E/D Horizontal (Horizontal Cup/Disc Ratio) Razão entre o diâmetro máximo da escavação na horizontal e o diâmetro máximo do disco óptico na horizontal.

 Função Discriminante de Mikelberg (LDF Mikelberg) – Função linear discriminante proposta por Mikelberg *et al.*³⁴⁵, combinando diversos parâmetros do HRT de acordo com a seguinte fórmula:

> LDF Mikelberg = (Volume da Rima x 1,95) + (HVC x 30,12) – (Terceiro Momento corrigido x 28,52) – 10,08; onde Terceiro Momento corrigido = (Terceiro Momento) + [0,0019 x (50 – idade)].

p) Função Discriminante de Bathija (LDF Bathija) – Função linear discriminante proposta por Bathija *et al.*²³⁸, combinando diversos parâmetros do HRT de acordo com a fórmula:

LDF Bathija = $-3,72 - (5,57 \times HVC) + (11,78 \times Espessura da CFN) - (4,37 \times Terceiro Momento) + (1,85 \times Área da Rima).$

O software do HRT II também incorpora os resultados da análise de regressão de Moorfields. Nesta análise, a área da rima neural é comparada com valores normais, levando-se em conta a área do disco óptico e a idade do paciente em questão. Tal análise é baseada em intervalos de confiança da normalidade, obtidos a partir de uma análise de regressão linear do logaritmo da área da rima neural *versus* a área do disco óptico em uma população de 112 indivíduos saudáveis, da raça branca.¹⁴ A necessidade de utilizar um método de correção que ajuste para as diferenças de tamanho do disco óptico advém do fato de que a área da rima neural é diretamente correlacionada com a área do disco óptico.²¹⁴ Na análise de Moorfields, se a área da rima neural é pelo menos igual ao valor inferior do intervalo de confiança de 95% do normal, o setor é classificado como normal e um sinal

verde é marcado no setor correspondente. Se a área da rima neural se encontrar entre os limites de 95% e 99,9% do intervalo de confiança da normalidade, então o setor será classificado como limítrofe e um sinal de exclamação amarelo será mostrado. Se a área da rima neural no setor em questão for menor que o valor inferior de 99,9% do intervalo de confiança do normal, o setor será classificado como fora dos limites do normal e um "X" vermelho será mostrado (**Figura 10**).



FIGURA 10 - Impresso obtido com HRT II. Os parâmetros estereométricos são mostrados inferiormente e à esquerda. Os resultados da classificação regressão de Moorfields são por mostrados inferiormente e à direita, e também superpostos ao disco óptico. O resultado da Classificação Final de Moorfields é mostrado na última linha do impresso, à esquerda. No presente exemplo, o resultado da Classificação Final de Moorfields foi anormal.

A análise de Moorfields também fornece resultados de anormalidade para a rima global, bem como uma classificação final (Classificação Final de Moorfields). Um disco será classificado como normal se todos os setores da rima neural forem normais. Se algum dos setores for classificado como limítrofe, mas nenhum setor for anormal, a classificação final será limítrofe. Se pelo menos um dos setores for anormal, a classificação final será anormal.

3.2.3 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

Todos os indivíduos foram submetidos a exame através de um tomógrafo de coerência óptica comercialmente disponível, o Stratus OCT, *software* versão 4.0. Os princípios de funcionamento da tomografia de coerência óptica foram descritos em detalhe em outras publicações.^{13,346}

O algoritmo *fast RNFL* foi utilizado para a obtenção de medidas de espessura da CFN com o Stratus OCT. Obtiveram-se três imagens de cada indivíduo, cada uma consistindo em 256 pontos de varredura ao longo de um círculo de 3,4 mm de diâmetro, centrado em torno do disco óptico. Obtiveram-se três imagens de cada olho e uma imagem média foi automaticamente calculada pelo *software* do aparelho. A avaliação da qualidade das imagens foi realizada por um examinador experiente, que não possuía conhecimento da identidade dos sujeitos da pesquisa nem dos

resultados dos outros testes. A avaliação da qualidade das imagens foi baseada no escore de qualidade fornecido pelo aparelho, denominado *Signal Strength* (intensidade do sinal) e no aspecto da imagem do fundo do olho. As imagens de boa qualidade deveriam ser focadas, com iluminação adequada e com disco óptico centrado. Além disso, o valor do parâmetro *Signal Strength* deveria ser maior ou igual a sete.

Para cálculo dos parâmetros de espessura da CFN, o *software* do aparelho divide o círculo em torno do disco óptico em 12 setores de 30°, correspondendo às horas de um relógio. A espessura para cada setor é obtida extraindo-se a média das espessuras obtidas nos pontos incluídos em cada setor. Os setores são padronizados levando-se em conta as diferenças de posição entre os olhos direito e esquerdo, de maneira que a Espessura às 12h corresponda ao setor de 30° localizado superiormente, a Espessura às 3h se localiza nasalmente, a Espessura às 9h se localiza temporalmente e a Espessura às 6h se localiza inferiormente.

Além dos parâmetros em horas de relógio, diversos outros parâmetros são calculados pelo aparelho. Os parâmetros são descritos a seguir, com os termos em negrito correspondendo à denominação para cada parâmetro utilizada ao longo do presente estudo.

a) Espessura Média (μm) – Média da espessura dos 256 pontos obtidos em torno do disco óptico.

- b) Espessura Superior (µm) Média da espessura no quadrante superior, compreendendo a região entre 46° e 135°, com zero grau representando a posição temporal no meridiano horizontal.
- c) Espessura Inferior (μm) Média da espessura no quadrante inferior, compreendendo a região entre 226° e 315°.
- d) Espessura Nasal (μm) Média da espessura no quadrante nasal, compreendendo a região entre 136º e 225º.
- e) Espessura Temporal (μm) Média da espessura no quadrante temporal, compreendendo a região entre 316º e 45º.
- f) Espessura máxima superior (Smax) (μm) Ponto de maior
 valor de espessura no quadrante superior.
- g) Espessura máxima inferior (Imax) (μm) Ponto de maior valor de espessura no quadrante inferior.
- h) Relação Espessura máxima superior/Espessura máxima inferior (Smax/Imax) Razão entre as espessuras do ponto de maior espessura no quadrante superior e do ponto de maior espessura do quadrante inferior.
- Relação Espessura máxima inferior/Espessura máxima superior (Imax/Smax) – Razão entre as espessuras do ponto de maior espessura no quadrante inferior e do ponto de maior espessura do quadrante superior.
- j) 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.

- k) 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.
- 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.
- m) Diferença Espessura máxima Espessura mínima (Max Mín) –
 Diferença entre os valores de espessura máxima e mínima ao longo dos 360° em torno do disco óptico.

Para todos os parâmetros acima, o impresso do Stratus OCT também fornece uma probabilidade de anormalidade baseada na comparação com o banco de dados normativo interno do aparelho, que contém informações sobre 328 olhos normais. No impresso do Stratus OCT, cada cor representa uma diferente probabilidade de que o resultado obtido para um determinado parâmetro esteja dentro dos limites do normal, quando comparados com indivíduos normais de idade semelhante. Quando o resultado de um parâmetro é considerado normal, isto é, com probabilidade maior que 5% de ser encontrado em sujeitos normais, a cor verde lhe é atribuída. O vermelho indica que o parâmetro é anormal, com probabilidade menor que 1%. Já a cor amarela indica resultado limítrofe, com probabilidade entre 1% e 5% de que o valor do parâmetro seja encontrado em indivíduos normais (**Figura 11**). No presente estudo, a categorização diagnóstica (normal, limítrofe ou anormal) fornecida para cada parâmetro, de acordo com o impresso do aparelho, foi avaliada para cada paciente.



FIGURA 11 - Impresso obtido com o Stratus OCT. O código de cores representa a probabilidade de que o valor encontrado para um determinado parâmetro seja observado em indivíduos normais de idade semelhante.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estatística descritiva da amostra consistiu em média e desvio padrão (DP) para variáveis com distribuição normal; e mediana, primeiro quartil e terceiro quartil, para variáveis com distribuição não normal. A normalidade da distribuição foi avaliada pelo teste de Shapiro-Willk e pela análise dos histogramas. Testes *t* de Student foram utilizados para comparação entre variáveis contínuas, incluindo características clínicas e valores dos parâmetros dos diferentes instrumentos, entre indivíduos normais e pacientes glaucomatosos. Para variáveis que apresentaram distribuição não normal, utilizou-se o teste *U* de Mann-Whitney. Para a comparação entre variáveis categóricas, foram utilizados o teste exato de Fisher ou o teste qui-quadrado.

Utilizaram-se curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para avaliar o poder discriminativo de cada parâmetro para diferenciar pacientes com glaucoma de indivíduos normais. A curva ROC mostra a relação entre os valores de sensibilidade e 1-especificidade de um teste diagnóstico. Para variáveis contínuas, obtiveram-se curvas ROC empíricas e a área sob a curva ROC foi calculada para sumarizar o poder discriminativo.³⁴⁷ A área sob a curva ROC pode ser interpretada como o valor médio de sensibilidade para todos os valores possíveis de especificidade ou, de maneira análoga, o valor médio de especificidade para todos os valores possíveis de sensibilidade.³⁴⁸ Uma área sob a curva ROC de 1,0 representa um poder discriminativo perfeito para distinguir pacientes glaucomatosos de indivíduos normais, enquanto que uma área sob a curva ROC de 0,5 representa um poder discriminativo nulo. O método não paramétrico proposto por Delong *et al.*³⁴⁹ foi utilizado para calcular e comparar áreas sob as curvas ROC de diferentes parâmetros. Dado o tamanho da amostra utilizada neste estudo, e seguindo recomendações de Obuchowski e Lieber³⁵⁰, métodos assintóticos foram utilizados para o cálculo do intervalo de confiança de 95% da área sob a curva ROC.

Para parâmetros cujos resultados se apresentam como variáveis categóricas ordinais e com pequeno número de categorias, como a análise de regressão de Moorfields, a utilização de métodos não paramétricos para estimativa das curvas ROC pode levar a uma subestimação importante do valor da área sob a curva.³⁴⁸ Desta maneira, recomenda-se que a estimativa da curva ROC para tais parâmetros seja feita por meio de métodos paramétricos, produzindo a chamada curva ROC "lisa" (*smooth ROC curve*). ³⁴⁸ No presente estudo, as áreas sob as curvas ROC para os parâmetros da análise de regressão de Moorfields foram estimadas pelo método proposto por Dorfman e Alf.³⁵¹ A interpretação da área sob a curva ROC obtida por este método segue o mesmo princípio descrito acima para o método não paramétrico.

Embora a área sob a curva ROC forneça uma medida global do poder discriminativo do teste em questão, freqüentemente apenas parte da área sob a curva ROC é de interesse.^{352,353} Por exemplo, quando aplicados para *screening*, é desejável que os testes diagnósticos para glaucoma

apresentem uma baixa fração de falsos-positivos (FFP). Uma baixa FFP garante que apenas um número pequeno de indivíduos sem a doença terá resultados anormais no teste em questão. Por outro lado, em determinadas aplicações, torna-se desejável que os testes diagnósticos apresentem alta fração de verdadeiros-positivos (FVP) ou sensibilidade. No caso do glaucoma, é desejável uma alta sensibilidade quando testes diagnósticos são aplicados em populações de alto risco para a doença, como, por exemplo, pacientes com hipertensão ocular. O cálculo da área parcial sob a curva ROC (pAROC) permite ao pesquisador focalizar o poder discriminativo do teste em uma região particular de interesse. No presente estudo, áreas parciais sob as curvas ROC foram calculadas compreendendo a região limitada por valores de FFP entre 0 e 0,2, isto é, entre especificidades de 80% e 100%. McClish³⁵² recomenda padronizar a área parcial sob a curva ROC dividindo o valor obtido pelo valor máximo possível. Por exemplo, para a área parcial entre o intervalo de FFP de 0 a 0,2, o valor máximo de pAROC é 0,2. Jiang et al.³⁵⁴ se referem à área parcial padronizada como índice pAROC, denominação também utilizada no presente estudo. O valor do índice pAROC nesta situação tem uma interpretação útil do ponto de vista clínico, representando a sensibilidade média para especificidades variando de 80% a 100%. Áreas parciais sob as curvas ROC de diferentes parâmetros foram comparadas através do método proposto por Zhang et al.³⁵⁵

Sensibilidades para especificidades fixas em 80% e 95% foram também calculadas para cada parâmetro avaliado no estudo. Para um

determinado teste, sensibilidade é a probabilidade de que um indivíduo com a doença tenha um resultado positivo, enquanto que especificidade é a probabilidade de que um indivíduo normal tenha um resultado negativo.³⁵⁶ Intervalos de confiança de 95% foram calculados para descrever a incerteza existente na estimativa da sensibilidade. Cálculos dos intervalos de confiança para estimativas de sensibilidade devem também levar em conta a incerteza existente na estimativa da especificidade.³⁵⁷⁻³⁵⁹ Embora o valor de especificidade seja prefixado, o ponto de corte é obtido a partir de uma amostra limitada de indivíduos normais e, portanto, é sujeito à variabilidade. Para levar em conta essas fontes de variabilidade, calcularam-se intervalos de confiança através do método de reamostragem *bootstrap*, proposto por Platt et al.³⁵⁷

A *performance* de um teste diagnóstico pode depender da severidade da doença na população examinada, situação que é referida na literatura inglesa como *spectrum effect*.³⁶⁰⁻³⁶⁴ Em geral, quanto mais avançado o estágio de uma doença, mais fácil é a sua detecção através de testes diagnósticos.^{361,362,364-366} No caso do glaucoma, é possível que testes diagnósticos de imagem sejam mais sensíveis em pacientes com dano moderado ou avançado de campo visual, comparados com pacientes que apresentem dano mais leve. Da mesma forma, pacientes com glaucoma pré-perimétrico. Além disso, é possível que a comparação entre o poder diagnóstico de diferentes testes seja influenciada pela severidade da doença. Por exemplo, é possível que um determinado teste

seja mais sensível para os estágios iniciais da doença enquanto que outro, para os estágios mais avançados. Desta forma, a caracterização da relação entre a performance do teste diagnóstico e a severidade da doença é essencial para determinação da aplicabilidade clínica de um determinado teste.

No presente estudo, utilizaram-se dois métodos para a avaliação da influência da severidade da doença no poder diagnóstico dos diferentes parâmetros de cada instrumento. O primeiro, proposto originalmente por Tosteson e Begg³⁶⁷ e, posteriormente, estendido por Pepe³⁶⁸, consiste em avaliar a influência de co-variáveis na curva ROC. Para tal, as distribuições dos resultados de cada parâmetro foram modeladas em função da presença da doença (D) e da co-variável de interesse, de acordo com o seguinte modelo:

$$Y = \alpha_0 + \alpha_1 D + \alpha_3 X \cdot D + \sigma(D)\varepsilon;$$

onde a variável Y representa os resultados do teste, a variável *D* indica a presença ou ausência de glaucoma e *X* representa a co-variável de interesse. No presente estudo, a co-variável analisada foi o escore AGIS de severidade do defeito de campo visual. Como *X* não é definido para pacientes normais (isto é, todos os indivíduos normais tiveram escore AGIS igual a zero), apenas o termo de interação $X \cdot D$ foi incluído no modelo de regressão. Após a obtenção dos parâmetros do modelo, a curva ROC foi estimada por:

$$ROC(t) = \Phi\left(\frac{\alpha_1}{\sigma_D} + \frac{\alpha_3}{\sigma_D} + \frac{\sigma_{\overline{D}}}{\sigma_D} \Phi^{-1}(1-t)\right);$$

onde Φ representa a função de distribuição cumulativa normal, $\alpha_1 e \alpha_3$ são os coeficientes obtidos do modelo de regressão e σ_D e $\sigma_{\overline{D}}$ representam os desvios padrões dos resultados do teste em pacientes glaucomatosos e indivíduos normais, respectivamente.

Através do método descrito acima, obtiveram-se curvas ROC para parâmetros selecionados de cada instrumento e para valores específicos do escore AGIS.

O segundo método, proposto por Leisenring *et al.*³⁶⁹, utiliza análise de regressão logística para modelar a sensibilidade do teste, incorporando a severidade da doença como co-variável. Este modelo permite a comparação entre as sensibilidades de vários testes realizados em um mesmo grupo de indivíduos, ajustando para a severidade da doença. Para avaliar a influência da severidade do glaucoma no poder discriminativo dos testes diagnósticos empregados neste estudo, as sensibilidades dos parâmetros foram modeladas em função da severidade da perda de campo visual avaliada pelo escore AGIS. Modelos marginais de regressão logística foram obtidos através de equações de estimação generalizadas (*generalized estimating equations* [GEE]).³⁶⁹⁻³⁷¹ Para tal, cada parâmetro foi dicotomizado fixando-se a especificidade em 80% e 95% no grupo de controle. O modelo proposto por Leisenring *et al.* também permite a avaliação de outros fatores, além da severidade da doença, que podem afetar a performance de um teste

diagnóstico. No presente estudo, o tamanho do disco óptico (obtido pelo parâmetro Área do Disco do HRT II) também foi incluído como co-variável no modelo de regressão. Desta maneira, no modelo logístico, a sensibilidade do teste foi a variável dependente, enquanto que as variáveis independentes foram escore AGIS e área do disco. Termos representando interações também foram incluídos no modelo logístico, de modo a investigar se o grau de severidade do defeito de campo visual e o tamanho do disco óptico influenciam de maneira similar ou diferente as sensibilidades de cada um dos diferentes métodos de imagem.

A categorização diagnóstica (anormal, limítrofe ou normal) fornecida por cada instrumento, após comparação com o respectivo banco de dados normativo, também foi avaliada. Razões de probabilidade (*likelihood ratios*) foram calculadas para cada resultado de cada parâmetro. A razão de probabilidade é definida como a probabilidade de um determinado resultado nos indivíduos com a doença dividida pela probabilidade do mesmo resultado nos indivíduos sem a doença.^{372, 373} Por exemplo, para cálculo da razão de probabilidade de um resultado anormal na classificação final de Moorfields, a proporção de pacientes com glaucoma que apresentaram resultado anormal foi dividida pela proporção de sujeitos normais que também apresentaram resultado anormal. Uma vez determinada, a razão de probabilidade pode ser incorporada diretamente ao cálculo da probabilidade pós-teste da doença, empregando-se uma formulação do teorema de Bayes.^{374,375} A razão de probabilidade de um determinado resultado de um teste diagnóstico indica o quanto este resultado irá aumentar ou diminuir a

probabilidade de que a doença esteja presente. O valor de 1,0 para a razão de probabilidade indica que o resultado do teste não fornece nenhuma informação adicional, enguanto que valores maiores ou menores que 1,0 aumentam e diminuem, respectivamente, a probabilidade de presença da doença. Neste estudo, utilizou-se a classificação da magnitude das razões de probabilidade proposta por Jaeschke et al.373 De acordo com esta classificação, razões de probabilidade maiores que dez ou menores que 0,1 geram alterações grandes da probabilidade pós-teste em relação à probabilidade pré-teste, sendo freqüentemente conclusivas do ponto de vista diagnóstico. Razões de probabilidade entre cinco e dez ou entre 0,1 e 0,2 são associadas a efeitos moderados na probabilidade pós-teste, enquanto que razões de probabilidade variando de dois a cinco ou de 0,2 a 0,5 são associadas a efeitos pequenos. Valores de razões de probabilidade entre um e dois ou entre 0,5 e um são, em geral, insignificantes. O método proposto por Simel et al.376 foi utilizado para cálculo dos intervalos de confiança de 95% das estimativas das razões de probabilidade.

Não se encontram disponíveis na literatura métodos estatísticos para a avaliação do efeito de co-variáveis sobre estimativas das razões de probabilidade para testes não binários.³⁷⁷ Desta maneira, para investigar o efeito da severidade do glaucoma sobre as estimativas das razões de probabilidade dos parâmetros avaliados neste estudo, razões de probabilidade foram calculadas separadamente, em pacientes com glaucoma pré-perimétrico e glaucoma perimétrico, comparados com indivíduos normais.

A concordância entre as categorizações diagnósticas fornecidas pelos diferentes instrumentos foi avaliada pelo índice kappa (κ) ponderado, com atribuição quadrática de pesos do modo sugerido por Fleiss.³⁷⁸ Esse método permite um ajuste do índice κ levando-se em conta a importância do desacordo, assumindo-se que um desacordo entre categorias adjacentes (isto é, entre normal e limítrofe ou entre limítrofe e anormal) não é tão importante quanto um desacordo entre categorias distantes (isto é, entre normal e anormal). Assim, os desacordos entre as categorias distantes recebem maior peso do que aqueles ocorrendo entre categorias adjacentes. A magnitude da concordância foi categorizada seguindo a classificação proposta por Landis e Koch³⁷⁹ em: <0 ruim, 0-0,20 leve, 0,21-0,40 pobre, 0,41-0,60 moderada, 0,61-0,80 substancial e 0,80-1,0 quase perfeita. Três índices κ foram obtidos, referentes às concordâncias entre os pares GDx VCC – Stratus OCT, GDx VCC – HRT II e Stratus OCT – HRT II. Para a comparação entre os diferentes índices κ, utilizou-se o método de reamostragem bootstrap proposto por McKenzie et al.³⁸⁰ Para tal, geraramse mil amostras através de reamostragem com reposição, e obteve-se o intervalo de confiança de 95% da diferença entre os índices kappa. A diferença entre dois índices k foi considerada estatisticamente significante quando o intervalo de confiança acima não incluiu o valor zero.

Valor de *P* menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significante. Embora a realização de múltiplos testes de hipótese, envolvendo a mesma amostra, possa levar a aumento na chance de erro tipo I, optamos, neste estudo, por não aplicar métodos de correção para

múltiplas comparações. Há grande controvérsia na literatura sobre a aplicação dos referidos métodos. Na presença de correlações significativas entre as variáveis testadas, métodos como a correção de Bonferroni são ultra-conservadores e, embora corrijam a chance de erro tipo I, aumentam a chance de erro tipo II.^{381, 382}

Análises estatísticas foram realizadas utilizando os *softwares* SAS v.9.1 (SAS Institute, Cary, NC, EUA), SPSS v.13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e S-PLUS 6.0 (Mathsoft Inc., Seattle, WA, EUA).

3.4 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O cálculo do tamanho da amostra necessária para estudo foi realizado levando-se em conta a hipótese principal de nulidade H₀ da diferença entre as áreas sob as curvas ROC dos melhores parâmetros de cada instrumento. Assumindo erro alfa de 0,05 e razão de alocação de 3:2 (isto é, três pacientes com glaucoma para cada dois controles), foi calculado um número de 118 pacientes com glaucoma e 80 indivíduos normais como necessário para fornecer um poder de 80% para detecção de uma diferença de 0,05 entre as áreas sob as curvas ROC para os melhores parâmetros de cada instrumento. Uma diferença de 0,05 entre as áreas sob as curvas ROC para os melhores parâmetros de cada instrumento. Uma diferença de 0,05 entre as áreas sob as curvas ROC para os melhores parâmetros de cada instrumento. Uma diferença de 0,05 entre as áreas sob as curvas ROC para os melhores parâmetros de cada instrumento. Uma diferença de 0,05 entre as áreas sob as curvas ROC para os melhores parâmetros de cada instrumento. Uma diferença de 0,05 entre as áreas sob as curvas ROC para os melhores parâmetros de cada instrumento. Uma diferença de 0,05 entre as áreas sob as curvas ROC de dois parâmetros corresponde a uma diferença de aproximadamente 14% entre as sensibilidades dos mesmos parâmetros com especificidades fixas

em 95%, e de 10% entre as sensibilidades para especificidades fixas em 80%.³⁸³ Assumindo uma freqüência de imagens de baixa qualidade (excluídas da análise final) de 20%²⁰⁵ o tamanho mínimo da amostra desejada para o estudo foi calculado como de 248 pacientes.

3.5 TERMOS TÉCNICOS – VERSÃO PARA O PORTUGUÊS

Optou-se por não se traduzirem algumas palavras (*bootstrap*, *Corrected Pattern Standard Deviation, fast RNFL, Glaucoma Hemifield Test, hardware, Mean Deviation, Nerve Fiber Indicator, Pattern Deviation, Pattern Standard Deviation, red-free, software, pixel, Receiver Operating Characteristic, The Number, Total Deviation*) e abreviaturas (AGIS, CPSD, GHT, HRT, LDF, MD, NFI, OCT, OHTS, PSD, ROC, RVM, SITA, SVM) originalmente grafadas em inglês, quando não foi encontrada tradução ou quando elas designavam termos universalmente aceitos, cuja versão para o português nada acrescentaria ao leitor, além de dificultar a leitura e interpretação do texto. Nesses casos, a grafia dessas palavras foi feita em itálico.

Resultados

4.1 CASUÍSTICA

Preencheram os critérios de inclusão para o estudo 258 olhos de 258 indivíduos. Dos 258 indivíduos, 18 (7%) apresentaram imagens de qualidade inaceitável com o GDx VCC. Destes, 15 (83%) eram pacientes com glaucoma e três (17%) eram indivíduos normais. Pacientes com glaucoma apresentaram uma proporção significativamente maior de imagens de qualidade inaceitável com o GDx VCC do que indivíduos normais (P = 0,049). Para o HRT II, 11 (4%) dos 258 indivíduos apresentaram imagens inaceitáveis. Destes 11 indivíduos, seis (55%) eram pacientes com glaucoma e cinco (45%) eram indivíduos normais (P = 0,754). Para o Stratus OCT, 18 (7%) indivíduos apresentaram imagens de qualidade inaceitável, sendo que 16 deles (89%) eram pacientes com glaucoma e apenas dois (11%) eram indivíduos normais (P = 0,012).

O **Gráfico 1** mostra o número de imagens classificadas como inaceitáveis para cada um dos instrumentos. No total, 33 dos 258 (13%) indivíduos foram excluídos devido à presença de imagens com qualidade inaceitável em pelo menos um dos instrumentos.



GRÁFICO 1 - Diagrama de Venn ilustrando o número de indivíduos com imagens classificadas como inaceitáveis para cada instrumento.

A média \pm desvio padrão (DP) da idade dos 33 indivíduos com imagens de qualidade inaceitável foi 74 \pm 11 anos. Para os 225 indivíduos com imagens de qualidade aceitável, a média de idade foi 66 \pm 11 anos. Indivíduos com imagens inaceitáveis tiveram média de idade significativamente superior à dos indivíduos com imagens de boa qualidade (P <0,001).

Em modelo multivariado de regressão logística, apenas a idade (P = 0,004) apresentou relação significativa com a qualidade das imagens. Após

análise multivariada, diagnóstico (glaucoma *versus* normal) (P = 0,611), sexo (P = 0,130), raça (P = 0,241) e equivalente esférico (P = 0,513) não apresentaram relação estatisticamente significante com a qualidade das imagens.

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Após exclusão dos indivíduos com imagens de qualidade inaceitável, a amostra final do estudo consistiu em 133 pacientes com glaucoma e 92 indivíduos normais. A **Tabela 2** detalha as características clínicas e demográficas dos sujeitos utilizados para a análise.

VARIÁVEL	GLAUCOMA (N = 133)	NORMAIS (N = 92)	Ρ
Idade (anos) (média ± DP)	68 ± 12	64 ± 9	0,011
Sexo feminino, n (%)	70 (53)	71 (77)	<0,001
Raça, n (%)			0,070
Caucasiana	99 (74)	57 (62)	
Negra	21 (16)	28 (30)	
Asiática	8 (6)	5 (5)	
Hispânica	5 (4)	2 (2)	
Pressão intra-ocular (mmHg)	16,0 (12,5; 19,0)	16,0 (14,0; 18,0)	0,340
Espessura corneana (μm) (média ± DP)	547 ± 37	559 ± 33	0,022
Relação E/D vertical fotográfica	0,80 (0,70; 0,85)	0,48 (0,27; 0,55)	<0,001
Relação E/D horizontal fotográfica	0,70 (0,60; 0,80)	0,45 (0,30; 0,56)	<0,001
MD (dB)	-3,55 (-6,72; -1,84)	-0,53 (-1,38; 0,15)	<0,001
PSD (dB)	3,14 (2,02; 7,92)	1,55 (1,32; 1,78)	<0,001
Equivalente esférico (dioptrias)	-0,63 (-2,19; 0,50)	0,13 (-0,50; 1,00)	0,001
Ceratometria (mm) (média ± DP)	7,78 ± 0,26	7,73 ± 0,28	0,255

TABELA 2 – Características clínicas e demográficas dos sujeitos utilizados para a análise

NOTA: Valores se referem à mediana (primeiro quartil; terceiro quartil), a menos que especificado de outra maneira. Relação E/D (escavação/disco) vertical fotográfica e Relação E/D horizontal fotográfica foram avaliadas através da análise de fotografias estereoscópicas do disco óptico. Abreviaturas: MD – *Mean Deviation*; PSD – *Pattern Standard Deviation*.

Dos 133 pacientes com glaucoma, trinta (23%) apresentaram glaucoma pré-perimétrico e 103 (77%), glaucoma perimétrico. Entre os 103 pacientes com glaucoma perimétrico, 38 (37%) apresentaram defeitos iniciais de campo visual; 29 (28%), defeitos moderados e 36 (35%), defeitos severos, de acordo com a classificação de Hodapp-Anderson-Parrish.

O escore AGIS médio dos campos visuais dos 133 pacientes com glaucoma foi de 3,14 (mediana: 2; primeiro quartil: 0; terceiro quartil: 5). O **Gráfico 2** mostra o número de pacientes com glaucoma que apresentaram cada uma das categorias do escore AGIS.



GRÁFICO 2 - Número de pacientes que apresentaram cada uma das categorias do escore AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study)³⁴¹ de severidade do campo visual. O Escore AGIS pode variar de zero a vinte. Categorias não representadas no gráfico tiveram zero paciente.

4.3 RESULTADOS DA POLARIMETRIA DE VARREDURA A LASER

A **Tabela 3** mostra a média e DP dos valores obtidos para cada parâmetro do GDx VCC em indivíduos normais e pacientes glaucomatosos. Diferenças estatisticamente significantes foram observadas para todos os parâmetros, exceto Simetria.

PARÂMETRO	GLAUCOMA (N = 133)	NORMAIS (N = 92)	Р
NFI	44,6 ± 19,8	19,2 ± 6,8	<0,0001
Média TSNIΤ (μm)	45,4 ± 6,7	53,5 ± 4,3	<0,0001
Média Superior (µm)	53,0 ± 10,1	65,4 ± 6,7	<0,0001
Média Inferior (µm)	50,3 ± 10,1	61,7 ± 7,2	<0,0001
Desvio padrão TSNIT (μm)	16,0 ± 5,0	21,9 ± 4,2	<0,0001
Área Superior Normatizada (mm²)	0,095 ± 0,031	$0,130 \pm 0,019$	<0,0001
Área Inferior Normatizada (mm²)	0,098 ± 0,03	0,136 ± 0,022	<0,0001
Espessura Máxima Superior (µm)	62,7 ± 12,2	76,0 ± 8,6	<0,0001
Espessura Máxima Inferior (μm)	65,7 ± 13,6	77,0 ± 10,5	<0,0001
Razão Superior	2,34 ± 1,08	3,33 ± 1,14	<0,0001
Razão Inferior	2,43 ± 1,08	3,43 ± 1,29	<0,0001
Modulação Máxima	1,79 ± 1,05	2,63 ± 1,21	<0,0001
Modulação da Elipse	2,88 ± 1,41	4,05 ± 1,64	<0,0001
Superior/Nasal	$2,10 \pm 0,69$	$2,44 \pm 0,67$	0,009
Simetria	0,97 ± 0,22	$0,99 \pm 0,12$	0,628

TABELA 3 – Média ± desvio padrão dos valores dos parâmetros do GDx VCC em pacientes glaucomatosos e indivíduos normais

NOTA: NFI – Nerve Fiber Indicator; TSNIT – Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal.

Como o parâmetro Simetria é calculado dividindo-se a espessura da CFN no quadrante superior pela do quadrante inferior, seus valores não são distribuídos monotonicamente em relação à simetria da CFN, isto é, uma maior assimetria entre os hemisférios pode resultar tanto em diminuição quanto em aumento do valor desse parâmetro. Assim, ao obtermos a média do parâmetro Simetria nos pacientes com glaucoma, valores pequenos (isto é, menores que 1,0) podem cancelar valores grandes (maiores que 1,0), embora ambos indiquem assimetria na CFN. Desta forma, a comparação entre as médias deste parâmetro em indivíduos normais e glaucomatosos pode não refletir diferenças reais existentes entre os grupos quanto à simetria da CFN. De fato, quando uma transformação monotônica foi realizada através do cálculo do valor absoluto do logaritmo neperiano deste parâmetro (Log Simetria), observou-se diferença estatisticamente significante entre pacientes glaucomatosos e sujeitos normais (0,16 ± 0,14 vs. $0,09 \pm 0,07$; P = 0,003), indicando maior assimetria da CFN no glaucoma. O Gráfico 3 mostra a relação entre o parâmetro Simetria e sua transformação monotônica em indivíduos normais e glaucomatosos.



GRÁFICO 3 - Gráfico de dispersão mostrando a relação entre os valores do parâmetro simetria e da sua transformação monotônica, obtida pelo valor absoluto do logaritmo neperiano deste parâmetro. O painel superior mostra a relação em pacientes glaucomatosos, enquanto que o painel inferior mostra a mesma relação em pacientes normais.

A Tabela 4 mostra os valores das áreas sob as curvas ROC e dos

índices pAROC para cada parâmetro do GDx VCC.

TABELA 4 –	Valores das áreas sob as curvas ROC (AROC) e índices das
	do GDx VCC

PARÂMETROS	AROC	AROC IC 95%	pAROC	pAROC IC 95%
NFI	0,91	0,88 - 0,95	0,71	0,60 - 0,81
Média TSNIT	0,85	0,80 - 0,90	0,61	0,50 - 0,71
Média Superior	0,85	0,80 - 0,90	0,61	0,50 - 0,70
Área Superior Normatizada	0,84	0,79 - 0,89	0,53	0,38 – 0,61
Área Inferior Normatizada	0,84	0,79 - 0,89	0,56	0,45 - 0,67
Média Inferior	0,82	0,76 - 0,87	0,55	0,43 - 0,64
Desvio padrão TSNIT	0,81	0,75 - 0,86	0,51	0,38 – 0,63
Espessura Máxima Superior	0,81	0,76 - 0,87	0,58	0,47 – 0,68
Razão Superior	0,77	0,71 – 0,83	0,43	0,29 - 0,54
Razão Inferior	0,75	0,68 - 0,81	0,38	0,28 - 0,48
Espessura Máxima Inferior	0,75	0,68 - 0,81	0,45	0,34 - 0,56
Modulação Máxima	0,72	0,65 - 0,79	0,30	0,19 - 0,43
Modulação da Elipse	0,71	0,64 - 0,78	0,31	0,21 - 0,43
Superior/Nasal	0,67	0,60 - 0,74	0,35	0,25 - 0,44
Log Simetria	0,62	0,55 – 0,68	0,29	0,21 – 0,37
Simetria	0,58	0,50 - 0,65	0,21	0,14 – 0,31

NOTA: Parâmetros ordenados de acordo com valores decrescentes de AROC. Abreviaturas: IC 95% - Intervalo de confiança de 95%; NFI – Nerve Fiber Indicator; TSNIT – Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal; Log – Logaritmo.
Os três parâmetros do GDx VCC com maiores áreas sob a curva ROC foram o NFI (0,91), a Média TSNIT (0,85) e a Média Superior (0,85). Os três parâmetros também apresentaram as maiores áreas parciais sob as curvas ROC, compreendendo a região de fração de falsos-positivos entre 0 e 0,2. A AROC para o parâmetro NFI foi significativamente superior à dos parâmetros Média TSNIT (P = 0,0001) e Média Superior (P = 0,0001). O valor do índice pAROC para o parâmetro NFI também foi significativamente superior ao do parâmetro Média TSNIT (P = 0,003) e ao do parâmetro Média Superior (P = 0,003). O **Gráfico 4** mostra as curvas ROC para os três parâmetros do GDx VCC com maiores valores de AROC.



GRÁFICO 4 - Curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dos três parâmetros do GDx VCC que apresentaram melhor desempenho na separação entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais.

A **Tabela 5** mostra sensibilidades para especificidades fixas em 80% e 95% para cada parâmetro do GDx VCC.

PARÂMETRO	SENSIBILIDADE (Especificidade = 80%)	IC 95%	SENSIBILIDADE (Especificidade = 95%)	IC 95%
NFI	84	76 – 92	62	50 – 77
Média Superior	74	63 – 84	56	44 – 67
Área Superior Normatizada	73	61 – 82	50	37 – 62
Média TSNIT	72	59 – 81	55	39 – 67
Área Inferior Normatizada	71	55 - 83	47	34 – 62
Média Inferior	71	61 – 81	42	27 – 59
Desvio padrão TSNIT	70	57 – 81	41	29 - 53
Espessura Máxima Superior	66	54 – 74	54	38 – 67
Razão Superior	66	52 – 79	34	17 – 54
Espessura Máxima Inferior	57	46 - 66	40	25 – 54
Razão Inferior	55	34 – 67	32	20 – 43
Modulação Máxima	53	32 – 67	21	12 – 33
Modulação da Elipse	48	27 – 59	23	13 – 37
Superior/Nasal	46	37 – 57	33	12 – 46
Log Simetria	36	26 – 45	24	15 – 32
Simetria	35	22 – 48	16	9 – 26

TABELA 5 –Valores de sensibilidade para especificidades fixas em 80% e
95% de cada parâmetro do GDx VCC

NOTA: Parâmetros ordenados de acordo com valores decrescentes de sensibilidade para especificidade fixa em 80%. Abreviaturas: NFI – Nerve Fiber Indicator; TSNIT – Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal; Log – Logaritmo.

A **Tabela 6** mostra valores das razões de probabilidade obtidas para os parâmetros do GDx VCC. Os parâmetros mostrados são aqueles para os quais o impresso do aparelho fornece uma classificação de anormalidade, baseada na comparação com o banco de dados normativo interno. Para todos os parâmetros, resultados anormais foram associados a grandes alterações da probabilidade pós-teste em relação à probabilidade pré-teste. Resultados limítrofes foram associados a efeitos pequenos ou moderados, enquanto que resultados normais foram associados a efeitos pequenos ou insignificantes na probabilidade pós-teste.

TABELA 6 - Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para os resultados de cada parâmetro do GDx VCC fornecidos pelo impresso do aparelho

PARÂMETRO	NORMAL	LIMÍTROFE	ANORMAL
NFI	0,38 (0,30 - 0,48)	3,80 (1,66 – 8,71)	∞ (NA)
Média TSNIT	0,50 (0,42 - 0,60)	6,57 (2,42 – 17,78)	∞ (NA)
Média Superior	0,52 (0,44 - 0,62)	7,83 (2,48 – 24,76)	∞ (NA)
Média Inferior	0,62 (0,53 - 0,72)	3,69 (1,61 – 8,46)	∞ (NA)
Desvio padrão TSNIT	0,64 (0,56 - 0,74)	5,12 (2,09 – 12,53)	∞ (NA)

NOTA: ∞ - Infinito; NFI - *Nerve Fiber Indicator*, TSNIT – Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal; NA – Não aplicável. Pontos de corte para o NFI sugeridos pelo fabricante: 0 a 30 – normal; 31a 50 – limítrofe; 51 a 100 – anormal.

Calcularam-se também razões de probabilidade para а classificação final fornecida pelo GDx VCC. Para tal classificação, um resultado anormal foi considerado como a presença de NFI com valor acima de 50, ou qualquer outro parâmetro com resultado anormal. A Tabela 7 mostra o número de pacientes com glaucoma e de indivíduos normais que apresentaram cada um dos resultados da classificação final. A razão de probabilidade de um resultado anormal na classificação final do GDx VCC foi infinito. Para um resultado limítrofe na classificação final (NFI entre 31 e cingüenta ou qualquer outro parâmetro com resultado limítrofe), a razão de probabilidade foi 1,78. Um resultado dentro dos limites normais para a classificação final (NFI menor que trinta e todos os parâmetros dentro dos limites normais) teve uma razão de probabilidade de 0,28.

PARÂMETRO	RAZÃO DE PROBABILIDADE	NÚMERO DE PACIENTES COM GLAUCOMA (%)	NÚMERO DE INDIVÍDUOS NORMAIS (%)
CLASSIFICAÇÃO FINAL			
Normal	0,28 (0,21 – 0,39)	32 (24)	78 (85)
Limítrofe	1,78 (1,02 – 3,11)	36 (27)	14 (15)
Anormal	∞ (NA)	65 (49)	0

TABELA 7 - Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para os resultados da classificação final do GDx VCC

NOTA: ∞ - Infinito; NA – Não aplicável. Classificação final baseada nos parâmetros Média TSNIT, Média Superior, Média Inferior, Desvio Padrão TSNIT e NFI. Categorias da classificação final do GDx VCC: Normal - todos os parâmetros dentro dos limites normais e NFI < 30; Limítrofe - qualquer um dos parâmetros com resultado limítrofe ou NFI entre 31 e 50; Anormal – qualquer um dos parâmetros com resultado anormal ou NFI > 50. A **Tabela 8** mostra razões de probabilidade intervalares para o parâmetro do GDx VCC com maior área sob a curva ROC, o NFI. Selecionaram-se pontos de corte arbitrários e calcularam-se as percentagens de indivíduos que apresentaram cada resultado do teste. A razão de probabilidade foi calculada a partir da razão entre a percentagem de pacientes com glaucoma e a de indivíduos normais para cada resultado do teste. Valores do parâmetro NFI entre 0 e 15 ou maiores que 50 foram associados a grandes alterações na probabilidade pós-teste em relação à probabilidade pré-teste, enquanto que todos os outros níveis de resultados foram associados a alterações pequenas na probabilidade pré-teste.

TABELA 8 -	Razões	de pi	robabilidade	int	ervalares	para	0	parâ	metr	o NFI
	(Nerve	Fiber	Indicator),	de	acordo	com	ро	ontos	de	corte
	arbitrar	IOS								

PARÂMETRO	RAZÃO DE PROBABILIDADE	NÚMERO DE PACIENTES COM GLAUCOMA (%)	NÚMERO DE INDIVÍDUOS NORMAIS (%)
NFI			
0 a 15	0,02 (0,003 - 0,16)	1 (1)	31 (34)
>15 a 25	0,31 (0,20 – 0,48)	22 (16)	49 (53)
>25 a 35	2,77 (1,40 – 5,46)	36 (27)	9 (10)
>35 a 50	4,84 (1,49 – 15,76)	21 (16)	3 (3)
>50	∞ (NA)	53 (40)	0

NOTA: ∞ - Infinito; NA – não aplicável.

4.4 RESULTADOS DA OFTALMOSCOPIA CONFOCAL DE VARREDURA A *LASER*

A **Tabela 9** mostra a média e DP dos valores obtidos para cada parâmetro do HRT II em indivíduos normais e pacientes glaucomatosos. Diferenças estatisticamente significantes foram observadas para todos os parâmetros, exceto para Variação na Altura do Contorno.

PARÂMETRO	GLAUCOMA (N = 133)	NORMAL (N = 92)	P *
LDF Bathija	-1,11 ± 1,54	0,51 ± 0,87	<0,0001
Relação E/D Vertical	$0,59 \pm 0,22$	0,31 ± 0,23	<0,0001
LDF Mikelberg	-0,78 ± 2,08	1,35 ± 1,58	<0,0001
Relação Área E/D	$0,41 \pm 0,17$	0,23 ± 0,13	<0,0001
Área da Escavação	$0,85 \pm 0,47$	$0,45 \pm 0,32$	<0,0001
Terceiro Momento	-0,11 ± 0,08	-0,17 ± 0,06	<0,0001
Relação E/D Horizontal	0,61 ± 0,21	$0,43 \pm 0,20$	<0,0001
Volume da Rima	$0,29 \pm 0,16$	$0,40 \pm 0,14$	<0,0001
Volume da Escavação	$0,23 \pm 0,20$	0,10 ± 0,12	<0,0001
Área da Rima	1,16 ± 0,35	1,43 ± 0,34	<0,0001
Profundidade Média da Escavação	$0,29 \pm 0,11$	$0,20 \pm 0,09$	<0,0001
Espessura Média da CFN	$0,20 \pm 0,09$	$0,26 \pm 0,06$	<0,0001
Área da CFN	1,01 ± 0,48	1,25 ± 0,33	<0,0001
Profundidade Máxima da Escavação	$0,70 \pm 0,23$	0,55 ± 0,22	<0,0001
Área do Disco	2,01 ± 0,51	1,88 ± 0,44	0,040
Variação na Altura do Contorno	0,43 ± 0,16	$0,40 \pm 0,10$	0,164

TABELA 9 – Média ± desvio padrão dos valores dos parâmetros do HRT II em pacientes glaucomatosos e indivíduos normais

NOTA: Abreviaturas: LDF Bathija – Função discriminante proposta por Bathija et al.²³⁸; LDF Mikelberg – Função discriminante proposta por Mikelberg *et al.*³⁴⁵; E/D – Escavação/Disco; CFN – camada de fibras nervosas.

A Tabela 10 mostra os valores das áreas sob as curvas ROC e dos

índices pAROC para cada parâmetro do HRT II.

TABELA 10 -	Valores das áreas sob as curvas ROC (AROC) e índices das
	áreas parciais sob a curva ROC (pAROC) para os parâmetros do
	HRT II

PARÂMETRO	AROC	AROC IC (95%)	pAROC	pAROC IC (95%)
LDF Bathija	0,84	0,79 - 0,89	0,60	0,48 - 0,68
Relação E/D Vertical	0,83	0,77 – 0,89	0,58	0,46 - 0,70
LDF Mikelberg	0,81	0,76 – 0,87	0,50	0,40 - 0,61
Relação Área E/D	0,80	0,74 – 0,86	0,50	0,38 – 0,61
Área Escavação	0,76	0,70 - 0,83	0,41	0,30 - 0,53
Terceiro Momento	0,74	0,68 – 0,81	0,37	0,23 – 0,50
Relação E/D Horizontal	0,74	0,67 - 0,80	0,41	0,29 – 0,51
Volume da Rima	0,73	0,67 – 0,80	0,37	0,25 – 0,48
Volume da Escavação	0,73	0,67 - 0,80	0,35	0,24 - 0,46
Área da Rima	0,72	0,66 - 0,79	0,36	0,25 – 0,49
Profundidade Média da Escavação	0,72	0,65 - 0,78	0,32	0,21 – 0,44
Espessura Média da CFN	0,71	0,65 – 0,78	0,38	0,27 – 0,49
Área da CFN	0,68	0,61 – 0,75	0,34	0,25 – 0,44
Profundidade Máxima da Escavação	0,67	0,60 - 0,74	0,26	0,18 – 0,37
Área do Disco	0,57	0,49 - 0,64	0,20	0,11 – 0,30
Variação na Altura do Contorno	0,49	0,41 – 0,57	0,13	0,07 - 0,20

NOTA: Abreviaturas: LDF Bathija – Função discriminante proposta por Bathija *et al.*²³⁸; LDF Mikelberg – Função discriminante proposta por Mikelberg *et al.*³⁴⁵; E/D – Escavação/Disco; CFN – camada de fibras nervosas.

Os três parâmetros do HRT II com maiores áreas sob a curva ROC foram a função discriminante proposta por Bathija (0,84), a relação E/D vertical (0,83) e a função discriminante de Mikelberg (0,81). Estes três parâmetros também apresentaram as maiores áreas parciais sob as curvas ROC, compreendendo a região de fração de falsos-positivos entre 0 e 0,2. Não houve diferença estatisticamente significante nas AROCs e índices pAROC entre os três melhores parâmetros do HRT II (P > 0,15 para todas as comparações). O **Gráfico 5** mostra as curvas ROC para os três parâmetros do HRT II com maiores valores de AROC.



GRÁFICO 5 - Curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dos três parâmetros do HRT II que apresentaram melhor desempenho na separação entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais.

A **Tabela 11** mostra sensibilidades para especificidades fixas em 80%

e 95% para cada parâmetro do HRT II.

TABELA 11 – Valo	res de :	sensibilidade	para	especificidades	fixas	em	80%	е
95%	para ca	da parâmetro	do Hl	RT II				

PARÂMETRO	SENSIBILIDADE (Especificidade = 80%)	IC 95%	SENSIBILIDADE (Especificidade = 95%)	IC 95%
Relação E/D Vertical	74	65 – 83	51	34 – 69
LDF Bathija	70	60 – 79	53	30 – 66
LDF Mikelberg	68	54 – 79	48	35 – 61
Relação Área E/D	66	50 – 76	44	31 – 56
Área Escavação	57	41 – 67	35	19 – 50
Área da Rima	61	41 – 74	26	11 – 37
Terceiro Momento	60	39 – 72	23	10 – 35
Volume da Rima	60	41 – 71	29	13 – 44
Volume da Escavação	56	45 – 70	31	16 – 43
Relação E/D Horizontal	56	45 – 66	29	18 – 42
Espessura média da CFN	53	41 – 65	26	14 – 39
Área da CFN	51	33 – 64	29	19 – 39
Profundidade Média da Escavação	49	38 – 61	23	14 – 36
Profundidade Máxima da Escavação	40	28 – 53	21	13 – 32
Área do Disco	37	26 – 47	11	1 – 27
Variação na Altura do Contorno	24	15 – 41	9	0 – 15

NOTA: Parâmetros ordenados de acordo com valores decrescentes de sensibilidade para especificidade fixa em 80%. Abreviaturas: IC 95% - Intervalo de confiança de 95%; LDF Bathija – Função discriminante proposta por Bathija *et al.*²³⁸; LDF Mikelberg – Função discriminante proposta por Bathija *et al.*²³⁸; LDF Mikelberg – Função discriminante proposta por Mikelberg *et al.*³⁴⁵; E/D – Escavação/Disco; CFN – camada de fibras nervosas.

A **Tabela 12** mostra as áreas sob as curvas ROC para os parâmetros da análise de regressão de Moorfields. Devido à característica ordinal destes parâmetros, curvas ROC foram estimadas utilizando-se o método paramétrico, de maneira a evitar viés (isto é, subestimativa) na área sob a curva ROC.

TABELA 12 – Valores das áreas sob as curvas ROC (AROC) para os parâmetros da análise de regressão de Moorfields (ARM)

PARÂMETRO	AROC (IC 95%)
Classificação Final	0,83 (0,73 – 0,90)
ARM Nasal Inferior	0,78 (0,71 – 0,83)
ARM Temporal Inferior	0,76 (0,69 – 0,81)
ARM Nasal Superior	0,76 (0,69 – 0,81)
ARM Global	0,75 (0,68 – 0,80)
ARM Temporal Superior	0,72 (0,65 – 0,78)
ARM Nasal	0,70 (0,63 – 0,75)
ARM Temporal	0,63 (0,56 – 0,69)

NOTA: IC 95% - intervalo de confiança de 95%. Curvas ROC foram estimadas através do método paramétrico.

O **Gráfico 6** mostra a curva ROC estimada para o parâmetro Classificação Final de Moorfields. Para especificidade de 80%, a sensibilidade deste parâmetro foi de 74% (95% IC: 63% a 82%). Para especificidade de 95%, a sensibilidade foi de 56% (95% IC: 46% a 69%).



GRÁFICO 6 - Curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para o parâmetro Classificação Final de Moorfields, estimada a partir do método paramétrico.

A **Tabela 13** mostra valores das razões de probabilidade obtidas para os parâmetros do HRT II. Os parâmetros mostrados são aqueles para os quais o impresso do aparelho fornece uma classificação de anormalidade, baseada na comparação com o banco de dados normativo interno, isto é, para a análise de regressão de Moorfields.

TABELA 13 -	Raz	zões de	e pro	bab	ilidade e	inte	ervalos de	con	fiança de 95	% para
	os	resulta	Idos	da	análise	de	regressão	o de	Moorfields	(ARM)
	for	necida	pelo	HR1	Г II					

PARÂMETRO	NORMAL	LIMÍTROFE	ANORMAL
ARM Global	0,59 (0,50 – 0,69)	6,40 (2,36 – 17,34)	15,22 (2,09 – 110,92)
ARM Temporal	0,85 (0,78 – 0,93)	4,61 (1,41 – 15,07)	∞ (NA)
ARM Temporal Superior	0,65 (0,57 – 0,74)	∞ (NA)	7,26 (1,74 – 30,22)
ARM Temporal Inferior	0,58 (0,49 - 0,68)	3,60 (1,43 – 9,02)	24,2 (3,38 – 173,60)
ARM Nasal	0,74 (0,65 - 0,84)	1,72 (0,70 – 4,29)	∞ (NA)
ARM Nasal Superior	0,58 (0,49 - 0,68)	5,02 (1,82 – 13,78)	21,44 (2,98 – 154,31)
ARM Nasal Inferior	0,55 (0,46 - 0,66)	2,47 (1,12 - 5,47)	∞ (NA)

NOTA: ∞ - Infinito; NA – não aplicável.

Resultados anormais foram, em geral, associados a grandes alterações da probabilidade pós-teste em relação à probabilidade pré-teste. Resultados limítrofes foram associados a efeitos pequenos ou moderados, enquanto que resultados normais foram associados a efeitos insignificantes na probabilidade pós-teste. Também se calcularam razões de probabilidade para a classificação final fornecida pela análise de regressão de Moorfields. A **Tabela 14** mostra o número de pacientes com glaucoma e o de indivíduos normais que apresentaram cada um dos resultados da classificação final. A razão de probabilidade de um resultado anormal na classificação final foi 16,37, indicando um grande efeito de aumento na probabilidade pós-teste em relação à probabilidade pré-teste. Para um resultado limítrofe, a razão de probabilidade foi 1,32, apontando um efeito insignificante na probabilidade pós-teste. Um resultado dentro dos limites normais teve uma razão de probabilidade de 0,35, de efeito pequeno sobre a probabilidade pós-teste.

TABELA 14 - Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para os resultados da classificação final fornecida pela análise de regressão Moorfields

PARÂMETRO	RAZÃO DE PROBABILIDADE	NÚMERO DE PACIENTES COM GLAUCOMA (%)	NÚMERO DE INDIVÍDUOS NORMAIS (%)
CLASSIFICAÇÃO FINAL			
Normal	0,35 (0,27 – 0,46)	39 (29)	77 (84)
Limítrofe	1,32 (0,70 – 2,53)	23 (17)	12 (13)
Anormal	16,37 (5,32 – 50,39)	71 (53)	3 (3)

NOTA: Classificação final refere-se à classificação final da análise de regressão de Moorfields, fornecida pelo impresso do HRT II.

A **Tabela 15** mostra razões de probabilidade intervalares para o parâmetro do HRT II com maior área sob a curva ROC, a função discriminante de Bathija. Selecionaram-se pontos de corte arbitrários e calcularam-se as percentagens de indivíduos que apresentaram cada resultado do teste. A razão de probabilidade foi calculada a partir da razão entre a percentagem de pacientes com glaucoma e a de indivíduos normais para cada resultado do teste. Valores da LDF Bathija menores ou igual a 2,0, ou maiores que 1,0, foram associados a grandes alterações na probabilidade pós-teste em relação à probabilidade pré-teste, enquanto que valores entre -2,0 e -1,0 foram associados a alterações moderadas na probabilidade pré-teste. Todos os demais valores foram associados a alterações pequenas.

PARÂMETRO	RAZÃO DE PROBABILIDADE	NÚMERO DE PACIENTES COM GLAUCOMA (%)	NÚMERO DE INDIVÍDUOS NORMAIS (%)
LDF BATHIJA			
≤ 2,0	∞ (NA)	32 (24)	0
>-2,01,0	6,89 (2,01 – 21,30)	29 (22)	3 (3)
>-1,0 - 0	1,08 (0,70 – 1,65)	39 (29)	25 (27)
> 0 - 1,0	0,55 (0,37 – 0,81)	30 (23)	38 (41)
> 1,0	0,08 (0,02 - 0,26)	3 (2)	26 (28)

TABELA 15 - Razões de probabilidade intervalares para o parâmetro LDF Bathija, de acordo com pontos de corte arbitrários

NOTA: ∞ - Infinito; NA – Não aplicável. LDF Bathija refere-se à função linear discriminante proposta por Bathija *et al.* ²³⁸

4.5 RESULTADOS DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A **Tabela 16** mostra a média e DP dos valores obtidos para cada parâmetro do Stratus OCT em indivíduos normais e pacientes glaucomatosos. Diferenças estatisticamente significantes foram observadas para todos os parâmetros, exceto Smax/Navg e Espessura às 9h.

PARÂMETRO	GLAUCOMA (N = 133)	NORMAIS (N = 92)	Р
Espessura Média (µm)	75,2 ± 14,2	97,9 ± 11,1	<0,001
Espessura Superior (µm)	93,0 ± 23,5	120,7 ± 17,0	<0,001
Espessura Inferior (µm)	87,1 ± 23,8	124,4 ± 17,3	<0,001
Espessura Nasal (µm)	60,5 ± 16,2	77,1 ± 19,5	<0,001
Espessura Temporal (µm)	60,3 ± 14,4	69,3 ± 13,7	<0,001
Espessura 12h (µm)	95,0 ± 28,6	123,7 ± 25,9	<0,001
Espessura 1h (μm)	87,3 ± 28,5	112,3 ± 22,7	<0,001
Espessura 2h (μm)	71,3 ± 24,2	92,1 ± 25,2	<0,001
Espessura 3h (μm)	50,1 ± 12,7	63,9 ± 19,1	<0,001
Espessura 4h (µm)	60,0 ± 16,5	75,5 ± 19,5	<0,001
Espessura 5h (µm)	78,4 ± 23,8	105,5 ± 27,3	<0,001
Espessura 6h (µm)	92,4 ± 29,2	134,3 ± 24,7	<0,001
Espessura 7h (µm)	90,4 ± 31,4	133,2 ± 24,1	<0,001
Espessura 8h (µm)	60,4 ± 16,4	72,2 ± 17,5	<0,001
Espessura 9h (µm)	51,3 ± 13,1	53,8 ± 11,4	0,135
Espessura 10h (µm)	69,2 ± 19,3	81,9 ± 18,0	<0,001
Espessura 11h (µm)	96,9 ± 27,9	126,2 ± 21,4	<0,001
Smax (µm)	121,9 ± 28,8	151,6 ± 18,4	<0,001
lmax (µm)	113,4 ± 29,4	160,9 ± 21,5	<0,001
Smax/Tavg	2,10 ± 0,63	2,25 ± 0,46	0,039
Smax/Navg	2,12 ± 0,87	2,09 ± 0,60	0,709
lmax/Tavg	1,94 ± 0,55	2,39 ± 0,48	<0,001
Max-min (µm)	94,5 ± 25,5	124,0 ± 17,5	<0,001
Smax/Imax	1,13 ± 0,36	0,95 ± 0,14	<0,001
Imax/Smax	0.97 ± 0.29	1.07 ± 0.16	<0.001

TABELA 16 – Média ± desvio padrão dos valores dos parâmetros do Stratus OCT em pacientes glaucomatosos e indivíduos normais

A Tabela 17 mostra os valores das áreas sob as curvas ROC e dos

índices pAROC para cada parâmetro do Stratus OCT.

TABELA 17 –	Valores	das	áreas	sob	as	curvas	ROC	(AROC	;) e	índices	das
	áreas pa	irciai	s sob	a cur	va l	ROC (pA	(ROC)	para o	s pa	arâmetro	s do
	Stratus (ОСТ									

PARÂMETRO	AROC	AROC IC (95%)	pAROC	pAROC IC (95%)
Espessura Média	0,90	0,86 - 0,94	0,67	0,58 – 0,79
Imax	0,90	0,86 - 0,94	0,71	0,62 - 0,80
Espessura Inferior	0,89	0,85 – 0,93	0,70	0,60 - 0,78
Espessura 6h	0,86	0,81 – 0,91	0,61	0,50 - 0,71
Espessura 7h	0,85	0,80 - 0,90	0,60	0,48 - 0,72
Max-min	0,84	0,78 – 0,89	0,60	0,48 - 0,69
Espessura Superior	0,83	0,77 – 0,88	0,57	0,45 – 0,67
Smax	0,81	0,75 – 0,86	0,58	0,48 - 0,68
Espessura 11h	0,79	0,74 – 0,85	0,49	0,34 - 0,60
Espessura 5h	0,77	0,70 - 0,83	0,42	0,31 – 0,53
Espessura 1h	0,77	0,71 – 0,83	0,42	0,32 - 0,52
Espessura 12h	0,77	0,71 – 0,83	0,40	0,29 - 0,52
Espessura Nasal	0,76	0,69 - 0,82	0,34	0,20 - 0,47
lmax/Tavg	0,75	0,69 – 0,81	0,40	0,29 - 0,53
Espessura 2h	0,73	0,67 – 0,80	0,33	0,23 - 0,46
Espessura 4h	0,73	0,66 - 0,80	0,30	0,17 – 0,42
Espessura 3h	0,73	0,66 - 0,80	0,24	0,13 – 0,39
Espessura 10h	0,69	0,62 - 0,76	0,32	0,22 - 0,42
Espessura 8h	0,69	0,62 - 0,76	0,32	0,21 – 0,42
Espessura Temporal	0,69	0,62 - 0,76	0,29	0,18 – 0,40
Imax/Smax	0,66	0,59 – 0,73	0,38	0,29 - 0,48
Smax/Tavg	0,60	0,53 – 0,68	0,29	0,20 - 0,39
Espessura 9h	0,56	0,49 - 0,64	0,16	0,09 - 0,25
Smax/Navg	0,48	0,41 – 0,56	0,10	0,04 - 0,18
Smax/Imax	0,34	0,27 - 0,42	0,11	0,06 – 0,17

NOTA: IC 95% - Intervalo de confiança de 95%.

Os três parâmetros do Stratus OCT com maiores áreas sob a curva ROC foram Espessura Média (0,90), Imax (0,90) e Espessura Inferior (0,89). Os três apresentaram também as maiores áreas parciais sob as curvas ROC. Não houve diferença estatisticamente significante nas AROCs e índices pAROC entre os três melhores parâmetros do Stratus OCT (P > 0,20 para todas as comparações). O **Gráfico 7** mostra as curvas ROC para os três parâmetros do Stratus OCT com maiores valores de AROC.



GRÁFICO 7 - Curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dos três parâmetros do Stratus OCT que apresentaram melhor desempenho para separação entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais.

A **Tabela 18** mostra as sensibilidades para especificidades fixas em 80% e 95% para cada parâmetro do Stratus OCT.

PARÂMETRO	SENSIBILIDADE Especificidade = 80%)	IC 95%	SENSIBILIDADE (Especificidade = 95%)	IC 95%
Espessura Média	83	74 – 91	66	47 – 76
Imax	83	74 – 92	64	52 – 75
Espessura Inferior	82	71 – 90	65	54 – 75
Espessura 7h	77	67 – 85	53	25 – 69
Espessura 6h	74	60 - 83	56	43 – 69
Espessura Superior	74	61 – 82	50	33 – 65
Max-min	74	64 – 83	48	32 – 66
Espessura 11h	68	57 – 77	45	16 – 58
Smax	66	58 – 77	57	45 – 66
lmax/Tavg	65	48 – 77	36	17 – 50
Espessura 12h	61	49 – 76	32	24 – 48
Espessura 5h	59	49 – 70	34	21 – 51
Espessura Nasal	56	46 – 72	18	6 – 48
Espessura 1h	53	42 – 67	40	30 – 52
Espessura 2h	52	39 – 71	26	7 – 45
Espessura 4h	52	38 – 64	20	8 – 37
Espessura 3h	50	29 – 67	14	2 – 32
Imax/Smax	47	38 – 58	35	22 – 47
Espessura 8h	47	35 – 59	29	20 – 40
Espessura Temporal	46	35 – 61	22	11 – 34
Espessura 10h	44	31 – 56	26	12 – 34
Smax/Tavg	41	26 – 52	26	15 – 35
Espessura 9h	28	16 – 43	12	5 – 20
Smax/Navg	22	10 – 33	5	0 – 9
Smax/Imax	17	9 – 27	9	5 – 17

TABELA 18 – Va	lores de	sensibilidade	para	especificidades	fixas	em	80%	е
95	% para c	ada parâmetro	do St	ratus OCT				

NOTA: IC 95% - Intervalo de confiança de 95%.

A **Tabela 19** mostra os valores das razões de probabilidade obtidas para os parâmetros do Stratus OCT, após comparação com o banco de dados normativo interno do aparelho.

PARÂMETRO	NORMAL	LIMÍTROFE	ANORMAL
Espessura Média	0,42 (0,34 – 0,52)	5,88 (2,16 – 16,00)	∞ (NA)
Espessura Superior	0,61 (0,53 – 0,71)	3,45 (1,03 – 1,,61)	27,67 (3,87 – 197,70)
Espessura Inferior	0,41 (0,33 – 0,51)	2,21 (0,84 – 5,83)	∞ (NA)
Espessura Nasal	0,89 (0,82 – 0,97)	2,77 (0,96 - 8,01)	3,46 (0,41 – 29,12)
Espessura Temporal	0,85 (0,78 – 0,93)	4,50 (1,04 – 19,45)	6,92 (0,90 – 53,11)
Espessura 12h	0,75 (0,66 - 0,84)	4,61 (1,41 – 15,07)	12,45 (1,69 – 91,64)
Espessura 1h	0,73 (0,65 – 0,82)	13,1 (1,79 – 96,46)	13,1 (1,79 – 96,46)
Espessura 2h	0,76 (0,68 - 0,86)	5,36 (1,96 – 14,67)	4,15 (0,51 – 33,90)
Espessura 3h	0,95 (0,88 - 1,02)	3,46 (0,78 – 15,42)	0,92 (0,21 – 4,02)
Espessura 4h	0,92 (0,85 - 0,99)	2,31 (0,65 – 8,15)	4,15 (0,51 – 33,90)
Espessura 5h	0,67 (0,58 – 0,77)	3,81 (1,66 – 8,71)	12,45 (1,69 – 91,64)
Espessura 6h	0,50 (0,41 – 0,60)	4,32 (1,56 – 12,01)	∞ (NA)
Espessura 7h	0,48 (0,39 – 0,58)	6,23 (1,95 – 19,91)	15,91 (3,96 – 63,91)
Espessura 8h	0,86 (0,79 – 0,93)	7,61 (1,00 – 57,93)	6,92 (0,90 – 53,11)
Espessura 9h	0,92 (0,85 – 1,01)	1,15 (0,43 – 3,06)	∞ (NA)
Espessura 10h	0,80 (0,73 – 0,89)	5,53 (1,30 – 23,49)	8,99 (1,20 – 67,55)
Espessura 11h	0,60 (0,52 - 0,70)	21,44 (2,98 – 154,31)	8,65 (2,10 – 35,61)
Imax	0,39 (0,31 – 0,49)	3,92 (1,18 – 12,99)	∞ (NA)
Imax/Smax	0,72 (0,63 – 0,81)	2,59 (0,89 – 7,57)	∞ (NA)
lmax/Tmédio	0,67 (0,58 – 0,77)	5,07 (1,56 – 16,45)	6,45 (2,02 – 20,61)
Max-min	0,56 (0,48 – 0,67)	2,63 (1,02 – 6,79)	∞ (NA)
Smax	0,58 (0,49 – 0,67)	13,83 (1,89 – 101,28)	26,29 (3,67 – 188,06)
Smax/Imax	0,99 (0,91 – 1,08)	0,69 (0,25 – 1,91)	4,15 (0,51 – 33,90)
Smax/Nmédio	0,99 (0,93 – 1,06)	1,38 (0,36 – 5,39)	0,69 (0,10 - 4,82)
Smax/Tmédio	0,79 (0,71 – 0,89)	2,21 (0,84 – 5,83)	12,45 (1,69 – 91,64)

TABELA 19 -	Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para
	os resultados de cada parâmetro do Stratus OCT

NOTA: ∞ - Infinito; NA – Não aplicável.

Razões de probabilidade também foram calculadas para a classificação final fornecida pelo Stratus OCT. Para isto, considerou-se resultado anormal a presença de classificação anormal em gualquer um dos quadrantes (isto é, parâmetros Espessura Superior, Espessura Inferior, Espessura Nasal e Espessura Temporal) ou no parâmetro Espessura Média. A **Tabela 20** mostra o número de pacientes com glaucoma e de indivíduos normais que apresentaram cada um dos resultados da classificação final. A razão de probabilidade de um resultado anormal na classificação final do Stratus OCT foi 28,36, indicando grande efeito na probabilidade pós-teste. Para um resultado limítrofe na classificação final (resultado limítrofe em qualquer um dos quadrantes ou no parâmetro Espessura Média), a razão de probabilidade foi 1,07, ou seja, com efeito insignificante na probabilidade pós-teste. Um resultado dentro dos limites normais para a classificação final (todos os quadrantes e o parâmetro Espessura Média dentro dos limites normais) teve uma razão de probabilidade de 0,30, com efeito pequeno na alteração da probabilidade pós-teste em relação à pré-teste.

PARÂMETRO	RAZÃO DE PROBABILIDADE	NÚMERO DE PACIENTES COM GLAUCOMA (%)	NÚMERO DE INDIVÍDUOS NORMAIS (%)
CLASSIFICAÇÃO FINAL			
Normal	0,30 (0,22 - 0,40)	34 (26)	79 (86)
Limítrofe	1,07 (0,52 – 2,16)	17 (13)	11 (12)
Anormal	28,36 (7,15 – 112,43)	82 (62)	2 (2)

 TABELA 20 - Razões de probabilidade e intervalos de confiança de 95% para os resultados da classificação final fornecida pelo Stratus OCT

A **Tabela 21** mostra razões de probabilidade intervalares para o parâmetro do Stratus OCT que apresentou maior área sob a curva ROC, a Espessura Média. Selecionaram-se pontos de corte arbitrários e calcularamse as percentagens de indivíduos que apresentaram cada resultado do teste. Calculou-se a razão de probabilidade a partir da razão entre a percentagem de pacientes com glaucoma e a de indivíduos normais para cada resultado do teste. Valores de Espessura Média menores que 70 µm ou maiores que 100 µm foram associados a grandes alterações na probabilidade pós-teste em relação à probabilidade pré-teste, enquanto que valores entre 70 µm e 80 µm foram associados a alterações moderadas na probabilidade pré-teste. Todos os demais valores foram associados a alterações pequenas.

PARÂMETRO	RAZÃO DE PROBABILIDADE	NÚMERO DE PACIENTES COM GLAUCOMA (%)	NÚMERO DE INDIVÍDUOS NORMAIS (%)
ESPESSURA MÉDIA			
≤ 70 µm	∞ (NA)	46 (35)	0
> 70 μm – 80 μm	5,53 (2,27 – 13,49)	40 (30)	5 (5)
> 80 µm – 90 µm	1,01 (0,58 – 1,77)	25 (19)	17 (19)
> 90 μm – 100 μm	0,47 (0,27 – 0,82)	17 (13)	25 (27)
> 100 µm	0,08 (0,03 - 0,19)	5 (4)	45 (49)

TABELA 21 - Razões de probabilidade intervalares para o parâmetroespessura média, de acordo com pontos de corte arbitrários

NOTA: ∞ - Infinito; NA – Não aplicável.

4.6 **RESULTADOS DA COMPARAÇÃO ENTRE INSTRUMENTOS**

Na comparação entre os parâmetros com maiores valores da área sob a curva ROC de cada instrumento, observou-se que a AROC do parâmetro NFI do GDx VCC foi significativamente superior à do parâmetro LDF Bathija do HRT II (0,91 vs. 0,84, respectivamente; P = 0,006). A AROC do melhor parâmetro do Stratus OCT, Espessura Média, também foi significativamente superior à do parâmetro LDF Bathija (0,90 vs. 0,84, respectivamente; P = 0,029). Não houve diferença estatisticamente significante entre os melhores parâmetros do GDx VCC e do Stratus OCT (P= 0,304). O **Gráfico 8** mostra as curvas ROC para os parâmetros de cada instrumento com maiores valores de AROC.



GRÁFICO 8 - Curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dos parâmetros de cada instrumento que apresentaram maiores valores da área sob a curva ROC para separação entre pacientes glaucomatosos e indivíduos normais.

Na comparação entre as áreas parciais sob as curvas ROC compreendendo a região de FPF entre 0 e 0,2, o parâmetro NFI apresentou índice pAROC significativamente maior do que o parâmetro LDF Bathija (0,71 vs. 0,60, respectivamente; P = 0,043). O parâmetro de maior pAROC do Stratus OCT, Imax, também foi significativamente superior ao parâmetro LDF Bathija (0,71 vs. 0,60, respectivamente; P = 0,027). Não houve diferença significativa entre os valores de pAROC dos parâmetros NFI do GDx VCC e Imax do Stratus OCT (P = 0,46). O **Gráfico 9** mostra as curvas ROC dos parâmetros de cada instrumento com maiores valores de pAROC.



GRÁFICO 9 - Curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) dos parâmetros de cada instrumento que apresentaram maiores valores da área parcial sob a curva ROC compreendendo a região de fração de falsospositivos entre 0 e 0,2.

Avaliou-se, também, a concordância entre os resultados de diferentes instrumentos. Para tal, foram analisados os resultados obtidos pela classificação final fornecida por cada instrumento. As classificações finais do GDx VCC e Stratus OCT concordaram em 87% dos casos, com κ = 0,673 (95% IC: 0,584 a 0,755), indicando concordância substancial. As

finais do GDx VCC e Stratus OCT concordaram em 87% dos casos, com $\kappa = 0,673$ (95% IC: 0,584 a 0,755), indicando concordância substancial. As classificações finais do GDx VCC e HRT II concordaram em 78% dos casos, com $\kappa = 0,437$ (95% IC: 0,317 a 0,556), indicando concordância moderada. Já as classificações finais do Stratus OCT e HRT II concordaram em 79% dos casos, com $\kappa = 0,487$ (95% IC: 0,369 a 0,598), indicando também concordância moderada. O valor de κ para o par GDx VCC – Stratus OCT foi significativamente superior ao do par GDx VCC – HRT II (P < 0,001) e ao do par Stratus OCT – HRT II (P = 0,004). Não houve diferença estatisticamente significante entre os valores de κ para os pares GDx VCC – HRT II e Stratus OCT – HRT II (P = 0,156)

O **Gráfico 10** mostra os diagramas de Venn ilustrando a concordância entre os instrumentos para o diagnóstico de pacientes com glaucoma. Apenas 35 dos 133 (26%) pacientes tiveram a classificação final anormal nos três instrumentos. Contudo, pelo menos dois instrumentos classificaram como anormais 77 (58%) dos 133 pacientes com glaucoma. Não foram classificados como anormais, pela classificação final de nenhum dos instrumentos, 27 pacientes com glaucoma (20%).



CLASSIFICAÇÃO NORMAL



GRÁFICO 10- Diagramas de Venn ilustrando a concordância entre as classificações finais dos diversos instrumentos para pacientes com glaucoma. Os valores dentro dos diagramas representam o número de pacientes com glaucoma que cada classificação apresentou.

O **Gráfico 11** mostra os diagramas de Venn ilustrando a concordância entre os instrumentos para o diagnóstico de indivíduos normais. A maioria (66%) dos sujeitos normais foi classificada como normal pelos três instrumentos. Nenhum indivíduo normal foi classificado como anormal pelos três instrumentos ao mesmo tempo.



CLASSIFICAÇÃO NORMAL



GRÁFICO 11- Diagramas de Venn ilustrando a concordância entre as classificações finais dos diversos instrumentos para indivíduos normais. Os valores dentro dos diagramas representam o número de indivíduos normais que apresentaram cada classificação.

4.7 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA SEVERIDADE DO GLAUCOMA NA PERFORMANCE DIAGNÓSTICA DE CADA INSTRUMENTO

4.7.1 ANÁLISE DAS CURVAS ROC

Elaboraram-se modelos de regressão para a avaliação da influência da severidade do glaucoma, medida pelo escore AGIS, nas curvas ROC dos melhores parâmetros de cada instrumento. A **Tabela 22** mostra valores de AROC obtidos para escores AGIS específicos, de acordo com o modelo de regressão para cada instrumento.

ESCORE AGIS —	AROC			
	GDx VCC NFI	StratusOCT Espessura Média	HRT II LDF Bathija	
0	0,85	0,83	0,76	
3	0,90	0,89	0,82	
6	0,95	0,94	0,86	
9	0,97	0,97	0,90	
12	0,99	0,98	0,93	
15	0,99	0,99	0,95	

TABELA 22 - Valores da área sob a curva ROC (AROC) em níveis específicos do escore AGIS para os melhores parâmetros de cada instrumento

NOTA: Escore AGIS – Escore de severidade do defeito de campo visual utilizado no *Advanced Glaucoma Intervention Study*³⁴¹; NFI – Nerve Fiber Indicator; E/D – Escavação/Disco; LDF Bathija – Função discriminante proposta por Bathija et al.²³⁸

O **Gráfico 12** mostra as curvas ROC para valores específicos do escore AGIS, obtidas para o parâmetro NFI do GDx VCC.



GRÁFICO 12- Curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para o parâmetro NFI (*Nerve Fiber Indicator*) para diferentes valores do Escore AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*). As curvas foram obtidas a partir dos resultados do modelo de regressão incorporando o efeito da severidade do defeito de campo visual aos resultados do teste.

O **Gráfico 13** mostra as curvas ROC para valores específicos do escore AGIS obtidas para o parâmetro Espessura Média do Stratus OCT.



GRÁFICO 13- Curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para o parâmetro Espessura Média para diferentes valores do Escore AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*). As curvas foram obtidas a partir dos resultados do modelo de regressão incorporando o efeito da severidade do defeito de campo visual aos resultados do teste.

O **Gráfico 14** mostra as curvas ROC para valores específicos do escore AGIS, obtidas para o parâmetro LDF Bathija.



GRÁFICO 14- Curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para o parâmetro LDF Bathija para diferentes valores do Escore AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*). As curvas foram obtidas a partir dos resultados do modelo de regressão incorporando o efeito da severidade do defeito de campo visual aos resultados do teste.

4.7.2 ANÁLISE DA SENSIBILIDADE

A influência da severidade do defeito de campo visual na *performance* dos diferentes instrumentos foi avaliada através de modelos marginais de regressão logística da sensibilidade dos testes. Para tal, os parâmetros foram dicotomizados fixando-se a especificidade em 80%. Para cada instrumento, o parâmetro com maior sensibilidade foi incorporado aos modelos. O **Gráfico 15** mostra as curvas logísticas de sensibilidade em função do escore AGIS para os parâmetros NFI (GDx VCC), Espessura Média (Stratus OCT) e Classificação Final de Moorfields (HRT II).

Para todos os parâmetros, o escore AGIS teve influência significativa (P = 0,002) na sensibilidade para detecção do glaucoma, isto é, quanto maior o escore, maior foi a sensibilidade do teste. Ajustando-se para o escore AGIS, a sensibilidade da Classificação Final de Moorfields foi significativamente inferior à do parâmetro NFI (P = 0,007) e à do parâmetro Espessura Média (P = 0,032). Não houve diferença significativa entre as sensibilidades dos parâmetros NFI e Espessura Média, quando ajustadas pelo escore AGIS (P = 0,427).



GRÁFICO 15- Curvas logísticas de sensiblidade em função da severidade do defeito de campo visual medida pelo escore AGIS (Advanced Intervention Glaucoma Study)³⁴¹. Para permitir comparação entre as sensibilidades em um mesmo nível de especifificidade, os parâmetros foram dicotomizados com especificidade fixa em 80%.

Fixando-se a especificidade em 95%, observaram-se resultados similares, isto é, o escore AGIS também exerceu significativa (P < 0,0001) influência sobre a sensibilidade dos diferentes parâmetros. Contudo, as diferenças nos valores de sensibilidade entre os parâmetros foram menores (**Gráfico 16**). Ajustando-se para o escore AGIS, a sensibilidade da Classificação Final de Moorfields foi significativamente inferior à do parâmetro Espessura Média (P = 0,013). Não houve diferença significativa entre as sensibilidades dos parâmetros NFI e Espessura Média (P = 0,300), nem entre NFI e Classificação Final de Moorfields (P = 0,147), quando ajustadas pelo escore AGIS.



GRÁFICO 16-Curvas logísticas de sensiblidade em função da severidade do defeito de campo visual medida pelo escore AGIS (Advanced Intervention Glaucoma Study)³⁴¹. Para permitir comparação entre as sensibilidades em um mesmo nível de especifificidade, os parâmetros foram dicotomizados com especificidade fixa em 95%.

4.7.3 ANÁLISE DAS RAZÕES DE PROBABILIDADE

Para a avaliação da influência da severidade do glaucoma, razões de probabilidade foram calculadas separadamente para pacientes com glaucoma perimétrico e pré-perimétrico. A **Tabela 23** mostra as razões de probabilidade obtidas para a comparação entre pacientes com glaucoma pré-perimétrico e sujeitos normais.

TABELA 23 - Valores das razões de probabilidade para as classificações finais de cada instrumento, obtidas a partir da comparação entre pacientes com glaucoma pré-perimétrico e indivíduos normais

CLASSIFICAÇÃO FINAL	NORMAL	LIMÍTROFE	ANORMAL
GDx VCC	0,43 (0,27 – 0,70)	1,97 (0,95 – 4,09)	∞ (NA)
Stratus OCT	0,47 (0,30 - 0,73)	1,67 (0,68 – 4,14)	18,4 (4,36 – 77,59)
HRT II	0,32 (0,17 – 0,58)	2,30 (1,08 – 4,92)	13,3 (4,06 – 43,50)

NOTA: ∞ - Infinito; NA – Não aplicável. Classificação final do GDx VCC baseada nos parâmetros Média TSNIT, Média Superior, Média Inferior, Desvio-Padrão TSNIT e NFI. Categorias da classificação final do GDx VCC: Normal - todos os parâmetros dentro dos limites normais e NFI < 30; Limítrofe - qualquer um dos parâmetros com resultado limítrofe ou NFI entre 31 e 50; Anormal – qualquer um dos parâmetros com resultado anormal ou NFI > 50. Classificação final do Stratus OCT baseada nos parâmetros Espessura Média, Espesura Superior, Espessura Inferior, Espessura Temporal e Espessura Nasal. Categorias da classificação final do Stratus OCT: Normal - todos os parâmetros dentro dos limites normais; Limítrofe - qualquer um dos parâmetros com resultado limítrofe; Anormal – qualquer um dos parâmetros com resultado anormal. Classificação final do HRT II baseada nos resultados da Classificação Final de Moorfields. A **Tabela 24** mostra razões de probabilidade intervalares para os parâmetros de cada instrumento, para diagnóstico do glaucoma préperimétrico.

PARÂMETRO	RAZÃO DE PROBABILIDADE	NÚMERO DE PACIENTES COM GLAUCOMA PRÉ- PERIMÉTRICO (%)	NÚMERO DE INDIVÍDUOS NORMAIS (%)
GDx VCC			
NFI			
0 a 15	0 (0 – NA)	0	31 (34)
>15 a 25	0,43 (0,22 - 0,86)	7 (23)	49 (53)
>25 a 35	3,41 (1,53 – 7,59)	10 (33)	9 (10)
>35 a 50	7,16 (1,97 – 25,95)	7 (23)	3 (3)
>50	∞ (NA)	6 (20)	0
HRT II			
LDF BATHIJA			
≤ 2,0	∞ (NA)	4 (13)	0
>-2,01,0	6,13 (1,63 – 23,03)	6 (20)	3 (3)
>-1,0 - 0	1,84 (1,123 – 3,00)	15 (50)	25 (27)
> 0 - 1,0	0,32 (0,13 – 0,83)	4 (13)	38 (41)
> 1,0	0,12 (0,02 - 0,83)	1 (3)	26 (28)
Stratus OCT			
ESPESSURA MÉDIA			
≤ 70 μm	∞ (NA)	4 (13)	0
> 70 μm – 80 μm	6,13 (2,28 – 16,53)	10 (33)	5 (5)
> 80 µm – 90 µm	1,98 (1,05 – 3,76)	11 (37)	17 (19)
> 90 µm – 100 µm	0,37 (0,12 – 1,13)	3 (10)	25 (27)
> 100 µm	0,14 (0,04 – 0,53)	2 (7)	45 (49)

TABELA 24 -	Razões de probabilidade intervalares para a comparação entre
	pacientes com glaucoma pré-perimétrico e indivíduos normais

NOTA: ∞ - Infinito; NA – Não aplicável.
A Tabela 25 mostra as razões de probabilidade para o diagnóstico do

glacoma perimétrico, para as classificações finais de cada instrumento.

TABELA 25 - Valores das razões de probabilidade para as classificações finais de cada instrumento, obtidas a partir da comparação entre pacientes com glaucoma perimétrico e indivíduos normais

CLASSIFICAÇÃO FINAL	NORMAL	LIMÍTROFE	ANORMAL
GDx VCC	0,24 (0,16 - 0,36)	1,72 (0,96 – 3,08)	∞ (NA)
Stratus OCT	0,25 (0,17 – 0,36)	0,89 (0,41 – 1,96)	31,26 (7,89 – 123,91)
HRT II	0,36 (0,26 – 0,49)	1,04 (0,51 – 2,14)	17,27 (5,60 – 53,24)

NOTA: ∞ - Infinito; NA – Não aplicável. Classificação final do GDx VCC baseada nos parâmetros Média TSNIT, Média Superior, Média Inferior, Desvio-Padrão TSNIT e NFI. Categorias da classificação final do GDx VCC: Normal - todos os parâmetros dentro dos limites normais e NFI < 30; Limítrofe - qualquer um dos parâmetros com resultado limítrofe ou NFI entre 31 e 50; Anormal – qualquer um dos parâmetros com resultado anormal ou NFI > 50. Classificação final do Stratus OCT baseada nos parâmetros Espessura Média, Espesura Superior, Espessura Inferior, Espessura Temporal e Espessura Nasal. Categorias da classificação final do Stratus OCT: Normal - todos os parâmetros dentro dos limítes normais; Limítrofe - qualquer um dos parâmetros com resultado limítrofe - qualquer um dos parâmetros dentro dos limites normais; Limítrofe - qualquer um dos parâmetros com resultado anormal. Classificação final do HRT II baseada nos resultados da Classificação Final de Moorfields.

A **Tabela 26** mostra as razões de probabilidade intervalares obtidas para o diagnóstico de pacientes com glaucoma perimétrico.

PARÂMETRO	RAZÃO DE PROBABILIDADE	NÚMERO DE PACIENTES COM GLAUCOMA PERIMÉTRICO (%)	NÚMERO DE INDIVÍDUOS NORMAIS (%)
GDx VCC			
NFI			
0 a 15	0,03 (0,004 - 0,21)	1 (11)	31 (34)
>15 a 25	0,27 (0,16 – 0,45)	15 (15)	49 (53)
>25 a 35	2,58 (1,28 – 5,22)	26 (25)	9 (10)
>35 a 50	4,17 (1,24 – 14,05)	14 (14)	3 (3)
>50	∞ (NA)	47 (46)	0
HRT II			
LDF BATHIJA			
≤ 2,0	∞ (NA)	28 (27)	0
>-2,01,0	6,85 (2,13 – 22,06)	23 (22)	3 (3)
>-1,0 - 0	0,86 (0,53 – 1,39)	24 (23)	25 (27)
> 0 – 1,0	0,61 (0,40 - 0,92)	26 (25)	38 (41)
> 1,0	0,07 (0,02 - 0,28)	2 (2)	26 (28)
Stratus OCT			
ESPESSURA MÉDIA			
≤ 70 μm	∞ (NA)	42 (41)	0
> 70 µm – 80 µm	5,36 (2,17 – 13,23)	30 (29)	5 (5)
> 80 µm – 90 µm	0,74 (0,38 – 1,41)	14 (14)	17 (19)
> 90 µm – 100 µm	0,50 (0,28 - 0,90)	14 (14)	25 (27)
> 100 µm	0,06 (0,02 - 0,19)	3 (3)	45 (49)

TABELA 26 - Razões de probabilidade intervalares para a comparação entre pacientes com glaucoma perimétrico e indivíduos normais

NOTA: ∞ - Infinito; NA – Não aplicável.

4.8 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO TAMANHO DO DISCO ÓPTICO NA PERFORMANCE DIAGNÓSTICA DE CADA INSTRUMENTO

O modelo logístico de sensibilidade, incorporando escore AGIS e tamanho do disco óptico como co-variáveis, teve a seguinte forma:

Logit (S) = $\beta_0 + \beta_1 GDx + \beta_2 HRT + \beta_3 AGIS + \beta_4 Disco + \beta_5 Disco \times GDx + \beta_6 Disco \times HRT$,

onde S refere-se à sensibilidade para especificidade fixa em 80%, *GDx* e *HRT* são variáveis codificando o tipo de teste (em relação ao OCT), *Disco* representa a área do disco óptico, e as variáveis *Disco×GDx* e *Disco×HRT* representam interações entre a área do disco e o tipo de teste. No caso do GDx VCC, o parâmetro utilizado foi o NFI. Para o Stratus OCT, utilizou-se a Espessura Média e, para o HRT II, a Classificação Final de Moorfields.

As estimativas dos coeficientes do modelo logístico descrito acima estão apresentadas na **Tabela 27**.

VARIÁVEL	COEFICIENTE	ESTIMATIVA	Р	
Constante	β_0	1,082	-	
Tipo de teste				
NFI	β_1	0,170	0,554	
Classificação Final Moorfields	β_2	-0,651	0,025	
Escore AGIS	eta_3	0,167	0,002	
Área do Disco	eta_4	-0,906	0,041	
Área do Disco x NFI	eta_5	0,534	0,329	
Área do Disco x Classificação Final Moorfields	eta_6	1,190	0,035	

TABELA 27 - Resultados do modelo logístico de sensibilidade incorporando severidade da doença e tamanho do disco óptico como covariáveis

NOTA: O teste de referência foi o parâmetro Espessura Média do Stratus OCT. Escore AGIS – Escore de severidade do defeito de campo visual utilizado no *Advanced Intervention in Glaucoma Study*; NFI – Nerve Fiber Indicator.

Os resultados da **Tabela 27** mostram que o Escore AGIS apresentou um forte impacto na sensibilidade de todos os parâmetros para detecção do glaucoma. Esta influência foi similar para os três instrumentos e, portanto, termos representando interações entre o escore AGIS e os diferentes parâmetros de cada instrumento não foram incorporados ao modelo final, apresentado na Tabela 27. A área do disco óptico apresentou efeito significativo, e de magnitude similar, sobre as sensibilidades dos parâmetros NFI e Espessura Média. O valor negativo do coeficiente para Área do Disco no modelo logístico indica uma menor sensibilidade destes parâmetros para a detecção de glaucoma em pacientes com discos ópticos maiores. A área do disco óptico também apresentou efeito significativo sobre o parâmetro Classificação Final de Moorfields; contudo, de efeito contrário ao observado nos parâmetros do GDx VCC e Stratus OCT, isto é, discos ópticos maiores foram associados a uma maior sensibilidade para a detecção do glaucoma pelo HRT II.

A **Tabela 28** mostra valores de sensibilidade para especificidade fixa em 80%, com base no modelo logístico apresentado, para diferentes valores do escore AGIS e área do disco óptico.

SENSIBILIDADE (%) PARÂMETRO **ESCORE AGIS** ÁREA DO DISCO (mm^2) 1,00 HRT II **Classificação Final** 2,00 Moorfields 3,00 1,00 Stratus OCT 2,00 Espessura Média 3,00 1,00 GDx NFI 2,00 3,00

TABELA 28 - Valores de sensibilidade (com especificidade fixa em 80%) para valores arbitrários do escore AGIS e da área do disco óptico

NOTA: Escore AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*) – Escore de severidade do defeito de campo visual.³⁴¹





GRÁFICO 17- Valores de sensibilidade para o parâmetro NFI (Nerve Fiber Indicator) do GDx VCC em função da severidade do defeito de campo visual e do tamanho do disco óptico. Os valores de sensibilidade referem-se à especificidade fixa em 80%. A severidade do defeito de campo visual foi medida através do escore AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study).³⁴¹ Para o mesmo valor do escore AGIS, valores de sensibilidade para a detecção do glaucoma diminuíram com o aumento do disco óptico. Este efeito foi mais pronunciado para estágios iniciais da doença. O **Gráfico 18** mostra a representação da sensibilidade em função do Escore AGIS e área do disco óptico para o parâmetro Espessura Média do Stratus OCT.



GRÁFICO 18- Valores de sensibilidade para o parâmetro Espessura Média do Stratus OCT em função da severidade do defeito de campo visual e do tamanho do disco óptico. Os valores de sensibilidade referem-se à especificidade fixa em 80%. A severidade do defeito de campo visual foi medida através do escore AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study). Para o mesmo valor do escore AGIS, valores de sensibilidade para a detecção do glaucoma diminuíram com o aumento do disco óptico. Este efeito foi mais pronunciado para estágios iniciais da doença.

O **Gráfico 19** mostra a representação da sensibilidade para a detecção do glaucoma, em função do Escore AGIS e área do disco óptico, para o parâmetro Classificação Final de Moorfields do HRT II.



GRÁFICO 19- Valores de sensibilidade para o parâmetro Classificação Final de Moorfields do HRT II em função da severidade do defeito de campo visual e do tamanho do disco óptico. Os valores de sensibilidade referem-se à especificidade fixa em 80%. A severidade do defeito de campo visual foi medida através do escore AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*). Para o mesmo valor do escore AGIS, valores de sensibilidade para a detecção do glaucoma aumentaram com o aumento do disco óptico. Este efeito foi mais pronunciado para estágios iniciais da doença.

5 Discussão

No presente estudo, as acurácias diagnósticas de três instrumentos para a detecção do glaucoma - o polarímetro de varredura a *laser* GDx VCC, o oftalmoscópio confocal de varredura a *laser* HRT II e o tomógrafo de coerência óptica Stratus OCT - foram comparadas numa mesma população. Cada um dos instrumentos representa a versão mais recente, comercialmente disponível, de diferentes tecnologias utilizadas para a avaliação quantitativa do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina.

5.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS INSTRUMENTOS

Diversas medidas de performance diagnóstica foram fornecidas e utilizadas para a comparação entre os instrumentos, incluindo áreas sob as curvas ROC, sensibilidades para especificidades fixas e razões de probabilidade. Em relação aos valores de AROC, constatou-se que os melhores parâmetros do GDx VCC (NFI; AROC = 0,91) e Stratus OCT (Espessura Média; AROC = 0,90) apresentaram AROCs significativamente superiores às do melhor parâmetro do HRT II (LDF Bathija; AROC = 0,84). Resultados similares também foram observados quando se analisaram áreas parciais sob as curvas ROC.

Estudos prévios compararam as áreas sob as curvas ROC obtidas com versões anteriores desses instrumentos. Zangwill *et al.*¹⁵⁰ e Greaney *et al.*¹⁴⁹ encontraram valores similares para as áreas sob as curvas ROC quando se compararam os melhores parâmetros do GDx com compensador fixo de polarização corneana (GDx NFA), o OCT 2000 e o HRT I. No estudo de Zangwill *et al.*, o melhores parâmetros do OCT 2000 e HRT I tiveram sensibilidades maiores que o melhor parâmetro do GDx NFA. Com especificidade em 96%, o melhor parâmetro do GDx NFA (uma função discriminante combinando diversos parâmetros) teve sensibilidade de apenas 32%. No presente estudo, para uma especificidade de 95%, a sensibilidade do melhor parâmetro do GDx VCC, o NFI, foi de 62%, confirmando os achados de estudos prévios que mostraram melhora na acurácia diagnóstica da polarimetria a *laser* quando o compensador variável da polarização corneana é utilizado ao invés do compensador fixo. ^{6,8,10,11}

O NFI é calculado através de uma análise sofisticada levando em conta diversos parâmetros da camada de fibras nervosas, tendo sido desenvolvido com o objetivo de representar a melhor medida da condição da CFN, obtida com a polarimetria a *laser*. Em nosso estudo, valores de AROC e sensibilidade para especificidades fixas foram superiores para este parâmetro em relação a todos os outros do mesmo aparelho, o que está de acordo com investigações prévias.^{186,188} Em estudo avaliando diversos parâmetros do GDx VCC, Medeiros *et al.*¹⁸⁶ verificaram que o NFI foi o

parâmetro que melhor se correlacionou com o aspecto semiquantitativo das fotografias *red-free* da CFN e com índices de campo visual, além de ter apresentado maior poder de discriminar entre pacientes glaucomatosos e normais. Bowd *et al.*¹⁸⁹, por sua vez, mostraram que uma otimização dos parâmetros do GDx VCC, obtidos a partir de máquinas vetoriais de suporte ou de relevância, resulta em obtenção de áreas sob as curvas ROC superiores às obtidas com o NFI. Entretanto, esta abordagem ainda necessita de validação em populações independentes.

Para a tomografia de coerência óptica, as áreas obtidas sob as curvas ROC foram similares às descritas para versões anteriores do aparelho. AROCs relatadas para as versões iniciais do OCT variam de 0,79 a 0,94, dependendo do parâmetro utilizado e das características da população examinada.^{148-150,322-324,328} Nos diversos estudos, os parâmetros de espessura média e inferior apresentam, freqüentemente, o melhor desempenho diagnóstico. No presente trabalho, os parâmetros Espessura Média e Imax (espessura máxima inferior) mostraram os maiores valores de AROC, ambos com 0,90, seguidos pelo parâmetro Espessura Inferior, com AROC igual a 0,89.

Em nosso estudo, embora AROCs tenham sido similares às descritas previamente utilizando versões anteriores da tomografia de coerência óptica, o Stratus OCT comporta outras vantagens em relação aos seus antecessores, incluindo aquisição mais fácil das imagens, necessidade reduzida de dilatação pupilar e aumento do número de pontos de varredura adquiridos por imagem. De fato, Bourne *et al.*³⁸⁴ mostraram que, quando

comparados em uma mesma população, o Stratus OCT apresenta desempenho superior ao OCT 2000 para o diagnóstico do glaucoma.

Recentes avanços no *software* do Stratus OCT permitem que dados relativos à topografia do disco óptico e espessura da região macular sejam também avaliados para o diagnóstico do glaucoma. Estudo recente de Medeiros *et al.*³³⁶ mostrou que uma função discriminante, combinando parâmetros selecionados da topografia do disco óptico e espessura da CFN, apresentou uma área sob a curva ROC de 0,97, quando aplicada a uma população independente de pacientes glaucomatosos e indivíduos normais. Assim, é possível que a combinação dos diferentes métodos de análise fornecidos pelo Stratus OCT possa fornecer uma vantagem adicional sobre as outras tecnologias. Esta hipótese, contudo, ainda necessita de investigação futura.

Para o HRT II, as áreas sob as curvas ROC encontradas em nosso estudo foram também similares às descritas previamente por outros autores. ^{149,150,271} A função linear discriminante proposta por Bathija *et al.*²³⁸ apresentou o maior valor de AROC, 0,84. Os resultados desta LDF não são, entretanto, rotineiramente fornecidos pelo aparelho e necessitam ser calculados a partir dos valores de outros parâmetros. Dentre as medidas fornecidas pelo impresso do exame, o parâmetro Relação Escavação/Disco Vertical apresentou a maior AROC, 0,83, comparável à da LDF proposta por Bathija.

A incorporação da análise de regressão de Moorfields tem demonstrado melhora na acurácia diagnóstica do HRT II.¹⁴⁻¹⁶ No entanto, de

modo geral, valores de AROC para os parâmetros da ARM não têm sido relatados. A característica ordinal destes parâmetros, fornecendo apenas três resultados possíveis (normal, limítrofe, e anormal), dificulta a estimativa de curvas ROC pelo método empírico, podendo resultar em subestimação importante dos valores de AROC.³⁴⁸ No presente trabalho, a estimativa das curvas ROC para os parâmetros da análise de regressão de Moorfields foi realizada através do método paramétrico, o que resulta em uma curva ROC "lisa". A estimativa de uma curva "lisa", neste caso, baseia-se na concepção da existência de uma variável latente, não observada, representando múltiplos pontos de corte.385 Tal concepção encontra fundamento na maneira pela qual a análise de regressão de Moorfields é construída. Os pontos de corte utilizados para a categorização diagnóstica na ARM correspondem a intervalos de confiança de 95% e 99,9% da normalidade.¹⁴ Contudo, a existência de outros pontos de corte não explícitos, isto é, "latentes", fazem com que este teste tenha, na verdade, uma distribuição implícita contínua. Áreas sob as curvas ROC para os parâmetros da ARM variaram de 0,63 a 0,83, com a Classificação Final de Moorfields apresentando o maior valor.

A aplicação de métodos sofisticados de análise dos dados fornecidos pelo HRT II tem resultado em melhora substancial do poder diagnóstico deste aparelho, superando, inclusive, parâmetros da análise de regressão de Moorfields.^{275,286,386-388} Zangwill *et al.*²⁷⁵ encontraram uma área sob a curva ROC de 0,97 para separação entre pacientes glaucomatosos e sujeitos normais, quando da utilização de um parâmetro baseado numa máquina

vetorial de suporte calculada utilizando medidas setoriais da altura média da linha de contorno. Bowd *et al.*²⁸⁶, por sua vez, demonstraram que os parâmetros derivados da análise por SVM foram superiores à análise de regressão de Moorfields em prever quais pacientes suspeitos de glaucoma desenvolveram defeitos de campo visual ao longo do tempo. Ao contrário do GDx VCC NFI, no entanto, tais análises não se encontram atualmente disponíveis no *software* do aparelho. Estudos futuros são necessários para comparar esses novos métodos de análise do HRT II com os parâmetros fornecidos pelo GDx VCC e Stratus OCT.

Sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC são medidas úteis para descrever e comparar a performance de diferentes testes diagnósticos. Contudo, embora sejam comumente relatadas como as únicas medidas de acurácia diagnóstica, sua utilidade é limitada do ponto de vista clínico. A sensibilidade reflete a probabilidade de que o resultado de um determinado teste seja positivo, dada a presença da doença, enquanto que a especificidade se refere à probabilidade de que o resultado seja negativo, dada a ausência da doença. Fica evidente que a lógica do raciocínio clínico encontra-se invertida nessas definições, já que o conhecimento antecipado de que o paciente tem ou não a doença limita a necessidade para a realização de um teste diagnóstico.^{389,390} O que o examinador deseja é saber a probabilidade de que o paciente tenha a doença, dado o achado de determinado resultado no teste diagnóstico. De maneira similar, embora a área sob a curva ROC seja uma medida útil para avaliação da performance

e comparação de testes diagnósticos, a incorporação direta desta medida à prática clínica também é difícil.^{389,391}

O ponto de partida de qualquer processo diagnóstico consiste no paciente apresentando um conjunto de sinais e sintomas e no médico atribuindo-lhe uma probabilidade pré-teste de que a doença esteja presente.³⁷³ A estimativa da probabilidade pré-teste deve consistir na análise da prevalência da doença e dos fatores de risco apresentados pelo paciente. Consideremos, por exemplo, um paciente com suspeita de glaucoma. Neste caso, a estimativa da probabilidade pré-teste deve levar em conta a avaliação da idade, pressão intra-ocular, espessura corneana, aspecto do disco óptico, presença da doença na história familiar, dentre outros fatores. Assumindo-se que uma probabilidade pré-teste tenha sido atribuída a um determinado paciente, os resultados dos testes diagnósticos são, então, utilizados para modificá-la, resultando em uma nova probabilidade pós-teste. A direção e a magnitude desta mudança são determinadas pelas propriedades do teste diagnóstico, em particular pelas razões de probabilidade. A razão de probabilidade representa a magnitude de mudança da suspeita inicial de doença (probabilidade pré-teste) para a probabilidade de que a doença esteja presente após a realização do teste diagnóstico. A probabilidade pós-teste pode ser calculada a partir do valor da probabilidade pré-teste e da razão de probabilidade, utilizando-se uma formulação do teorema de Bayes. Fagan³⁷⁴ propôs um nomograma que pode ser facilmente utilizado para o referido cálculo (Figura 12A).



FIGURA 12 - A. Nomograma de Fagan para cálculo da probabilidade pós-teste, dados a probabilidade pré-teste e o valor da razão de probabilidade. B. Para cálculo da probabilidade posterior, traça-se uma linha reta partindo da probabilidade pré-teste e passando pela razão de probabilidade. O ponto de encontro desta linha com o eixo da probabilidade pós-teste corresponde ao valor correspondente de probabilidade posterior. Para uma probabilidade pré-teste de 30 e razão de probabilidade 10, а probabilidade pós-teste é aproximadamente 80% (linha vermelha). (Modificado de FAGAN³⁷⁴, com permissão).

Para cálculo da probabilidade pós-teste por meio deste nomograma, traça-se uma linha reta que parte da probabilidade pré-teste e passa pela razão de probabilidade. O ponto de encontro desta linha com o eixo da probabilidade pós-teste corresponde ao valor correspondente de probabilidade posterior (**Figura 12B**).

Assim, diferentemente da sensibilidade e especificidade, razões de probabilidade podem ser utilizadas diretamente para estimativa da probabilidade pós-teste, dado que um determinado resultado tenha sido obtido para um teste diagnóstico durante a avaliação de um paciente com suspeita da doença. Razões de probabilidade têm sido grandemente enfatizadas nos princípios da medicina baseada em evidência. Exemplos de sua aplicação para diagnóstico de uma variedade de condiçõs médicas são relatados na literatura.³⁹²⁻³⁹⁶

No presente estudo, razões de probabilidade para resultados anormais em todos os instrumentos foram, geralmente, associadas a grandes efeitos de mudança na probabilidade pós-teste em relação à probabilidade pré-teste. Isto significa que o encontro de um resultado anormal em qualquer um destes instrumentos, durante a avaliação de um paciente com suspeita de glaucoma, irá aumentar, de maneira significativa, a probabilidade de que este paciente tenha a doença. Por exemplo, um resultado anormal na Classificação Final de Moorfields, fornecida pelo HRT II, foi aproximadamente 13 vezes mais comum em pacientes com glaucoma pré-perimétrico que sujeitos normais, com uma razão de probabilidade de 13,3 (Tabela 23). Assim, o achado de um resultado anormal nesta classificação, quando da avaliação de um paciente com suspeita de glaucoma utilizando-se o HRT II, irá aumentar, de maneira substancial, a probabilidade de que este paciente tenha neuropatia óptica glaucomatosa. O valor final da probabilidade pós-teste irá, obviamente, depender também da probabilidade pré-teste. Por exemplo, suponhamos que a probabilidade préteste do paciente suspeito de glaucoma seja 5%, estimada a partir da prevalência da doença. Neste caso, um resultado anormal na Classificação Final de Moorfields elevaria a probabilidade de glaucoma para 39%. De outra maneira, caso a probabilidade pré-teste fosse 30%, a probabilidade pós-teste seria elevada a 85%. Analogia similar pode ser feita com os parâmetros fornecidos pelos outros instrumentos.

Resultados normais em cada um dos instrumentos foram, contudo, associados a pequenas alterações na probabilidade pós-teste em relação à probabilidade pré-teste. Razões de probabilidade para resultados normais nas classificações finais do GDx VCC, Stratus OCT e HRT II foram 0,28, 0,35 e 0,30, respectivamente. Isto indica que o achado de um resultado normal em qualquer um dos instrumentos, durante a avaliação de um paciente com suspeita da doença, não teria um impacto tão significativo quanto o achado de um resultado anormal. Isto é, um resultado normal em cada um desses testes irá induzir apenas uma pequena mudança na probabilidade pós-teste em relação à probabilidade pré-teste, sendo de pouca valia para excluir a presença da doença. Razões de probabilidade para resultados limítrofes também foram, de modo geral, associadas a pequenas alterações na probabilidade pós-teste. Entretanto, deve-se notar que, dependendo da probabilidade pré-teste da doença, e da situação clínica na qual o teste é empregado, mesmo pequenas alterações na probabilidade da doença podem ser clinicamente relevantes.

Estudos prévios utilizando o HRT relataram resultados da análise de Moorfields apenas em termos de sensibilidade e regressão de especificidade.^{15,16} Para tal, resultados limítrofes foram forçadamente incluídos dentro das categorias normal ou anormal. Por exemplo, Ford et al^{16} encontraram sensibilidade e especificidade de 58% e 96%, respectivamente, quando os resultados limítrofes da ARM foram agrupados dentro da categoria normal; e 78% e 81%, respectivamente, guando incluídos na categoria anormal. Trata-se de uma abordagem que resulta em perda importante de informação e pode causar distorções na interpretação dos resultados do teste, quando empregados na prática clínica. A combinação de resultados limítrofes com a categoria normal reduz a sensibilidade do teste e a importância de um resultado normal, enquanto que a combinação de um resultado limítrofe com a categoria anormal reduz a especificidade do teste e a importância de um resultado anormal. Em contraste, razões de probabilidade podem ser calculadas para cada categoria diagnóstica, permitindo ao examinador interpretar a importância de cada resultado separadamente. No presente estudo, mostramos que resultados limítrofes na Classificação Final de Moorfields tiveram efeito insignificante em modificar a probabilidade pré-teste da doença, com razão de probabilidade próxima a um. Por outro lado, resultados normais e, principalmente, resultados anormais, tiveram impacto bem maior em modificar a probabilidade pré-teste.

A dicotomização de testes que apresentam resultados contínuos também pode levar à perda importante de informação.^{389,397,398} Durante a

dicotomização, geralmente se escolhe um ponto de corte de forma a maximizar a relação entre sensibilidade e especificidade, de maneira que os resultados do teste sejam artificialmente divididos em duas amplas categorias: normal e anormal. Através desta abordagem, resultados que são marcadamente anormais são agrupados com resultados apenas levemente anormais, levando, freqüentemente, à distorção na interpretação clínica do teste. Tal distorção é especialmente evidente quando o resultado do teste para um determinado paciente encontra-se próximo do valor do ponto de corte utilizado para definir o limite de anormalidade.³⁹⁷ Razões de probabilidade intervalares, contudo, podem ser calculadas para cada intervalo de resultados do teste.

Através do cálculo de razões de probabilidade intervalares para diferentes parâmetros de cada instrumento, mostramos que é possível se extrair informação clínica mais útil do que aquela que, atualmente, é fornecida pelos impressos dos aparelhos. Por exemplo, de acordo com os pontos de corte sugeridos pelo fabricante, valores do parâmetro NFI do GDx VCC entre zero e trinta devem ser considerados normais. No presente estudo, tais valores foram associados a uma razão de probabilidade de 0,38, induzindo apenas uma diminuição discreta na probabilidade pós-teste da presença de glaucoma em relação à probabilidade pré-teste. Utilizando-se os pontos de corte sugeridos pelo fabricante, um valor de NFI de dez seria considerado similar a um valor de 27, por exemplo. Nossos resultados demonstram a grande diferença entre as duas situações. Baseado nas razões de probabilidade intervalares fornecidas para o NFI (Tabela 8), um valor de dez para este parâmetro foi associado a uma razão de probabilidade de 0,02, o que praticamente exclui a presença de doença. Por outro lado, um resultado de 27 teve uma razão de probabilidade de 2,77, isto é, de efeito contrário, gerando um aumento, embora pequeno, na probabilidade de que a doença esteja presente. Analogias similares podem ser feitas com base nos parâmetros contínuos dos outros instrumentos.

A utilidade de um teste diagnóstico é também fortemente influenciada pela proporção de indivíduos cujos resultados do teste mostram valores muito altos (>10) ou muito baixos (<0,10) de razão de probabilidade, tendo, assim, efeito importante sobre a probabilidade de que a doença esteja presente. Como base nas razões de probabilidade intervalares apresentadas nas Tabelas 8, 15 e 21, esta proporção foi de 38%, 27% e 43% para os parâmetros GDx VCC NFI, HRT II LDF Bathija e Stratus OCT Espessura Média, respectivamente. Quando considerados OS resultados da Classificação Final de Moorfields, a proporção foi de 33%. Deve-se notar, no entanto, que a seleção de outros parâmetros ou outros pontos de corte para definição dos intervalos pode produzir resultados diferentes dos а apresentados. Estudos utilizando amostras maiores são necessários para produzir estimativas mais robustas dos valores das razões de probabilidade, utilizando-se intervalos menores dos resultados possíveis para cada teste.

No presente estudo, resultados de alguns parâmetros tiveram valor infinito para a razão de probabilidade. Isto significa que determinado resultado não foi encontrado em nenhum dos indivíduos normais (isto é, a probabilidade do resultado nos indivíduos normais foi zero). Devido ao denominador zero, o valor de infinito é obtido no cálculo da razão de probabilidade qualquer que seja o numerador, isto é, qualquer que seja a probabilidade do mesmo resultado ocorrer em indivíduos com a doença. Desta maneira, torna-se crítico, na interpretação das razões de probabilidade, levar em conta a proporção de pacientes com a doença que também apresentaram o mesmo resultado.

Quando avaliada pelo índice κ , a concordância entre as classificações diagnósticas finais fornecidas pelos diferentes instrumentos variou de moderada a substancial. O valor do índice κ para a concordância entre o par GDx VCC – Stratus OCT foi significativamente superior aos índices κ relativos à concordância entre os pares GDx VCC - HRT II e Stratus OCT -HRT II. Isto reflete, provavelmente, o fato de que tanto o GDx VCC quanto o Stratus OCT medem propriedades da camada de fibras nervosas, enquanto que a análise de regressão de Moorfields, que foi utilizada para a classificação final do HRT II, avalia um aspecto estrutural diferente, relacionado com a topografia do disco óptico. Estudo de Greaney et al.¹⁴⁹, utilizando versões anteriores de cada uma dessas tecnologias, obteve concordâncias apenas fracas entre a polarimetria a laser e as outras tecnologias. Para o par GDx NFA e o OCT, o índice κ obtido no estudo de Greaney et al. foi de apenas 0,37. O valor superior para o índice κ obtido em nosso estudo reflete, provavelmente, a utilização de versões mais recentes das referidas tecnologias. De fato, Bagga et al.187 mostraram melhora na correlação entre a polarimetria a laser e o OCT, quando o compensador variável da polarização corneana foi utilizado ao invés do compensador fixo.

Quando a concordância diagnóstica foi avaliada em pacientes individuais, notou-se que 26% dos pacientes com glaucoma (Gráfico 10) foram classificados como anormais pelos três instrumentos. Este número é superior ao observado por Zangwill et al.¹⁵⁰ na comparação entre GDx NFA, OCT 2000 e HRT I, os quais relataram uma proporção de apenas 12% de pacientes glaucomatosos classificados como anormais pelos três instrumentos, quando a especificidade dos parâmetros foi fixada em 95%. Por outro lado, em nosso estudo, 20% dos pacientes com glaucoma não foram classificados como anormais por nenhum dos instrumentos. Este número é apenas ligeiramente menor que o apresentado por Zangwill et al. que encontraram uma proporção de 24% de pacientes com glaucoma não detectados por nenhum dos instrumentos. A concordância na classificação de indivíduos normais pelos três instrumentos (Gráfico 11) foi superior àquela observada para pacientes glaucomatosos, o que está de acordo com os resultados de Zangwill et al.

Embora os resultados de nosso estudo sugiram uma melhor concordância entre os instrumentos como resultado do emprego das versões mais recentes de cada tecnologia, observou-se desacordo na classificação de um número substancial de casos, principalmente de pacientes glaucomatosos, o que poderia sugerir que estes aparelhos estejam detectando aspectos diferentes da lesão glaucomatosa.

5.2 INFLUÊNCIA DA SEVERIDADE DO GLAUCOMA

A perfomance de testes diagnósticos em medicina pode variar em subgrupos de pacientes de acordo com a severidade e apresentação clínica da doença. Desde o estudo pioneiro de Ransohoff e Feinstein³⁶⁰, há mais de vinte anos, demonstrou-se que um simples valor de sensibilidade ou razão de probabilidade pode não ser aplicável a todos os subgrupos de pacientes com a doença. Contudo, é surpreendente observar que a grande maioria dos estudos diagnósticos em glaucoma ignora a importância da severidade da doença como co-variável capaz de influenciar a performance dos testes diagnósticos.

Testes diagnósticos tendem a ser mais sensíveis em estágios avançados da doença, de maneira que estimativas de acurácia obtidas a partir de estudos que incluem apenas pacientes com doença moderada ou severa podem não ser aplicáveis para o diagnóstico de pacientes com estágio inicial ou suspeita de ter a doença.^{364,400} Assim, um estudo de um teste diagnóstico deve incluir um amplo espectro de pacientes com a doença de maneira a fornecer estimativas válidas da performance do teste, e que sejam generalizáveis a outras populações de pacientes.^{361,401} De fato, o *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (STARD)^{402,403}, um conjunto de recomendações sobre a qualidade dos estudos de acurácia diagnóstica, sugere que a severidade da doença sempre deve ser descrita e levada em conta na avaliação de testes diagnósticos em geral.

Na quase totalidade dos estudos avaliando a acurácia de testes diagnósticos de imagem em glaucoma, a doença tem sido definida com base na presença de defeito de campo visual reprodutível na perimetria acromática computadorizada.⁴ Contudo, sabe-se que a perda de campo detectada pela perimetria automatizada acromática visual ocorre, freqüentemente, apenas após um número substancial de células ganglionares ter sido perdido.¹⁻³ Isto limita a utilidade das estimativas de acurácia diagnóstica obtidas nesses estudos, já que mesmo pacientes com defeitos iniciais de campo visual na perimetria acromática podem ser considerados como tendo um estágio moderado ou até mesmo avançado da doença. Além disso, na prática clínica, a existência de um defeito evidenciável no campo visual limita, claramente, a necessidade da utilização de métodos de imagem para avaliação diagnóstica complementar.

Alguns estudos utilizaram a presença de anormalidades estruturais do disco óptico para a definição do glaucoma.^{15,152,323,328,404-408} Estes estudos avaliaram a presença de anormalidades com base no exame do disco óptico em apenas uma ocasião. Contudo, devido à grande variabilidade do aspecto do disco óptico na população, freqüentemente não é possível ter com certeza o diagnóstico da presença de neuropatia óptica glaucomatosa com base em apenas um exame. Isso se torna especialmente verdadeiro nos estágios iniciais da doença. Na ausência de perda de campo visual, o diagnóstico seguro do glaucoma somente pode ser dado através da demonstração de evidência documentada de alterações glaucomatosas progressivas na cabeça do nervo óptico. Portanto, torna-se difícil qualquer

conclusão a partir de tais estudos, no que diz respeito aos resultados dos testes diagnósticos em pacientes com neuropatia óptica glaucomatosa, mas sem defeitos de campo visual (glaucoma pré-perimétrico).

No presente estudo, o diagnóstico de glaucoma pré-perimétrico foi realizado com base na existência de evidência documentada de progressão da lesão glaucomatosa no disco óptico, em pacientes que nunca desenvolveram defeitos de campo visual. A presença de progressão foi confirmada através da observação de fotografias estereoscópicas do disco óptico obtidas durante o seguimento. Esta abordagem foi originalmente sugerida por Medeiros *et al.*¹⁸ para a avaliação de testes diagnósticos em glaucoma. Assim, o diagnóstico de glaucoma pré-perimétrico em nosso estudo foi mais consistente do que aquele realizado em estudos prévios. A inclusão de pacientes com glaucoma pré-perimétrico, juntamente com pacientes com defeitos iniciais, moderados e avançados de campo visual, permitiu-nos estudar o comportamento dos testes diagnósticos em um amplo espectro de pacientes com a doença.

Utilizaram-se modelos estatísticos para avaliar o comportamento das curvas ROC de acordo com a severidade da doença, medida pelo escore AGIS. Para a análise do efeito de co-variáveis, a utilização destes modelos fornece uma metodologia mais poderosa do que a análise estratificada por subgrupos, tendo em vista que esta última é bastante susceptível à variabilidade devido ao pequeno número de pacientes em cada subgrupo. Foi possível demonstrar que a severidade do defeito de campo visual influencia de maneira significativa a performance dos parâmetros de cada instrumento. Para um escore AGIS igual a zero, os parâmetros NFI, Espessura Média e LDF Bathija tiveram valores de AROC de 0,85, 0,83 e 0,76, respectivamente. Para valor de escore AGIS igual a três, o que corresponde aproximadamente à média dos escores dos pacientes glaucomatosos incluídos no estudo, as AROC correspondentes foram 0,90, 0,89 e 0,82. Em estágios mais avançados, os valores das áreas sob as curvas ROC se aproximaram progressivamente de 1,0, indicando que estes parâmetros apresentam excelente acurácia diagnóstica para a detecção de casos avançados da doença. Deve-se notar, contudo, que embora as áreas sob as curvas ROC para escore AGIS de zero tenham sido menores, nossos resultados fornecem importante evidência de que tais testes são capazes de detectar alterações estruturais glaucomatosas em pacientes que não apresentam defeitos de campo visual.

Para a análise da influência da severidade da doença nas sensibilidades dos diferentes parâmetros, utilizaram-se modelos logísticos de sensibilidade em função do escore AGIS de severidade do defeito de severidade mostrou influência significativa campo visual. Α nas sensibilidades dos diferentes parâmetros. Esta influência não foi significativamente diferente entre os parâmetros de cada instrumento, isto é, o aumento da sensibilidade com o aumento da severidade ocorreu de maneira similar entre os diversos parâmetros, resultando em curvas logísticas com formas similares (Gráficos 15 e 16). Quando a especificidade foi fixada em 80%, diferenças significativas foram observadas entre os valores de sensibilidade dos parâmetros de cada instrumento. Após ajuste para o escore AGIS, tanto o parâmetro NFI, do GDx VCC, quanto o parâmetro Espessura Média, do Stratus OCT, tiveram sensibilidades significativamente superiores à do parâmetro Classificação Final de Moorfields, do HRT II. Para um escore AGIS igual a zero, as sensibilidades do NFI e do parâmetro Espessura Média foram 78% e 72%, respectivamente, comparadas com um valor de 62% para a Classifcação Final de Moorfields. Em estágios mais avançados da doença, as diferenças entre os parâmetros reduziram-se progressivamente. Por exemplo, para um escore AGIS igual a 15, indicando doença avançada, todas as sensibilidades se aproximaram de 100%, com valores de 98%, 98% e 94% para o NFI, Espessura Média e Classificação Final de Moorfields, respectivamente. As maiores sensibilidades do GDx VCC e Stratus OCT em relação ao HRT II, para os estágios iniciais da doença, estão de acordo com evidência prévia, mostrando que a análise da camada de fibras nervosas da retina é, em geral, superior à análise do disco óptico para o diagnóstico do glaucoma inicial.⁸⁰ Com dano glaucomatoso avançado, é de se esperar que as diferenças entre estes testes sejam reduzidas, já que a quantidade de perda de tecido neural é de monta a não oferecer dificuldade para a detecção.

Com especificidade fixa em 95%, as sensibilidades dos parâmetros Espessura Média e NFI também foram superiores às da Classificação Final de Moorfields. Contudo, as diferenças observadas foram menores do que para especificidades fixas em 80%. Após ajuste para o escore AGIS, apenas a diferença entre a sensibilidade do parâmetro Espessura Média e da Classificação Final de Moorfields atingiu significância estatística. Para um escore AGIS igual a zero, as sensibilidades dos parâmetros NFI, Espessura Média e Classificação Final de Moorfields foram 47%, 52% e 38%, respectivamente.

5.3 INFLUÊNCIA DO TAMANHO DO DISCO ÓPTICO

Alguns estudos prévios avaliaram a influência do tamanho do disco óptico no poder diagnóstico de métodos de imagem para glaucoma.^{16, 238, 280,} 409, 410 Em geral, estes estudos dividiram a população de pacientes em subgrupos classificados de acordo com o tamanho do disco óptico e compararam as medidas de acurácia diagnóstica entre os diferentes subgrupos. No entanto, tal abordagem pode resultar em perda importante do poder para detecção de diferenças significativas.⁴¹¹ Uma outra limitação da maioria desses estudos é o não ajuste para a severidade da doença quando da comparação entre as acurácias diagnósticas de grupos com diferentes tamanhos do disco óptico. É natural que co-variáveis influenciando o poder de testes diagnósticos tenham maior influência em casos iniciais da doença do que em casos avançados. Em pacientes com glaucoma avançado, o grau de perda do tecido neural torna fácil a detecção de anormalidade, a despeito do tamanho do disco óptico. Além disso, é possível que subgrupos, divididos arbitrariamente com base no tamanho do disco óptico, apresentem graus diferentes de severidade da doença.

No presente estudo, utilizamos modelos de regressão para análise da influência do tamanho do disco óptico na sensibilidade dos diferentes testes diagnósticos. A obtenção de um modelo estatístico avaliando simultaneamente os três métodos diagnósticos permitiu-nos comparar as sensibilidades dos diferentes instrumentos em uma mesma especificidade, ajustando-se para valores do escore AGIS e para o tamanho do disco óptico.

Verificamos que o tamanho do disco óptico influenciou, de maneira significativa, o poder diagnóstico dos três métodos de imagem avaliados. Contudo, tal influência teve efeitos opostos sobre o GDx VCC e o Stratus OCT, quando comparados com o HRT II. Para o HRT II, discos ópticos menores foram associados a uma menor sensibilidade para detecção do glaucoma através da Classificação Final de Moorfields, enquanto que, para os parâmetros NFI, do GDx VCC, e Espessura Média, do Stratus OCT, discos ópticos menores foram associados à maior sensibilidade. Além disso, este efeito foi mais importante nos estágios iniciais ou moderados da doença do que para estágios avançados, o que fica claro na observação dos Gráficos 17, 18 e 19. Comparando-se a relação entre área do disco e sensibilidade para a região com menores valores do escore AGIS, nota-se que ela é bem mais pronunciada (isto é, a superfície é bem mais inclinada) do que na região com maiores valores do escore AGIS. De fato, na Tabela 28, os menores valores de sensibilidade para a Classificação Final de Moorfields foram observados para discos ópticos pequenos (com área igual a 1,0 mm²) e escore AGIS igual a zero. Nesta situação, a sensibilidade da Classificação de Moorfields foi de apenas 54% para especificidade fixa em 80%, comparada com uma sensiblidade de 88% para o Stratus OCT e 83% para o GDx VCC, para os mesmos valores de especificidade, área do disco e escore AGIS. Para discos ópticos médios com área igual a 2,0 mm², as sensibilidades do GDx VCC e Stratus OCT também foram superiores à do HRT II. Porém, para discos ópticos maiores, a sensiblidade do HRT II apresentou melhora considerável. Para um escore AGIS igual a zero, a sensiblidade do HRT II foi 67%, comparada com 55% para o Stratus OCT e 71% para o GDx VCC.

Resultados similares foram observados por outros autores em relação à variação da sensibilidade dos parâmetros do HRT com o tamanho do disco óptico.^{16,238,409,412} A perda de rima neural em discos pequenos é, em geral, mais difícil de ser detectada, haja vista que, nas fases iniciais de dano glaucomatoso, estes discos continuam apresentando uma proporção entre rima neural e escavação semelhante à de um olho normal. Embora a análise de regressão de Moorfields leve em conta o tamanho do disco óptico, nossos resultados sugerem que sua acurácia ainda se mostra significativamente influenciada pelo tamanho do disco óptico. Ford *et al.*¹⁶, analisando um grupo de 104 pacientes com glaucoma e 48 indivíduos normais, estratificados em três subgrupos com base no tamanho do disco óptico, também encontraram maiores valores de sensibilidade da análise de regressão de Moorfields para pacientes com discos ópticos maiores, quando comparados a pacientes com discos menores.

Quanto ao GDx VCC, nenhum estudo prévio avaliou a relação entre o tamanho do disco óptico e a sensibilidade dos parâmetros deste aparelho. Utilizando o GDx com compensador fixo da polarização corneana, Costa et al.410 avaliaram a influência do tamanho do disco óptico na sensibilidade e especificidade de uma função discriminante combinando diversos parâmetros de espessura da CFN. Os autores dividiram a população do estudo em dois subgrupos, baseados em um ponto de corte arbitrário de 2,47 mm² para a área do disco. A área sob a curva ROC no grupo com discos ópticos menores (0,90) foi superior à do grupo com discos maiores (0,86), embora a diferença não tenha apresentado significância estatística. Também não se encontraram diferenças significativas entre as sensibilidades e especificidades do GDx nos dois subgrupos. O estudo de Costa et al., no entanto, apresenta limitações. A amostra do estudo foi estratificada em dois grupos, com perda importante do poder para detecção de diferenças significativas.⁴¹¹ De fato, com base no tamanho das amostras, é possível calcular que o estudo teve um poder de apenas cerca de 40% para deteção de uma diferença de 10% entre as sensibilidades ou especificidades nos dois subgrupos. Além disso, as estimativas de sensibilidade dos dois subgrupos foram comparadas em valores diferentes de especificidade, e a influência da severidade do glaucoma não foi levada em conta na comparação entre os subgrupos.

Outros autores encontraram uma correlação positiva entre o tamanho do disco óptico e as medidas de espessura da CFN, obtidas com a polarimetria a *laser* e a tomografia de coerência óptica.⁴¹³⁻⁴¹⁵ O achado desta correlação encontra fundamento na observação histopatológica de que discos ópticos maiores apresentam maior número de fibras nervosas.¹⁴⁴ No caso do OCT, esta correlação também poderia ser explicada pelo fato de que as medidas de espessura da CFN são obtidas em um círculo de diâmetro fixo (3,4 mm), centrado em torno do disco óptico. Assim, em pacientes com discos ópticos maiores, as medidas são realizadas mais próximas ao disco, resultando, por obrigação geométrica, em maiores valores de espessura da CFN. De fato, estudos histológicos mostraram uma diminuição na espessura da CFN com o aumento da distância em relação à borda do nervo óptico.^{416, 417} De qualquer forma, uma maior espessura da CFN medida em pacientes com discos ópticos maiores poderia explicar a diminuição da sensibilidade do OCT nesta situação, já que pacientes glaucomatosos com discos ópticos maiores poderiam ainda apresentar valores de espessura da CFN dentro dos limites considerados normais.

Deve-se notar que, diferentemente do GDx NFA, o GDx VCC também realiza medidas de espessura da CFN em um círculo de tamanho fixo em torno do disco óptico, o que pode explicar os padrões similares de comportamento deste aparelho, em relação ao Stratus OCT, observados em nosso estudo.

6 Conclusões
Tendo em vista os resultados obtidos neste estudo, e levando-se em conta as limitações em relação à amostra avaliada, concluiu-se que:

- Na comparação entre os parâmetros de cada instrumento com maiores valores da área sob a curva ROC, o parâmetro do GDx VCC, NFI (AROC = 0,91) e o parâmetro do Stratus OCT, Espessura Média (AROC = 0,90) apresentaram áreas sob as curvas ROC significativamente superiores à do parâmetro do HRT II, LDF Bathija (AROC = 0,84).
- 2. Razões de probabilidade para resultados anormais nas classificações finais de cada instrumento foram associadas a grandes efeitos de mudança na probabilidade pós-teste em relação à probabilidade préteste, sugerindo que o encontro de um resultado anormal em qualquer um destes testes, durante a avaliação de um paciente com suspeita de glaucoma, tem impacto significativo quanto ao aumento da probabilidade de que a doença esteja presente.
- Razões de probabilidade para resultados normais ou limítrofes nas classificações finais de cada instrumento foram associadas a efeitos pequenos de mudança na probabilidade pós-teste, sugerindo que a

obtenção destes resultados tem impacto menor sobre a probabilidade da doença que o encontro de um resultado anormal.

- O cálculo de razões de probabilidade intervalares resultou em melhora na utilização da informação fornecida pelos instrumentos.
- 5. Os três instrumentos avaliados GDx VCC, Stratus OCT e HRT II apresentaram concordância de moderada a substancial para classificação dos sujeitos da pesquisa. A concordância para classificação de indivíduos normais foi superior à observada para pacientes glaucomatosos, sugerindo que os instrumentos podem detectar aspectos diferentes da lesão glaucomatosa.
- A severidade do defeito de campo visual, medida pelo escore AGIS, exerceu influência significativa sob a acurácia diagnóstica dos três instrumentos.
- 7. Para os três instrumentos, áreas sob as curvas ROC e sensibilidades para especificidades fixas aumentaram em maiores valores do escore AGIS, indicando melhora no poder diagnóstico em casos mais avançados da doença.
- 8. Na comparação entre as sensibilidades dos diferentes instrumentos, após ajuste para a severidade da doença, observou-se que, para especificidade fixa em 80%, as sensibilidades dos parâmetros NFI e Espessura Média foram significativamente superiores à da Classificação Final de Moorfields. Para especificidade fixa em 95%, as diferenças de sensibilidade entre os três instrumentos foram

menores, mas também apresentaram variação significativa com a severidade da doença.

- 9. Valores das medidas de acurácia diagnóstica em pacientes com escore AGIS igual a zero, ou no grupo de pacientes com glaucoma pré-perimétrico, sugerem que os três testes são capazes de detectar alterações estruturais precoces no glaucoma, antes do aparecimento de defeitos de campo visual na perimetria acromática automatizada.
- 10. O tamanho do disco óptico exerceu influência significativa na sensibilidade diagnóstica dos três instrumentos. Para o GDx VCC e Stratus OCT, o aumento no tamanho do disco óptico foi associado à diminuição na sensibilidade para detecção do glaucoma. Efeito inverso foi observado para o HRT II: a diminuição no tamanho do disco óptico foi associada à diminuição na sensibilidade deste instrumento para a detecção de dano glaucomatoso.

6. Referências^{‡‡}

^{‡‡} De acordo com:

Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

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

- 1. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107:453-64.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd; Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.*2002;120:701-13. Discussion 829-30.
- Harwerth R. S, Carter-Dawson L, Smith E. L. 3RD; Barnes G, Holt W. F, Crawford M. L. Neural losses correlated with visual losses in clinical perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3152-60.
- Zangwill LM, Medeiros FA, Bowd C, Weinreb RN. Optic nerve imaging: Recent advances. In: Krieglstein GK, Weinreb RN. ed. *Essentials in Ophthalmology: Glaucoma.* New York: Springer; 2004. p.63-91.
- Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Scanning laser polarimetry in monkey eyes using variable corneal polarization compensation. *J Glaucoma.* 2002;11:378-84.

- 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;44:2606-12.
- 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;134:27-33.
- Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal polarization compensation. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:218-24.
- Greenfield DS, Knighton RW, Feuer WJ, Schiffman JC. Normative retardation data corrected for the corneal polarization axis with scanning laser polarimetry. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2003;34:165-71.
- 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;110:719-25.
- Tannenbaum DP, Hoffman D, Lemij HG, Garway-Heath DF, Greenfield DS, Caprioli J. Variable corneal compensation improves discrimination between normal and glaucomatous eyes with the scanning laser polarimeter. *Ophthalmology.* 2004;111:259-64.
- Bourne RR, Medeiros FA, Bowd C, Jahanbakhsh K, Zangwill LM, Weinreb RN. Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1280-5.

- Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:156-69.
- Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 1998:105:1557-63.
- Miglior S, Guareschi M, Albe E, Gomarasca S, Vavassori M, Orzalesi N. Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:26-33.
- Ford BA, Artes PH, Mccormick TA, Nicolela MT, Leblanc RP, Chauhan BC. Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology*. 2003;110:1145-50.
- Weinreb RN, Greve EL. *Glaucoma Diagnosis. Structure and Function.* The Hague, The Netherlands: Kugler Publications; 2004. 159 p.
- Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Use of progressive glaucomatous optic disc change as the reference standard for evaluation of diagnostic tests in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* (em publicação).
- Alonzo TA, Pepe MS. Using a combination of reference tests to assess the accuracy of a new diagnostic test. *Stat Med.* 1999; 18:2987-3003.
- 20. 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;122:827-37.

- 21. Medeiros FA, Weinreb RN. Medical backgrounders: glaucoma. *Drugs Today (Barc).* 2002;38:563-70.
- Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet.* 2004;363:1711-20.
- 23. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994;39,23-42.
- 24. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18:39-57.
- Anderson DR, Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol.* 1974;13:771-83.
- Quigley H, Anderson DR. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *Invest Ophthalmol.* 1976;15:606-16.
- Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol.* 1981;99:635-49.
- Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16:426-41.

- Pease ME, Mckinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:764-74.
- Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:774-86.
- Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol.* 1999;43:293-320.
- Susanna Jr. R, Medeiros FA. Nervo Óptico no Glaucoma. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003. 340 p.
- Susanna Jr. R, Medeiros FA. Perimetria Computadorizada: Interpretação e Discussão de Casos. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2001. Cap.4, p.57-85.
- 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;109:77-83.
- Bathija R, Gupta N, Zangwill L, Weinreb RN. Changing definition of glaucoma. *J Glaucoma*. 1998;7:165-9.
- Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS, Klaver CC, Hulsman CA, Hofman A, Vingerling JR, Hitchings RA, De Jong, PT. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences--The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3309-21.

- Bohn RL, Gurwitz JH, Yeomans SM, Glynn RJ, Pasquale LR, Walker AM, Avorn J. Which patients are treated for glaucoma? An observational analysis. *J Glaucoma*. 2000;9:38-44.
- Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, Pararajasegaram R, Etya'Ale D, Negrel AD, Resnikoff S. 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies. *Ophthalmic Epidemiol.* 2004;11:67-115.
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82:844-51.
- 40. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:389-93.
- Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99:1499-504.
- Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:821-9.
- Tielsch JM, Katz J, Singh K, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Sommer A. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. 1991;134:1102-10.
- Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, Varotto A, Tenna V. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 1998;105:209-15.

- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1996;103:1661-9.
- Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1819-26.
- Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, Azen SP. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111:1439-48.
- Buhrmann RR, Quigley HA, Barron Y, West SK, Oliva MS, Mmbaga BB. Prevalence of glaucoma in a rural East African population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:40-8.
- Ramakrishnan R, Nirmalan PK, Krishnadas R, Thulasiraj RD, Tielsch JM, Katz J, Friedman DS, Robin AL. Glaucoma in a rural population of southern India: the Aravind comprehensive eye survey. *Ophthalmology.* 2003;110:1484-90.
- Friedman DS, Wolfs RC, O'colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, Leske MC, Mitchell P, Congdon N, Kempen J. Prevalence of openangle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:532-8.
- Póvoa CA, Nicolela MT, Valle ALSL, Gomes LES, Neustein I.
 Prevalência de glaucoma identificada em campanha de detecção em São Paulo. Arq Bras Oftalmol. 2001;64:303-7.

- Sakata K, Scapucin L, Sakata LM, Carvalho ACA, Selonke I, Viviane M, Ruthes HI. Projeto glaucoma: resultados parciais 2000 na região de Piraquara PR. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65:333-7.
- Carvalho JAM, Garcia RA. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. *Cad Saúde Pública.* 2003;19:725-33.
- Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991;266:369-74.
- 55. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 1994;101:1851-5.
- Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulus: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:471-8.
- Rotchford AP, Kirwan JF, Muller MA, Johnson GJ, Roux P. Temba glaucoma study: a population-based cross-sectional survey in urban South Africa. *Ophthalmology.* 2003;110:376-82.
- 58. Chen PP. Risk and risk factors for blindness from glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:107-11.
- 59. Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:62-5.
- 60. Oliver JE, Hattenhauer MG, Herman D, Hodge DO, Kennedy R, Fang-Yen M, Johnson DH. Blindness and glaucoma: a comparison of

patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:764-72.

- 61. Grant WM, Burke Jr. JF. Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology.* 1982;89:991-8.
- Chen PP. Blindness in patients with treated open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2003;110:726-33.
- Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, Gomi CF, Bowd C, Crowston JG, Zangwill LM. Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Arch Ophthalmol.* (em publicação).
- Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:741-8.
- Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL 3rd, Crawford ML.
 Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2242-50.
- Harwerth RS, Crawford ML, Frishman LJ, Viswanathan S, Smith EL.
 3rd, Carter-Dawson L. Visual field defects and neural losses from experimental glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21:91-125.
- Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR.
 Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1983;95:673-91.
- 68. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual

field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:135-46.

- Johnson CA. Selective versus non-selective losses in glaucoma. J Glaucoma. 1994;3:32-44.
- Sample PA, Taylor JD, Martinez GA, Lusky M, Weinreb RN. Shortwavelength color visual fields in glaucoma suspects at risk. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:225-33.
- 71. Sample PA, Weinreb RN. Progressive color visual field loss in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2068-71.
- Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:651-6.
- Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:645-50.
- Landers JA, Goldberg I, Graham SL. Detection of early visual field loss in glaucoma using frequency-doubling perimetry and shortwavelength automated perimetry. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1705-10.
- Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and frequency doubling technology perimetry abnormalities in ocular hypertensive eyes. *Ophthalmology.* 2003;110:1903-8.

- Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and visual function abnormalities in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol.* 2003;135;131-7.
- 77. Dacey DM, Lee BB. The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature*. 1994;367:731-5.
- Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:863-71.
- Johnson CA, Sample PA, Zangwill LM, Vasile CG, Cioffi GA, Liebmann JR, Weinreb RN. Structure and function evaluation (SAFE):
 II. Comparison of optic disk and visual field characteristics. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:148-54.
- 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;99:19-28.
- Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:805-13.
- Hertzog LH, Albrecht KG, Labree L, Lee PP. Glaucoma care and conformance with preferred practice patterns. Examination of the private, community-based ophthalmologist. *Ophthalmology*. 1996;103:1009-13.
- 83. Quigley HA, Jampel HD. How are glaucoma patients identified? *J Glaucoma*, 2003;12:451-5.

- Fremont AM, Lee PP, Mangione CM, Kapur K, Adams JL, Wickstrom SL, Escarce JJ. Patterns of care for open-angle glaucoma in managed care. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:777-83.
- 85. Hoyt WF, Frisen L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol.* 1973;12:814-29.
- Hoyt WF, Newman NM. The earliest observable defect in glaucoma? Lancet, 1972;1:692-3.
- Sommer A, Miller NR, Pollack I, Maumenee AE, George T. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:2149-56.
- Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:1564-71.
- Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkell S. Evaluation of nerve fiber layer assessment. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:1766-71.
- 90. Airaksinen PJ, Drance SM. Neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:203-4.
- Quigley HA. Examination of the retinal nerve fiber layer in the recognition of early glaucoma damage. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986;84:920-66.
- Drance SM, Airaksinen PJ, Price M, Schulzer M, Douglas GR, Tansley BW. The correlation of functional and structural measurements in glaucoma patients and normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 1986;102:612-6.

- Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M, Wijsman K.
 Visual field and retinal nerve fiber layer comparisons in glaucoma.
 Arch Ophthalmol. 1985;103:205-7.
- Knighton RW, Zhou Q. The relation between the reflectance and thickness of the retinal nerve fiber layer. *J Glaucoma*. 1995;4:117-23.
- 95. Jonas JB, Schiro D. Localised wedge shaped defects of the retinal nerve fibre layer in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:285-90.
- Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahlman E, Gilbert D, Scott R.
 Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. *Ophthalmology*. 1993;100:1800-7.
- Knighton RW, Huang XR. Directional and spectral reflectance of the rat retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:639-47.
- Knighton RW, Baverez C, Bhattacharya A. The directional reflectance of the retinal nerve fiber layer of the toad. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2603-11.
- Knighton RW, Jacobson SG, Kemp C. M. The spectral reflectance of the nerve fiber layer of the macaque retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:2392-402.
- 100. Knighton RW, Qian C. An optical model of the human retinal nerve fiber layer: implications of directional reflectance for variability of clinical measurements. *J Glaucoma*. 2000;9:56-62.
- 101. Pollock SC, Miller NR. The retinal nerve fiber layer. *Int Ophthalmol Clin*. 1986;26:201-21.

- 102. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:807-14.
- 103. Weinreb RN. Assessment of optic disc topography for diagnosing and monitoring glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1229-31.
- 104. 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;108:557-60.
- 105. Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal laser ellipsometer. *Appl Opt.* 1992;31:3730-5.
- 106. Born M, Wolf E. In: ed. *Principles of Optics*. New York: Pergamon;1987. p.705-7.
- 107. 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.
- Hemenger RP. Birefringence of a medium of tenous parallel cylinders.
 Appl Opt. 1989;28:4030-4.
- 109. Huang XR, Knighton RW. Linear birefringence of the retinal nerve fiber layer measured in vitro with a multispectral imaging micropolarimeter. *J Biomed Opt.* 2002;7:199-204.
- Huang X.-R, Knighton RW. Microtubules contribute to the birefringence of retinal nerve fiber layer. ARVO (Abstract n.2511), 2005.

- Ducros MG, Marsack JD, Rylander HG., 3rd, Thomsen SL, Milner TE.
 Primate retina imaging with polarization-sensitive optical coherence tomography. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 2001;18:2945-56.
- 112. Cense B, Chen TC, Park BH, Pierce MC, De Boer JF. In vivo depthresolved birefringence measurements of the human retinal nerve fiber layer by polarization-sensitive optical coherence tomography. *Opt Lett.* 2002;27:1610-2.
- 113. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:627-36.
- 114. Lemij HG, Blumenthal EZ, Fechtner RD, Greenfield DS, Kook M. Scanning laser polarimetry (SLP). In: Weinreb RN, Greve EL., ed. *Glaucoma Diagnosis: Structure and Function*. The Hague, The Netherlands: Kugler Publications; 2004.
- Morgan, J. E, Waldock, A, Jeffery, G, Cowey, A. Retinal nerve fibre layer polarimetry: histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:684-90.
- Morgan JE, Waldock A. Scanning laser polarimetry of the normal human retinal nerve fiber layer: a quantitative analysis. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:76-82.
- 117. Monteiro ML, Medeiros FA, Ostroscki MR. Quantitative analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve using scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:32-7.
- 118. Huang XR, Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Variation of peripapillary retinal nerve fiber layer birefringence in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3073-80.

- 119. Cense B, Chen TC, Park BH, Pierce MC, De Boer JF. Thickness and birefringence of healthy retinal nerve fiber layer tissue measured with polarization-sensitive optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2606-12.
- 120. Cense B, Chen TC, Park BH, Pierce MC, De Boer JF. In vivo birefringence and thickness measurements of the human retinal nerve fiber layer using polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2004;9:121-5.
- Brink HB, Van Blokland GJ. Birefringence of the human foveal area assessed in vivo with Mueller-matrix ellipsometry. *J Opt Soc Am A.* 1988;5:49-57.
- 122. Funaki S, Shirakashi M, Funaki H, Yaoeda K, Abe H. Relationship between age and the thickness of the retinal nerve fiber layer in normal subjects. *Jpn J Ophthalmol.* 1999;43:180-5.
- 123. 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;81:350-4.
- 124. Melo Jr. LAS, Moura CR, Carvalhaes MHM, Galhardo RA, Mello PAA, Prata Jr. JA. Correlação entre idade e espessura da camada de fibras nervosas obtida com a polarimetria de varredura a laser. *Rev Bras Oftalmol.* 2002;61:11-7.
- 125. Dolman CL, Mccormick AQ, Drance SM. Aging of the optic nerve. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:2053-8.
- 126. Repka MX, Quigley HA. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. *Ophthalmology.* 1989;96:26-32.

- 127. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. Retinal nerve fiber layer measurements in normal black subjects as determined with scanning laser polarimetry. *Ophthalmology*. 1998;105:78-81.
- Chi T, Ritch R, Stickler D, Pitman B, Tsai C, Hsieh FY. Racial differences in optic nerve head parameters. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:836-9.
- 129. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:51-7.
- Tjon-Fo-Sang MJ, Van Strik R, De Vries J, Lemij HG. Improved reproducibility of measurements with the nerve fiber analyzer. J *Glaucoma*. 1997;6:203-11.
- Rhee DJ, Greenfield DS, Chen PP, Schiffman J. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using scanning laser polarimetry in pseudophakic eyes. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002;33:117-22.
- 132. Duarte FB, Paranhos JA, Galhardo RA, Abdanur LRA, Prata JJA, Mello PAA. Reprodutibilidade do exame de medida da camada de fibras nervosas da retina por meio da polarimetria de varredura a laser. *Arq Bras Oftalmol.* 1999;62:555-60.
- Blumenthal EZ, Frenkel S. Inter-device reproducibility of the scanning laser polarimeter with variable cornea compensation. *Eye*. 2005;19:308-11.
- Colen TP, Tjon-Fo-Sang MJ, Mulder PG, Lemij HG. Reproducibility of measurements with the nerve fiber analyzer (NFA/GDx). *J Glaucoma*. 2000;9:363-70.

- Waldock A, Potts MJ, Sparrow JM, Karwatowski WS. Clinical evaluation of scanning laser polarimetry: I. Intraoperator reproducibility and design of a blood vessel removal algorithm. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:252-9.
- Zangwill L, Berry CA, Garden VS, Weinreb RN. Reproducibility of retardation measurements with the nerve fiber analyzer II. J *Glaucoma*. 1997;6:384-9.
- 137. 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;7:12-5.
- 138. Frenkel S, Slonim E, Horani A, Molcho M, Barzel I, Blumenthal EZ. Operator learning effect and interoperator reproducibility of the scanning laser polarimeter with variable corneal compensation. *Ophthalmology*. 2005;112:257-61.
- 139. Medeiros FA, Leal BC, Susanna RJ. Efeito do tamanho pupilar na medida de espessura da camada de fibras nervosas da retina com a polarimetria a laser. *Rev Bras Oftlamol.* 2000;59:639-46.
- 140. Paranhos Jr. A, Silvestre AM, Passerotti CC, Martins EM, Mello PA, Prata Jr. JA, Shields MB. Influence of pupillary diameter, ciliary muscle tone, and ambient light on nerve fiber layer measurements with scanning laser polarimetry. *J Glaucoma*. 2005;14:124-7.
- Blumenthal EZ, Horani A, Frenkel S. The effect of pupil dilation on scanning laser polarimetry with variable cornea compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:E-Abstract 3311.

- Galvão-Filho RP, Susanna RJ. Estudo da camada de fibras nervosas em pacientes normais e glaucomatosos. *Rev Bras Oftalmol.* 1999;58:15-8.
- 143. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology*. 1989;96:1325-8.
- 144. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2012-8.
- 145. 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;123:62-9.
- 146. 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;132:845-54.
- 147. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1583-9.
- 148. 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;42:1993-2003.
- 149. 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;43:140-5.

- 150. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sanchez-Galeana CA, Vasile C, Weinreb RN. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:985-93.
- 151. Paczka JA, Friedman DS, Quigley HA, Barron Y, Vitale S. Diagnostic capabilities of frequency-doubling technology, scanning laser polarimetry, and nerve fiber layer photographs to distinguish glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:188-97.
- 152. Choplin NT, Lundy DC, Dreher AW. Differentiating patients with glaucoma from glaucoma suspects and normal subjects by nerve fiber layer assessment with scanning laser polarimetry. *Ophthalmology*. 1998;105:2068-76.
- 153. Sanchez-Galeana C, Bowd C, Blumenthal EZ, Gokhale PA, Zangwill LM, Weinreb RN. Using optical imaging summary data to detect glaucoma. *Ophthalmology*. 2001;108:1812-8.
- 154. Sinai MJ, Essock EA, Fechtner RD, Srinivasan N. Diffuse and localized nerve fiber layer loss measured with a scanning laser polarimeter: sensitivity and specificity of detecting glaucoma. J *Glaucoma*. 2000;9:154-62.
- 155. Colen TP, Tang NE, Mulder PG, Lemij HG. Sensitivity and specificity of new GDx parameters. *J Glaucoma*. 2004;13:28-33.
- 156. Lauande-Pimentel R, Carvalho RA, Oliveira HC, Goncalves DC, Silva LM, Costa VP. Discrimination between normal and glaucomatous eyes

with visual field and scanning laser polarimetry measurements. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:586-91.

- 157. Susanna Jr. R, 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.
- Trible JR, Schultz RO, Robinson JC, Rothe TL. Accuracy of scanning laser polarimetry in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1298-304.
- 159. 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;9:444-52.
- Medeiros FA, Susanna Jr. R. Comparison of algorithms for detection of localised nerve fibre layer defects using scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:413-9.
- 161. Medeiros FA, Susanna Jr. R. Análise de Fourier para detecção de defeitos localizados na camada de fibras nervosas da retina com a polarimetria a laser. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66:846-53.
- 162. Medeiros FA, Susanna RJ. Análise de Fourier das medidas de espessura da camada de fibras nervosas da retina obtidas com a polarimetria a laser. *Rev Bras Oftalmol.* 2002;61:475-84.
- 163. Essock EA, Sinai MJ, Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN. Fourier analysis of optical coherence tomography and scanning laser polarimetry retinal nerve fiber layer measurements in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1238-45.

- Jindra LF, Van Saarloos PP, Eikelbloom RH, Cooper RL. Fourier analysis of the nerve fiber layer by digital imaging techniques. *Ophthalmic Surg.* 1989;20:370-2.
- 165. Harris CM. The Fourier analysis of biological transients. *J Neurosci Methods.* 1998;83:15-34.
- Essock EA, Sinai MJ, Fechtner RD. Interocular symmetry in nerve fiber layer thickness of normal eyes as determined by polarimetry. *J Glaucoma.* 1999;8:90-8.
- 167. Kurimoto Y, Matsuno K, Kaneko Y, Umihira J, Yoshimura N.
 Asymmetries of the retinal nerve fibre layer thickness in normal eyes.
 Br J Ophthalmol. 2000;84:469-72.
- Galvão-Filho RP, Susanna RJ. Estudo da simetria da espessura da camada de fibras nervosas em indivíduos normais. *Rev Bras Oftalmol.* 1998;57:935-9.
- Kwon YH, Hong S, Honkanen RA, Alward WL. Correlation of automated visual field parameters and peripapillary nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *J Glaucoma*. 2000;9:281-8.
- 170. Shirakashi M, Abe H, Sawaguchi S, Funaki S. Measurement of thickness of retinal nerve fiber layer by scanning laser polarimetry and high-pass resolution perimetry in patients with primary open-angle or normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:641-4.
- 171. Mohammadi K, Bowd C, Weinreb RN, Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM. Retinal nerve fiber layer thickness measurements with scanning laser polarimetry predict glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:592-601.

- 172. Lauande-Pimentel R, Barton K, Poinoosawmy D, Maino A, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Detecção de alterações na camada de fibras nervosas da retina por meio do laser confocal polarizado em hipertensão ocular antes do surgimento de defeitos perimétricos. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67:703-7.
- 173. Garway-Heath DF, Greaney MJ, Caprioli J. Correction for the erroneous compensation of anterior segment birefringence with the scanning laser polarimeter for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1465-74.
- 174. Weinreb RN, Bowd C, Greenfield DS, Zangwill LM. Measurement of the magnitude and axis of corneal polarization with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:901-6.
- Stanworth A, Naylor EJ. The polarization optics of the isolated cornea.
 Br J Ophthalmol, v.34, p.201-11, 1950.
- Van Blokland GJ, Verhelst SC. Corneal polarization in the living human eye explained with a biaxial model. *J Opt Soc Am A*. 1987;4:82-90.
- 177. Brink HB. Birefringence of the human crystalline lens in vivo. *J Opt Soc Am A.* 1991;8:1788-93.
- 178. Gotzinger E, Pircher M, Sticker M, Fercher AF, Hitzenberger CK. Measurement and imaging of birefringent properties of the human cornea with phase-resolved, polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2004;9:94-102.
- 179. 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;129:715-22.

- Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:2221-8.
- 181. Sjostrand J, Popovic Z, Conradi N, Marshall J. Morphometric study of the displacement of retinal ganglion cells subserving cones within the human fovea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237:1014-23.
- 182. 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;121:961-6.
- 183. 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;45:1823-9.
- Reus NJ, Lemij HG. The relationship between standard automated perimetry and GDx VCC measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:840-5.
- Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. Visualization of localized retinal nerve fiber layer defects with the GDx with individualized and with fixed compensation of anterior segment birefringence. *Ophthalmology*. 2003;110:1512-6.
- 186. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mohammadi K, Weinreb RN. Comparison of scanning laser polarimetry using variable corneal compensation and retinal nerve fiber layer photography for detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:698-704.

- 187. 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;135:521-9.
- Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of the GDx VCC for glaucoma. *Ophthalmology*. 2004;111:1860-5.
- 189. Bowd C, Medeiros FA, Zhang Z, Zangwill LM, Hao J, Lee TW, Sejnowski TJ, Weinreb RN, Goldbaum MH. Relevance vector machine and support vector machine classifier analysis of scanning laser polarimetry retinal nerve fiber layer measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1322-9.
- 190. Medeiros FA, Zangwill L, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Use of progressive glaucomatous optic disc change as the reference standard for evaluation of diagnostic tests in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* (em publicação).
- Henderson PA, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Relationship between central corneal thickness and retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients. *Ophthalmology*. 2005;112:251-6.
- 192. Medeiros FA, Susanna Jr. R. Retinal nerve fiber layer loss after traumatic optic neuropathy detected by scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:920-1.
- 193. Miyahara T, Kurimoto Y, Kurokawa T, Kuroda T, Yoshimura N. Alterations in retinal nerve fiber layer thickness following indirect traumatic optic neuropathy detected by nerve fiber analyzer, GDx-N. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:361-4.

- 194. Meier FM, Bernasconi P, Sturmer J, Caubergh MJ, Landau K. Axonal loss from acute optic neuropathy documented by scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:285-7.
- 195. Colen TP, Van Everdingen JA, Lemij HG. Axonal loss in a patient with anterior ischemic optic neuropathy as measured with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:847-50.
- Lopes JF, Susanna Jr. R. Scanning laser polarimetry and progression of visual field defects after intraocular pressure increase. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1500-1.
- 197. Gunvant P, Zheng Y, Essock EA, Chen PP, Greenfield DS, Bagga H, Boehm MD. Predicting subsequent visual field loss in glaucomatous subjects with disc hemorrhage using retinal nerve fiber layer polarimetry. *J Glaucoma*. 2005;14:20-5.
- 198. Boehm MD, Nedrud C, Greenfield DS, Chen PP. Scanning laser polarimetry and detection of progression after optic disc hemorrhage in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:189-94.
- 199. Yamada N, Tomita G, Yamamoto T, Kitazawa Y. Changes in the nerve fiber layer thickness following a reduction of intraocular pressure after trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2000;9:371-5.
- 200. Medeiros FA, Borges AS, Susanna RJ. Alterações longitudinais na espessura da camada de fibras nervosas da retina após trabeculectomia. *Rev Bras Oftalmol.* 2001;60:619-27.
- Tavares IM. Avaliação das alterações anatômicas e funcionais após a trabeculectomia [Tese]. São Paulo: Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina; 2004.

- Burgoyne CF, Quigley HA, Varma R. Comparison of clinician judgment with digitized image analysis in the detection of induced optic disk change in monkey eyes. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:176-83.
- 203. lester M, Rolando M, Macri A. Three-dimensional optic nerve head algorithm for the detection of glaucomatous damage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239;469-73.
- 204. Azuara-Blanco A, Katz LJ, Spaeth GL, Nicholl J, Lanzl IM. Detection of changes of the optic disc in glaucomatous eyes: clinical examination and image analysis with the Topcon Imagenet system. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78;647-50.
- 205. Vitale S, Smith TD, Quigley T, Kerrigan-Baumrind TA, Pease TE, Varma R, Friedman TS, Katz J, Tielsch JM. Screening performance of functional and structural measurements of neural damage in openangle glaucoma: a case-control study from the Baltimore Eye Survey. *J Glaucoma*. 2000;9:346-56.
- 206. Dandona L, Quigley HA, Jampel HD. Reliability of optic nerve head topographic measurements with computerized image analysis. *Am J Ophthalmol.* 1989;108:414-21.
- 207. Dandona L, Quigley HA, Jampel HD. Variability of depth measurements of the optic nerve head and peripapillary retina with computerized image analysis. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:1786-92.
- 208. Nanba K, Iwata K. [Optic disc measurements with computerized image analysis in normals, ocular hypertensives and glaucomas]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1991;95:174-83.

- Chihara E, Takahashi F, Chihara K. Assessment of optic disc topography with scanning laser ophthalmoscope. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993;231:1-6.
- Funk J, Dieringer T, Grehn F. Correlation between neuroretinal rim area and age in normal subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989;227:544-8.
- Caprioli J, Miller JM. Videographic measurements of optic nerve topography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:1294-8.
- 212. Bishop KI, Werner EB, Krupin T, Kozart DM, Beck SR, Nunan FA, Wax MB. Variability and reproducibility of optic disk topographic measurements with the Rodenstock Optic Nerve Head Analyzer. *Am J Ophthalmol.* 1988;106:696-702.
- Caprioli J, Miller JM. Correlation of structure and function in glaucoma. Quantitative measurements of disc and field. *Ophthalmology*. 1988;95:723-7.
- 214. Caprioli J, Miller JM. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:1683-5.
- 215. Caprioli J, Miller JM, Sears M. Quantitative evaluation of the optic nerve head in patients with unilateral visual field loss from primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1987;94:1484-7.
- 216. Weinreb RN. Laser scanning tomography to diagnose and monitor glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 1993;4:3-6.
- 217. Webb RH, Hughes GW. Scanning laser ophthalmoscope. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1981;28:488-92.

- Woon WH, Fitzke FW, Bird AC, Marshall J. Confocal imaging of the fundus using a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol*, 1992;76:470-4.
- Bartsch DU, Freeman WR. Laser-tissue interaction and artifacts in confocal scanning laser ophthalmoscopy and tomography. *Neurosci Biobehav Rev.* 1993;17:459-67.
- 220. Zinser G, Harbath U, Schroder H. Formation and analysis of threedimensional data with the laser tomographic scanner LTS. In: Nasemann JE, Burk ROW, ed. *Laser scanning ophthalmoscopy and tomography*. Munchen: Quintessenz; 1990. p. 243-52.
- 221. Zinser G, Wijnaends V, Resandt RN, Dreher AW, Al E. Confocal laser tomographic scanning of the eye. *SPIE*. 1989;1161:337-44.
- 222. Dreher AW, Weinreb RN. Accuracy of topographic measurements in a model eye with the laser tomographic scanner. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991;32:2992-6.
- 223. Geyer O, Michaeli-Cohen A, Silver DM, Versano D, Neudorfer M, Dzhanov R, Lazar M. Reproducibility of topographic measures of the glaucomatous optic nerve head. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:14-7.
- 224. Cullinane AB, Waldock A, Diamond J P, Sparrow JM. Optic disc cup slope and visual field indices in normal, ocular hypertensive and early glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:555-9.
- 225. Dong J, Chihara E. Slope analysis of the optic disc in eyes with ocular hypertension and early normal tension glaucoma by confocal scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:56-62.

- 226. Ahn BS, Kee C. Ability of a confocal scanning laser ophthalmoscope (TopSS) to detect early glaucomatous visual field defect. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:852-5.
- 227. Sampaolesi R, Sampaolesi J. Tomografia confocal de la Retina y del Nervio Optico. Relato Anual 1995. Archivos de Oftalmología de Buenos Aires. 1997;70:77-85.
- Iester 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;132:57-62.
- 229. Zangwill L, Irak I, Berry CC, Garden V, De Souza Lima M, Weinreb RN. Effect of cataract and pupil size on image quality with confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:983-90.
- Zangwill LM, Berry CC, Weinreb RN. Optic disc topographic measurements after pupil dilation. *Ophthalmology.* 1999;106:1751-5.
- 231. Burk RO, Rendon R. Clinical detection of optic nerve damage: measuring changes in cup steepness with use of a new image alignment algorithm. *Surv Ophthalmol.* 2001;45 Suppl 3:S297-303. Discussion S32-4.
- 232. Burk RO, Vihanninjoki K, Bartke T, Tuulonen A, Airaksinen PJ, Volcker HE, Konig JM. Development of the standard reference plane for the Heidelberg retina tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000;238:375-84.
- 233. Chen E, Gedda U, Landau I. Thinning of the papillomacular bundle in the glaucomatous eye and its influence on the reference plane of the Heidelberg retinal tomography. *J Glaucoma*. 2001;10:386-9.

- Park KH, Caprioli J. Development of a novel reference plane for the Heidelberg retina tomograph with optical coherence tomography measurements. *J Glaucoma*. 2002;11:385-91.
- Tan JC, White E, Poinoosawmy D, Hitchings RA. Validity of rim area measurements by different reference planes. *J Glaucoma*. 2004;13:245-50.
- 236. Tan JC, Hitchings RA. Reference plane definition and reproducibility in optic nerve head images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1132-7.
- 237. Weinreb RN, Lusky M, Bartsch DU, Morsman D. Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:636-8.
- Bathija R, Zangwill L, Berry CC, Sample PA, Weinreb RN. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma*. 1998;7:121-7.
- 239. Chauhan BC, Leblanc RP, Mccormick TA, Rogers JB. Test-retest variability of topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma and control subjects. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:9-15.
- 240. Janknecht P, Funk J. [The Heidelberg Retina Tomograph: reproducibility and measuring errors in different pupillary widths using a model eye]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1994;205:98-102.
- 241. Rohrschneider K, Burk RO, Kruse FE, Volcker HE. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. *Ophthalmology*. 1994;101:1044-9.

- 242. Brigatti L, Weitzman M, Caprioli J. Regional test-retest variability of confocal scanning laser tomography. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:433-40.
- Hatch WV, Flanagan JG, Williams-Lyn DE, Buys YM, Farra T, Trope GE. Interobserver agreement of Heidelberg retina tomograph parameters. *J Glaucoma*, 1999;8:232-7.
- 244. Miglior S, Albe E, Guareschi M, Rossetti L, Orzalesi N. Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of optic disc stereometric parameters by Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology*. 2002;109:1072-7.
- 245. 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;83:664-9.
- 246. 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;11:321-8.
- 247. Ikram MK, Borger PH, Assink JJ, Jonas JB, Hofman A, De Jong PT. Comparing ophthalmoscopy, slide viewing, and semiautomated systems in optic disc morphometry. *Ophthalmology.* 2002;109:486-93.
- Zangwill LM, Chang CF, Williams JM, Weinreb RN. New technologies for diagnosing and monitoring glaucomatous optic neuropathy. *Optom Vis Sci.* 1999;76:526-36.
- 249. 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;82:362-6.
- Vihanninjoki K, Tuulonen A, Burk RO, Airaksinen PJ. Comparison of optic disc measurements by Heidelberg Retina Tomograph and manual planimetric techniques. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:512-5.
- 251. Dichtl A, Jonas JB, Mardin CY. Comparison between tomographic scanning evaluation and photographic measurement of the neuroretinal rim. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:494-501.
- 252. Saruhan A, Orgul S, Kocak I, Prunte C, Flammer J. Descriptive information of topographic parameters computed at the optic nerve head with the Heidelberg retina tomograph. *J Glaucoma*. 1998;7:420-9.
- 253. Yucel YH, Gupta N, Kalichman MW, Mizisin AP, Hare W, De Souza Lima M, Zangwill L, Weinreb RN. Relationship of optic disc topography to optic nerve fiber number in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:493-7.
- 254. 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;120:732-8.
- 255. Eid TM, Spaeth GL, Katz LJ, Azuara-Blanco A, Agusburger J, Nicholl J. Quantitative estimation of retinal nerve fiber layer height in glaucoma and the relationship with optic nerve head topography and visual field. *J Glaucoma*. 1997;6:221-30.

- 256. Tole DM, Edwards MP, Davey KG, Menage MJ. The correlation of the visual field with scanning laser ophthalmoscope measurements in glaucoma. *Eye.* 1998;12 (Pt 4):686-90.
- 257. lester M, Mikelberg FS, Courtright P, Drance SM. Correlation between the visual field indices and Heidelberg retina tomograph parameters. *J Glaucoma*. 1997;6:78-82.
- 258. Emdadi A, Zangwill L, Sample PA, Kono Y, Anton A, Weinreb RN. Patterns of optic disk damage in patients with early focal visual field loss. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:763-71.
- 259. Anton A, Yamagishi N, Zangwill L, Sample PA, Weinreb RN. Mapping structural to functional damage in glaucoma with standard automated perimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol.* 1998;125:436-46.
- 260. Yamagishi N, Anton A, Sample PA, Zangwill L, Lopez A, Weinreb RN. Mapping structural damage of the optic disk to visual field defect in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:667-76.
- Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, Tuulonen A, Laara E.
 Correlation of blue-on-yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2452-9.
- Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, Tuulonen A. Hemifield association between blue-on-yellow visual field and optic nerve head topographic measurements. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236:339-45.
- Bosworth CF, Sample PA, Williams JM, Zangwill L, Lee B, Weinreb RN. Spatial relationship of motion automated perimetry and optic disc

topography in patients with glaucomatous optic neuropathy. *J Glaucoma*. 1999;8:281-9.

- 264. Wu LL, Suzuki Y, Kunimatsu S, Araie M, Iwase A, Tomita G. Frequency doubling technology and confocal scanning ophthalmoscopic optic disc analysis in open-angle glaucoma with hemifield defects. *J Glaucoma*. 2001;10:256-60.
- Tsai CS, Zangwill LM, Sample PA. Correlation of peripapillary retinal height and visual field in glaucoma and normal subjects. *J Glaucoma*. 1995;4:110-6.
- 266. 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;106:2027-32.
- Barboza WL, Susanna R. Estudo de valores estereométricos em olhos glaucomatosos e normais pela tomografia neuro-retiniana projeto piloto. *Rev Bras Oftalmol.* 1998;57:187-92.
- 268. Barboza WL. Avaliação da topografia do disco óptico pela oftalmoscopia confocal por varredura a laser como método diagnóstico de glaucoma [Tese]. São Paulo: Departamento de Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000.
- Zangwill LM, Van Horn S, De Souza Lima M, Sample PA, Weinreb RN. Optic nerve head topography in ocular hypertensive eyes using confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:520-5.

- Hatch WV, Flanagan JG, Etchells EE, Williams-Lyn DE, Trope GE.
 Laser scanning tomography of the optic nerve head in ocular hypertension and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:871-6.
- Gundersen KG, Heijl A, Bengtsson B. Sensitivity and specificity of structural optic disc parameters in chronic glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74:120-5.
- 272. 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.
- Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:2393-401.
- 274. Bowd C, Chan K, Zangwill LM, Goldbaum MH, Lee TW, Sejnowski TJ, Weinreb RN. Comparing neural networks and linear discriminant functions for glaucoma detection using confocal scanning laser ophthalmoscopy of the optic disc. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:3444-54.
- 275. 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;45:3144-51.
- Mikelberg FS., Parfitt CM, Swindale NV, et al. Ability of the Heidelberg Retina Tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma*. 1995;4:242-7.

- 277. Miglior S, Casula M, Guareschi M, Marchetti I, lester M, Orzalesi N. Clinical ability of Heidelberg retinal tomograph examination to detect glaucomatous visual field changes. *Ophthalmology*. 2001;108:1621-7.
- Kesen MR, Spaeth GL, Henderer JD, Pereira ML, Smith AF, Steinmann WC. The Heidelberg Retina Tomograph vs clinical impression in the diagnosis of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:613-6.
- Iester M, Mardin CY, Budde WM, Junemann AG, Hayler JK, Jonas JB. Discriminant analysis formulas of optic nerve head parameters measured by confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma*. 2002;11:97-104.
- Iester M, Jonas JB, Mardin CY, Budde WM. Discriminant analysis models for early detection of glaucomatous optic disc changes. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:464-8.
- 281. Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology.* 1993;100:63-8.
- 282. Wollstein G, Garway-Heath DF, Fontana L, Hitchings RA. Identifying early glaucomatous changes. Comparison between expert clinical assessment of optic disc photographs and confocal scanning ophthalmoscopy. *Ophthalmology*. 2000;107:2272-7.
- 283. Kamal DS, Garway-Heath DF, Hitchings RA, Fitzke FW. Use of sequential Heidelberg retina tomograph images to identify changes at the optic disc in ocular hypertensive patients at risk of developing glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:993-8.
- 284. Kamal DS, Viswanathan AC, Garway-Heath DF, Hitchings RA,Poinoosawmy D, Bunce C. Detection of optic disc change with the

Heidelberg retina tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:290-4.

- 285. Tan JC, Hitchings RA. Optimizing and validating an approach for identifying glaucomatous change in optic nerve topography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1396-403.
- 286. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, Hao J, Chan K, Lee TW, Sejnowski TJ, Goldbaum MH, Sample PA, Crowston JG, Weinreb RN. Confocal scanning laser ophthalmoscopy classifiers and stereophotograph evaluation for prediction of visual field abnormalities in glaucoma-suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2255-62.
- Chauhan BC, Blanchard JW, Hamilton DC, Leblanc RP. Technique for detecting serial topographic changes in the optic disc and peripapillary retina using scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:775-82.
- 288. Chauhan BC, Mccormick TA, Nicolela MT, Leblanc RP. Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma: comparison of scanning laser tomography with conventional perimetry and optic disc photography. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1492-9.
- 289. Tan JC, Hitchings RA. Approach for identifying glaucomatous optic nerve progression by scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2621-6.
- 290. Tan JC, Garway-Heath DF, Fitzke FW, Hitchings RA. Reasons for rim area variability in scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1126-31.

- 291. Azuara-Blanco A, Spaeth GL. Methods to objectify reversibility of glaucomatous cupping. *Curr Opin Ophthalmol.* 1997;8:50-4.
- 292. Park KH, Kim DM, Youn DH. Short-term change of optic nerve head topography after trabeculectomy in adult glaucoma patients as measured by Heidelberg retina tomograph. *Korean J Ophthalmol.* 1997;11:1-6.
- 293. Topouzis F, Peng F, Kotas-Neumann R, Garcia R, Sanguinet J, Yu F, Coleman AL. Longitudinal changes in optic disc topography of adult patients after trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1999;106:1147-51.
- Irak I, Zangwill L, Garden V, Shakiba S, Weinreb RN. Change in optic disk topography after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:690-5.
- 295. Kotecha A, Siriwardena D, Fitzke FW, Hitchings RA, Khaw PT. Optic disc changes following trabeculectomy: longitudinal and localisation of change. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:956-61.
- 296. Bowd C, Weinreb RN, Lee B, Emdadi A, Zangwill LM. Optic disk topography after medical treatment to reduce intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:280-6.
- Lee BL, Zangwill L, Weinreb RN. Change in optic disc topography associated with diurnal variation in intraocular pressure. *J Glaucoma*. 1999;8:221-3.
- 298. Gundersen KG, Heijl A, Bengtsson B. Age, gender, IOP, refraction and optic disc topography in normal eyes. A cross-sectional study using raster and scanning laser tomography. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:170-5.

- Garway-Heath DF, Wollstein G, Hitchings RA. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:840-5.
- 300. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, Mohammadi K, Amini P, Sankary TM, Weinreb RN. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 2002;19:197-207.
- 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;254:1178-81.
- 302. Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett.* 1988;13:186-8.
- Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. J Biomed Opt. 2004;9:47-74.
- 304. 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;112:229-37.
- 305. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, Birngruber R, Cain CP, Dicarlo CD, Roach WP. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:1425-8.
- 306. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:325-32.

- Chauhan DS, Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2332-42.
- 308. Costa RA, Calucci D, Skaf M, Cardillo JA, Castro JC, Melo Jr. LA, Martins MC, Kaiser PK. Optical coherence tomography 3: Automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2399-406.
- 309. 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;240:362-71.
- Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2000;107:2278-82.
- 311. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppardi E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology*, 2003;110:190-5.
- 312. Jones AL, Sheen NJ, North RV, Morgan JE. The Humphrey optical coherence tomography scanner: quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fibre layer. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:673-7.
- 313. 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;13:238-44.

- 314. 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;45:1716-24.
- 315. 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;113:586-96.
- 316. Soliman MA, Van Den Berg TJ, Ismaeil AA, De Jong LA, De Smet MD. Retinal nerve fiber layer analysis: relationship between optical coherence tomography and red-free photography. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:187-95.
- 317. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, Amini P, Sample PA, Zangwill LM, Weinreb RN. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2003;110:2185-91.
- 318. Sanchez-Galeana CA, Bowd C, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry results are correlated with optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements in glaucomatous eyes. *Ophthalmology.* 2004;111:1866-72.
- 319. Mok KH, Lee VW, So KF. Retinal nerve fiber layer measurement by optical coherence tomography in glaucoma suspects with shortwavelength perimetry abnormalities. *J Glaucoma*. 2003;12:45-9.
- Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucci MG.
 Correlation between optical coherence tomography, pattern

electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2001;108:905-12.

- 321. Parisi V, Manni G, Gandolfi SA, Centofanti M, Colacino G, Bucci MG. Visual function correlates with nerve fiber layer thickness in eyes affected by ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:1828-33.
- 322. 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;110:177-89.
- 323. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:513-20.
- 324. Williams ZY, Schuman JS, Gamell L, Nemi A, Hertzmark E, Fujimoto JG, Mattox C, Simpson J, Wollstein G. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:538-46.
- Budenz DL, Michael A, Chang RT, Mcsoley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology*. 2005;112:3-9.
- 326. Leung CK, Chan WM, Yung WH, Ng AC, Woo J, Tsang MK, Tse RK. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2005;112:391-400.

- Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS.
 Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:39-43.
- 328. Nouri-Mahdavi, K, Hoffman, D, Tannenbaum, D. P, Law, S. K, Caprioli, J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:228-35.
- 329. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, Mattox C, Pedut-Kloizman R, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson E. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1999;106:570-9.
- 330. 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;13:142-4.
- 331. Leung CK, Yung WH, Ng AC, Woo J, Tsang MK, Tse KK. Evaluation of scanning resolution on retinal nerve fiber layer measurement using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. J *Glaucoma*. 2004;13:479-85.
- 332. 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;105:224-31.
- 333. Giovannini A, Amato G, Mariotti C. The macular thickness and volume in glaucoma: an analysis in normal and glaucomatous eyes using OCT. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 2002;236:34-6.

- 334. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, Heltzer J, Velazques LJ, Fujimoto JG, Mattox C. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:838-43.
- 335. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:41-6.
- 336. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna Jr. R, 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;139:44-55.
- 337. 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;135:504-12.
- Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:22-6.
- 339. Medeiros FA, Moura FC, Vessani RM, Susanna Jr. R, Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:406-8.
- Aydin A, Wollstein G, Price LL, Fujimoto JG, Schuman JS. Optical coherence tomography assessment of retinal nerve fiber layer thickness changes after glaucoma surgery. *Ophthalmology*. 2003;110:1506-11.

- Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology*. 1994;101:1445-55.
- Hodapp E, Parrish II, RK, Anderson DR. *Clinical decisions in Glaucoma*. St Louis, Mo: Mosby-Year Book; 1993.
- Susanna Jr, R, Medeiros FA. Nervo Óptico no Glaucoma. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003. p. 163-76.
- 344. Zhou Q, Reed J, Betts R, Trost P, Wallace CRB, Li G, Winnick R, Papworth W, Sinai M. Detection of glaucomatous retinal nerve fiber layer damage by scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. SPIE *Ophthalmic Technologies* XIII, 2003;4951:1-10.
- 345. Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NVSLG, Drance SM, Gosine R. Ability of the Heidelberg Retina Tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma*. 1995;4:242-7.
- 346. Liebmann JM, Bowd C, Medeiros FA, Schuman JS. Optical coherence tomography. In: Weinreb RN, Greve EL., ed. *Glaucoma Diagnosis. Structure and Function*. The Hague, The Netherlands: Kugler Publications, 2004, p. 71-82.
- 347. Hanley JA, Mcneil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.
- Zhou X-H, Obuchowski NA, Mcclish DK. Statistical Methods in Diagnostic Medicine. New York:: John Wiley & Sons, Inc.; 2002. Cap.4, p.110-37.

- 349. Delong ER, Delong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-45.
- 350. Obuchowski NA, Lieber ML. Confidence intervals for the receiver operating characteristic area in studies with small samples. *Acad Radiol.* 1998;5:561-71.
- Dorfman DD, Alf E. Maximum likelihood estimation of parameters of signal detection theory and determination of confidence intervals rating method data. *Journal of Mathematical Psychology.* 1969;6:487-96.
- 352. Mcclish DK. Analyzing a portion of the ROC curve. *Med Decis Making*. 1989;9:190-5.
- 353. Mcclish DK. Determining a range of false-positive rates for which ROC curves differ. *Med Decis Making*. 1990;10:283-7.
- Jiang Y, Metz CE, Nishikawa RM. A receiver operating characteristic partial area index for highly sensitive diagnostic tests. *Radiology*. 1996;201:745-50.
- 355. Zhang DD, Zhou XH, Freeman Jr DH, Freeman JL. A non-parametric method for the comparison of partial areas under ROC curves and its application to large health care data sets. *Stat Med.* 2002;21:701-15.
- 356. Pepe MS. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. New York, Oxford University Press, 2003, Cap.2: Measures of accuracy for binary tests, p.14-34.
- 357. Platt RW, Hanley JA, Yang H. Bootstrap confidence intervals for the sensitivity of a quantitative diagnostic test. *Stat Med.* 2000;19:313-22.

- 358. Zhou XH, Qin G. Improved confidence intervals for the sensitivity at a fixed level of specificity of a continuous-scale diagnostic test. *Stat Med.* 2005;24:465-77.
- 359. Linnet K. Comparison of quantitative diagnostic tests: type I error, power, and sample size. *Stat Med.* 1987;6:147-58.
- Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med.* 1978;299:926-30.
- Mulherin SA, Miller WC. Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation. *Ann Intern Med.* 2002;137:598-602.
- 362. Weinstein S, Obuchowski NA, Lieber ML. Clinical evaluation of diagnostic tests. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:14-9.
- 363. Goehring C, Perrier A, Morabia A. Spectrum bias: a quantitative and graphical analysis of the variability of medical diagnostic test performance. *Stat Med.* 2004;23:125-35.
- 364. Lachs MS, Nachamkin I, Edelstein PH, Goldman J, Feinstein AR, Schwartz JS. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. *Ann Intern Med.* 1992;117:135-40.
- 365. Curtin F, Morabia A, Pichard C, Slosman DO. Body mass index compared to dual-energy x-ray absorptiometry: evidence for a spectrum bias. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:837-43.

- 366. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell Jr. FE, Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis. *Am J Med.* 1984;77:64-71.
- Tosteson AN, Begg CB. A general regression methodology for ROC curve estimation. *Med Decis Making*. 1988;8:204-15.
- Pepe MS. Three approaches to regression analysis of receiver operating characteristic curves for continuous test results. *Biometrics*. 1998;54:124-35.
- Leisenring W, Pepe MS, Longton G. A marginal regression modelling framework for evaluating medical diagnostic tests. *Stat Med*. 1997;16:1263-81.
- Martus P, Stroux A, Junemann AM, Korth M, Jonas JB, Horn FK, Ziegler A. GEE approaches to marginal regression models for medical diagnostic tests. *Stat Med*. 2004;23:1377-98.
- Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73:13-22.
- 372. Radack KL, Rouan G, Hedges J. The likelihood ratio. An improved measure for reporting and evaluating diagnostic test results. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110:689-93.
- 373. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1994;271:703-7.
- 374. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. N Engl J Med. 1975;293:257.

- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. In: ed. *Clinical Epidemiology: The Essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 43-74.
- Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:763-70.
- Leisenring W, Pepe MS. Regression modelling of diagnostic likelihood ratios for the evaluation of medical diagnostic tests. *Biometrics*. 1998;54:444-52.
- 378. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. New York: Wiley; 1981. p. 212-36.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-74.
- 380. Mckenzie DP, Mackinnon AJ, Peladeau N, Onghena P, Bruce PC, Clarke DM, Harrigan S, Mcgorry PD. Comparing correlated kappas by resampling: is one level of agreement significantly different from another? J Psychiatr Res. 1996;30:483-92.
- Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *Br Med J*. 1995;310:170.
- Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *Br Med J*. 1998;316:1236-8.
- 383. Obuchowski NA. Determining sample size for ROC studies: what is reasonable for the expected difference in tests' ROC areas? Acad Radiol. 2003;10:1327-8.

- 384. Bourne RA, Medeiros FA, Bowd C, Jahanbakhsh K, Zangwill LM, Webb RH. Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1280-5.
- 385. Pepe MS. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. New York: Oxford University Press, Inc.; 2003. Cap. 4, p.86-92.
- Mardin CY, Hothorn T, Peters A, Junemann AG, Nguyen NX, Lausen B. New glaucoma classification method based on standard Heidelberg Retina Tomograph parameters by bagging classification trees. *J Glaucoma*. 2003;12:340-6.
- Hothorn T, Lausen B. Bagging tree classifiers for laser scanning images: a data- and simulation-based strategy. *Artif Intell Med*. 2003;27:65-79.
- 388. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1730-42.
- 389. Gallagher EJ. Clinical utility of likelihood ratios. *Ann Emerg Med.* 1998;31:391-7.
- Moons KG, Harrell FE. Sensitivity and specificity should be deemphasized in diagnostic accuracy studies. *Acad Radiol.* 2003;10:670-2.
- Johnson NP. Advantages to transforming the receiver operating characteristic (ROC) curve into likelihood ratio co-ordinates. *Stat Med.* 2004;23:2257-66.

- Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL, Ginsberg JS. Does this patient have pulmonary embolism? JAMA. 2003;290:2849-58.
- 393. Rothman R, Owens T, Simel DL. Does this child have acute otitis media? JAMA. 2003;290:1633-40.
- Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA. 2002;287:2701-10.
- 395. Lederle FA, Simel DL. The rational clinical examination. Does this patient have abdominal aortic aneurysm? JAMA. 1999;281:77-82.
- 396. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? JAMA. 1998;280:1256-63.
- 397. Tandberg D, Deely JJ, O'malley AJ. Generalized likelihood ratios for quantitative diagnostic test scores. *Am J Emerg Med.* 1997;15:694-9.
- 398. Rifkin RD. Maximum Shannon information content of diagnostic medical testing. Including application to multiple non-independent tests. *Med Decis Making*. 1985;5:179-90.
- 399. Brown MD, Reeves MJ. Evidence-based emergency medicine/skills for evidence-based emergency care. Interval likelihood ratios: another advantage for the evidence-based diagnostician. *Ann Emerg Med*, 2003;42:292-7.
- 400. Moons KG, Van ES GA, Deckers JW, Habbema JD, Grobbee DE. Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and bayes'

theorem in assessing diagnostic probabilities: a clinical example. *Epidemiology*. 1997;8:12-7.

- 401. Philbrick, J. T, Horwitz, R. I, Feinstein, A. R, Langou, R. A, Chandler, J. P. The limited spectrum of patients studied in exercise test research. Analyzing the tip of the iceberg. JAMA. 1982;248:2467-70.
- 402. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Moher D, Rennie D, De Vet HC, Lijmer JG. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2003;138:W1-12.
- 403. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, De Vet HC. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. Ann Intern Med. 2003;138:40-4.
- 404. Yamada N, Chen PP, Mills RP, Leen MM, Stamper RL, Lieberman MF, Xu L, Stanford DC. Glaucoma screening using the scanning laser polarimeter. *J Glaucoma*. 2000;9:254-61.
- 405. Nguyen NX, Horn FK, Hayler J, Wakili N, Junemann A, Mardin CY. Retinal nerve fiber layer measurements using laser scanning polarimetry in different stages of glaucomatous optic nerve damage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:608-14.
- 406. Choplin NT, Lundy DC. The sensitivity and specificity of scanning laser polarimetry in the detection of glaucoma in a clinical setting. *Ophthalmology*. 2001;108:899-904.
- 407. Mardin CY, Horn FK, Jonas JB, Budde WM. Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:299-304.

- 408. Teixeira RMB, Potting MHR, Almeida HG. Relação entre a avaliação biomicroscópica e a topografia do disco óptico em pacientes glaucomatosos e suspeitos. *Rev Bras Oftalmol.* 2003;62:554-62.
- 409. lester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology*. 1997;104:545-8.
- 410. Costa VP, Lauande-Pimentel R, Fonseca RA, Magacho L. The influence of age, sex, race, refractive error and optic disc parameters on the sensitivity and specificity of scanning laser polarimetry. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:419-25.
- 411. Streiner DL. Breaking up is hard to do: the heartbreak of dichotomizing continuous data. *Can J Psychiatry*. 2002;47:262-6.
- Mardin CY, Horn FK. Influence of optic disc size on the sensitivity of the Heidelberg Retina Tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236:641-5.
- 413. Savini G, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, Ross-Cisneros FN, Barboni P. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:489-92.
- 414. Toprak AB, Yilmaz OF. Relation of optic disc topography and age to thickness of retinal nerve fibre layer as measured using scanning laser polarimetry, in normal subjects. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:473-8.
- 415. Funaki S, Shirakashi M, Abe H. Relation between size of optic disc and thickness of retinal nerve fibre layer in normal subjects. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:1242-5.

- 416. Varma R, Skaf M, Barron E. Retinal nerve fiber layer thickness in normal human eyes. *Ophthalmology*. 1996;103:2114-9.
- 417. Radius RL. Thickness of the retinal nerve fiber layer in primate eyes. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:1625-9.