



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Estudo da regra ISNT numa população normal

(Versão final após defesa)

Sónia Carina Curto Pedro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Optometria em Ciências da Visão

(2º ciclo de estudos)

Orientador: Dr. Ivo Miguel da Fonseca Gravito Soares

Co-orientador: Prof. Doutor Vasco Miguel Nina de Almeida

Covilhã, Março de 2019

Dedicatória

Dedico esta dissertação à minha mãe, aos meus avós maternos e à minha irmã que sempre fizeram tudo o que podiam para que eu concluísse esta fase da minha vida.

Agradecimentos

Ao Professor Ivo Soares e Professor Doutor Vasco Almeida pela ajuda, conselhos e ensinamentos disponibilizados na elaboração desta dissertação.

À Professora Sandra Vaz por toda a ajuda e simpatia na realização da parte estatística.

À minha mãe guerreira, por todo o apoio e esforço que fez e continua a fazer por mim em todas as fases da minha vida.

Aos meus avós Clemente e Isabel por nunca deixarem que nada me faltasse mesmo nas alturas mais difíceis.

À minha irmã por estar sempre comigo e por ser também um apoio para mim e nunca me deixar desistir.

Ao meu namorado, um dos maiores pilares da minha vida. Por todo o apoio, ajuda e dedicação que me transmite, não só ao longo desta dissertação como em fases mais difíceis da minha vida.

Aos meus amigos de infância que sempre têm uma palavra de apoio para mim e estão comigo como verdadeiros irmãos.

Aos meus amigos que a universidade me deu a conhecer principalmente aos “senadoruns” que me acompanharam nestes 6 maravilhosos anos. Por todos os momentos que passámos ao longo desta vida académica, sem vocês não teria sido tão maravilhoso.

À Cláudia, uma amiga de universidade que se tornou como uma irmã. A ti o meu muito obrigado por tudo.

Agradecimento especial à Rafaela por toda a ajuda na recolha dos dados e pelos bons momentos passados.

A todos vocês o meu gigante obrigado.

Nunca serão esquecidos

Resumo

O glaucoma é uma neuropatia ótica progressiva, geralmente associada a um aumento da pressão intraocular (PIO), que resulta em danos estruturais na cabeça do nervo ótico (CNO) e perda funcional do campo de visão. O diagnóstico precoce das alterações da CNO é de extrema importância, já que estas alterações antecedem, muitas vezes, a perda de visão.

Em pacientes considerados normais verificou-se que o anel neuroretiniano obedece a um padrão específico em termos de largura. A borda inferior é a mais larga, seguida da borda superior, da borda nasal e, por fim, a borda temporal. Este padrão é codificado como regra ISNT sendo muito utilizado na avaliação da CNO. Mais tarde, verificou-se que a regra ISNT também se aplica à espessura da camada das fibras nervosas da retina (CFNR) em indivíduos normais. Como a diminuição de espessura da CFNR pode ser um sinal de glaucoma, violações da regra ISNT na CFNR podem indicar uma alteração morfológica glaucomatosa.

A grande variabilidade do bordo nasal levou ao aparecimento das variantes da regra ISNT, todas elas sem o envolvimento do bordo nasal. Tem sido bastante estudada a prevalência da regra ISNT e as suas variantes numa população normal. Apesar disso, verifica-se uma grande discrepância na aplicação da regra ISNT entre os vários estudos. Estas discrepâncias baseiam-se essencialmente nas marcações do anel neuroretiniano e nos métodos utilizados.

O objetivo principal deste trabalho consiste em estudar a prevalência da regra ISNT numa população normal. De uma forma mais específica consiste em estudar diferentes formas de anotação e medição e perceber o impacto que estas têm na validade da regra ISNT e suas variantes.

Palavras-chave

ISNT, Glaucoma, Cabeça do nervo ótico, Anel neuroretiniano, CFNR

Abstract

Glaucoma is a progressive optic neuropathy, usually associated with increased intraocular pressure (IOP), which results in structural damage to the optic nerve head (ONH) and functional loss of the field of vision. The early diagnosis of ONH changes is extremely important, since these changes often precede loss of vision.

In patients considered normal, it was verified that the neuroretinal ring obeys a specific pattern in terms of width. The inferior border is the largest, followed by the superior border of the nasal border, and finally the temporal border. This pattern is known as the ISNT rule being widely used in CNO's evaluation. Later, it was found that the ISNT rule also applies to the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) in normal individuals. As the decrease in the thickness of the RNFL may be a sign of glaucoma, violations of the ISNT rule in the RNFL may indicate a glaucomatous morphological change.

The great variability of the nasal border led to the appearance of variants of the ISNT rule, all without the involvement of the nasal joint. The prevalence of the ISNT rule and its variants in a normal population has been well studied. Despite this, there is a large discrepancy in the application of the ISNT rule among the various studies. These discrepancies are essentially based on neuroretinal ring markers and the methods used.

The main objective of this study is to study the prevalence of the ISNT rule in a normal population. In a more specific way, it consists in studying the different forms of annotation and measurement and understanding the impact they have on the validity of the ISNT rule and its variants.

Keywords

ISNT, Glaucoma, optic nerve head, neuroretinal ring, RNFL

Índice

| | |
|--|------|
| Dedicatória..... | iii |
| Agradecimentos | v |
| Resumo | vii |
| Palavras-chave | vii |
| Abstract..... | ix |
| Keywords | ix |
| Índice | xi |
| Lista de Figuras..... | xiii |
| Lista de Tabelas..... | xvii |
| Lista de Acrónimos..... | xix |
| Capítulo 1 - Introdução | 1 |
| 1.1 Metodologias imagiológicas | 2 |
| 1.1.1 Retinografia..... | 2 |
| 1.1.2 Tomografia de coerência ótica (OCT)..... | 3 |
| 1.1.3 Dispositivos de varrimento a laser | 5 |
| 1.2 A cabeça do nervo ótico..... | 7 |
| 1.2.1 Anatomia do disco ótico: Colocalização imagiológica..... | 11 |
| 1.2.2 Delimitação da margem do disco ótico: colocação imagiológica | 14 |
| 1.2.3 Delimitação da escavação ótica | 16 |
| 1.3 Regra ISNT | 17 |
| 1.3.1 Medição da regra ISNT em retinografias | 19 |
| 1.4 Objetivos..... | 21 |
| Capítulo 2 - Métodos | 22 |
| 2.1 Avaliação da espessura da CFNR | 23 |
| 2.2 Avaliação de retinografias | 24 |
| 2.3 Análise estatística | 29 |
| Capítulo 3 - Resultados | 30 |
| Capítulo 4 - Discussão..... | 35 |
| Capítulo 5 - Conclusão e trabalho futuro | 42 |
| Bibliografia..... | 44 |
| Anexo(s) | 49 |
| Anexo I..... | 50 |
| Resultados do Anomaloscópio examinador 1 | 50 |
| Anexo II..... | 52 |
| Resultados do Anomaloscópio examinador 2 | 52 |
| Anexo III | 54 |
| Resultados do Anomaloscópio examinador 3 | 54 |

| | |
|---|----|
| Anexo IV | 56 |
| Carta explicativa ao participante do estudo | 56 |
| Anexo V | 58 |
| Consentimento informado | 58 |
| Anexo VI | 60 |
| Parecer da comissão de ética | 60 |
| Anexo VII | 62 |
| Ficha de registo..... | 62 |
| Anexo VIII | 64 |
| EAOO Annual Conference ROME 2019 | 64 |
| Anexo IX | 67 |
| Poster CIOCV 2018..... | 67 |

Lista de Figuras

Figura 1.1: Imagem de fundo do olho normal com identificação das estruturas e trajeto de fibras nervosas. FAZ-Zona foveal avascular; D-Margem externa do anel neuroretiniano; C-Escavação ótica; N- Anel neuroretiniano; F- Trajeto das fibras nervosas; V-veia; e A- Artéria.

Figura 1.2: Retinografia não-midriática.

Figura 1.3: Exemplo do funcionamento do OCT como uma técnica de “biópsia ótica”.

Figura 1.4: Representação dos vários varrimentos do OCT. (a) Sinal de luz refletida de um varrimento axial na direção zz (A-scan). (b) Varrimento bidimensional numa retina humana saudável (B-scan). (c) Varrimento tridimensional de uma retina saudável com a sobreposição da retinografia (C-Scan).

Figura 1.5: Exemplo de um B-scan da CNO.

Figura 1.6: Configuração geral de um dispositivo de varrimento a laser confocal.

Figura 1.7: Configuração ótica de uma cSLO.

Figura 1.8: Imagem da CNO adquirida por um cSLO

Figura 1.9: Corte esquemático de um objeto 3D através da tomografia de varrimento a laser confocal (b) Representação dos pontos da imagem em cada plano focal.

Figura 1.10: (a) Topografia bidimensional da CNO. (b) Imagem de refletância da CNO.

Figura 1.11: Secção meridional esquemática da CNO. (1a) membrana limitante interna da retina, (1b) membrana limitante interna de Elschnig, (2) menisco central de Kuhnt, (3) border tissue de Elschnig, (4) border tissue de Jacoby, (5) tecido intermediário de Kuhnt, (6) porção anterior da lâmina crivosa, e (7) porção posterior da lâmina crivosa. (A) Camada superficial, (B) Camada prelaminar, (C) Camada Laminar e (D) Camada Retrolaminar.

Figura 1.12: (a) Imagem de fundo do olho normal, (b) Imagem de fundo do olho normal com a marcação da escavação ótica (letra C em fundo azul), do anel neuroretiniano (letras nr) e do anel de Elschnig (setas azuis), (c) Desenho esquemático do disco ótico e respetivas marcações

Figura 1.13: Delineação da CNO. (a) Imagem digital de uma representação histológica horizontal central de um olho normal de um macaco. (b) Ampliação do lado nasal. (c) Pontos principais histológicos. a- Abertura da membrana de Bruch (AMB) (Ponto vermelho); b-inserção dos tecidos do border tissue de Elschnig na membrana de Bruch, c-membrana de Elschnig; d-abertura do canal escleral anterior; e-border tissue de Jacoby (que nesta região aparece pigmentado); f-inserção laminar posterior; g-abertura posterior do canal escleral; h-aspeto mais anterior do espaço subaracóideo; i-flange do MB, neste caso estende-se centralmente para além do tecido de bordo, sem pigmentação e sem estar coberto pela RPE; j-RPE assente na membrana de Bruch. (d) Tecidos principais coloridos da seguinte forma: amarelo, MB; azul escuro, tecidos limite do border tissue de Elschnig; verde, esclera; vermelho, ramos de artérias ciliares posteriores; azul claro, espaço supracoroideo.

Figura 1.14: Arquitetura do canal neuronal com a representação do NCO e o border tissue numa (a) Secção histológica e uma (b) colocação de um B-Scan de OCT. As setas pretas e brancas representam a AMB na secção histológica e no B-scan de OCT, respetivamente. As cabeças de setas pretas e brancas delimitam o border tissue

Figura 1.15: Representação esquemática das configurações do border tissue, a sua relação com a saliência pigmentada ou não pigmentada da membrana de Bruch, e a margem do disco observado clinicamente. (a) Configuração oblíqua interna. A imagem mostra uma representação clínica do disco ótico (parte superior) e uma secção transversal da cabeça do nervo ótico (parte inferior). 1, esclera; 2, coróide; 3, epitélio pigmentar da retina com membrana de Bruch; 4, border tissue; 5, limite do canal neuronal; 6, pigmento na superfície da membrana de Bruch; e 7, membrana de Bruch. Lado esquerdo: a membrana de Bruch pigmentada corresponde ao halo de pigmento no lado esquerdo da margem do disco. Lado direito: representa-se a região da membrana de Bruch não pigmentada; ocorre um crescente branco interno ao halo do pigmento na margem do disco, que corresponde à porção pigmentada da membrana de Bruch. (b) Configuração oblíqua externa. A legenda é de acordo com o esquema em (a). Lado esquerdo: a membrana de Bruch é totalmente pigmentada e não se estende além da terminação do border tissue. A extensão dessa membrana de Bruch corresponde a um crescente externo de pigmento na margem do disco que é interno à terminação do epitélio pigmentar da retina. A porção do border tissue que é interna ao final da membrana de Bruch (AMB) pode ser clinicamente reconhecível como uma zona refletiva interna se não houver pigmento na sua superfície. Se houver pigmento na superfície do border tissue, ocorre um crescente pigmentado que é posterior ao plano do epitélio pigmentar da retina. Este crescente pigmentado é mostrado em ambos dos lados do disco como um cinza mais claro. Lado direito: a membrana de Bruch não pigmentada prolonga-se internamente sobre o border tissue, resultando num crescente refletivo que é interna à membrana de Bruch pigmentada. Novamente, o border tissue pigmentado (cinza mais claro) prolonga-se internamente ao crescente refletivo.

Figura 1.16: Representação esquemática das configurações do border tissue. (A) oblíqua interna, (B) oblíqua interna com saliência da membrana de Bruch, (C) oblíqua externa, (D) Não-oblíqua. Neste caso o border tissue é perpendicular em relação à abertura escleral. Por simplicidade, o epitélio pigmentar da retina que cobre a membrana de Bruch não é mostrado.

Figura 1.17: Gráficos polares da frequência das configurações do border tissue para sujeitos com glaucoma e normais (control). A distância da origem a cada hora do relógio representa a frequência de cada configuração.

Figura 1.18: (a) Retinografia do disco ótico com escavação localizada e aparentemente muito pouca ou nenhuma borda neurorretiniana remanescente no setor inferotemporal. (b) Posições clínicas da margem do disco ótico (DM) obtidas a partir do exame de fotografias estéreo (verde) e posições projetadas da AMB (vermelho) obtidas em exames OCT. (c) B-scan correspondente à inserção c. (d) B-scan correspondente à inserção em d. Na secção inferotemporal (c e C), a AMB é externa à DM. Neste quadrante, o OCT deteta border tissue que é clinicamente evidente

na fotografia, mas opta por marcar na AMB. Na secção nasal (d e D), a AMB é interna à DM e o OCT deteta uma borda mais estreita do que clinicamente aparente.

Figura 1.19: Anatomia da margem do disco num olho esquerdo humano míope através de OCT. Retinografia da CNO; a linha branca marca a localização do B-scan mostrado em (c). Colocalização da margem do disco (pontos azuis e verdes) com a delimitação do OCT baseada nos AMB (pontos vermelhos). Os pontos vermelhos delimitam a CNO. Os pontos azuis delimitam a abertura do canal escleral anterior. Os pontos amarelos representam a extensão do border tissue. A seta verde em (c) mostra um vaso coroidal no border tissue, que também está indicado em (a).

Figura 1.20: (a) Imagem de fundo do olho normal e (b) a mesma imagem com a marcação dos limites do disco ótico e escavação.

Figura 1.21: (a) Representação das formas de medição de I, S, N e T através de meridianos [5]. (b)-(f) Representação da medição de I, S, N e T através de quadrantes. Em (b) e (c) O lado I e S têm 90° , o lado N tem 116° e o lado T tem 64° . [4, 43] Em (d) o lado I e S têm 90° , o lado N tem 120° e o lado T tem 60° . [49] Em (e) o lado I e S têm 80° , o lado N tem 110° e o lado T tem 90° . [19] Em (f) I,S,N e T têm 90° . [50]

Figura 1.22: Influência da marcação dos meridianos quando não se considera o desvio da fóvea relativamente à CNO (lado esquerdo) e quando se efetua esta correção (lado direito).

Figura 2.1: Exemplo de medição da espessura da CFNR. Neste caso é usado um diâmetro de 35mm.

Figura 2.2: Fotografia do sistema dicóptico usado para as marcações do disco e escavação óticas.

Figura 2.3: (a) Retinografia antes da delimitação da fóvea, CNO e escavação (b) A mesma imagem com a marcação por pontos dos limites do disco ótico e escavação usando o software livre ImageJ.

Figura 2.4: (a) Detalhe de uma retinografia. (b) Resultado final da marcação automática dos quadrantes usando um programa proprietário em MATLAB.

Figura 2.5: Representação de todas as formas de medição da regra ISNT e variantes descritas na Tabela 3.1, quando aplicada à retinografia da Figura 2.4. • representa a fóvea, ■-I, ■-S, ■-N, ■-T.

Figura 3.1: Prevalência da regra ISNT em retinografias (Azul) e espessura da CFNR (Vermelho). A linha a tracejado é a média de (O1,O2,O3) com um valor de 40.09%.

Figura 3.2: Prevalência da regra IST em retinografias (Azul) e espessura da CFNR (Vermelho). A linha a tracejado é a média de (O1,O2,O3) com um valor de 60.39%.

Figura 3.3: Prevalência da regra IS em retinografias (Azul) e espessura da CFNR (Vermelho). A linha a tracejado é a média de (O1,O2,O3) com um valor de 60.39%.

Figura 3.4: Prevalência da regra T em retinografias (Azul) e espessura da CFNR (Vermelho). A linha a tracejado é a média de (O1,O2,O3) com um valor de 56.04%.

Lista de Tabelas

Tabela 2.1: Características demográficas e espessura da CFNR para cada diâmetro dos indivíduos do estudo.

Tabela 3.1: Especificação das diferentes formas de medir a regra ISNT e suas variantes.

Tabela 3.2: Prevalências da regra ISNT e suas variantes para cada forma de medida em retinografias. Os valores vêm em percentagem.

Tabela 3.3: Prevalências da regra ISNT e suas variantes na medição da espessura da CFNR. O1, O2 e O3 -Medição da espessura da CFNR com um círculo de diâmetro de digitalização de 3.5mm, 4.1mm e 4.7mm respetivamente. Os valores vêm em percentagem.

Tabela 4.1: Prevalências da regra ISNT e suas variantes em Retinografias, OCT e cSLO.

Lista de Acrónimos

| | |
|--------|--|
| ANR | Sigla para a razão escavação/disco |
| AV | Anel neuroretiniano |
| MB | Acuidade visual |
| AMB | Membrana de Bruch |
| BT | Abertura da membrana de bruch |
| C/D | Border Tissue |
| CFNR | Camada das fibras nervosas da retina |
| cSLO | Tomografia de varrimento a laser confocal |
| cSLT | Oftalmoscopia de varrimento a laser confocal |
| D | Dioptrias |
| FAZ | Zona foveal avascular |
| F-CNO | Eixo fóvea-cabeça do nervo ótico |
| ACN | Abertura do canal neuronal |
| CNO | Cabeça do nervo ótico |
| PIO | Pressão intraocular |
| SD-OCT | Epitélio pigmentar da retina |
| EPR | Tomografia de coerência ótica |
| UBI | Universidade da Beira Interior |

Capítulo 1 - Introdução

O olho humano é um órgão sensorial responsável por receber 80% da informação sensorial. As estruturas oculares mais relevantes neste processo visual inicial estão acessíveis à radiação ótica pelo que podem ser analisadas recorrendo a diferentes métodos oftálmicos de diagnóstico. Numa observação de fundoscopia de baixa magnificação de um olho normal (Figura 1.1) é possível diferenciar estruturas como a fóvea (FAZ), as fibras nervosas da retina (F), a cabeça do nervo ótico (D, N e C), e uma rede vascular de veias e artérias (V e A). [1,2]

A zona foveal avascular (FAZ) é uma zona retiniana com 0.5 mm de diâmetro (1.5 graus de ângulo visual) que apresenta em média uma densidade de 161900 cones/mm² e onde os bastonetes estão praticamente ausentes, aumentam a sua densidade para a periferia. Quer os cones quer os bastonetes, e ainda algumas células ganglionares, são as células recetoras responsáveis pelo processo de conversão de luz em sinais elétricos conhecido como foto-transdução [3].

O sinal elétrico pós-receptoral é ainda processado na retina por um conjunto de células retinianas e abandona a retina pelos axónios não mielinizados das células ganglionares formando a camada de fibras nervosas da retina (CFNR). Estas fibras nervosas (Figura 1.1 F) convergem para a cabeça do nervo ótico (CNO) e ao atravessarem a lâmina crivosa recebem mielina. As fibras terminam nas células do corpo geniculado lateral onde é concluída a organização perceptual do sinal em 3 canais oponentes.

A cabeça do nervo ótico é constituída por uma estrutura designado por anel neuroretiniano (ANR) formada apenas pelas fibras nervosas da retina. Na zona central apresenta uma região sem fibras nervosas que corresponde à escavação ótica (Figura 1.1).

Como forma de avaliação clínica da CNO, Jonas [4] observou pela primeira vez a existência de um padrão da proporção das dimensões do ANR denominado como regra ISNT. Segundo esta regra a largura do ANR obedece a um padrão onde o bordo inferior (I) é o mais largo, seguido pelo bordo superior (S), depois pelo bordo nasal (N) e, por fim, o bordo temporal (T). Recentemente, verificou-se que a regra ISNT também se aplica à espessura da CFNR em indivíduos normais. O não cumprimento da regra ISNT quer em CFNR como no ANR pode indicar uma alteração morfológica glaucomatosa [5]. Existem vários estudos sobre a validade da regra ISNT tanto em ANR como na CFNR [5, 6,7]. No entanto, estes estudos apresentam resultados bastante discrepantes entre si quer na validade da regra numa população normal, quer na sua capacidade de distinguir normais de não-normais. Adicionalmente, a literatura considera diferentes formas de medir a regra ISNT no ANR mas não existe nenhum estudo comparativo para uma mesma população.

Este trabalho tem como objetivo fazer esse estudo comparativo da regra ISNT no ANR e a avaliação da validade da regra e suas variantes tanto na ANR como na CFNR numa população normal.

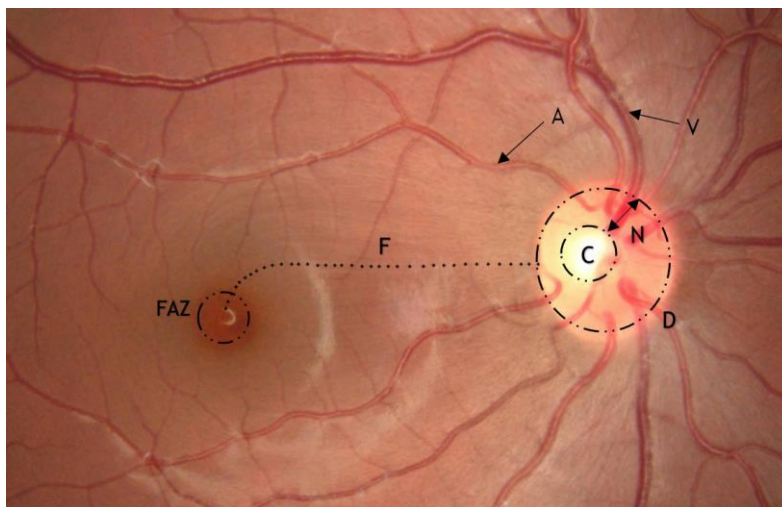


Figura 1.1: Imagem de fundo do olho normal com identificação das estruturas e trajeto de fibras nervosas. FAZ-Zona foveal avascular; D-Margem externa do anel neurorretiniano; C-Escavação ótica; N- Anel neurorretiniano; F- Trajeto das fibras nervosas; V-veia; e A- Artéria.

1.1 Metodologias imagiológicas

Para avaliar a CNO no contexto da regra ISNT são referidas várias metodologias imagiológicas. Nomeadamente, a retinografia [2,4,5,8-12], tomografia de coerência ótica (OCT) [1,5,13-16], tomografia de varrimento a laser confocal (cSLT) [16-20], e oftalmoscopia de varrimento a laser confocal (cSLO) [18]. Nas secções seguintes faz-se uma breve descrição destas metodologias imagiológicas.

1.1.1 Retinografia

A aquisição de uma fotografia do fundo ocular é designada de retinografia. Estas imagens têm como principal vantagem serem de alta resolução e com um campo visual alargado (Figura 1.2)

Além disso a sua aquisição resulta de um exame simples, indolor, rápido, e que regra geral não necessita de midriáticos. [3] Através da retinografia pode observar-se várias estruturas retinianas tais como a fóvea, CNO e a vasculatura retiniana. Desta forma é possível detetar potenciais desvios da condição normal, assim como qualquer alteração morfológica de doenças específicas, tais como retinopatia diabética, glaucoma, degenerescência macular ligada à idade

e oclusões de veias retinianas. [3] Como a retinografia é um registo imagiológico que permite o armazenamento e uma análise posterior, é especialmente útil no controle de progressão das doenças oculares. [3]

A aquisição é feita normalmente com luz branca de forma a obter imagens coloridas. A retinografia monoscópica é o modo mais comum de aquisição [21]. No entanto existem outras opções imagiológicas que expandem as capacidades de diagnóstico. Nomeadamente, imagens monocromáticas com filtros de diferentes intervalos espectrais, imagens de angiografia por fluorescência, imagens por auto-fluorescência, imagens “wide-field”, e imagens estereoscópicas.

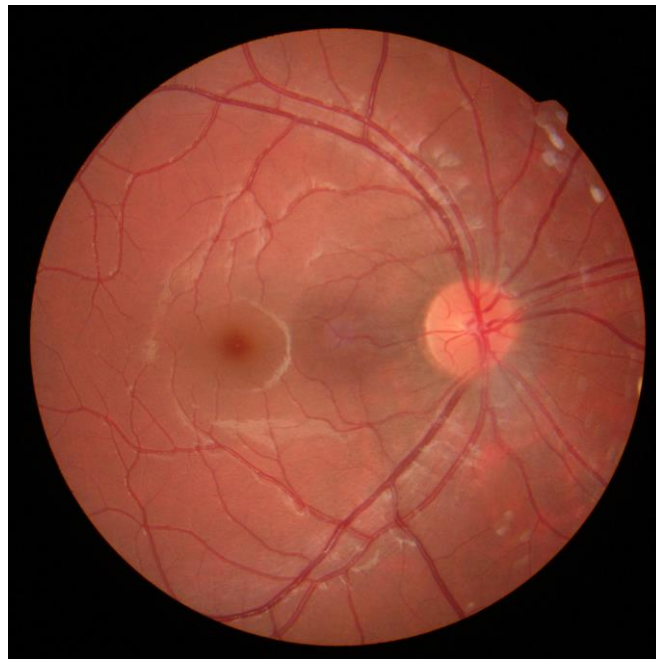


Figura 1.2: Retinografia não-midriática.

1.1.2 Tomografia de coerência ótica (OCT)

A tomografia de coerência ótica (OCT) é um método imagiológico, capaz de produzir imagens em corte transversal de alta-resolução de tecido não-homogéneo e dispersivo. [3, 22] O OCT é baseado na interferometria de baixa-coerência, onde os sinais refletidos das várias camadas de tecidos, são adquiridos ao longo de um determinado período temporal (Figura 1.3).

As medições da luz refletida produzem um scan designado de A-scan (Figura 1.4 (a)). Quando o feixe ótico incidente percorre o tecido a analisar, os sinais refletidos podem ser representados como uma função da profundidade (direção zz) e da posição transversal (direção xx). Obtém-se assim uma secção transversal bidimensional, designada de B-scan. (Figura 1.4 (b)). Finalmente

pode-se obter uma representação tridimensional do tecido a observar através do emparelhamento das várias secções transversais B-scan (Figura 1.4 (c)).

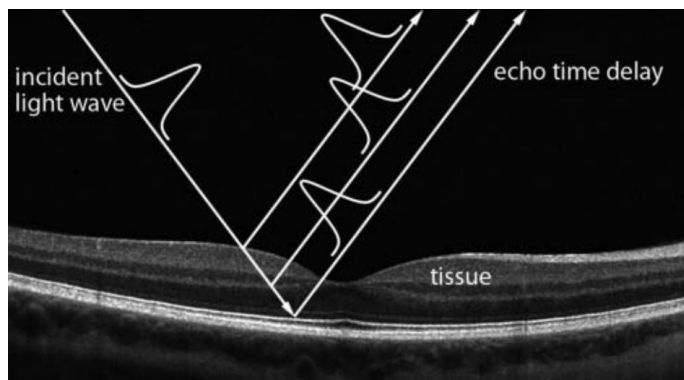


Figura 1.3: Exemplo do funcionamento do OCT como uma técnica de “biópsia ótica”. (Adaptado de [3])

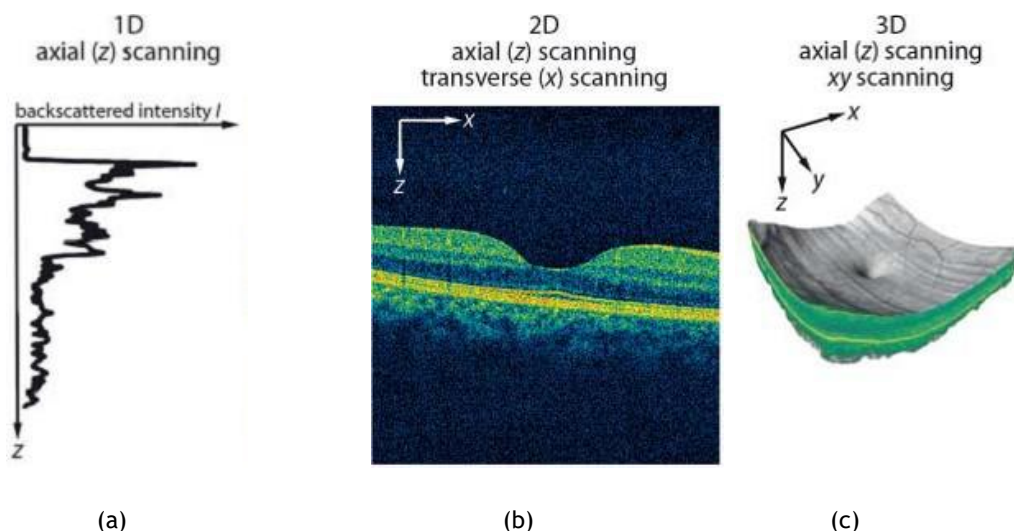


Figura 1.4: Representação dos vários varrimentos do OCT. (a) Sinal de luz refletida de um varrimento axial na direção zz (A-scan). (b) Varrimento bidimensional numa retina humana saudável (B-scan). (c) Varrimento tridimensional de uma retina saudável com a sobreposição da retinografia (C-Scan). (Adaptado de [3])

O OCT tem várias características que o tornam particularmente útil em prática clínica. É uma técnica não-invasiva, com uma penetração relativamente grande do tecido biológico. A intensidade da luz usada é relativamente baixa, e não requer uma preparação especial por parte do paciente. [3] Além disso, permite uma aquisição rápida das imagens, com a possibilidade de efetuar medições quantitativas em tempo real. Estas medições têm uma boa reprodutibilidade e uma capacidade elevada no diagnóstico e seguimento de patologias. Todas estas características tornam o OCT numa das melhores técnicas imagiológicas na análise do polo posterior ocular e em particular da CNO. (Figura 1.5). [1,5,13-16]

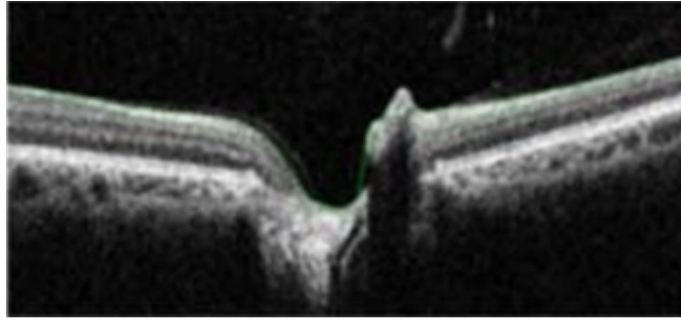


Figura 1.5: Exemplo de um B-scan da CNO. (Adaptado de [13])

1.1.3 Dispositivos de varrimento a laser

Os dispositivos de varrimento a laser são um tipo de metodologias imagiológicas que se baseiam num mesmo método: Durante a aquisição, um feixe laser focado varre o tecido de forma pontual e sequencial. Em cada posição de varrimento, o sinal de luz laser que é retro difundido passa por um furo estenopeico confocal sendo adquirido por um detetor. Enquanto é efetuado o varrimento do tecido observado, o detetor grava uma distribuição da intensidade que é depois convertida numa imagem resultante (Figura 1.6). Estes métodos imagiológicos permitem a análise estrutural da topografia da CNO. [3]

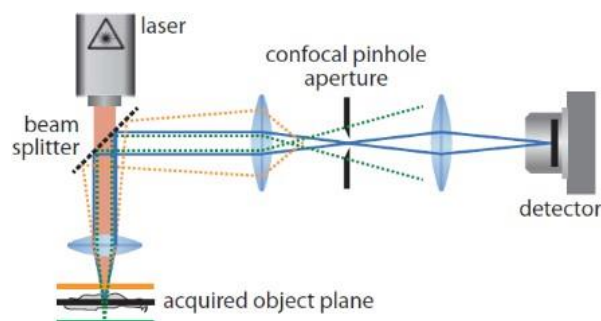


Figura 1.6: Configuração geral de um dispositivo de varrimento a laser confocal. (Adaptado de [3])

Oftalmoscopia por varrimento a laser confocal (cSLO)

De forma complementar à retinografia, o cSLO é também usado na imagiologia do fundo ocular. A maior diferença entre uma retinografia e cSLO reside no processo de aquisição das imagens. Na retinografia é adquirida uma imagem completa com um determinado campo de visão num único disparo. No cSLO a observação é feita ponto-a-ponto (ver Figura 1.7). O cSLO tem sido

amplamente usado no estudo da CNO. [1] Na Figura 1.8 temos uma imagem da CNO adquirida por cSLO.

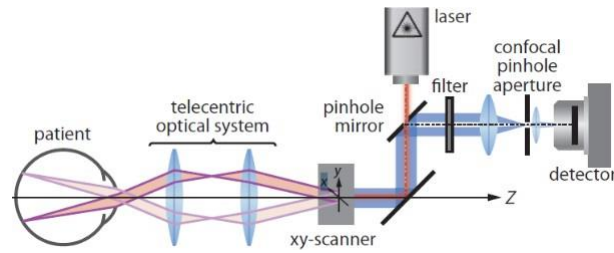


Figura 1.7: Configuração óptica de uma cSLO. (Adaptado de [3])

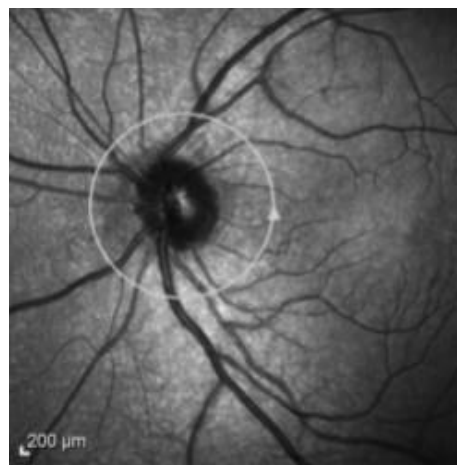


Figura 1.8: Imagem da CNO adquirida por um cSLO. (Adaptado de [1])

Tomografia de varrimento a laser confocal (cSLT)

A cSLT permite uma observação e quantificação tridimensional das estruturas do olho humano. É principalmente usada na análise do polo posterior e na análise da topografia da CNO. Esta metodologia imagiológica é particularmente útil no diagnóstico e controle da progressão do glaucoma. [3]

A cSLT usa uma abertura estenopeica confocal para a aquisição de secções transversais óticas. Para tal, uma série equidistante de imagens bidimensionais de secção transversal do objeto a visualizar, são adquiridas através de um desvio passo-a-passo do plano focal do feixe laser de varrimento ao longo do eixo ótico (direção z) (Figura 1.9 (a)). Para cada coordenada (x,y) da imagem observada, um conjunto de valores de refletância, designado de perfil z é obtido. Se a estrutura ocular observada apenas tem uma superfície refletiva, o perfil z tem a forma de um sino (representado na Figura 1.9 (b)). O valor máximo indica a posição na direção z da

superfície refletora na coordenada (x,y) , sendo que o perfil da superfície é obtido pelo máximo de todos os perfis z das imagens individuais (Figura 1.10 (a)). A soma de todos os valores de intensidade para cada par de coordenadas (x,y) ao longo da direção z resulta numa imagem de refletância (Figura 1.10 (b)). A partir destas imagens obtém-se os parâmetros necessários para avaliar a CNO. [3] A cSLT foi usada em vários estudos da regra ISNT [16-20,23]

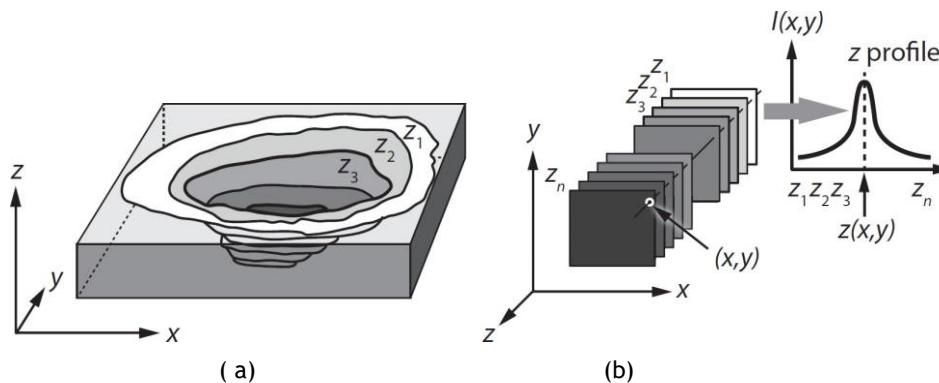


Figura 1.9: Corte esquemático de um objeto 3D através da tomografia de varrimento a laser confocal (b) Representação dos pontos da imagem em cada plano focal. (Adaptado de [3])

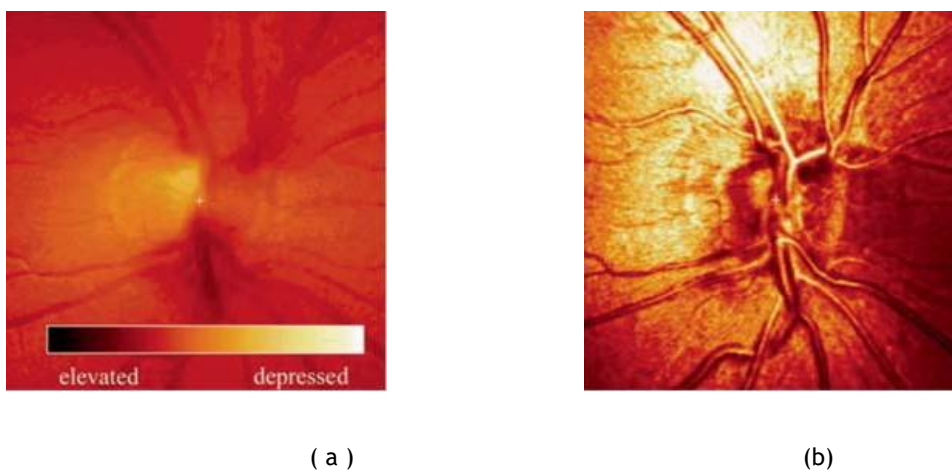


Figura 1.10: (a) Topografia bidimensional da CNO. (b) Imagem de refletância da CNO. (Adaptado de [3])

1.2 A cabeça do nervo ótico

A cabeça do nervo ótico (CNO) contém os axónios das células ganglionares retinianas provenientes dos fotorreceptores agrupadas em bainhas, vasos sanguíneos, tecido de suporte glial e tecido conjuntivo. [24, 25] A CNO pode ser dividida anatomicamente em quatro partes (Ver Figura 1.11). A primeira camada é designada de camada superficial composta pelas fibras nervosas das células ganglionares. Esta camada tem como limite anterior o ponto onde as fibras nervosas entram em contacto com o humor vítreo. O limite posterior é definido histologicamente como a zona onde as bainhas das fibras nervosas se desviam em 90° relativamente ao plano da retina e atingem a zona da coróide. A segunda camada da CNO é

chamada de camada pré-laminar, e consiste no segmento indistinto dos axónios rodeados pela retina externa, pela região coriocapilar e a coróide. A terceira camada, designada por camada laminar, está contida na lâmina crivosa. Nesta região as bainhas dos axónios envolvidas pela glia são confinadas aos poros relativamente rígidos das placas esclerais laminares. Por fim, vem a camada retrolaminar. Nesta região a espessura é duplicada pela presença de oligodendrócitos mielinizantes. [26]

Os termos CNO e disco ótico são usados de forma quase indistinta e referem-se a todas as estruturas que se estendem desde a camada superficial até à lâmina crivosa. O disco ótico, ou CNO, é uma estrutura oval que contém um anel periférico constituído principalmente por tecido neuronal (assim como vasos sanguíneos e células de suporte), designado de anel neurorretiniano. No centro, existe uma depressão onde não existe tecido neuronal, designada de escavação (Figura 1.11).

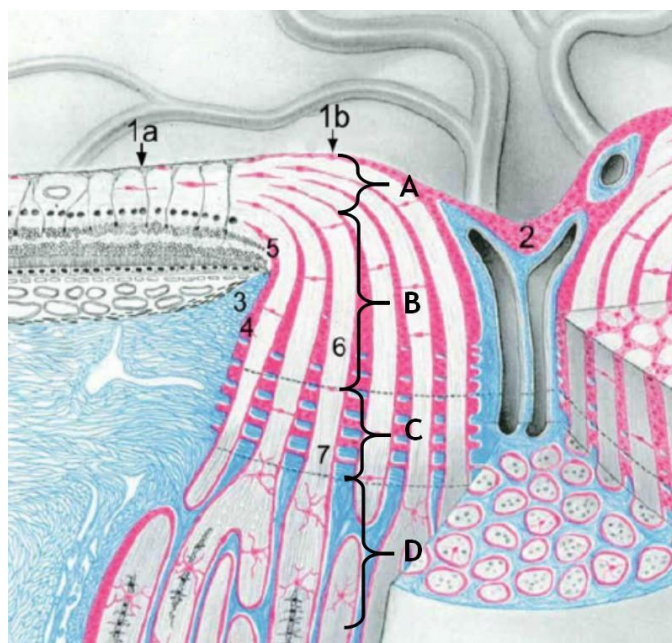


Figura 1.11: Secção meridional esquemática da CNO. (1a) membrana limitante interna da retina, (1b) membrana limitante interna de Elschnig, (2) menisco central de Kuhnt, (3) border tissue de Elschnig, (4) border tissue de Jacoby, (5) tecido intermediário de Kuhnt, (6) porção anterior da lâmina crivosa, e (7) porção posterior da lâmina crivosa. (A) Camada superficial, (B) Camada prelaminar, (C) Camada Laminar e (D) Camada Retrolaminar. Adaptado de [27]

O limite mais externo do disco ótico é designado de margem do disco ótico. Esta região tem a aparência de um anel esbranquiçado e reflexivo também designado de anel de Elschnig ou anel escleral (Figura 1.12). A margem do disco é uma construção clínica que delimita o tecido neuronal confinado na CNO [24], sendo a base de todas as avaliações quantitativas do anel neurorretiniano por técnicas de fundoscopia. [25, 28] No entanto ainda não é completamente compreendida a relação entre as estruturas anatómicas observadas por fundoscopia da margem

do disco ótico. [24] Além disso, as estruturas anatómicas que definem a margem do disco ótico nem sempre são clinicamente visíveis. [25]

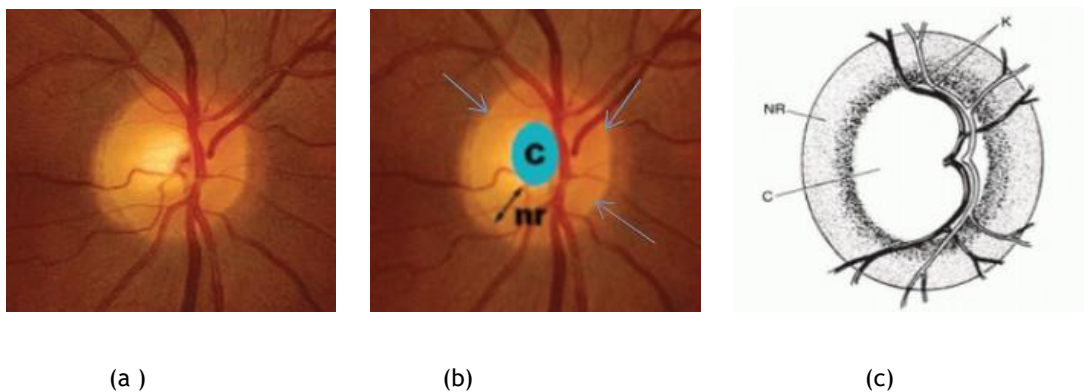


Figura 1.12: (a) Imagem de fundo do olho normal, (b) Imagem de fundo do olho normal com a marcação da escavação ótica (letra C em fundo azul), do anel neurorretiniano (letras nr) e do anel de Elschnig (setas azuis), (c) Desenho esquemático do disco ótico e respetivas marcações. [29]

As estruturas anatómicas que definem clinicamente a margem do disco ótico são, o epitélio pigmentar da retina (RPE), a membrana de Bruch (MB), a abertura da membrana de Bruch (AMB), a coróide, a esclera, o border tissue de Jacoby, e o border tissue de Elschnig. Estas estruturas estão representadas na Figura 1.11 e na Figura 1.13.

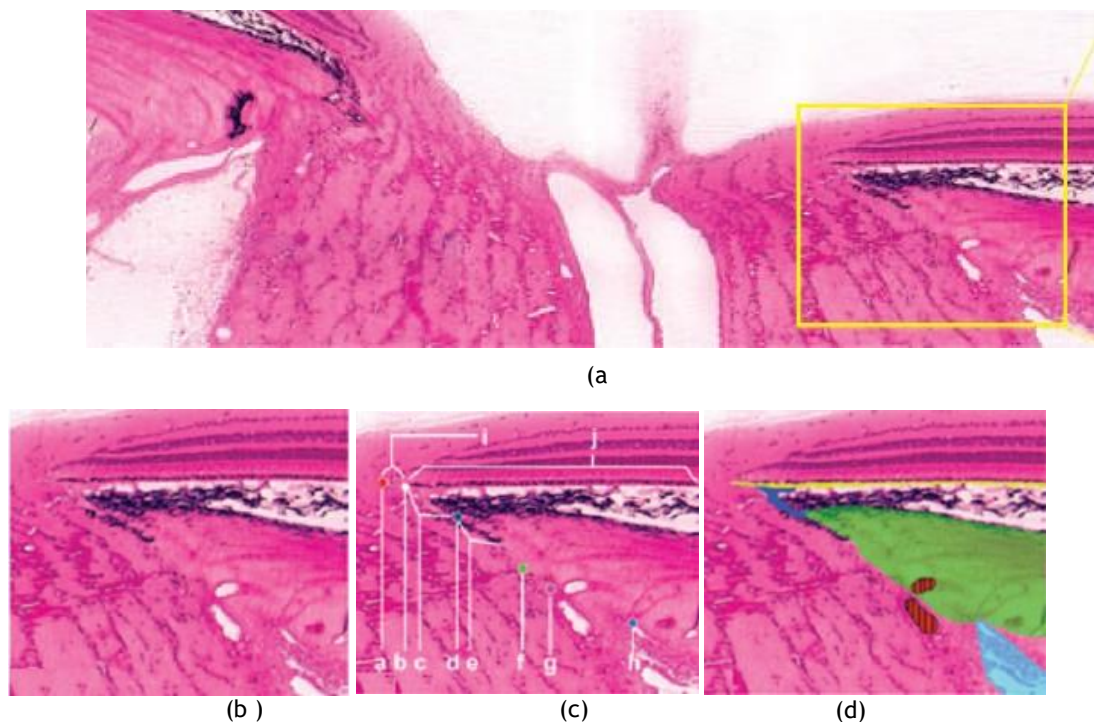


Figura 1.13: Delineação da CNO. (a) Imagem digital de uma representação histológica horizontal central de um olho normal de um macaco. (b) Ampliação do lado nasal. (c) Pontos principais histológicos. a- Abertura da membrana de Bruch (AMB) (Ponto vermelho); b- inserção dos tecidos do border tissue de Elschnig na membrana de Bruch, c- membrana de Elschnig; d- abertura do canal escleral anterior; e- border tissue de Jacoby (que nesta região aparece pigmentado); f- inserção laminar posterior; g- abertura posterior do canal escleral; h- aspecto mais anterior do espaço subaracóideo; i- flange do MB, neste caso estende-se centralmente para além do tecido de bordo, sem pigmentação e sem estar coberto pela RPE; j- RPE assente na membrana de Bruch.

(d) Tecidos principais coloridos da seguinte forma: amarelo, MB; azul escuro, tecidos limite do border tissue de Elschnig; verde, esclera; vermelho, ramos de artérias ciliares posteriores; azul claro, espaço supracoroideo. (Adaptado de [30])

O Epitélio pigmentar da retina (RPE) é a camada mais externa que compõe a retina. É formada por monocamada de células hexagonais que forma uma barreira fisiológica hemoretiniana entre os vasos capilares da coróide e a retina neuronal. Cada olho contém cerca de 3,5 milhões de células do epitélio pigmentar. É responsável por vários processos importantes como a absorção de luz que atravessa a retina, diminuindo assim o fenómeno de dispersão. A sua cor escura advém da melanina. [31]

A membrana de Bruch (MB), também conhecida como lâmina basal, é a camada mais interna da coróide que se funde com a retina. A MB é uma membrana multilaminar, constituída por uma camada elástica central, localizada entre duas camadas de colagénio. [32] A abertura da membrana de Bruch (AMB) é definida como a terminação da membrana de Bruch ao redor da CNO. Os axónios das células ganglionares não atravessam a MB, é através da AMB que os axónios saem do globo ocular. [33]

A coróide constitui a úvea posterior, é rica em células pigmentares, é uma membrana nutritiva do olho devido à sua natureza vascular e tem ainda função reguladora da temperatura ocular. Está localizada anteriormente à esclera e posteriormente ao RPE, através da MB. É separada da esclera por um espaço denominado espaço supracoroideo que termina à frente da inserção do músculo ciliar. [34] O border tissue de Jacoby é uma fina camada de astrogliá que forma uma coluna em torno de toda a circunferência do canal coriorretiniano. Resulta do prolongamento do tecido de Kuhnt podendo estender-se até à abertura anterior do canal escleral. Separa as fibras nervosas da coróide (Figura 1.11 e 1.13). [35]

A esclera é uma membrana fibrosa, muito resistente e que protege os tecidos intraoculares, suporta a tensão dos músculos intraoculares e contribui para manter a forma ocular. A esclera encontra-se coberta por uma capa densa de tecido conjuntivo denominada cápsula de Tenon, com uma grande quantidade de fibras elásticas. A sua porção posterior é perfurada pelo nervo ótico e pela entrada e saída dos vasos sanguíneos e nervos ciliares (lamina crivosa). [34]

O border tissue de Elschnig é uma estrutura anelar de tecido conjuntivo que estando presente, separa a coróide do border tissue de Jacoby. Tem uma junção superior com a membrana de Bruch e uma junção posterior com a esclera podendo estender-se até à abertura posterior do canal. É

composto por colagéneo denso com muitas fibras gliais e elásticas e algum pigmento. Aparece com mais frequência no lado temporal do que no lado nasal (Figura 1.11 e 1.13). [28, 35, 36] Por forma a simplificar a exposição e seguindo o mesmo raciocínio de outros autores assume-se no resto do texto a expressão border tissue como sendo o conjunto dos border tissue de Jacoby e de Elschnig. Este border tissue cobre a parte mais interna da corioide tendo uma junção superior com a MB e uma junção inferior com a parte mais interno-superior da esclera (ver Figura 1.13).

1.2.1 Anatomia do disco ótico: Colocalização imagiológica

Com base em reconstruções histomorfométricas tridimensionais e imagens de OCT, definiram-se três características para se caracterizar a anatomia da margem do disco ótico. [28]

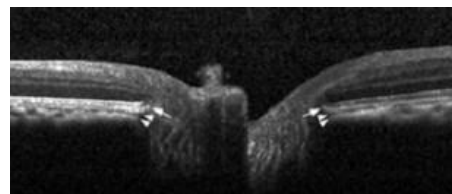
A primeira característica é uma abertura do canal neuronal (NCO), que é a abertura da membrana de bruch (AMB) (indicado pelas setas pretas na Figura 1.14 a). É através desta abertura que os axónios das células ganglionares da retina passam para entrar nas seções coroidais e esclerais. [28]

A segunda característica é o de um canal neuronal, que é a via axonal através das paredes oculares. O canal neuronal começa na NCO e prolonga-se através de uma componente coroidal, limitada em ambos os lados pelo border tissue (Figura 1.14 a), Cabeça de setas). Além da componente coroidal, o canal neuronal tem um componente escleral, ligado a cada lado pela parede interna da esclera. O canal neuronal termina onde o nervo ótico deixa o olho. [28]

A terceira característica, implica que o que o clínico observa como sendo a margem do disco ótico, não resulta de uma estrutura anatómica única mas sim variável, podendo ser definida pela AMB, AMB em conjunto com o border tissue, apenas o border tissue, ou pela abertura do canal escleral anterior. [25, 28] A membrana de Bruch pode ainda estender-se internamente para além da sua junção com o border tissue criando uma saliência. Esta saliência da membrana de Bruch pode ou não ser pigmentada. [28]



(a)



(b)

Figura 1.14: Arquitetura do canal neuronal com a representação do NCO e o border tissue numa(a) Secção histológica e uma (b) colocalização de um B-Scan de OCT. As setas pretas e brancas representam a AMB na secção histológica e no B-scan de OCT, respetivamente. As cabeças de setas pretas e brancas delimitam o border tissue (Adaptado de [28])

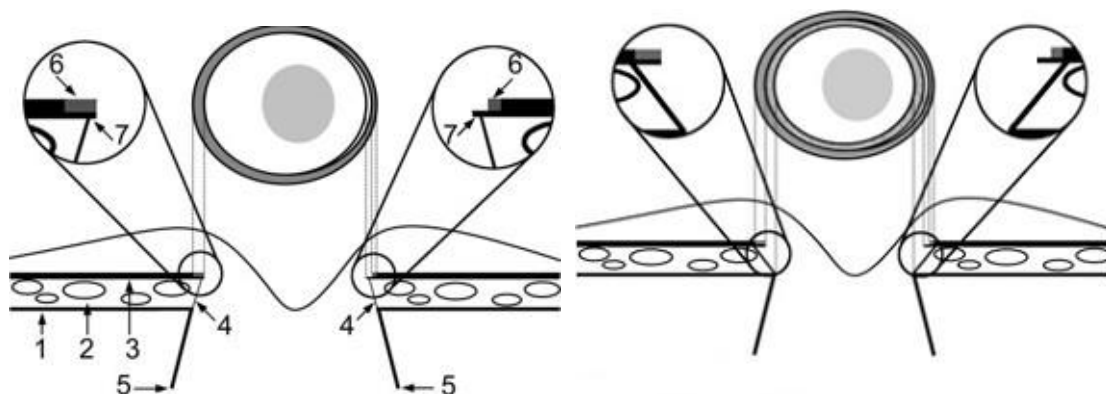
Foi proposta a existência de três configurações principais do border tissue, nomeadamente, a oblíqua interna, a oblíqua externa e a não-oblíqua. Estas configurações dependem da conjugação anatómica da AMB, border tissue e abertura do canal esclera anterior. [25, 28]

Na configuração oblíqua interna o border tissue prolonga-se internamente à abertura escleral anterior de encontro à membrana de Bruch [28], de tal forma que a esclera subjacente não é clinicamente visível (Figura 1.15 (a) e 1.16 (a)). [25]

Na configuração oblíqua externa o border tissue prolonga-se externamente à esclera afastando-se do canal neuronal até à sua junção com a membrana de Bruch (Figura 1.15 (b) e 1.16 (c)). [25]

Finalmente na configuração não oblíqua o border tissue é perpendicular ao plano clínico de observação (Figura 1.16 (d)). [25]

De referir que nas Figuras 1.15 e 1.16 (b) aparece representada a saliência de Bruch. Este tipo de saliência pode aparecer quer numa configuração oblíqua interna (mais comum) quer numa configuração oblíqua externa (menos comum). [25] Não se encontra referenciado na literatura este tipo de saliência na configuração não-oblíqua.



(b)

Figura 1.15: Representação esquemática das configurações do border tissue, a sua relação com a saliência pigmentada ou não pigmentada da membrana de Bruch, e a margem do disco observado clinicamente. (a) Configuração oblíqua interna. A imagem mostra uma representação clínica do disco óptico (parte superior) e uma secção transversal da cabeça do nervo óptico (parte inferior). 1, esclera; 2, coróide; 3, epitélio pigmentar da retina com membrana de Bruch; 4, border tissue; 5, limite do canal neuronal; 6, pigmento na superfície da membrana de Bruch; e 7, membrana de Bruch. Lado esquerdo: a membrana de Bruch pigmentada corresponde ao halo de pigmento no lado esquerdo da margem do disco. Lado direito: representa-se a região da membrana de Bruch não pigmentada; ocorre um crescente branco interno ao halo do pigmento na margem do disco, que corresponde à porção pigmentada da membrana de Bruch. (b) Configuração oblíqua externa. A legenda é de acordo com o esquema em (a). Lado esquerdo: a membrana de Bruch é totalmente pigmentada e não se estende além da terminação do border tissue. A extensão dessa membrana de Bruch corresponde a um crescente externo de pigmento na margem do disco que é interno à terminação do epitélio pigmentar da retina. A porção do border tissue que é interna ao final da membrana de Bruch (AMB) pode ser clinicamente reconhecível como uma zona refletiva interna se não houver pigmento na sua superfície. Se houver pigmento na superfície do border

tissue, ocorre um crescente pigmentado que é posterior ao plano do epitélio pigmentar da retina. Este crescente pigmentado é mostrado em ambos dos lados do disco como um cinza mais claro. Lado direito: a membrana de Bruch não pigmentada prolonga-se internamente sobre o border tissue, resultando num crescente refletivo que é interna à membrana de Bruch pigmentada. Novamente, o border tissue pigmentado (cinza mais claro) prolonga-se internamente ao crescente refletivo. [28]

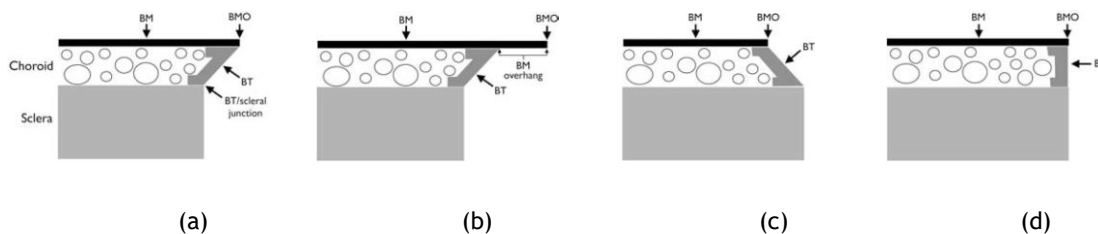


Figura 1.16: Representação esquemática das configurações do border tissue. (A) oblíqua interna, (B) oblíqua interna com saliência da membrana de Bruch, (C) oblíqua externa, (D) Não-oblíqua. Neste caso o border tissue é perpendicular em relação à abertura escleral. Por simplicidade, o epitélio pigmentar da retina que cobre a membrana de Bruch não é mostrado. Adaptado de [25]

A obliquidade do border tissue exibe uma variabilidade regional ao redor do disco ótico, com a maioria dos sujeitos normais ou glaucomatosos a exibirem 2 ou 3 configurações diferentes (Figura 1.17). A configuração mais comum, a oblíqua interna, é observada principalmente nos quadrantes nasal e superior, e é frequente a saliência da membrana de Bruch. A configuração de border tissue oblíqua externa é menos comum, sendo observada com maior frequência nos quadrantes temporal e inferior, tanto em sujeitos normais como glaucomatosos.

Foi proposto que esta configuração de border tissue aparece devido ao percurso dos axónios das fibras nervosas ao longo da esclera. Na configuração oblíqua externa é menos comum a existência de uma saliência de Bruch. [25] A configuração de border tissue menos frequente é a não-oblíqua, (Figura 1.17). [25, 28]

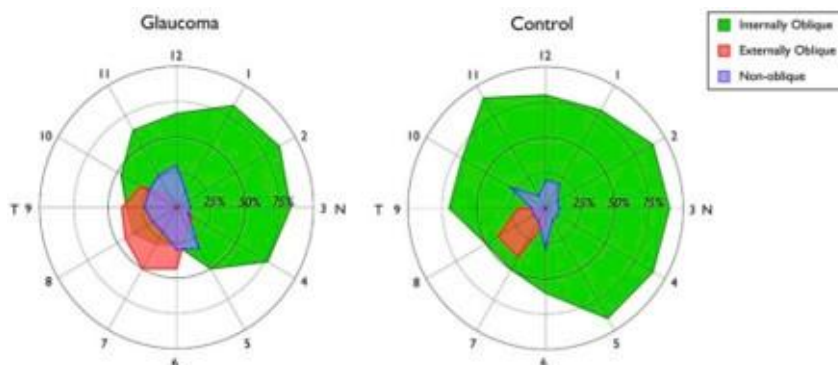


Figura 1.17: Gráficos polares da frequência das configurações do border tissue para sujeitos com glaucoma e normais (control). A distância da origem a cada hora do relógio representa a frequência de cada configuração. Adaptado de [25]

1.2.2 Delimitação da margem do disco ótico: colocação imagiológica

Com base na colocação imagiológica de retinografias e OCT, podem-se retirar duas conclusões. Primeiro, a delimitação da margem do disco ótico em retinografias depende da relação anatómica entre o border tissue, a membrana de Bruch, e a abertura do canal escleral anterior.

Segundo, a margem do disco ótico delimitada em retinografias não coincide com a margem do disco ótico delimitada pelo OCT.

Quando o border tissue tem uma configuração oblíqua interna e existe uma saliência da membrana de Bruch, a terminação da AMB define o limite do disco ótico clinicamente visível [28] (Figura 1.15 (a) e 1.16 (b)). Nos casos em que o tecido da borda apresenta uma configuração oblíqua externa e a membrana de Bruch termina antes do border tissue (Figura 1.16 (c)), a margem do disco ótico localiza-se na AMB, no border tissue, no início da abertura do canal escleral anterior, ou numa combinação destas estruturas anatómicas. [28]

De referir no entanto que estas considerações do limite da margem do disco não são consensuais. Independentemente da configuração do border tissue, o local onde a membrana de Bruch termina é potencialmente o local mais consistente para quantificar o bordo externo do anel neuroretiniano. [25] É segundo esta premissa que o OCT marca a delimitação da margem do disco ótico. [25]

No entanto, ao longo dos vários estudos, constatou-se que existem bastantes discordâncias entre a marcação do disco ótico em retinografias e as delimitações obtidas em OCT. [28] Esta situação está ilustrada nas Figuras 1.18 e 1.19.

A Figura 1.18 mostra um disco ótico glaucomatoso. O conjunto dos pontos verdes corresponde à delimitação da margem do disco ótico observada clinicamente. A marcação é efetuada tomando como referência o anel escleral de Elschnig. Normalmente, assume-se a zona mais interna do anel escleral de Elschnig como sendo a margem do disco ótico. [8] Os pontos vermelhos correspondem à delimitação da margem do disco ótico dada pelo OCT. Na maioria das vezes e dependendo da região em causa, os dois tipos de delimitação não coincidem. (Ver Figura 1.18).

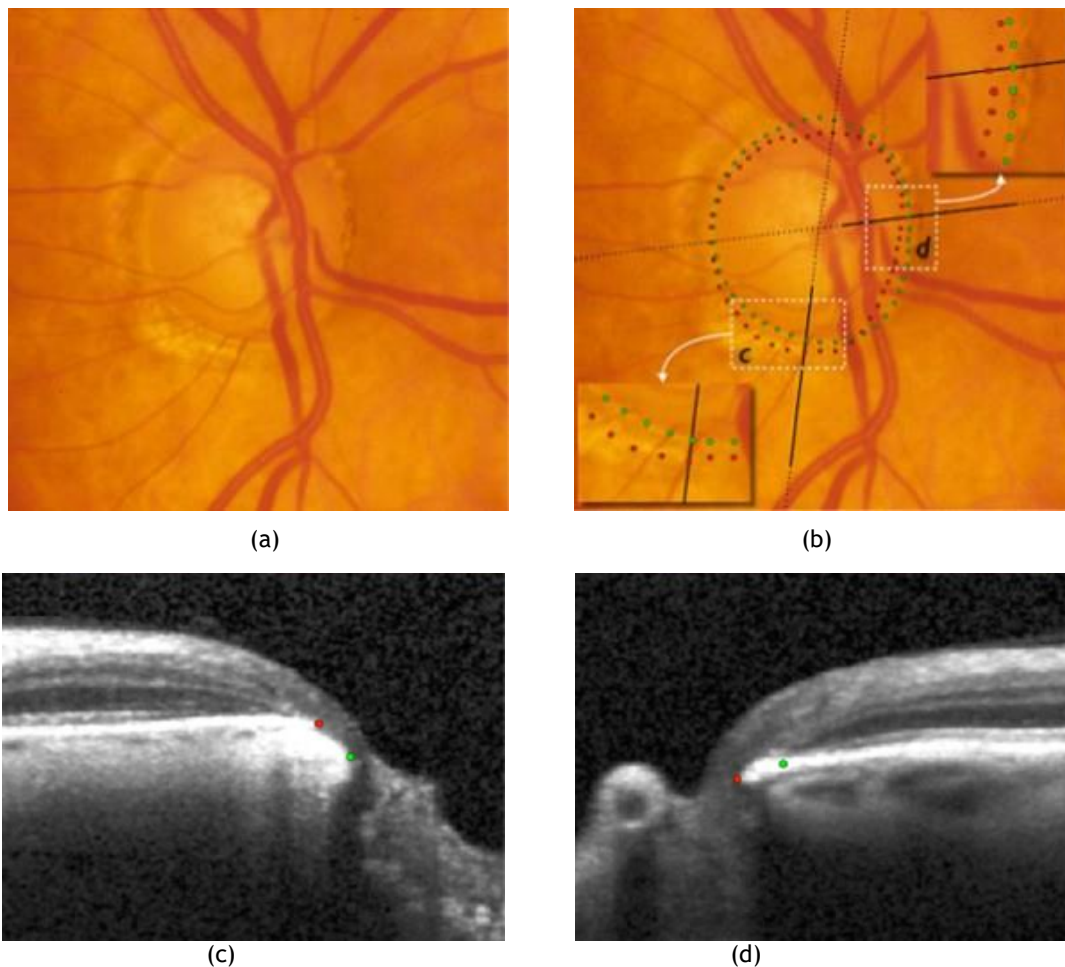


Figura 1.18: (a) Retinografia do disco ótico com escavação localizada e aparentemente muito pouca ou nenhuma borda neuroretiniana remanescente no setor inferotemporal. (b) Posições clínicas da margem do disco ótico (DM) obtidas a partir do exame de fotografias estéreo (verde) e posições projetadas da AMB (vermelho) obtidas em exames OCT. (c) B-scan correspondente à inserção c. (d) B-scan correspondente à inserção em d. Na secção inferotemporal (c e C), a AMB é externa à DM. Neste quadrante, o OCT deteta border tissue que é clinicamente evidente na fotografia, mas opta por marcar na AMB. Na secção nasal (d e D), a AMB é interna à DM e o OCT deteta uma borda mais estreita do que clinicamente aparente.

A Figura 1.19 exhibe um disco ótico de um alto míope. Nesta situação mais extrema, é visível uma clara defasagem entre as delimitações existentes entre o que se observa clinicamente e o resultado dado pelo OCT em termos de delimitação de margem do disco ótico.

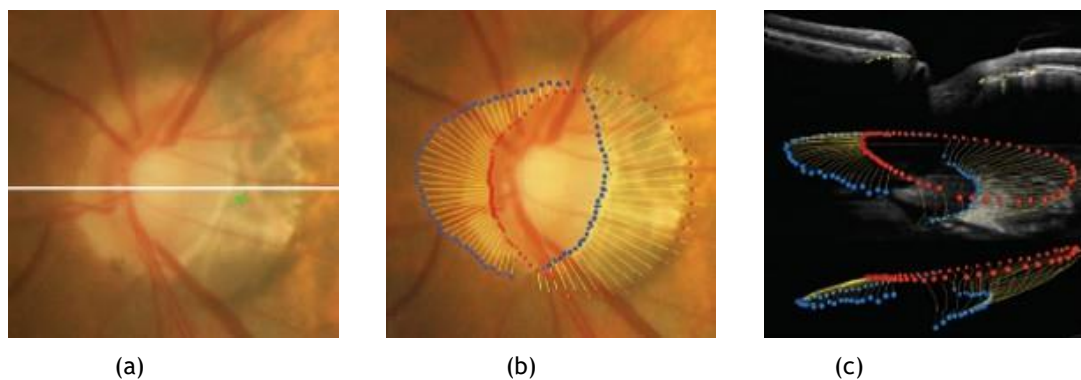


Figura 1.19: Anatomia da margem do disco num olho esquerdo humano míope através de OCT. Retinografia da CNO; a linha branca marca a localização do B-scan mostrado em (c). Colocalização da margem do disco (pontos azuis e verdes) com a delimitação do OCT baseada nos AMB (pontos vermelhos). Os pontos vermelhos delimitam a CNO. Os pontos azuis delimitam a abertura do canal escleral anterior. Os pontos amarelos representam a extensão do border tissue. A seta verde em (c) mostra um vaso coroidal no border tissue, que também está indicado em (a). (Adaptado de [28])

Estes resultados permitem retirar uma conclusão importante. Qualquer avaliação do CNO efetuada com base na delimitação da margem do disco ótico irá depender muito do método imagiológico usado na medição. Este resultado é particularmente importante na utilização da regra ISNT.

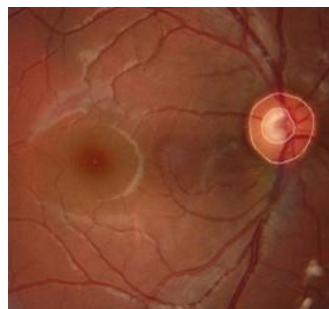
1.2.3 Delimitação da escavação ótica

A escavação ótica normal é horizontalmente oval (diâmetro horizontal maior que o diâmetro vertical). Esta forma oval da escavação e a forma oval vertical do disco ótico explicam a configuração do anel neurorretiniano normal. Nomeadamente, numa situação normal o anel neurorretiniano é mais largo nas regiões inferior e superior, em seguida é mais largo na região nasal, sendo a parte temporal a mais estreita. Além da área, a escavação ótica é descrita pela sua profundidade. Quanto maior a escavação, mais profunda ela é. [37]

Na Figura 1.20 podemos observar um fundo do olho normal com a delimitação da escavação ótica, anel neurorretiniano e anel de Elschnig, efetuados neste trabalho.



(a)



(b)

Figura 1.20: (a) Imagem de fundo do olho normal e (b) a mesma imagem com a marcação dos limites do disco óptico e escavação.

Para uma maior precisão da delimitação do disco óptico e da escavação, alguns investigadores consideram retinografias estereoscópicas. Este tipo de modalidade imagiológica permite uma perceção de profundidade, sendo, portanto, uma vantagem considerável, uma vez que o disco óptico e a escavação são estruturas anatómicas onde existe uma mudança de curvatura. [36] Alguns estudos no entanto afirmam que a avaliação da CNO através de imagens estereoscópicas não aporta nenhuma vantagem. [5] Neste trabalho, optou-se pela delimitação destas estruturas anatómicas seguindo uma abordagem estereoscópica.

Sempre que a avaliação clínica é feita com recurso a fotografias deve-se ainda aferir a discriminação cromática. [38] Na literatura existem várias referências à dificuldade apresentada por daltónicos - em particular os protanopes - em detetar variações da cor da pele. [9, 39-41] Nesse sentido, os examinadores que fizeram a delimitação do disco e da escavação ótica das imagens de retinografia usadas neste trabalho foram despistados para deficiência da visão das cores por anomaloscopia de Nagel. Todos os examinadores são tricromatas normais após realizar o teste de anomaloscopia de Nagel (Ver Apêndices A, B e C).

1.3 Regra ISNT

O diagnóstico precoce das alterações da CNO é de extrema importância num diagnóstico de glaucoma, já que estas alterações antecedem muitas vezes a perda de função visual. [5] Uma das técnicas mais usadas na avaliação do anel neuroretiniano é a regra ISNT. [11] Através da análise de retinografias de indivíduos normais verificou-se que a largura do ANR obedece a um padrão específico [4]. Nomeadamente, a borda inferior (I) é a mais larga, seguida da borda superior (S), da borda nasal (N) e, por fim, a borda temporal (T). Este padrão do ANR é designado como regra ISNT, sendo definido como, $I>S>N>T$. [4, 42]

A regra ISNT descreve uma situação anatómica que é consequência da distribuição das fibras nervosas da retina à medida que saem do olho através da abertura do canal escleral. As fibras

nervosas assumem um padrão arqueado à medida que convergem para a CNO, com a região superior e inferior a terem um maior conjunto de fibras nervosas do que a região nasal e temporal. Como a mácula está situada cerca de 0.5 mm abaixo do centro do disco ótico implica que um maior número de fibras convergem para a CNO pela região inferotemporal do que pela região superotemporal. [8,43] Além disso, a morfologia da superfície interna da lâmina crívosa exibe poros de maior dimensão assim como maior densidade na região superior e inferior do que na região nasal e temporal. [8] Finalmente, a região temporal do ANR apenas recebe as fibras provenientes da zona macular, enquanto a região nasal recebe fibras de outras zonas da retina. [4] Estes fatores permitem justificar anatomicamente a regra ISNT [5].

As modalidades imagiológicas usadas no estudo da regra ISNT são a retinografia (monoscópica [5, 8, 9] e estereoscópica [2, 4, 11-13,43], OCT [1,5, 6, 12, 13, 15, 16, 44] e cSLO [2,16-20,23, 44].

Através de estudos histológicos também se verificou que a espessura da camada CFNR em indivíduos normais obedece à regra ISNT. [5,45,46] De forma a simplificar o texto, utiliza-se a expressão regra ISNT em ANR quando se considera medidas feitas em retinografias e ISNT em CFNR quando se considera medidas feitas em OCT. Como a perda de fibras nervosas na zona superior e inferior do CNO é uma característica estrutural do glaucoma, assume-se que desvios da regra ISNT em CFNR possam ser um indicador importante desta doença. [5] Têm sido vários os estudos que procuram determinar se a regra ISNT em ANR ou ISNT em CFNR é útil ou não no diagnóstico do glaucoma [1,5,16,20]. Em termos de retinografia, os resultados têm sido bastante díspares. Alguns estudos confirmam a utilidade da regra ISNT em ANR e suas variantes no diagnóstico do glaucoma [2,11] enquanto outros trabalhos não encontram utilidade na regra ISNT. [10,42]. No caso da regra ISNT em CFNR os resultados são unânimes concluindo que não é útil no diagnóstico do glaucoma. [5,6,15-17]

Alguns investigadores afirmam que a regra ISNT não é facilmente generalizável a cada indivíduo já que os estudos iniciais usaram valores médios nas suas medições. [5, 42, 45, 46] Neste sentido não é certo qual a verdadeira percentagem de indivíduos normais que seguem a regra ISNT quer em retinografias quer em OCT. [1,5] Foi proposto que o lado nasal (N) do ANR poderia ser uma das razões para que a regra ISNT em ANR apresente uma discrepância de valores tão elevada entre os vários estudos. A justificação passaria pela inserção nasal dos vasos retinianos ao entrar na CNO, o que pode complicar as medições efetuadas em retinografias. [5].

Assim, têm sido estudadas variantes da regra ISNT, pela remoção sucessiva de uma das larguras do ANR. As variantes obedecem à mesma ordem de grandeza de larguras definida na regra ISNT. As mais estudadas são a IST, IS e T. Neste último caso considera-se que a medida obedece à variante T se o lado temporal for o mais pequeno independentemente dos outros lados I, S e

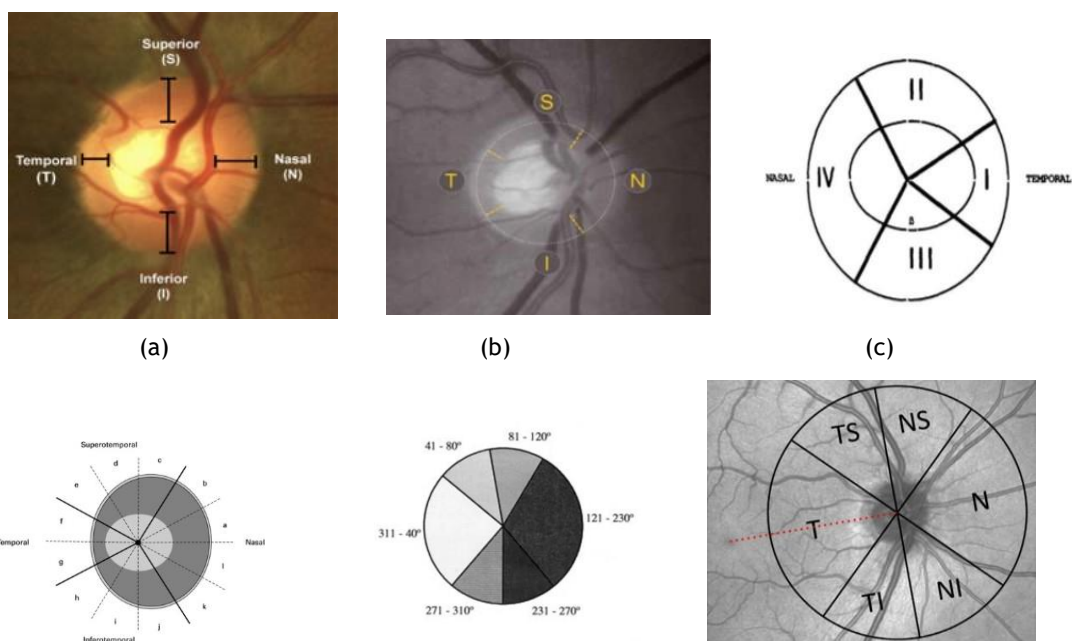
N.[5] Assume-se neste trabalho que se dois quadrantes têm um valor igual então a regra ISNT ou a sua variante é quebrada. [5,12]

1.3.1 Medição da regra ISNT em retinografias

Inicialmente, a regra ISNT foi aplicada a imagens de fundo do olho. Para isso é necessário definir os limites do ANR e os lados I,S,N e T. Existem duas formas de marcar a margem do disco ótico em retinografias. O método mais usado é considerando o bordo interno do border tissue como sendo o limite externo do ANR [4,5,10]. Em alternativa, alguns trabalhos consideram o bordo externo do border tissue como sendo o limite externo do ANR. [9,11] Apesar da primeira forma ser a mais usada e consensual, não foi encontrada justificação na literatura para uma ou outra forma de marcar o limite do disco ótico. Por ser mais consensual na literatura, neste trabalho segue a primeira forma para a delimitação da margem externa do ANR.

Em termos de retinografia, a delimitação da escavação ótica é feita de acordo com duas premissas. Seguindo a trajetória e mudança de curvatura dos vasos sanguíneos [47]. Quando não existem vasos, avalia-se a mudança de cor, contorno e curvatura como forma de perceber o limite da escavação ótica. [4,48] Estes dois critérios foram também os considerados neste trabalho.

Para além da marcação do limite externo e interno do ANR é necessário medir as larguras especificadas pelas letras I,S,N e T. Existem duas formas para se efetuar as medições. Por meridianos, onde o comprimento de cada meridiano representa o valor da largura do ANR em cada direção I,S,N e T (Ver Figura 1.21 (a)). [2,5, 9,11,12] Existem trabalhos no entanto que consideram quadrantes. Neste caso o ANR é dividido de forma radial em 4 quadrantes, onde a área de cada quadrante representa o valor do I,S,N e T. A divisão radial de cada quadrante é definida por um ângulo específico (Ver Figura 1.21). [4, 19,43, 49, 50] O tamanho relativo entre os quadrantes é explicado pela quantidade de CFNR que entra na CNO em cada um deles.



(d) (e) (f)

Figura 1.21: (a) Representação das formas de medição de I, S, N e T através de meridianos [5]. (b)-(f) Representação da medição de I, S, N e T através de quadrantes. Em (b) e (c) O lado I e S têm 90° , o lado N tem 116° e o lado T tem 64° . [4, 43] Em (d) o lado I e S têm 90° , o lado N tem 120° e o lado T tem 60° . [49] Em (e) o lado I e S têm 80° , o lado N tem 110° e o lado T tem 90° . [19] Em (f) I,S,N e T têm 90° . [50] (Adaptado de [4, 19,43, 49, 50])

Tipicamente, quando se fazem as medições da regra ISNT não se leva em linha de conta a desfasagem da posição da fóvea em relação à CNO que pode variar entre -7° a 20° . Considerando a forma como as fibras da CFNR entram na CNO, este facto poderá ter uma importância fundamental na exatidão das medidas efetuadas. [51] (Ver Figura 1.22) Este fator não é considerado em trabalhos previamente publicados.

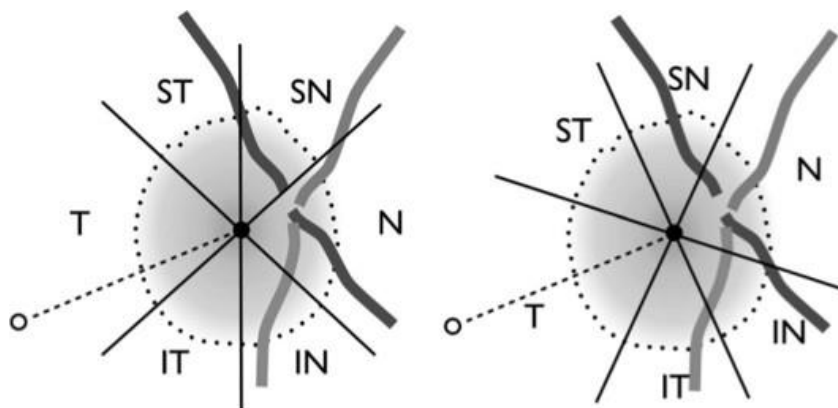


Figura 1.22: Influência da marcação dos meridianos quando não se considera o desvio da fóvea relativamente à CNO (lado esquerdo) e quando se efetua esta correção (lado direito). (Adaptado de [51])

Finalmente, todas as medições são efetuadas considerando o centro de massa do disco ótico. Este tipo de procedimento é aceite em todos os trabalhos sobre regra ISNT. [5,12,42]. Contudo, variações normais em termos de tamanho e posicionamento do disco e escavação podem existir em CNO de indivíduos normais. [49]

Diversos fatores foram já estudados no sentido de perceber qual a sua influência na prevalência da regra ISNT numa população normal. Nomeadamente, comprimento axial, área do disco ótico, inclinação do disco ótico, torção do disco ótico, ângulo disco-fóvea, raça e sexo [12]. Mais recentemente avaliou-se a prevalência da regra ISNT em indivíduos normais mas com miopia elevada ($>6D$). [44]. Verificou-se que discos óticos pequenos estavam significativamente associados a uma maior prevalência da regra ISNT em ANR nas variantes IS, IST, e ISNT. Para a regra ISNT em CFNR o ângulo fóvea-disco estava associado a uma maior prevalência das variantes IS e IST. [44] Foi também verificado que quanto maior a área do disco maior a possibilidade de a regra ISNT ser quebrada. [23]

Verifica-se que apesar de existirem diversos trabalhos no estudo da regra ISNT, é difícil uma correta comparação entre eles. A principal dificuldade passa por existirem diversas formas de medir a regra ISNT e suas variantes em ANR. Apesar disto, não se encontrou na literatura nenhum estudo que tenha abordado esta situação.

1.4 Objetivos

Este trabalho tem como principal objetivo medir a prevalência da regra ISNT e suas variantes numa população normal em retinografias e em OCT. De forma correta, pretende-se determinar as prevalências da regra ISNT e suas variantes quando são consideradas diversas formas de medição numa mesma população normal, considerando as diferentes formas de medir a regra encontradas na literatura.

Capítulo 2 - Métodos

Este é um estudo prospetivo e transversal. Para todos os participantes foi entregue uma carta explicativa do estudo (Apêndice D) e obtido um consentimento informado devidamente assinado (Apêndice E). O estudo foi devidamente aprovado pela comissão de ética da Universidade da Beira Interior. (Apêndice F) Os participantes foram recrutados no Centro Clínico e Experimental de Ciências da Visão (CCECV). A amostra deste estudo foi constituída por 89 indivíduos, caucasianos e africanos, com idades compreendidas entre os 18 e 28 anos.

Cada indivíduo foi sujeito a um exame optométrico (Apêndice G), que incluiu historial clínico (Apêndice H), medição de AV de Snellen com a compensação habitual, retinografia estereoscópica (Non-Mydriatic Auto Fundus Camera, AFX-330, Nydek Co.Ltd), OCT (Spectralis HRA II-OCT, Heidelberg Engineering, GmbH, Germany), Topografia e densimetria corneal (Pentacam HR), Aberrometria (OPD-SCAN III, Nidek), Campimetria (SITA 30°-2, OCTOPUS 900 Perimeter, Haag-Streit, USA), Biometria (LENSTAR LS 900, Haag-Streit, USA) e Tonometria (CT-800, Non-contact tonometer, Japan). Os examinadores que fizeram a delimitação do disco ótico e da escavação ótica foram avaliados para a visão das cores por anomaloscopia de Nagel (HMC-Anomaloskop, modelo 47700, Heidelberg Engineering, GmbH, Germany). O estudo inclui apenas indivíduos normais que obedecem a todos os seguintes critérios de inclusão, em pelo menos um dos olhos:

1. Idade > 18 anos.
2. AV compensada > 0.5 (escala decimal)
3. Equivalente esférico dentro do intervalo (-5 a 5) D
4. Campimetria com perdas de fixação <33% e falsos negativos e falsos positivos <20%
5. Sem historial de hipertensão ocular ou PIO superior a 21 mmHg (média de pelo menos 3 medições ou até se obter um padrão constante) [11].
6. Sem historial de uma doença neurológica.
7. Sem historial de doenças oculares.
8. Sem alterações na CFNR (Valores "borderline" são aceitáveis)
9. Densidade corneal > 19 (escala greyscale) [52]
10. Quality score (Q) do OCT > 25

Além dos critérios de inclusão definiu-se que se existisse assimetria na razão C/D entre os dois olhos > 0.2 em caucasianos e > 0.6 entre Africanos, o indivíduo seria excluído do estudo. [5]

Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão foram excluídos 20 indivíduos. Dos 69 indivíduos selecionados procedeu-se à escolha de um dos olhos para o estudo. Sempre que possível optou-se pelo olho que apresentava a melhor qualidade, contraste e resolução a nível de retinografia, mas sempre procurando um equilíbrio entre os olhos direito e esquerdo presentes no estudo. A Tabela 2.1 apresenta as características demográficas dos indivíduos aceites neste estudo.

| Característica | Resultado (N=69) | | |
|---|------------------|------------|------------|
| Idade (Anos) | 22.03 ±1.99 | | |
| Feminino, n (%) | 49 (71.01) | | |
| Raça, n (%) | | | |
| | Caucasiana | 66 (95.75) | |
| | Africana | 3 (4.29) | |
| Lateralidade, olho direito, n (%) | 33 (47.82) | | |
| Equivalente esférico (D) | -0.067±1.34 | | |
| Rácio Escavação/Disco | 0,18±0.04 | | |
| Espessura CFNR para cada diâmetro (µm) | 3.5 µm | 4.1 µm | 4.7 µm |
| Temporal | 74,1 ± 9,0 | 65,8±8,0 | 59,7±7,5 |
| Nasal | 83,9±12,3 | 68,7±9,4 | 58,7±7,9 |
| Superior | 133,7±13,1 | 114,1±11,8 | 99,8±10,0 |
| Inferior | 140,7±14,6 | 119,7±12,6 | 102,2±13,2 |
| Global | 108,1±7,7 | 92,1±6,1 | 80,1±5,7 |
| Os resultados são expressos na forma média ± desvio padrão. | | | |

Tabela 2.1: Características demográficas e espessura da CFNR para cada diâmetro dos indivíduos do estudo.

2.1 Avaliação da espessura da CFNR

Para todos os indivíduos foi feita a aquisição das medições de OCT. Para as digitalizações foram usados três círculos de diâmetros diferentes para as medições peripapilares da CFNR. Os círculos de digitalização tinham valores de 3.5mm, 4.1mm e 4.7mm de diâmetro. Todas as medições foram executadas com intervalos radiais de 12°. O software próprio do sistema executa de forma automática a deteção da CNO e fóvea. Todas as medições são feitas tendo como referência o eixo F-OHN. A segmentação da membrana limitante interna e a camada da CFNR é feita de forma automática, sendo calculado em seguida a espessura média da CFNR nos quatro quadrantes I,S,N e T. Os quadrantes têm uma divisão radial de I(80°), S(80°), N(110°) e T(90°). A Figura 2.1 exemplifica a medição da espessura da CFNR.

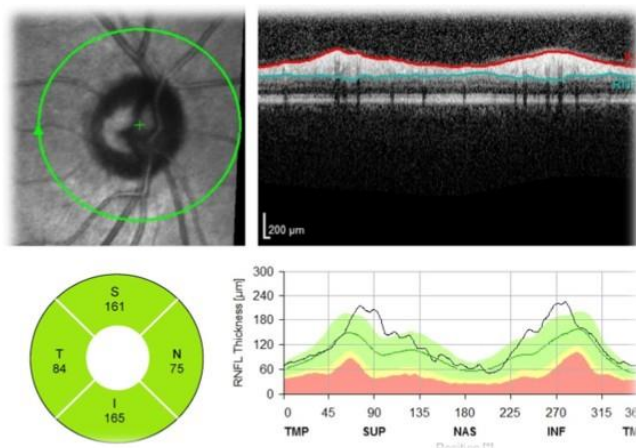


Figura 2.1: Exemplo de medição da espessura da CFNR. Neste caso é usado um diâmetro de 35mm. (Adaptado de [5])

2.2 Avaliação de retinografias

Para cada indivíduo é efetuada a aquisição da retinografia estereoscópica em ambos os olhos. A imagem selecionada é analisada por cada um dos examinadores do estudo. No caso de haver discrepâncias entre examinadores, foi efetuada uma reunião de consenso de forma a atingir uma unanimidade em relação às marcações finais.

Para se efetuarem as delimitações da margem do disco ótico e escavação usa-se o software livre ImageJ (Figura 2.2) em conjunto com um sistema dicóptico para observar as imagens de retinografia em estereópsia (Figura 2.3). Tanto a margem do disco ótico como a escavação são marcadas com um conjunto de pontos segundo os critérios de marcação estabelecidos anteriormente (Ver Secção 1.3.1). Nesta fase também se procede à marcação da fóvea.

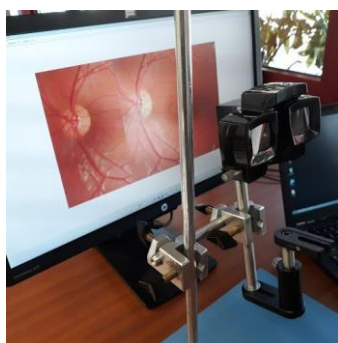


Figura 2.2: Fotografia do sistema dicóptico usado para as marcações do disco e escavação óticas.

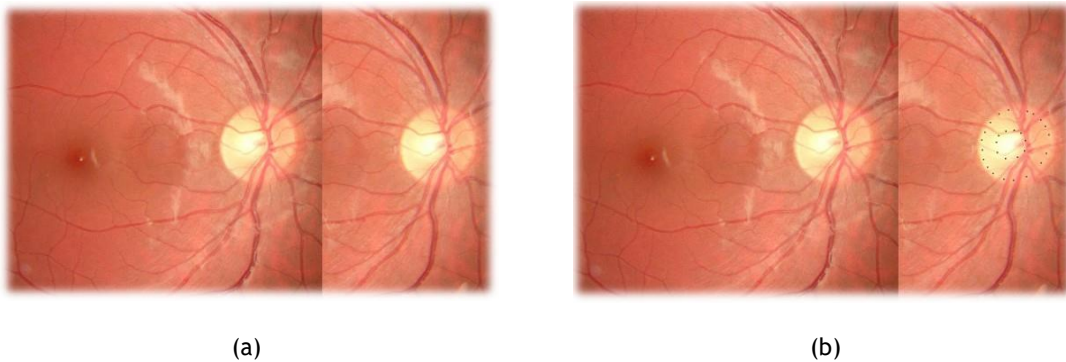


Figura 2.3: (a) Retinografia antes da delimitação da fóvea, CNO e escavação (b) A mesma imagem com a marcação por pontos dos limites do disco óptico e escavação usando o software livre ImageJ.

Para se efetuar a delimitação da escavação e disco óptico foi elaborado um algoritmo automático usando o programa MATLAB Version: 9.0.0.341360 (R2016a). Através dos pontos previamente marcados e utilizando curvas S-pline, o algoritmo delimita as estruturas da escavação e margem do disco óptico. O algoritmo permite ainda marcar qualquer quadrante ou meridiano desejado. Permite além disso usar o eixo F-CNO como referência e estabelecer diversos pontos de centragem dentro da área definida pelo disco óptico. É sobre estas marcações que todas as medidas ou cálculos são executadas. (Ver Figura 2.4).

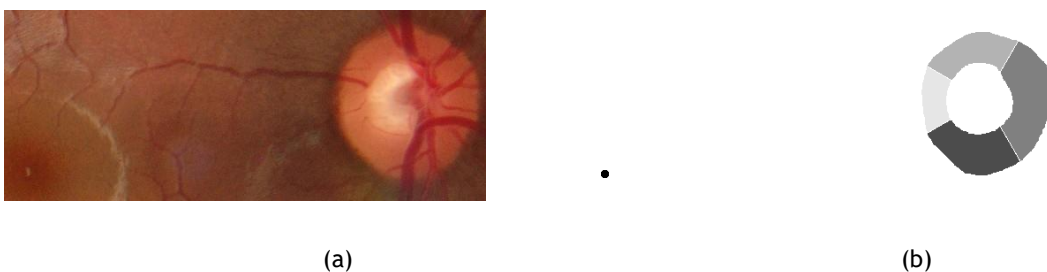


Figura 2.4: (a) Detalhe de uma retinografia. (b) Resultado final da marcação automática dos quadrantes usando um programa proprietário em MATLAB.

Para as retinografias estereoscópicas foram estabelecidas 30 formas diferentes de medição da regra ISNT e suas variantes, baseadas em 3 critérios, nomeadamente, **Eixo**, **Centragem** e **Divisões**.

O critério **Eixo** especifica se a medição tem como referência a orientação do eixo F-CNO ou um sistema de eixos vertical e horizontal designado de ortogonal. [44,51] O critério **Centragem** especifica como é calculado o ponto central da CNO a partir da qual se efetuam as medições. Este ponto central pode ser definido pelo ponto de intersecção do eixo maior e eixo menor do limite do disco óptico [5,12]. Pode também ser definido pelo ponto de intersecção do eixo maior e eixo menor do limite da escavação. Finalmente, pode ser calculado pelo centro de massa

definido pelo limite interno e externo do ANR. Neste caso o ponto central depende da escavação e do disco ótico simultaneamente. Não existe referência na literatura sobre a influência de diferentes formas de centragem na regra ISNT e suas variantes. O critério **Divisões** determina se o ANR é dividido em quadrantes ou se se considera meridianos como forma de medição de I, S, N e T. Definem-se 4 formas diferentes de especificar os quadrantes, segundo uma divisão radial,

D1, I(90°), S(90°), N(116°), T(64°) [11],

D2, I(90°), S(90°), N(120°), T(60°) [12],

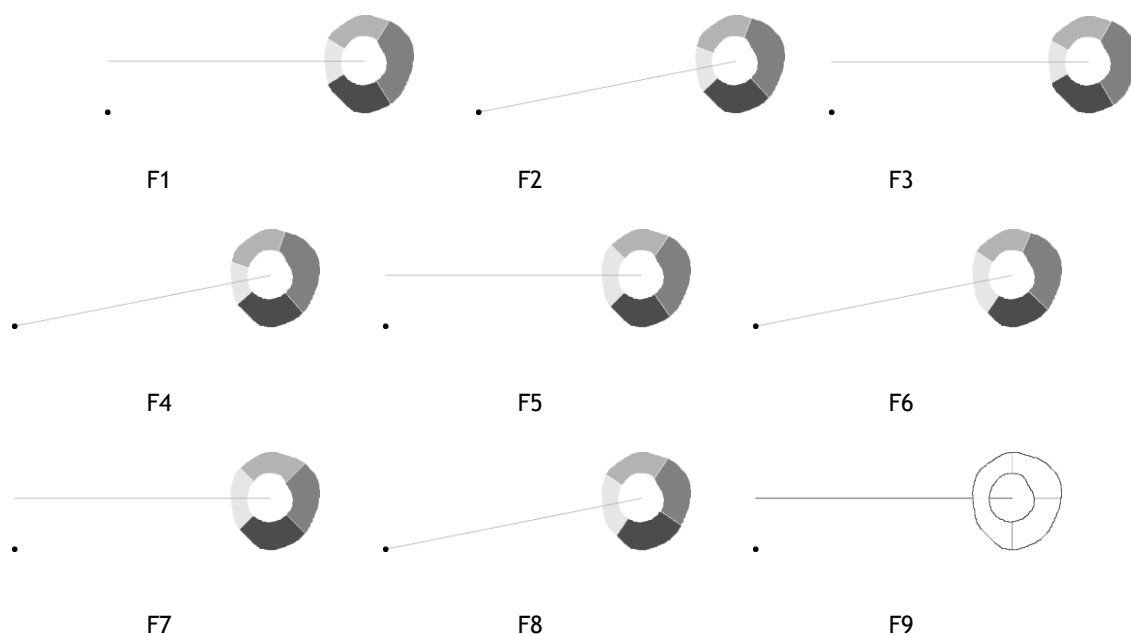
D3, I(80°), S(80°), N(110°), T(90°) [13],

D4, I(90°), S(90°), N(90°), T(90°) [14].

A área de cada quadrante define o valor de I, S, N, e T. Define-se ainda uma quinta divisão (**D5**) onde se considera apenas a largura dos meridianos como medida de I, S, N, T. [5] As 30 formas diferentes de medir a regra ISNT e suas variantes são designadas por $F_i, i = [1, \dots, 30]$ e vêm detalhadas na Tabela 3.1. A figura 2.5 esquematiza todas as formas de medição da regra ISNT e variantes avaliadas neste trabalho. Também neste critério não existe referência sobre a influência de usar diferentes divisões na regra ISNT e suas variantes.

| Forma | Centragem | Divisões | Eixo |
|-------|-----------------------|----------|-----------|
| F1 | Escavação | D1 | Ortogonal |
| F2 | Escavação | D1 | F-CNO |
| F3 | Escavação | D2 | Ortogonal |
| F4 | Escavação | D2 | F-CNO |
| F5 | Escavação | D3 | Ortogonal |
| F6 | Escavação | D3 | F-CNO |
| F7 | Escavação | D4 | Ortogonal |
| F8 | Escavação | D4 | F-CNO |
| F9 | Escavação | D5 | Ortogonal |
| F10 | Escavação | D5 | F-CNO |
| F11 | Disco ótico | D1 | Ortogonal |
| F12 | Disco ótico | D1 | F-CNO |
| F13 | Disco ótico | D2 | Ortogonal |
| F14 | Disco ótico | D2 | F-CNO |
| F15 | Disco ótico | D3 | Ortogonal |
| F16 | Disco ótico | D3 | F-CNO |
| F17 | Disco ótico | D4 | Ortogonal |
| F18 | Disco ótico | D4 | F-CNO |
| F19 | Disco ótico | D5 | Ortogonal |
| F20 | Disco ótico | D5 | F-CNO |
| F21 | Escavação-Disco ótico | D1 | Ortogonal |
| F22 | Escavação-Disco ótico | D1 | F-CNO |
| F23 | Escavação-Disco ótico | D2 | Ortogonal |
| F24 | Escavação-Disco ótico | D2 | F-CNO |
| F25 | Escavação-Disco ótico | D3 | Ortogonal |
| F26 | Escavação-Disco ótico | D3 | F-CNO |
| F27 | Escavação-Disco ótico | D4 | Ortogonal |
| F28 | Escavação-Disco ótico | D4 | F-CNO |
| F29 | Escavação-Disco ótico | D5 | Ortogonal |
| F30 | Escavação-Disco ótico | D5 | F-CNO |

Tabela 3.1: Especificação das diferentes formas de medir a regra ISNT e suas variantes.



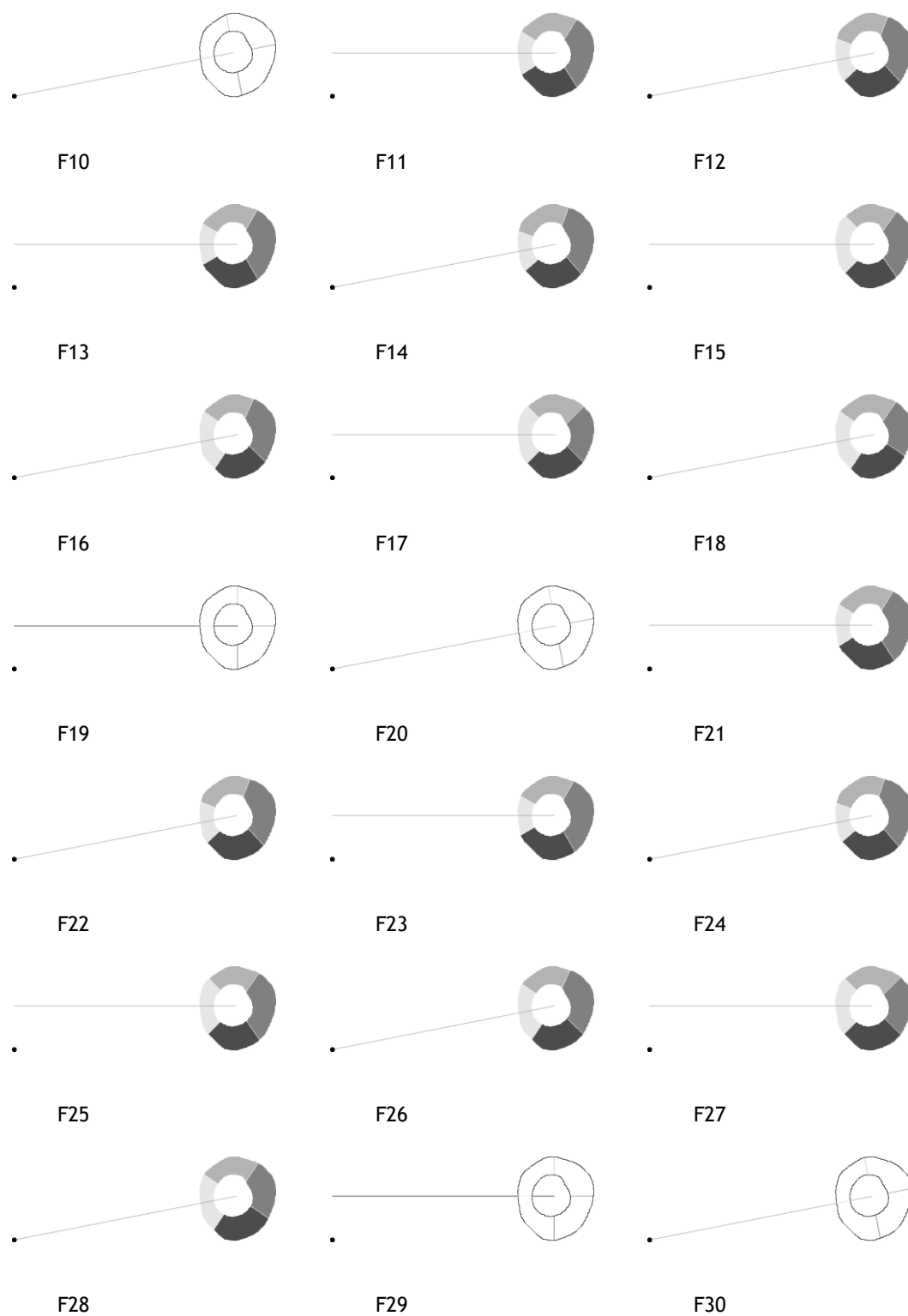


Figura 2.5: Representação de todas as formas de medição da regra ISNT e variantes descritas na Tabela 3.1, quando aplicada à retinografia da Figura 2.4. • representa a fóvea, ■-I, ■-S, ■-N, ■-T.

2.3 Análise estatística

A análise estatística foi efetuada usando o software SPSS version 22.0 (IMB Corp, Armonk, New York, USA). Os dados foram analisados através de uma análise descritiva. A prevalência da regra ISNT e suas variantes foi analisada em retinografia e OCT.

Capítulo 3 - Resultados

Um total de 69 olhos normais foram selecionados para este estudo. A Tabela 2.1 mostra que os indivíduos do estudo tinham uma idade média de 22.03 ± 1.9 anos, um valor médio da razão C/D de 0.18 ± 0.04 , sendo predominantemente de raça Caucasiana (95.75%).

A Tabela 3.2 mostra os valores de prevalência para a regra ISNT e suas variantes para todas as formas definidas na Tabela 3.1 quando aplicadas às retinografias. A Tabela 3.3 mostra os valores da regra ISNT e suas variantes, obtidos para a espessura da CFNR em três diâmetros diferentes de digitalização (O1, O2 e O3).

| | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 | F9 | F10 |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ISNT | 1,45 | 1,45 | 1,45 | 0,00 | 1,45 | 1,45 | 5,80 | 4,35 | 8,70 | 5,80 |
| IST | 55,07 | 60,87 | 26,09 | 30,43 | 50,72 | 59,42 | 34,78 | 34,78 | 42,03 | 42,03 |
| IS | 55,07 | 60,87 | 46,38 | 52,17 | 50,72 | 59,42 | 46,38 | 47,83 | 52,17 | 53,62 |
| T | 98,57 | 98,57 | 50,00 | 48,57 | 98,57 | 98,57 | 51,43 | 50,00 | 54,29 | 51,43 |

| | F11 | F12 | F13 | F14 | F15 | F16 | F17 | F18 | F19 | F20 |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ISNT | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 1,45 | 1,45 | 15,94 | 14,49 | 7,25 | 5,80 |
| IST | 59,42 | 63,77 | 31,88 | 28,99 | 52,17 | 63,77 | 39,13 | 36,23 | 39,13 | 40,58 |
| IS | 59,42 | 63,77 | 52,17 | 55,07 | 52,17 | 63,77 | 46,38 | 43,48 | 52,17 | 52,17 |
| T | 98,57 | 98,57 | 62,86 | 57,14 | 98,57 | 98,57 | 58,57 | 57,14 | 47,14 | 51,43 |

| | F21 | F22 | F23 | F24 | F25 | F26 | F27 | F28 | F29 | F30 |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ISNT | 2,90 | 0,00 | 1,45 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 13,04 | 11,59 | 7,25 | 5,80 |
| IST | 60,87 | 62,32 | 28,99 | 28,99 | 55,07 | 63,77 | 42,03 | 42,03 | 40,58 | 39,13 |
| IS | 60,87 | 62,32 | 50,72 | 56,52 | 55,07 | 63,77 | 49,28 | 49,28 | 52,17 | 52,17 |
| T | 98,57 | 98,57 | 57,14 | 52,86 | 98,57 | 98,57 | 57,14 | 54,29 | 50,00 | 51,43 |

Tabela 3.2: Prevalências da regra ISNT e suas variantes para cada forma de medida em retinografias. Os valores vêm em percentagem.

| | O1 | O2 | O3 |
|------|-------|-------|-------|
| ISNT | 50,72 | 39,13 | 30,43 |
| IST | 66,67 | 57,97 | 56,52 |
| IS | 66,67 | 57,97 | 56,52 |
| T | 68,12 | 55,07 | 44,93 |

Tabela 3.3: Prevalências da regra ISNT e suas variantes na medição da espessura da CFNR. O1, O2 e O3 - Medição da espessura da CFNR com um círculo de diâmetro de digitalização de 3.5mm, 4.1mm e 4.7mm respetivamente. Os valores vêm em percentagem.

Considerando a regra ISNT em retinografias, as formas de medição que obtiveram as prevalências mais elevadas foram a F17 e F18 com 15.94% e 14,94% respetivamente. Estes valores são muito inferiores quando comparados com O1, O2 e O3 com valores de 50,72%, 39,13% e 30,43% respetivamente.

Nove formas de medição em retinografias obtiveram um valor de 0.00%. Foram estas as F4, F11-F14, F22 e F24-F26. Quando se observa o gráfico da Figura 3.1 é possível observar que as

Divisões D4 e D5 são as que se destacam sobre as outras, independentemente do método de **Centragem** ou **Eixo**. De maneira geral os valores de prevalência para qualquer forma de medição em retinografias são muito baixos, quando comparados com os valores de O1, O2 e O3.

Em contraste, no caso das variantes da regra IST e IS, os valores de prevalência em retinografias são mais elevados para todas as formas de medição em retinografias e na espessura da CFNR.

Na variante da regra IST as formas de medição mais elevadas são as F12, F16, F22 e F26 com valores de 63.77%, 63.77%, 62.32% e 63.77% respetivamente. Estes valores são muito próximos quando comparados com O1, O2 e O3 onde se obteve 66.67%, 57.97% e 56.52% respetivamente. As formas de medição mais baixas são as F3, F14, F23 e F24 com valores de 26.09%, 28.99%, 28.99% e 28.99% respetivamente. Importa referir que independentemente da forma de medição em retinografia, todas obtiveram valores mais elevados quando comparadas com as suas equivalentes na regra ISNT. De notar também que apesar dos valores de O1, O2 e O3 terem aumentado quando comparados com os seus equivalentes na regra ISNT, são as formas de medição em retinografia que exibem o maior crescimento. Isto parece indicar que a retirada da letra N da regra ISNT tem maior impacto em medições efetuadas em retinografias do que na espessura da CFNR. Quando se observa o gráfico da Figura 3.2 observa-se várias alterações relativamente ao gráfico da Figura 3.1. As **Divisões D1 e D3** são as que mais sobressaem, independentemente da **Centragem** ou **Eixo**. Segundo, são estas Divisões que atingem os valores mais próximos de O1, O2 e O3. Isto indica que são as Divisões D1 e D3 as que mais beneficiam com retirada da letra N da regra ISNT.

Na variante da regra IS as formas de medição mais altas são as F12, F16, F22 e F26 com valores de 63.77%, 63.77%, 62.32% e 63.77% respetivamente. As formas de medição mais baixas são as F7, F8, F17, F18, F27 e F28 com valores de 46.38%, 47.83%, 46,38% e 43.48%, 49.28% e 49.28% respetivamente. As medidas de O1, O2 e O3 não sofreram alteração quando comparados com a regra IST, com valores de 66.67%, 57.97% e 56.52% respetivamente. Observa-se no gráfico da Figura 3.4 que para todas as formas de medição em retinografias os valores mais baixos antes atingidos no gráfico da Figura 3.2 para a regra IST aumentaram. As formas de medição D1 e D3, assim como as medidas O1, O2 e O3 não alteram os seus valores. Verifica-se que D1 e D3, assim como as medidas O1, O2 e O3 não são influenciadas pela remoção da letra T. De forma geral existe uma uniformização de valores de prevalência para todas as formas de medição em retinografias e medidas O1, O2 e O3 quando se remove a letra T e N da regra ISNT.

Na variante da regra T as formas de medição em retinografias mais altas são as F1, F2, F5, F6, F11, F12, F15, F16, F21, F22, F25 e F26 obtiveram todas um valor de 98.57% de prevalência. As duas formas de medição mais baixas são as F4 e F9 com 48.57% e 47.14% de prevalência respetivamente. As medidas de O1, O2 e O3 baixaram os seus valores de prevalência para 68.12%, 55.07% e 44.93% respetivamente. Quando se considera o gráfico da Figura 3.4 verifica-se os valores de espessura da CFNR tiveram a maior quebra para qualquer das variantes da regra

ISNT, enquanto as formas de medição baseadas nas Divisões D1 e D3 obtiveram os seus valores máximos próximos de 100%. As formas de medida baseadas nas Divisões D2, D4 e D5 também baixam os seus valores de prevalência mas sendo muito semelhantes aos das medidas O1, O2 e O3.

Relativamente ao critério **Centragem** e considerando os gráficos nas Figuras 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, verifica-se por inspeção visual que apenas na regra ISNT existe diferença significativa, nomeadamente os valores de prevalência são mais altos quando se considera o disco ótico como referência para as avaliações em retinografia.

No critério **Eixo**, verifica-se que na regra ISNT existe uma tendência de maior prevalência para a orientação ortogonal. No entanto para as variantes da regra IST, IS e T sucede o contrário, com as formas de medição considerando o eixo F-CNO a atingirem valores de prevalência mais altos do que considerando uma orientação ortogonal.

Importa referir que para todas as regras os valores de O1, O2 e O3 obtiveram sempre a mesma relação de grandeza ($O1 > O2 > O3$).

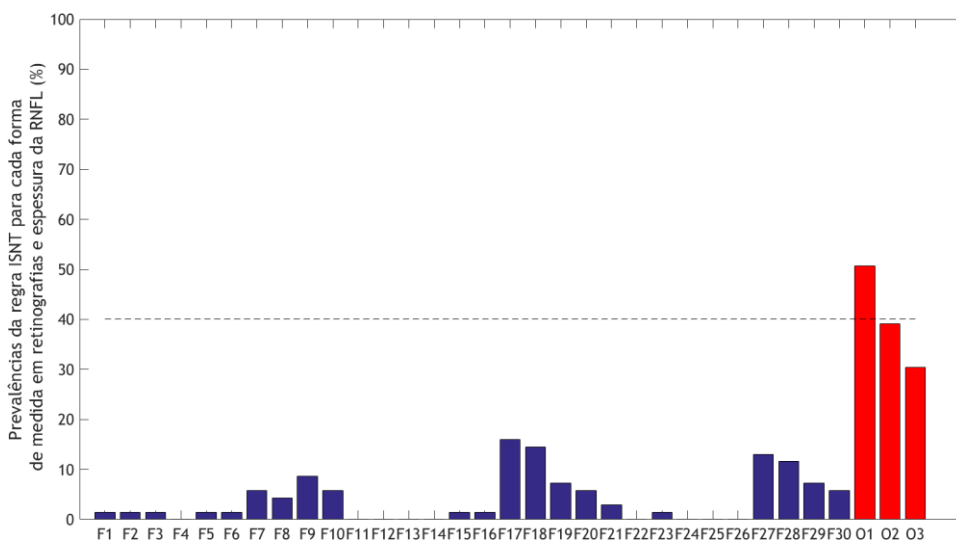


Figura 3.1: Prevalência da regra ISNT em retinografias (Azul) e espessura da CFNR (Vermelho). A linha a tracejado é a média de (O1,O2,O3) com um valor de 40.09%.

Estudo da regra ISNT numa população normal

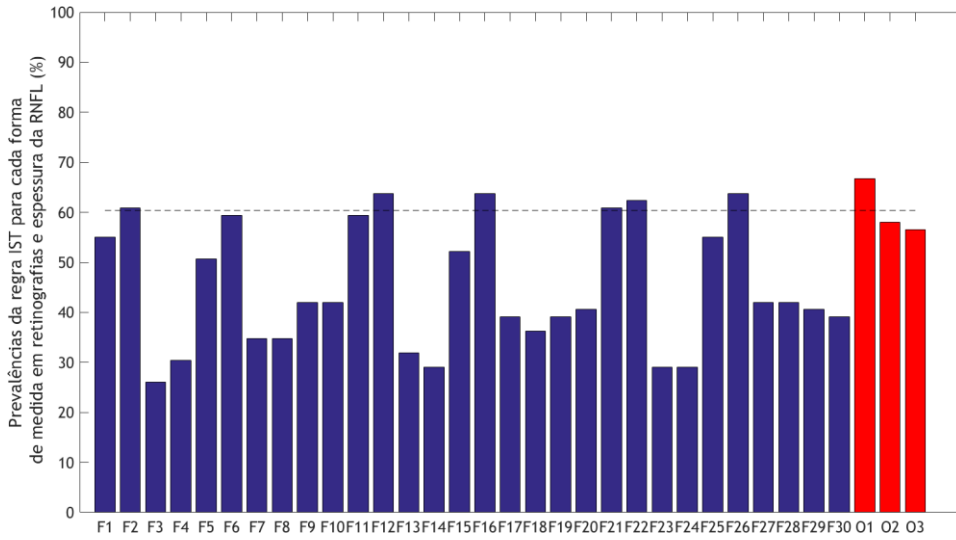


Figura 3.2: Prevalência da regra IST em retinografias (Azul) e espessura da CFNR (Vermelho). A linha a tracejado é a média de (O1,O2,O3) com um valor de 60.39%.

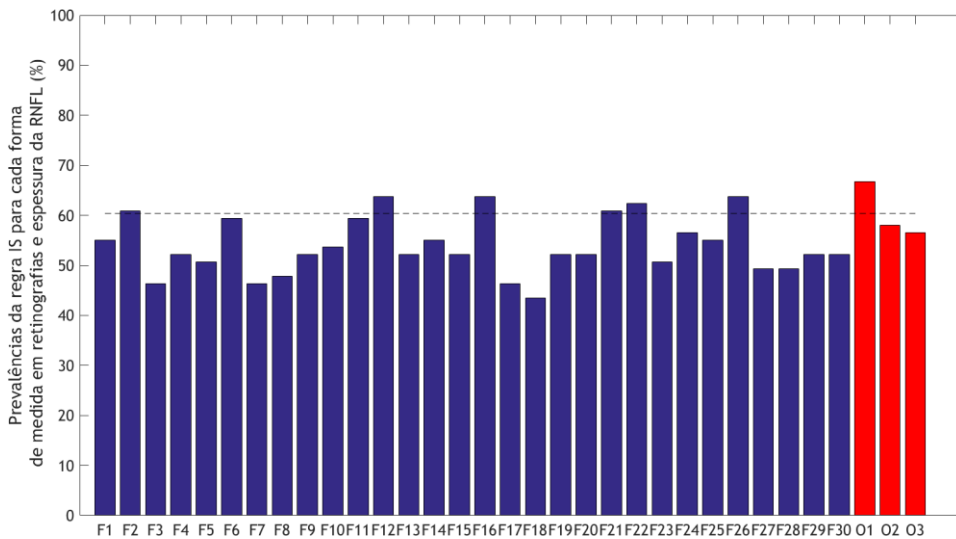


Figura 3.3: Prevalência da regra IS em retinografias (Azul) e espessura da CFNR (Vermelho). A linha a tracejado é a média de (O1,O2,O3) com um valor de 60.39%.

Estudo da regra ISNT numa população normal

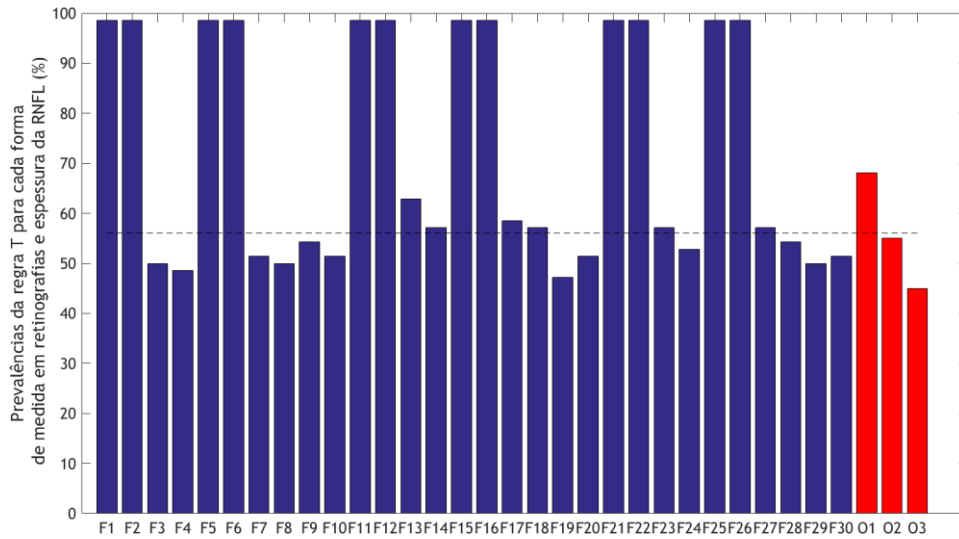


Figura 3.4: Prevalência da regra T em retinografias (Azul) e espessura da CFNR (Vermelho). A linha a tracejado é a média de (O1,O2,O3) com um valor de 56.04%.

Capítulo 4 - Discussão

A regra ISNT foi inicialmente proposta em retinografias por Jonas *et al.* que verificou os valores médios da largura do ANR numa população normal, obedeciam a um padrão. Nomeadamente, a largura Inferior é superior à largura superior, seguida da largura nasal, e por fim a largura temporal é mais pequena. [4,5]. Este padrão verificou-se também na espessura da CFNR, comprovada por estudos histológicos [45,46]. Apesar da regra ISNT em retinografias e na espessura da CFNR ser usada em prática clínica para a avaliação da CNO, subsistem dúvidas sobre a sua verdadeira prevalência quando aplicada numa população normal.[5] Os valores de prevalência da regra ISNT em ANR e CFNR normalmente apresentados referem-se a valores médios. [5,45,46] Isto implica que a regra ISNT poderá ser difícil de generalizar para cada indivíduo, além de que outras variantes da regra poderiam ser mais aplicáveis em indivíduos normais. [5]

Diversos estudos foram já efetuados sobre a regra ISNT e vêm resumidos na Tabela 4.1. Três tipos de metodologias imagiológicas, a retinografia, OCT e cSLO são usados na avaliação da regra ISNT. Cada uma destas metodologias imagiológicas considera formas de medição da regra ISNT diferentes, assim como protocolos de medição diferentes (retinografias estereoscópicas vs. monoescópicas). Além disso outros fatores como populações diferentes, raça e faixas etárias diferentes impossibilitam uma comparação entre métodos da prevalência da regra ISNT e suas variantes. Não existe qualquer registo em literatura que este tipo de estudo tenha sido efetuado anteriormente. Neste trabalho foram consideradas diferentes formas de medir a regra ISNT e suas variantes em retinografias e OCT para uma mesma população. De forma simplificar a análise dos valores obtidos sempre que necessário usa-se a nomenclatura $F_i(\text{Centragem, Divisão, Eixo})$, $i = [1, \dots, 30]$ com os devidos parâmetros definidos na Tabela 3.1.

Considerando a regra ISNT em retinografias, a forma de medição que obteve a prevalência mais alta foi a F17(Disco/D4/Ortogonal) com um valor de 15.94%. Este valor é mais baixo quando comparado com as prevalências previamente publicadas 37%-95% [5,13]. A forma mais comum de medir a regra ISNT em retinografias é a F19(Disco,D5,Ortogonal) [5, 9,11,12,43]. Apenas Wang *et al.* usa a forma F11(Disco, D1, Ortogonal). [7] Neste trabalho F19 e F11 obtiveram 7.25% e 0.00% respetivamente o que são prevalências muito baixas. Todas as formas F19, F11, e F17 estão centradas no disco ótico e usam um sistema de eixos ortogonal. A principal diferença é as divisões usadas. F17 usa quadrantes I(90°), S(90°), N(90°), T(90°), enquanto F11 usa quadrantes I(90°), S(90°), N(116°), T(64°) e F19 usa meridianos. Os resultados obtidos por este trabalho parecem indicar que para se obter prevalências mais elevadas na regra ISNT em retinografias deve-se usar a forma F17, evidenciando a importância de se usar uma divisão de quadrantes I(90°), S(90°), N(90°), T(90°) A forma F17 com um valor de prevalência de 15.94%

é muito baixa quando comparado com os valores obtidos pelas medições de OCT O1, O2 e O3 (50.72%, 39.13% e 30.43% respetivamente e um valor médio de 40.09%). O único estudo que comparou valores de prevalência da regra ISNT em retinografias com OCT foi Poon et al. [5], tendo obtido F19 de 37.0% e um valor O1 de 43.8%. De referir que todos os estudos efetuados até à data consideram apenas o valor de O1 nas suas análises.

Quando se compara os vários valores de OCT para a regra ISNT verifica-se uma grande discrepância, já que os valores variam entre 11.6% e 55% [15,44] No entanto Qiu *et al.* [44] considera uma população normal apenas de míopes, incluindo altos míopes (>6.00D). Qiu *et al.* [44] justifica estes valores com o facto de os míopes têm uma distribuição diferente de CFNR, com um aumento da espessura CFNR no lado temporal. Outros fatores que podem contribuir para esta discrepância são diferentes populações e protocolos de estudo diferentes. [44]

Apesar de serem duas metodologias imagiológicas diferentes, existem pontos em comum entre a retinografia e cSLO. Ambos os métodos necessitam de uma delimitação manual do disco ótico e escavação. [3,17,18] Contudo não existe na literatura estudos que comparem as duas modalidades. Os valores de cSLO para a regra ISNT variam entre 12.4%-79.0%. [2,18] É importante referir que as diferenças dos valores de prevalências da regra ISNT encontrados na cSLO e retinografia são similares com intervalos de 12.4%-79.0%. [28, 16] e 37%-95% [5,13]. O intervalo de valores da regra ISNT em OCT é mais estreito com 11.6% e 55% [15,44]. Isto pode ser explicado pela subjetividade da delimitação do disco ótico e escavação em retinografia e cSLO, já que é um processo manual, enquanto no OCT a delimitação do disco ótico é automática.

A discrepância de valores entre retinografia e OCT explica-se por vários fatores. A delimitação da margem do disco ótico em retinografias depende da construção anatômica de várias estruturas oculares que definem a obliquidade do border tissue. [28,47]. Isto confere um grau de subjetividade às medidas efetuadas pelos examinadores no âmbito da regra ISNT. [13] Apesar de existirem estudos que indicam uma concordância entre observadores entre 0.7 e 0.8 (para um valor máximo de 1.0) na medição do ANR [10]. O OCT por outro lado define o disco ótico de forma automatizada, justificando assim a sua maior fiabilidade. [5] Sabendo que a espessura das CFNR diminui com o afastamento da zona peripapilar [4], isto justifica a ordem de grandezas (O1>O2>O3) para todas as regras.

Na variante da regra IST todas as formas de medição apresentaram valores mais elevados do que na regra ISNT (Figura 3.3). De notar também que apesar dos valores de O1, O2 e O3 terem aumentado quando comparados com os seus equivalentes na regra ISNT, são as formas de medição em retinografia que exibem o maior crescimento. As formas de medição mais elevadas são as F12(Disco,D1,F-CNO), F16(Disco,D3,F-CNO) e F26(Escavação-Disco,D3,F-CNO), todos com valores de 63.77%. Apenas Poon *et al.* analisou esta variante em retinografias com

uma prevalência de F19(Disco,D5,ortogonal) de 70.9% Tal como neste trabalho, também Poon *et al.* verificou que o maior aumento de prevalência dá-se quando se retira a letra N da regra ISNT. Isto deve-se ao facto de que apesar da zona central da escavação não ser considerada parte do ANR durante as avaliações, a zona nasal pode estar ocluída pelos vasos retinianos, o que torna mais difícil a delimitação do ANR nesta zona. [2,5]

Em termos de OCT, para a variante IST obteve-se os valores O1, O2 e O3 de 66.67%, 57.97% e 56.52% respetivamente, com um valor médio de 60.39%, enquanto Poon *et al.* obteve um O1 de 70.9%. Neste caso os valores obtidos são muito similares. O mesmo sucede com os valores de prevalência reportados para cSLO onde Pradhan *et al.* [16] obteve 70.4%, Qiu *et al.* [44] obteve 65.2% e Nayak *et al.* obteve 73%.

Importa referir o estudo de Hwang *et al.* [6] onde são reportados valores de prevalência de 13% para a regra ISNT e IST. A principal razão apresentada foi a utilização do aparelho Cirrus HD-OCT. No entanto o mesmo aparelho é usado por Qiu *et al.* [44] onde se obteve valores de prevalência de 11.6% e de 58% nas regras ISNT e IST respetivamente.

A uniformização que existe entre os vários resultados publicados e os atingidos neste trabalho indicam que a letra N pode ser um dos principais fatores para a variabilidade de prevalências que existe na regra ISNT.[5]

Considerando o gráfico da Figura 3.2 o critério mais importante para se efetuar a avaliação é considerando o eixo F-CNO (apesar dos valores com eixo ortogonal não serem muito inferiores) e com uma divisão de quadrantes de I(80°), S(80°), N(110°), T(90°) ou I(90°), S(90°), N(116°), T(64°). A centragem não parece ser um fator relevante.

Para a variante da regra IS observa-se uma uniformização de todos os valores da forma de medição em retinografias (Ver Figura 3.4). As medidas de O1, O2 e O3 não sofreram alteração quando comparados com a regra IST, com valores de 66.67%,57.97% e 56.52% respetivamente e um valor médio de 60.39%. Também as formas de medição mais elevadas são as mesmas que na regra IST, com F12(Disco,D1,F-CNO), F16(Disco,D3,F-CNO) e F26(Escavação-Disco,D3,F-CNO), a atingirem valores de 63.77%.

Este comportamento de uniformização de valores em retinografia também foi observado por Poon *et al.* [5] onde obteve 70.9% e de 71.8% para as variantes IST e IS respetivamente. Wang *et al.* [7] e Law *et al.* [11] apresentam valores de 56% e 85.0% respetivamente. Todos os estudos usam a forma F19 exceto Wang *et al.* que usa F11. Os valores apresentados na literatura em OCT sobre a variante IS variam entre 58.7% e 75% [6,16], não sendo muito diferentes do valor de O1 deste trabalho de 66.67%. Em termos de cSLO os valores variam entre 59.1% e 77%. [18,23].

Os gráficos das Figuras 3.2 e 3.3 mostram que ao retirar as letras N e T da regra ISNT obtém-se uma uniformização de valores para todas as formas de medição. Isto está de acordo com os achados de Poon *et al.* onde é indicado que não existe uma diferença significativa entre as duas regras. [5] No caso da variante IS verifica-se ainda de forma mais evidente que existem várias formas de medida que atingem valores de prevalência elevados. Isto indica que esta variante é menos suscetível à escolha da forma de medição.

Na variante da regra T, F10 (Escavação,D5,F-CNO), F20 (Disco,D5,F-CNO), F30 (Escavação-Disco,D5,F-CNO), F19 (Escavação,D5,Ortogonal), F29 (Escavação-Disco,D5,Ortogonal) e F24 (Escavação-Disco, D2, F-CNO) baixaram ligeiramente os seus valores. As formas de medição em retinografias mais altas são F1 (Escavação,D1,Ortogonal), F2 (Escavação,D1,F-CNO), F5 (Escavação,D3,Ortogonal), F6 (Escavação,D3,F-CNO), F11 (Disco,D1,Ortogonal), F12 (Disco,D1,F-CNO), F15 (Disco,D3 Ortogonal), F16 (Disco,D3,F-CNO), F21 (Escavação-Disco,D1,Ortogonal), F22 (Escavação-Disco,D1,NH), F25 (Escavação-Disco,D3,Ortogonal) e F26 (Escavação-Disco,D3,F-CNO) obtiveram todas um valor de 98.57% de prevalência. As medidas de O1, O2 e O3 baixaram os seus valores de prevalência para 68.12%, 55.07% e 44.93% respetivamente com um valor médio de 56.04%. Os valores obtidos para as prevalências em retinografia estão de acordo com a literatura. Wang *et al.* e Poon *et al.* referem valores de prevalência 99% e 82.6%.

Em termos de OCT são referidos os valores de 57.1% e 76.2% por Poon *et al.* e Pradhan *et al.* [5,16]. No entanto Qiu *et al.* apresenta valores de 14.4%. [44] Isto é explicado pelo facto de Qiu *et al.* usar uma população míope onde se verificou que o lado Temporal poderia ser mais espesso em CFNR que o lado Nasal. [44] Para a cSLO os valores são também muito elevados (Pradhan *et al.* com 94.7%, Qiu *et al.* com 95.7% e Nayak *et al.* com 91.0%). [16,23,44]. A diferença de resultados apresentados por Qiu *et al.* entre OCT e cSLO parece indicar que apesar de haver uma maior espessura da CFNR do lado temporal isso não parece influenciar a ordem de grandeza do lado temporal em termos de largura do ANR.

Um resultado importante é a diminuição da prevalência de O1, O2, e O3 na variante T quando comparada com as variantes IST e IS. Conjugado com a perda de uniformidade dos valores das formas de medição em retinografias (Figura 3.4), indica que a variante T poderá não ter utilidade clínica.

Importa salientar que a ordem de grandeza para a regra ISNT e variantes neste trabalho foi $I>S>N>T$, tal como foi definida originalmente por Jonas *et al.* [4]. Se esta ordem de grandeza se verificasse considerava-se que a regra ou variantes era cumprida, se não se verificasse a regra ou variante não era cumprida. Alguns investigadores, no entanto usaram algumas variações em relação à definição original. No caso de existir um ou mais meridianos com o mesmo valor Poon *et al.* não considerava que a regra fosse quebrada ou verificada, sendo essa medição descartada

do estudo. [5] Isto pode levar a um aumento da prevalência da regra e suas variantes. Por outro lado, Hwang *et al.*, Nayak *et al.*, Harizman *et al.* e Pradhan *et al.* consideram a ordem de grandeza $l \geq S \geq N \geq T$. [2,6,16, 23] Isto significa que nestes estudos pode-se considerar um número superior de indivíduos no cumprimento da regra, levando a uma maior prevalência.

Estudo da regra ISNT numa população normal

| Estudo | Ano | Idade | Raça | N olhos | Retinografias | | | | | OCT | | | | | cSLO | | | | | | |
|-------------------------------|------|-------------|--------------------------------------|---------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| | | | | | Método | Forma | ISNT | IST | IS | T | Forma | ISNT | IST | IS | T | Forma | ISNT | IST | IS | T | |
| Wang <i>et al.</i> [18] | 2007 | 60.4±11.2 | Asiáticos | 92 | Estereo | F11 | 52% | 0a | 56% | 99% | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Pogrebniak <i>et al.</i> [20] | 2009 | 9.2 | Caucasianos | 48 | Mono | F19 | 73% | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Lundmark <i>et al.</i> [11] | 2010 | 56.9±10.1 | Caucasianos | 177 | Estereo | F19 | 57.7% | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Law <i>et al.</i> [22] | 2016 | 56.3±17.7 | Caucasianos | 110 | Estereo | F19 | 46.0% | 0a | 85% | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Alhadeff <i>et al.</i> [2] | 2016 | 55.4 | 0a Caucasianos | 62 | Estereo | 0a | 95% | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Poon <i>et al.</i> [9] | 2017 | 58.8±16.5 | Africanos Hispanicos Asiáticos | 110 | Mono | F19 | 37.0% | 70.9% | 76.4% | 82.6% | F18 | 43.8% | 70.9% | 71.8% | 57.1% | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Moon <i>et al.</i> [23] | 2018 | 50.9±12.6 | Asiáticos | 77 | Estereo | F19 | 76.6% | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Dave <i>et al.</i> [25] | 2015 | 11.4±3.6 | Asiáticos | 126 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F18 | 23.8% | 52.5% | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Dave <i>et al.</i> [3] | 2015 | 59.9±5.5 | 0a | 80 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F18 | 55% | 60% | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Hwang <i>et al.</i> [17] | 2015 | 0a | Asiáticos | 80 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F18 | 13% | 13% | 75% | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Pradhan <i>et al.</i> [26] | 2016 | 47.48±12.38 | 0a | 189 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F18 ^{VT} | 47.1% | 58.7% | 58.7% | 76.2% | F17 | 25.9% | 70.4% | 71.4% | 94.7% | |
| Qiu <i>et al.</i> [47] | 2018 | 23.1±4.1 | Asiáticos | 137 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F18 | 11.6% | 58.0% | 65.9% | 14.4% | F17 | 63.0% | 65.2% | 66.7% | 95.7% | |
| Harizman <i>et al.</i> [16] | 2005 | 46.1±13.6 | Caucasianos Africanos | 66 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F17 | 79.0% | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Sihota <i>et al.</i> [27] | 2008 | 45.52±15.0 | Asiáticos | 136 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F17 | 71.0% | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Larsson <i>et al.</i> [13] | 2011 | 10.1±3.0 | Caucasianos | 54 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F17 | 56.0% | 0a | 0a | 0a | 0a |
| Iester <i>et al.</i> [28] | 2011 | 0a | 0a | 226 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F17 | 12.4% | 0a | 59.1% | 0a | 0a |
| Nayak <i>et al.</i> [32] | 2012 | 47.2±15.7 | Caucasianos | 280 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F17 | 18.0% | 73% | 77.0% | 91.0% | |
| Chan <i>et al.</i> [29] | 2013 | 57.36±10.21 | Asiáticos | 11591 | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | 0a | F17 | 15.0% | 0a | 0a | 0a | 0a |

Tabela 4.1: Prevalências da regra ISNT e suas variantes em Retinografias, OCT e cSLO.

Capítulo 5 - Conclusão e trabalho futuro

Diversos estudos foram já apresentados sobre a temática da regra ISNT numa população normal. Para se efetuar as avaliações usam-se três metodologias imagiológicas, nomeadamente a retinografia, OCT e cSLO. Verifica-se além disso que dependendo da metodologia podem ser usados vários métodos de medição diferentes da regra ISNT e suas variantes. Como cada estudo usa uma população diferente, torna-se complicado efetuar uma comparação entre métodos. Até à data nenhum trabalho abordou as prevalências destes diferentes métodos numa mesma população normal. Definiram-se 30 formas diferentes de medir a regra ISNT e determinou-se qual a forma que apresenta a maior prevalência para a regra ISNT em cada uma das suas variantes, seguindo três critérios, **Divisões**, **Centragem** e **Eixo**.

Vários resultados importantes são retirados deste trabalho. Verificou-se que a forma de medir a regra ISNT em cada metodologia imagiológica não é a mesma. Uma das principais conclusões é que a forma normalmente usada para medir a regra ISNT em retinografias não é aquela que obtém a maior prevalência quando comparada com outras formas consideradas neste estudo. A maior parte dos estudos considera uma forma de avaliação centrada no disco ótico, largura de cada I,S,N e T medida por meridianos segundo uma orientação ortogonal. Este estudo verifica que a maior prevalência vem de uma forma de medida centrada no disco ótico, considerando quadrantes com divisões radiais de 90° e uma orientação de eixos ortogonal. Para a variante IST e IS as melhores prevalências são obtidas quando se considera formas de medição centradas no disco ótico ou num centro de massa definido pelo disco ótico e escavação. Os quadrantes vêm definidos segundo uma divisão radial de I(90°), S(90°), N(116°), T(64°) ou I(80°), S(80°), N(110°), T(90°), e tendo como referência o eixo F-CNO. Este estudo veio reforçar a conclusão que ao retirar o lado Nasal consegue-se um aumento significativo das prevalências, independentemente da forma usada para medir a variante IST e IS. Este resultado é importante já que estas duas variantes são as que têm demonstrado uma melhor capacidade de distinguir indivíduos normais de não-normais. [5] A regra ISNT parece ser demasiado restritiva justificando assim os baixos valores de prevalência. Isto faz com que a sua utilidade clínica seja limitada. A variante T exibe uma variabilidade de valores que a tornam ineficaz em prática clínica.

Pela primeira vez são apresentados os resultados da espessura da CFNR em três diâmetros diferentes (O1,O2,O3) para a regra ISNT e suas variantes. Fica evidente que os melhores resultados são conseguidos com O1 (mais perto da CNO). Além disso verifica-se a ordem de grandeza $O1 > O2 > O3$ em todas as regras.

Outra contribuição importante prende-se com a descrição da construção anatómica das estruturas que formam o border tissue. Em particular, as variações de obliquidade do border tissue e morfologia da CNO que ajudam a perceberem o porquê da subjetividade que os examinadores estão sujeitos quando estabelecem as delimitações do ANR em retinografias.

Apesar das contribuições deste trabalho, são identificados vários pontos possíveis de serem melhorados. Uma das limitações deste estudo é que aborda apenas prevalências das formas de medida. Isto implica que apesar de se saber qual a magnitude das formas de medidas, não sabemos como se correlacionam entre elas, nem com os valores de OCT. Um dos pontos futuros passa pelo estudo das taxas de cumprimento e concordância entre as formas de medição da regra em ANR e OCT, assim como considerar a influência de fatores como comprimento axial, sexo e tamanho do disco ótico. Outro ponto possível de ser melhorado é o tamanho e tipo da amostra. Seria importante considerar se os tipos de medição identificados como os tendo maior prevalência, obtinham os mesmos resultados noutros tipos de população como glaucomatosos e outras neurites óticas.

Este trabalho de investigação resultou numa apresentação em poster no Congresso Internacional de Optometria e Ciências da Visão 2018, com o título, Uma revisão sobre a aplicabilidade da regra ISNT (Apêndice J). Resultou também num Abstract submetido para o Congresso internacional EAEO conference (ROME2019), com o título, The ISNT rule: Differences between meridian-based and quadrant-based measurement methods in a normal population, com aceitação para apresentação oral (Apêndice I).

Bibliografia

- [1] Dave P, Shah J. Applicability of ISNT and IST rules to the retinal nerve fibre layer using spectral domain optical coherence tomography in early glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;. xi, 1, 2, 4, 5, 6, 16, 37
- [2] Harizman N, Oliveira C, Chiang A, Tello C, Marmor M, Ritch R, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Archives of Ophthalmology*. 2006;124(11):1579-1583. 1, 2, 16, 17, 34, 36, 37
- [3] Kaschke M, Donnerhacke KH, Rill MS. *Optical Devices in Ophthalmology and Optometry: Technology, Design Principles and Clinical Applications*; 2014. xi, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 34
- [4] Jonas JB, Gusek GC, Otto G, Naumann H. Optic Disc , Cup and Neuroretinal Rim Size , Configuration and Correlations in Normal Eyes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1988;29(7):1151-1158. xiv, 1, 2, 16, 17, 18, 33, 34, 36
- [5] Poon LYC, Solá-Del Valle D, Turalba AV, Falkenstein IA, Horsley M, Kim JH, et al. The ISNT Rule: How Often Does It Apply to Disc Photographs and Retinal Nerve Fiber Layer Measurements in the Normal Population? *American Journal of Ophthalmology*. 2017;184:19-27. xiv, 1, 2, 4, 15, 16, 17, 18, 22, 23, 25, 33, 34, 35, 36, 37, 39
- [6] Hwang YH, Kim YY. Application of the ISNT Rule to Neuroretinal Rim Thickness Determined Using Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *Journal of Glaucoma*. 2015;24(7):503-507. 1, 16, 35, 36, 37
- [7] Wang Y, Xu L, Jonas JB. Shape of the Neuroretinal Rim and its Correlations With Ocular and General Parameters in Adult Chinese: The Beijing Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2007;144(3):462 - 464. 1, 33, 35, 37
- [8] Jonas JB, Fernández MC, Stürmer J. Pattern of Glaucomatous Neuroretinal Rim Loss. *Ophthalmology*. 1993;100(1):63-68. 2, 13, 16
- [9] Pogrebniak AE, Wehrung B, Pogrebniak KL, Shetty RK, Crawford P. Violation of the ISNT rule in nonglaucomatous pediatric optic disc cupping. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(2):890-895. 2, 15, 16, 17, 33, 37
- [10] Morgan JE, Bourtsoukli I, Rajkumar KN, Ansari E, Cunliffe IA, North RV, et al. The accuracy of the inferior>superior>nasal>temporal neuroretinal rim area rule for

- diagnosing glaucomatous optic disc damage. *Ophthalmology*. 2012;119(4):723-730. 2, 16, 17, 34
- [11] Law SK, Kornmann HL, Nilforushan N, Moghimi S, Caprioli J. Evaluation of the IS rule to differentiate glaucomatous eyes from normal. *Journal of Glaucoma*. 2016;25(1):27-32. 2, 16, 17, 33, 35, 37
- [12] Moon J, Park KH, Kim DM, Kim SH. Factors Affecting ISNT Rule Satisfaction in Normal and Glaucomatous Eyes. *Korean journal of ophthalmology: KJO*. 2018;. 2, 16, 17, 18, 25, 33,37.
- [13] Alhadeff PA, De Moraes CG, Chen M, Raza AS, Ritch R, Hood DC. The Association between Clinical Features Seen on Fundus Photographs and Glaucomatous Damage Detected on Visual Fields and Optical Coherence Tomography Scans. *Journal of Glaucoma*. 2017;26(5):498- 504. xi, 2, 4, 5, 16, 33, 34, 37
- [14] Rao HL, Yadav RK, Addepalli UK, Begum VU, Senthil S, Choudhari NS, et al. The ISNT rule in glaucoma: Revisiting with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica*. 2015;93(3):e208-e213. 2, 4
- [15] Dave P, Jethani J, Shah J. Applicability of the ISNT and IST rules on retinal nerve fiber layer measurement on spectral-domain optical coherence tomography in normal Indian children. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;253(10):1795-1799. 2, 4, 16, 34, 37
- [16] Pradhan ZS, Braganza A, Abraham LM. Does the ISNT rule apply to the retinal nerve fiber layer? *Journal of Glaucoma*. 2016;25(1):e1-e4. 2, 4, 6, 16, 34, 35, 36, 37
- [17] Sihota R, Srinivasan G, Dada T, Gupta V, Ghate D, Sharma A. Is the ISNT rule violated in early primary open-angle glaucoma-a scanning laser tomography study. *Eye*. 2008;22(6):819-824. 2, 6, 16, 34, 37
- [18] Iester M, Bertolotto M, Recupero SM, Perdicchi A. The "ISNT rule" in healthy participant optic nerve head by confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Journal of Glaucoma*. 2011;20(6):350-354. 2, 6, 16, 34, 35, 37
- [19] Larsson E, Nuija E, Alm A. The optic nerve head assessed with HRT in 5-16-year-old normal children: Normal values, repeatability and interocular difference. *Acta Ophthalmologica*. 2011;89(8):755-758. xiv, 2, 6, 16, 17, 18, 25, 37

- [20] Chan EW, Liao J, Chao Ming Foo R, Loon SC, Aung T, Wong TY, et al. Diagnostic Performance of the ISNT Rule for Glaucoma Based on the Heidelberg Retinal Tomograph. *Translational Vision Science & Technology*. 2013;2(5):2. 2, 6, 16, 37
- [21] Li HK, Hubbard LD, Danis RP, Esquivel A, Florez-Arango JF, Krupinski EA. Monoscopic versus stereoscopic retinal photography for grading diabetic retinopathy severity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(6):3184-3192. 3
- [22] Eye Essentials: Ophthalmic Imaging. *Clinical and Experimental Optometry*. 2009;92(2):169-169. 3
- [23] Nayak NV, Berezina TL, Fechtner RD, Sinai MJ, Khouri AS. Effect of Age and Disc Size on Rim Order Rules by Heidelberg Retina Tomograph. *Journal of Glaucoma*. 2015;24(5):377-382. 6, 16, 18, 35, 36, 37
- [24] Gabriel NS. Three-Dimensional Optical Coherence Tomography Imaging of the Optic Nerve Head Thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy at UCL. 2011;. 6, 8
- [25] Reis ASC, Sharpe GP, Yang H, Nicolela MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2012;. xiii, 6, 8, 11, 12, 13
- [26] Sethi H, Dada T. Clinical Evaluation of Optic Nerve Head in Glaucoma. *Mastering the Tech of Glaucom* 2006;4(December):115-132. 7
- [27] Richard F Spaide LAY Kyoko Ohno-Matsui, editor. *Pathologic Myopia*. Springer-Verlag New York; 2014. xi, 8
- [28] Strouthidis NG, Yang H, Downs JC, Burgoyne CF. Comparison of clinical and three- dimensional histomorphometric optic disc margin anatomy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2009;50(5):2165-2174. xii, xiii, xiv, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 34
- [29] Allingham RR, Damji K, Freedman S, Moroi S, Rhee D. *Shields Textbook of Glaucoma*, 6th Edition. *Journal of Glaucoma*. 2011;. xii, 8
- [30] Downs JC, Yang H, Girkin C, Sakata L, Bellezza A, Thompson H, et al. Three-dimensional histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: Neural canal and subarachnoid space architecture. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2007;48(7):3195-3208. xii, 9

- [31] Reynolds JD, Olitsky SE. Pediatric retina. *Pediatric Retina*. 2011;p. 1-462. 9
- [32] Brucker AJ. Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2009;29(Supplement):S2-S4. 9
- [33] Muth DR, Hirneiß CW. Structure-function relationship between Bruch's membrane opening-based optic nerve head parameters and visual field defects in glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015;. 9
- [34] Tropical F, Amaz P. *Anatomia y Fisiologia del Aparato Ocular*. -;. 10
- [35] Birgit Lorenz FXB, editor. *Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2011. 10
- [36] Strouthidis NG, Grimm J, Williams GA, Cull GA, Wilson DJ, Burgoyne CF. A comparison of optic nerve head morphology viewed by spectral domain optical coherence tomography and by serial histology. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(3):1464-1474. 10, 15
- [37] Sethi H, Dada T. Clinical Evaluation of Optic Nerve Head in Glaucoma. *Mastering the Tech of Glaucoma Diag &* 2006;4(December):115-132. 14
- [38] Campbell JL, Spalding aJ, Mir Fa, Birch J. Doctors and the assessment of clinical photographs- does colour blindness matter? *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 1999;49(443):459-461. 15
- [39] Dain S. Color changes in cyanosis and the significance of congenital dichromasy and lighting. *Color Research and Application*. 2007;p. 428-432. 15
- [40] Dain SJ. Recognition of simulated cyanosis by color-vision-normal and color-vision-deficient subjects. *J Opt Soc Am A*. 2014 Apr;31(4):A303-A306. 15
- [41] Pramanik T, Khatiwada B, Pandit R. Color vision deficiency among a group of students of health sciences. *Nepal Medical College journal*. 2012;. 15
- [42] Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head; 1999. 16, 17
- [43] Lundmark PO, Skjöld GB, Nævdal Pa, Volden OK, Belgum M. Use of the ISNT rule for optic disc evaluation in 40 to 79 year old patients seen in optometric practice. *Scandinavian Journal of Optometry and Visual Science*. 2010;3(1):16-22. xiv, 16, 17, 18, 21, 25, 33, 37

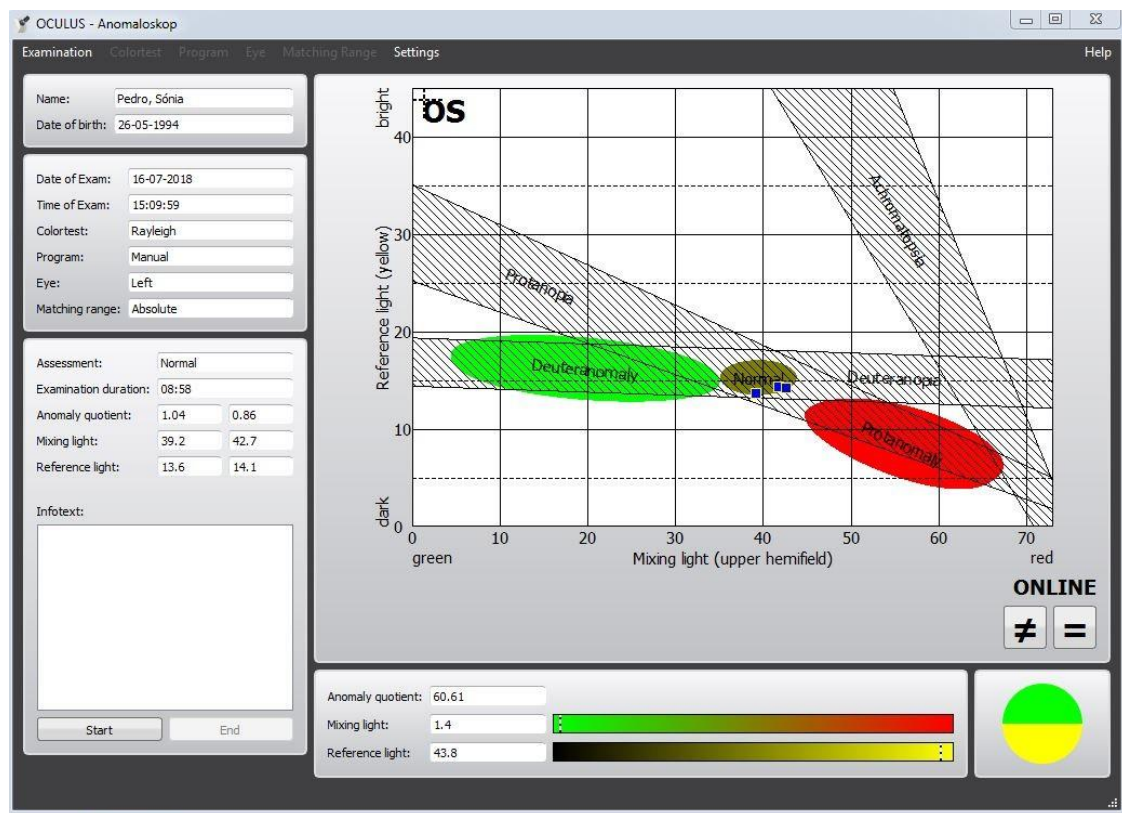
- [44] Qiu K, Wang G, Lu X, Zhang R, Sun L, Zhang M. Application of the ISNT rules on retinal nerve fibre layer thickness and neuroretinal rim area in healthy myopic eyes. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96(2):161-167. 16, 18, 25, 34, 35, 36, 37
- [45] Varma R, Skaf M, Barron E. Retinal nerve fiber layer thickness in normal human eyes. *Ophthalmology*. 1996;103(12):2114-2119. 16, 33
- [46] Dichtl A, Jonas JB, Naumann GOH. Retinal nerve fiber layer thickness in human eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1999 May;237(6):474-479. 16, 33
- [47] Reis AS, Toren A, Nicoleta MT. Clinical Optic Disc Evaluation in Glaucoma. *European Ophthalmic Review*. 2012;06(02):92. 17, 34
- [48] Pol CVD. *Basic Anatomy and Physiology of the Human*. BASIC ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE HUMAN Muscle, Ciliary. 2003:chapter 6 pg238-246. 17
- [49] Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, Hitchings RA. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: Its value in the assessment of the glaucoma suspect. *British Journal of Ophthalmology*. 1998;. xiv, 17, 18, 25
- [50] Gmeiner JMD, Schrems WA, Mardin CY, Laemmer R, Kruse FE, Schrems-Hoesl LM. Comparison of bruch's membrane opening minimum rim width and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in early glaucoma assessment. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2016;57(9Special Issue):OCT575-OCT584. xiv, 17, 18, 25
- [51] Danthurebandara VM, Sharpe GP, Hutchison DM, Denniss J, Nicoleta MT, Mckendrick AM, et al. The University of Bradford Institutional Repository Enhanced Structure - Function Relationship in Glaucoma With an Anatomically and Geometrically Accurate Neuroretinal Rim Measurement. 2015;p. 98-105. xiv, 17, 18, 25
- [52] Dhubhghaill SN, Rozema JJ, Jongenelen S, Hidalgo IR, Zakaria N, Tassignon MJ. Normative values for corneal densitometry analysis by scheimpflug optical assessment. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2013;. 21

Anexo(s)

Anexo I

Resultados do Anomaloscópio examinador 1

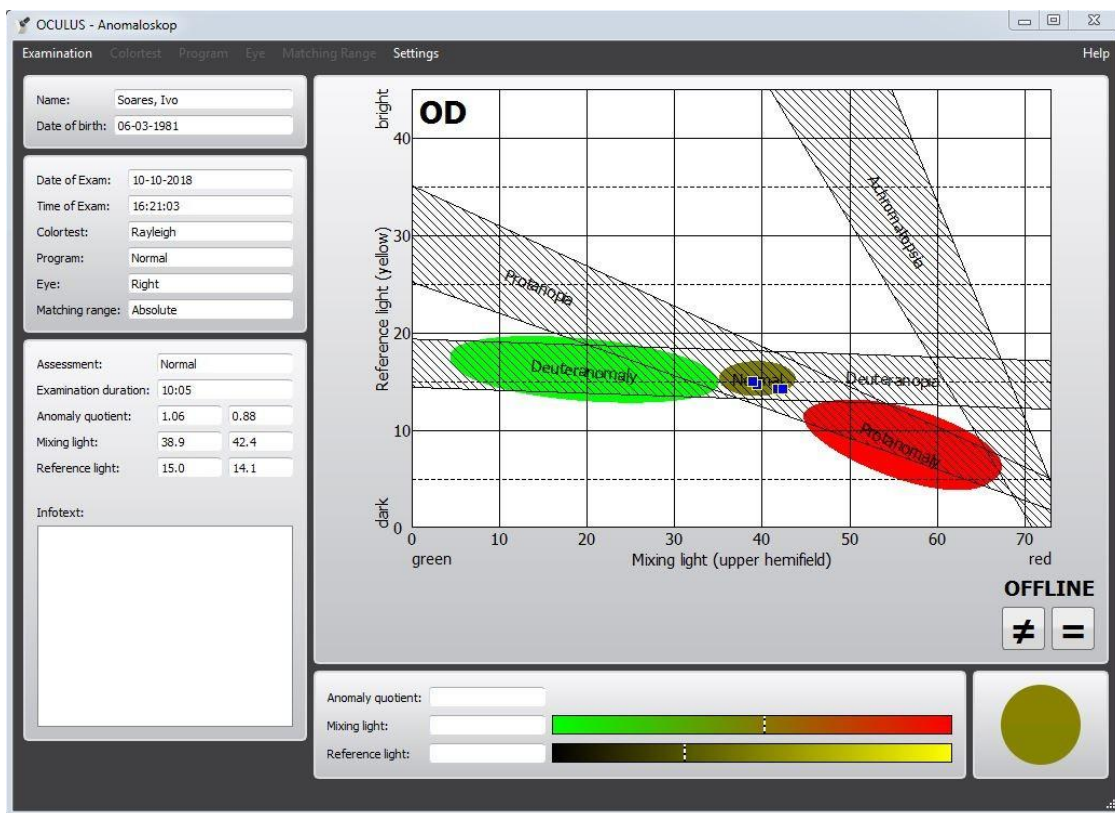
Estudo da regra ISNT numa população normal



Anexo II

Resultados do Anomaloscópio examinador 2

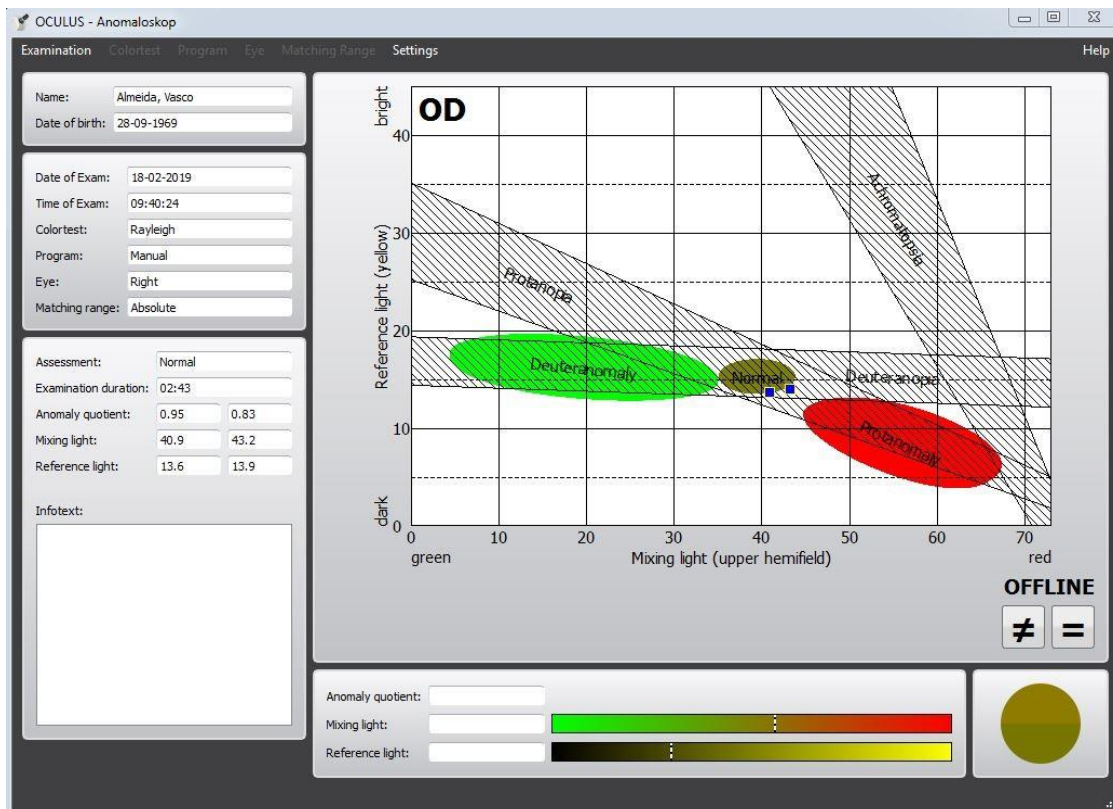
Estudo da regra ISNT numa população normal



Anexo III

Resultados do Anomaloscópio examinador 3

Estudo da regra ISNT numa população normal



Anexo IV

Carta explicativa ao participante do estudo



CARTA EXPLICATIVA AO PARTICIPANTE DO ESTUDO

“Estudo da regra ISNT em retinografias e na camada das fibras nervosas retinianas numa população normal.”

Este estudo consiste numa avaliação pormenorizada do disco ótico numa população normal. Serão realizados vários testes tais como Historial clínico, Acuidade Visual, Aberrometria, Campos visuais, Pentacam, Biometria, Tonometria, Retinografia e OCT.

Os testes referidos anteriormente são testes complementares em Optometria e Oftalmologia, quando feitos em centros clínicos têm custos bastante elevados. O conjunto de testes que se pretende fazer corresponde ao melhor potencial de identificação de patologias e confere uma avaliação completa a nível visual.

No decorrer do estudo quando e se detetado alguma anomalia será devidamente informado por um dos responsáveis do estudo e corretamente encaminhado para um profissional se assim for necessário.

A participação no estudo será dividida em 2 sessões realizadas no *Centro Clínico e Experimental em Ciências da Visão* e nos *Laboratórios de Ciências da Visão do Ubimedical*, em dia e hora a combinar.

Obrigado.

Anexo V

Consentimento informado

Estudo da regra ISNT numa população normal

CARTA EXPLICATIVA AO PARTICIPANTE DO ESTUDO

“Estudo da regra ISNT em retinografias e na camada das fibras nervosas retinianas numa população normal.”

Exmo. Sr (a)., Vimos por este meio solicitar a sua participação no estudo “Estudo da regra ISNT em retinografias e na camada das fibras nervosas retinianas numa população normal”.

Para a realização do estudo será necessário fazer um exame optométrico que incluirá: Historial clínico, Acuidade Visual, Aberrometria, Campos visuais, Pentacam, Biometria, Biomicroscopia, Tonometria, Retinografia e OCT.

Informamos V.Exa que os testes a efetuar são indolores, não invasivos, sem riscos nem complicações para o participante. Todos os dados recolhidos serão armazenados de forma codificada para garantia da sua confidencialidade.

A recolha e análise dos dados será feita pela aluna de Mestrado em Optometria e Ciências da Visão, Sónia Pedro, sob a orientação dos docentes Ivo Soares e Vasco Almeida.

Agradecemos a sua participação no estudo e informamos que poderá desistir do mesmo sempre que julgar estar desconfortável ou por qualquer outro motivo.

-

----- ✂ -----

CONSENTIMENTO LIVRE, INFORMADO E ESCLARECIDO

Eu, _____, aceito participar no estudo “Estudo da regra ISNT em retinografias e na camada das fibras nervosas retinianas numa população normal.” Fui informado que poderei desistir do estudo sempre que for esta a minha decisão, sem que daí resulte repercussões negativas.

, _____ de _____ de 20

Assinatura:

Anexo VI

Parecer da comissão de ética



Comissão de Ética
Universidade da Beira Interior

comissaodeetica@ubi.pt
Convento de Santo António
6201-001 Covilhã | Portugal

Parecer relativo ao processo n.º CE-UBI-Pj-2018-054: ID780

Na sua reunião de 9 de outubro de 2018 a Comissão de Ética apreciou a documentação científica submetida referente ao pedido de parecer do projeto **“Estudo da regra ISNT em retinografias e na camada das fibras nervosas retinianas numa população normal”** do proponente **Ivo Miguel da Fonseca Gravito Soares**, a que atribuiu o código n.º CE-UBI-Pj-2018-054: ID780.

Na sua análise não identificou matéria que ofenda os princípios éticos e morais sendo de parecer que o estudo em causa pode ser aprovado.

Covilhã e UBI, 10 de outubro de 2018.

O Presidente da Comissão de Ética

Professor Doutor José António Martinez Souto de Oliveira

Professor Catedrático

Anexo VII

Ficha de registro

Estudo da regra ISNT numa população normal



Ref.: -

| | | |
|--|------------------------|--------------|
| Nome: | Idade: | Raça: |
| Historial clínico: | Acuidade Visual | |
| | OD: _____ | |
| | OE: _____ | |
| Retinografia <input type="checkbox"/> Monoscópicas <input type="checkbox"/> Estereoscópicas <input type="checkbox"/> Panorâmica | Observações: | |
| OCT Qualidade ≥ 25 <input type="checkbox"/> | Observações: | |
| Pentacam OD <input type="checkbox"/> OE <input type="checkbox"/> Curvatura: _____ Diâmetro Corneal: _____ | Observações: | |
| Aberrometria OD: OE: | Observações: | |
| Campos visuais OD <input type="checkbox"/> OE <input type="checkbox"/> | Observações: | |
| Biometria OD <input type="checkbox"/> OE <input type="checkbox"/> | Observações: | |
| Tonometria OD: _____ OE: _____ Horas: _____ | Observações: | |

Anexo VIII

EAOO Annual Conference ROME 2019

Estudo da regra ISNT numa população normal

The ISNT rule: Differences between meridian-based and quadrants-based measurement methods in a normal population.

Ivo Soares^{1,2}, Sónia Pedro^{1,2}, Vasco M. N. de Almeida^{1,2}

¹University of Beira Interior, Department of Physics, 6200-001 Covilhã, Portugal.

²University of Beira Interior, Department of Physics, Clinical and Experimental Centre in Vision Science, 6200-001 Covilhã, Portugal.

Contact information: isoares@ubi.pt

Purpose:

In normal subjects, the neuroretinal ring width is considered to follow a pattern known as ISNT rule.

Specifically, the lower width(I) is the widest, followed by the superior width(S), then the nasal width(N), and finally the temporal width(T). Other variants were proposed (IST, IS, and T). The validity of these rules in a normal population exhibits a great variability. Furthermore, two different measuring methods are considered in the literature, designated by meridian-based and quadrants-based (Figure 1). The comparison of these methods was never performed in the same population.

This work aims to measure the ISNT rule and its variants using the two methods and compare them with previously published works. The inter-method and CFNR thickness agreement are also analyzed.

Methods:

Total of 69 digital stereoscopic fundus images from normal subjects were enrolled in this study. All subjects underwent OCT imaging with the peripapillary CFNR circle scan of 3.5mm in diameter.

Cup and disc boundaries were labelled for each stereoscopic image by three different observers. The neuroretinal area was divided into meridian-based (F1) and quadrants-based (F2) (Figure 1).

The statistical analyses were performed using SPSS software version 20.0. The frequency of the ISNT rule and its variants was analyzed. Kappa statistics was used to evaluate inter-methods and CFNR thickness agreement.

Results:

For the ISNT rule F1 and F2 are valid for 7.25% and 1.45% of rim assessments respectively, and 50.72% for CFNR measurements.

Removal of the nasal component improves the F1 and F2 validity, with 39.13% and 52.17% respectively. The F1 and F2 methods do not have a significant agreement in the ISNT

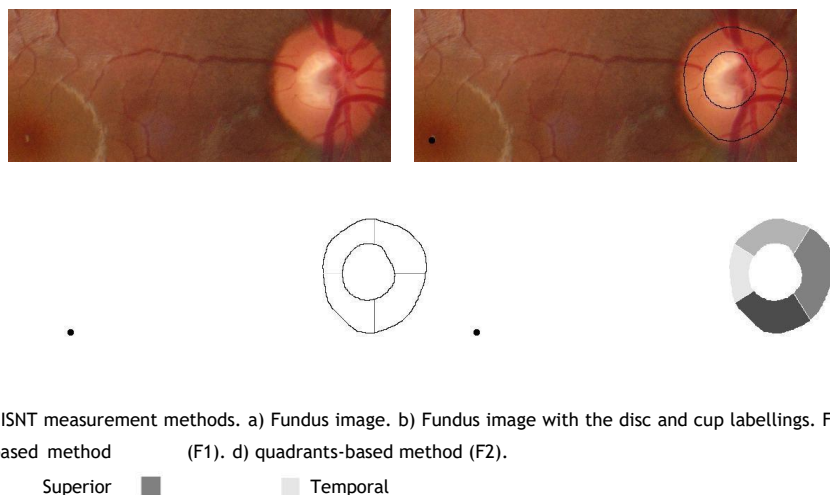


Figure 1. Example of the ISNT measurement methods. a) Fundus image. b) Fundus image with the disc and cup labellings. Fovea is labelled with a black dot. c) Meridians-based method (F1). d) quadrants-based method (F2).

Inferior ■ Nasal ■ Superior ■ Temporal

Estudo da regra ISNT numa população normal

| Methods | F1 | | | | | F2 | | |
|---------|-----------------|-------------------|-------------|-------------|--------|-----------------|-------------|---------|
| | Harizman et al. | Pogrebniak et al. | Moon et al. | Poon et al. | Our | Lundmark et al. | Wang et al. | Our |
| ISNT | 79.00% | 73.00% | 76.60% | 37.00% | 7.25% | 47.46% | 52.00% | 1.45% |
| IST | --- | --- | --- | 70.9% | 39.13% | --- | --- | 52.17% |
| IS | --- | --- | --- | 76.4% | 52.17% | --- | --- | 52.17% |
| T | --- | --- | --- | 82.6% | 47.83% | --- | --- | 100.00% |

Table 1. Validity of ISNT rule and its variants for several different works for a normal population. F1 refers to the meridian-based method. F2 refers to the quadrants-based method.

| OCT | F1 vs. F2 | | F1 vs. OCT | | F2 vs. OCT | |
|--------|-----------|---------|------------|---------|------------|---------|
| | Kappa | P-value | Kappa | P-value | Kappa | P-value |
| 50.72% | 0 | 0.78 | 0 | 0.32 | 0 | 0.67 |
| 66.66% | 0.512 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 66.66% | 0.768 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0.61 |
| 68.11% | --- | --- | --- | --- | 0 | 0.61 |

Table 2. Kappa statistics for Inter-test agreement between the two measurement methods and CFNR thickness.

Anexo IX

Poster CIOCV 2018

Uma revisão sobre a aplicabilidade da regra ISNT

Sónia Pedro (sonia-ff@hotmail.com)¹, Vasco M. N. de Almeida¹, Ivo Soares¹

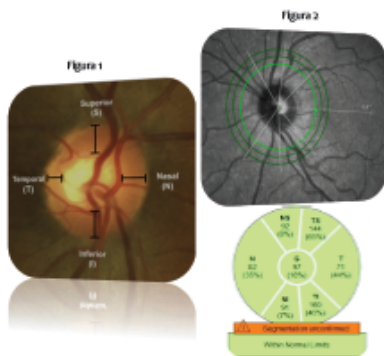
¹Departamento de Física, Universidade da Beira Interior, 6201-001 Covilhã, Portugal

Objetivo

- Rever o estado da arte da regra ISNT quando aplicada em retinografias e OCT numa população normal.

Introdução

- O glaucoma é uma neuropatia ótica progressiva associada a danos estruturais na cabeça do nervo ótico (CNO).
- A regra ISNT é uma das principais métricas clínicas na avaliação de alterações morfológicas da CNO.
- Existem duas variantes da regra ISNT :
 - Baseada na largura do bordo do anel neuroretiniano [1], Bordo Inferior (I) > Bordo superior (S) > Bordo nasal (N) > Bordo temporal (T). (Ver Figura 1).
 - Com o mesmo padrão I>S>N>T, mas baseada na espessura da camada das fibras nervosas da retina (CFNR). (Ver Figura 2).
- A validade da regra ISNT é classificada através de χ^2 .



Resultados obtidos para a regra ISNT

| Autor | Ano | Nº de participantes | % da regra ISNT | % da regra IST | Retino-estereoscópicas | monoscópicas |
|------------------------|------|---------------------|-----------------|----------------|------------------------|--------------|
| Jonas et al.* [2] | 1988 | 319 | — | — | ✓ | |
| Harizman et al. [3] | 2006 | 66 | 79.00 | — | ✓ | |
| Wang et al.* [3] | 2007 | 92 Olhos | 52.00 | — | | ✓ |
| Pogrebniak et al.* [3] | 2009 | 48 Olhos | 73.00 | — | | ✓ |
| Morgan et al.* [3] | 2012 | 51 | — | — | ✓ | |
| Law et al.** | 2016 | 110 Olhos | Se 85% E=66% | 79.40 | ✓ | |
| Moon et al. | 2017 | 77 | 76.60 | — | | ✓ |
| Poon et al.* [1] | 2017 | 110 | 37.00 | 70.90 | | ✓ |
| Alhadeff et al. | 2017 | 62 | 95.00 | — | ✓ | |



- * * O bordo externo do anel neuroretiniano foi definido como o bordo interno do anel de Elschnig. * O bordo interno do anel neuroretiniano foi definido a partir da posição de vasos sanguíneos que saem do nervo ótico.
- ** * O bordo externo do anel neuroretiniano foi definido pelo bordo externo do disco ótico. * O bordo interno do anel neuroretiniano foi definido pelo bordo interno da escavação.
- S- Sensibilidade I- Especificidade

| Autor | Ano | Nº de Participantes | % da Regra ISNT | % da Regra IST |
|--------------------|------|---------------------|-----------------|----------------|
| Sihota et al. [3] | 2007 | 136 olhos | 71.00 | — |
| Lester et al. [3] | 2011 | 226 olhos | 12.44 | — |
| Larsson et al. [3] | 2011 | 56 | 56.00 | — |
| Dave et al. | 2015 | 135 | 23.80 | — |
| Nayak et al. [3] | 2015 | 280 | 18.00 | 73.00 |
| Dave et al. | 2015 | 80 olhos | 55.0 | 60.00 |
| Hwang et al. | 2015 | 80 olhos | 13.00 | — |
| Pradhan et al. | 2016 | 189 olhos | 47.10 | 58.70 |
| Poon et al. [1] | 2017 | 110 | 43.80 | 70.90 |

Métodos mais comuns para a avaliação do disco ótico e da camada das fibras nervosas retinianas

| | Vantagens | Desvantagens |
|-------------------------------|--|--|
| Oftalmoscopia direta | <ul style="list-style-type: none"> Fácil manuseio. Midríase dispensável. | <ul style="list-style-type: none"> Pouca percepção de profundidade. Pequena área examinada. |
| Retinografias monoscópicas | <ul style="list-style-type: none"> Visualização de toda a retina. Concordância interobservador semelhante a retinografias estereoscópicas. | <ul style="list-style-type: none"> Pouca percepção de profundidade. |
| Retinografias estereoscópicas | <ul style="list-style-type: none"> Visualização de toda a retina. Percepção de profundidade. | <ul style="list-style-type: none"> Tempo de aquisição demorado, já que é necessário adaptação ao escuro entre cada aquisição. |
| Biomicroscopia Com Volk | <ul style="list-style-type: none"> Percepção de profundidade. Grande aumento das imagens. Estudo da periferia retiniana. | <ul style="list-style-type: none"> Domínio da técnica exigente. Imagem invertida. |
| OCT | <ul style="list-style-type: none"> Boa reprodutibilidade. Forte deteção e monitorização da progressão do glaucoma. | <ul style="list-style-type: none"> Exige uma boa qualidade de imagem na aquisição. |
| GDx | <ul style="list-style-type: none"> Alta sensibilidade e especificidade na interpretação das medidas. | <ul style="list-style-type: none"> Menos sensível para a deteção de perda regional de CFNR nos quadrantes nasais e temporais. |

Conclusões

- Não existe concordância da regra ISNT em retinografias e OCT.
- O OCT oferece maior reprodutibilidade.
- Fatores como idade, raça, ametropias e comprimento axial ocular têm maior influência na medida da regra ISNT (retinografias e CNFR).
- Em retinografias, a medição com base no bordo interno de Elschnig oferece a maior precisão.
- O lado nasal da CNO é mais difícil de avaliar → A variante IST é a mais precisa.
- Futuramente, deve-se correlacionar retinografias estereoscópicas e OCT.

Bibliografia

- *The ISNT Rule: How Often Does It Apply to Disc Photographs and Retinal Nerve Fiber Layer Measurements in the Normal Population? Poon, Linda Yi-Chieh et al. American Journal of Ophthalmology, 2017, Volume 184, 19 - 27.
- 2-Jonas JB, Quack GC, Otto G, Nazzaman H. Optic Disc, Cup and Neuroretinal Rim Size, Configuration and Correlations in Normal Eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988;29(7):1151-8.
- 3- Nayak N V, Bezzina TL, Fichter ED, Sitai MJ, Khouri AS. Effect of age and disc size on rim order index by Heidelberg Retina Tomograph. J Glaucoma. 2015;24(5):377-82.